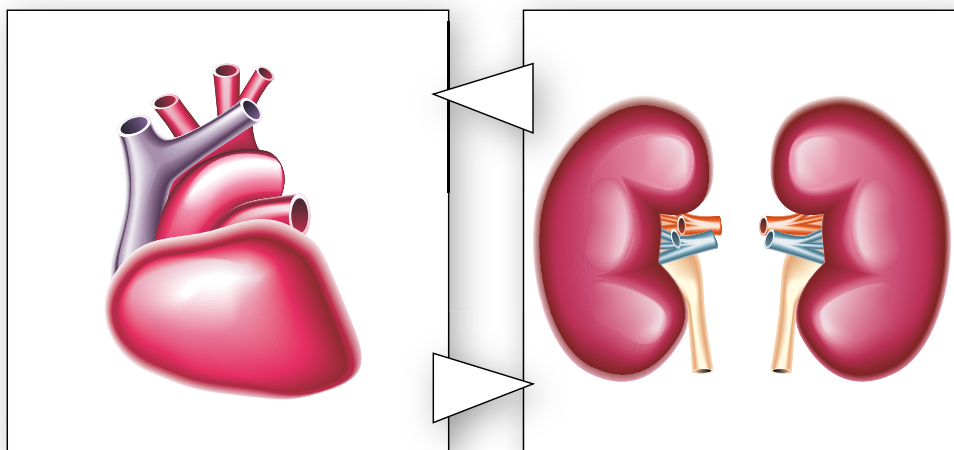


LA SINDROME CARDIO-RENALE

Giovanni Stirati



Esistono importanti interazioni tra cardiopatie e nefropatie. Si tratta di interazioni bidirezionali, dal momento che la disfunzione, acuta o cronica del cuore o dei reni, può indurre disfunzione acuta o cronica nell'altro organo.

Il termine sindrome cardio-renale (SCR) definisce le strette correlazioni clinico-patologiche tra patologia cardiovascolare e patologia renale. Nel 2004 un rapporto del National Heart, Lung and Blood Institute ha definito la SCR come una condizione in cui la terapia per migliorare i sintomi dello scompenso cardiaco, è limitata dalla riduzione del filtrato glomerulare (FG).

L'importanza clinica delle correlazioni rene-apparato cardio vascolare è dimostrata da queste osservazioni ⁽¹⁾:

- la mortalità è aumentata nei pazienti con scompenso cardiaco acuto che presentano un'importante riduzione del FG.
- i pazienti con SCR con insufficienza ventricolare cronica presentano un aumentato rischio di malattia aterosclerotica cardio-vascolare e scompenso cardiaco (mortalità di circa il 50% nei nefropatici cronici).
- le malattie sistemiche possono provocare un

simultaneo interessamento renale e cardiaco.

Le possibili interazioni hanno portato alla seguente classificazione ⁽²⁾.

Tipo 1 - SCR acuta. La insufficienza cardiaca acuta provoca un danno renale acuto (in precedenza era definita insufficienza renale acuta).

Tipo 2 - SCR cronica. La disfunzione cardiaca cronica (per es. lo scompenso cardiaco cronico) provoca una nefropatia cronica (in precedenza era definita *insufficienza renale cronica*).

Tipo 3 - S.nefrocardiaca acuta. L'improvviso e primitivo peggioramento della funzione renale (per es. la ischemia renale o la glomerulonefrite) provoca disfunzione cardiaca acuta (scompenso cardiaco acuto, cardiomiopatia uremica secondaria a insufficienza renale acuta (IRA)).

Tipo 4 - S.nefrocardiaca cronica. La nefropatia cronica primitiva contribuisce alla disfunzione cardiaca (ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e scompenso cardiaco secondari a insufficienza renale cronica (IRC), coronaropatie, aritmie). Nei pazienti affetti da questo tipo di SCR, il rischio di mortalità per infarto miocardio e morte improvvisa è 10 volte superiore a quello dei pazienti di pari età.

Tipo 5 - Malattie sistemiche acute o croniche

(sepsi, vasculiti, diabete mellito, collagenopatie) provocano disfunzioni in entrambi gli organi: rene e cuore.

FISIOPATOLOGIA DELLA SCR ^(1,3).

Nel Tipo 1 si tratta di fattori emodinamici associati alla patologia cardiaca:

- Ischemia renale acuta (sindrome coronaria acuta, complicazioni post cardiocirurgia). (vedi di seguito).
- Fattori patogenetici non ischemici (patologia valvolare cardiaca, embolia polmonare massiva).
- Eventuali fattori iatrogeni (Metformin, farmaci antineoplastici che provocano grave iperuricemia, alcuni antibiotici, ACEI o sartanici, FANS).

Nel Tipo 2 è necessario che l'alterazione cardiaca e la IRC siano contemporaneamente presenti e che il danno cardiaco influisca sulla progressione della IRC.

- Ipoperfusione del parenchima renale e congestione venosa. (vedi di seguito).
- Attivazione neuro-ormonale. (vedi di seguito).
- Episodi di recente scompenso cardiaco.

La IRC comporta uno stato infiammatorio che libera citochine e provoca un rimodellamento del ventricolo sinistro (ipertrofia).

Nel Tipo 3 il deficit acuto della funzione renale può aversi per somministrazione di mezzo di contrasto, farmaci, interventi chirurgici importanti, cardiocirurgia, glomerulonefrite, rabdomiolisi, pielonefrite acuta, uropatia post-ostruttiva. Per gli adattamenti neuro ormonali (vedi di seguito).

L'IRA che si determina segue vie immunitarie con liberazione di linfocine e citochine, acidosi metabolica, iperfosforemia, iperpotassiemia (aritmie), ipertensione arteriosa, mentre il danno cardiaco può arrivare alla cardiomiopatia dilatativa, con sovraccarico di volume (prognosi infausta).

Nel Tipo 4 si attivano i meccanismi neuro ormonali (vedi di seguito), mentre emergono il danno ateromasico, le calcificazioni vascolari e cardiache, la IVS (con possibilità di morte improvvisa), l'iperparatiroidismo secondario e la produzione di Galectina-3, sintetizzata dai macro-

fagi, che si lega ai fibroblasti cardiaci, incrementando la produzione di collagene.

È importante anche, dal punto di vista patogenetico, l'aumento del FG 23 (Fibroblast Growth Factor), di cui sono note le proprietà fosforiche e la capacità di bloccare la sintesi di vitamina D, oltre che di provocare IVS (Ipertrofia Ventricolare Sinistra) in risposta alla iperfosforemia.

Nel Tipo 5 l'impegno cardio-renale compare acutamente in una serie di condizioni cliniche (shock settico, collagenopatie, intossicazione da farmaci, intossicazione da droghe pesanti ecc.), in un tempo variabile da poche a molte ore, fino a qualche mese.

ADATTAMENTI NEURO-ORMONALI

La ridotta funzione ventricolare sinistra porta a riduzione della gittata sistolica, iporiempimento arterioso, elevata pressione atriale, congestione venosa e dilatazione secondaria del ventricolo destro. Questi effetti portano a loro volta a compensi neuro-ormonali, quali attivazione del sistema nervoso simpatico e del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA), aumentata secrezione di ormone antidiuretico e di Endotelina-1.

L'attivazione di questi sistemi porta a ritenzione di sodio e acqua e vasocostrizione sistemica. Si tratta di compensi che preservano la perfusione di organi vitali (cuore, cervello), ma peggiorano la perfusione renale e inducono tachicardia (adattamenti impropri). Tali adattamenti comportano uno sproporzionato riassorbimento di urea (alterato rapporto BUN/Creat) e superano l'effetto vasodilatatore e natriuretico del peptide atriale, dell'ossido nitrico e delle prostaglandine.

RIDOTTA PERFUSIONE RENALE

Una riduzione del FG è sempre presente nello scompenso acuto e può rendere ragione della scarsa sensibilità ai diuretici dell'ansa.

PREVALENZA

Lo scompenso cardiaco è spesso associato a una riduzione del FG. Un danno renale moderato-grave (clearance creatinina minore di 60 ml/min) è presente nel 30-60% dei casi. Inoltre i pazienti

che vengono curati per scompenso acuto o cronico presentano una riduzione della clearance della creatinina che corrisponde ai criteri diagnostici del Tipo 1-2.

Rappresentano fattori di rischio il diabete mellito, la creatininemia basale elevata (maggiore di 1,5 mg/dl), l'ipertensione arteriosa non controllata e un precedente episodio di scompenso cardiaco.

DIAGNOSI

Importanti sussidi diagnostici sono di seguito riportati.

- **L'ecografia renale** che dà notizie sulle dimensioni renali (conservate nel Tipo 1), l'ecogenicità e il rapporto cortico/midollare.
- **L'ecocardiogramma** che documenta lo stato cardiaco.
- **L'esame urine** che può far rilevare i segni di una nefropatia preesistente (proteinuria, ematuria e cilindruria in caso di glomerulonefrite).
- **Il dosaggio spot della sodiuria** che, in caso di IRA, risulta superiore a 20 mEq/l.
- **Il quadro ematochimico dell'IRA o della IRC**
- **Il quadro ematochimico dell'attivazione del SN simpatico e del RAAS**
- **La creatininemia**, tenendo presenti, per il calcolo della clearance della creatinina la stabilità della stessa creatininemia, l'età e lo stato di trofismo del paziente. A questo scopo si può preferire il dosaggio della Cistatina C.
- **L'esame ecocolordoppler dei vasi renali.**

li. Nel Tipo 1 il flusso ematico intrarenale è normale mentre si documenta un incremento bilaterale dell'indice di resistenza (IR).

- **Il marcatore NGAL (Neutrophil Gelatine Associated Lipocalyn)** (espressione di danno dei miocardiociti e dei tubuli renali).

PROGNOSI

La prognosi è sfavorevole nel 30-60% dei casi, se si osserva riduzione del FG (< 60ml/min), specie se tale riduzione compare durante la terapia dello scompenso acuto. La terapia diuretica, se efficace, migliora la prognosi.

TERAPIA

I diuretici dell'ansa sono indicati nei limiti e con le dosi imposti dai valori di FG. Non esistono terapie per migliorare l'FG, tranne la terapia dello scompenso acuto (in questi casi l'IRA è reversibile).

I *vasodilatatori*, quali i nitrati e la nesiritide (fattore natriuretico atriale, cerebrale, ricombinante) e i farmaci inotropi (dopamina) hanno efficacia limitata.

L'*ultrafiltrazione* ha indicazione nei casi di inefficacia dei diuretici, così come la CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy).

Costituisce terapia ancora sperimentale l'impiego del *Tolvaptan* (antagonista recettoriale della vasopressina).

Nel Tipo 5 la terapia coincide con quella della malattia di fondo che provoca la IRC. ■

Bibliografia essenziale

1. Kiernan M.S. e coll.: Cardiorenal Syndrome: definition, prevalence and pathophysiology. Uptodate 2015.
2. Ronco C.: The cardiorenal syndrome basis and common ground in multidisciplinary patient-oriented therapy. *Cardiorenal Medicine* 1(1)3-4, 2011
3. Di Lullo L. e coll. : Fisiopatologia e diagnosi della sindrome cardio-renale: stato dell'arte e prospettive future. *Giornale italiano di nefrologia* 2013.

Il prof. Giovanni Stirati, medico chirurgo, specialista in Nefrologia, è responsabile del Servizio di Nefrologia.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641