

Livelli plasmatici di adrenomedullina come indicatori di prognosi dopo terapia di resincronizzazione cardiaca

Silvia Del Ry¹, Marcello Piacenti¹, Manuela Cabiati², Umberto Startari³, Chiara Caselli¹, Luca Panchetti³, Tommaso Prescimone¹, Andrea Rossi³, Daniela Giannessi¹, Maria-Aurora Morales¹

Riassunto. La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si basa sull'abolizione dell'asincronia di contrazione ventricolare sinistra con conseguente miglioramento dei sintomi e della capacità funzionale, riduzione dei tempi di ospedalizzazione e aumento della sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato. La determinazione dei livelli plasmatici di adrenomedullina (ADM) pre-impianto potrebbe fornire un'informazione aggiuntiva importante in grado di ridurre l'alta percentuale dei pazienti che non rispondono al trattamento (30%) malgrado l'utilizzo di metodiche sempre più raffinate per la selezione dei candidati a questo trattamento.

Il caso descritto illustra l'importanza dei livelli circolanti di ADM basali nel prevedere il miglioramento clinico e funzionale dopo trattamento con CRT.

Parole chiave. Adrenomedullina, peptidi natriuretici, scompenso cardiaco, terapia di resincronizzazione cardiaca.

Summary. *Adrenomedullin plasma levels as indicators of prognosis after cardiac resynchronization therapy.*

The cardiac resynchronization therapy (CRT), based on correction of electro-mechanical dyssynchrony by biventricular pacing in patients with severe chronic HF unresponsive to optimal medical treatment and left ventricular conduction disturbances, has been developed. The determination of plasma adrenomedullin (ADM) levels before implantation could provide important additional information to reduce the high percentage (30%) of patients not responding to treatment despite the use of increasingly sophisticated methods for selecting candidates. The case described illustrates the importance of basal ADM plasma levels in predicting the clinical and functional improvement after treatment with CRT.

Key words. Adrenomedullin, cardiac resynchronization therapy, heart failure, natriuretic peptides.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) è la sindrome cardiovascolare con più elevato impatto epidemiologico e costo socio-sanitario, associata ad una prognosi generalmente infausta. Le acquisizioni fisiopatologiche dell'ultimo decennio hanno fatto emergere come il quadro clinico, la risposta alla terapia e la prognosi dipendano non soltanto dall'eziologia ed entità del danno cardiaco primitivo, ma anche dal coinvolgimento di altri organi e apparati tanto da indurre a pensare allo SC come una malattia "multiorgano". È stato inoltre rilevato come tra i fattori più importanti che determinano la prognosi siano il livello di attivazione di una serie di sistemi neuro-ormonali e paracrini, tanto da poter definire lo SC come una "malattia dei sistemi di regolazione".

In questa complessa sindrome clinica le anomalie strutturali ed emodinamiche sono accompagnate da una serie di alterazioni ormonali sistemiche, renali e di origine neurologica¹. L'attivazione di neuro-ormoni come catecolamine, peptidi natriuretici del sistema renina-angiotensina e di citochine infiammatorie, ha implicazioni sia fisiopatologiche che prognostiche¹.

In questi ultimi anni un'opzione terapeutica molto importante per il trattamento non farmacologico di pazienti con SC moderato e severo, refrattario alla terapia medica, è rappresentata dalla terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) che si basa sulla abolizione dell'asincronia di contrazione ventricolare sinistra in pazienti con SC, determinata dal blocco di branca sinistro; l'asincronia determina un peggioramento ulteriore dell'efficienza cardiaca. Il trattamento elettrico mediante impianto di un catetere stimolatore in seno coronarico per la stimolazione ventricolare sinistra si è dimostrato idoneo a migliorare i sintomi e la capacità funzionale, ridurre i tempi di ospedalizzazione e aumentare la sopravvivenza dei pazienti con SC avanzato con alterazioni della conduzione intraventricolare basale². In particolare, gli effetti favorevoli sono associati ad una riduzione del volume ventricolare sinistro (rimodellamento inverso) ed a una riduzione del rigurgito mitralico².

Attualmente, la selezione di pazienti da sottoporre a CRT avviene secondo linee guida internazionali che tengono conto solo della durata del QRS basale; è noto come almeno un 30% dei pazienti non risponda né clinicamente né funzionalmente a questo tipo di terapia³.

¹Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche; ²Scuola Superiore Sant'Anna; ³Fondazione Toscana G. Monasterio, Pisa. Pervenuto l'8 novembre 2010.

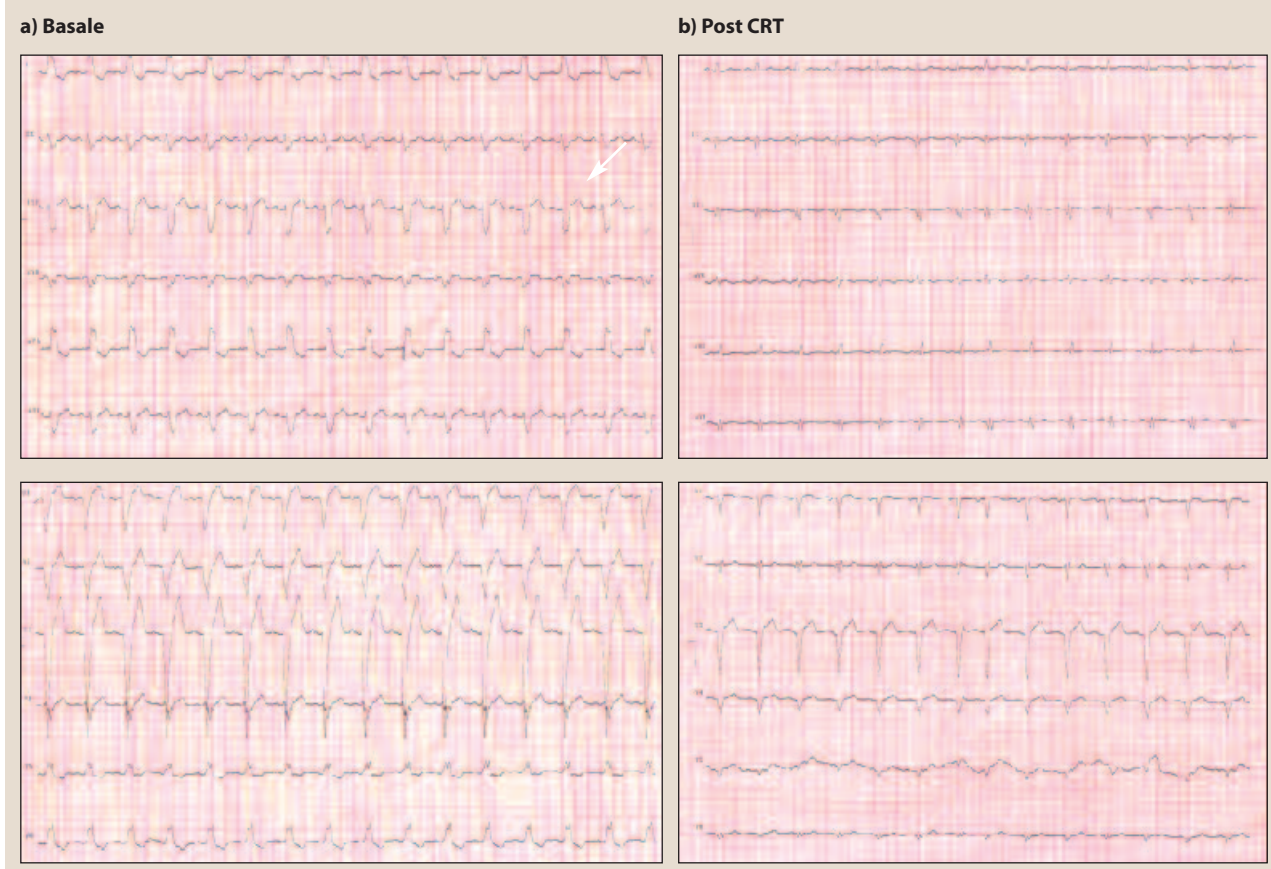


Figura 1. ECG del torace **a)** pre impianto: RS 100 bpm, BBSx con QRS 140 ms e **b)** post impianto: ritmo atrio-guidato biventricolare.

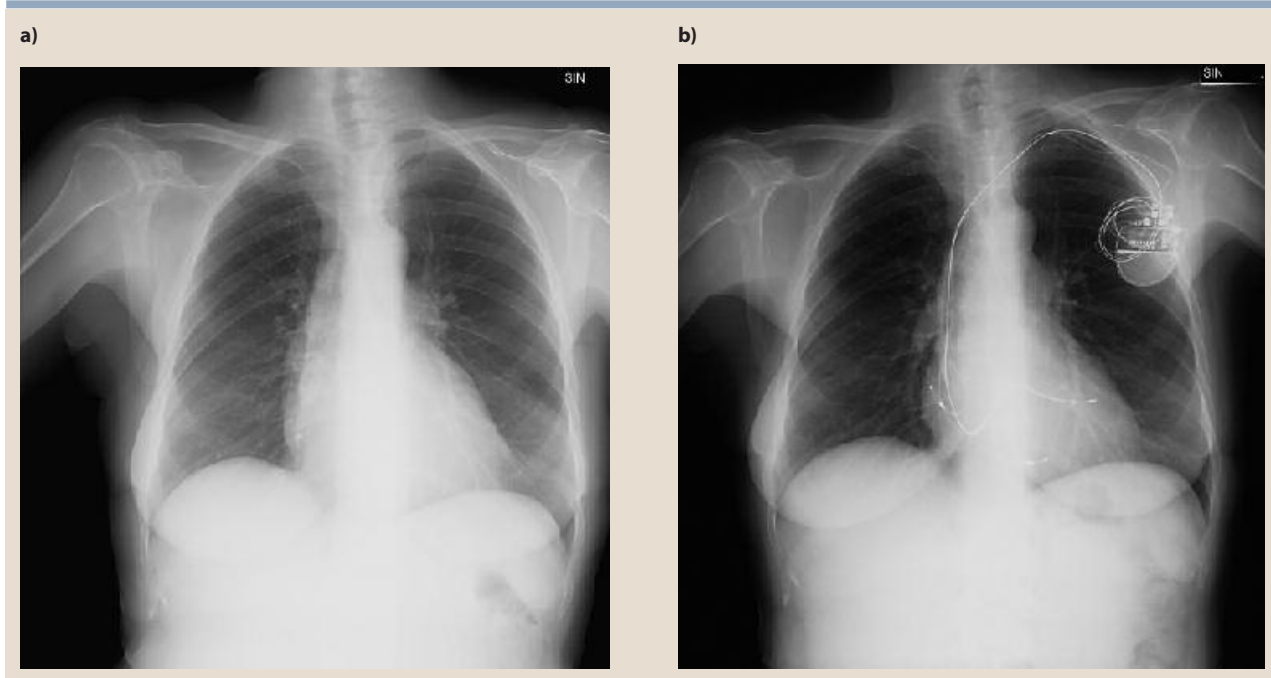


Figura 2. Rx del torace **a)** pre e **b)** post impianto.

Gli effetti della terapia di resincronizzazione su neuroormoni specifici, come la norepinefrina, il peptide natriuretico di tipo B (BNP), lo N-terminal pro-BNP e il peptide natriuretico di tipo A (ANP) sono ben documentati⁴⁻⁷. In particolare, le concentrazioni plasmatiche dei peptidi natriuretici sembrano rappresentare un parametro utile per valutare e monitorare i pazienti sottoposti a CRT⁴⁻¹².

Alcuni studi hanno riportato una diminuzione dei livelli plasmatici dei peptidi natriuretici nei pazienti che rispondevano positivamente alla terapia di resincronizzazione e il BNP risultava un potente predittore di outcome positivo^{6,11}.

È stato dimostrato che i pazienti con un miglioramento dello stato clinico presentavano concentrazioni plasmatiche di ANP ridotte dopo CRT, suggerendo l'utilità delle variazioni dei peptidi natriuretici post impianto come indicatori obiettivi di risposta al trattamento. Il ruolo predittivo del BNP pre impianto in questi pazienti non è chiaro⁶: alcuni studi hanno dimostrato che pazienti con alti livelli di BNP prima dell'impianto hanno una prognosi peggiore al follow-up⁹, mentre altri autori hanno messo in evidenza come alti livelli di BNP prima della CRT permettano di identificare pazienti con una risposta migliore all'impianto del dispositivo e un miglioramento significativo della funzione ventricolare sinistra⁸. In termini di rimodellamento del ventricolo sinistro, valori più bassi di BNP sembrano predire in maniera significativa un rimodellamento inverso¹². Una possibile spiegazione di questi risultati contrastanti può essere legata al fatto che il BNP è secreto dai ventricoli in risposta alla pressione e al volume telediastolico, riflettendo lo stato emodinamico del paziente.

Studi recenti hanno riportato che l'adrenomedullina (ADM), un altro membro della famiglia dei peptidi natriuretici, può svolgere un ruolo importante nella fisiopatologia dello SC¹³; l'ADM sembra inoltre essere un potente natriuretico endogeno con azione vasodilatatrice in grado di aumentare la gittata cardiaca e regolare il tono vascolare locale e sistemico^{14,15}.

Come dimostrato in un recente studio condotto nel nostro Istituto¹⁶ in pazienti sottoposti a CRT e rivalutati dopo un follow-up di circa 16 mesi, alti livelli plasmatici di ADM erano predittivi di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro in risposta al trattamento elettrico dello SC.

Il caso descritto di seguito illustra l'importanza dei livelli circolanti di ADM basali nel predire il miglioramento clinico e funzionale dopo trattamento con CRT.

Descrizione del caso

MG, di anni 66, veniva ricoverata nel nostro Istituto nell'ottobre 2003 per dispnea da sforzo, classe NYHA III. L'anamnesi familiare era negativa per cardiopatia ischemica. Nel 1989 era stata posta una diagnosi occasionale di blocco di branca sinistro sul tracciato elettrocardiografico basale. La paziente era rimasta in sostanziale benessere conducendo vita moderatamente attiva fino al maggio 1999 quando, per frequenti infezioni delle vie urinarie, si

sottoponeva ad intervento di stent per stenosi del giunto pielo-ureterale destro. In prima giornata dopo l'intervento, la paziente presentava un episodio di edema polmonare a ciel sereno, risoltosi prontamente con terapia diuretica infusione. Nel giugno 1999 si sottoponeva a visita cardiologica e ad un ecocardiogramma che mostrava un ventricolo sinistro dilatato con diffusa ipocinesia [frazione d'eiezione (FE) stimata circa 30%] ed insufficienza mitralica di grado medio, per cui era intrapresa terapia con digitale, ACE inibitori, betabloccanti e diuretici dell'ansa. Nel luglio 2003, dopo un lungo periodo di sostanziale benessere, veniva ricoverata presso l'UO di Medicina Interna di un ospedale periferico per dispnea ingravescente. Durante il ricovero, un ecocardiogramma mostrava un ventricolo sinistro marcatamente dilatato ed ipocinetico (FE 28%) e insufficienza mitralica moderata. Malgrado l'implementazione della terapia medica, la paziente rimaneva in classe funzionale NYHA III e veniva ricoverata nel nostro Istituto. L'esame obiettivo all'ingresso mostrava azione cardiaca ritmica, un soffio sistolico 3/6 L sul focolaio mitralico irradiato all'ascella ed una pressione arteriosa sistemica di 140/75 mmHg. All'ascoltazione polmonare venivano riportati crepitii fini alle basi polmonari. Un ECG basale segnalava ritmo sinusale, frequenza cardiaca 100 b.p.m., PR 180 msec, blocco di branca sinistro completo (durata del QRS 160 msec) (figura 1a). L'eco Doppler cardiaco confermava la marcata disfunzione del ventricolo sinistro, la presenza di movimento paradossale del setto intraventricolare da blocco di branca sinistro e venivano documentati i criteri di dissincronia di contrazione ventricolare con ecocardiografia convenzionale. L'esame coronarografico mostrava un albero coronarico privo di lesioni radiograficamente percepibili e confermava l'importante compromissione della funzione ventricolare sinistra. Si eseguivano, inoltre, i prelievi per la valutazione biochimica basale e dell'assetto neuroendocrino. I livelli plasmatici di NT-pro BNP e ADM risultavano alterati (NT-proBNP 564 mg/L, ADM: 43 pmol/L; valori normali: ADM: 13,3±0,7 pmol/L; NT-proBNP<157 mg/L).

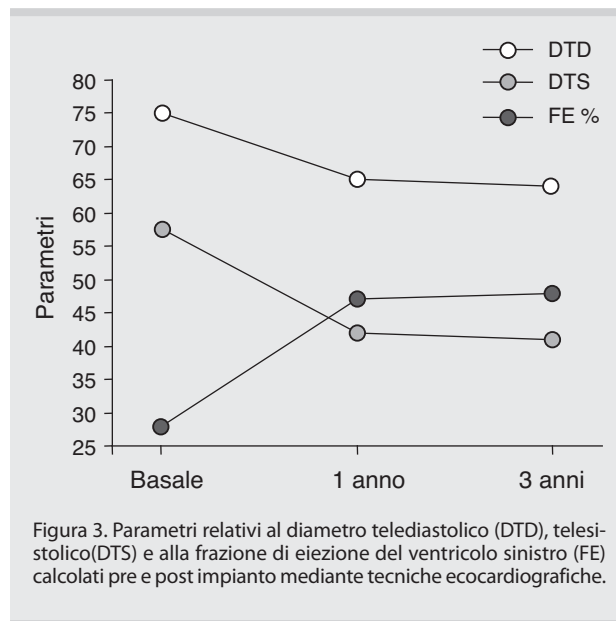
Sulla base dei dati clinici e strumentali, la paziente era pertanto sottoposta a impianto di pacemaker atrioventricolare; la procedura risultava priva di complicanze per cui veniva dimessa in 5^a giornata post procedura in classe funzionale NYHA II e con terapia a base di carvedilolo 6,25mg/die, enalapril 5 mg, furosemide 50 mg, canreonato di potassio 50 mg, digossina 0,125 mg e ticlopidina 500 mg/die.

Dopo la dimissione, ha continuato a sottoporsi periodicamente a controlli dello stimolatore e cardiologici, alcuni comprensivi di ecocardiogramma. Una radiografia del torace del dicembre 2003, quando confrontata al controllo pre-impianto, mostrava una riduzione dell'ombra cardiaca e assenza di segni di stasi polmonare (figura 2).

Un ecocardiogramma eseguito 12 mesi dopo l'impianto segnalava una netta riduzione della diametro del ventricolo sinistro con una funzione globale solo moderatamente ridotta (FE circa 47%) ed una insufficienza mitralica lieve-moderata. Il controllo del pacemaker eseguito nella stessa data mostrava un buon funzionamento dello stimolatore; all'elettrocardiogramma ritmo atrioguidato indotto bi-ventricolare con durata del QRS di 120 msec (figura 1b).

All'ultimo controllo cardiologico eseguito nel maggio 2010 la paziente permaneva in classe funzionale NYHA I, proseguendo con la terapia medica della dimissione con l'eccezione dei diuretici, sospesi per ipotensione e peggioramento della funzione renale, mentre l'ultimo ecocardiogramma mostrava una stabilità del quadro anatomo-funzionale con frazione di eiezione del ventricolo sinistro intorno al 48%.

In figura 3 è rappresentato l'andamento di FE, diametro telediastolico (DTD) e telesistolico (DTS) prima, a un anno e a tre anni post impianto. È evidente una riduzione del DTD e del DTS nel tempo che va in parallelo ad un incremento della FE.



Discussione

Il caso descritto mette in evidenza l'importante ruolo terapeutico della resincronizzazione cardiaca in pazienti con scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica e blocco di branca sinistro basale. La paziente in studio, sottoposta a stimolazione efficace come dimostrato anche dalla riduzione della durata del QRS sul tracciato post impianto, ha presentato un netto miglioramento clinico e strumentale che si è mantenuto a distanza di 7 anni dall'impianto. Da un punto di vista biomorale, la paziente presentava valori molto elevati di ADM basale e innalzamento di NT-proBNP, un marcatore convenzionale di SC.

Il ruolo dell'ADM in pazienti sottoposti per ragioni cliniche a CRT non è ancora del tutto chiaro. L'ADM, a differenza di altri peptidi natriuretici, ha un'origine multi-tessuto, ma essendo la sua produzione accentuata da stiramento meccanico può riflettere una progressiva dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro^{14,17}. In particolare, nella fase precoce dell'infarto miocardico, le concentrazioni plasmatiche di ADM correlano con la severità dello SC¹⁸ e offrono importanti informazioni prognostiche sul rischio di mortalità anche nella disfunzione ischemica cronica¹⁷. Altri dati suggeriscono che in pazienti con cardiomiopatia non ischemica i livelli plasmatici di ADM correlano con indici di contrattilità ventricolare sinistra come il dp/dt e potrebbero essere considerati come un predittore indipendente di deterioramento della funzione ventricolare sinistra sistolica¹⁵.

Gli alti livelli di ADM sembrano riflettere una aumentata attivazione del sistema neuroormonale che rappresenta un elemento indispensabile per il miglioramento clinico e funzionale post CRT. Di converso, i livelli eccessivamente elevati di NT-proBNP identificerebbero pazienti il cui grado di SC è troppo avanzato per poter essere suscettibile di miglioramento dopo CRT^{10,19}.

Alla luce sia della complessità delle procedure di impianto che dei costi associati all'intervento e al follow-up di questi pazienti, è necessario identificare i migliori parametri clinico-strumentali e biomorali rilevabili in condizioni basali, in grado di predire la risposta al trattamento di resincronizzazione cardiaca. La determinazione dei livelli plasmatici di ADM pre-impianto potrebbe fornire un'informazione aggiuntiva importante, in grado di ridurre l'alta percentuale di pazienti che non rispondono significativamente al trattamento, malgrado l'utilizzo di metodiche strumentali sempre più raffinate e costose per la selezione dei candidati alla terapia elettrica.

Bibliografia

1. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: F45-51.
2. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-9.
3. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-95.
4. Braun MU, Rauwolf T, Zerm T, Schulze M, Schnabel A, Strasser RH. Long term biventricular resynchronization therapy in advanced heart failure: effect on neurohormones. *Heart* 2005; 91: 601-5.
5. Kubanek M, Malek I, Bytesnik J, et al. Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronization therapy predicts clinical improvement at 12 months. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 832-40.
6. Molhoek SG, Bax JJ, Van Erven L, et al. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of response to resynchronization therapy. *Heart* 2004; 90: 97-8.
7. Ricciardi C, Pieragnoli P, Colella A, et al. Role of natriuretic peptides in heart failure patients with special reference on cardiac resynchronization therapy. *Minerva Cardioangiol* 2006; 54: 743-52.
8. Lellouche N, De Diego C, Cesario DA, et al. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 242-6.
9. Pitzalis MV, Iacoviello M, Di Serio F, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide management of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 509-14.
10. Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, et al. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *Eur Heart J* 2007; 28: 1592-7.

11. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-93.
12. Cappola TP, Harsch MR, Jessup M, et al. Predictors of remodeling in the CRT era: influence of mitral regurgitation, BNP, and gender. *J Card Fail* 2006; 12: 182-88.
13. Ishimitsu T, Ono H, Minami J, Matsuoka H. Pathophysiologic and therapeutic implications of adrenomedullin in cardiovascular disorders. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 909-27.
14. Jougasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM, et al. Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest* 1996; 97: 2370-6.
15. Morales MA, Del Ry S, Startari U, Maltinti M, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. Plasma adrenomedullin relation with Doppler derived dP/dt in patients with congestive heart failure. *Clinical Cardiology* 2006; 29: 126-30.
16. Morales MA, Maltinti M, Piacenti M, Turchi S, Giannessi D, Del Ry S. Adrenomedullin plasma levels predict left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 386-72.
17. Miyao Y, Nishikimi T, Goto Y, et al. Increased plasma adrenomedullin levels in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity. *Heart* 1998; 79: 39-44.
18. Katayama T, Nakashima H, Honda Y, Suzuki S, Yano K. Relationship between adrenomedullin and left-ventricular systolic function and mortality in acute myocardial infarction. *Angiology* 2005; 56: 34-52.
19. Berger R, Shankar A, Fruhwald F, et al. Relationships between cardiac resynchronization therapy and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure and markers of cardiac dyssynchrony: an analysis from the Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) study. *Eur Heart J* 2009; 30: 2109-16.