



# Una tipica manifestazione di Sindrome Cardio-Renale di Tipo 5: lo *shock* settico

Luca Di Lullo<sup>1</sup>, Fulvio Floccari<sup>2</sup>, Vincenzo Barbera<sup>1</sup>, Antonio Granata<sup>3</sup>, Antonio De Pascalis<sup>4</sup>, Rossella Faiola<sup>1</sup>, Moreno Malaguti<sup>2</sup>, Alberto Santoboni<sup>1</sup>, Rodolfo Rivera<sup>5</sup>, Claudio Ronco<sup>6</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "L. Parodi-Delfino", Colferro, Roma

<sup>2</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Paolo", Civitavecchia, Roma

<sup>3</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Giovanni di Dio", Agrigento

<sup>4</sup>U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale "V. Fazzi", Lecce

<sup>5</sup>Divisione di Nefrologia, Ospedale S. Gerardo, Monza

<sup>6</sup>International Renal Research Institute, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

## SEPSIS: AN EXAMPLE OF TYPE 5 CARDIORENAL SYNDROME

**Abstract.** Type 5 cardiorenal syndrome (CRS) is a recently defined clinical syndrome for which complete epidemiological data is still missing. Type 5 CRS occurs when heart and kidneys are involved at once. The pathophysiology of type 5 CRS depends on the underlying disease. Acute type 5 CRS results from systemic processes, e.g. sepsis, infections, drugs, toxins, and connective tissue disorders such as lupus, Wegener's granulomatosis, and sarcoidosis. By contrast, the chronic type 5 CRS (i.e. cirrhotic liver disease) has a more insidious onset, as the kidney and cardiac dysfunction may develop slowly until reaching a crucial point leading to full decompensation. Diagnosis is based both on serological (biomarkers of acute cardiorenal disease, creatinine, and GFR levels) and imaging methods (echocardiography and abdominal ultrasound). Therapy is based on management of the underlying disease and treatment of cardiorenal complications (fluid therapy, drugs, and renal replacement therapy devices).

**Key words:** Type 5 cardiorenal syndrome, Sepsis, Acute kidney injury, Heart failure

**Conflict of interest:** None.

Ricevuto: 18 Luglio 2013; Accettato: 31 Luglio 2013



Luca Di Lullo

## Introduzione

Con l'acronimo di Sindrome Cardio-Renale (SCR) si intende raccordare un ampio spettro di condizioni cliniche caratterizzate dalla presenza di un interessamento cardiaco e renale. Il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare e di quello renale può essere, in base alla tempistica e alle modalità di insorgenza del quadro patologico, definito come acuto o cronico e dare luogo a una classificazione della SCR in cinque diversi sottotipi, come proposto recentemente da un'apposita e autorevole *Consensus Conference* dell'*Acute Dialysis Quality Initiative Group* (1).

Una chiara classificazione della SCR risulta di cruciale im-

portanza e rappresenta una sfida importante sia per i cardiologi, che per i nefrologi, che vedono "contaminati" da altri specialisti i propri campi d'azione.

Come si può evincere dalla suddetta classificazione (Tab. I), la SCR viene divisa in due gruppi fondamentali, cardio-renale e reno-cardiaca, sulla base del *primum movens* clinico (cardiaco o renale); a loro volta, le due varianti cliniche vengono suddivise, al loro interno, in acute e croniche in base alla tempistica di insorgenza della patologia.

La nostra attenzione si concentrerà sulla SCR di Tipo 5 che, esulando dal contesto propriamente detto della sindromi cardio-renali o reno-cardiache, comprende tutte quelle condizioni patologiche sistemiche nelle quali vi è un chiaro e preminente coinvolgimento dell'asse cardio-renale.

In modo più dettagliato, verrà esemplificato un caso classico di SCR di Tipo 5, quello legato alla presenza di una condizione di *shock* settico.

**TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DELLA SINDROME CARDIO-RENALE**

Tipo	Denominazione	Descrizione	Esempio
1	Cardio-renale acuta	Insufficienza cardiaca acuta che conduce a IRA	Sindrome coronarica acuta che porta a scompenso cardiaco acuto e insufficienza renale
2	Cardio-renale cronica	Scompenso cardiaco cronico che conduce a insufficienza renale	Scompenso cardiaco cronico
3	Nefrocardiaca acuta	IRA che conduce a insufficienza cardiaca acuta	Cardiomiopatia uremica secondaria a IRA
4	Nefrocardiaca cronica	IRC che conduce a insufficienza cardiaca	Ipertrofia ventricolare sinistra e scompenso cardiaco diastolico secondari a insufficienza renale
5	Secondaria	Patologie sistemiche che comportano insufficienza cardiaca e insufficienza renale	Shock settico, vasculiti, diabete mellito

**TABELLA II - FATTORI PREDISPONENTI E FATTORI CORRETTIVI IN GRADO DI INFLUENZARE IL VERIFICARSI DI UN QUADRO DI SCR DI TIPO 5 IN CORSO DI SEPSI**

Caratteristiche del paziente	Percorso terapeutico
Evento scatenante e risposta immunitaria	Rianimazione - Effetto della volemia sull'edema dei tessuti e sull'ipertensione venosa renale - Sindrome compartimentale addominale - Rimaneggiamento delle proteine del glicocalice
Patologia di base (cardiaca e renale)	Ricerca del focus patologico primitivo - Impiego di mezzo di contrasto
Risposte fisiologiche - Vasodilatazione periferica - Risposta ormonale compensatoria - Aumentata permeabilità vascolare - Disfunzione mitocondriale e ipossia tissutale - Riempimento cardiaco - Iperperfusione renale	Dosaggio dei farmaci - Antibiotici - Sedativi - Vasopressori e inotropi
	Terapia di supporto - Liquidi - Inotropi, vasopressori
	Terapie specifiche - Ventilazione meccanica - Chirurgia - Terapia sostitutiva della funzione renale

## Sindrome Cardio-Renale (SCR) di Tipo 5

La SCR di Tipo 5 è stata inquadrata come tale solo di recente e, al momento attuale, non sono reperibili dati epidemiologici certi. Quello che è ben accertato è il contemporaneo coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare e del rene nell'ambito del quadro clinico-patologico.

Dati emergenti in letteratura fanno chiaramente intendere come la SCR di Tipo 5 si possa presentare nel corso di pato-

logie a evoluzione acuta (sepsi) o cronica (sindrome epato-renale). La sequenza temporale nella quale cuore e rene vengono coinvolti è strettamente legata alla sindrome clinica primitiva (2).

## Fisiopatologia

Descrivere i meccanismi fisiopatologici che sottendono allo sviluppo di una SCR di Tipo 5 vuol dire, automaticamente, studiare la fisiopatologia della patologia primitiva.

La SCR di Tipo 5 esordisce acutamente in una serie di condizioni cliniche sistemiche, quali lo *shock* settico, le intossicazioni da farmaci e/o da droghe pesanti e le malattie autoimmunitarie quali *Lupus* eritematoso sistemico, Granulomatosi di Wegener e Sarcoidosi.

L'intervallo di tempo necessario affinché possa svilupparsi un quadro di SCR di Tipo 5 dipende indissolubilmente dalla patologia primitiva e non è facilmente identificabile.

In caso di una forma acuta di SCR di Tipo 5, quale può essere la sepsi, la comparsa di un quadro clinico compatibile con la presenza di una SCR si configura come un evento ad esordio improvviso dall'impatto devastante sulle funzionalità sia cardiaca che renale.

In un'altra condizione clinica, quale, per esempio, quella caratterizzata dalla presenza di un'epatopatia cronica a evoluzione cirrogena, lo sviluppo di una SCR rappresenta un evento dall'esordio insidioso; in questo caso la disfunzione cardiovascolare e quella renale possono insorgere in maniera subdola e progredire lentamente, fino al raggiungimento di un punto di non ritorno e di uno stato di franco scompenso.

Diversi fattori possono influenzare il decorso clinico di una SCR di Tipo 5 e, quantunque i processi fisiopatologici alla base della stessa (acuta o cronica) siano differenti (Tab. II), tipologia, severità e durata del coinvolgimento cardio-renale sono strettamente collegati con la tipologia di approccio terapeutico utilizzato (Tab. II).

La forma acuta di SCR di Tipo 5 evolve attraverso quattro stadi successivi caratterizzati da una fase iper-acuta (che può presentarsi entro 0-72 ore dal momento della diagnosi), una fase acuta (entro 3-7 giorni), una fase sub-acuta (tra i 7 e i 30 giorni) e una fase cronica (oltre i 30 giorni dalla diagnosi della patologia responsabile della SCR) (Tab. III).

I dati presenti in letteratura sono riferiti soprattutto alla fase iper-acuta, in quanto concentrati, in special modo, sullo svi-

**TABELLA III - FISIOPATOLOGIA DELLA SCR DI TIPO 5 IN RAPPORTO CON LA TEMPISTICA DI INSORGENZA E CON IL DECORSO CLINICO**

Caratteristiche	SCR-5 Acuta (Sepsi)	SCR-5 Cronica (Cirrosi)
Tempo necessario per il deficit organo/tessuto specifico	Breve: da ore a giorni	Prolungato: da settimane a mesi
Funzionalità d'organo (cuore/rene)	Si può sovrapporre a una preesistente patologia renale e/o cardiaca	Cuore e rene mettono in atto risposte adattative che falliscono nel lungo periodo
Sequenza temporale nel coinvolgimento di cuore e rene	L'interessamento cardio-renale è simultaneo o differisce di poche ore	La disfunzione di uno dei due organi precede nettamente quella dell'altro
Patologia di base	Si tratta di una patologia sistemica che conduce allo sviluppo di una SCR-5	Si possono verificare alcuni eventi clinici in grado di far precipitare acutamente un quadro cronico (p. es., un sanguinamento del tratto gastrointestinale può far precipitare una condizione di sindrome epato-renale)
Fisiopatologia	Effetti diretti a carico di cuore e rene	Fallimento a lungo termine dei meccanismi adattativi
Percorsi fisiopatologici	Determinati dalla patologia di base	Determinati dai processi adattativi
Reversibilità del quadro clinico	Possibile in caso di controllo del processo settico e di adeguato supporto degli organi coinvolti	Limitata, finché non si arriva alla sostituzione dell'organo interessato dalla patologia scatenante la SCR-5 (p. es., trapianto di fegato)

luppo di SCR nel corso di processi settici.

Il prototipo della SCR di Tipo 5 a evoluzione cronica è quello rappresentato dal paziente affetto da cirrosi epatica; in questa tipologia di paziente, lo sviluppo di una SCR di Tipo 5 è fortemente influenzato dall'andamento subdolo e quanto mai imprevedibile della patologia di base. La frequente insorgenza di complicazioni di tipo infettivo-infiammatorio in questi pazienti, li rende più suscettibili sia allo sviluppo di un interessamento renale secondario (sindrome epato-renale) che all'insorgere di una tipica SCR.

Entrando più nello specifico della descrizione della SCR di Tipo 5 sepsi-correlata, è possibile affermare come tutte le modificazioni fisiopatologiche siano causate, inizialmente, dal processo infettivo che ha scatenato la sepsi e, successivamente, dagli effetti determinati dal coinvolgimento renale e dell'apparato cardiovascolare.

Negli stadi iniziali di un processo settico, il primo distretto a essere coinvolto è quello microcircolatorio, le cui alterazioni risultano in netto contrasto con la normalità dei parametri emodinamici sistemici e si correlano con i tassi di mortalità e di morbilità (3, 4).

Il coinvolgimento cardiaco in corso di sepsi (la cosiddetta "Cardiopatía settica") rappresenta uno dei principali predittori di mortalità nei pazienti affetti e viene diagnosticato in quasi la metà dei pazienti (5).

Il quadro clinico è caratterizzato dall'interessamento sia del ventricolo sinistro che del ventricolo destro con dilatazione di entrambe le camere ventricolari e caduta della frazione di eiezione ventricolare; tale quadro si presenta molto spesso resistente all'infusione di liquidi e alla somministrazione di amine vasoattive (6).

La cardiomiopatia in corso di sepsi, soprattutto in caso di particolare gravità, può simulare il quadro di uno *shock* cardiogeno, ma è solitamente reversibile nel giro di 7-10 giorni (7); il flusso ematico a livello miocardico e il consumo loco-regionale di ossigeno non sembrano elementi fisiopatologici

coinvolti nella genesi della cardiomiopatia settica (8). Dal punto di vista sierologico, mediatori (come, per esempio, alcune citochine) ad azione pro-infiammatoria e fattori del complemento sono stati proposti, negli ultimi tempi, come protagonisti di primo piano nello sviluppo del danno cardiaco in corso di sepsi (9, 10).

Per quanto concerne il coinvolgimento renale in corso di sepsi, risultano chiaramente evidenti delle modificazioni della vascolarizzazione intra-parenchimale, del tutto indipendenti dalle modificazioni dell'emodinamica sistemica indotte dalla sepsi (11, 12).

I meccanismi fisiopatologici che sottendono queste modificazioni emodinamiche intra-renali non sono ancora del tutto chiariti. Esperimenti effettuati sui maiali hanno preso in considerazione due differenti modelli di sepsi; in questi modelli, in maniera del tutto dissociata dalle modificazioni dell'emodinamica sistemica, si è evidenziato come solo i maiali che sviluppavano un quadro di insufficienza renale acuta legata al processo settico presentavano un aumento delle resistenze vascolari renali e dei livelli di citochine ad azione pro-infiammatoria (IL-6), nonché dei livelli sierici dei marcatori di *stress* ossidativo (12).

La sepsi è, inoltre, in grado di agire a livello del sistema nervoso autonomo (ASN), del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), determinando effetti sistemici e locali a livello di rene e apparato cardiovascolare.

La severità della disfunzione del sistema nervoso autonomo si correla positivamente con la morbilità e con la mortalità (13, 14); il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo è testimoniato dalle alterazioni riscontrabili negli studi di valutazione della variabilità della frequenza cardiaca (HRV). Le variazioni della frequenza cardiaca si associano sovente all'aumento della secrezione di biomarcatori pro-infiammatori, quali interleuchina-6 (IL-6), interleuchina-10 (IL-10) e proteina C-reattiva (PCR).



A livello renale, dati sperimentali relativi all'interessamento del sistema nervoso autonomo sono disponibili solo nei casi in cui siano stati studiati modelli animali nei quali il danno al sistema nervoso autonomo non aveva coinvolto il flusso arterioso renale (15).

La presenza di uno stato settico conduce all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in quanto viene messo in moto un meccanismo in grado di tentare il mantenimento dei livelli di pressione arteriosa sistemica; bloccare farmacologicamente l'attivazione del RAAS potrebbe comportare benefici al paziente, in quanto risulta ormai documentato come l'attivazione del RAAS sia coinvolta nella disfunzione endoteliale e nell'elevato tasso di mortalità in corso di sepsi (16, 17).

Altri dati sperimentali suggeriscono come l'attivazione del RAAS in corso di sepsi produca effetti negativi sulla funzione renale (18).

La somministrazione di ACE-inibitori è in grado, in questa tipologia di pazienti, di migliorare il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) e di stimolare la diuresi; allo stesso modo, la somministrazione di antagonisti recettoriali dell'angiotensina II produce effetti positivi sull'emodinamica intraparenchimale renale in caso di endotossimia sperimentale (19).

La sepsi è sicuramente in grado di causare alterazioni significative a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, determinando insufficienza surrenale (19) e provocando la produzione di mediatori ad azione pro-infiammatoria, radicali liberi e prostaglandine ad azione vasocostrittrice (20).

La somministrazione di bassi dosaggi di corticosteroidi può contrastare l'iperproduzione di citochine e prostaglandine ad azione vasocostrittrice, riducendo, al contempo, le giornate di ricovero nelle unità di terapia intensiva (21).

Non è, tuttavia, facile individuare il ruolo giocato dalla sepsi sulla disfunzione renale e/o cardiovascolare ma, al contempo, alcuni di questi effetti possono essere dedotti da ciò che si conosce dei percorsi fisiopatologici che stanno alla base dell'insorgenza di un processo complesso e dinamico come lo stato di *shock* settico.

In corso di sepsi si assiste sicuramente a una riduzione della gittata cardiaca in grado di determinare una ridotta pressione di perfusione a livello intraglomerulare e di peggiorare il danno renale prodotto dalla condizione di insufficienza renale acuta.

Il quadro di danno acuto della funzionalità renale è caratterizzato dal sovraccarico di liquidi (e, quindi, di volume) che conduce, a sua volta, a insufficienza cardiaca cronica in un cuore di per sé già dilatato e che viene sottoposto a ulteriore *stress* dalla presenza di una condizione di acidosi metabolica correlata in maniera indissolubile al quadro di *deficit* acuto della funzione renale.

L'acidosi metabolica compromette direttamente la contrattilità miocardica, contribuisce ad aumentare la frequenza cardiaca e aggrava un quadro complessivo di disfunzione miocardica. Evidenze sperimentali pubblicate in letteratura hanno documentato come l'insufficienza renale acuta deprima globalmente la funzionalità miocardica, stimolando percorsi fisiopatologici basati sulla secrezione di sostanze ad azione pro-infiammatoria e sull'induzione di meccanismi pro-apop-

totici che coinvolgono in prima battuta i miocardiociti (22).

L'instaurarsi di una condizione di scompenso cardiaco determina effetti emodinamici diretti sul flusso plasmatico renale e, d'altro canto, la situazione è resa ancora più drammatica dall'insorgere di modificazioni metaboliche a livello miocardico dovute alla ridotta *clearance* dei fluidi da parte dell'emuntorio renale.

In modelli sperimentali, il danno renale acuto è in grado di determinare apoptosi dei miocardiociti, parzialmente limitata dall'utilizzo di farmaci ad azione anti-TNF (*tumor necrosis factor*) (22), ipertrofia ventricolare sinistra (23) e aumentata espressione di macrofagi a livello miocardico (24).

La produzione e l'attivazione di citochine (TNF- $\alpha$ ) e leucociti (macrofagi, neutrofilo e linfociti) a livello cardiaco e renale sono ben documentate in corso di sepsi, così come è facilmente documentabile la presenza di un incremento dello *stress* ossidativo, testimoniato dalla disfunzione mitocondriale e dalle alterazioni biomolecolari di sistemi enzimatici ad azione anti-ossidante (25, 26).

La funzione contrattile dei miocardiociti è gravemente compromessa e, in corso di sepsi, è fortemente deficitaria l'espressione di proteine muscolari (actina e miosina) e di altre molecole proteiche costituenti delle membrane cellulari (distrofina) che, in condizioni normali, regolano la morfologia cellulare, la tensione meccanica e la contrattilità dei miocardiociti. La concentrazione media di distrofina e di altre glicoproteine ad azione distrofina-simile risulta abbondantemente ridotta in corso di sepsi (27).

In condizioni normali, i cardiomiociti sono strettamente interconnessi a livello dei cosiddetti dischi intercalati i cui componenti fondamentali includono, tra l'altro, la connexina-43 e la N-caderina: le concentrazioni delle suddette molecole proteiche si riducono in corso di sepsi e questo aspetto fornisce la spiegazione delle anomalie elettriche (e, quindi, contrattili) a livello miocardico (28).

A livello renale, inoltre, il processo settico induce un danno tubulare diretto mediato dalla produzione di lipopolisaccaride (rilasciato dalle pareti batteriche), in grado di alterare il trasporto di  $\text{HCO}_3^-$ , e che provoca, di conseguenza, la formazione di urine con pH notevolmente inferiore rispetto ai valori *standard* (29).

La secrezione di lipopolisaccaride è anche in grado di determinare delle modificazioni strutturali a carico della megalina, una proteina di origine glomerulare coinvolta nell'aumento dell'escrezione urinaria di albumina (30).

## Diagnosi

Un processo infiammatorio sistemico, come è la sepsi, deve essere sospettato ogni volta che la temperatura corporea scende sotto i 36 °C ovvero ogni qualvolta superi i 38°C, quando la frequenza cardiaca supera i 90 battiti/minuto e quando sono presenti tachipnea (con valori superiori a 20 atti respiratori/minuto) e alterazioni della conta leucocitaria (meno di 4000 leucociti/mm<sup>3</sup> o più di 12000 leucociti/mm<sup>3</sup>) all'esame emocromocitometrico.

Una recente rivisitazione della letteratura ha evidenziato come alcuni caratteristici biomarcatori presentino livelli sierici elevati



in corso di sepsi: *lipopolysaccharide binding protein*, pro-calcitonina, PCR, IL-6 e TGF (*transforming growth factor*)- $\beta$  (31).

La valutazione della funzione cardiaca in corso di SCR di Tipo 5 è assolutamente sovrapponibile a quella che si effettua in tutti i casi in cui sia presente una disfunzione miocardica.

La valutazione dei livelli sierici di peptidi natriuretici (ANP e BNP) e troponine cardiache permette di raccogliere informazioni sullo stato morfo-funzionale delle camere cardiache (delle sezioni sinistre in particolare) e sul grado di danneggiamento delle cellule miocardiche.

La leucocitosi e l'aumento dei livelli sierici di PCR non sono specifici per la diagnosi di danno miocardico e, sicuramente, le tecniche di diagnostica per immagini vengono preferite dai clinici.

La cardiomiopatia settica presenta un quadro clinico piuttosto complesso e dall'evoluzione quantomai imprevedibile; nei primi stadi del processo infettivo vi è sicuramente un quadro, anche ecocardiografico, di sindrome da bassa gittata.

Una volta iniziata la terapia infusionale, il quadro clinico vira verso il tipico *shock* distributivo caratterizzato dall'aumento della gittata cardiaca e dalla vasodilatazione sistemica (32).

L'esame ecocardiografico conferma il quadro di scompenso cardiaco ad alta gittata con alterazioni distrettuali della cinetica parietale del ventricolo sinistro accompagnate dalla presenza di un'ipertrofia di tipo eccentrico del ventricolo e dell'atrio sinistro (33).

La diagnosi di interessamento renale è totalmente sovrapponibile a quella di altre tipologie di danno renale acuto e si caratterizza per l'aumento repentino dei livelli sierici di creatinina in accordo a quanto stabilito dai criteri RIFLE, AKIN e KDIGO (34-36).

Allo stato attuale è stato proposto, per la valutazione del danno renale in corso di SCR di Tipo 5, il dosaggio di diversi

biomarcatori quali cistatina-C (l'unico marcatore il cui impiego è stato autorizzato negli USA), KIM-1, NGAL e NAG, ma i criteri RIFLE, AKIN e KDIGO ancora raccomandano la valutazione della modificazione dei livelli di creatinemia e del volume della diuresi per la diagnosi e il monitoraggio del danno renale acuto in corso di SCR di Tipo 5.

### Outcome cardio-renale e trattamento

Nel momento in cui si pone la diagnosi di SCR di Tipo 5, ogni organo e tessuto coinvolti devono essere attentamente studiati per evitare il precipitare di ogni singola funzione vitale.

Dati preliminari, non ancora pubblicati, sembrano indicare che il dosaggio dei biomarcatori, spia dei meccanismi di replicazione cellulare, sembra essere in grado di predire quali pazienti, ricoverati per *shock* settico, svilupperanno un danno renale acuto in pochi giorni.

Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, i pazienti che riescono a sopravvivere a una condizione di *shock* settico hanno evidenziato, all'esame ecocardiografico, frazioni di eiezione più basse e volumi telesistolici e telediastolici del ventricolo sinistro più alti, a testimonianza di un ruolo protettivo esercitato dalla depressione della funzionalità miocardica (37).

Il trattamento della SCR di Tipo 5 si basa, innanzitutto, sulla terapia della patologia di base e sul trattamento delle complicanze cardiache e renali (Tab. IV).

In primo luogo, vanno garantite la stabilità del quadro emodinamico e la perfusione tissutale, per evitare lo sviluppo di una SCR di Tipo 5 nella fase iperacuta dello *shock* settico; al contempo, va iniziata, valutando attentamente il bilancio dei fluidi, la terapia infusionale supportata da una corretta terapia antibiotica. La terapia infusionale va utilizzata prestando attenzione a non sovraccaricare il paziente (38, 39).

**TABELLA IV - PROTOCOLLI TERAPEUTICI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCR-5 CORRELATA A SHOCK SETTICO**

Modificazioni del decorso clinico		Terapia di supporto organo-specifica	
Rimozione dei mediatori pro-infiammatori	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Razionale basato sulla rimozione di molecole pro-infiammatorie il cui PM è compreso tra 17 e 50 kD (p. es., TNF-<math>\alpha</math>)</li> <li>- La rimozione delle citochine è variabile e dipende dalle caratteristiche dei mezzi impiegati</li> <li>- La rimozione può essere favorita da:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incrementata permeabilità delle membrane di dialisi (membrane a elevato cut off, plasma filtrazione)</li> <li>• Incremento delle tecniche convettive (HVHF, Pulse HVHF)</li> <li>• Impiego dell'adsorbimento (PMMA CHDF, Polimixina)</li> </ul> </li> </ul>	Cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La disfunzione cardiaca contribuisce allo <i>shock</i> sistemico e alla scarsa perfusione tissutale</li> <li>- L'incremento della permeabilità vascolare determina una cattiva redistribuzione dei liquidi nei diversi compartimenti</li> <li>- Le strategie di intervento includono l'impiego di:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inotropi</li> <li>• Vasopressori</li> <li>• Vasodilatatori</li> </ul> </li> </ul>
Immuno-modulazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Razionale basato sulla rimozione selettiva di mediatori cellulari della risposta immunitaria                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunoparalisi</li> <li>• Apoptosi</li> <li>• Attivazione leucocitaria</li> </ul> </li> <li>- Strategie di intervento                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rimozione delle endotossine mediante legame selettivo con la polimixina</li> <li>• Strategie di anti-coagulazione selettive (Citrato enabled selective cytophoretic device, SCD)</li> </ul> </li> </ul>	Renale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La disfunzione renale contribuisce all'insufficienza d'organo e all'alterazione di funzioni peculiari                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clearance dei soluti</li> <li>• Allocazione ottimale dei volumi intra ed extra-cellulari</li> <li>• Equilibrio elettrolitico e acido-base</li> </ul> </li> <li>- Le strategie di intervento includono l'impiego di:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuretici</li> <li>• Terapie sostitutive della funzione renale</li> </ul> </li> </ul>





Dal momento in cui lo stato infiammatorio e il coinvolgimento del sistema immunitario giocano un ruolo patogenetico di primo piano nello sviluppo della sepsi, la rimozione delle citochine coinvolte e la terapia immunomodulante rappresentano due approcci fondamentali; essi sono basati sull'impiego di tecniche di depurazione extracorporee che utilizzano metodiche convettive, elevati volumi di emofiltrazione e membrane di dialisi ad alta permeabilità (40-42).

Un'alternativa, non sempre facilmente applicabile, è costituita dalla possibilità di colpire selettivamente gli elementi cellulari implicati nella genesi di processi apoptotici e nell'attivazione leucocitaria per poi rimuoverli con dializzatori costituiti da polimixina (43, 44) o con apparecchi citofetici selettivi che utilizzano l'anticoagulazione con citrato (45).

Per quanto concerne il trattamento delle complicanze cardiache, soprattutto nella fase iperacuta dello *shock* settico, il primo obiettivo è quello di mantenere delle pressioni di riempimento ottimali grazie all'ausilio della terapia infusione e di farmaci vasopressori, vasodilatatori e inotropi. I primi vanno impiegati con grande cautela a causa degli effetti negativi esercitati sulla gittata cardiaca (incremento del post-carico), soprattutto se coesiste uno stato ipovolemico.

Gli agenti vasodilatatori incrementano la gittata cardiaca, soprattutto nei pazienti ischemici, mentre gli inibitori delle fosfodiesterasi possiedono effetti inotropi e vasodilatatori, ma determinano una richiesta minore di ossigeno a livello delle cellule miocardiche, riducendo il carico di lavoro cardiaco.

L'impiego di vasopressina determina un aumento della pressione arteriosa, ma esercita, al contempo, degli effetti negativi sulla gittata cardiaca.

Più recentemente, l'utilizzo del levosimendan ha evidenziato la possibilità di ottenere benefici significativi nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, con un incremento dei valori di frazione di eiezione e con un potenziamento della diuresi (46, 47); l'efficacia della terapia con levosimendan deve ancora essere validata dal punto di vista della prevenzione di una SCR di Tipo 5.

Per quanto di competenza nefrologica, il trattamento deve mirare alla rimozione di ogni tipo di sostanza nefrotossica, sia essa un farmaco o, per esempio, un mezzo di contrasto a eliminazione renale. Va, inoltre, garantita un'adeguata pressione di perfusione renale e, qualora fosse indicato, si deve provvedere a iniziare, quanto più precocemente possibile, il trattamento dialitico sostitutivo (48).

Dati presenti in letteratura ci dicono che non sembra esserci un razionale per l'utilizzo della dopamina quale agente in grado di migliorare il quadro emodinamico a livello renale (49, 50). Pochi studi hanno, invece, considerato l'utilizzo del fenoldopam (51, 52).

L'impiego di noradrenalina determina una riduzione della perfusione renale in condizioni fisiologiche ma dà luogo a un incremento della pressione sistemica nei pazienti settici (53), i quali si giovano anche dell'utilizzo della vasopressina che determina un incremento della diuresi e della frazione di fil-

trazione glomerulare (54, 55).

Per quanto concerne l'impiego dei diuretici, questi ultimi sembrano giocare un ruolo limitato nella gestione farmacologica dell'interessamento cardio-renale dei pazienti affetti da *shock* settico (56).

Al contrario, l'impiego delle tecniche dialitiche continue, quali le diverse varianti di CRRT (*Continuous Renal Replacement Therapy*), va assolutamente preso in considerazione e iniziato in tempi rapidi (48), in quanto sembra ormai essere ben documentato come un inizio precoce del trattamento sostitutivo emodialitico (o mediante dialisi peritoneale) possa giovare all'*outcome* renale in pazienti affetti da sepsi (48).

Futuri *trial* prospettici randomizzati potranno fornirci ulteriori risposte in merito ai benefici clinici documentabili con l'impiego su vasta scala dei trattamenti sostitutivi della funzione renale in pazienti affetti da *shock* settico.

## Riassunto

La Sindrome Cardio-Renale (SCR) di Tipo 5 si configura come una sindrome clinica di recente classificazione e viene diagnosticata in un'ampia serie di patologie sistemiche, allorché si assiste a un contemporaneo interessamento secondario di rene e apparato cardiovascolare. I meccanismi fisiopatologici dipendono, sostanzialmente, dalla tempistica con la quale si manifesta una SCR di Tipo 5; ben diverso è il quadro di una forma acuta (sepsi, connettiviti, malattia di Wegener), che si manifesta rapidamente rispetto all'insorgenza della patologia primitiva, in contrasto con quello di una forma cronica (cirrosi epatica e sindrome epato-renale), che esordisce e si sviluppa subdolamente. La diagnosi si basa sul dosaggio dei livelli plasmatici di bio-marcatori di danno cardiaco e renale e sulle tecniche di diagnostica per immagini (ecocardiografia, ecografia addominale). La terapia deve mirare al trattamento della patologia di base e a quello delle complicanze cardio-renali.

**Parole chiave:** Sindrome Cardio-Renale di Tipo 5, *Shock* settico, Insufficienza renale acuta, Scompenso cardiaco

**Dichiarazione di conflitto di interesse:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Luca Di Lullo  
U.O.C. Nefrologia e Dialisi  
Ospedale "L. Parodi-Delfino"  
Piazza Aldo Moro 1  
00034 Colferro (RM)  
dilullo.luca@inwind.it



## Bibliografia

1. Ronco C. The cardiorenal syndrome: basis and common ground for a multidisciplinary patient-oriented therapy. *Cardiorenal Med* 2011; 1: 3-4.
2. Ronco C, McCullough PA, Anker SD, et al. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2010; 165: 54-67.
3. Lundy DJ, Trzeciak S. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25 (4): 721-31.
4. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49 (1): 88-98, 98.e1-2.
5. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 1990; 18 (10): 1055-60.
6. Lambermont B, Ghuysen A, Kolh P, et al. Effects of endotoxin shock on right ventricular systolic function and mechanical efficiency. *Cardiovasc Res* 2003; 59 (2): 412-8.
7. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100 (4): 483-90.
8. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75 (3): 533-41.
9. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996; 183 (3): 949-58.
10. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (5): 1201-6.
11. Benes J, Chvojka J, Sykora R, et al. Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Crit Care* 2011; 15 (5): R256.
12. Bougle A, Duranteau J. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance. *Contrib Nephrol* 2011; 174: 89-97.
13. Schmidt H, Hoyer D, Hennen R, et al. Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36 (3): 967-70.
14. Tateishi Y, Oda S, Nakamura M, et al. Depressed heart rate variability is associated with high IL-6 blood level and decline in the blood pressure in septic patients. *Shock* 2007; 28 (5): 549-53.
15. Ramchandra R, Wan L, Hood SG, Frithiof R, Bellomo R, May CN. Septic shock induces distinct changes in sympathetic nerve activity to the heart and kidney in conscious sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297 (5): R1247-53.
16. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Ashare A. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis. *Crit Care* 2010; 14 (1): R24.
17. Shen L, Mo H, Cai L, et al. Losartan prevents sepsis-induced acute lung injury and decreases activation of nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinases. *Shock* 2009; 31 (5): 500-6.
18. Hagiwara S, Iwasaka H, Matumoto S, Hidaka S, Noguchi T. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the inflammatory response in in vivo and in vitro models. *Crit Care Med* 2009; 37 (2): 626-33.
19. Mortensen EM, Restrepo MI, Copeland LA, et al. Impact of previous statin and angiotensin II receptor blocker use on mortality in patients hospitalized with sepsis. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (12): 1619-26.
20. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98 (3): 266-71.
21. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (1): 93-101.
22. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (6): 1549-58.
23. Burchill L, Velkoska E, Dean RG, et al. Acute kidney injury in the rat causes cardiac remodelling and increases angiotensin-converting enzyme 2 expression. *Exp Physiol* 2008; 93 (5): 622-30.
24. Tokuyama H, Kelly DJ, Zhang Y, Gow RM, Gilbert RE. Macrophage infiltration and cellular proliferation in the non-ischemic kidney and heart following prolonged unilateral renal ischemia. *Nephron Physiol* 2007; 106 (3): 54-62.
25. Chopra M, Golden HB, Mullanpudi S, Dowhan W, Dostal DE, Sharma AC. Modulation of myocardial mitochondrial mechanisms during severe polymicrobial sepsis in the rat. *PLoS One* 2011; 6 (6): e21285.
26. Liu M, Grigoryev DN, Crow MT, et al. Transcription factor Nrf2 is protective during ischemic and nephrotoxic acute kidney injury in mice. *Kidney Int* 2009; 76 (3): 277-85.
27. Celes MR, Prado CM, Rossi MA. Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology* 2013; 80 (2): 70-86.
28. Stengl M, Bartak F, Sykora R, et al. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from pigs with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2010; 38 (2): 579-87.
29. Good DW, George T, Watts BA 3rd. Toll-like receptor 2 mediates inhibition of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> absorption by bacterial lipoprotein in medullary thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299 (3): F536-44.
30. Schreiber A, Theilig F, Schweda F, Höcherl K. Acute endotoxemia in mice induces downregulation of megalin and cubilin in the kidney. *Kidney Int* 2012; 82 (1): 53-9.
31. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25 (4): 609-34.
32. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36 (1): 296-327.
33. Vignon P, Frank MB, Lesage J, et al. Hand-held echocardiography with Doppler capability for the assessment of critically-ill patients: is it reliable? *Intensive Care Med* 2004; 30 (4): 718-23.



34. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8 (4): R204-12.
35. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11 (2): R31.
36. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury: Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int* 2012; Suppl. 2 (1): p. 8-12.
37. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest* 1981; 80 (5): 579-86.
38. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med* 2011; 39 (12): 2665-71.
39. Bellomo R, Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo V, Ronco C. Fluid management in septic acute kidney injury and cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 206-18.
40. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippé JJ, Vanholder RC, De Sutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (4): 846-53.
41. Tapia P, Chinchón E, Morales D, Stehberg J, Simon F. Effectiveness of short-term 6-hour high-volume hemofiltration during refractory severe septic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72 (5): 1228-37.
42. Matson J, Zydney A, Honore PM. Blood filtration: new opportunities and the implications of systems biology. *Crit Care Resusc* 2004; 6 (3): 209-17.
43. Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, et al. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator. *Contrib Nephrol* 2010; 166: 73-82.
44. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009. 301 (23): 2445-52.
45. Humes HD, Sobota JT, Ding F, Song JH. A selective cytopheretic inhibitory device to treat the immunological dysregulation of acute and chronic renal failure. *Blood Purif* 2010; 29 (2): 183-90.
46. Hou ZQ, Sun ZX, Su CY, et al. Effect of Levosimendan on Estimated Glomerular Filtration Rate in Hospitalized Patients with Decompensated Heart Failure and Renal Dysfunction. *Cardiovasc Ther* 2012.
47. Ristikankare A, Pöyhiä R, Eriksson H, Valtonen M, Leino K, Salmenperä M. Effects of levosimendan on renal function in patients undergoing coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26 (4): 591-5.
48. Chou YH, Huang TM, Wu VC, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care* 2011; 15 (3): R134.
49. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36 (4 Suppl.): S179-86.
50. Schmoelz M, Schelling G, Dunker M, Irlbeck M. Comparison of systemic and renal effects of dexmedetomidine and dopamine in norepinephrine-treated septic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20 (2): 173-8.
51. Cobas M, Paparcuri G, De La Pena M, Cudemus G, Barquist E, Varon A. Fenoldopam in critically ill patients with early renal dysfunction. A crossover study. *Cardiovasc Ther* 2011; 29 (4): 280-4.
52. Landoni G, Bignami E, Gonfalini M, Mizzi A, Zangrillo A. Fenoldopam in cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008; 31 (6): 561.
53. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Swärd K, Ricksten SE. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2011; 37 (1): 60-7.
54. Guzman JA, Rosado AE, Kruse JA. Vasopressin vs norepinephrine in endotoxic shock: systemic, renal, and splanchnic hemodynamic and oxygen transport effects. *J Appl Physiol* 2003; 95 (2): 803-9.
55. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med* 2010; 36 (1): 83-91.
56. Nigwekar SU, Waikar SS. Diuretics in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2011; 31 (6): 523-34.