

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA: DAL MODELLO EMODINAMICO AL MODELLO NEUROENDOCRINO

Walter Marrocco[°], Eleonora Giacomel*

[°] Resp.le Scientifico F.I.M.M.G.

*S.I.M.P.e S.V. (Soc. Ital. di Medicina di Prevenzione e degli Stili di Vita)

Lo scompenso cardiaco si verifica quando un'anomalia della funzione cardiaca fa sì che il cuore non sia in grado di pompare sangue in quantità sufficiente a soddisfare il fabbisogno di ossigeno dell'organismo o possa farlo solo a spese di un aumento della pressione di riempimento. L'incapacità del cuore a soddisfare i fabbisogni tissutali può essere dovuta a riempimento inefficace e insufficiente e/o ad una anomalia delle fasi di contrazione e di svuotamento¹.

Si manifesta clinicamente con segni e sintomi tipici come dispnea a riposo o durante sforzo fisico e astenia, segni di ritenzione fluidica come edemi periferici o congestione polmonare causati da un'anomalia cardiaca strutturale o funzionale che comporta una ridotta gittata cardiaca e/o un'elevata pressione intracardiaca².

SEGNI	SINTOMI
Tipici	Più specifici
Dispnea	Elevata pressione venosa giugulare
Ortopnea	Reflusso epato-giugulare
Dispnea notturna	Terzo tono (ritmo di galoppo)
Ridotta tolleranza allo sforzo fisico	Meno specifici
Edema caviglie	Aumento di peso
Meno tipici	Perdita peso (fasi avanzate)
Tosse notturna	Cachessia
Perdita appetito	Edemi periferici
Confusione	Crepitazioni polmonari
Palpitazioni	Tachicardia
Capogiro	Tachipnea
Sincope	Oliguria
“Bendopnea”	Epatomegalia

Tabella 1. Sintomi e segni dello scompenso cardiaco²

Un gruppo di cardiologi americani ha identificato un nuovo sintomo: “Bendopnea” (termine privo di traduzione italiana) che indica affanno nel respiro quando il paziente si piega in avanti. Circa un terzo dei pazienti con scompenso cardiaco in stadio avanzato accusa questo sintomo. La Bendopnea si associa ad un ben preciso profilo emodinamico, che viene definito di tipo “C” ed è caratterizzato da un’elevata pressione di riempimento ventricolare sinistro e da un basso indice cardiaco³.

Lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica complessa che rappresenta l’evoluzione finale di numerose patologie cardiache a differente eziologia ed è gravata da una mortalità a 5 anni dalla diagnosi di circa 50%⁴. Le principali cause sono la cardiopatia ischemica, l’ipertensione arteriosa e il diabete. La cardiopatia ischemica rappresenta in assoluto l’eziologia più frequente dello scompenso, essendo la causa scatenante nel 70% circa dei casi. Inoltre tre quarti dei pazienti affetti da scompenso cardiaco avevano un’ipertensione preesistente, rappresentando quest’ultima un fattore di rischio che raddoppia da sola la probabilità di sviluppo di scompenso cardiaco rispetto ai pazienti normotesi. Eziologie meno comuni sono, in ordine di prevalenza decrescente le cardiomiopatie, malattie infettive (miocarditi virali, malattia di Chagas), tossine (alcool, farmaci cardiotossici), patologie valvolari e aritmie prolungate⁵.

I segni e i sintomi dello scompenso cardiaco si sviluppano come conseguenza clinica della gittata cardiaca inadeguata e per la diminuzione dell’efficienza del ritorno venoso. Dispnea, tosse e affanno sono il risultato di un’aumentata pressione capillare polmonare causata da una stasi a monte del ventricolo sinistro; edemi periferici, turgore giugulare, epatomegalia e ascite sono invece la sequela di un insufficiente ritorno venoso. Frequente è anche l’astenia con tachicardia e palpitazioni, legata all’incapacità del cuore scompensato di mantenere una gittata cardiaca tale da soddisfare i fabbisogni metabolici dell’organismo e al tentativo di sopperirvi aumentando la frequenza cardiaca⁶.

Dal punto di vista funzionale esistono due principali classificazioni dello scompenso. La prima è quella della New York Heart Association (NYHA)⁷ che distingue i pazienti in quattro classi funzionali in base alla limitazione fisica causata dallo scompenso. La mortalità aumenta col progredire della classe funzionale. Più recentemente è stata proposta una nuova classificazione da American College of Cardiology (ACC) e da American Heart Association (AHA)⁸ che pone in maggiore risalto l’evoluzione e la progressione dello scompenso, riconoscendo fattori di rischio e prerequisiti strutturali per il suo sviluppo.

Tabella 2. Classificazione NYHA e AHA/ACC dello scompenso^{7,8}

CLASSIFICAZIONE NYHA	
NYHA I	Nessuna limitazione dell'attività fisica: l'esercizio fisico abituale non provoca affaticabilità, palpitazioni nè dispnea
NYHA II	Lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma l'esercizio fisico abituale provoca affaticabilità, palpitazioni o dispnea
NYHA III	Grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo, ma il minimo esercizio fisico abituale provoca affaticabilità, palpitazioni o dispnea
NYHA VI	Impossibilità di svolgere qualunque attività fisica senza dolore: sintomatologia anche a riposo e che peggiora con qualsiasi attività fisica
CLASSIFICAZIONE ACC/AHA	
STADIO A	Pazienti ad alto rischio di sviluppare la malattia senza alterazioni del miocardio
STADIO B	Pazienti con alterazioni del miocardio, ma senza sintomi di scompenso cardiaco durante la normale attività giornaliera
STADIO C	Pazienti con sintomi presenti o passati di insufficienza associati ad una malattia del muscolo cardiaco
STADIO D	Pazienti con grave scompenso cardiaco che necessitano di un trattamento altamente specializzato

Questa sindrome dunque, soprattutto negli stadi più avanzati, è gravata da una disabilità severa e rappresenta, anche in relazione all'ampia e crescente diffusione, un problema dall'enorme impatto sociale. Inoltre il peso e le conseguenze della malattia rimangono rilevanti nonostante i notevoli progressi della terapia farmacologica e non farmacologica ed un considerevole e progressivo aumento delle conoscenze sulla fisiopatologia della malattia sviluppatasi negli ultimi decenni⁹. Negli ultimi 50 anni, infatti, si è passati da una concezione fisiopatologica "emodinamica" incentrata sul deficit di funzione di pompa cardiaca ad una più moderna e integrata prospettiva

incentrata sull'adattamento della performance cardiaca al progressivo sovraccarico di volume e all'identificazione di meccanismi di compenso neurormonali che contribuiscono essi stessi alla progressione della malattia (modello neuroendocrino). Ancora più recentemente è stato introdotto il modello infiammatorio, in cui il sistema immunitario risulta anch'esso coinvolto nella progressione dello scompenso.

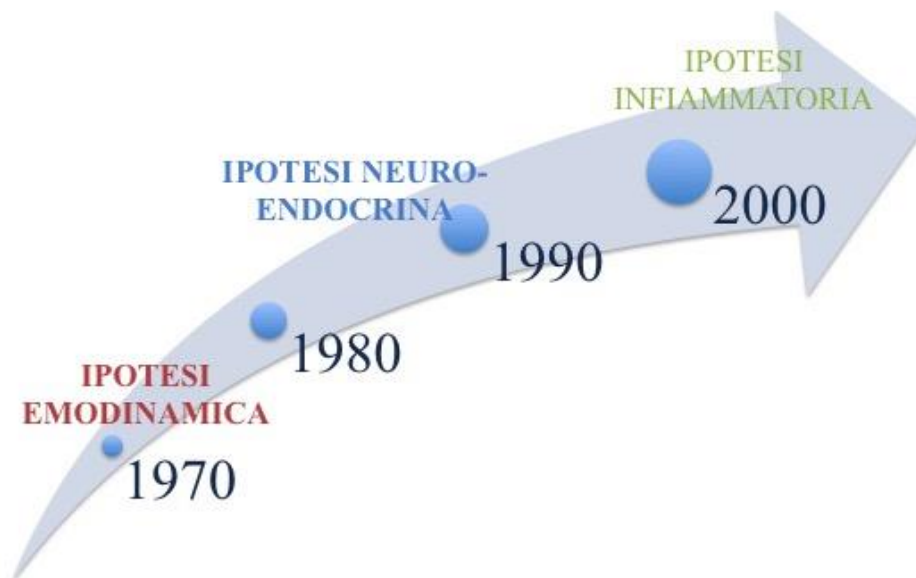


Figura 1. L'evoluzione dei modelli fisiopatologici dello scompenso nel corso degli anni

MODELLO EMODINAMICO

Per decenni la fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca si è basata sull'ipotesi "emodinamica" incentrata sul deficit di pompa cardiaca con conseguente diminuzione della gittata cardiaca e ipoperfusione. I determinanti della gittata cardiaca (la quantità di sangue pompata dal cuore in un minuto, il cui valore normale è circa 5 L/min) sono in primis la frequenza cardiaca e la gittata sistolica. Vi contribuiscono anche il sinergismo e l'integrità della parete ventricolare e la competenza valvolare. La gittata sistolica è la quantità di sangue espulsa dal ventricolo ad ogni

sistole ed è circa 60-100 ml. Essa dipende da tre fattori: il precarico, il postcarico e la contrattilità cardiaca. Il precarico e il postcarico sono termini che si riferiscono alla pressione atriale (spesso come espressione di sovraccarico di volume) e al lavoro cardiaco (spesso come espressione di sovraccarico pressorio o aumentata impedenza), mentre la contrattilità è la capacità e la forza di contrazione cardiaca.

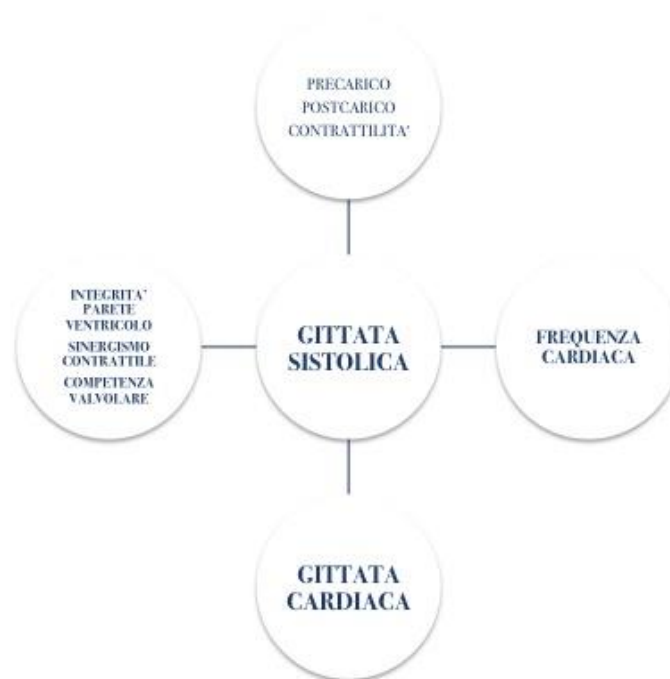


Figura 2. I determinanti della gittata cardiaca

A livello fisiopatologico distinguiamo due tipi di scompenso: lo scompenso cardiaco sinistro e lo scompenso cardiaco destro. Lo scompenso sinistro a sua volta può essere diviso in due categorie: disfunzione sistolica (con compromissione della contrazione e dell'eiezione ventricolare) e disfunzione diastolica (con alterazione del rilasciamento e del riempimento ventricolare). La funzione sistolica è quella più frequentemente compromessa rispetto alla diastolica (70% vs. 30%)¹⁰ e spesso le disfunzioni sistoliche hanno anche una componente diastolica. Lo scompenso sistolico si

caratterizza per una frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 40% ed è causato più frequentemente dalla perdita di miocardio funzionale conseguente alla cardiopatia ischemica o da un sovraccarico di volume e/o di pressione. La disfunzione ventricolare sinistra comporta una diminuzione della gittata cardiaca con ipoperfusione globale e un aumento del volume ematico ventricolare residuo con conseguente incremento della pressione telediastolica. Questa comporterà un aumento della pressione atriale sinistra e della pressione capillare polmonare causando congestione polmonare e il sintomo principale, la dispnea⁶.

FISIOPATOLOGIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO SINISTRO

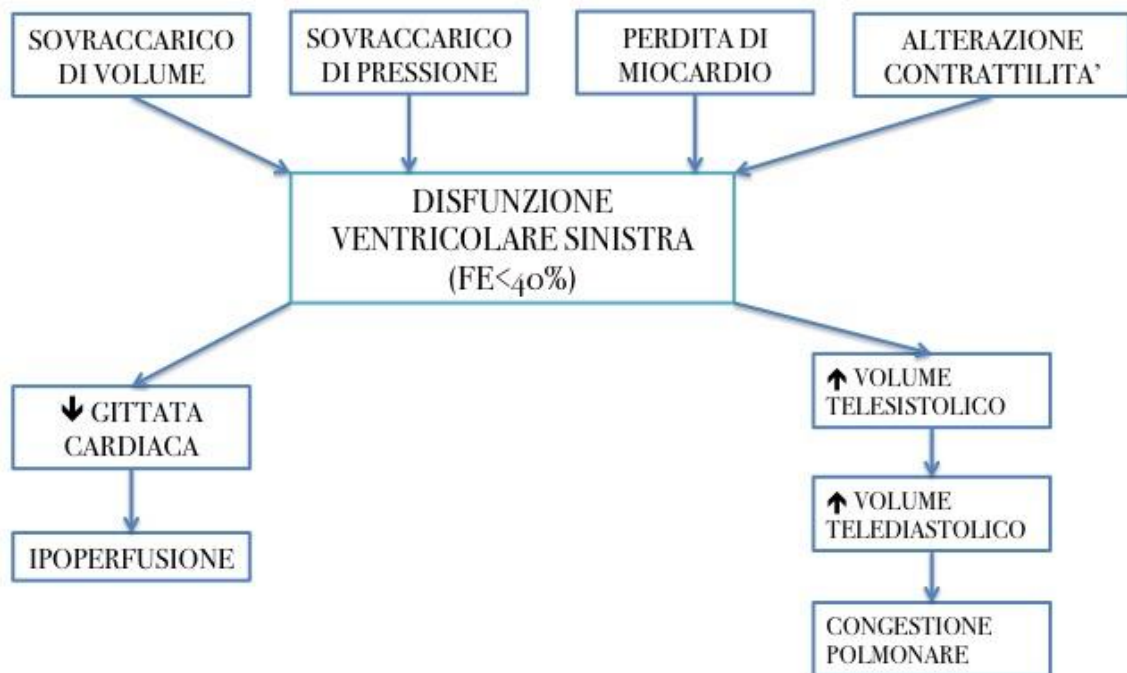


Figura 3. La disfunzione ventricolare sinistra

La causa più frequente di scompenso ventricolare destro è costituita da un aumento della pressione polmonare secondario ad insufficienza ventricolare sinistra, a cui fa seguito una ridotta perfusione renale, ritenzione idrosalina e sovraccarico di liquidi nel circolo sistemico². Questo comporterà un aumento di pressione a livello epatico, nel tratto gastrointestinale e a livello delle estremità con sviluppo di segni e sintomi clinici quali dolore addominale, epatomegalia ed edemi periferici. Tra le

altre cause di scompenso destro ricordiamo la cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro.

MODELLO NEUROENDOCRINO

Negli anni '80 si sviluppa una nuova teoria secondo la quale, in risposta ai cambiamenti emodinamici, si mettono in atto una serie di meccanismi compensatori, con l'attivazione di diversi sistemi neuro-ormonali: sistema nervoso simpatico con rilascio di catecolamine, sistema renina-angiotensina-aldosterone e sistema dei fattori natriuretici atriale, cerebrale e di tipo C responsabili della vasocostrizione e della ritenzione idrosalina.

L'attivazione dei sistemi SNS (Sistema Nervoso Simatico) e RAAS (Sistema Renina Angiotensina) ha, almeno inizialmente, lo scopo di mantenere l'omeostasi cardiovascolare, ma questo potenziale effetto compensatorio viene rapidamente perso e l'attivazione di entrambi i sistemi diviene prognosticamente negativa.

Diversamente i peptidi natriuretici (NP) ANP, BNP e CNP esercitano una serie articolata di effetti biologici, mediati da recettori specifici (NPR-A e NPR-B), a livello cardiaco, vascolare, cerebrale, renale, surrenalico, del tessuto polmonare e del tessuto lipidico, che, nel loro insieme, risultano potenzialmente utili nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico. In parte questi effetti sono diretti, in parte risultano mediati attraverso una interazione complessa con altri sistemi di regolazione, come il RAAS e il SNS, il cui rilievo prognostico nello scompenso cardiaco cronico è solidamente dimostrato.

In particolare l'attivazione dei sistemi neuro-ormonali provoca vasocostrizione arteriosa e venosa, aumento del volume ematico all'interno del compartimento intravascolare con innalzamento del post-carico del ventricolo sinistro e del precarico. L'attivazione neuro-ormonale è inoltre responsabile dell'incremento della frequenza cardiaca (con conseguente aumento del consumo miocardico di ossigeno), della riduzione della soglia aritmica, della stimolazione dell'ipertrofia miocardica e dell'induzione di apoptosi, necrosi miocitaria e di fibrosi miocardica. E' importante sottolineare che l'attivazione neuro-ormonale si attiva precocemente nella patogenesi dello scompenso, nella fase ancora del tutto asintomatica, e quindi abbia un ruolo cruciale nella progressione della malattia alla fase congestizia. Le moderne acquisizioni fisiopatologiche hanno avuto un impatto importante dal punto di vista terapeutico introducendo un nuovo approccio. Infatti al contrario degli inotropi e dei vasodilatatori, numerosi studi randomizzati^{12,13} hanno dimostrato che solo i farmaci che modulano l'attivazione neuro-ormonale come gli ACE-inibitori, i

betabloccanti e gli antialdosteronici sono capaci di indurre una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni, con notevole miglioramento della qualità della vita in tutte le classi funzionali dello scompenso.

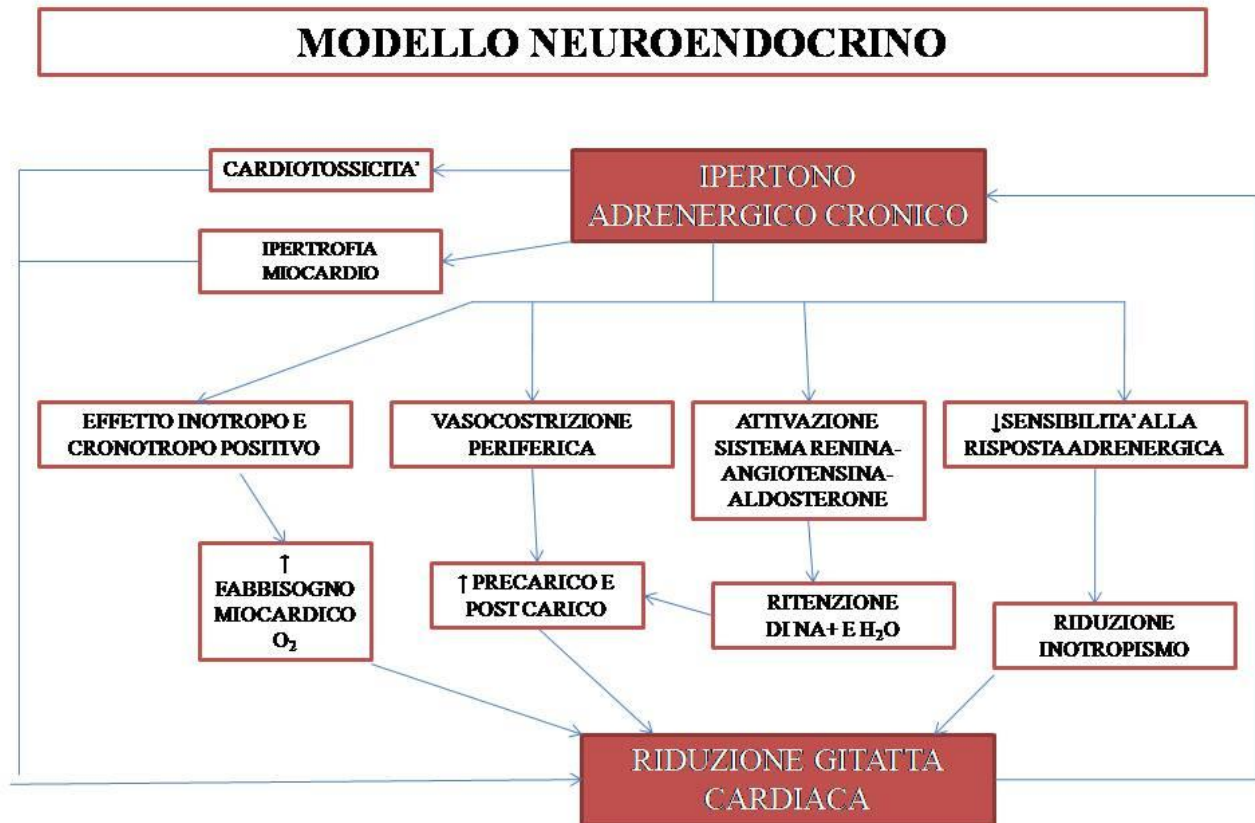


Figura 4. La fitta rete di interconnessioni del modello neuroendocrino

MODELLO INFIAMMATORIO

Se il ruolo del modello emodinamico e di quello neuro-ormonale sono a tutt'oggi molto ben definiti, quello dei mediatori infiammatori è ancora in evoluzione. Lo scompenso si associa ad un'iper-espressione di citochine pro-infiammatorie come il Tumor Necrosis Factor- α (TNF α), l'interleuchina 1 (IL-1), e IL-6: questi mediatori sono coinvolti nella progressione dello scompenso giocando un ruolo chiave sia a livello del miocardio che del sistema circolatorio. Ci sono diverse teorie a proposito del ruolo dell'infiammazione nello scompenso cardiaco. Una prima ipotesi è legata ad una congestione venosa conseguente allo scompenso che, interessando anche il sistema

venoso mesenterico, provoca edema intestinale e aumento della permeabilità che comportano traslocazione batterica e rilascio di endotossine, risultando in un'attivazione del sistema immunitario. Una seconda teoria ipotizza la capacità stessa del cuore scompensato di produrre citochine infiammatorie come il TNF α . Infine una terza ipotesi individua come causa scatenate della cascata infiammatoria l'ipossia tissutale sistemica conseguente all'insufficienza cardiaca¹⁴. Inoltre il sistema immunitario è strettamente connesso con il sistema renina-angiotensina-aldosterone: alcune citochine infiammatorie come il TNF α e l'IL-6 stimolano la produzione di angiotensina, a sua volta l'angiotensina II aumenta l'espressione di questi stessi mediatori. In sostanza dunque, il modello neuro-ormonale e quello infiammatorio concorrono insieme nella progressione dello scompenso.

CONCLUSIONI

Lo scompenso è un grosso problema sanitario a livello mondiale gravato da elevata morbilità e mortalità. La comprensione a fondo dei meccanismi fisiopatologici alla base del suo sviluppo e dei fenomeni adattativi della sua progressione risulta essenziale per ottimizzare l'approccio terapeutico, identificando nuovi potenziali target farmacologici e migliorare l'outcome dei pazienti affetti da questa gravosa patologia. Tra i farmaci recentemente introdotti, ricordiamo una strategia volta a combinare contemporaneamente l'effetto di inibizione della neprilisina, con conseguente potenziamento del sistema dei peptidi natriuretici, e di inibizione recettoriale del RAAS, con l'impiego di una nuova classe farmacologica, gli ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor): questa nuova strategia farmacologica ha dimostrato, un beneficio ulteriore del 20% rispetto all'attuale gold standard terapeutico, che prevede l'utilizzo di ACE inibitori, beta-bloccanti e antialdosteronici, in termini di riduzione di mortalità cardiovascolare e numero di ospedalizzazioni¹⁵. Ancora in fase di studio sono le strategie terapeutiche che agiscono interferendo con la cascata infiammatoria attraverso i nuovi farmaci biologici diretti contro i mediatori dell'infiammazione¹⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume 9th Edition Expert Consult Premium Edition – Enhanced Online Features and Print. Authors: Robert O. Bonow, Douglas Mann, Douglas Zipes, Peter Libby eBook ISBN: 9781437727708
Imprint: Saunders Published Date: 16th February 2011
2. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure.
Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Dec; JACC Heart Fail. 2014 Feb;2(1):24-31. doi: 10.1016/j.jchf.2013.07.009. Epub 2014 Jan 8.
3. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea.
Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M¹, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PP, Markham DW¹, Levine BD¹, Drazner MH². *JACC Heart Fail*. 2014 Feb
4. Contribution of Autonomic Reflexes to the Hyperadrenergic State in Heart Failure. Edgar Toschi-Dias, Maria Urbana P. B. Rondon, Chiara Cogliati, Nazareno Paolocci, Eleonora Tobaldini, Nicola Montano. *Frontiers in Neuroscience* 30 March 2017
5. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106:3068–72.
6. The pathophysiology of heart failure Clinton D. Kemp, John V. Conte Division of Cardiac Surgery, Department of Surgery, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, *Cardiovascular Pathology* 21 (2012) 365–371 Review Article
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown, & Co., 1994.
8. H. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; unta SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104:2996–3007.
9. Contribution of major lifestyle risk factors for incidental heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study Del Gobbo LC, Kalantarian S, Imamura F et al. *JACC Heart Fail* 2015;3:520-8.
10. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. Westerhof N, O'Rourke MF. *J Hypertens* 1995; 13:943–52.
11. Lo scompenso cardiaco: dalla concezione emodinamica alla revisione critica dell'interpretazione fisiopatologica a favore di un modello neuro-ormonale. Focus sull'importanza della modulazione di tutti i sistemi neuro-ormonali coinvolti (RAAS-SNS-NP). M. Volpe, *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, 2016
12. SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L *Lancet*. 2010;376:886–894.
13. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1659–1667
14. Involvement of Cytokines in the Pathogenesis of Salt and Water Imbalance in Congestive Heart Failure. Azzam ZS^{1,2}, Kinaneh S¹, Bahouth F¹, Ismael-Badarneh R¹, Khoury E¹, Abassi Z¹. *Front Immunol*. 2017 Jun 19; 8:716. doi: 10.3389/fimmu.2017.00716. eCollection 2017.
15. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF. Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004.