

Cardionefrologia: una disciplina in continua espansione.

Prof Mario Timio

E' stato un medico umbro: Gentile da Foligno (1272-1348) a porre in relazione per la prima volta la patologia renale con quella cardiaca. Nel suo celebre libro " Carmina de urinarum iudiciis et de pulsibus" il medico folignate indica e illustra le anomalie urinarie espressione di una qualche patologia "vescico-renale" associate ad alterazione cardiache e segnatamente ad aritmie diagnosticate mediante esame palpatorio del polso. La correlazione funzionale tra reni, cuore e altri organi è una innovativa ed originale peculiarità metodologica di Gentile da Foligno, che si ritrova in tutti i suoi scritti. E' originale quando descrive lo scompenso cardiaco come causa di idropsia curata con pozioni da lui definite per la prima volta diuretiche. E' originale quando introduce il valore diagnostico dell'esame delle urine, eseguito con la matula (speciale vaso trasparente), e delle pulsazioni cardiache in una sintesi tra la medicina della Scuola Salernitana, che sosteneva il valore preminente dell'esame delle urine e la medicina classica greca e romana che esaltava l'importanza semeiologica dei caratteri delle pulsazioni (1)

E' originale quando sostiene l'importanza delle malattie cardiache nel modulare il colore e la quantità delle urine e il rapporto tra elevata frequenza del polso e flusso urinario.

Anche se enfaticamente, le sue intuizioni lo pongono tra i precursori della cardionefrologia, una specifica branca della medicina nella quale convergono teorie fisiopatologiche dell'asse rene-cuore in un intreccio di condizioni cliniche a reciproca influenza come causa di emergenti patologie di incerta collocazione se non inseriti nel contesto dell'integrazione tra i due organi.

L'associazione rene-cuore è stata ripresa, seppure parzialmente, da Richard Bright (1789-1858) il quale rimase impressionato dall'ipertrofia cardiaca in pazienti con nefropatia "albuminurica". Egli credeva che tale ipertrofia fosse causa dell'associata ipertensione arteriosa e non viceversa. Tuttavia in questa sua teorizzazione, pur con errate motivazioni, Bright innesca inintenzionalmente una catena di conseguenze che attraverso numerosi rivoli conduce alla conoscenza che noi abbiamo dell'asse cuore-rene (2). Ciò perché le conseguenze inintenzionali della teoria scientifica di Bright, come quella di qualsiasi teoria, sono infinite al pari delle possibili interazioni tra le diverse conseguenze che i flussi di informazione moltiplicano.

E in questa rincorsa di flussi conoscitivi si inseriscono molti nomi ed altrettante teorie che legano la patologia cardiaca a quella renale e viceversa con e senza la mediazione dell'ipertensione arteriosa. Nella quale ipertensione è stato identificato da Harry Goldblatt (1891- ) un fattore di origine renale- la renina - che rappresenta la base della teoria umorale e chimica della medesima sindrome ipertensiva (3).

Del rapporto cuore-rene si sono occupati diversi eminenti clinici in Europa (Volhard, Fisher, Micheli, Marcolongo) ognuno apponendo una o più tessere al mosaico del rapporto cuore-rene. Ma chi ha dato alla tematica una svolta non solo lessicale ma anche di contenuto fisiopatologico è stato il "quartetto" della scuola nefrocardiologica di Pisa: Monasterio, Gigli, Donato, Muiesan, i quali nel 1956 al congresso Nazionale di Cardiologia di Trieste hanno coniato il binomio "cardiopatia renale", definita come l'alterazione che subisce il cuore attraverso meccanismi vari ed in genere complessi in conseguenza della compromissione del rene (4). Successivamente il binomio cardiopatia renale è stato sostituito con quello di cardiopatia uremica, forse più precisa patogenicamente, ma più restrittivo nel senso che viene esclusa quella patologia cardiaca legata alla nefropatia che non ha raggiunto la fase uremica, o grado V secondo la più moderna stadiazione.

L'interesse si è ulteriormente accentuato negli ultimi decenni con la diffusione della pratica dialitica che ha introdotto un fattore indipendente cardioprotettivo da una parte e cardiolesivo da un'altra. In tale progressione nosologica la definizione di cardiomiopatia uremica può essere più precisa ed inglobare il binomio cardiomiopatia dialitica, che peraltro ha avuto scarsi consensi.

A prescindere dalle etichette, è oramai noto da anni che la compromissione dell'apparato cardiovascolare nei nefropatici è molto elevata e lo è ancor più nella fase dialitica in quei pazienti che sono "sopravvissuti" allo stadio IV e III della malattia renale, secondo la classificazione della National Kidney Foundation. E' proprio in questi stadi di insufficienza renale si realizza il massimo della vulnerabilità cardiovascolare che spesso conduce a morte i pazienti che non raggiungono così la fase dialitica.

Nell'insieme, la mortalità per malattia cardiovascolare nei nefropatici è circa il 9% per anno, cioè trenta volte maggiore della popolazione generale.

Emerge così che il vero rischio della malattia renale cronica è quello di complicazioni cardiache e non quello di evoluzione verso la dialisi.

Questo dato emerso inizialmente in studi ristretti, è stato ribadito chiaramente in un'analisi effettuata in 28.000 pazienti seguiti per 5 anni dal Kaiser Permanente Center, una delle maggiori compagnie assicurative in USA (5). Dal Data Base della medesima assicurazione è possibile entrare nel dettaglio analitico dei rapporti tra declino della funzione renale e rischio cardiovascolare. In questa analisi il filtrato

glomerulare(GFR) è stato diviso in cinque stadi di funzionalità, il primo tra 120 e 60 ml/min e i successivi che scandiscono perdita di funzionalità di 15 ml/min fino alla funzione renale azzerata. Se si assume come riferimento il primo stadio, il rischio cardiovascolare aumenta del 40% nel secondo stadio e sale gradualmente fino al 340% (RR= 3.4) nella fase di malattia renale più avanzata (GFR < 15 ml/min).

La malattia renale quindi è una causa indipendente di complicazioni cardiovascolari mortali, che richiede la consapevolezza della prevenzione primaria, secondaria, terziaria (6).

Ma questa consapevolezza si basa su una cultura esplosa negli ultimi lustri, quando è entrato nel lessico medico il termine cardionefrologia così come sopra definito.

La cardionefrologia, ideata, sviluppata e progredita essenzialmente nei meeting di Assisi (primo incontro nel 1987) è il risultato di una intuizione che ha visto nel tempo un'accelerata espansione culturale e scientifica. Nel prendere l'avvio semantico dalla cardiomiopatia uremica, la cardionefrologia ha registrato l'interessamento del cuore in rapporto essenzialmente alla diffusione delle varie tecniche dialitiche. Un interessamento che già allora ha assunto vaste proporzioni epidemiologiche.

Nelle tappe successive dei meeting di cardionefrologia si è fatto tesoro della medicina basata sulle evidenze la quale ha individuato che il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare inizia prima del trattamento sostitutivo. C'è di più: è stato appurato che il danno del cuore e dei vasi inizia molto precocemente nella storia naturale della nefropatia. La sua precoce identificazione e cura adeguata comportano una protezione cardiaca duratura nel tempo. Questo ci riporta al pionieristico studio del "quartetto"

di Pisa circa la precoce identificazione e descrizione della "cardiopatìa renale" in pazienti affetti di glomerulonefrite acuta. Ma ci riconduce anche ai vari analoghi contributi che hanno scandito la storia della cardionefrologia assisana.

Un titolo per tutti: "Alterazioni cardiache precoci nei pazienti con glomerulonefrite IgA"

rilevate da Stefanski (Parigi) e presentate nella edizione del 1999 (7). Queste patologie come le altre tappe evolutive sullo stretto rapporto cuore-rene, hanno rappresentato il fulcro delle relazioni presentate ai vari meeting da eminenti cardionefrologi nazionali e internazionali. I messaggi lanciati da costoro non sono caduti nel vuoto.

Sono stato esaminati, criticati, corretti, migliorati, aggiornati da un vasto stuolo di giovani studiosi che a loro volta sono saliti in cattedra per diffondere nuovi e stimolanti messaggi. I quali in un continuo divenire, hanno condotto la cardionefrologia dallo stato nascente alla fase di emancipazione di maturità e di dignità scientifica.

La cardionefrologia, nella cascata di conseguenze scientifiche, ha tentato di dilatare il sapere medico che notoriamente è una rettifica progressiva di teorie sempre migliori, ma non perfette, è una edificazione di teorie che poggiano su errori commessi destinati ad essere corretti. In tale contesto si spiega il crescente numero di pubblicazioni scientifiche nel mondo dal 1987 ad oggi e la proliferazione di meeting di vario spessore sul binomio cuore-rene. E' una continua rettificazione di saperi, di correzione di errori che rende sempre attuale il pensiero di Francis Crick, lo scopritore del DNA, quando profetizzava che "ciò che si credeva ieri e noi crediamo oggi soltanto dei pazzoidi lo crederanno domani".

Nel processo di continuo rimaneggiamento di teorie, ipotesi, idee, interpretazioni di fatti, si deve diffidare dal considerare la verità scientifica come un fenomeno lineare e l'errore come un elemento negativo, cioè un ostacolo sulla strada della ricerca scientifica. Anche in cardionefrologia si è fatto tesoro di questi passaggi epistemologici per avvicinarci sempre di più alla verità scientifica.

Una esemplificazione: è noto che le statine e gli ACE-inibitori sono farmaci di provata efficacia nella patologia cardiovascolare e nella prevenzione di eventi fatali e non fatali.

Questa efficacia manca negli emodializzati, secondo i risultati di alcuni studi, a sottolineare che intervenire con tali farmaci quando i nefropatici sono già in dialisi può essere troppo tardi e ad indicare la necessità di una prevenzione già nelle fasi precoci delle malattie renali.

Anche questo è un messaggio estraibile dal vasto campo della cardionefrologia. Ma inizialmente ben pochi ci credevano. Oltre al procedere del contenuto scientifico, mi confortano le parole di due presidenti della SIN, Giuseppe Maschio e Francesco Locatelli che nelle edizioni del 2002 e del 2004 si sono così espressi rispettivamente :

" La cardionefrologia è una tematica sempre molto viva che interessa a macchia d'olio i nostri colleghi nefrologi, i quali sentono la necessità di approfondire le conoscenze cardiologiche e non solo per poterne trasmettere i frutti ai loro pazienti "

"Mario è stato un apripista e questo lo deve rendere orgoglioso, ha sfidato lo scetticismo di molti e il successo è stato generoso come merita".

Per me la cardionefrologia è anche questo; per gli altri tutto il bagaglio culturale e scientifico trasmesso da Assisi.

Mario Timio- Cardiologo e Nefrologo

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Timio M. Gentile da Foligno: a pioneer of cardioneurology. *Am.J.Nephology* 1999;19:189-192
- 2) Bright R. *Guy's Hospital Report*, London, 1836
- 3) Goldblatt H. Studies on Experimental Hypertension. *J.Exper.Med.* 1934;59:347-379
- 4) Monasterio G., Gigli G., Donato L., Muiesan G. La Cardiopatia Renale. *Atti Soc. Ital. Cardiol. Trieste* 1956,7-56
- 5) Keith DS. *JAMA* 2004;164:659-666
- 6) Zoccali C., Timio M. Screening e prevenzione delle complicanze cardiovascolari nell'insufficienza renale cronica.  
*Bios, Informazione Scientifica e Pratica Medica*, 2005;14:1-7
- 7) Stefanski A. Early cardiac malfunction in patients with glomerulonephritis. *Cardioneurology* 5, Editoriale Bios, 1999, pp.73-75