

# Zespół sercowo – nerkowy. Czy może dotyczyć także dzieci ?

Danuta Zwolińska

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej



XII Ogólnopolska Konferencja PTNFD-Lublin, 23-25 maja 2012

# Związek między zaburzeniem serca i nerek

- Moxon P.- 1869, Lancet – opis autopsji pacjenta ze stwardnieniem tętnic obwodowych, przerostem ekscentrycznym serca i niewydolnością nerek

HASŁO ŚWIATOWEGO DNIA NERKI - 2011

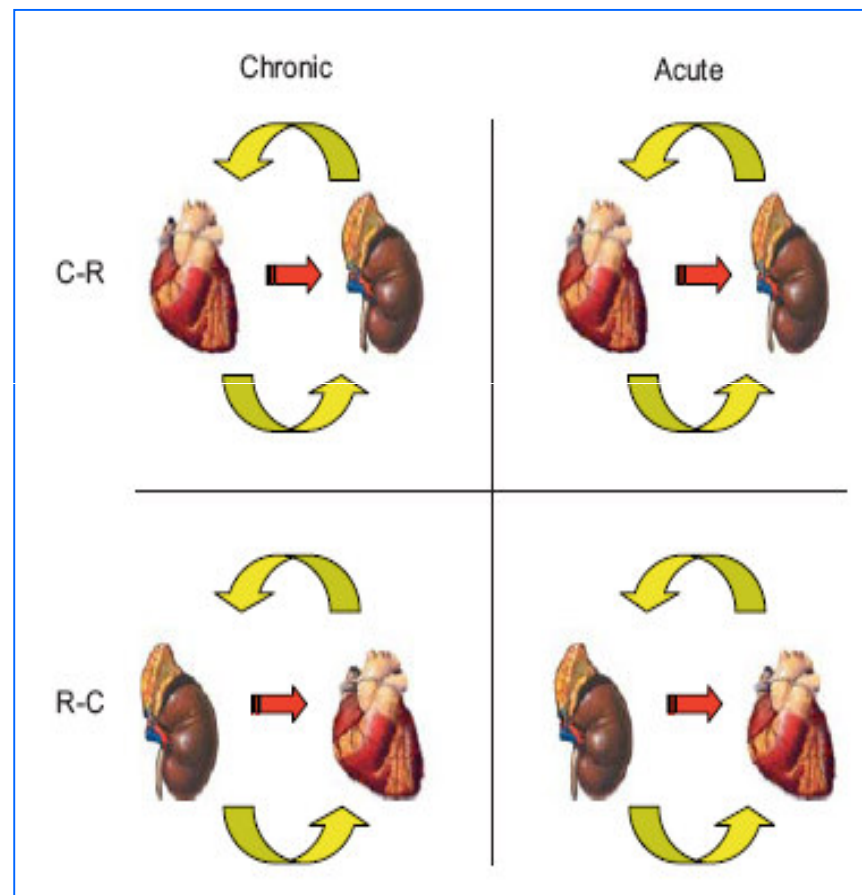


- zespół sercowo-nerkowy (CRS-cardiorenal syndrome) - dwukierunkowa interakcja sercowo-nerkowa o złożonym patofizjologicznym podłożu. Ostra lub przewlekła choroba serca lub nerek prowadzi do ostrego lub przewlekłego uszkodzenia (dysfunkcji) drugiego narządu.

# Założenia nowej klasyfikacji CRS (ADQI – Wenecja 2008)

Ma odzwierciedlać:

- Kolejność uszkodzenia narządów
- Dynamika procesu
- 5 typów CRS



# Cardiorenal Syndrome

Claudio Ronco, MD,\* Mikko Haapio, MD,† Andrew A. House,  
Rinaldo Bellomo, MD¶

Journal of the American College of Cardiology  
© 2008 by the American College of Cardiology Foundation  
Published by Elsevier Inc.

§

## Nowa klasyfikacja

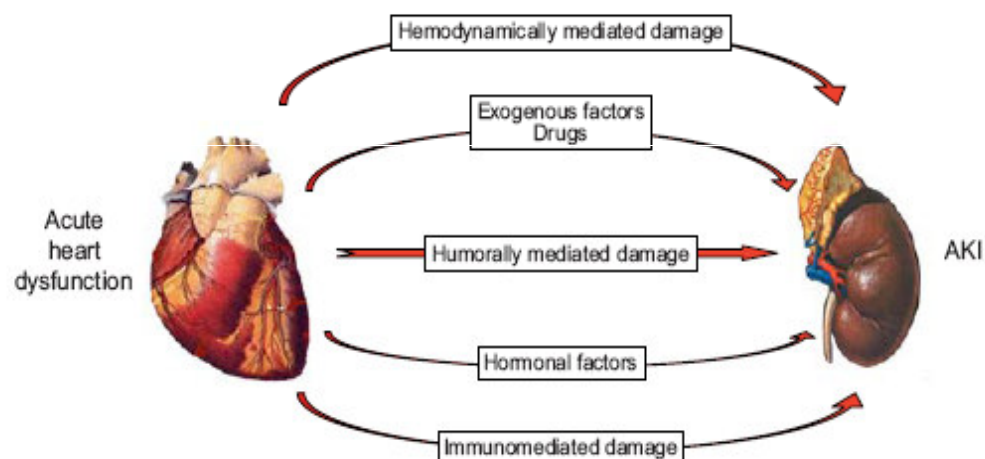
<b>CRS Typ I</b>	<b>(Ostry zespół sercowo-nerkowy)</b>
<i>Ostra niewydolność serca (AHF)</i>	 <i>Ostre uszkodzenie nerek (AKI)</i>
<b>CRS Typ II</b>	<b>(Przewlekły zespół sercowo-nerkowy)</b>
<i>Przewlekła niewydolność serca (CHF)</i>	 <i>Przewlekła choroba nerek (CKD)</i>
<b>CRS Typ III</b>	<b>(Ostry zespół nerkowo-sercowy)</b>
<i>AKI</i>	 <i>AHF</i>
<b>CRS Typ IV</b>	<b>(Przewlekły zespół nerkowo-sercowy)</b>
<i>CKD</i>	 <i>CHF</i>
<b>CRS Typ V</b>	<b>(Wtórny zespół sercowo-nerkowy)</b>
<i>Choroba układowa (cukrzyca, sepsa)</i>	 <i>dysfunkcja serca i nerek</i>

# CRS - typ I – ostry zespół sercowo-nerkowy

## Główne przyczyny

- Wstrząs kardiogeny
- Ostre niedotlenienie mięśnia serca, zawał
- Dekompensacja przewlekłej niewydolności serca
- Upośledzenie czynności układu krążenia po zabiegach kardiochirurgicznych
- Ostra niewydolność serca – 1 mln dorosłych/rok w USA (w tym pogorszenie przewlekłej niewydolności serca( 30-40% z AKI,co jest co jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu i wydłużenia hospitalizacji)

## Główne patofizjologiczne interakcje pomiędzy sercem



Ronco C. et al. Blood Purif., 2009, 27, 114  
Małyszko J., Forum Nefrologiczne, 2011, 4, 81

## Czynniki patofizjologiczne wiodące do AKI

Hemodynamiczne	Spadek pojemności minutowej serca, wzrost centralnego ciśnienia żylnego, wzrost ciśnienia śródbrzusznego	<p style="text-align: center;"><b>NERKI</b></p> <p>Zmniejszenie perfuzji nerek i przepływu nerkowego, uogólnione procesy zapalne, dysfunkcja śródbłonna, deficyt tlenowy w rdzeniu nerki, uszkodzenie nabłonka cewek, martwica cewek (ATN)</p> <p>&lt; GFR,</p>
Cz. egzogenne (leki)	Środki kontrastowe, diuretyki	
Humoralne i hormonalne	Aktywacja układu RAA, aktywacja nerwowego układu sympatycznego Wzrost sekrecji wazopresyny, endoteliny, ANP, BNP	
immunologiczne	Cytokiny, apoptoza, wolne rodniki tlenowe	

# Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure; evidence for a pediatric CRS?

Price JF et al., *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008,9,279

- 73 hospitalizacje dzieci (35M/28K, śr. wieku - 10 lat) z ostrą dysfunkcją serca (ADHF)

## Przyczyny

- Kardiomiopatia rozstrzeniowa 52%
  - Siniczne wady serca (14%)
  - Zapalenie mięśnia sercowego (12%)
  - Ostre odrzucanie przeszczepu (12%)
  - Kardiomiopatia niedokrwienna (10%)
- 
- śr. stęż. kreatyniny przy przyjęciu: 0,6 mg/dl, GFR:103ml/min/1,73m<sup>2</sup>
  - Kryteria pogorszenia funkcji nerek - wzrost kreatyniny > 0,3 mg/dl w trakcie hospitalizacji

# Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure; evidence for a pediatric CRS?

Price JF et al., *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008,9,279

## Wyniki

- 35/73 (43%) - pogorszenie funkcji nerek
- **Analiza jednoczynnikowa:** związek pogorszenia funkcji nerek w wyjściowych wartościach stęż. kreatyniny ( $p < 0.009$ ), mocznika ( $p < 0.028$ ), infuzją dopaminy ( $p < 0.028$ )
- **Pogorszenie funkcji nerek** – niezależnym czynnikiem zgonu i konieczności mechanicznego wsparcia krążenia (łączny punkt końcowy) oraz czasem trwania hospitalizacji

## Wniosek

U dzieci z ostrą dysfunkcją serca dochodzi do sercowo-nerkowych interakcji, a pogorszenie funkcji nerek jest czynnikiem zwiększonego ryzyka zgonu, mechanicznego wspomaganie krążenia oraz dłuższej hospitalizacji

# Cardorenal syndrome: an emerging problem in pediatric critical care

Pediatr Nephrol (2013) 28:855–862

John Lynn Jefferies • Stuart L. Goldstein

Reference	Biomarker	Year	Subjects	Patient population
Price [16]	N/A	2006	73	ADHF
Zappitelli [60]	N/A	2009	390	CPB
Blinder [19]	N/A	2012	225	CPB
Mishra [18]	NGAL	2005	71	CPB
Dent [61]	NGAL	2007	120	CPB
Bennett [62]	NGAL	2008	196	CPB
Xin [63]	NGAL	2008	36	CPB
Ricci [59]	NGAL	2011	80	CPB
Parikh [64]	NGAL	2011	311	CPB
Krawczeski [20]	NGAL	2011	220	CPB
Parikh [65]	IL-18	2006	71	CPB
Xin [63]	IL-18	2008	36	CPB
Parikh [64]	IL-18	2011	311	CPB
Krawczeski [20]	IL-18	2011	220	CPB
Krawczeski [66]	Cystatin C	2010	374	CPB
Ricci [59]	Cystatin C	2011	80	CPB
Zappitelli [67]	Cystatin C	2011	288	CPB
Han [68]	KIM-1	2008	20	CPB
Krawczeski [20]	KIM-1	2011	220	CPB
Portilla [69]	L-FABP	2008	40	CPB
Krawczeski [20]	L-FABP	2011	220	CPB

## Zabiegi

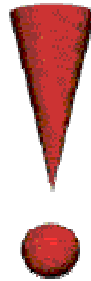
kardiochirurgiczne  
najczęstsza przyczyną  
CRS typ I u dzieci  
(od 20-80%),

## W polskim badaniu – 68%

(czynnikiem ryzyka nie  
tylko procedura  
kardiochirurgiczna ale też  
i zespół „małego rzutu  
serca” w przebiegu  
pooperacyjnym.

*Markiewicz M. et al., Medycyna  
Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 2013,  
19,31*

Częstość występowania CRS u dzieci jest niedoszacowana w związku z brakiem powszechnego stosowania biomarkerów wczesnego wykrywania AKI

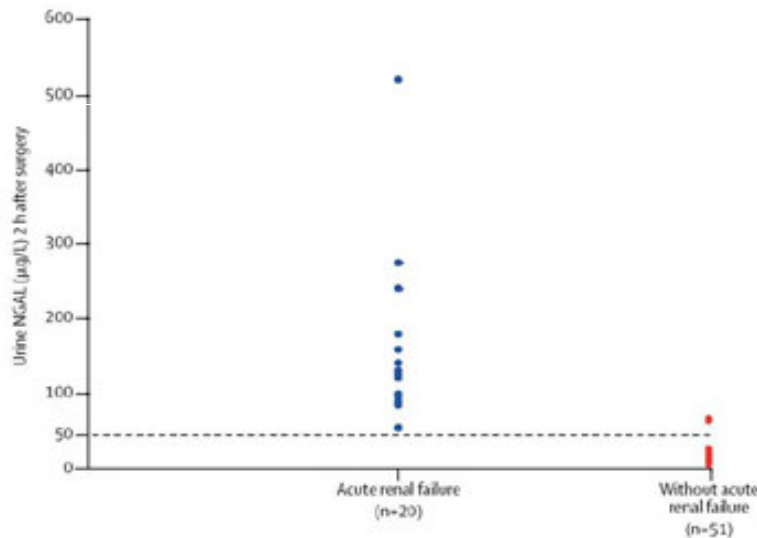


## Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery

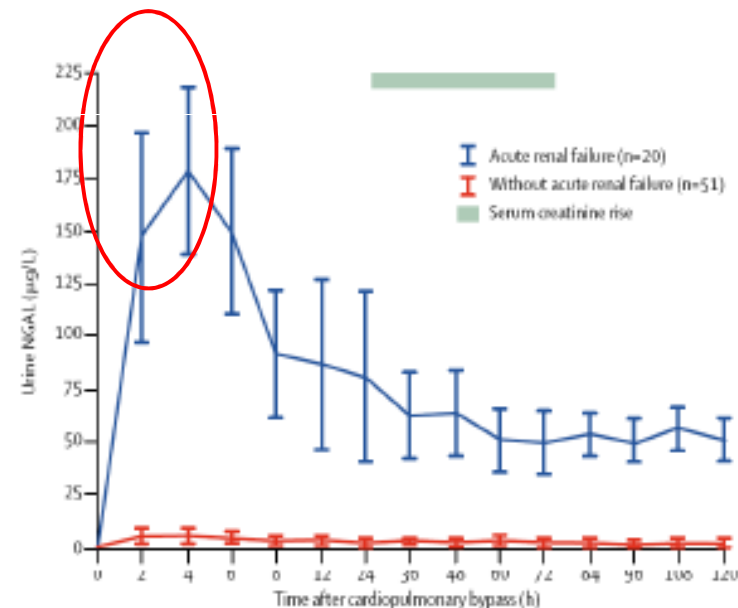
Jaya Mishra\*, Catherine Dent\*, Ridwan Tarabishi\*, Mark M Mitsnefes, Qing Ma, Caitlin Kelly, Stacey M Ruff, Komyar Zahedi, Mingyuan Shao, Judy Bean, Kiyoshi Mori, Jonathan Barasch, Prasad Devarajan

Lancet, 2005, 365,1231

- Badanie prospektywne - 71 dzieci po CPB
  - AKI – 20 dzieci (28%)
  - NGAL w moczu i sur.
  - P. końcowy – AKI (50% wzrostu kreatyniny)
- AKI po CPB- jest związana z dłuższym okresem hospitalizacji i większą śmiertelnością**



NGAL w moczu – 2 godz. po CPB



NGAL w moczu w różnych punktach czasowych po CPB

# Leczenie CRS typ -1

- AKI po zabiegach kardiologicznych (wrodzone wady serca)– do końca lat. 90. duża śmiertelność (30-70%)
- - u niemowląt wczesne rozpoczęcie DO (oliguria < 0.5-1 ml/kg/godz. przez 4 godz.

Jonathan M. Sorof · Daniel Stromberg  
Eileen D. Brewer · Timothy F. Feltes  
Charles D. Fraser, Jr.

Pediatr Nephrol (1999) 13:641–645

## **Early initiation of peritoneal dialysis after surgical repair of congenital heart disease**

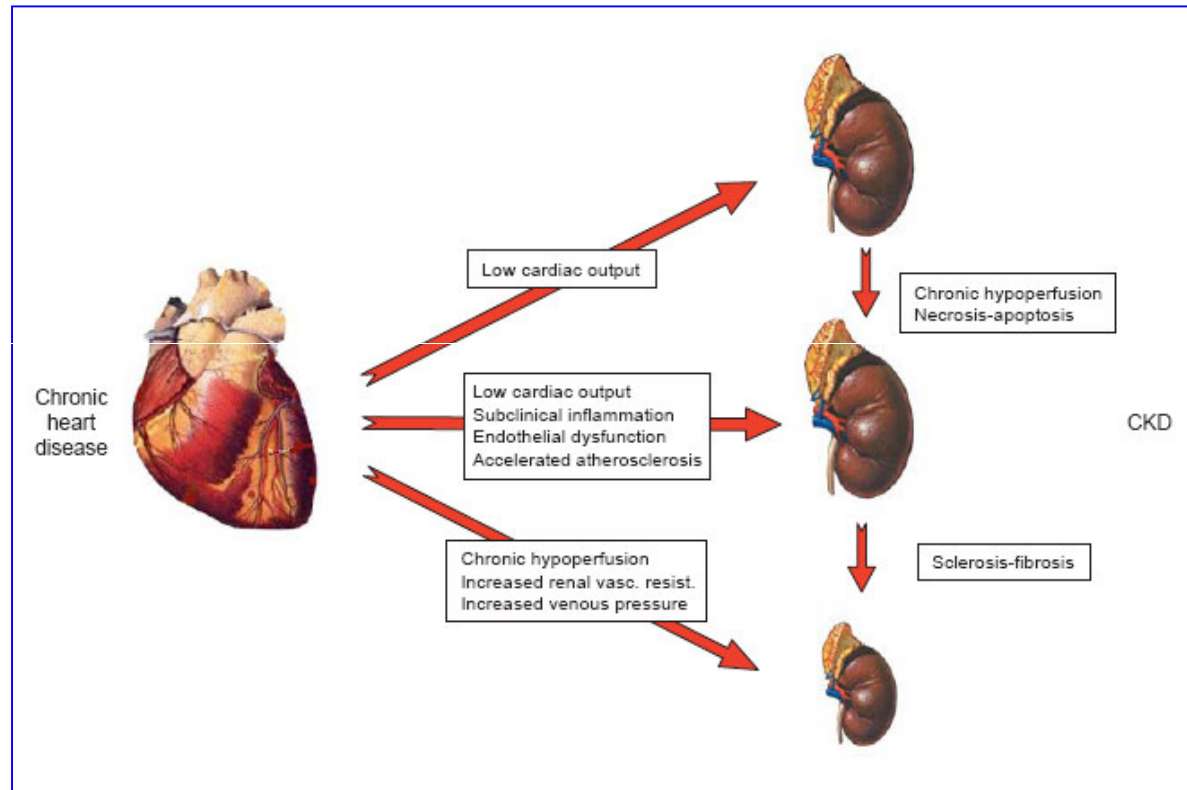
- 20 noworodków i niemowląt (3-186 dni), waga śr. 3,8 kg, oliguria – 100%
- śr. czas od zabiegu do DO - 22 dni, czas dializy – śr. 50 dni (13-92)
- Wyniki: śr. UF- 93 ml/kg/d, wzrost diurezy z 2,2 do 3,9ml/kg/godz., zmniejszenie leków inotropowych, śmiertelność 20%

Wczesne rozpoczęcie DO po zabiegach naprawczych wrodzonych wad serca jest bezpieczne i pozwala na efektywne odwodnienie

- Obecnie powrócono do tej metody w Children Hospital, Cincinnati i prowadzone jest badanie prospektywne, randomizowane: furosemid vs DO (Jefferis JL, Golgstein SL, Pediatr. Nephrol., 2013, 28, 855)

# CRS typ II- przewlekły zespół sercowo-nerkowy

- U dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca - 25% - PCHN
- U dzieci - rzadko
- Pogorszenie funkcji nerek- predyktorem złego rokowania (wydłużenia hospitalizacji, pogorszenia niewydolności serca i śmiertelności)



Cardorenal syndrome: an emerging problem in pediatric critical care


John Lynn Jefferies · Stuart L. Goldstein

Pediatr Nephrol (2013) 28:855–862

# CRS typ II

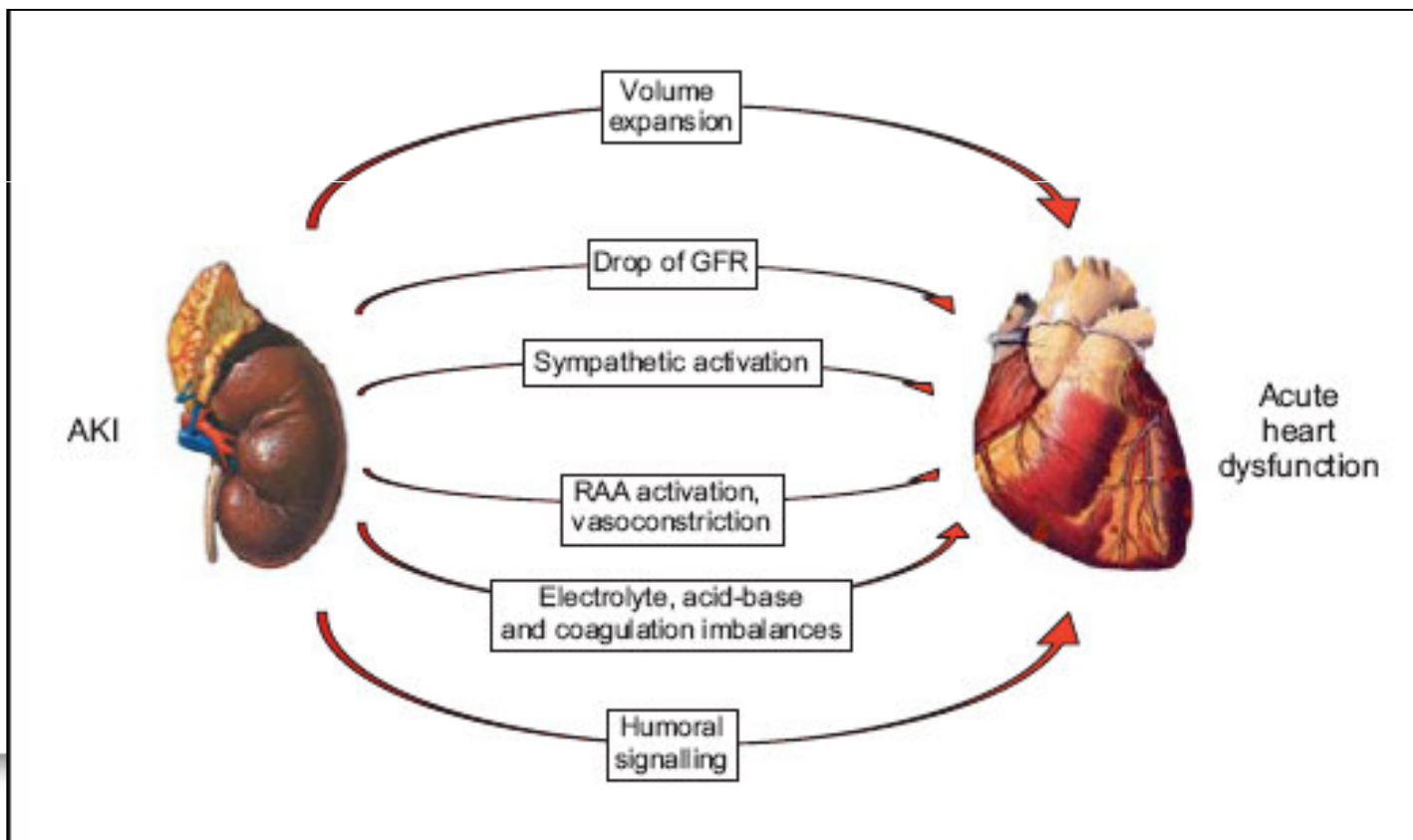
- Rzadki u dzieci

## Przyczyny:

- Lewo-prawe wady przeciekowe serca
- Niewydolność zastawek
- Koarktacja aorty
- Stenoza tętnicy płucnej (ciężka)
- CSR typ I  CRS typ II

# CRS typ III-ostry zespół nerkowo-sercowy

- 0,8/100 000 populacji ogólnej
- 30-50% w oddziałach OITD
- 5% wszystkich hospitalizowanych dzieci
- 8-24% u noworodków



# Acute Childhood Cardiorenal Syndrome and Impact of Cardiovascular Morbidity on Survival

International Journal of Nephrology  
Volume 2011, Article ID 412495, 6 pages

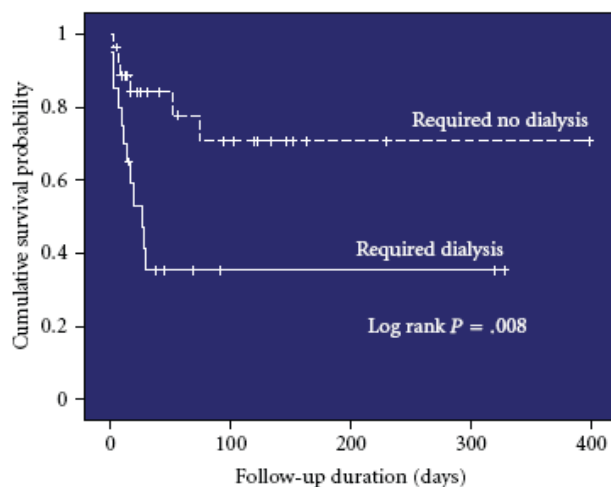
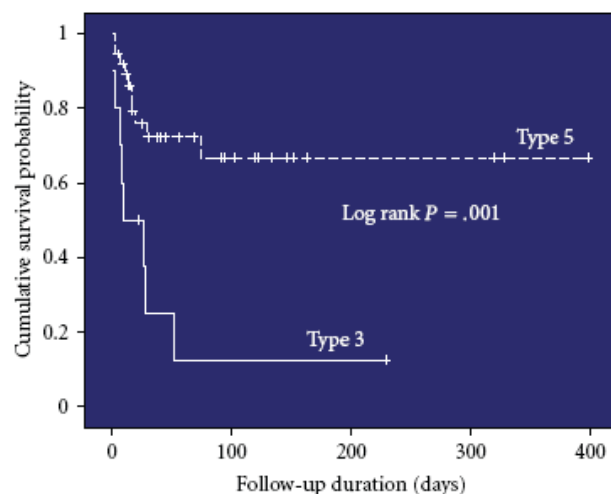
Wasiu A. Olowu

- 107 dzieci (3-14,5 lat) z AKI lub OKZN (2/7 bez AKI)
- 47/101- CRS(46,53%) **U wszystkich z CRS – klasa IV HF (wg Ross'a)**
  - TYP III CRS -10 dzieci:**
    - OKZN – 7
    - Kaptopril -1
    - Furosemid -1
    - Hipowolemiczny wstrząs w przebiegu biegunki - 1
  - TYP V CRS -37 dzieci**
    - Hemoglobinuria w przebiegu malarii – 20
    - SLE – 3
    - Sepsa - 11
    - Zespół lizy guza -2
    - ALL -1

# Acute Childhood Cardiorenal Syndrome and Impact of Cardiovascular Morbidity on Survival

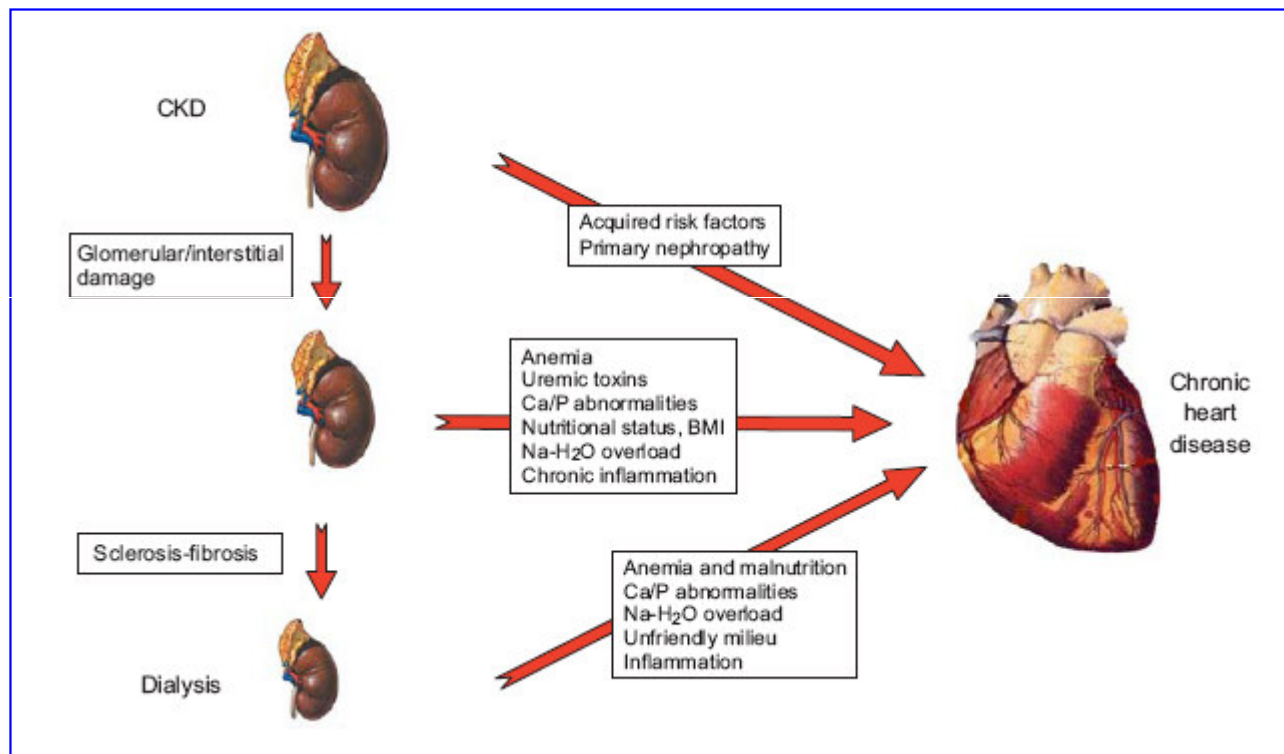
Wasiu A. Olowu

International Journal of Nephrology  
Volume 2011, Article ID 412495, 6 pages



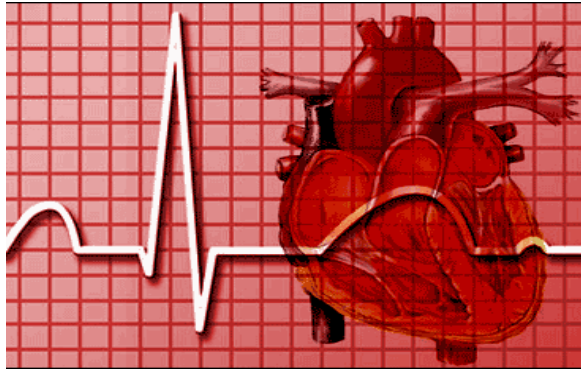
- Duża śmiertelność - 34,2%,  
(większa w CRS typ III vs V)  
Czynniki złego rokowania
- OKZN – CRS
- Dializoterapia
- **WNIOSEK**; konieczne działania prewencyjne w odniesieniu do przyczyn CRS

# CRS typ IV – przewlekły zespół nerkowo-sercowy



**Cardorenal syndrome: an emerging problem in pediatric critical care**

# Czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w PCHN



## TRADYCYJNE

- palenie tytoniu
- nadciśnienie tętnicze
- otyłość
- dyslipidemia
- obciążenie rodzinne
- Cukrzyca
- Wiek, płeć męska

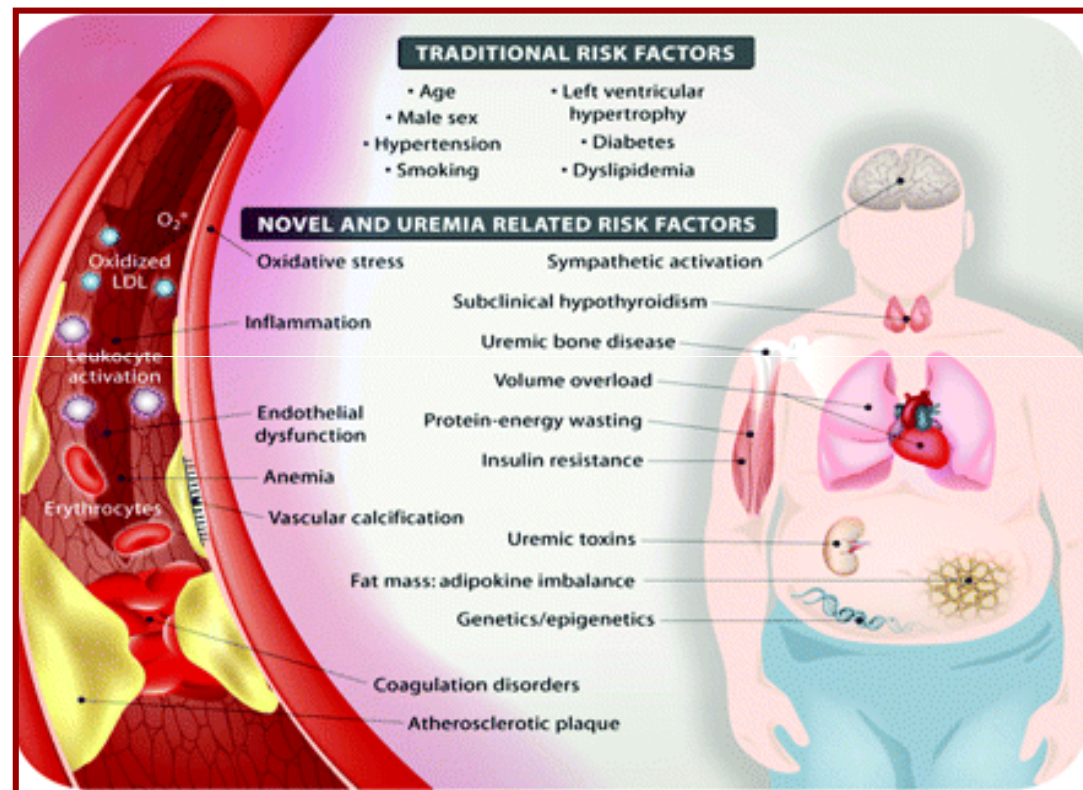
## NIETRADYCYJNE

- Zaburzenia mineralne i kostne
- niedokrwistość
- stan zapalny
- stres oksydacyjny
- niedożywienie

# Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle?

Peter Stenvinkel,\* Juan Jesús Carrero,\* Jonas Axelsson,\* Bengt Lindholm,\* Olof Heimbürger,\* and Ziad Massy†

*Clin J Am Soc Nephrol* 3: 505-521

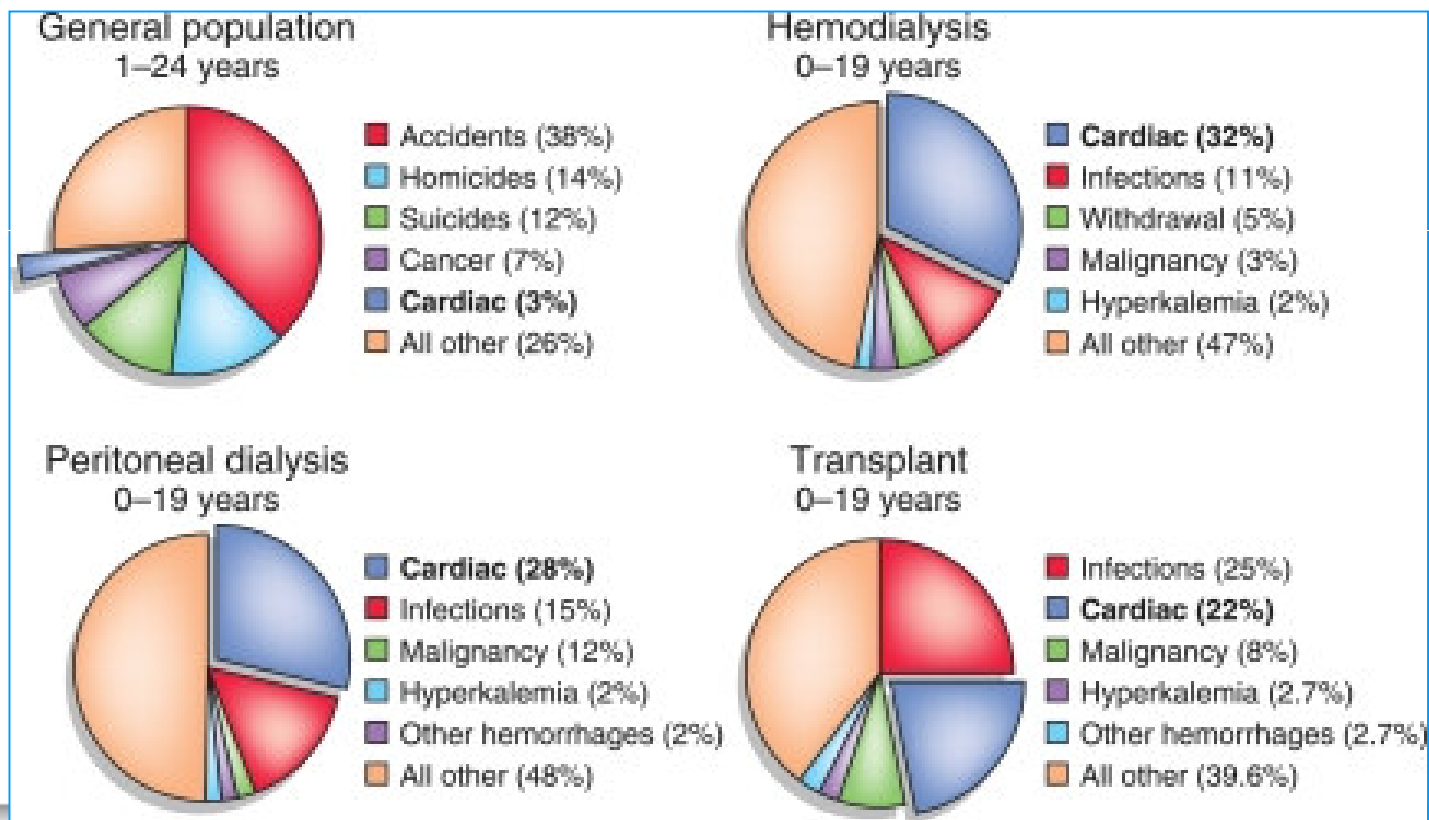


Tradycyjne i nietradycyjne czynniki ryzyka CHS-N u chorych na PCHN

# „Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease”

*Mitsnefes MM et al., JASN,2012,23,578*

- Przyczyny zgonów u dzieci w wieku 0–19 lat z PCHN



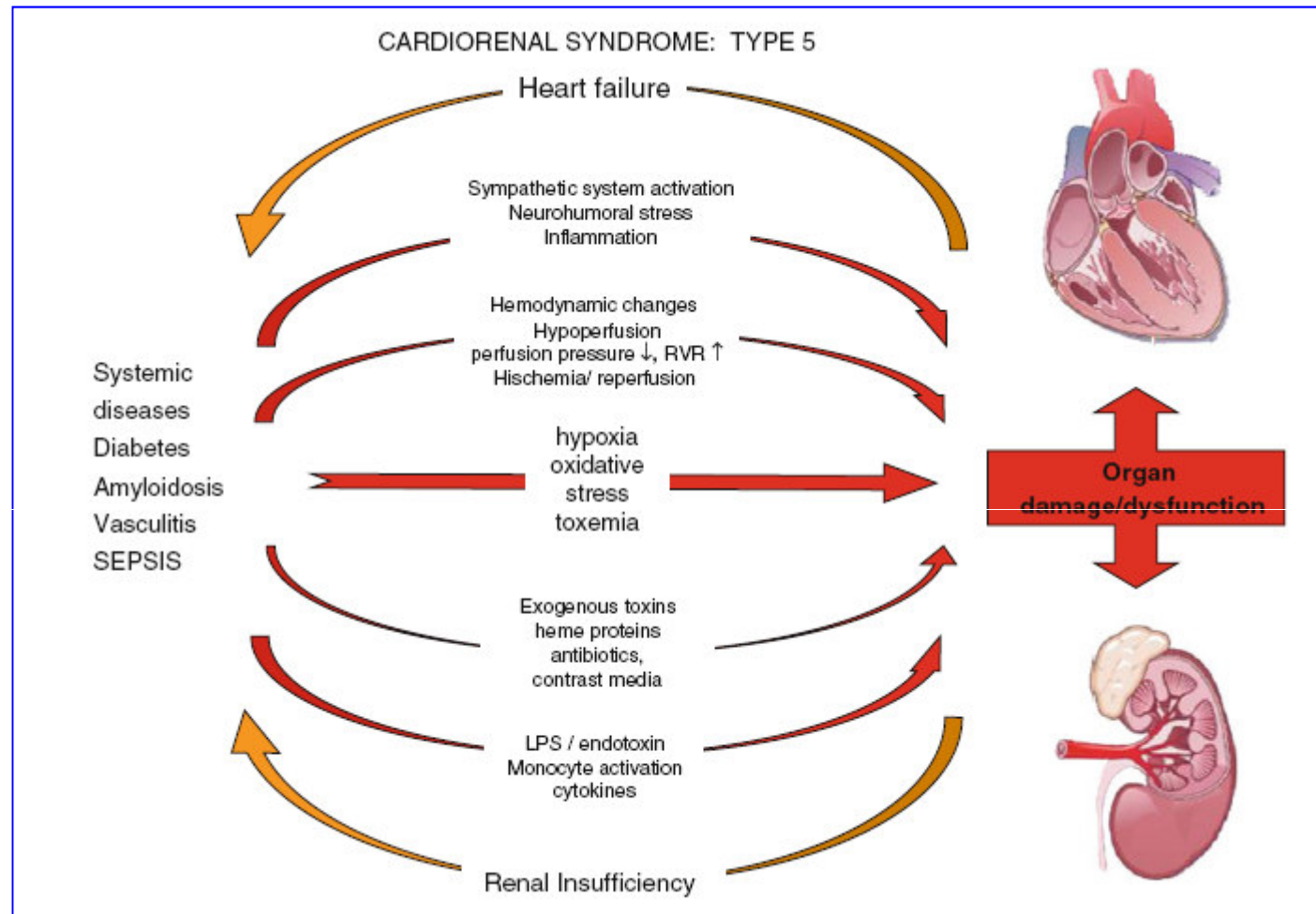
# „Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease”

*Mitsnefes MM et al., JASN,2012,23,578*

- Powikłania sercowo-naczyniowe u dzieci w wieku 0–19 lat z PCHN

	Stage 2–4 CKD (%)	Dialysis (%)	Transplant (%)
<b>LVH</b>	<b>17–50</b>	<b>30–92</b>	<b>8–82</b>
<b>Abnormal cIMT</b>	<b>29–61</b>	<b>66–89</b>	<b>58–75</b>
<b>CAC</b>	<b>—</b>	<b>12–20</b>	<b>—</b>

# CRS typ V – wtórny zespół sercowo-nerkowy



**Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification**

Heart Fail Rev (2012) 17:151–160

Claudio Ronco • Federico Ronco

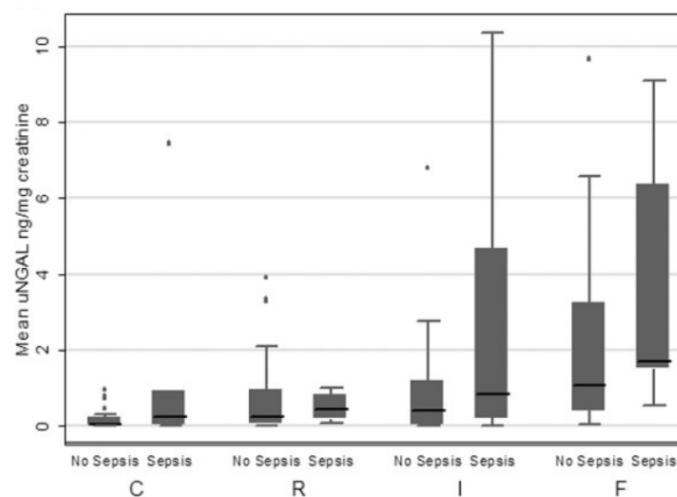
# Epidemiologia i etiologia CRS –typ V

- Toczeń -36,4% w populacji nigeryjskich dzieci (Olowu.WA.2007)
- Sepsa
- 

## Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study

Michael Zappitelli<sup>1\*</sup>, Kimberly K Washburn<sup>1\*</sup>, Ayse A Arikani<sup>1</sup>, Laura Loftis<sup>1</sup>, Qing Ma<sup>2</sup>, Prasad Devarajan<sup>2</sup>, Chirag R Parikh<sup>3</sup> and Stuart L Goldstein<sup>1</sup>

Critical Care, 2007,11,84



uNGAL : sepsa vs bez sepsy

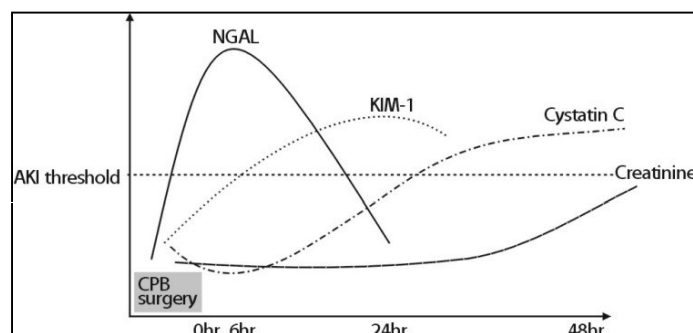
# Rola biomarkerów w diagnostyce CRS

## „Novel biomarkers for Cardio-renal Syndrome”

*Lee SA, Jeong KH, Electrolyte Blood Press.,2012,10,12*

### Markery wczesnego rozpoznania AKI (CRS typ 1 i 3)

- NGAL
- KIM-1
- IL-18
- Cystatyna C
- Panel biomarkerów



### Markery „sercowe” – wartość diagnostyczna i prognostyczna w niewydolności serca

- Peptyd natriuretyczny typu B (BNP, B-type)
- N-końcowy fragment prohormonu BNP(NT-proBNT)

## Podsumowanie

- U dzieci CRS występuje rzadziej niż u dorosłych, a szczególnie rzadko typ II
- Jest on czynnikiem ryzyka gorszego rokowania
- Wszystkie dzieci z ostrym lub przewlekłym uszkodzeniem nerek lub serca powinny być monitorowane pod kątem uszkodzenia drugiego narządu i konsultowane przez specjalistów z obu dziedzin.
- Należy dążyć do jak najwcześniejszego rozpoznania z wykorzystaniem nowych biomarkerów i jak najszybszego wdrożenia leczenia, by zapobiec nieodwracalnym zmianom

