

CAPITOLO 1

LO SCOMPENSO CARDIACO

Definizione e Fisiopatologia

Definizione

La definizione di scompenso cardiaco è cambiata enormemente nell'arco degli anni¹ per la difficoltà ad integrare i segni clinici rilevati al letto del malato con i dati strumentali.²

Oggi giorno esistono molte definizioni di scompenso cardiaco, la definizione che viene considerata la più appropriata è quella data da Braunwald nel suo trattato: "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 per soddisfare i bisogni metabolici dell'organismo o possa farlo solo a spese di un aumento della pressione di riempimento.

La incapacità del cuore a soddisfare i fabbisogni tissutali può essere dovuta a riempimento inefficace e insufficiente e/o ad una anomala contrazione e successivo svuotamento".³

Frequentemente l'insufficienza cardiaca è determinata da un difetto di contrazione miocardico, che può essere il risultato di patologie extramiocardiche come l'aterosclerosi coronarica e le malattie valvolari o secondario ad anomalie primitive del muscolo cardiaco.

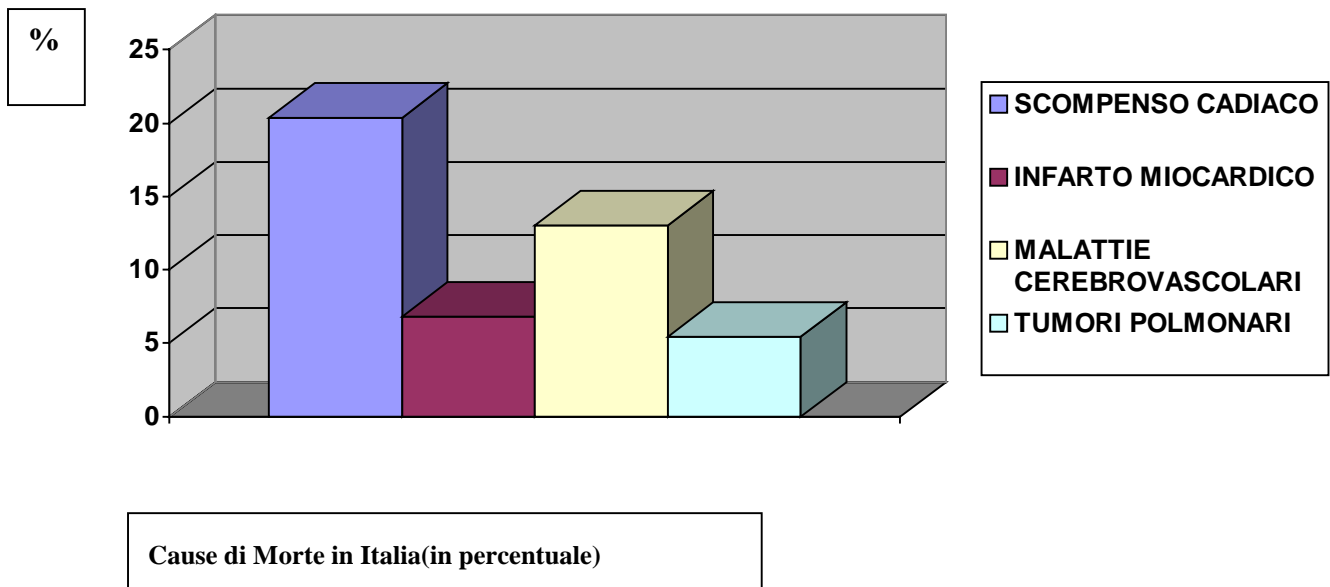
A causa dell'efficacia del trattamento della cardiopatia ischemica e dell'infarto miocardico in fase acuta, lo scompenso cardiaco rappresenta oggi una causa maggiore e crescente di mortalità e morbilità.

Cause di Morte in Italia	
Malattie Cerebrovascolari	13%
Infarto Miocardico	6,8%
Scompenso Cardiaco	6,7%
Tumori Polmonari	5,4%

¹ Harris P. The problem of defining heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:447-452

² Urbaszek W. Definition and classification of heart failure. *Z Kardiol* 199;80 Supp 8:7-12

³ Braunwald E. *Heart Failure: An overview*. New York: Mc Graw Hill. 1997.



Eziologia

Anche se lo scompenso cardiaco cronico raramente ha una singola causa, ma è il risultato di molteplici concause e fattori scatenanti, si può affermare che nel mondo occidentale la cardiopatia ischemica costituisce attualmente il fattore più frequente che facilita l'insorgenza dell'insufficienza cardiaca, mentre in decremento appare il ruolo dell'ipertensione arteriosa, verosimilmente per la maggiore attenzione diagnostica ed i miglioramenti terapeutici.

Circa il 20% di tutti i casi di scompenso presenta un'eziologia misconosciuta, dando luogo ad una cardiomiopatia dilatativa definita "idiopatica", mentre in netta diminuzione nei paesi occidentali è quello secondario a valvulopatie reumatiche.

Al di fuori del mondo occidentale la malattia reumatica e la malattia di Chagas rappresentano ancora la principale causa di insufficienza cardiaca.⁴

I fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco sono il rilievo di un'ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG, il fumo di sigaretta, l'aumento del rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, l'ipertensione, il diabete e l'obesità.

Molti dei fattori di rischio per lo scompenso cardiaco sono anche fattori di rischio per la cardiopatia ischemica, che sottolinea il suo ruolo come elemento causale dello scompenso stesso.⁵

⁴ Kannel.Epidemiology of heart failure.Am Heart J:1991 121:951-7

⁵ Sutton.Epidemiological aspects of heart failure.Am Heart J 1990:120:1538-40

Come si è precedentemente detto, vista la genesi multifattoriale di questa patologia e visto che molti di questi fattori sono eliminabili o reversibili, è importante identificarli per pianificare una strategia di trattamento ottimale, tanto che secondo la European Society of Cardiology la diagnosi di scompenso cardiaco non dovrebbe essere mai la diagnosi finale.

6

Eziologia dello scompenso cardiaco	
CAD	57%
Valvulopatie	9%
Ipertensione	6%

Forme di Scompenso

Lo scompenso cardiaco può essere classificato in vari modi: ad alta e bassa portata, retrogrado e anterogrado, sistolico e diastolico, destro o sinistro.

Scompenso ad alta e bassa portata

Viene definito scompenso cardiaco a bassa portata quello conseguente ad un insufficienza emodinamica dovuta a sovraccarico di lavoro (ipertensione), ad alterazioni primitive del miocardio come le miocardiopatie, ad alterazioni del ritmo cardiaco o della conduzione o ad infarto miocardico.⁷

Lo scompenso cardiaco ad alta portata, secondario ad un anomalo innalzamento della pressione diastolica ventricolare e gittata cardiaca normale o aumentata, è spesso secondario dovuto a patologie come ipertiroidismo, fistole arterovenose, malattia di Paget, anemia o a condizioni parafisiologiche come la gravidanza. Nei paesi europei è una patologia non frequente.

⁶ Remme. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Society of Cardiology. Eur Heart J :22:1257-58

Scompenso retrogrado e anterogrado

Il concetto di insufficienza cardiaca retrograda sostiene che le manifestazioni cliniche dello scompenso siano conseguenti all'incapacità di un ventricolo di espellere in modo normale il suo contenuto, per cui le pressioni a valle del ventricolo aumentano provocando la ritenzione di acqua e sali.

Il concetto di insufficienza anterograda ritiene che le manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca siano la conseguenza della ipoperfusione renale per l'inadeguato svuotamento del ventricolo sinistro nel sistema arterioso.

La rigida distinzione tra le due forme è indubbiamente artificiosa, visto che entrambi i meccanismi sono presenti in maniera variabile nella maggior parte dei pazienti con insufficienza cardiaca.

Scompenso cardiaco diastolico e sistolico

La distinzione tra queste due forme di scompenso dipende dal tipo di difetto principale: nella contrazione o nell'espulsione di sangue (sistolico) o nel rilasciamento e nel riempimento (diastolico).

Le principali manifestazioni cliniche dello scompenso sistolico sono legate alla riduzione della portata cardiaca e sono astenia, ridotta tolleranza allo sforzo e segni di ipoperfusione; le alterazioni secondarie allo scompenso diastolico sono legate all'aumento della massa circolante e della pressione di riempimento.

Scompenso cardiaco destro e sinistro

Scompenso cardiaco destro e sinistro sono espressioni cliniche che indicano in che sezione del cuore risiede l'alterazione primitiva. Dato che entrambe le sezioni sono in collegamento diretto e che un'alterazione di un ventricolo provoca rapidamente alterazioni corrispondenti anche dell'altro. Lo scompenso cardiaco destro generalmente è una conseguenza di quello sinistro, visto che la disfunzione del ventricolo sinistro sovraccarica quello destro sia attraverso l'incremento delle pressioni polmonari sia tramite il setto.⁸

Fisiopatologia

La fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca si può ricondurre ad alterazioni della funzione sistolica di pompa del cuore, ad alterazioni del riempimento ventricolare od a una loro combinazione.

L'inizio dell'insufficienza cardiaca si può far risalire al momento in cui i miociti sono sottoposti ad un aumento di carico emodinamico eccessivo che dura nel tempo; aumento che può essere relativo,

⁷ Hurst. The Heart. Mc Graw-Hill. 2001.

⁸ Braunwald. Heart disease. New York. Mc Graw Hill 1997

con incapacità dei miociti di eseguire un lavoro in rapporto all'aumento delle richieste, o assoluto come nell'infarto miocardico dove i miociti residui sono costretti a sostenere il carico emodinamico totale.⁹

A livello patogenetico possiamo distinguere disturbi primitivi della contrattilità, disturbi del riempimento diastolico, alterazioni persistenti del carico emodinamico e fattori extracardiaci che modificano la funzione diastolica.

Un **aumento persistente del carico emodinamico** può portare ad un quadro di insufficienza cardiaca; nei sovraccarichi di volume l'aumento è dovuto ad un incremento del precarico(insufficienza aortica), mentre nei sovraccarichi di pressione il lavoro cardiaco aumenta per l'aumento del postcarico(stenosi aortica).

Si possono distinguere due tipi di sovraccarico di volume: sovraccarichi di volume ad alta pressione(insufficienza aortica) e a bassa pressione(insufficienza mitralica).

Il rimodellamento cardiaco che si osserva nei sovraccarichi di volume a bassa pressione è caratterizzato da un'ipertrofia maggiormente eccentrica rispetto a quelli ad alta pressione.

I sovraccarichi di pressione vanno incontro ad un rapido sviluppo di ipertrofia concentrica asimmetrica con alterazioni della funzione diastolica.

Queste condizioni di sovraccarico persistenti nel tempo portano ad uno stadio in cui la risposta ipertrofica compensatoria non è più adeguata; l'ipertrofia stessa può inoltre provocare la comparsa di ischemia miocardica.

Alterazioni della **funzione di pompa** del cuore si hanno per perdita di miociti come nell'infarto miocardico, nelle miocarditi e nelle miocardiopatie.

L'insufficienza cardiaca da disfunzione **diastolica** si definisce come incapacità del cuore a riempirsi durante la diastole alle abituali pressioni di riempimento.

La diastole è costituita da due fasi: la prima è la fase attiva di rilasciamento che richiede energia, la seconda fase detta diastasi è un processo passivo che dipende solo dalle proprietà passive della camera ventricolare.

Fattori che possono alterare la prima fase di rilasciamento diastolico sono l'ischemia e l'ipertrofia ventricolare da sovraccarico di pressione; fattori che possono alterare la seconda fase sono invece alterate strutture di parete come fibrosi, esiti cicatriziali.

Alterazioni del riempimento diastolico possono essere anche meccaniche, come nel caso della stenosi mitralica.

⁹ Rostagno.Lo Scompensamento Cardiaco. Firenze 1991.Sei

Ad un aumento del carico di lavoro il cuore risponde con un aumento della massa muscolare, secondario a ipertrofia delle fibrocellule muscolari, che gli consente di sostenere le nuove condizioni emodinamiche.

L'ipertrofia conseguente a sovraccarico di pressione è stimolata dall'Endotelina-1 ed è tipicamente concentrica, mentre quella dovuta a sovraccarico di volume è eccentrica e dipende dall'Angiotensina II.

Si è visto che la distensione dei meccanorecettori cariaci è in grado di provocare l'attivazione di sistemi genetici intracellulari e di oncogeni con aumento immediato della sintesi proteica, sperimentalmente la sintesi proteica aumenta assai precocemente in risposta ad una modificazione emodinamica.

L'ipertrofia e il rimodellamento dei miociti cardiaci avviene in maniera impropria sia nella forma che nelle dimensioni. Alterazioni delle proteine dei miociti, dei mitocondri e dell'interstizio associate allo scivolamento di miociti l'uno sull'altro provoca un'alterazione della geometria ventricolare, che produce un vantaggio a breve termine, permettendo di sostenere la pressione di perfusione. A lungo termine questo processo, sostenuto dai **neuro-ormoni**, provoca le alterazioni strutturali che stanno alla base dello scompenso cardiaco.¹⁰

I neuro-ormoni che vengono rilasciati quando la gittata cardiaca diminuisce sono la renina, la noradrenalina e i peptidi natrioduretici che attivando la trascrizione di proteine cellulari anomale a livello dei miociti contribuiscono e sostengono il processo che sta' alla base dello scompenso cardiaco.

Con lo sviluppo delle conoscenze in campo fisiopatologico sul ruolo giocato dalla **iperattivazione dei sistemi neuroormonali** nella progressione dello Scompenso vi è stata in epoca recente una intensa attività scientifica orientata a definire l'importanza specifica dei singoli fattori neuroendocrini; le indagini si sono inoltre estese – a partire dall'ambito più propriamente “fisiopatologico” – verso le altre aree per cui è ipotizzabile una utilizzazione di tali fattori come strumenti “clinici”.

Alcuni esempi riguardano la diagnosi¹¹ o lo *screening* di insufficienza cardiaca, e la stratificazione prognostica dello Scompenso¹² ma un obiettivo teoricamente ancora più ambizioso (ma ancora

¹⁰ Hunter. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. N Engl J Med 1999;341:1276-1283

¹¹ Cowie MR. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet. 1997 Nov 8;350(9088):1349-53.

¹² Tsutamoto. Relationship between plasma levels of cardiac natriuretic peptides and soluble Fas: plasma soluble Fas as a prognostic predictor in patients with congestive heart failure

privo di “concrete” conclusioni scientifiche) è quello di utilizzare i parametri bioumorali come guida per il trattamento ed il monitoraggio dell'efficacia¹³.

Meccanismi di regolazione neuro-ormonale nel cuore scompensato

L'attivazione del **sistema simpatico** rappresenta, nell'insufficienza cardiaca, un fenomeno precoce. Il grado di incremento delle concentrazioni plasmatiche della noradrenalina è inversamente proporzionale alla frazione di eiezione ed alla sopravvivenza.

Le elevate concentrazioni di **noradrenalina** provocano un aumento delle resistenze vascolari periferiche con il conseguente aumento del postcarico e si associano ad un rischio crescente di aritmie ventricolari. A livello del rene la stimolazione adrenergica provoca un aumento della produzione di renina, con conseguente incremento del riassorbimento del sodio.¹⁴

L'incremento della concentrazione plasmatica di noradrenalina si accompagna ad una marcata riduzione del numero dei recettori adrenergici periferici, che può essere visto come meccanismo di protezione contro l'eccessiva stimolazione adrenergica.¹⁵

L'elevata attivazione simpatica è in parte conseguenza della ridotta capacità dei barorecettori arteriosi di inibire i centri vasomotori, evenienza che si verifica precocemente nei pazienti con scompenso cardiaco.¹⁶

Nella patogenesi dello scompenso cardiaco è importante anche l'attivazione del sistema **renina angiotensina**, come si può evincere da molti studi che hanno dimostrato di come l'inibizione del sistema attraverso blocco sia il dell'enzima di conversione(SOLVD) sia del recettore del recettore AT(LIFE) sia efficace nella terapia dello scompenso.¹⁷

L'aumento delle concentrazioni di angiotensina II plasmatica stimola la contrazione delle cellule muscolari lisce vasali, la secrezione di aldosterone, il riassorbimento di sodio a livello tubulare, le risposte tachicardica e pressoria ed il senso della sete.

L'aumento della concentrazione locale di angiotensina II favorisce inoltre le risposta ipertrofica del miocardio, favorendo l'espressione di proto-oncogeni.

Anche le concentrazioni di **ADH** sono aumentate nell'insufficienza cardiaca, specialmente nelle fasi più avanzate. Questo ormone viene fisiologicamente liberato in seguito a stimolazione da parte di osmorecettori per aumenti dell'osmolarità plasmatica o in seguito alla stimolazione di meccanorecettori di volume atriali.

¹³ Nicholls MG. Brain natriuretic peptide-guided therapy for heart failure

¹⁴ Keeton. The alteration of renin release. Pharmchol rev. 1991;31:81-227

¹⁵ Hall. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patient with CHF. J Am Coll Card 1995;25:1544-60

¹⁶ Gafney. Importance of adrenergic nervous system in support of circulatory function. Am J Med;34:320-324

¹⁷ Francis. The renin-angiotensin system In. Cardiology New York 1997:1-16

L'ADH agisce sul rene promuovendo il riassorbimento di acqua libera e sulle cellule muscolari delle arteriole periferiche stimolandone la contrazione.

Il **Peptide Natriuretico Atriale** viene liberato in risposta alla stimolazione dei meccanorecettori atriali in seguito alla distensione atriale. Questo ormone agisce a livello renale, favorendo la diuresi e a livello vasale periferico promovendo la vasodilatazione.

La liberazione di ANP aumenta nelle vari fasi dell'insufficienza cardiaca, aumento che si accompagna ad una graduale riduzione dell'efficacia per ridotta responsività¹⁸

Nella sindrome clinica dello scompenso cardiaco cronico il danno non è solo a livello miocardico ma che si instaura una sorta di alterazione metabolica/strutturale anche a livello del muscolo scheletrico. Qualche autore ha addirittura proposto l'esistenza di una miopatia da scompenso cardiaco indipendente dal flusso ematico.¹⁹

Tuttavia le cause che possono indurre la miopatia da scompenso sono ancora ignote. Recentemente, per spiegare questo fenomeno, sono state chiamate in causa alterazioni del sistema endocrino (incremento delle catecolamine e del cortisolo circolante, alterazioni del rapporto insulina/glucagone, fenomeni di insulino resistenza) e del sistema infiammatorio (elevati valori circolanti di Tumor Necrosis Factor (TNF) e l'Interleuchina 6) Tutte queste molecole hanno marcati effetti catabolici e sono trovate elevate in pazienti con scompenso cardiaco moderato/severo.

Diverse osservazioni suggeriscono che esiste un legame tra sistema neuro endocrino e sistema infiammatorio. E ormai noto che fin dalle prime fasi della disfunzione ventricolare sinistra il sistema neuro ormonale è attivato e che esso è responsabile del peggioramento della condizione clinica dello scompenso cardiaco²⁰. D'altro canto è ormai ben documentato che il sistema infiammatorio è stimolato nelle fasi avanzate dello scompenso. Infatti alcuni studi hanno dimostrato un incremento nel siero di pazienti con scompenso severo di neopterin (marker di attivazione dei monociti/macrofagi), Interleuchina 1, Interleuchina 2, Interleuchina 6 (IL-6) e suoi recettori solubili (sIL-6), fattore di necrosi tumorale (TNF) e suoi recettori solubili (sTNF-R1, sTNF-R2) (46). Altri autori hanno dimostrato la presenza di elevate concentrazione plasmatiche di IL-6 in soggetti con condizione clinica meno compromessa (NYHA II).²¹

¹⁸ Hurst. Il Cuore. Mc Graw Hill. Vol 1. 2001:756-760

¹⁹ Lipkin D.P: Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. Int. J. Cardiol.:18:187-95.1988.

²⁰ Ruffolo R.: Neurohormonal activation, oxygen free radicals and apoptosis in pathogenesis of congestive heart failure. J. Cardiovasc. Pharmacol.:32(Suppl. 1):S22-S30.1998.

²¹ Murger M. A: Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol.:77:723-727.1996.