

L'asse cardio-renale: evidenze fisiopatologiche ed implicazioni cliniche

cap 1 Cardio-renal axis: pathophysiological evidences and clinical implications

L. Di Lullo¹, C. Ronco²

¹ U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "L. Parodi – Delfino", Colleferro

² International Renal Research Institute, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza



L. Di Lullo

ABSTRACT

In accordo con la definizione proposta dalla Consensus Conference del gruppo di lavoro sull'adeguatezza della dose dialitica nel paziente con danno renale acuto ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), il termine di sindrome cardiorenale è stato proposto per identificare quelle condizioni cliniche caratterizzate dalla presenza di patologia cardiovascolare e renale spesso sovrapponibili tra loro. La sindrome cardiorenale di tipo 1 (sindrome cardiorenale acuta, SCR – 1) si caratterizza per la presenza di una condizione di scompenso cardiaco acuto che conduce a danno renale acuto (AKI, acute kidney injury), mentre la sindrome cardiorenale di tipo 2 (sindrome cardiorenale cronica, SCR – 2), si sviluppa nel contesto di una insufficienza cardiaca ad andamento cronico. La sindrome cardiorenale di tipo 3 (sindrome renocardiaca acuta, SCR – 3) si riferisce alla condizione clinica caratterizzata dalla presenza di patologia cardiovascolare legata ad un danno renale acuto, mentre la sindrome cardiorenale di tipo 4 (sindrome renocardiaca cronica, SCR – 4) comprende tutte le alterazioni di natura cardiovascolare presenti nel paziente con malattia renale cronica. Infine, la sindrome cardiorenale di tipo 5 (SCR – 5) risulta di difficile collocazione nosologica e, sostanzialmente comprende tutte quelle patologie sistemiche (sepsi, sindrome epato – renale) nelle quali il coinvolgimento cardio – renale non presenta un preciso ordine cronologico.

Parole chiave: sindrome cardiorenale, scompenso cardiaco, danno renale acuto, malattia renale cronica

ABSTRACT

According to the recent definition proposed by the Consensus conference on Acute Dialysis Quality Initiative Group, the term cardio-renal syndrome (CRS) has been used to define different clinical conditions in which heart and kidney dysfunction overlap.

Type 1 CRS (acute cardio- renal syndrome) is characterized by acute worsening of cardiac function leading to AKI in the setting of active cardiac disease such as ADHF, while type – 2 CRS occurs in a setting of chronic heart disease.

Type 3 CRS is closely link to acute kidney injury (AKI), while type 4 represent cardiovascular involvement in chronic kidney disease (CKD) patients.

Type 5 CRS represent cardiac and renal involvement in several diseases such as sepsis, hepato – renal syndrome and immune – mediated diseases.

Keywords: Cardiorenal syndrome, heart failure, chronic kidney disease, acute kidney injury

INTRODUZIONE

In accordo alla definizione proposta dall' ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative Group) (1), il termine di Sindrome cardio – renale è stato impiegato per definire quelle condizioni cliniche nelle quali vi è sovrapposizione di diverse condizioni cliniche in grado di influenzare, in tempi e modalità diversi, sia il rene che l'apparato cardiovascolare. La classificazione della Sindrome cardio – renale proposta dalla Consensus Conference si propone di dividere il grande gruppo delle sindromi cardio – renali in due grandi categorie: quello delle sindromi cardio – renali e quello delle sindromi reno – cardiache in base al primum movens della patologia, sia esso cardiaco ovvero renale. Un caso a parte è quello rappresentato dalla SCR di tipo 5 che, in genere, si accompagna a patologie sistemiche (sepsi, collagenopatie, sindrome epato – renale) e nella quale il coinvolgimento cardio – renale risulta essere sostanzialmente simultaneo (tabella 1).

Di seguito verrà descritto il rapporto biunivoco esistente tra cuore e rene nel caso di un primum movens di natura cardiaca, sia esso acuto ovvero cronico (figura 1).

Rapporto biunivoco dell'interazione cardio - renale

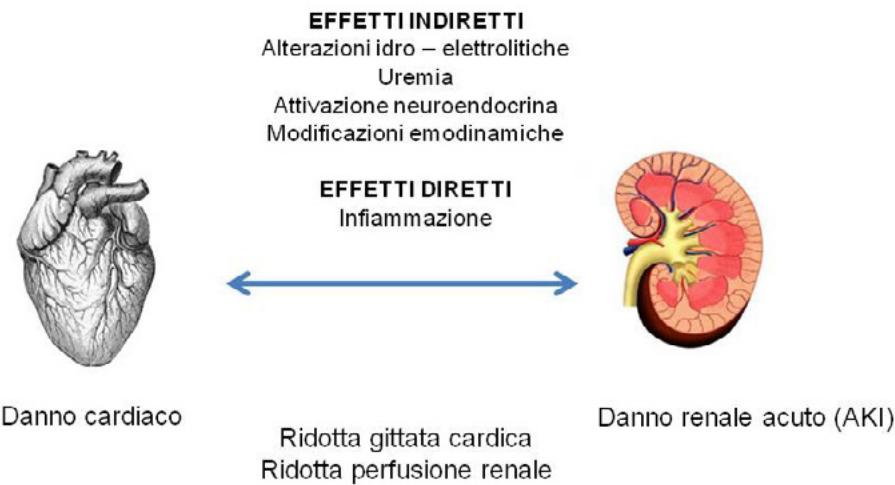


Figura 1 - schema rappresentativo dell'interazione cardio-renale

Type	Denomination	Description	Example
1	Acute cardiorenal	Heart failure leading to AKI	Acute coronary syndrome leading to acute heart and kidney failure
2	Chronic cardiorenal	Chronic heart failure leading to CKD	Chronic heart failure
3	Acute nephrocardiac	AKD leading to acute heart failure	AKI related uremic
4	Chronic nephrocardiac	CKD leading to heart failure	Left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure due to CKD
5	Secondary	Systemic disease leading to heart and kidney failure	Sepsis, vasculitis, diabetes mellitus, amyloidosis

Tabella 1 - classification of cardio-renal syndrome

SINDROME CARDIO – RENALE DI TIPO 1 (SCR – 1)

La sindrome cardio – renale di tipo – 1 viene diagnosticata in un percentuale variabile tra il 20 ed il 25% dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto (2, 3). Nell’ambito di questa popolazione di pazienti, la presenza di un quadro di disfunzione renale è abbastanza frequente e contribuisce alla genesi di un danno renale acuto (AKI – acute kidney injury) in circa il 60% della suddetta popolazione (2, 3). Lo sviluppo di AKI rappresenta un fattore di rischio indipendente di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco acuto, inclusi i casi secondari ad infarto miocardico acuto con ovvero senza riduzione della funzione sistolica (4).

La SCR di tipo 1 è caratterizzata dalla progressiva evoluzione di un quadro di scompenso cardiaco acuto in grado di influenzare negativamente la funzione renale e contribuire allo sviluppo di un danno acuto della funzione renale, motivo per il quale una diagnosi precoce è fortemente raccomandata. Nella SCR di tipo 1 i principali meccanismi fisiopatologici coinvolti sono quelli di tipo emodinamico in quanto la presenza di un deficit acuto della funzione sistolica, comportando una riduzione del flusso plasmatico renale, determina una riduzione della frazione di filtrazione efficace (eGFR). La correzione delle alterazioni emodinamiche, soprattutto se effettuata con il giusto tempismo, determina il ripristino dei parametri cardiaci e renali (7). Nell’ambito della classificazione della SCR – 1 in base ai parametri emodinamici, sono stati identificati i pattern clinici “cold” (freddi) e “warm” (caldi) (8).

Nel primo caso si tratta di pazienti nei quali la principale modificazione di tipo emodinamico risiede nella riduzione del volume effettivo circolante (ECFV – extracorporeal fluid volume); nel secondo caso si tratta di soggetti nei quali l’aspetto fisiopatologico fondamentale risiede nel marcato incremento della pressione venosa centrale (CVP – central venous pressure).

Nei cosiddetti pazienti “cold” si assiste, inoltre, ad un incremento dell’attività del sistema renina – angiotensina – aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico (SNS) in grado di determinare vasocostrizione dell’arteriola afferente e riduzione della pressione di perfusione glomerulare.

Nei pazienti “warm”, gli elevati valori di pressione venosa centrale agiscono direttamente a livello delle vene renali e della pressione di perfusione renale (9, 10). L’aumento dei livelli di pressione venosa centrale comporta, inoltre, un aumento della pressione interstiziale che, nel breve – medio periodo, contribuisce al collasso delle membrane basali dei tubuli renali, aggravando il già presente bilancio in termini di pressione di perfusione renale (11 - 13). Nell’etiopatogenesi della SCR di tipo 1 entrano, altresì, in gioco anche fattori non emodinamici; in aggiunta all’iperattivazione del sistema renina – angiotensina – aldosterone, va segnalato il ruolo giocato dallo stato infiammatorio cronico con un’incrementata produzione di radicali liberi dell’ossigeno

I pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto, rispetto alla popolazione sana, evidenziano un aumento della percentuale di apoptosi leucocitaria (soprattutto a carico della componente monocitaria) ed un incremento della produzione di citochine ad azione pro – infiammatoria (14, 15). In aggiunta a quanto appena descritto, è doveroso segnalare come nei pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto vi sia un incremento della percentuale di morte cellulare, sia per quanto concerne la componente endoteliale, sia per quella epiteliale; tali evidenze sono probabilmente legate sia a lesioni di natura tossica, sia di natura ischemica (16).

L’epitelio tubulare renale è particolarmente vulnerabile al danno ischemico in grado di determinare morte cellulare per apoptosis con conseguente perdita delle sue funzioni di barriera (17). Ulteriore fattore lesivo per le cellule epiteliali tubulari è dato dall’anomala ed incontrollata risposta infiammatoria in grado di aumentare, in modo incontrollato, la permeabilità dello stesso epitelio tubulare (18).

Il siero di pazienti affetti da SCR di tipo 1 evidenzia elevati livelli di citochine ad azione pro – infiammatoria e di fattori plasmatici pro – apoptotici (19). I fenomeni apoptotici passano attraverso due vie fondamentali, una via intrinseca ed una via estrinseca, entrambe legate ad attivazione enzimatica delle cosiddette “caspasi” (19). La rottura di una di queste, la caspasi – 3, favorisce la frammenta-

zione del DNA e la demolizione del citoscheletro delle cellule tubulari e delle proteine nucleari con conseguente formazione di corpi apoptotici (19, 20).

Un altro aspetto peculiare dell'asse cardio – renale nei pazienti con scompenso cardiaco acuto, e specialmente in coloro i quali presentano un quadro di sindrome coronarica acuta, è dato dall'elevata concentrazione di radicali liberi dell'ossigeno, espressione di elevato stress ossidativo, e di interleuchina – 6 (IL – 6). In aggiunta, recenti evidenze hanno documentato un incremento dell'attività enzimatica dell' NADPH ossidase e della mieloperossidasi (MPO) (21); quest'ultima favorisce la conversione del perossido d'idrogeno (H_2O_2) a diossido d'azoto (NO_2) ed altre sostanze inorganiche coinvolte nella genesi del danno ossidativo e nella patogenesi di patologie quali aterosclerosi, vasculopatia diabetica, neoplasie e malattia renale cronica (21, 22). Infine, la progressione della patologia cardiaca di base e della SCR sembra essere anche favorita dalla presenza di una condizione di ipoperfusione intestinale con relativo rilascio in circolo di endotossine batteriche (23).

SINDROME CARDIO – RENALE DI TIPO 2 (SCR – 2)

Nella sindrome cardio – renale di tipo 2 il quadro risulta dominato dalle alterazioni croniche della funzione sistolica in grado di condurre a danno e riduzione della funzionalità renale. Spesso e volentieri, insufficienza cardiaca e cronica e malattia renale coesistono ma diversi studi di coorte evidenziano il ruolo primario, dal punto di vista temporale, esercitato dalla patologia cardiaca (24, 25). La presenza di alterazioni della funzione renale è stata evidenziata nel 45 – 63% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, anche se risulta difficile inquadrare questi pazienti in quanto questo numero include anche quei pazienti precedentemente identificati come affetti da SCR – 1; allo stesso tempo non è semplicissimo discriminare questa popolazione di pazienti da quelli affetti da SCR di tipo 4 (sindrome cronica reno – cardiaca) (27).

Nella definizione di SCR di tipo 2 è intrinsecamente specificato come la malattia renale si sviluppi nel quadro di una condizione di scompenso cardiaco cronico. Allo stesso tempo, però, c'è bisogno che si verifichino due condizioni fondamentali: scompenso cardiaco cronico e malattia renale devono essere simultaneamente presenti e la patologia cardiaca deve contribuire alla progressione del danno renale (28). Esempi di SCR di tipo 2 sono dati dalla cosiddetta "Nefropatia cianotica" che si manifesta nei pazienti con cardiopatie congenite ovvero dalla sindrome coronarica acuta in grado di favorire nel tempo lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra e contribuire al peggioramento di una sottostante patologia renale. I principali meccanismi fisiopatologici che sottendono allo sviluppo di una SCR di tipo 2 sono dati dall'attivazione neuro – ormonale, dall'ipoperfusione renale, dalla congestione venosa, dallo stato infiammatorio cronico, dall'aterosclerosi precoce e dallo stress ossidativo.

Tali dinamiche fisiopatologiche giocano un ruolo fondamentale in corso di episodi ricorrenti di scompenso cardiaco acuto e/o di danno renale acuto i quali, spesso e volentieri, si complicano con la cronicizzazione degli stessi contribuendo alla progressione della cardio – nefropatia (29). In studi sperimentali, una riduzione del flusso plasmatico glomerulare determina, contestualmente, un aumento della pressione di filtrazione intra – glomerulare (dovuta alla vasocostrizione dell'arteriola efferente); se tale condizione non viene corretta, si assiste ad un danno diffuso a livello dei podociti con segni di glomerulosclerosi focale e segmentale grazie anche all'iperattivazione del sistema nervoso simpatico e del RAAS (30). I parenchimi renali dei pazienti affetti da scompenso cardiaco sembrano rilasciare in circolo elevate concentrazioni di renina con conseguente abnorme produzione di angiotensina II in grado di determinare vasocostrizione dell'arteriola efferente ed incremento della pressione oncotica nei capillari peritubulari (31). L'aumento della pressione venosa centrale diventa un fattore chiave nel processo di deterioramento della funzione renale nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, soprattutto nella popolazione di pazienti con funzione sistolica conservata.

La produzione di angiotensina II ed il relativo rilascio di aldosterone determinano un aumento del riassorbimento di sodio a livello dei tubuli distali, determinando ipertensione arteriosa e sovraccarico di volume. Un aumento dei livelli sierici di aldosterone, conseguenza dell'iperattività del RAAS, può contribuire anche all'incremento del grado di fibrosi glomerulare grazie anche all'aumentata produzione di transforming growth factor- β (TGF- β) e fibronectina (33, 34).

Infine, in corso di scompenso cardiaco cronico, una condizione di infiammazione cronica persistente si rende responsabile della progressione del danno renale grazie anche al ruolo favorevole esercitato sulla produzione endogena incontrollata di collagene di tipo IV (35).

CONCLUSIONI

Da quanto descritto nei paragrafi precedenti, si evince l'intrinseca connessione tra cuore e rene nel paziente affetto da insufficienza cardiaca, sia essa acuta ovvero cronica. Il termine di "cross – talk" cardio – renale rende molto bene l'idea di una correlazione indissolubile tra patologia cardiaca e patologia renale. Proprio in virtù di ciò e, soprattutto, degli elevati tassi di mortalità e morbidità derivanti dal coinvolgimento dei due parenchimi, la diagnosi precoce del danno renale diventa di fondamentale importanza nel paziente cardiopatico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ronco C. The cardiorenal syndrome: basis and common ground for a multidisciplinary patient-oriented therapy. *Cardiorenal Med* 2011; 1: 3–4.
2. Bargshaw SM, Cruz DM, Aspromonte N et al for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Epidemiology of cardio – renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1406 – 16
3. Damman K, Navis G, Voors AA et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta – analysis. *J Card Fail* 2007; 13: 599 – 608
4. McCullough PA. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol* 2010; 2010: 762590
5. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol* 2010;164:33-8.
6. Eren Z, Ozveren O, Buvukoner E, Kaspar E, Degertekin M, Kantarci G. A Single-Centre Study of Acute Cardiorenal Syndrome: Incidence, Risk Factors and Consequences. *Cardiorenal Med* 2012;2:168-176.
7. Hanada S, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiyama T, Taenaka Y, Tatsumi E. Effect of the technique for assisting renal blood circulation on ischemic kidney in acute cardiorenal syndrome. *J Artif Organs* 2012;15:140-145.
8. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-888.
9. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-596
10. Uthoff H, Breidthardt T, Klima T, Aschwanden M, Arenja N, Socrates T, Heinisch C, Noveanu M, Frischknecht B, Baumann U, Jaeger KA, Mueller C. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:432-439
11. Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 2012;17:161-175.
12. De Silva R, Loh H, Rigby AS, Nikitin NP, Witte KK, Goode K, Bhandari S, Nicholson A, Clark AL, Cleland JG. Epidemiology, associated factors, and prognostic outcomes of renal artery stenosis in chronic heart failure assessed by magnetic resonance angiography. *Am J Cardiol* 2007;100:273-279
13. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797-1804
14. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, Park JK, Beck FX, Müller DN, Derer W, Goss J, Ziombra A, Dietsch P, Wagner H, van Rooijen N, Kurtz A, Hilgers KF, Alitalo K, Eckardt KU, Luft FC, Kerjaschki D, Titze J. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med* 2009;15:545-552.
15. Virzì GM, Torregrossa R, Cruz DN, Chionh CY, de Cal M, Soni SS, Dominici M, Vescovo G, Rosner MH, Ronco C. Cardiorenal Syndrome Type 1 May Be Immunologically Mediated: A Pilot Evaluation of Monocyte Apoptosis. *Cardiorenal Med* 2012;2:33-42.
16. Havasi A, Borkan SC. Apoptosis and acute kidney injury. *Kidney Int* 2011; 80: 29 – 40
17. Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (suppl 1): S55 – 61
18. Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators Inflamm* 2009; 2009; 137072
19. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007;35: 495 – 516
20. Pastori S, Virzì GM, Brocca A, De Cal M, Cantaluppi V, Castellani C, Fedrigo M, Thiene G, Valente ML, Angelini A, Vescovo G, Ronco C. Cardiorenal syndrome type – 1: activation of dual apoptotic pathways. *Cardiorenal Med* 2015;5:306 – 315
21. Virzì GM, Clementi A, De Cal M, Brocca A, Day S, Pastori S, Bolin C, Vescovo G, Ronco C. Oxydative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Volume 2015. Article ID 391790
22. Maruyama Y, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and oxidative stress in ESRD – the role of myeloperoxidase. *Journal of Nephrology* 2004; 17

(Suppl 8): S72 – 76

23. Kraut EJ, Chen S, Hubbard NE, Erickson KI, Wisner DH. Tumor necrosis factor depresses myocardial contractility in endotoxemic swine. *J Trauma* 1999; 46: 900 – 6
24. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J: High Prevalence of Renal Dysfunction and Its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: A Report From the ADHERE Database. *J Card Fail* 2007, 13(6):422-430
25. Hebert K, Dias A, Delgado MC, Franco E, Tamariz L, Steen D, Trahan P, Major B, Arcement LM: Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail* 2010, 12(8):861-865.
26. Cruz DN, Bagshaw SM: Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol* 2010, 2011:351291.
27. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, Anker SD, Anand I, Bellomo R, Berl T et al: Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25(5):1406-1416.
28. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, McCullough PA. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 2 in Stable Chronic Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:117-36
29. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S: Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American heart journal* 2007, 154(2):260-266.
30. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevedans PA, Joles JA, Braam B: The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005, 26(1):11-17.
31. Merrill AJ, Morrison JL, Branno ES: Concentration of renin in renal venous blood in patients with chronic heart failure. *The American journal of medicine* 1946, 1(5):468.
32. Kishimoto T, Maekawa M, Abe Y, Yamamoto K: Intrarenal distribution of blood flow and renin release during renal venous pressure elevation. *Kidney Int* 1973, 4(4):259-266.
33. Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N: The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19(8):1459-1462.
34. Onozato ML, Tojo A, Kobayashi N, Goto A, Matsuoka H, Fujita T: Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH
35. Colombo PC, Ganda A, Lin J, Onat D, Harxhi A, Iyasere JE, Uriel N, Cotter G: Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev* 2012, 17(2):177-190.

CORRISPONDENZA A:

Luca Di Lullo

U.O.C. Nefrologia e Dialisi Ospedale "L. Parodi – Delfino"

Piazza A. Moro, 1 - 00034 Colleferro (Roma)

Tel +39 0697223209 - Fax +39 0697223213

Email: dilulloluca69@gmail.com