

Possibile ruolo del *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) nell'ipertensione polmonare secondaria a sclerodermia

Probable role of Brain Natriuretic Peptide (BNP) in lung hypertension secondary to scleroderma

P. Faggioli¹, S. Finazzi², E. Vicenzi², L. Giani¹, M. Rondena¹,
M. Lotzniker², A. Mazzone¹ *

¹ Medicina Interna, AO Ospedale Civile di Legnano (MI)

² Laboratorio Analisi, AO Ospedale Civile di Legnano (MI)

KEY WORDS

BNP

Lung hypertension

Scleroderma

Summary **BACKGROUND** Scleroderma, when complicated with pulmonary hypertension (PHT), presents a worse prognosis; recently treatment with new drugs seems to offer good perspectives, especially in early diagnosis and treatment. The standard approach for diagnosing PHT consists in measurement of the pulmonary artery pressure (PAP) by means of echodoppler. **AIM OF INVESTIGATION** Aim of this work is evaluating the significance of the NT-proBNP parameter, matched to echodoppler, in diagnosing scleroderma PHT. **MATERIALS AND METHODS** Sixty (60) 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 sample using ECLIA method by Modular E170 (Roche Diagnostics); manufacturer reference values for age and gender were used. Forty-three (43) 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 increases 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 observation of NT-proBNP when PAP is > 30 mmHg and in monitoring the evolution of the pathology.

Introduzione

Lo sviluppo di ipertensione polmonare (IP) secondaria nella sclerodermia (SSc) ne modifica la prognosi e riduce significativamente la sopravvivenza a circa 2,5 anni dalla comparsa della sintomatologia [1].

L'incidenza di IP nella SSc è stimata tra il 10 e il 15% [2-4] anche in assenza di fibrosi polmonare, e sembra dovuta principalmente alla vasocostrizione che comporta proliferazione delle cellule endoteliali, ipertrofia della muscolatura liscia intima e irreversibile rimodellamento vasco-

lare del polmone, sostenuta anche dall'aumento dei livelli circolanti di endotelina-1 [3]. Recentemente il trattamento con analoghi delle prostacicline (iloprost) o con antagonista del recettore dell'endotelina-1 (bosentan) sembra modificare il decorso dell'IP soprattutto qualora tale condizione sia precocemente diagnosticata e trattata [1,5,6].

L'approccio metodologico standard non invasivo 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 [7], i valori tra 30 e 40 mmHg sono più difficilmente interpretabili, né esiste la possibilità di selezionare pazienti che potrebbero sviluppare IP [8].

I peptidi natriuretici sembrano attualmente rivestire un ruolo diagnostico anche nella compromissione del ventricolo destro e nell'ipertensione polmonare sia primitiva che secondaria [9-12].

* Corrispondenza:

Antonino Mazzone, Dipartimento Area Medica,
AO Ospedale Civile di Legnano, via Candiani 2,
20025 Legnano (MI), e-mail: medicina2legnano@ao-legnano.it

Scopo del presente studio è valutare l'utilità del frammento N-terminale della proforma del *Brain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) in associazione a ecodoppler nella diagnosi dell'ipertensione polmonare sclerodermica.

Materiali e metodi

Casistica

Sono stati esaminati 60 pazienti (55 femmine e 5 maschi) affetti da SSc nelle varianti diffusa (dScl) e limitata (lScl) in base al riscontro di positività per Ab-anti-Scl-70 o anti-centromero (ACA), sottoposti a ecodoppler per misurazione della PAP mediante gradiente tricuspide (valori normali ≤ 30 mmHg); tutti i pazienti erano in trattamento parenterale con iloprost e in 2 casi anche con bosentan.

Determinazioni analitiche

NT-proBNP è stato determinato nel siero mediante tecnica ECLIA su strumentazione Modular E170 (Roche Diagnostics) (valori normali 153-334 pg/mL nelle donne di età < 50 anni e 88-227 pg/mL negli uomini).

Il campionamento è stato eseguito in condizioni basali e in 43 pazienti è stato eseguito un secondo campionamento per NT-proBNP a 5 giorni di distanza per valutare la stabilità del parametro.

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 due gruppi (IP presente o assente) in base al riscontro ecocardiografico.

Nei pazienti con IP le mediane sono risultate statisticamente differenti ($p < 0,001$) rispetto ai pazienti senza IP, rispettivamente 126 pg/mL (range 22-3.822) e 69 pg/mL (range 20-324) (**Fig. 1**).

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

Suddividendo i pazienti con IP in base al valore della PAP, si nota che tra 30 e 40 mmHg ($n = 15$) le concentrazioni di NT-proBNP sono risultate patologiche nel 27% dei casi (22% nell'intervallo 30-35 e 33% tra 35 e 40). La percentuale di positività sale al 57% in caso di PAP > 40 mmHg ($n = 7$) (**Fig. 2**).

In relazione ai valori di PAP, non si sono osservate differenze statisticamente significative nei pazienti con pattern anticorpale anti-Scl-70 o ACA.

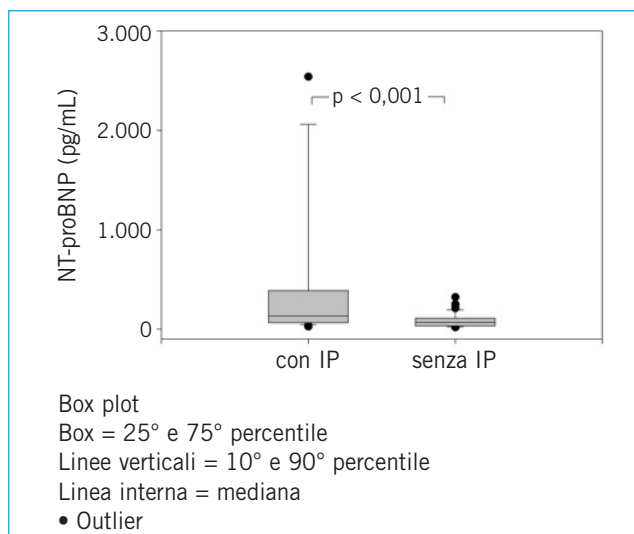


Figura 1 Concentrazione di NT-proBNP nei pazienti con o senza ipertensione polmonare (IP)

La variabilità tra valori di NT-proBNP nei due campionamenti è risultata compatibile con la variabilità fisiologica dell'analita, a riprova della riproducibilità dei dati.

Discussione

NT-proBNP appare di buona affidabilità nello studio dell'IP sclerodermica. Nell'ambito dei pazienti esaminati, il gruppo di maggiore interesse appare quello con PAP tra 30 e 40 mmHg, in cui la misura ecografica non è del tutto esauritiva [9,13]. Studi comparativi tra ecodoppler e cateterismo cardiaco, metodo di riferimento per lo studio dell'IP, indicano una modesta correlazione positiva tra gradiente tricuspide e i parametri della diagnostica invasiva; anche selezionando un *cut-off* elevato, solo il 97% dei pazienti con PAP > 45 mmHg evidenzia IP con il cateterismo [6].

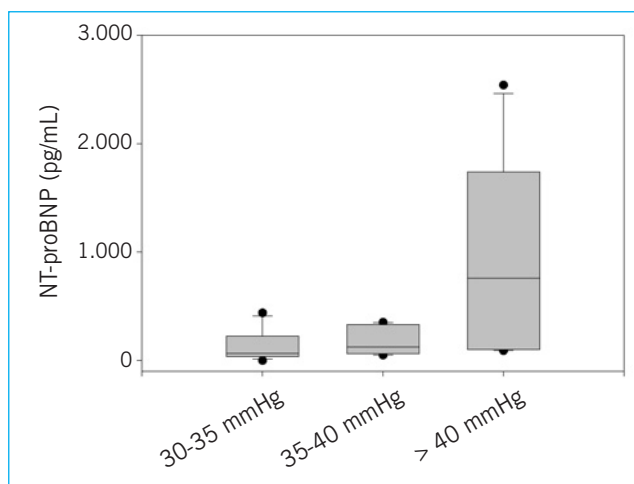


Figura 2 Concentrazione di NT-proBNP nei pazienti con pressione arteriosa polmonare patologica suddivisi in classi di positività (30-35, 35-40, > 40 mmHg)

In analogia, anche i peptidi natriuretici sono stati studiati in rapporto a cateterismo del cuore destro con riscontro soddisfacente (sensibilità 100%, specificità 89%) nell'IP moderata-severa [9]. 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 SSc l'utilizzo combinato di NT-proBNP e PAP sembra migliorare la diagnosi di IP soprattutto in presenza di pressioni polmonari borderline e la correlazione positiva tra i due parametri [6,8,14] suggerisce che le due osservazioni possono essere complementari.

Nonostante le multiple problematiche illustrate, la segnalazione che, in fase iniziale, la compromissione vasculopolmonare sclerodermica sia parzialmente reversibile con adeguato trattamento focalizza l'attenzione sulla necessità di una diagnosi precoce [14] proprio in funzione delle nuove possibilità terapeutiche. Si potrebbe pertanto proporre, negli algoritmi diagnostici comunemente utilizzati nella SSc, l'impiego del dosaggio di NT-proBNP nei pazienti con PAP > 30 mmHg, sia come criterio predittivo di evolutività sia, successivamente, nel monitoraggio dell'efficacia del trattamento farmacologico e dell'evoluzione della patologia [15-17], grazie anche ai costi relativamente contenuti, all'approccio non invasivo, alla riproducibilità e alla buona precisione analitica della metodica.

Tra i fattori prognostici noti, il pattern anticorpale (Scl-70 o ACA) può essere di ausilio nella selezione dei pazienti a maggior rischio di contrarre IP, benché nella nostra casistica il riscontro di positività per ACA e anti-Scl-70 in percentuali sovrapponibili confermi l'importanza dell'associazione degli ACA nello sviluppo di IP anche in assenza di fibrosi polmonare significativa [18,19].

Bibliografia

- [1] Cox SR, Walker JG, Coleman M, et al. Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern Med J* 2005;35(1):28-33.
- [2] Wigley FM, Lima JA, 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 rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005; 52(7):2125-32.
- [3] Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. *Treat Respir Med* 2004;3(6): 339-52.
- [4] Galie N, Manes A, Farahani KV, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005;14(9):713-7.
- [5] Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26(5):858-63.
- [6] Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(4):461-6.
- [7] Hesselstrand R, Ekman R, Eskilsson J, et al. Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the longitudinal development of tricuspid gradient in 227 consecutive patients, 1992-2001. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(3): 366-71.
- [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(3): 165-73.
- [9] Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4):360-5.
- [10] Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(5):764-70.
- [11] Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004;126(4):1330-6.
- [12] 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(10):847-56.
- [13] Pope JE, Lee P, Baron M, et al. Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005;32(7):1273-8.
- [14] Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A, et al. Biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* 2003;49(9):1554-5.
- [15] Leuchte 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(4):2368-74.
- [16] Souza R, Bogossian HB, Humbert M, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25(3):509-13.
- [17] Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003;97(11):1230-6.
- [18] Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A, et al. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(4):534-40.
- [19] Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003;5(2):80-93.