

Peptidi natriuretici cardiaci nell'emergenza

Un'esperienza nella diagnosi differenziale di dispnea

Martina Zaninotto, Monica Mion, Stefano Rocco*, Mario Plebani

Servizio Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi, Padova

*Dipartimento di Emergenza, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi, Padova

SINTESI

I peptidi natriuretici sono emersi come candidati importanti per lo sviluppo di strumenti diagnostici per il trattamento di patologie cardiovascolari, in quanto una delle più interessanti applicazioni cliniche consiste nel loro impiego per stabilire le cause della mancanza di respiro in situazioni di assistenza acuta (Pronto Soccorso). Infatti, la misurazione dei peptidi natriuretici cardiaci nel plasma, ed in particolare dei BNP o NT-proBNP secreti dal cuore in risposta ad un incremento nella pressione transmurale, risulta utile per differenziare la dispnea dovuta a coinvolgimento cardiaco dalla dispnea collegata ad altri fattori. Nella nostra esperienza, effettuata valutando la misurazione di NT-proBNP in una popolazione di 122 pazienti che si sono presentati al Pronto Soccorso con dispnea acuta-grave, abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa ($p = 0,05$) nei valori misurati nei pazienti che evidenziavano dispnea di origine cardiaca (50° percentile 3509 ng/l), rispetto a quelli con dispnea polmonare (50° percentile 259,70 ng/l) o di diversa origine (50° percentile 539 ng/l). A 1760 ng/l, il migliore valore di cut-off calcolato tramite analisi

ROC ($AUC \pm SE 0,815 \pm 0,041$), l'accuratezza del test nell'identificare l'origine cardiaca della dispnea è stata pari a 0,78, dove 0,78 e 0,79 erano i valori predittivi positivo e negativo, rispettivamente. Confrontando i valori di NT-proBNP con le diagnosi effettuate al Pronto Soccorso, sono state osservate discordanze in 24 pazienti. Utilizzando la diagnosi di dimissione come gold standard, quattro casi (17%) sono stati identificati come falsi positivi (FP) e 11 casi (46%) sono stati identificati come falsi negativi (FN) prendendo in considerazione la diagnosi effettuata al Pronto Soccorso, mentre due pazienti si sono rivelati FP e 7 casi sono stati identificati come FN, prendendo in considerazione i valori di NT-proBNP. La misurazione del NT-proBNP rappresenta uno strumento biochimico in grado di aiutare i medici del Pronto Soccorso, a riconoscere rapidamente e con certezza il coinvolgimento cardiaco nei pazienti che giungono al Pronto Soccorso evidenziando dispnea acuta-grave, facilitando nel contempo l'erogazione di trattamenti terapeutici migliori e più rapidi, nonché la riduzione dei ricoveri non necessari, che potrebbero essere utilizzati per giustificare i costi di implementazione di nuovi strumenti biochimici in questo contesto clinico particolare.

La misura dei livelli plasmatici dei peptidi natriuretici cardiaci (atriale, ANP, cerebrale/ventricolare, BNP) come pure della porzione N-terminale dei loro precursori è entrata recentemente e di prepotenza nella pratica clinica cardiologica: le ultime linee guida europee sullo scompenso cardiaco¹ hanno incluso i peptidi natriuretici tra i test che si possono eseguire per porre la diagnosi biochimica di scompenso cardiaco e il recente documento di consenso italiano emanato in maniera congiunta dalle Società di Cardiologia e di Medicina di Laboratorio² sottolinea, in maniera estremamente chiara, gli altri numerosi ambiti di applicazione clinica e la forza delle evidenze che supportano il loro utilizzo, per esempio nello *screening* e nella prognosi dell'insufficienza cardiaca, come pure nella valutazione della terapia.

Alla base di questo enorme interesse risiede la recente scoperta della funzione endocrina del cuore, che

somma alla funzione contrattile quelle di regolazione del tono vasomotore e dell'omeostasi idrosalina, e di controregolazione dei principali sistemi vasocostrittori e sodioritettori. Tale funzione si esplica attraverso la produzione e secrezione di ormoni peptidici: la presenza di granuli di secrezione nelle cellule atriali di mammiferi è nota fin dal 1956, ma solo successivamente si è riusciti a dimostrare che questi granuli potevano essere modificati dal bilancio idro-salino e che l'iniezione endovenosa di estratti atriali di cuore di ratto produceva una rapida e massiva diuresi e natriuresi.

Queste fondamentali osservazioni fisiopatologiche hanno portato in tempi molto brevi all'isolamento, purificazione e identificazione di una famiglia di peptidi con azione natriuretica e vasorilassante: i peptidi natriuretici cardiaci.

I peptidi natriuretici prodotti e secreti in prevalenza dal

cuore sono quelli correlati al peptide natriuretico di tipo A o atriale (ANP) e al peptide natriuretico di tipo B o cerebrale (BNP), presente nel ventricolo cardiaco ma così denominato perché isolato per la prima volta nel cervello di suino. A livello dei miocardiociti, tali peptidi sono prodotti sotto forma di pro-ormoni costituiti da una catena amminoacidica più lunga dell'ormone attivo circolante, poiché, al momento dell'insorgenza di uno stimolo esterno, il pro-ormone si suddivide, in seguito a una scissione enzimatica, in 2 frammenti. Il proBNP, ad esempio, immagazzinato nel cardiomiocita come catena di 108 amminoacidi, al momento del rilascio viene scisso in un frammento inattivo che origina all'estremità NH₂-terminale e comprende gli amminoacidi 1-76 della catena del proBNP (NT-proBNP); nella forma biologicamente attiva, che origina all'estremità COOH-terminale, comprende gli amminoacidi 77-108 del proBNP e costituisce il BNP. È importante sottolineare che ambedue questi peptidi sono presenti nel plasma e che la concentrazione plasmatica del pro-ormone intatto, proBNP, sembra aumentare rispetto a quella dei due frammenti da esso derivati, in relazione all'aggravarsi della disfunzione miocardica nei pazienti con scompenso cardiaco. Tali aspetti biochimici vanno attentamente considerati nell'ottimizzazione, standardizzazione e valutazione dei metodi per la misura di questi peptidi.

Dal punto di vista fisiopatologico, va ricordato che la produzione dei peptidi natriuretici cardiaci è stimolata non solo da fattori emodinamici che portano a un aumento della distensione delle camere cardiache e/o dall'aumento dello stress parietale ventricolare, ma anche dall'attivazione del sistema neurormonale. È importante sottolineare, peraltro, come il rilascio dei peptidi natriuretici in relazione alla stimolazione da parte dei neurormoni sia di tipo logaritmico, con conseguenti ampie variazioni delle concentrazioni circolanti in risposta a brevi stimolazioni accompagnate da modeste variazioni dei parametri emodinamici: ciò rende la misura di tali peptidi un segnale molto sensibile dello stato di attivazione del sistema neurormonale.

Un'ultima e sostanziale precisazione riguarda la funzione dei peptidi natriuretici cardiaci che agiscono come ormoni e, in quanto tali, trasportano dal cuore agli altri organi un'informazione che è rappresentata proprio dalle variazioni dei loro livelli circolanti. Ogni variazione nella concentrazione, quindi, non rappresenta un fenomeno casuale imputabile alla variabilità biologica intra-individuale, ma un evento che riconosce sempre una causa fisiologica o patologica³.

In tale senso essi vanno utilizzati e richiesti e, data la complessità dei meccanismi che intervengono nel loro rilascio, la variazione delle concentrazioni circolanti va interpretata alla luce della storia clinica e di valutazioni cardiologiche e strumentali, ma in ogni caso sta a indicare una patologia che causa uno stress cardiaco:

la loro determinazione è quindi organo-specifica e non malattia-specifica.

Evidenze da studi clinici

Le aumentate conoscenze biochimiche e fisiopatologiche e il crescente interesse suscitato dai numerosi studi presenti nella letteratura recente, che evidenziano il potenziale utilizzo clinico dei peptidi natriuretici, hanno determinato lo studio e l'applicazione a strumentazione automatizzata di metodi analitici affidabili e di elevata praticabilità, tali da consentire l'applicazione del loro dosaggio anche in condizioni di emergenza clinica. Tale aspetto risulta di particolare rilievo per la possibile efficacia che tale informazione può presentare nella diagnosi differenziale di dispnea in Pronto Soccorso.

Si riconduce a questo tipo di applicazione clinica una recente esperienza condotta in collaborazione con il Dipartimento di Emergenza⁴, nel corso della quale è stato possibile dimostrare come l'utilizzo del dosaggio di NT-proBNP costituisca un promettente supporto nel rendere più accurato l'inquadramento clinico del paziente che si presenta con un generico sintomo di dispnea.

In una popolazione di 122 pazienti consecutivi che si sono presentati al Pronto Soccorso con sintomi di dispnea acuta (> 30 atti respiratori /minuto), la determinazione di NT-proBNP (proBNP, Roche Diagnostics, Milano) ha infatti dimostrato un'accuratezza diagnostica pari a 0,78 (Area Under ROC Curve, AUC ± SE 0,815 ± 0,041) nel differenziare i pazienti nei quali la dispnea era di origine cardiaca (CARD, n = 56) da quelli il cui sintomo era attribuibile a una patologia polmonare (PP, n = 23) (Tabella 1): le concentrazioni osservate nel primo gruppo, all'ammissione in Pronto Soccorso (mediana 3509 ng/l, 25°-75° percentile 1941-9255), risultavano significativamente più elevate rispetto a quelle dei pazienti la cui diagnosi di dimissione identificava in una patologia polmonare la causa principale del sintomo di dispnea (mediana 259,70 ng/l; 25°-75° percentile 120,95-418,17 p < 0,05). Alla concentrazione di peptide calcolata tramite la curva ROC (1760 ng/l), che fornisce la migliore combinazione tra sensibilità (0,80, 95% CI 0,71-0,87) e specificità (0,76, 95% CI 0,66-0,84), il test presenta un valore predittivo positivo pari a 0,78 e un valore predittivo negativo pari a 0,79 nell'identificare l'origine cardiaca della dispnea. In 17 pazienti, nei quali alla diagnosi principale di patologia polmonare si associava una cardiopatia secondaria di differente gravità (COM), si è osservato un incremento significativo delle concentrazioni di peptide natriuretico (mediana 2006 ng/l, 25°-75° percentile 861,70-4937,25) a supporto dell'elevata sensibilità del test nell'identificare la presenza di uno stress cardiaco.

Le attuali indagini biochimiche e strumentali disponibili in emergenza non consentono di riconoscere la presenza di una concomitante patologia cardiaca. Alla

TAB. 1

Studio su una popolazione di 122 pazienti presentatisi in Pronto Soccorso con dispnea.

Concentrazioni di NT-proBNP misurate nei pazienti con dispnea ricoverati nel Dipartimento d'Emergenza

GRUPPI	NT-proBNP (ng/l)		
	Range	50° percentile	25°-75° percentile
NORM	33,79-632,90	216,40	65,66-406,02
ALTRO	65,69-2744,00	239,20	208,87-543,37
PP	16,09-1760,00	259,70	120,95-418,17
EMB	188,70-5211,00	944,50	308,90-3249,50
COM	262,60-27580,00	2006,00	861,70-4937,25
CARD	144,70-36762,00	3509,00	1941,00-9255,00
IMA	1712,00-22455,00	8182,00	5640,25-9095,25

Analisi della varianza (ANOVA) eseguita sulle concentrazioni di NT-proBNP (dopo trasformazione logaritmica) nella popolazione studiata

	NORM	ALTRO	PP	EMB	COM	CARD	IMA
NORM	-	NS	NS	NS	0,05	0,05	0,05
ALTRO	NS	-	NS	NS	0,05	0,05	0,05
PP	NS	NS	-	NS	0,05	0,05	0,05
MB	NS	NS	NS	-	NS	NS	0,05
COM	0,05	0,05	0,05	NS	-	NS	NS
CARD	0,05	0,05	0,05	NS	NS	-	NS
IMA	0,05	0,05	0,05	0,05	NS	NS	-

NORM: soggetti sani; ALTRO: dispnea da altra patologia (non cardiaca, non polmonare); PP: patologia polmonare; EMB: embolia polmonare; COM: comorbidità, patologia polmonare e concomitante patologia cardiaca; CARD: patologia cardiaca; IMA: infarto miocardico acuto; NS = non statisticamente significativa.

concentrazione che garantisce le migliori prestazioni cliniche, 1760 ng/l, infatti, la probabilità post-test risulta pari a 0,74 (95% CI 0,64-0,82), significativamente aumentata rispetto a quella pre-test (0,46, 95% CI 0,36-0,56).

Nella popolazione studiata, la diagnosi effettuata nel Dipartimento d'Emergenza concordava nell'80% dei casi (98 su 122 pazienti) con la classificazione effettuata in base alle concentrazioni osservate di peptide natriuretico. Considerando i 24 casi in cui le due classificazioni fornivano informazioni differenti, è stata calcolata la percentuale di falsi positivi e falsi negativi utilizzando la diagnosi di dimissione come *gold standard*. Relativamente alla diagnosi del Pronto Soccorso, 4 casi (17%) risultavano falsi positivi (3 patologie polmonari, 1 ALTRO) e 11 casi falsi negativi (46%) (diagnosi di dimissione 7 CARD, 4 COM) mentre, considerando le concentrazioni di NT-proBNP, in 5 dei 7 pazienti con concentrazioni false negative una patologia cardiaca trattata in maniera efficace giustificava i valori inferiori a 1760 ng/mL osservati in questi pazienti.

Mentre l'accuratezza diagnostica della misura dei peptidi natriuretici nei pazienti con dispnea sembra dimostrata ampiamente dagli studi presenti in letteratura, risulta più difficilmente evidenziabile allo stato attuale delle conoscenze, nonché delle evidenze, l'appropriatezza nella richiesta.

Secondo la definizione del *College of American Pathologists*, per "appropriatezza" si intende «il grado con il quale una particolare procedura, trattamento o test, risulta efficace, chiaramente indicato, non eccessivo e fruibile dal paziente in relazione alle sue necessità e in differenti ambiti di cura».

Nella situazione economica attuale, diventa particolarmente difficile introdurre nuovi test diagnostici senza dimostrare, con elevati livelli di evidenza, l'efficacia e l'efficienza che derivano da soluzioni biochimiche innovative che colmano, dal punto di vista biochimico, ambiti diagnostici nei quali l'informazione fornita dai dati di laboratorio è sempre risultata ampiamente carente.

Di particolare rilievo, sotto questo profilo, appaiono i risultati ottenuti in uno studio recente⁵, nel quale viene valutato l'impatto del dosaggio dei peptidi natriuretici nel ridurre le ambiguità diagnostiche in pazienti che si presentano al Dipartimento di Emergenza con dispnea.

A tale scopo sono stati messi a confronto, in due differenti periodi di tempo (prima e dopo l'introduzione del test biochimico in emergenza), i pazienti che alla prima osservazione venivano inclusi in un definito ambito diagnostico (scompenso cardiaco o patologia polmonare) ma che a distanza di 6 mesi si ripresentavano con la medesima sintomatologia e nei quali, alla seconda

TAB. 2

Introduzione della determinazione del BNP in pazienti con dispnea al Dipartimento d'Emergenza: impatto sull'accuratezza diagnostica (scompenso cardiaco, HF vs patologia polmonare PP), sulla riduzione del numero di diagnosi errate e sulla necessità di ripresentazione in Pronto Soccorso entro 6 mesi.

	Pre-BNP 1999	Post-BNP 2001	Post-BNP 2002
Casi totali di HF	189	217	244
HF vs PP			
• Numero di diagnosi modificate	15	15	8
- % sui casi totali di HF	7,9%	6,9%	2,3%
- numero visite	42	20	10
- % riduzione, prima e dopo BNP		52%	76%
- numero PP come diagnosi secondaria	3	0	0
- LOS, media ± DS (min)	248 ± 125	313 ± 113	315 ± 137*

*p < 0,05 vs pre-BNP

osservazione, la diagnosi finale risultava opposta (scompenso cardiaco vs patologia polmonare; oppure patologia polmonare vs scompenso cardiaco). I dati di questo studio retrospettivo mettono in evidenza (Tabella 2) come l'introduzione nella pratica clinica di questo nuovo dosaggio biochimico determini un aumento del numero assoluto di pazienti nei quali viene posta diagnosi di scompenso cardiaco alla prima osservazione, riduca il numero di diagnosi errate (di circa il 50%), come pure la percentuale di pazienti che si ripresentano all'osservazione dopo 6 mesi (- 76%). Analoghi risultati, riguardano la riduzione del numero di ripresentazioni in Pronto Soccorso per pazienti nei quali la dispnea, alla prima osservazione, veniva attribuita a patologia polmonare. Numerose sono le considerazioni che possono emergere da tali risultati, tra cui le più importanti sono sicuramente l'aumento del numero di pazienti cui viene posta diagnosi di scompenso cardiaco, a supporto della migliore accuratezza diagnostica che può derivare da un corretto utilizzo del dosaggio biochimico, e l'efficienza che deriva dalla riduzione del numero di diagnosi errate e quindi dal più corretto trattamento terapeutico, con conseguente riduzione della necessità da parte dei pazienti di presentarsi nuovamente all'osservazione. Il risparmio che ne deriva può a buon titolo giustificare i costi derivanti dall'introduzione di un nuovo parametro biochimico.

Conclusioni

Tra le numerose potenziali applicazioni cliniche del dosaggio dei peptidi natriuretici cardiaci, l'utilizzo nella diagnosi differenziale di dispnea in emergenza sembra consentire un miglioramento di efficienza ed efficacia. I risultati ottenuti nel nostro studio, che confermano altri dati presenti in letteratura⁶, consentono alcune interessanti considerazioni. In particolare, la differenza significativa riscontrata tra i

livelli di NT-proBNP osservati in pazienti con dispnea acuta non attribuibile a patologia cardiaca e quelli in pazienti che soffrono invece di dispnea da patologia cardiaca supporta l'abilità della determinazione nel fornire informazioni specifiche e sensibili sull'origine cardiaca della dispnea. Inoltre, la significativa differenza tra concentrazioni osservata in pazienti con malattie polmonari rispetto a quelli che invece soffrono di patologie cardiache dimostra la validità di questi test nel consentire ai clinici di effettuare una diagnosi differenziale tra due patologie spesso difficili da diagnosticare in condizioni di emergenza. Nella popolazione studiata, il 42% dei pazienti che soffrono di dispnea di origine polmonare (17 su 42) presenta una concomitante patologia cardiaca che la determinazione dei peptidi natriuretici consente di identificare in 10; in 4 di questi pazienti la concomitante patologia cardiaca non era stata evidenziata in Pronto Soccorso.

Sulla base di queste evidenze, si può affermare che, benché la pratica clinica attuale richieda sicuramente livelli di evidenza più forti prima dell'introduzione di un nuovo parametro biochimico in un definito ambito diagnostico, i risultati finora ottenuti suggeriscono che la determinazione dei peptidi natriuretici vada a colmare una lacuna di diagnostica biochimica nell'ambito dello scompenso cardiaco, una patologia la cui incidenza è in progressivo aumento con ricadute sociali ed economiche estremamente rilevanti e non più trascurabili.

Bibliografia

1. Renne WJ, Swedberg K. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
2. Emdin M, Clerico A, Clemenza F, Galvani M, Latini R, Masson S *et al.* Raccomandazioni sull'impiego clinico dei peptidi natriuretici cardiaci. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 308-325.
3. Clerico A, Zucchelli GC, Pilo A, Emdin M. Clinical relevance of

- biological variation of B-type natriuretic peptide. *Clin Chem* 2005; 51: 925-926.
4. Zaninotto M, Mion M, Altinier S, Pastorello M., Rocco S, Tosato F, Plebani M. NT-proBNP in the differential diagnosis of acute dyspnea in the emergency department. *Clin Biochem* 2005 in stampa.
 5. Wu AHB, Harrison A, Maisel AS. Reduced readmission rate for alternating diagnosis of heart failure and pulmonary disease after implementation of B-type natriuretic peptide testing. *Eur J Heart Failure* 2004; 6:309-312.
 6. Muller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-654.

ABSTRACT

Natriuretic peptides have emerged as important candidates for development of diagnostic tools in cardiovascular disease being the establishment of the cause of shortness of breath in the acute setting (Emergency Department) one of most interesting clinical application. In fact, the measurement of plasma cardiac natriuretic peptides and, in particular, BNP or NT-proBNP which are secreted by the heart in response to increases in transmural pressure, is useful to differentiate dyspnea due to cardiac involvement from dyspnea related to other factors.

In our experience, carried out by evaluating the NT-proBNP measurement in a population of 122 patients presenting at ED with acute-severe dyspnea, we observed a statistically significant difference ($p = 0.05$) in values measured in patients showing a dyspnea of cardiac origin (50° percentile 3509 ng/l) in comparison to those of pulmonary (50° percentile 259.70 ng/l) as well as of other factors

origin (50° percentile 539 ng/l). At 1760 ng/l, the best cut-off calculated from ROC analysis ($AUC \pm SE 0.815 \pm 0.041$), the accuracy of test in identifying the cardiac origin of dyspnea was 0.78, being 0.78 and 0.79 the positive predictive value and negative predictive value, respectively. Comparing NT-proBNP values and ED diagnosis, a disagreement in 24 patients was observed. Using the discharge diagnosis as "gold standard", four cases (17%) were found to be False Positive (FP) and 11 cases (46%) were False Negative (FN) considering ED diagnosis, while 2 patients showed FP and 7 FN NT-proBNP values.

NT-proBNP measurement represents a useful biochemical tool helping ED physician in the rapid and reliable recognition of the cardiac involvement in patients presenting at ED with acute-severe dyspnea, allowing a better and faster therapeutic treatment of patients as well as a reduction in unnecessary admissions that may help to justify the costs for implementing a new biochemical tools in this particular clinical setting.