

Marker biumorali e disfunzione del ventricolo destro in corso di tromboembolia polmonare: risposta alla terapia trombolitica

Iolanda Enea, Giuseppe Ceparano, Giancarlo Mazzarella*, Raffaele Di Sarno, Giuseppe Cangiano, Ciro Angelo Busino

U.O. di Medicina d'Urgenza, *U.O. di Medicina Nucleare, Ospedale San Sebastiano, Caserta

Key words:
Natriuretic peptides;
Thromboembolism;
Thrombolytic therapy;
Troponins.

Background. Recent data suggest that brain natriuretic peptide (BNP) and troponin I (TnI) are useful markers of right ventricular dysfunction (RVD) and initial myocardial injury in acute pulmonary embolism. The aim of this study was to evaluate biohumoral activation and right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism diagnosed at pulmonary scintigraphy.

Methods. We observed 12 patients with massive pulmonary embolism (MPE), 8 with non-massive pulmonary embolism (NMPE) and RVD, 6 with NMPE without RVD. All the patients with MPE and 5 patients with NMPE-RVD received thrombolytic therapy (urokinase or recombinant tissue-type plasminogen activator), the others were treated with heparin. At the beginning and after pharmacological treatment all the 26 patients underwent standard echocardiography and blood test analysis.

Results. BNP and TnI were significantly high in MPE (BNP $p < 0.001$ and TnI $p < 0.005$ vs NMPE) and in NMPE-RVD (BNP $p < 0.03$ and TnI $p < 0.02$ vs NMPE). MPE and NMPE-RVD had similar RVD ($p = \text{NS}$), thrombolysis significantly reduced BNP, TnI, systolic pulmonary pressure, both in MPE ($p < 0.001$) and in NMPE-RVD (BNP and TnI $p < 0.05$, systolic pulmonary pressure $p < 0.001$).

Conclusions. Our data sustain the utility of BNP and TnI as markers of RVD in acute pulmonary embolism; they focus on patients with NMPE-RVD and high levels of BNP and TnI in whom an aggressive therapy as the thrombolytic one is necessary; they suggest the importance of biohumoral markers as indicators of the efficacy of pharmacological treatment in patients with acute pulmonary embolism.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (1): 29-35)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 22 luglio 2003; nuova stesura il 5 dicembre 2003; accettato l'11 dicembre 2003.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Iolanda Enea

Via San Francesco
d'Assisi
Parco Clara
81100 Ercole-Caserta
E-mail:
i_enea@hotmail.com

Introduzione

La tromboembolia polmonare (TEP) costituisce la terza causa di morte nel mondo occidentale dopo la cardiopatia ischemica e lo stroke^{1,2}. Inoltre, la mortalità da TEP è, se non trattata, del 30%, mentre se trattata è, a 2 settimane, dell'11% e a 3 mesi del 17.4% per il ricorrere della malattia stessa³. Lo spettro delle manifestazioni cliniche comprende quadri clinici diversi, di cui alcuni con criticità emodinamica^{4,5}. I profili emodinamici e clinici sono condizionati dall'entità dell'ostruzione arteriosa polmonare e dalla severità, conseguente, della disfunzione ventricolare destra (RVD) fino allo scoppio destro acuto. L'ecocardiogramma, attraverso la definizione della funzione del ventricolo destro, ha un preciso ruolo nella stratificazione prognostica dei pazienti con TEP⁶. I pazienti, pure emodinamicamente stabili, se presentano RVD, vedono aumentare il rischio di mortalità, con ciò giustificando un più aggressivo approccio terapeutico come la trombolisi, la

frammentazione transcatetere del trombo o il posizionamento di filtri cavali^{7,8}. Alcuni dati in letteratura indicano che l'aumento del postcarico del ventricolo destro in corso di TEP porta a disfunzione ventricolare e successivamente a danno miocardico e si accompagna ad attivazione bioumorale, in particolare del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e delle troponine T ed I (TnI)⁹⁻¹¹. Scopo del nostro studio è stato quello di testare l'importanza di BNP e di TnI quali marker di severità di RVD e, dunque, della TEP e quali indicatori di efficacia del trattamento farmacologico.

Materiali e metodi

Popolazione di studio. Nel periodo 2001-2002 si sono presentati presso la nostra U.O. di Medicina d'Urgenza, provenienti dal Pronto Soccorso o da altri reparti medici o chirurgici del nostro ospedale, 26 pazienti (8 maschi, 18 femmine, età media 67.6 ± 14.34 anni) con diagnosi di TEP, le

cui caratteristiche individuali sono descritte nella tabella I. La diagnosi di TEP è stata posta basandosi sul sospetto clinico di embolia polmonare, sospetto integrato alle più comuni indagini strumentali (fattori di rischio, sintomi, segni, emogasanalisi, ECG, Rx torace, ecocardiogramma) e confermato scintigraficamente (scintigrafia polmonare perfusoria).

La severità è stata definita in base a uno score clinico. Abbiamo indicato con embolia polmonare massiva (EPM) i pazienti che si sono presentati con shock e/o ipotensione ($n = 12$; pressione arteriosa sistolica/pressione arteriosa diastolica $84.5 \pm 12.7/75.9 \pm 10.6$ mmHg, frequenza cardiaca 112 ± 8 b/min); con embolia polmonare non massiva (EPNM) i pazienti che si sono presentati stabili emodinamicamente; distinguendoli poi in pazienti con RVD ($n = 8$; pressione arteriosa sistolica/pressione arteriosa diastolica $116.8 \pm 12.4/72.5 \pm 6.6$ mmHg, frequenza cardiaca 97.5 ± 6.6 b/min) e pazienti senza RVD ($n = 6$; pressione arteriosa sistolica/pressione arteriosa diastolica $120 \pm 10/74 \pm 4.8$ mmHg, frequenza cardiaca 83 ± 4 b/min).

Protocollo sperimentale. Tutti i pazienti con EPM e 5 pazienti con EPNM-RVD sono stati sottoposti a terapia trombolitica (urochinasi 4400 UI/kg in bolo in 10 min seguiti da 4400 UI/kg/ora per 12 ore, o attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante 100 mg in 2 ore) embricata con terapia eparinica (eparina sodica 80 UI/kg e.v. in bolo seguita da infusione e.v. continua con 18 UI/kg/ora per 48 ore), prima di cominciare la terapia con anticoagulanti orali. Dei rimanenti 3 pazienti con EPNM-RVD, uno, all'ingresso, si è presentato con emorragia cerebrale e ha sviluppato TEP durante la degenza, richiedendo applicazione di filtro cavale; gli altri due, con recente politrauma, hanno ricevuto terapia con eparina sodica così come tutti i pazienti con EPNM. All'ingresso e dopo 24 ore dal trattamento farmacologico, tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo venoso per la misurazione di parametri di laboratorio, ad esame ecocardiografico per la valutazione del-

la funzione ventricolare destra e ad esame scintigrafico all'ingresso e dopo 7 giorni.

Metodi di laboratorio. Tutti i campioni sono stati prelevati e immediatamente centrifugati, il plasma è stato separato ed i dosaggi sono stati subito effettuati. I prodotti di degradazione della fibrina e del fibrinogeno sono stati dosati con metodo di agglutinazione su lattice (Boehringer Mannheim Diagnostica, Mannheim, Germania) in $\mu\text{g/ml}$. A tutt'oggi, il dosaggio della TnI presenta un'ampia eterogeneità nei limiti prescelti, poiché manca una standardizzazione internazionale tra i molteplici metodi commerciali disponibili sul mercato¹². Si tratta, in genere, di test immunoenzimatici fra i quali possono esservi differenze da 2 a 4 volte nelle concentrazioni assolute misurate. Pertanto, si rende necessario che ogni struttura stabilisca il proprio cut-off^{13,14}. La nostra struttura ospedaliera ha deciso di utilizzare quello del kit OPUS Dade Behring in relazione alle caratteristiche di ripetibilità del test. L'OPUS è un kit ELISA, sandwich fluorogenico il cui range di misurazione va da 0.1 a 50 ng/ml con una sensibilità analitica < 0.1 ng/ml e coefficiente di variabilità di circa il 6% alle concentrazioni di 0.7 ng/ml, e di 3.79% alla concentrazione di 15.79 ng/ml. Non interferiscono, con il dosaggio della troponina, proteine totali, emoglobina, lipidi, bilirubina. Per quanto riguarda il dosaggio del BNP, è, ormai, superata l'epoca dei metodi di prima generazione, di cui il test radioimmunometrico era il più valido. Tali metodi, per assicurare alta sensibilità e specificità, ponevano problemi in termini di tempo per l'estrazione; utilizzo di volumi plasmatici, relativamente alti; uso di traccianti radioattivi instabili. Superata è, anche, l'epoca dei dosaggi di seconda generazione, tipo IRMA, che non prevedevano più l'estrazione e usavano minore quantità di plasma. Siamo, oggi, ad una nuova generazione di dosaggi con metodi immunometrici più sensibili, più specifici, più facili da effettuare in minor tempo e a più basso costo¹⁵. All'inizio del nostro studio, in Italia, l'unico kit di tal genere disponibile sul mercato era il Triage BNP test della Biosite Diagnostics (San Diego, CA, USA), test immunofluorimetrico rapido, eseguibile nel reparto, a letto del paziente, da noi utilizzato¹⁶. Attualmente sul mercato negli Stati Uniti e in Europa esistono due metodi di dosaggio: quello immunofluorimetrico rapido, da noi utilizzato, che da risultati in 15 min e un secondo metodo elettrochemoluminescente, che misura la parte N-terminale del pro-BNP in 18 min (Roche Diagnostics, Basilea, Svizzera)^{17,18}. Le concentrazioni plasmatiche di BNP e di N-terminale pro-BNP sono differenti: in generale, il secondo ha maggiori concentrazioni rispetto al primo. Il range di normalità per il BNP è di 0.5-30 pg/ml, per la parte N-terminale del pro-BNP è di 68-112 pg/ml. Il cut-off per lo scompenso cardiaco è di 100 pg/ml per il BNP per gli uomini > 55 anni, per la parte N-terminale del pro-BNP è di 125 pg/ml. Non sono, a tutt'oggi, disponibili studi definitivi sulla comparazione dei due metodi. Esiste in Europa un ulteriore metodo di laboratorio (Bayer Diagnostics, Tarry-

Tabella I. Caratteristiche della popolazione di studio.

	EPM	EPNM-RVD	EPNM
N. pazienti	12	8	6
Sesso (M/F)	8/4	6/2	4/2
Peso (kg)	79.5 ± 7.8	78.2 ± 4.3	69.6 ± 3.2
Creatinina (mg/dl)	1.0 ± 0.3	0.90 ± 0.16	0.88 ± 0.09
Azotemia (mg/dl)	24.36 ± 11.6	32 ± 14.3	21.5 ± 3.6
CPK (U/l)	121.8 ± 72.3	94.6 ± 41.9	90.5 ± 32.6
GOT (U/l)	41.6 ± 22.7	25.2 ± 9.8	25.7 ± 10
GPT (U/l)	40.6 ± 34.6	25.4 ± 9.9	20.5 ± 7.9
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	24 ± 7	18.6 ± 5	15 ± 5

CPK = creatinfosfochinasi; EPM = embolia polmonare massiva; EPNM = embolia polmonare non massiva; FDP = prodotti di degradazione della fibrina e del fibrinogeno; GOT = transaminasi glutammico-ossalacetica; GPT = transaminasi glutammico-piruvica; RVD = disfunzione ventricolare destra.

town, NY, USA) il cui cut-off è uguale a quello della Biosite. Il range del BNP misurabile dal nostro sistema di analisi (Triage) va da 5 a 1300 pg/ml. La sensibilità analitica è < 5 pg/ml (da 0.2 a 4.8 pg/ml, intervallo di confidenza del 95%). Emoglobina, lipidi e bilirubina non interferiscono con il recupero del BNP dal campione. In merito alla specificità analitica del test, i coefficienti di variazione intragiornaliera/intergiornaliera sono 9.4/10.1% per le basse concentrazioni, 15.2/16.2% per le alte concentrazioni di BNP rispettivamente.

Misure ecocardiografiche. I pazienti sono stati studiati con apparecchio Esaote Biomedica (Genova, Italia) multidisciplinare sonda 3.5 MHz in posizioni standard¹⁹. Oltre i normali parametri di funzionalità del ventricolo sinistro, particolare attenzione è stata rivolta alle misure della funzione ventricolare destra. A tal fine, sono state utilizzate la proiezione 4 camere in approccio apicale e la proiezione asse lungo parasternale. Sono stati misurati il diametro massimo telediastolico ventricolare destro e la pressione sistolica polmonare (PSP), integrando il gradiente massimo sul rigurgito tricuspido con la pressione atriale destra²⁰. La cinesi globale e distrettuale della parete libera del ventricolo destro è stata valutata qualitativamente e non quantitativamente (senza la planimetria), indicando convenzionalmente con "0" l'assenza e con "1" la presenza di ipocinesia.

Misure scintigrafiche. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a scintigrafia polmonare perfusoriale²¹. È stata adoperata una gammacamera ADAC-VERTEX a doppia testa di rivelazione, equipaggiata con collimatore per le basse energie ad alta risoluzione. L'esame scintigrafico è stato eseguito nelle proiezioni standard anteriore, posteriore, obliqua anteriore sinistra, obliqua anteriore destra, obliqua posteriore sinistra, obliqua posteriore destra. Sono stati acquisiti *gook counts* per ciascuna proiezione. È stata fatta analisi quantitativa del deficit perfusorio, attribuendo ad ogni paziente un punteggio segmentale di 18, 10 per il polmone destro, 8 per il polmone sinistro per ognuno dei quali era indicata la presenza o assenza del deficit perfusorio.

Analisi statistica. Tutti i dati sono stati presentati come medie \pm SEM. Le differenze tra parametri, pre e post-trattamento, nei singoli gruppi sono state determinate con test t di Student per dati appaiati, le differenze tra i gruppi sono state valutate con test t di Student per dati non appaiati; è stata considerata significativa una $p < 0.05$. Sono state effettuate analisi di regressione lineare per valutare la correlazione del BNP con la PSP e della TnI con la PSP.

Risultati

Le caratteristiche dei pazienti sono indicate nella tabella I. In tutti i 26 pazienti la funzionalità renale è ri-

sultata nei limiti. La sintomatologia di ingresso, più comunemente osservata, è stata dispnea ($n = 20$) seguita in ordine da dolore toracico ($n = 8$), lipotimia ($n = 6$), shock ($n = 4$) e tosse ($n = 2$). Da notare che alcuni pazienti si sono presentati nell'immediato postoperatorio ortopedico ($n = 4$) o di chirurgia addominale ($n = 5$); alcuni hanno presentato trombosi venosa profonda agli arti inferiori ($n = 10$). Le alterazioni ECG, più comunemente osservate, sono state: aspetto ECG $S_1Q_3T_3$ ($n = 8$), blocco di branca destro ($n = 9$) tachicardia sinusale ($n = 11$), inversione delle onde T in V_1-V_3 ($n = 5$) e fibrillazione atriale ($n = 4$). Il confronto fra i tre gruppi di studio, considerati in condizioni di base, è illustrato nella tabella II, da cui si evince che nel gruppo EPNM tutti i parametri misurati sono risultati nella norma; l'attivazione biomorale, in termini di BNP e di TnI, è aumentata progressivamente tra i gruppi, passando dal gruppo EPNM-RVD al gruppo EPM; per quanto riguarda l'entità della RVD, espressa attraverso la PSP, il diametro massimo telediastolico ventricolare destro e la cinesi della parete libera del ventricolo destro, è risultata comparabile nel gruppo EPM ed EPNM-RVD con una differenza significativa tra questi due gruppi e il gruppo con EPNM ($p < 0.001$ vs EPNM). In particolare, dall'analisi qualitativa della cinesi distrettuale della parete libera del ventricolo destro, abbiamo osservato ipocinesia in 4 su 5 pazienti con EPNM-RVD e in 10 su 12 pazienti con EPM, alterazioni rese reversibili in tutti i pazienti dopo terapia trombolitica; anche il deficit perfusorio, in numero di segmenti, è risultato simile nel gruppo con EPM e in quello con EPNM-RVD, mentre è stato significativamente più basso nel gruppo con EPNM ($p < 0.001$ e $p < 0.005$ rispettivamente). La tabella III illustra gli effetti della terapia nei tre gruppi di studio. Né la trombolisi, né l'eparina hanno determinato eventi emorragici maggiori o minori nei pazienti da noi esaminati, la trombolisi ha determinato una significativa riduzione di BNP, TnI, PSP e diametro massimo telediastolico ventricolare destro, sia nei pazienti con EPM ($p < 0.001$ vs base), sia nei pazienti con EPNM-RVD (BNP e TnI $p < 0.05$ vs base, PSP $p < 0.001$ vs base); inoltre, la terapia ha indotto una significativa riduzione del deficit perfusorio in tutti e tre i gruppi di studio considerati.

L'analisi di regressione lineare ha mostrato correlazione positiva tra BNP e PSP ($\beta = 0.738$, $F = 14.35$, $S = 0.003$), TnI e PSP ($\beta = 0.834$, $F = 27.44$, $S = 0.000$), BNP e TnI ($\beta = 0.879$, $F = 40.71$, $S = 0.000$).

Discussione

Lo studio è stato condotto su 26 pazienti con TEP di differente etiologia e di gravità clinica diversa. La nostra principale osservazione è che BNP e TnI sono aumentati nella TEP con RVD e nella TEP massiva. In particolare, i livelli di BNP e TnI aumentano progressivamente passando dai pazienti con EPNM ai pazienti

Tabella II. Confronto dei tre gruppi di studio in condizioni basali.

	EPNM (n=6)	EPNM-RVD (n=8)	p	EPNM-RVD (n=8)	EPM (n=12)	p	EPM (n=12)	EPNM (n=6)	p
BNP (pg/ml)	50.10 ± 2	190.5 ± 69	< 0.03	190.5 ± 69	1297 ± 44	< 0.005	1297 ± 44	50.10 ± 2	< 0.001
Troponina I (ng/ml)	0.08 ± 0.01	0.14 ± 0.013	< 0.02	0.14 ± 0.013	0.38 ± 0.17	< 0.01	0.38 ± 0.17	0.08 ± 0.01	< 0.005
PSP (mmHg)	28.2 ± 1.8	48.6 ± 6.3	< 0.001	48.6 ± 6.3	52.5 ± 7.5	NS	52.5 ± 7.5	28.2 ± 1.8	< 0.001
DTDVD (mm)	26.2 ± 2.22	40.7 ± 6.1	< 0.001	40.7 ± 6.1	45.6 ± 4.2	NS	45.6 ± 4.2	26.2 ± 2.22	< 0.001
Scintigrafia polmonare (n. segmenti)	4.4 ± 0.67	13.8 ± 1.01	< 0.005	13.8 ± 1.01	14.6 ± 0.7	NS	14.6 ± 0.7	4.4 ± 0.67	< 0.001

BNP = peptide natriuretico di tipo B; DTDVD = diametro telediastolico ventricolare destro; EPM = embolia polmonare massiva; EPNM = embolia polmonare non massiva; PSP = pressione sistolica polmonare; RVD = disfunzione ventricolare destra.

con EPM e sono direttamente correlati con la presenza di RVD espressa come PSP e diametro ventricolare destro.

La nostra attenzione si pone sull'attivazione biochimica che fa seguito allo stato di sovraccarico del ventricolo destro. È, infatti, noto che la TEP si può associare ad aumento delle resistenze vascolari polmonari, cosa che può portare, attraverso il sovraccarico di pressione e di volume del ventricolo destro e dello stress di parete, alla progressiva dilatazione del ventricolo destro e all'alterazione della cinesi distrettuale della parete libera²². Lo "stretch" dei cardiomiociti è il maggiore stimolo, a livello trascrizionale, alla sintesi e secrezione di BNP, peptide di 32 aminoacidi della famiglia dei peptidi natriuretici, prodotto soprattutto dai ventricoli^{23,24}. Il BNP ha attività diuretica, natriuretica, vasodilatante, sopprime il sistema renina-angiotensina-aldosterone e quindi può essere utile nel mantenere l'omeostasi cardiopolmonare in corso di sovraccarico ventricolare destro, sia attraverso una riduzione del precarico, sia attraverso una riduzione del postcarico. Possiamo, quindi, immaginare che l'evento embolico determini una cascata di eventi i quali comportano un aumento della pressione telediastolica del ventricolo destro e dello "shear stress", stimolo, questo, all'aumento trascrizionale di mRNA per BNP nei cardiomiociti con aumento dei livelli plasmatici del peptide natriuretico; tale incremento tenta di opporsi all'evoluzione della TEP verso lo scompenso destro²⁵. Un aumento della tensione di parete potrà determinare, a livello dei cardiomiociti, danno da miocitolisi e/o microdanno ischemico e la conseguente degradazione delle miofibrille comporterà aumento delle troponine plasmatiche²⁶.

I dati in letteratura dimostrano l'utilità dell'ecocardiografia nella stratificazione prognostica dei pazienti con TEP non massiva, senza shock e/o ipotensione^{27,28}; in particolare, è stata dimostrata una correlazione tra RVD e outcome clinico di questi pazienti²⁹. I pazienti con RVD sono collegati a un peggioramento clinico intraospedaliero e al ricorrere della TEP stessa³⁰. Inoltre, si è visto che questi pazienti sono a maggiore rischio di morte, sia a breve termine, sia a lungo termine rispetto ai pazienti senza RVD con una mortalità raddoppiata a 14 giorni e di 1.5 volte a 3 mesi e di 3 volte maggiore a 1 anno rispetto ai pazienti senza RVD³¹. Tali considerazioni hanno avuto una notevole ricaduta sull'approccio terapeutico nel gruppo di pazienti con EPNM-RVD, facendo pensare, per esempio, che potessero giovare della terapia trombolitica³². L'uso della terapia trombolitica è, tuttavia, oggetto di dibattito da circa 30 anni. I sostenitori della terapia trombolitica hanno, di volta in volta, dimostrato come tale terapia si accompagni a un immediato miglioramento emodinamico in questo gruppo di pazienti con miglioramento della perfusione e della funzione del ventricolo destro, con minore ricorrenza di eventi embolici e migliore outcome rispetto ai pazienti trattati con la sola anticoagulazione^{33,34}. I detrattori hanno fatto riferimento a po-

Tabella III. Risultati nei tre gruppi di studio prima e dopo terapia.

	Eparina EPNM		Trombolisi			
			EPNM-RVD		EPM	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
BNP (pg/ml)	50.10 ± 2	10 ± 3*	190.5 ± 69	50.7 ± 16.9*	1297 ± 44	294 ± 19**
Troponina I (ng/ml)	< 0.1	< 0.1	0.14 ± 0.013	0.08 ± 0.02*	0.38 ± 0.17	0.07 ± 0.01**
PSP (mmHg)	28.2 ± 1.8	24.2 ± 5.3	48.6 ± 6.3	32.2 ± 4.9**	52.5 ± 7.5	31.5 ± 6.7**
DTDVD (mm)	26.2 ± 2.22	24.4 ± 2.3	40.7 ± 6.1	31.1 ± 3.0**	45.6 ± 4.2	33.8 ± 4.9**
Scintigrafia polmonare (n. segmenti)	4.4 ± 0.67	1 ± 0.2*	13.8 ± 1.01	5.5 ± 0.8**	14.6 ± 0.7	6.5 ± 1.3**

BNP = peptide natriuretico di tipo B; DTDVD = diametro telediastolico ventricolare destro; EPM = embolia polmonare massiva; EPNM = embolia polmonare non massiva; PSP = pressione sistolica polmonare; RVD = disfunzione ventricolare destra. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

tenziali svantaggi della terapia trombolitica stessa in termini di complicanze emorragiche maggiori, maggiori costi, mancata dimostrazione di un'effettiva riduzione della mortalità o del ricorrere della TEP stessa³⁵. Sebbene sia stato definitivamente dimostrato che l'utilizzo di alteplase più eparina prevenga il peggioramento clinico in questo gruppo di pazienti – a fronte di un maggior numero di complicanze emorragiche – rispetto al gruppo trattato con la sola anticoagulazione, mancano dati definitivi sulla mortalità a lungo termine nei pazienti con EPNM e RVD per i quali sono necessari ulteriori studi. Sarà indispensabile definire, in maniera precisa, i reali vantaggi in termine di mortalità a lungo termine della terapia trombolitica e definire in maniera quanto più circostanziata possibile il gruppo di pazienti con EPNM e con RVD che potrebbero realmente giovare.

Attualmente, vi sono solo pochi dati sistematici sull'applicabilità dei dosaggi di BNP e di TnI nell'identificare, tra i pazienti con EPNM, quelli a più alto rischio di sviluppare sovraccarico ventricolare destro e danno da miocitolisi^{36,37}. Il nostro studio si inserisce tra questi e sostiene l'importanza del dosaggio di marcatori biochimici insieme all'ecocardiografia, all'eco-Doppler venoso periferico, alla scintigrafia perfusionale, alle altre tecniche strumentali per ampliare le capacità diagnostiche, per la precoce identificazione dei pazienti con stress da aumento del postcarico del ventricolo destro, per una stratificazione del rischio dei pazienti con TEP e per l'eventuale scelta della terapia trombolitica. Ciò in considerazione del fatto che i livelli di BNP e di TnI si sono dimostrati fedeli marcatori della clinica, dell'emodinamica, del danno miocardico anche in altre condizioni di patologia cardiovascolare³⁸. In particolare, il BNP identifica il sovraccarico di volume e di pressione del ventricolo destro e la TnI identifica il danno minore da ischemia o da miocitolisi.

Abbiamo osservato che valori di BNP di circa 1300 pg/ml o superiori e di TnI di circa 0.3 ng/ml si associano a EPM con scompenso ventricolare destro franco; valori di BNP e di TnI nella norma si trovano nei pa-

zienti con EPNM senza RVD; infine, valori di BNP di circa 200-300 pg/ml e di TnI appena > 0.1 ng/ml, si individuano nei pazienti con EPNM e RVD rilevata ecocardiograficamente. Inoltre, la RVD, in termini di dilatazione del ventricolo, di aumento della PSP, di ipocinesia della parete libera, è risultata simile nel gruppo EPNM-RVD e nel gruppo EPM, così come il deficit perfusorio. Infatti, nei predetti gruppi il numero di segmenti ipoperfusi coinvolti è stato di circa l'80% nei pazienti con TEP massiva e di circa il 75% nei pazienti con EPNM-RVD, significativamente più alto, in entrambi i casi, rispetto al gruppo EPNM (30%). Integrando i dati dell'osservazione qualitativa ecocardiografica e di quella quantitativa scintigrafica, possiamo dire, nel nostro studio, che pazienti con più del 30% di deficit perfusorio hanno, in circa il 75-80% dei casi, ipocinesia distrettuale della parete libera del ventricolo destro. In questa ottica, a fronte di un analogo coinvolgimento ecocardiografico e scintigrafico, particolare interesse rivestirebbe la diversa attivazione bioumorale dei due gruppi, quello con EPM e quello con EPNM e RVD. Valori di BNP di 200-300 pg/ml indicano un'attivazione bioumorale tale da controbilanciare il sovraccarico ventricolare destro, il quale rimane a rischio di imminente deficit emodinamico. Oltre tali valori, è possibile che, in corso di TEP, si inneschi una situazione in cui l'attivazione bioumorale non riesce a far fronte al sovraccarico stesso, cioè di "afterload mismatch" del ventricolo destro. Pertanto, i valori di BNP di 1200-1300 pg/ml sarebbero indice di un'iperattivazione bioumorale divenuta inefficace con scompenso cardiaco destro severo; bassi livelli di BNP hanno sicuramente valore predittivo negativo. Tali dati, nel loro insieme, ci consentono di ipotizzare che, analogamente a quanto accade nel ventricolo sinistro nell'evoluzione verso lo scompenso cardiaco^{39,40}, anche nel ventricolo destro, all'incremento del postcarico ventricolare destro, corrisponde un'attivazione bioumorale con effetto di vasodilatazione che cerca di far fronte all'aumento del postcarico stesso. Da qui l'importanza della funzione vasodilatante del BNP. Naturalmente nel ventricolo destro

la funzione contrattile si deteriora anche per incrementi limitati della PSP, data l'incapacità della parete di sostenere un aumento acuto del postcarico e lo stress di parete. In questa ottica, particolare interesse rivestirebbe il gruppo di pazienti con valori di BNP di circa 200-300 pg/ml indicatori di imminente compromissione emodinamica, con esteso deficit perfusorio alla scintigrafia polmonare e RVD per i quali trova indicazione una terapia più aggressiva, da noi identificata nella terapia trombolitica.

Detta terapia trombolitica, nei pazienti in cui è stata adottata, ha generalmente indotto immediato miglioramento clinico, emodinamico con netta riduzione dei valori di BNP e di TnI. Nei casi in cui è subentrato il decesso, i valori di BNP sono risultati marcatamente aumentati con ciò sostenendo il valore prognostico del BNP stesso⁴¹⁻⁴³.

Limiti dello studio. L'interpretazione dello studio è limitata dalla casistica ridotta, cosa che va tenuta in considerazione nella lettura dell'analisi statistica; in particolare, la popolazione di studio di 26 pazienti è stata suddivisa in tre sottogruppi (di numero ridotto) sui quali è stata condotta l'analisi. Nonostante i dati depongano per un miglioramento emodinamico e clinico dei pazienti trattati con terapia trombolitica, non abbiamo valutato quale effetto questo trattamento abbia avuto a lungo termine.

In conclusione, i nostri dati sostengono l'utilità del BNP e di TnI quali marker di RVD in corso di TEP, focalizzano l'attenzione su un gruppo di pazienti con EPNM, RVD ed elevati livelli di BNP e di TnI ad alto rischio di imminente compromissione emodinamica, per i quali è necessaria una terapia più aggressiva come quella trombolitica; suggeriscono inoltre l'utilizzo di tali marcatori quali indicatori dell'efficacia del trattamento farmacologico adottato.

Riassunto

Razionale. Dati recenti suggeriscono che il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e la troponina I (TnI) sono utili marker di disfunzione ventricolare destra (RVD) e di iniziale danno miocardico nella tromboembolia polmonare (TEP). Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'attivazione bioumorale e la funzione del ventricolo destro nei pazienti con TEP, prima e dopo terapia trombolitica.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato 26 pazienti con TEP confermata scintigraficamente: 12 di loro con embolia polmonare massiva (EPM), 8 con embolia polmonare non massiva (EPNM) e RVD, 6 con EPNM senza RVD. Tutti i pazienti con EPM e 5 pazienti con EPNM-RVD hanno ricevuto terapia trombolitica (urochinasi o attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante), gli altri hanno ricevuto trattamento con eparina.

All'inizio e dopo trattamento farmacologico, i 26 pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiogramma, a test ematochimici e a scintigrafia polmonare.

Risultati. I valori di BNP e TnI erano significativamente elevati nei pazienti con EPM (BNP $p < 0.001$ e TnI $p < 0.005$ vs EPNM) e nei pazienti con EPNM-RVD (BNP $p < 0.03$ e TnI $p < 0.02$ vs EPNM) rispetto ai pazienti con EPNM. I pazienti con EPM ed i pazienti con EPNM-RVD mostravano simile disfunzione del ventricolo destro ($p = NS$). La trombolisi ha indotto riduzione significativa di BNP, TnI, pressione sistolica polmonare, sia nei pazienti con EPM ($p < 0.001$ vs base), sia nei pazienti con EPNM-RVD (BNP e TnI $p < 0.05$ e pressione sistolica polmonare $p < 0.001$ vs base).

Conclusioni. I nostri dati sostengono l'utilità di BNP e di TnI come marker di RVD nella TEP; focalizzano l'attenzione sui pazienti con EPNM-RVD ed elevati livelli di BNP e TnI in cui è necessaria una terapia più aggressiva come quella trombolitica; suggeriscono l'importanza dei marker bioumorali come indicatori dell'efficacia del trattamento trombolitico nei pazienti con TEP.

Parole chiave: Peptidi natriuretici; Terapia trombolitica; Tromboembolia; Troponine.

Bibliografia

1. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and autopsy. *Chest* 1995; 108: 78-81.
2. Goldhaber SZ. Medical progress on pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
3. Goldhaber SZ, Visoni L, De Rosa M, et al. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
4. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
5. Zonin P, Agnelli G, Casazza F, et al. Commento alle linee guida della Task Force sull'Embolia Polmonare della Società Europea di Cardiologia. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1342-56.
6. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22.
7. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism for cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1172-3.
8. Ketaj L, Wiest P, Wolf N, Jones B. Detection of pulmonary emboli and associated right ventricular dysfunction by combining ventilation perfusion lung scanning and xenon ventriculography. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 817-20.
9. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
10. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632-6.

11. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193-6.
12. Ottani F, Galvani M, Dolci A, et al, a nome del Gruppo di Studio Interdisciplinare Intersocietario ANMCO-SIBioC-SIMeL "Marcatori di Lesione Miocardica". I marcatori di danno miocardico nella diagnosi di infarto miocardico acuto: la realtà italiana nell'anno 2000. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 933-42.
13. Apple FS, Christenson RH, Valdes R, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999; 45: 199-205.
14. Christenson RH, Apple FS, Morgan DL, et al. Cardiac troponin I measurement with the Access immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem* 1998; 44: 52-60.
15. Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and related peptides in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin Chem* 2000; 46: 1529-34.
16. Vogeser M, Jacob K. B-type natriuretic peptide (BNP). Validation of an immediate response assay. *Clin Lab* 2001; 47: 29-33.
17. Hughes D, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Ng LL. An immunoluminometric assay for N-terminal pro-brain natriuretic peptide: development of a test for left ventricular dysfunction. *Clin Sci* 1999; 96: 373-80.
18. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003; 24: 1710-8.
19. Henry WL, De Maria A, Gramiak R, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980; 62: 212-5.
20. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 750-6.
21. Favretto G, a nome della Commissione ANMCO-SIC per le Linee Guida su Profilassi, Diagnosi e Terapia della Tromboembolia Polmonare. A proposito di scintigrafia polmonare nella diagnosi di embolia polmonare. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 95-9.
22. McConnell MV, Salomon SD, Rayan ME, Coner PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469-73.
23. Mukoyama M, Nakao K, Suga S, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
24. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
25. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191-4.
26. Horlander KT, Leeper KV. Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 374-7.
27. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77: 346-9.
28. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection and therapeutic implication. *Am Heart J* 1995; 30: 1276-82.
29. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-71.
30. Becattini C, Agnelli G. Risk factors for adverse short-term outcome in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2001; 103: V239-V244.
31. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997; 96: 882-8.
32. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-11.
33. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-50.
34. Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1131-2.
35. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001; 120: 120-5.
36. Tulevski II, Mulder BJ, van Veldhuisen DJ. Utility of a BNP as a marker for RV dysfunction in acute pulmonary embolism. (letter) *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2080.
37. Logeart D, Beyne P, Cusson C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J* 2001; 141: 247-53.
38. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
39. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1934-41.
40. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 149-54.
41. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windeckers S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-8.
42. Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082-4.
43. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7.