

Peptide natriuretico di tipo B ed ecocardiografia Doppler nella diagnosi di scompenso cardiaco: metodiche alternative o complementari?

Alberto Palazzuoli, Maurizio Galderisi, Maddalena Gallotta, Susanna Sciomer, Stefano Nistri, Eustachio Agricola, Piercarlo Ballo, Simona Buralli, Antonello D'Andrea, Arcangelo D'Errico, Maria Angela Losi, Donato Mele, Sergio Mondillo, Ranuccio Nuti

a nome del Gruppo di Studio di Ecocardiografia della Società Italiana di Cardiologia

Key words:

B-type natriuretic peptide;
Diastole;
Doppler echocardiography;
Heart failure; Systole.

Several studies have demonstrated the usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) dosage in patients referring for acute dyspnea in the emergency department. BNP is strongly associated not only with the evidence but even with the degree of heart failure, and BNP values are particularly increased in the advanced NYHA classes and in patients with poor prognosis. High BNP levels correlate with echocardiographic indexes of left ventricular and right ventricular systolic dysfunction but even better with diastolic dysfunction and degree of left ventricular filling pressure. However, in presence of some clinical confounders, such as obesity, renal insufficiency and anemia, BNP dosage itself cannot be interpretable. Under these circumstances, Doppler echocardiography is able to identify with better accuracy patients affected by heart failure. Algorithms built taking into account clinical and echocardiographic parameters as well as BNP measurements are already available in the guidelines of the European Society of Cardiology on heart failure with normal ejection fraction. They will lead to a better and earlier identification, better risk stratification and management of patients referring for heart failure.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (8): 545-552)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 22 maggio 2008; nuova stesura il 6 novembre 2008; accettato il 10 novembre 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Alberto Palazzuoli

Dipartimento di
Medicina Interna
e Malattie Metaboliche
Università degli Studi
A.O. S. Maria alle Scotte
Viale Bracci
53100 Siena
E-mail:
palazzuoli2@unisi.it

Introduzione

Lo scompenso cardiaco è una condizione clinica in forte espansione, soprattutto nella popolazione anziana, con una prevalenza compresa tra lo 0.8% e il 2%¹. Benché diagnosi precoce ed identificazione dell'eziologia siano fondamentali ai fini dell'ottimizzazione terapeutica e del miglioramento prognostico, la sua identificazione risulta spesso difficoltosa, in particolare nelle condizioni acute che si osservano nei dipartimenti di emergenza-urgenza, in relazione alla modesta specificità, sintomatologia ed alla mancanza di *gold standard* diagnostici.

L'esame ecocardiografico, screening diagnostico di riferimento grazie alla sua pronta disponibilità ed ai suoi bassi costi, non è sempre effettuabile nei dipartimenti di emergenza a causa della carenza di apparecchiature dedicate. Inoltre, l'esecuzione degli esami ultrasonori non è sempre appannaggio di operatori esperti ed i vari indici ecocardiografici non sempre sono sufficienti a porre una diagnosi appropriata e definitiva.

Nel 2005 le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) hanno analizzato pregi e difetti del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e del suo precursore, la porzione N-terminale (NT-proBNP), come marcatori dia-

gnostici di scompenso cardiaco sulla base dell'importante associazione tra i livelli plasmatici ormonali ed il grado di disfunzione ventricolare nonché della sua valenza prognostica nei pazienti affetti da scompenso cardiaco². Ciò nondimeno l'applicazione del BNP nella pratica clinica rimane alquanto limitata. La presente rassegna si propone di valutare in maniera critica vantaggi e limiti di tale tecnica diagnostica, ponendo a confronto ed integrando il BNP con i parametri funzionali messi a disposizione dall'ecocardiografia Doppler.

Il peptide natriuretico di tipo B nella diagnosi di scompenso cardiaco

Il BNP è un neormone peptidico prodotto dai ventricoli in risposta all'aumento di volume e di pressione endoventricolare. I livelli plasmatici di BNP risultano elevati nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, correlano con la classe funzionale NYHA e con la prognosi. Numerosi studi hanno posto in risalto la valenza del dosaggio di BNP nei pazienti che presentano una sintomatologia tale da rendere necessaria la diagnosi di scompenso cardiaco. In un lavoro condotto su 250 pazienti giunti al pronto soccorso per dispnea acuta, il valore di BNP era di 1076 ± 138 pg/ml in ca-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. I livelli plasmatici di peptide natriuretico di tipo B (BNP) risultano elevati nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, correlano con la classe funzionale NYHA e con la prognosi. Nei pazienti con scompenso cardiaco il dosaggio del BNP si è dimostrato utile per la stratificazione del rischio. Inoltre, una riduzione dei valori di BNP rispetto ai valori di partenza è associata ad un miglioramento prognostico, con riduzione del tasso di riospedalizzazione e della mortalità.

Questioni aperte. In svariate situazioni il dosaggio del BNP e della porzione N-terminale del proBNP non risulta diagnostico ai fini di una differenziazione della dispnea: esistono infatti alcuni fattori confondenti quali razza, età, sesso e obesità, in grado di alterare i livelli ormonali. Infine nella determinazione dei livelli ormonali c'è una "zona grigia", compresa tra 100 e 500 pg/ml, in cui formulare la diagnosi basandosi sul solo dosaggio di BNP appare azzardato ed è quindi opportuno sostanzialmente una diagnosi tramite ulteriori accertamenti, *in primis* con un esame ecocardiografico.

Le ipotesi. Nella pratica clinica è auspicabile che i pazienti con dispnea afferenti ai dipartimenti di emergenza-urgenza possano avere in tempi rapidi una determinazione del BNP e successivamente eseguire un esame ecocardiografico completo qualora il dosaggio ormonale risulti alterato o *borderline*. La costruzione di algoritmi che tengano in considerazione da una parte i parametri clinici ed ecocardiografici, dall'altra la misurazione del BNP potrà condurre in futuro ad un'identificazione e stratificazione più precoce ed accurata dei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

so di dispnea di origine cardiogena mentre nella dispnea di altra natura esso risultava 38 ± 4 pg/ml ($p < 0.001$); ad una concentrazione di 80 pg/ml il BNP era un predittore accurato di scompenso cardiaco (95%) mentre valori < 80 pg/ml presentavano un elevato potere predittivo negativo (98%)³. In un altro studio i livelli del peptide sono stati misurati in 321 pazienti con dispnea acuta: i livelli di BNP erano significativamente più elevati (759 ± 798 pg/ml) nei pazienti scompensati rispetto a quelli che presentavano una patologia respiratoria (61 ± 10 pg/ml); un livello di BNP pari a 94 pg/ml mostrava una sensibilità dell'86%, una specificità del 98% ed un'accuratezza del 91% nel riconoscere la dispnea cardiogena⁴. Il primo studio multicentrico che ha coinvolto un campione di popolazione molto ampio, denominato "Breathing not Properly Study", ha arruolato 1586 pazienti: in quelli in cui era stata posta diagnosi di scompenso cardiaco il livello plasmatico medio di BNP era

pari a 675 pg/ml rispetto ad un valore medio di 110 pg/ml dei soggetti con dispnea non cardiaca (Figura 1)⁵. Veniva osservato, inoltre, un andamento progressivo dei livelli plasmatici in relazione alla classe NYHA, con un valore medio di 197 pg/ml nella classe NYHA I e di 978 pg/ml nella classe NYHA IV. L'analisi delle curve ROC identificava un valore soglia di 100 pg/ml, con una sensibilità del 90%, una specificità del 76%, un'accuratezza diagnostica dell'83% ed un valore predittivo negativo del 96% per valori di BNP < 50 pg/ml⁵. Numerosi altri contributi hanno analizzato il ruolo del BNP nella diagnosi di scompenso cardiaco, prevalentemente in pazienti con dispnea acuta⁶. Tra questi particolarmente degni di nota sono quelli di Ray et al.⁷ e di Mueller et al.⁸. La Tabella 1^{3-5,7,8} riassume i valori soglia del BNP nei principali studi da cui emerge, quando stimato, un potere predittivo negativo del BNP alquanto accurato. In ossequio anche alle linee guida dell'ESC², i dosaggi di questi ormoni andrebbero, quindi, effettuati soprattutto al fine di escludere una malattia cardiaca significativa. Un altro dato comune agli studi effettuati è rappresentato dal fatto che nei pazienti con scompenso cardiaco la deviazione standard del BNP è quasi sempre molto elevata, talora addirittura superiore alla media, a dimostrazione di una grande dispersione di valori che talora si incrociano con i valori normali.

Peptide natriuretico di tipo B e prognosi

Nei pazienti con scompenso cardiaco cronico il dosaggio del BNP è importante per la stratificazione del rischio, in

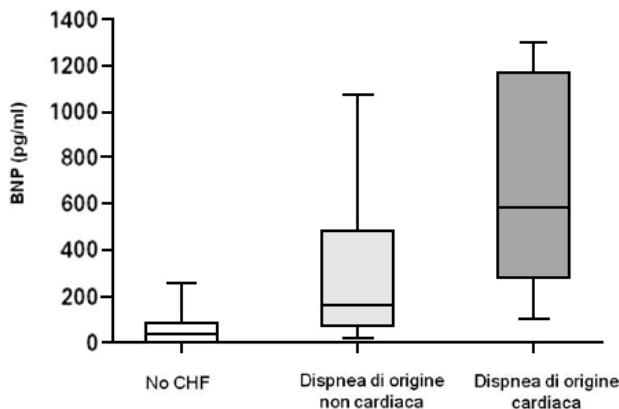


Figura 1. Livelli di peptide natriuretico di tipo B (BNP) nei pazienti senza dispnea, in quelli con dispnea di origine cardiogena e non cardiogena. CHF = scompenso cardiaco cronico. Da Maisel et al.⁵, modificata.

Tabella 1. Sensibilità, specificità e valore predittivo negativo dei livelli di peptide natriuretico di tipo B (BNP) in alcuni studi selezionati.

Autore	N. pazienti	Valore soglia BNP (pg/ml)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Valore predittivo negativo (%)
Dao et al. ³ , 2001	250	80	98	92	98 (<80 pg/ml)
Morrison et al. ⁴ , 2002	321	94	86	98	98 (<80 pg/ml)
Maisel et al. ⁵ , 2002	1586	100	90	76	96 (<50 pg/ml)
Ray et al. ⁷ , 2004	308	250	78	90	NS
Mueller et al. ⁸ , 2005	251	295	80	86	NS

NS = non stimato.

quanto livelli elevati si associano ad una maggiore incidenza di episodi ricorrenti di scompenso o di morte improvvisa⁹. Inoltre, una riduzione dei valori di BNP rispetto ai valori di partenza è associata ad un miglioramento prognostico, con riduzione del tasso di riospedalizzazione e della mortalità a 6 mesi¹⁰. Uno studio francese ha mostrato che anche il dosaggio dell'NT-proBNP, effettuato in fase di pre-dimissione ospedaliera, è un potente indicatore indipendente di morte o riospedalizzazione per scompenso, più rilevante rispetto ai comuni parametri ecocardiografici ed allo stesso dosaggio del BNP stimato al momento dell'ospedalizzazione¹¹. La valenza prognostica del BNP è stata dimostrata anche nei pazienti più anziani¹². Dallo studio BASEL¹³, che ha arruolato più di 400 pazienti, è emerso come elevati livelli del peptide siano correlati ad un'aumentata incidenza di morte 24 mesi dopo la dimissione sia negli uomini che nelle donne. I dati pubblicati da Metra et al.¹⁴ hanno dimostrato come la diminuzione dei valori di NT-proBNP 24h dopo l'inizio della terapia predica l'outcome a 184 giorni nello scompenso cardiaco acuto; questo a sottolineare il possibile ruolo aggiuntivo del dosaggio ormonale nel definire e/o modificare l'iter terapeutico.

Peptide natriuretico di tipo B e cardiopatia ipertensiva

Il BNP e gli altri peptidi cardiaci giocano un ruolo di primo piano nell'omeostasi idrosalina e nella regolazione dei livelli pressori, sia tramite un effetto vasodilatatore diretto sia per le proprietà diuretiche e natriuretiche¹⁵. L'ipertrofia delle pareti ventricolari costituisce il principale meccanismo di compenso al sovraccarico emodinamico indotto dall'ipertensione arteriosa ed è spesso accompagnato dallo sviluppo di fibrosi miocardica e disfunzione diastolica¹⁶. Su queste basi non sorprende che alcuni autori^{17,18} abbiano osservato valori più elevati di BNP in pazienti ipertesi affetti anche da ipertrofia ventricolare sinistra. D'altra parte è stato dimostrato sperimentalmente che l'induzione dell'espressione genica del BNP è un meccanismo precoce di risposta al carico pressorio¹⁹ ed in altri studi clinici ed epidemiologici i valori di BNP non sono risultati capaci di discriminare i pazienti con e senza ipertrofia ventricolare sinistra^{20,21}. Tali dati discordanti possono essere interpretati in base alle conoscenze provenienti dall'ecocardiografia. Come è risaputo che le anomalie della geometria ventricolare si associano ad un aumentato rischio cardiovascolare ed alla disfunzione diastolica anche prima che la massa ventricolare sinistra cada nell'ambito dei valori propri dell'ipertrofia ventricolare sinistra, è ipotizzabile che l'incremento del BNP sia da porre più che altro in relazione al grado di fibrosi miocardica e di disfunzione diastolica²².

Peptide natriuretico di tipo B e funzione ventricolare destra

Valori elevati di BNP sono stati osservati anche in alcune patologie di origine polmonare²³. Pur se in quantità minore rispetto al ventricolo sinistro che ha una massa maggiore, l'ormone viene, infatti, rilasciato in circolo in seguito al sovraccarico volumetrico ed al grado di disfunzione del ventricolo destro²⁴. Di conseguenza, patologie come cuore polmonare, ipertensione arteriosa polmonare primitiva e secondaria od embolia polmonare sono in grado di elevare i livelli di BNP quando si associno ad un aumento vo-

lometrico e pressorio delle camere destre^{25,26}. Ciò può costituire un elemento confondente nella diagnosi di scompenso cardiaco, che in questi casi dovrà essere confermata dalle tecniche di imaging. Sebbene il ventricolo sinistro sia da sempre ritenuto la camera cardiaca più rilevante, studi recenti hanno evidenziato come, nella progressione dello scompenso, sia importante anche identificare la disfunzione ventricolare destra, fattore strettamente correlato alla tolleranza allo sforzo e prognosticamente rilevante nei pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo^{27,28}. Dopo i primi dati relativi all'associazione del BNP con la disfunzione ventricolare sinistra, è stato successivamente osservato che i livelli dell'ormone appaiono maggiormente elevati quando alla disfunzione del ventricolo sinistro si aggiunge quella del ventricolo destro²⁹. Studi recenti eseguiti con scintigrafia radionuclidica e risonanza magnetica hanno confermato un'associazione negativa tra frazione di eiezione (FE) del ventricolo destro e livelli di BNP in pazienti affetti da cardiomiopatia ischemica e non ischemica associata a sovraccarico ventricolare destro³⁰.

Peptide natriuretico di tipo B (BNP) o porzione N-terminale del proBNP: quale scegliere?

Esiste una disputa su quale dei due ormoni, BNP o NT-proBNP, sia maggiormente accurato ai fini diagnostici. La maggiore stabilità di struttura sembrerebbe, infatti, rendere l'NT-proBNP più adatto all'uso clinico³¹. In effetti, l'NT-proBNP si è mostrato più efficace del BNP nell'identificare la disfunzione ventricolare sistolica severa (FE <40%)^{32,33} od anche per escluderla, in relazione ad un potere predittivo negativo alquanto buono evidenziato nei pazienti ad alto rischio³⁴. È da sottolineare, comunque, come valori soglia di 150 pg/ml per il BNP e di 1000 pg/ml per l'NT-proBNP abbiano una sensibilità e specificità sovrapponibile nella diagnosi di dispnea acuta³⁵. Lo stesso dicasi per valori >300 pg/ml per il BNP e di 1500 pg/ml per l'NT-proBNP nella diagnosi di scompenso cardiaco degli anziani (età >76 anni)³⁶. Nel Valsartan Heart Failure Trial³⁷, sui 3916 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico reclutati, BNP e NT-proBNP hanno evidenziato differenze cliniche e prognostiche marginali, dimostrandosi entrambi come i più potenti predittori indipendenti di eventi nel follow-up a distanza.

L'ecocardiografia Doppler nella diagnostica dello scompenso cardiaco

L'ecocardiografia costituisce la tecnica di imaging maggiormente fruibile per diagnosi e prognosi del paziente affetto da scompenso cardiaco, in relazione ai suoi bassi costi ed alla sua buona riproducibilità. Lo studio ecocardiografico del paziente scompensato è teso in primo luogo a valutare gli indici standard di funzione sistolica del ventricolo sinistro (FE e/o frazione di accorciamento). Come è emerso dallo studio GISSI-Prevenzione³⁸ in un follow-up di 20 mesi di pazienti infartuati, la FE presenta una relazione non solo inversa ma anche iperbolica con la mortalità, con i valori di FE <30% associati al tasso più elevato di mortalità. Un altro semplice parametro di funzione sistolica è rappresentato dall'escursione dell'anello val-

volare mitralico³⁹, un indice anch'esso prognosticamente validato⁴⁰. Anche la funzione sistolica del ventricolo destro può essere quantificata in modo simile, determinando l'escursione sistolica dell'anello tricuspide: tale parametro è correlato alla FE del ventricolo destro stimata con scintigrafia radionuclidica ed ha valore prognostico definito e riconosciuto⁴¹. Lo studio Doppler transmitralico risulta anch'esso essenziale nel fornire informazioni su funzione diastolica e pressioni di riempimento del ventricolo sinistro⁴². Alcuni parametri, in particolare il rapporto E/A e il tempo di decelerazione della velocità E, hanno un valore prognostico riconosciuto^{43,44}. Gli indici diastolici standard hanno però il limite di essere dipendenti dalle variazioni del precarico. La valutazione della funzione diastolica deve, pertanto, essere sempre completata con altre manovre o tecniche ultrasonore capaci di analizzare parametri precarico-indipendenti. Il Doppler tissutale pulsato dell'anello valvolare mitralico (settale e/o laterale) rappresenta, in tal senso, la modalità più semplice al momento disponibile⁴⁵. Il rapporto tra velocità E transmitralica, precarico-dipendente, e velocità miocardica protodiastolica (E_m) dell'anello mitralico, relativamente indipendente dal carico emodinamico è, infatti, indice accurato del grado delle pressioni di riempimento ventricolare⁴⁵. In caso di rapporto $E/E_m > 8$ le pressioni di riempimento ventricolare sono aumentate in maniera abnorme; quando il rapporto $E/E_m < 8$ le pressioni di riempimento sono, invece, normali. Nei casi con rapporto E/E_m compreso tra 8 e 15 (cosiddetta "zona grigia" di questo parametro), la stima del volume dell'atrio sinistro potrebbe essere dirimente, con valori $> 28 \text{ ml/m}^2$ indicativi di aumento delle pressioni di riempimento ventricolare⁴⁶. Indipendentemente dalla natura sistolica o diastolica dello scompenso cardiaco, una metodica ultrasonora che, in relazione alla semplicità di esecuzione, alla modesta tecnologia necessaria ed ai costi bassi (effettuabile anche con ecografi portatili), ha guadagnato recenti consensi al fine di identificare la congestione polmonare da scompenso è rappresentata dalle comete ultrasoniche polmonari (Figura 2)⁴⁷, visualizzabili tramite scan degli spazi intercostali (dal secondo al quinto) anteriori e/o posteriori. Le comete ultrasoniche polmonari sono un importante segno di aumento di liquido extravascolare polmonare.

Relazioni tra peptidi natriuretici ed indici ecocardiografici di funzione ventricolare

Le relazioni esistenti tra i livelli di BNP e/o di NT-proBNP ed i principali indici ecocardiografici sono state testate in svariati studi. *In primis* sono stati analizzati i livelli di tali ormoni nei confronti della disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. Nella loro rassegna Latour-Pérez et al.⁶ citano ben 29 di tali studi, in cui la sensibilità e la specificità diagnostica nei confronti di una FE ridotta oscillano da valori molto bassi a valori molto alti, in relazione alle caratteristiche della popolazione studiata e soprattutto della prevalenza di disfunzione ventricolare sistolica. Nello studio di Bay et al.⁴⁸ si riscontrava una forte correlazione inversa tra livelli di NT-proBNP e FE e soprattutto spiccava il dato di valore predittivo negativo pari al 98% per valori di NT-proBNP $< 357 \text{ pmol/l}$. L'elevato potere predittivo negativo nei confronti della disfunzione ventricolare sistolica (FE ridotta) emerge anche da altri studi effettuati tanto con BNP quanto con NT-proBNP^{49,50}. Sono stati ricercati anche i rapporti di tali ormoni con parametri di funzione sistolica differenti dalla FE ed è di rilievo che ai livelli più elevati di BNP corrispondano i valori più bassi degli indici di funzione longitudinale del ventricolo sinistro misurati con Doppler tissutale pulsato⁵¹.

Elevati livelli di BNP e/o di NT-proBNP sono stati riscontrati in pazienti con funzione sistolica normale, ma appaiono correlati con il grado di disfunzione diastolica nonché con la classe funzionale NYHA^{52,53}. Questi dati sono confermati da una sottoanalisi dello studio CHARM Preserved dove, inoltre, si è visto che un aumento degli ormoni è correlato alla gravità della disfunzione. Alterazioni diastoliche del miocardio valutate con Doppler tissutale pulsato (alterato rapporto E/E_m) sono predittivi di riospedalizzazione, identificano i pazienti ad alto rischio e forniscono un approccio complementare all'ecocardiogramma di base⁵⁴. A parità di disfunzione sistolica, i valori di BNP appaiono progressivamente più elevati passando dal pattern da alterato rilasciamento fino al pattern restrittivo, classificati con le metodiche standard messe a disposizione dall'esame eco-Doppler (Figura 3)⁵⁵, il che indica che i livelli del peptide sono strettamente associati al grado di incremento delle pressioni di riempimento ventricolare.

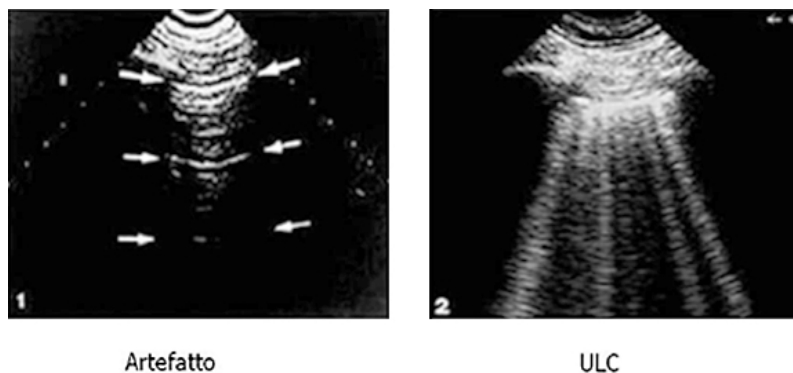


Figura 2. Confronto tra la normale immagine ultrasonora di uno spazio intercostale (a sinistra), con artefatti orizzontali (freccie) ad origine dalla linea pleurica e le comete ultrasoniche polmonari (ULC) visualizzabili in un paziente affetto da scompenso cardiaco e dispnea (a destra). Le ULC appaiono come molteplici linee verticali, con aspetto a "coda di cometa".
Da Picano et al.⁴⁷, modificata.

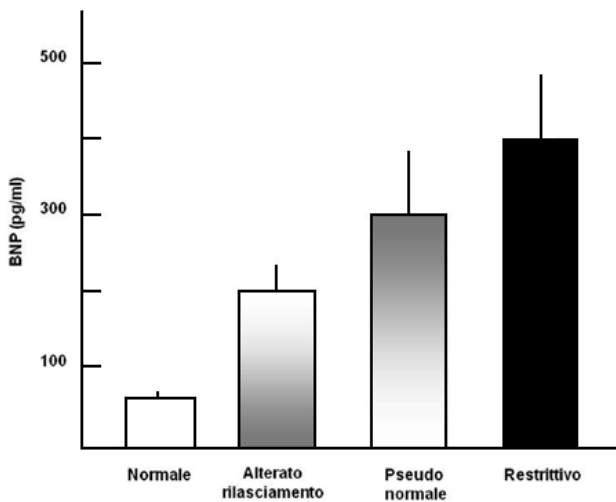


Figura 3. Graduale incremento dei valori di peptide natriuretico di tipo B (BNP) passando dal pattern diastolico normale, a quello da alterato rilasciamento, fino a quelli pseudonormale e restrittivo. Pattern da alterato rilasciamento = rapporto E/A <1 o tempo di decelerazione >240 ms al di sotto dei 55 anni, e rapporto E/A <1 o tempo di decelerazione >240 ms al di sopra dei 55 anni. Pattern pseudonormale = rapporto E/A 1-1.5 e tempo di decelerazione >240 ms (con conferma del rapporto diastole/sistole del flusso venoso polmonare >1.5, tempo di rilasciamento isovolumetrico <90 ms od inversione del rapporto E/A durante manovra di Valsalva). Pattern restrittivo = rapporto E/A ≥ 1 + tempo di decelerazione <160 ms associati a diametro atriale sinistro >5 cm o ad un tempo di rilasciamento isovolumetrico <70 ms o ad un rapporto diastole/sistole del flusso venoso polmonare >1.5 con una velocità atriale retrograda di durata superiore alla velocità A transmitralica. Da Lubien et al.⁵⁵, modificata.

La "zona grigia": dove l'ecocardiografia Doppler supera il laboratorio

In svariate situazioni il dosaggio di BNP e NT-proBNP non è in grado di discriminare i pazienti con scompenso cardiaco. Diversi fattori confondenti possono alterare i livelli di tali ormoni. Innanzitutto va considerato l'impatto del sesso e dell'età^{56,57}. Le donne presentano valori più elevati degli uomini ed il BNP è un predittore più potente di eventi avversi nel sesso femminile¹¹. Anche l'invecchiamento aumenta i livelli di tali ormoni^{56,57}, verosimilmente per la sua associazione con fibrosi miocardica e la riduzione della funzione renale. Per tale motivo sono stati stabiliti range di normalità per classi di età e per uomini e donne^{56,57}. I valori di BNP sono, inoltre, dipendenti dalla razza: a parità di classe NYHA, gli afro-americani hanno, infatti, livelli plasmatici più elevati rispetto all'etnia caucasica⁵⁸. Altri fattori non facilmente catalogabili possono anche influire profondamente su tali dosaggi ormonali. Tra questi le alterazioni della crasi ematica e della funzione renale, indipendentemente dalla presenza di scompenso: anemia ed insufficienza renale aumentano i livelli plasmatici, marcatamente elevati in pazienti con sindrome cardiorenale⁵⁹⁻⁶¹. Il peso corporeo è un altro fattore confondente: gli obesi hanno valori ridotti di BNP, sia in presenza di ipertensione arteriosa che di scompenso cardiaco⁶². La fibrillazione atriale cronica si associa a valori aumentati di BNP, il che suggerisce la necessità di un valore soglia più elevato per la diagnosi di scompenso in presenza di tale aritmia⁶³, e così pure l'ipertensione polmonare, in relazione ad una serie

svariata di cause già menzionate²⁴⁻²⁶. Una certa confusione è generata anche dalla mancanza di concordanza circa il valore di riferimento per la diagnosi di scompenso: alcuni indicano valori >100 pg/ml, altri un valore di 200 pg/ml; nello studio ADHERE⁶⁴, che ha ammesso più di 48 000 pazienti, il valore capace di predire la mortalità ospedaliera è 430 pg/ml. L'eterogeneità di tali valori alimenta scetticismo sul significato clinico del BNP. In realtà è giusto ammettere che esiste una "zona grigia", compresa tra 100 e 500 pg/ml, in cui formulare la diagnosi basandosi sul solo BNP è azzardato. In tali circostanze un'attenta analisi clinica ed un esame ecocardiografico accurato risultano dirimenti sia ai fini diagnostici che terapeutici mentre i peptidi natriuretici andrebbero essenzialmente utilizzati come test di esclusione dello scompenso cardiaco.

L'approccio integrato laboratorio-imaging: sogno o realtà?

Alla luce dei dati esposti l'approccio integrato imaging (ecocardiografia)-laboratorio (BNP o NT-proBNP) è ormai auspicabile soprattutto nella diagnosi della dispnea acuta, al fine di distinguere con accuratezza le cause cardiache (scompenso) da quelle non cardiache. Alcune esperienze recenti rafforzano soprattutto l'uso del profilo ormonale in associazione ai parametri diastolici forniti dal Doppler standard transmitralico e dal Doppler tissutale pulsato. L'NT-proBNP, il tempo di decelerazione della velocità E, la velocità E_m dell'anello mitralico settale sono tutti predittori indipendenti di eventi nei pazienti con scompenso cardiaco stabile⁶⁵ ed in particolare in quelli con scompenso sistolico in classe NYHA I-II⁶⁶. Sulla base di tali acquisizioni l'algoritmo più convincente è quello proposto dall'ESC al fine di porre diagnosi di scompenso cardiaco con FE conservata⁶⁷: in presenza, infatti, di segni clinici di scompenso, di una FE >50% e di un pattern transmitralico di alterato rilasciamento diastolico, valori di NT-proBNP >220 pg/ml o di BNP >200 pg/ml sono sufficienti a porre diagnosi di scompenso cardiaco con FE conservata; nella stessa situazione, un rapporto $E/E_m > 15$ è di per sé diagnostico ma valori dello stesso rapporto compresi tra 8 e 15 necessitano del dosaggio ormonale di NT-proBNP o BNP. Nonostante che il BNP si sia dimostrato un marker essenziale nella diagnosi di scompenso cardiaco, in talune circostanze il dosaggio dell'ormone può risultare scarsamente interpretabile: in questi casi l'ecocardiografia ha dimostrato una migliore accuratezza diagnostica. Tutto questo in attesa che le speranze riposte nella strategia multimarker (ad es. BNP + troponina I + proteina C-reattiva) diventino realtà e che nuovi marker di scompenso (adrenomedullina, mieloperoxidasi, cistatina C, ecc.) guadagnino una consacrazione definitiva in ambito clinico⁶⁸.

Riassunto

Numerosi studi hanno dimostrato l'utilità del dosaggio del peptide natriuretico di tipo B (BNP) nei pazienti con dispnea acuta per la diagnosi di scompenso cardiaco. Il BNP è associato non solo alla presenza ma anche al grado di severità di scompenso cardiaco, in quanto i suoi valori aumentano in maniera proporzionale alla clas-

se funzionale NYHA ed alla severità della prognosi. Oltre a ben correlare con gli indici ecocardiografici di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e del ventricolo destro, il dosaggio del BNP ha mostrato un potere predittivo ancora migliore nei confronti della disfunzione diastolica e del grado delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro. Esistono, tuttavia, talune condizioni cliniche tra cui l'obesità, l'insufficienza renale e l'anemia, in cui il solo dosaggio del BNP può risultare non interpretabile. In questi casi l'ecocardiografia riesce ad identificare con una migliore accuratezza i pazienti con scompenso cardiaco. La costruzione di algoritmi che tengano in considerazione da una parte i parametri clinici ed ecocardiografici, dall'altra la misurazione del BNP è già operativa nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia sullo scompenso cardiaco a frazione di eiezione normale e potrà condurre in futuro ad un'identificazione precoce e più accurata dei pazienti con scompenso cardiaco ed al riconoscimento dei soggetti a prognosi peggiore.

Parole chiave: Ecocardiografia Doppler; Funzione diastolica; Funzione sistolica; Peptide natriuretico di tipo B; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5: 167-73.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. **Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology.** *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
Nelle ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia viene messo in evidenza come il dosaggio dei peptidi natriuretici risulti di notevole utilità ai fini diagnostici.
3. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.
4. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
5. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al, for the **Breathing Not Properly Multinational Study Investigators.** **Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure.** *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
È il primo studio multicentrico randomizzato che ha messo in evidenza l'importanza del dosaggio ormonale per la diagnosi di scompenso cardiaco.
6. Latour-Pérez J, Coves-Orts FJ, Abad-Terrado C, Abaira V, Zamora J. Accuracy of B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis of left ventricular dysfunction and heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 390-9.
7. Ray P, Arthaud M, Lefort Y, Birolleau S, Beigelman C, Riou B, for the EPIDASA Study Group. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2230-6.
8. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B-type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 91: 606-12.
9. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-8.
10. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. **N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients.** *Circulation* 2004; 110: 2168-74.
L'analisi dimostra in maniera evidente il valore prognostico del dosaggio ormonale.
11. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 43: 635-41.
12. Tamura K, Takahashi N, Nakatani Y, Onishi S, Iwasaka T. Prognostic impact of plasma brain natriuretic peptide for cardiac events in elderly patients with congestive heart failure. *Gerontology* 2001; 47: 46-51.
13. Christ M, Laule-Kilian K, Hochholzer W, et al. Gender-specific risk stratification with B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea: insights from the B-type natriuretic peptide for acute shortness of breath evaluation study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1808-12.
14. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 776-86.
15. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
16. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470-90.
17. Conen D, Zeller A, Pfisterer M, Martina B. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 97: 249-52.
18. Lukowicz TV, Fischer M, Hense HW, et al, for the MONICA Investigators. BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: importance of left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 525-31.
19. Marttila M, Hautala N, Paradis P, et al. GATA4 mediates activation of the B-type natriuretic peptide gene expression in response to hemodynamic stress. *Endocrinology* 2001; 142: 4693-700.
20. Nakamura M, Tanaka F, Yonezawa S, Satou K, Nagano M, Hiramori K. The limited value of plasma B-type natriuretic peptide for screening for left ventricular hypertrophy among hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; 16: 1025-9.
21. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288: 1252-9.
22. Wei T, Zeng C, Chen L, et al. Bedside tests of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 75-9.
23. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al, for the BNP Multinational Study Investigators. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 198-204.
24. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
25. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7.
26. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-8.
27. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 948-54.
28. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and addi-

- tive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183-8.
29. Mariano-Goulart D, Eberlé MC, Boudousq V, et al. Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 481-8.
 30. Vogelsang TW, Jensen RJ, Monrad AL, et al. Independent effects of both right and left ventricular function on plasma brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 892-6.
 31. Vanderheyden M, Bartunek J, Claeys G, Manoharan G, Beckers JF, Ide L. Head to head comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in patients with/without left ventricular systolic dysfunction. *Clin Biochem* 2006; 39: 640-5.
 32. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 345-53.
 33. Abhayaratna WP, Marwick TH, Becker NG, Jeffery IM, McGill DA, Smith WT. Population-based detection of systolic and diastolic dysfunction with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2006; 152: 941-8.
 34. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 289-93.
 35. Alibay Y, Beauchet A, El Mahmoud R, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 20-4.
 36. El Mahmoud R, Alibay Y, Brun-Ney D, et al. Type B natriuretic peptide (BNP) versus N-terminal type B natriuretic propeptide in the diagnosis of cardiac failure in the elderly over 75 population. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006; 99: 201-7.
 37. Masson S, Latini R, Anand IS, et al, for the Val-HeFT Investigators. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006; 52: 1528-38.
 38. **Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al, for the GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22: 2085-103.**
Vengono presi in considerazione parametri clinici ecocardiografici e fattori di rischio nei pazienti con storia di infarto miocardico tramite un modello di regressione multivariata per la determinazione del rischio di mortalità in un follow-up medio di 4 anni.
 39. Mondillo S, Galderisi M, Ballo P, Marino PN, for the Study Group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Left ventricular systolic longitudinal function: comparison among M-mode, pulsed, and M-mode color tissue Doppler of mitral annular healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1085-91.
 40. Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, Israelsson B. Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. *Heart* 1997; 78: 230-6.
 41. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984; 107: 526-31.
 42. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II: Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002; 105: 1503-8.
 43. Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC, et al. Intra- and interobserver reproducibility of Doppler-assessed indexes of left ventricular diastolic function in a population-based study (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 1341-6.
 44. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 1928-33.
 45. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-94.
 46. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1284-9.
 47. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comet: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 356-63.
 48. Bay M, Kirk V, Parner J, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003; 89: 150-4.
 49. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999; 81: 114-20.
 50. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.
 51. Vinereanu D, Lim PO, Frenneaux MP, Fraser AG. Reduced myocardial velocities of left ventricular long-axis contraction identify both systolic and diastolic heart failure - a comparison with brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 512-9.
 52. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 416-22.
 53. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26: 2277-84.
 54. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1223-6.
 55. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
 56. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.
 57. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-8.
 58. Daniels LB, Bhalla V, Clopton P, et al. **B-type natriuretic peptide (BNP) levels and ethnic disparities in perceived severity of heart failure: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study of BNP levels and emergency department decision making in patients presenting with shortness of breath. *J Card Fail* 2006; 12: 281-5.**

Viene evidenziato come valori particolarmente elevati di

- peptide natriuretico di tipo B predicano in maniera migliore l'outcome rispetto ad un'accurata analisi clinica.**
59. Pimenta JM, Almeida R, Araújo JP, et al. Amino terminal B-type natriuretic peptide, renal function, and prognosis in acute heart failure: a hospital cohort study. *J Card Fail* 2007; 13: 275-80.
 60. Wu AH, Omland T, Wold Knudsen C, et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Relationship of B-type natriuretic peptide and anemia in patients with and without heart failure: a substudy from the Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Am J Hematol* 2005; 80: 174-80.
 61. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007; 154: 645.e9-e15.
 62. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006; 151: 999-1005.
 63. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 838-44.
 64. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1943-50.
 65. Dini FL, Conti U, Fontanive P, Andreini D, Panicucci E, De Tommasi SM. Prognostic value of N-terminal pro-type-B natriuretic peptide and Doppler left ventricular diastolic variables in patients with chronic systolic heart failure stabilized by therapy. *Am J Cardiol* 2008; 102: 463-8.
 66. Dini FL, Fontanive P, Buralli S, et al. N-terminal pro-type-B natriuretic peptide and Doppler diastolic variables are incremental for risk stratification of patients with NYHA class I-II systolic heart failure. *Int J Cardiol*, in press.
 67. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. **How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.** *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.
Viene evidenziata l'importanza di un accurato studio Doppler e Doppler tissutale per la diagnosi di scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata.
 68. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.