Monitoraggio biochimico dell'ipertensione polmonare nella Sclerodermia

S. Finazzi[a], E. Vicenzi[a], P. Faggioli[b], L. Giani[b], A. Mazzone[b], M. Lotzniker[a]

[a] Laboratorio Analisi, [b] Medicina Interna, A.O., Ospedale Civile di Legnano

Riassunto

***Premesse*. L'ipertensione polmonare (IP) costituisce grave complicanza in corso di sclerodermia (SSc); il recente impiego di nuovi farmaci sembra offrire una buona capacità di intervento, soprattutto in fase precoce. L'approccio metodologico standard per la diagnosi di IP consiste nella misurazione della pressione arteriosa polmonare (PAP) mediante ecoDoppler. Scopo del presente studio è di valutare l'utilità del frammento N-Terminale della proforma di Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in affiancamento a tale misura.**

***Materiali e metodi*. 60 pazienti affetti da SSc sono stati sottoposti a ecoDoppler per misurazione della PAP (vn fino a 30 mmHg). L'NT-proBNP è stato determinato su siero mediante elettrochemiluminescenza su strumentazione Modular E170 (Roche Diagnostics, Basilea, Svizzera); come valori di riferimento sono stati utilizzati quelli forniti dal produttore, suddivisi per età e sesso. In 43 pazienti è stato eseguito un 2° campionamento a 5 giorni di distanza per valutare la stabilità del parametro.**

***Risultati*. Nei pazienti con IP le mediane sono risultate statisticamente differenti (p<0.001) rispetto ai pazienti senza IP. Nel gruppo con PAP < 30 mmHg non si è rilevato nessun valore patologico di NT-proBNP, in quello con PAP tra 30 e 40 mmHg le concentrazioni del parametro sono risultate patologiche nel 27% dei casi; la percentuale di positività sale al 57% in caso di PAP > 40 mmHg. Non si è riscontrata correlazione significativa tra PAP e NT-proBNP. La variabilità media nei due campionamenti è stata del 31%.**

***Conclusioni*. Nella sclerodermia l'utilizzo combinato di NT-proBNP e PAP sembra migliorare la diagnosi di IP soprattutto in presenza di pressioni polmonari "borderline". Si propone pertanto un algoritmo diagnostico che preveda l'osservazione biochimica mediante NT-proBNP in caso di PAP >30 mmHg e, successivamente, per monitorare l'efficacia del trattamento farmacologico e l'evoluzione della patologia.**

Summary

NT-proBNP in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension

Background. Scleroderma, when complicated with pulmonary hypertension (PHT), presents a worse prognosis; however, treatment with new drugs seems to offer good perspectives, especially in early diagnosis. The standard approach for diagnosing PHT consists in measurement of the pulmonary artery pressure (PAP) by means of echoDoppler.

This work aimed to evaluate the significance of the N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) parameter, matched to echoDoppler, in diagnosing scleroderma PHT.

Materials and methods. Sixty patients, who came to observation for progressive systemic sclerosis underwent echoDoppler in order to measure the PAP (normal values up to 30 mmHg).

NT-proBNP was determined on serum samples using the electrochemiluminescence immunoassay method on the Modular E170 analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland); reference values adjusted for age and gender, were used as indicated by the manufacturer. Forty-three patients underwent a further NT-proBNP sampling 5 days later in order to assess parameter stability.

Results. PHT and non-PHT patients showed statistically different (p <0.001) medians (126 vs 69 pg/ml). No pathologic values of NT-proBNP were measured in the group with PAP <30 mmHg, while 27% of cases who had PAP between 30 and 40 showed pathologic concentrations. The positivity ratio increased to 57% in patients showing PAP >40 mmHg. No relevant correlation (r =0.2) was found between PAP and NT-proBNP. Mean average between the two sampling groups was 31%.

Conclusions. In scleroderma patients, combination of NT-proBNP and PAP seems to improve the diagnosis of pulmonary hypertension, especially in presence of borderline pulmonary pressure values. We therefore propose the biochemical measurement of NT-proBNP when PAP is >30 mmHg and in monitoring the evolution of the pathology.

Key words: natriuretic peptide, systemic sclerosis, pulmonary arterial hypertension

Ricevuto: 19-12-2005 Accettato: 20-04-2006 Pubblicato on-line: 01-06-2006

Corrispondenza a: Dott. Sergio Finazzi, Laboratorio Analisi, A.O., Ospedale Civile di Legnano
via Candiani 2, 20025 Legnano (MI). Tel. 0331/449359, fax 0331/449575, e-mail: sergio.finazzi@ao-legnano.it

Introduzione

Lo sviluppo di ipertensione polmonare (IP) è complicanza importante nella sclerodermia (SSc) e modifica la prognosi della malattia; la sopravvivenza è ridotta in presenza di IP, con sopravvivenza media di 2.5 anni dalla comparsa di sintomatologia[1].

L'incidenza di IP su casistiche significative si colloca tra il 10 e il 15%[2-4] ed è descritta anche in assenza di fibrosi polmonare, nell'ambito dell'interessamento vascolare presente nella malattia. La sregolazione dei mediatori che controllano il tono vascolare esita in aumento dei livelli di Endotelina 1: oltre alla vasocostrizione è presente proliferazione delle cellule endoteliali, ipertrofia della muscolatura liscia intimale e irreversibile rimodellamento vascolare del polmone[3]. Anche studi post mortem in pazienti sclerodermici evidenziano la presenza di fibrosi polmonare nel 80% e interessamento vascolare nel 50%[5].

Nella forma diffusa della malattia la fibrosi polmonare compare precocemente soprattutto in associazione a positività per anticorpi anti Scl70; al contrario, nella forma limitata, storicamente descritta come sindrome di CREST, è proprio l'ipertensione polmonare isolata, a sviluppo tardivo, il target dell'interessamento polmonare[1-7]. I pazienti con interstiziopatia polmonare sviluppano IP più spesso, forse perché tale condizione si sovrappone all'arteriopatia esistente[8].

Recentemente il trattamento con analoghi delle prostacicline o con antagonista del recettore dell'Endotelina 1 sembrano offrire una buona capacità di intervento, soprattutto se la condizione è precocemente diagnosticata e trattata; l'utilizzo precoce di questi farmaci potrà forse cambiare la storia naturale di questa fatale complicanza[1,9,10].

L'approccio metodologico standard per la diagnosi di IP consiste nella misurazione della pressione arteriosa polmonare (PAP) mediante ecoDoppler; peraltro, a fronte di una diagnosi certa di IP per valori di PAP >40-45 mmHg[11], i valori tra 30 e 40 mmHg sono più difficilmente interpretabili; i pazienti "borderline" sono molti e non c'è un criterio certo per identificare quelli che svilupperanno manifesta IP[8].

I peptidi natriuretici, oltre all'impiego consolidato nella disfunzione ventricolare sinistra, hanno un ruolo diagnostico anche nella compromissione del ventricolo destro e nell'ipertensione polmonare sia primitiva che secondaria[12-15].

Scopo del presente studio è di valutare l'utilità del frammento N-terminale della proforma di Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in affiancamento a eco-Doppler nella diagnostica dell'ipertensione polmonare sclerodermica.

Materiali e metodi

Casistica: sono stati esaminati 60 pazienti (50F e 10M) giunti consecutivamente all'osservazione per SSc e sottoposti a ecocolorDoppler su strumentazione Doppler General Electric System Five con sonda 3.5 MHz (Doppler CW continuo con frequenza 2 MHz, velocità di scorrimento 100mm/sec) per misurazione della PAP (vn fino a 30 mmHg). La stima della pressione arteriosa polmonare è stata indirettamente effettuata dalla curva velocimetrica Doppler CW del rigurgito tricuspidale. Sono stati inclusi nello studio solo pazienti con funzionalità renale (in base a cretininemia) e ventricolare sx nella norma (funzione sistolica = frazione di eiezione >50%, funzione diastolica = rapporto E/A mitralico >1). Le misurazioni ecocardiografiche sono state testate per lo stesso paziente in tre determinazioni consecutive nel corso dell'esame.

Tutti i pazienti erano in trattamento parenterale con analoghi delle prostacicline e in 2 casi anche con antagonista del recettore dell'Endotelina 1.

L'assetto anticorpale è stato recuperato da archivio storico della routine. Gli anticorpi anti-nucleo sono stati determinati con il metodo di immunofluorescenza indiretta (IFI) su substrato cellulare HEp-2 (Euroimmun, Lübeck, Germania) e gli anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili con tecnica fluoroimmunoenzimatica su strumentazione UNICAP 100 (Phadia, Friburgo, Germania).

Determinazioni analitiche: NT-proBNP è stato determinato su siero mediante tecnica di elettrochemiluminescenza con strumentazione Modular E170 (Roche Diagnostics, Basilea, Svizzera); per la valutazione sono stati utilizzati i valori di riferimento per età e sesso forniti dal produttore (<153 e 334 pg/mL nelle donne per età < o > di 50 anni e < 88 e 227 pg/mL rispettivamente negli uomini).

Il campionamento è stato eseguito prima del trattamento parenterale con analoghi delle prostacicline finalizzato a terapia della vasculopatia periferica; tale modalità di somministrazione, contrariamente a quella inalatoria, non si è dimostrata efficace nella riduzione della pressione polmonare[8].

La precisione analitica (sia dichiarata dal produttore che ottenuta da Controllo di Qualità Interno) è inferiore allo standard consigliato per questa determinazione (CV totale < 15%)[16].

In 43 pazienti è stato eseguito un 2° campionamento per NT-proBNP a 5 giorni di distanza per valutare la stabilità del parametro.

Analisi statistica: La correlazione tra NT-proBNP e PAP è stata valutata mediante modello di regressione lineare non parametrico di Passing e Bablok; per il confronto tra mediane è stato utilizzato il test di Wilcoxon per campioni indipendenti. Sono state considerate significative le differenze con probabilità $p < 0.05$.

Risultati

I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi (IP presente o assente) in base al riscontro ecocardiografico con la seguente suddivisione: pazienti con IP n=22, 18F/4M, eta media 66.4 (DS 8.3, range 43-78 anni), pazienti senza

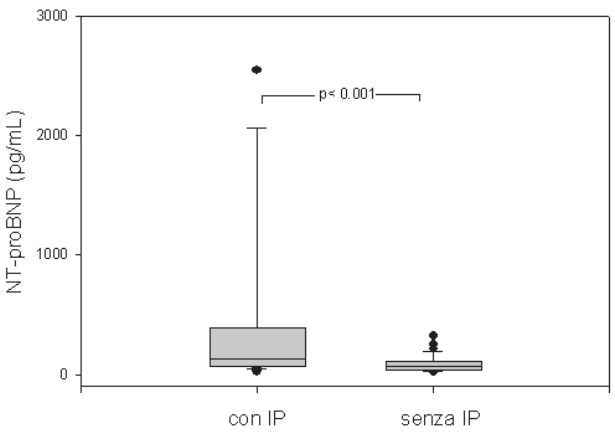

Figura 1. Concentrazione di NT-proBNP nei pazienti con o senza ipertensione polmonare (IP). Box plot: box = 25° e 75° percentile, linee verticali = 10° e 90° percentile, linea interna = mediana, •outlier

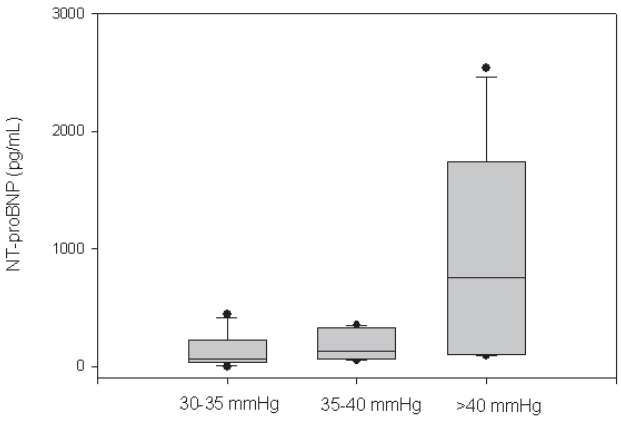

Figura 2. Concentrazione di NT-proBNP nei pazienti con PAP patologica suddivisi in classi di positività (fino a 35, 35-40, > 40 mmHg).

IP n=38, età media 54.1 (DS 16.9, range 24-84). I 2 gruppi risultano sovrapponibili sia per età (p=0.13) che per sesso (rapporto F/M= 4.4 e 5.1 rispettivamente).

Nei pazienti con IP le mediane sono risultate statisticamente differenti (p<0.001) rispetto ai pazienti senza IP, rispettivamente 126 pg/ml (range 22-3822) e 69 pg/mL (range 20-324). I risultati ottenuti nei due gruppi sono rappresentati in Figura 1.

Nel gruppo con PAP <30 mmHg. (n=38) non si è rilevato nessun valore patologico di NT-proBNP.

I risultati ottenuti nei pazienti con IP, suddivisi in base al valore della pressione polmonare, sono rappresentati in Figura 2. Nella fascia tra 30 e 40 mmHg (n=15) le concentrazioni del parametro sono risultate patologiche nel 27% dei casi (22% nell'intervallo 30-35 e 33% tra 35 e 40). In entrambi i gruppi i valori patologici di NT-proBNP sono da ascrivere a pazienti con fibrosi polmonare documentata (di cui uno in trattamento anche con antagonista del recettore dell'Endotelina 1).

La percentuale di positività sale al 57% in caso di PAP >40 mmHg (n=7); a commento dei falsi negativi si segnala, per un paziente in trattamento con Antagonista del recettore dell'Endotelina 1, che l'osservazione è coincisa con risultato terapeutico e passaggio da PAP 56 a 45 mmHg.

Non si è riscontrata correlazione significativa (r = 0.2) tra PAP e NT-proBNP.

La variabilità tra valori di NT-proBNP nei 2 campionamenti, è è risultata in media del 31%, mediana = 29%, range 0-73%; nel 77% dei casi la variazione è stata < al 50% e nel 23 % tra il 50 e il 73%.

Il riscontro anticorpale nei pazienti con e senza IP è illustrato nella Tabella I. Come atteso la maggior differenza si rileva per la positività anticorpale anti Scl70, associata in 4 casi a fibrosi polmonare significativa.; anche la percentuale di positività per anticorpi anti centromero (ACA) è maggiore (40.9 versus 28.9) in presenza di ipertensione polmonare. Non vengono riferite significatività statistiche per i riscontri anticorpali in funzione delle basse numerosità relative.

Discussione

NT-proBNP appare di buona affidabilità nello studio dell'ipertensione polmonare sclerodermica. Nell'ambito dei pazienti esaminati, il gruppo di maggiore interesse ci sembra quello con PAP tra 30 e 40 mmHg dove la misura ecografia non è del tutto esaustiva[12,17]; in 4 casi NT-proBNP ha confermato il dato della PAP e la presenza di IP, mentre negli altri 11 casi l'elevato valore predittivo negativo del parametro permette di interpretare correttamente l'informazione fornita dal dato ecocardiografico[8,18].

Studi comparativi tra ecoDoppler e cateterismo cardiaco, che costituisce il metodo di riferimento per lo

Tabella I. Riscontri autoanticorpali nei pazienti esaminati.

POSITIVITA' ANTICORPALE	*Pazienti senza IPERTENSIONE POLMONARE*	*Pazienti con IPERTENSIONE POLMONARE*
Anticorpi anti centromero	11 (28.9%)	9 (40.9%)
Anticorpi anti Scl70	3 (7.9%)	8 (36.4%)
Altri anticorpi (pattern IFI = G, N, H)	22 (57.9%)	3 (13.6%)
Negativi	2 (5.3%)	2 (9.1%)
Totale	38	22

Pattern IFI: G = granulare, N = nucleolare, H = omogeneo.

studio dell'ipertensione polmonare, indicano modesta correlazione positiva tra gradiente tricuspidale e i parametri della diagnostica invasiva; anche selezionando un cut-off elevato, solo il 97% dei pazienti con PAP >45 mmHg evidenzia ipertensione polmonare con il cateterismo[10]. In analogia anche i peptidi natriuretici sono stati studiati in rapporto a cateterismo del cuore destro con riscontro soddisfacente (sensibilità 100% e specificità 89%) in IP moderata/severa[12]. Il cateterismo cardiaco permette una diagnosi definitiva di IP, con accurata valutazione anche della sua gravità, ma si tratta di una diagnostica invasiva, costosa e non scevra di rischi per il paziente.

Nella sclerodermia l'utilizzo combinato di NT-proBNP e PAP sembra migliorare la diagnosi di ipertensione polmonare soprattutto in presenza di pressioni polmonari "borderline": la non elevata correlazione positiva tra i due parametri, segnalata anche in letteratura[8,10,18] suggerisce che le due osservazioni possano essere complementari.

La variabilità del dato nei due momenti di campionamento risulta compatibile con l'elevata variabilità biologica del marcatore. In soggetti normali la variabilità biologica di NT-proBNP è descritta intorno al 30%[19] e la differenza critica teorica non inferiore al 50% o fino a 3 volte l'imprecisione analitica[20]. I dati della letteratura su casistiche patologiche non sono univoci: studi clinici su pazienti con insufficienza cardiaca cronica indicano differenze critiche anche fino al 90%[21] o più[22, 23] oppure contenuta al 50%[24].

La soglia del 50-70% viene proposta anche da studi di outcome terapeutico in IP[25,26]; il dato ottenuto nel presente studio di variazione <50% nel 77% delle osservazioni (range 0-73) è allineata con tali indicazioni.

Nonostante le multiple problematiche illustrate, la segnalazione che, in fase iniziale, la compromissione vascolare polmonare è parzialmente reversibile con adeguato trattamento focalizza l'attenzione sulla diagnosi precoce della complicanza[18]; proprio in funzione delle nuove possibilità terapeutiche, il monitoraggio dell'insorgenza della condizione acquista valenza strategica. Si propone pertanto un algoritmo diagnostico che preveda di affiancare l'osservazione biochimica mediante NT-proBNP nei pazienti con PAP >30 mmHg e successivamente per monitorare l'efficacia del trattamento farmacologico e l'evoluzione della patologia[26-28].

Il costo relativamente contenuto, la non invasività dell'approccio, l'agevole ripetibilità, la buona precisione analitica e la conoscenza della variabilità biologica, pur alta, di NT-proBNP possono fornire al clinico uno strumento alternativo nella gestione della complicanza polmonare sclerodermica.

Anche se limitatamente, il riscontro anticorpale può essere di ausilio, insieme ai parametri illustrati, nella selezione dei pazienti a maggior rischio di sviluppare la complicanza: il riscontro di positività per ACA e anti Scl 70 in percentuale sovrapponibile conferma l'importanza dell'associazione ACA/vasculopatia nello sviluppo di IP anche in assenza di fibrosi polmonare significativa[29,30].

Bibliografia

1. Cox SR, Walker JG, Coleman M, Rischmueller M, Proudman S, Smith MD, et al. Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. Intern Med J 2005; 35:28-33.
2. Wigley FM, Lima AJ, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologist (the UNCOVER study). Arthritis Rheum 2005; 52:2125-32.
3. Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Treat Respir Med 2004; 3:339-52.
4. Galie N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro L, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. Lupus 2005; 14:13-7.
5. Sahhar J, Littlejohn G, Conrom N. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: the need for early screening and treatment. Intern Med J 2004; 34:626-38.
6. de Azevedo AB, Sampaio-Barros PD, Torres RM, Moreira C. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23:447-54.
7. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2005; 35:35-42.
8. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y. New therapeutic strategies for systemic sclerosis: a critical analysis of the literature. Clin Dev Immunol 2005; 12:165-73.
9. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur Resp J 2005; 26:858-63.
10. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening test for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Rheumatology 2004; 43:461-6.
11. Hesselstrand R, Ekman R., Eskilsson J, Isaksson A, Scheja A, Ohlin AK, et al. Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the longitudinal development of tricuspidal gradient in 227 consecutive patients, 1992-2001. Rheumatology 2005; 44:366-71.
12. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgarten R, Holzapfel M, Giehrl W, Vogeser M, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:360-5.
13. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgarten R, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:764-70.
14. Yap LB, Mukerjee D, Peter MT, Ashrafian H, Coghlan JG, et al. Natriuretic Peptides, Respiratory Disease and the Right Heart. Chest 2004; 126:1330-6.
15. Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. Clin Biochem 2004; 37:847-56.
16. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair J, Wu AHB, Tate J, et al. Quality specifications for B-Type Natriuretic Peptide Assays. Clin Chem 2005; 51:486-93.

17. Pope JE, Lee P, Baron M, Dunne J, Smith D, Docherty PS, et al. Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiografy in a multicenter study of patients with with systemic sclerosis. Rheumatology 2005; 32:1273-8.
18. Melzi d'Eril GV, Tagnochetti T, Nauti A, Klersy C, Papalia A, Vadacca G, et al. Biological variation of N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide in healthy individuals. Clin Chem 2003; 49:1554-5.
19. Clerico A, Zucchelli GC, Pilo A, Edmin M. Clinical relevance of biological variation of B-Type Natriuretic Peptide. Clin Chem 2005; 51:925-6.
20. Wu AH, Smith A, Wieczoreck S, Mather JF, Duncan B, White CM, et al. Biological variation for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 2003; 92:628-31.
21. Bruins S, Fokkema MR, Römer JWP, Mike JL, DeJongste MJl, van der Dijs FPL, et al. High intraindividual variation of the B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. Clin Chem 2004; 50:2052-8.
22. Wu AH, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2004; 6:355-8.
23. Mair J. Monitoring of patients with heart failure. Scand J Clin Invest 2005; 240:99-106.
24. Park MH, Scott RL, Uber PA, Ventura HO, Mehra MR. Usefulness of B-type natriuretic peptide as a predictor of treatment outcome in pulmonary arterial hypertension. Congest Heart Fail 2004; 10:221-5.
25. Allanore Y, Borderie D, Meune C, Cabanes L, Weber S, Ekindjian OG, et al. N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. Arthritis Rheum 2003; 48:3503-8.
26. Leucthe HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. Chest 2005; 128:2368-74.
27. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MB. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2005; 25:509-13.
28. Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, Nair D, Ayrton P, Black CM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. Respir Med 2003; 97:1230-6.
29. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. Rheumatology 2003; 42:534-40.
30. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. Arthritis Res Ther 2003; 50:80-93.