

# Scompenso cardiaco: strategia diagnostica per la funzionalità cardiaca

Marcello Galvani<sup>a,b</sup>, Donatella Ferrini<sup>c,b</sup>

<sup>a</sup>Unità Coronarica e <sup>b</sup>Unità di Cura dello Scompenso Cardiaco, <sup>c</sup>Ospedale G.B. Morgagni, Unità di Ricerca Cardiovascolare, Fondazione Sacco, Forlì

## Introduzione

La misurazione dei livelli plasmatici dei peptidi natriuretici (atriale, ANP, e ventricolare, BNP) o della porzione N-terminale dei loro precursori (NT-proANP e NT-proBNP) è entrata nella pratica clinica cardiologica; le linee guida europee sulla diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco<sup>1</sup> hanno infatti già da alcuni anni incluso i peptidi natriuretici tra i test che possono essere effettuati per porre la diagnosi di questa patologia (Tabella I). Le linee guida europee sullo scompenso cardiaco sono state adottate da numerose società scientifiche cardiologiche nazionali, compresa la Federazione Italiana di Cardiologia (<http://www.escardio.org>). E' pertanto fondamentale che la conoscenza del potenziale diagnostico e prognostico contenuto nella misurazione dei peptidi natriuretici faccia parte integrante del bagaglio culturale dei medici coinvolti nella diagnosi e cura dei pazienti con scompenso cardiaco sospetto o accertato. E' opportuno inoltre porre l'attenzione sul fatto che l'importanza della misurazione dei peptidi natriuretici sta emergendo anche in altre patologie cardiovascolari, in particolare nella stratificazione prognostica precoce dei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Questa esigenza è stata recepita dalle società scientifiche italiane di cardiologia, di laboratorio e di medicina d'urgenza che hanno sostenuto l'elaborazione di un documento di consenso redatto da un comitato di esperti da esse nominato, di prossima pubblicazione sulle riviste di settore.

In questa rassegna verranno sinteticamente presi in considerazione alcuni aspetti clinici della misurazione dei peptidi natriuretici, ed in particolare il loro uso:

- nella diagnosi di scompenso cardiaco e di disfunzione ventricolare sinistra in fase asintomatica;
- nella diagnosi differenziale di dispnea acuta in pronto soccorso;
- come guida al trattamento farmacologico dei pazienti con scompenso cardiaco;
- nella stratificazione prognostica dei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Verranno altresì riportate, per ogni specifico aspetto, le raccomandazioni (formulate in base alla forza della raccomandazione e del livello di evidenza scientifica, secondo la metodologia adottate nelle linee guida dell'American Heart

**Tabella I.** Test che possono essere effettuati per la diagnosi di scompenso cardiaco

Elettrocardiogramma	(obbligatorio)
Rx Torace	(obbligatorio)
Misurazione peptidi natriuretici	(obbligatorio, se disponibile)
Ecocardiografia	(obbligatorio)
Ecocardiografia da stress	(facoltativo)
Scintigrafia miocardica	(facoltativo)
Risonanza magnetica nucleare	(facoltativo)
Prove di funzionalità respiratoria	(facoltativo)
Test da sforzo	(facoltativo)
Angiografia coronarica	(in casi selezionati)
Monitoraggio emodinamico	(in casi selezionati)
Biopsia endomiocardica	(in casi selezionati)

Association/American College of Cardiology) emerse nell'ambito della *consensus conference* nazionale "Raccomandazioni sull'impiego clinico dei peptidi natriuretici cardiaci".

## Meccanismi di elevazione dei peptidi natriuretici

Numerosi studi indicano l'esistenza di una correlazione tra livelli plasmatici di ANP e NT-proANP e pressioni atriali per cui si ritiene che lo stiramento delle fibre muscolari miocardiche a causa dell'aumento delle pressioni endocavitari sia la causa principale dell'incremento delle concentrazioni plasmatiche del neuro-ormone<sup>2,3</sup>. I meccanismi di elevazione del BNP sono simili a quelli evidenziati per l'ANP; infatti esiste una correlazione diretta tra i livelli di ANP e BNP, e tra le concentrazioni di quest'ultimo e la pressione tele-diastolica del ventricolo sinistro. Pertanto, ambedue questi neuro-ormoni vengono considerati dei surrogati non-invasivi dei parametri emodinamici<sup>4</sup>. Diversamente dall'ANP però, il BNP può essere anche sintetizzato localmente a livello ventricolare in risposta a stimoli diversi come ischemia, necrosi, aumento dello stress parietale<sup>5</sup>; ciò si verifica anche in assenza di variazioni delle condizioni emodinamiche generali. Ciò può rendere ragione del fatto che il BNP ha un valore prognostico incrementale rispetto

alle variabili emodinamiche nei pazienti con scompenso cardiaco ed un chiaro valore prognostico anche nei pazienti con ischemia miocardica acuta in parte indipendente dal grado di compromissione della funzione ventricolare (perlopiù espresso dal valore della frazione di eiezione, FE).

### I peptidi natriuretici come test di screening nella diagnosi di disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco

La Figura 1 riassume l'algoritmo diagnostico proposto dalle linee guida della European Society of Cardiology. Secondo i suggerimenti della *Task Force*, la diagnosi di scompenso cardiaco deve essere posta in primo luogo su base clinica (presenza di sintomi suggestivi a riposo o durante attività fisica) e successivamente confermata mediante documentazione oggettiva di disfunzione cardiaca. Più raramente come criterio può essere utilizzato il dato *ex adiuvantibus* della risposta favorevole al trattamento specifico instaurato.

La misurazione dei peptidi natriuretici è utile, sia nei soggetti asintomatici che in quelli con sintomi sospetti, a escludere piuttosto che a confermare la presenza di disfunzione ventricolare sinistra sistolica, che è la causa più frequente di scompenso cardiaco. Sinteticamente si può affermare che:

1. esiste una correlazione diretta tra livelli plasmatici dei peptidi natriuretici e la classe funzionale (come espresso dalla classificazione della New York Heart Association (NYHA)) del paziente<sup>6</sup>;
2. è documentabile una relazione inversa tra livelli dei peptidi natriuretici e FE del ventricolo sinistro<sup>7</sup>;
3. i pazienti con livelli più elevati di peptidi natriuretici atriali hanno una minore probabilità di sopravvivenza rispetto a restant<sup>8</sup>. I pazienti con scompenso cardiaco e livelli elevati di BNP sembrano particolarmente a rischio di morte improvvisa<sup>9</sup>.

Il valore diagnostico della misurazione dei peptidi natriuretici sembra strettamente legato alla prevalenza della malattia nella popolazione studiata. Infatti, nel più ampio studio di comunità finora effettuato, l'accuratezza diagnostica del BNP e di NT-proANP nell'individuazione di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro lieve (FE <50%) o moderata (FE <40%) è risultato limitato<sup>10</sup>. Al momento attuale pertanto la misurazione dei peptidi natriuretici va riservata ai pazienti con consistente sospetto clinico di scompenso cardiaco.

In un numero non piccolo di pazienti (soprattutto anziani) lo scompenso cardiaco non è causato da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, bensì diastolica. E' questa un'entità più eterogenea della precedente i cui criteri diagnostici sono meno definiti e meno riproducibili nella loro applicazione. Vi sono osservazioni che suggeriscono un valore diagnostico della misurazione dei peptidi natriuretici anche in questa categoria di pazienti<sup>11</sup>.

### I peptidi natriuretici nella diagnosi differenziale di dispnea acuta in pronto soccorso

E' questo un aspetto di sicuro interesse pratico. Infatti i criteri clinici e laboratoristici comunemente applicati nella diagnosi differenziale tra dispnea di origine polmonare o cardiaca hanno un'accuratezza limitata; inoltre le due patologie sono spesso associate, il che rende ulteriormente complicata l'attribuzione del sintomo in atto ad una delle due. Ciò comporta il rischio di un ritardo nella cura dei pazienti, di ricoveri

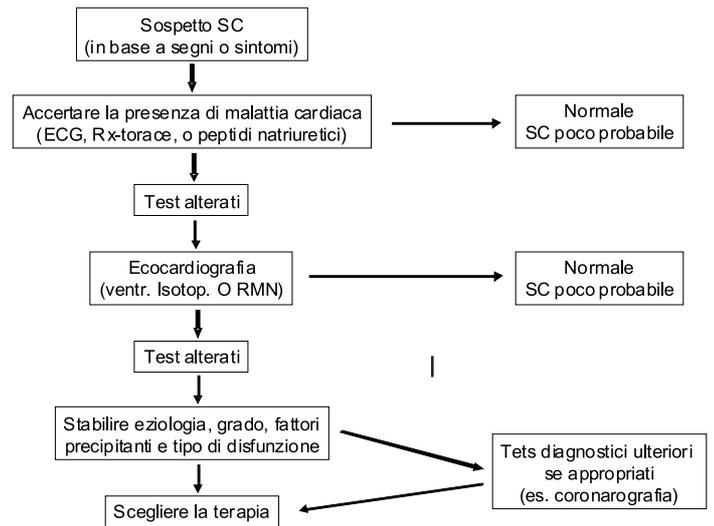


Figura 1. Algoritmo diagnostico proposto dalle linee guida della European Society of Cardiology

inappropriati e, spesso, di ricoveri in ambienti non-ideali. La disponibilità di un marcatore bio-umorale sufficientemente sensibile e specifico nel riflettere le alterazioni emodinamiche caratteristiche della dispnea di origine cardiaca può quindi essere di notevole aiuto al medico ospedaliero che opera in un contesto di emergenza-urgenza.

Aldilà di osservazioni iniziali<sup>7</sup> effettuate su casistiche limitate con metodi non idonei ad un uso in un contesto di urgenza, i dati disponibili provengono sostanzialmente da un unico gruppo che ha utilizzato un metodo POCT di misurazione del BNP<sup>12</sup>. Recentemente lo stesso gruppo ha pubblicato un'esperienza multicentrica in cui è stato arruolato un numero elevato di pazienti<sup>13</sup>. I risultati di questo lavoro suggeriscono che:

1. i pazienti in cui la causa del sintomo dispnea è lo scompenso cardiaco acuto mostrano livelli di BNP significativamente più elevati dei pazienti in cui il sintomo è dovuto a broncopneumopatia cronica riacutizzata;
2. l'accuratezza diagnostica del BNP usato come unico test diagnostico di scompenso cardiaco acuto è superiore ai criteri clinici e laboratoristici comunemente impiegati. Il valore di area della curva ROC è risultato 0,91, simile a quello del PSA nella diagnosi di cancro della prostata e superiore a quello del test di Papanicolau (0,75) e della mammografia (0,84) nella diagnosi di cancro della mammella.
3. la misurazione del BNP ha un valore indipendente ed incrementale rispetto ai criteri clinici e laboratoristici, contribuendo significativamente al miglioramento dell'accuratezza diagnostica.

Bisogna tuttavia osservare che elevazione del BNP in corso di dispnea acuta si verifica non solo nel caso dello scompenso cardiaco, ma anche in presenza di altre condizioni di sovraccarico ventricolare acuto, come l'embolia polmonare<sup>14,15</sup>. La specificità del riscontro di elevazione del BNP in popolazioni di pazienti con dispnea valutati in un contesto clinico di emergenza-urgenza deve perciò essere ulteriormente approfondita.

### I peptidi natriuretici come guida al trattamento farmacologico dei pazienti con scompenso cardiaco

Lo scopo della terapia farmacologica dei pazienti con

scompenso cardiaco è duplice: da un lato il ripristino di condizioni di stabilità emodinamica tali da consentire lo svolgimento di un'attività fisica e di relazione simile a quella dei soggetti senza malattia, dall'altro un aumento di sopravvivenza. Quest'ultimo obiettivo può essere raggiunto attraverso la modulazione dei sistemi neuro-umorali attivati mediante l'impiego di farmaci interferenti con il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e AT2-antagonisti, spironolattone) ed adrenergico (beta-bloccanti). Le dosi necessarie ad ottenere questi risultati sono quelle utilizzate nei trial, ovvero in condizioni sperimentali che è difficile replicare nella pratica clinica. E' quindi possibile immaginare l'uso di un indice surrogato di compenso neuro-ormonale al fine di giudicare il risultato delle terapie farmacologiche nel singolo paziente. La soppressione farmacologica dell'attivazione neuro-ormonale dovrebbe essere associata ad una miglior prognosi sia in termini di mortalità e morbilità.

Gli studi di confronto tra terapia guidata dai livelli di peptidi natriuretici e terapia basata solo sul giudizio clinico sono pochi e di piccole dimensioni. La principale esperienza randomizzata in questo settore è rappresentata da uno studio condotto su 69 pazienti ambulatoriali con disfunzione ventricolare sistolica in classe funzionale NYHA II-IV<sup>16</sup>. Ad un follow-up minimo di 6 mesi, i pazienti in cui l'intensità del trattamento farmacologico era stata modulata sulla base dei livelli di NT-proBNP ha avuto un'incidenza di eventi cardiovascolari (morte, ricovero ospedaliero o recidiva di scompenso cardiaco) significativamente inferiore rispetto a quella osservata nei pazienti nei quali la terapia era stata condotta solo su base clinica (27% vs 53%;  $p=0.02$ ).

Il disegno dello studio non permette però di chiarire se il risultato sia stato direttamente attribuibile alla conoscenza dei livelli di NT-proBNP o se la conoscenza di questi abbia semplicemente determinato un maggior numero di controlli e quindi una maggior sorveglianza clinica. Resta comunque il fatto che la stima dello stato di compenso del paziente mediante un indice bio-umorale affidabile è probabilmente superiore alla valutazione clinica soprattutto in contesti organizzativi, quali i sistemi di assistenza domiciliare, che sono soprattutto basati sull'intervento di figure sanitarie non-mediche, nei quali la percezione dei segni clinici di instabilizzazione è inferiore a quella possibile allorché il paziente è valutato da uno specialista.

### **Raccomandazioni:**

**1:** E' consigliabile eseguire il dosaggio di BNP/NT-proBNP per escludere la diagnosi di scompenso cardiaco in pazienti con diagnosi sospetta, ma con segni e sintomi di presentazione ambigui o che possono essere confusi con altre patologie (come la broncopneumopatia cronica ostruttiva)

*Categoria di evidenza: Classe I, Livello di evidenza: tipo B.*

**2:** E' consigliabile eseguire il dosaggio di BNP/NT-proBNP per confermare la diagnosi di scompenso cardiaco in pazienti con diagnosi sospetta, ma con segni e sintomi di presentazione ambigui o che possono essere confusi con altre patologie (come la broncopneumopatia cronica ostruttiva)

*Categoria di evidenza: Classe IIa, Livello di evidenza: tipo B.*

**3:** Il dosaggio di BNP o NT-proBNP è complementare alla valutazione clinica e strumentale del paziente scompensato, che non sostituisce.

*Categoria di evidenza: Classe I, Livello di evidenza: tipo C.*

**4:** Il dosaggio routinario di BNP o NT-proBNP per pazienti con ovvia diagnosi clinica di scompenso cardiaco non è necessario.

*Categoria di evidenza: Classe I, Livello di evidenza: tipo C.*

**5:** Il dosaggio routinario di BNP o NT-proBNP non è appropriato per lo screening di una disfunzione ventricolare sinistra in popolazioni asintomatiche.

*Categoria di evidenza: Classe I, Livello di evidenza: tipo C.*

**6:** Le concentrazioni plasmatiche di BNP ed NT-proBNP possono fornire un valido aiuto nella valutazione clinica di pazienti con scompenso cardiaco congestizio in situazioni selezionate, quando è richiesta la stratificazione del rischio.

*Categoria di evidenza: Classe I, Livello di evidenza: tipo B*

**7:** Il dosaggio routinario di BNP o NT-proBNP non è indicato al fine di assumere decisioni terapeutiche in pazienti con scompenso cardiaco acuto o cronico.

*Categoria di evidenza: Classe IIb, Livello di evidenza: tipo B*

### **I peptidi natriuretici nella stratificazione prognostica dei pazienti con sindrome coronarica acuta**

Nei pazienti con infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato i livelli plasmatici dei peptidi natriuretici aumentano rapidamente nelle prime 24 ore e rimangono poi stabili nei 3-4 giorni successivi<sup>17</sup>. L'entità dell'aumento è parzialmente in relazione all'estensione del danno subito e quindi inversamente correlata ai valori di FE misurata a distanza dall'evento acuto. Il grado di elevazione dei peptidi natriuretici ha un valore prognostico che è comunque parzialmente indipendente dai valori di FE e da alcune variabili prognostiche cliniche<sup>18</sup>. Più di recente è stato dimostrato che il significato prognostico delle elevazioni dei peptidi natriuretici è il medesimo anche nei pazienti con sindromi coronariche acute senza ST sopraslivellato che sono caratterizzati da entità di danno miocardico nettamente inferiori a quello che si realizza nei pazienti con ST sopraslivellato, o addirittura assente<sup>19</sup>.

Le ragioni di un valore prognostico dei peptidi natriuretici in assenza di compromissione della funzione ventricolare sinistra sono complesse ed incompletamente chiarite; l'aumento dello stress di parete legato all'ischemia, anche in assenza di necrosi cellulari sembra comunque giocare un ruolo rilevante<sup>5,20,21</sup>.

Le elevazioni dei peptidi natriuretici nei pazienti con sindromi coronariche acute si possono rilevare fin dalle prime ore dalla comparsa dei sintomi e rappresentano un parametro utile nella stratificazione precoce del rischio di questi pazienti. Il riscontro di elevazioni ha un potente valore prognostico indipendente rispetto al riscontro di elevazioni della troponina<sup>22</sup>.

### **Raccomandazioni:**

**1:** La determinazione di BNP/NT-proBNP è utile per precisare il profilo di rischio di morte a breve e a lungo termine nei pazienti con scompenso cardiaco acuto (SCA), soprattutto in coloro che si presentano senza segni di scompenso cardiaco in atto o pregresso o con troponina inizialmente negativa.

*Livello di raccomandazione: Classe I. Livello di evidenza: tipo A.*

**2:** La determinazione di BNP o NT-proBNP deve essere effettuata al momento del ricovero in ogni paziente con SCA accertata in base a clinica ed ECG.

*Livello di raccomandazione: Classe IIa. Livello di evidenza: tipo B.*

## Conclusioni

La misurazione dei peptidi natriuretici è di potenziale aiuto all'attività del cardiologo clinico in numerosi settori, soprattutto nel campo dello scompenso cardiaco. Rimangono però da chiarire definitivamente i livelli decisionali da applicare nelle singole situazioni cliniche, dal momento che i livelli plasmatici dei peptidi natriuretici sono dipendenti dall'età e dal sesso dei soggetti esaminati<sup>23,24</sup>. La disponibilità comunque di metodi di misurazione applicabili nell'attività quotidiana rende questi marcatori bio-umorali estremamente attraenti per una valutazione integrata di pazienti complessi quali quelli affetti da scompenso cardiaco nelle sue varie fasi evolutive.

## Bibliografia

1. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
2. Raine AE, Erne P, Burgisser E, Muller FB, Bolli P, Burkart F, *et al.* Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315:533-7.
3. Bates ER, Shenker Y, Grekin RJ. The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation* 1986; 73:1155-61.
4. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, *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.
5. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, *et al.* Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1558-64.
6. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, *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.
7. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343:440-4.
8. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukui D, *et al.* Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509-16.
9. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, *et al.* B-Type Natriuretic Peptide Predicts Sudden Death in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2002; 105:2392-7.
10. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, *et al.* Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *Jama* 2002; 288:1252-9.
11. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, *et al.* Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation* 2002; 105:595-601.
12. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, *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.
13. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-7.
14. Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:180-4; discussion 184.
15. Tulevski II, Mulder BJ, van Veldhuisen DJ. Utility of a BNP as a marker for RV dysfunction in acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2080.
16. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-30.
17. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campion MC, Davies JE, *et al.* Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2000; 21:1514-21.
18. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, *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.
19. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, *et al.* The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-21.
20. Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou NI, Kremastinos DT. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23:285-8.
21. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23:776-80.
22. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:327-33.
23. Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: are they merely markers of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:752-60.
24. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:371-7.