

# Pulmonary Perspectives

Marzo 2004 • Volume 21, No. 1

## Scompenso cardiaco congestizio o BPCO? Il BNP può essere decisivo?

Capita frequentemente che pneumologi, cardiologi e medici del pronto soccorso si trovino al cospetto di pazienti con sintomi acuti di dispnea. Dato che la popolazione geriatrica è cresciuta significativamente e che la prognosi dei pazienti con malattia cardiopolmonare è migliorata, è divenuto sempre più frequente il ricorso a visite di emergenza sia per scompenso cardiaco congestizio (CHF=Congestive Heart Failure) che per riacutizzazioni di broncopatia cronica ostruttiva (COPD=Chronic Obs).

Non è infrequente riscontrare nei pazienti la coesistenza di entrambe le condizioni, e ciò determina una difficoltà nello stabilire le cause dello scompenso. Inoltre, nella popolazione anziana, frequentemente il quadro clinico può essere meno chiaro, particolarmente in quei pazienti che presentano un'insufficienza diastolica piuttosto che sistolica. Sebbene l'anamnesi, l'esame obiettivo e i dati di laboratorio siano utili nel dirigere la diagnostica differenziale, nessuno di questi elementi ha dimostrato di essere sufficientemente sensibile o specifico da rendere definitiva la diagnosi nella maggior parte dei casi. La possibilità di disporre di un esame di laboratorio in grado di distinguere con accuratezza tra un'affezione pneumologica ed una cardiologica sarebbe, dunque, di estrema utilità nell'impostare una terapia valida e costo-efficace.

Negli ultimi venti anni, nuove ed interessanti possibilità si sono sviluppate a seguito della scoperta di peptidi ad attività circolatoria prodotti dalle cellule muscolari cardiache. Finora sono stati identificati il peptide natriuretico atriale (ANP=Atrial Natriuretic Peptide), secreto dal miocardio atriale, il peptide natriuretico cerebrale o di tipo B (BNP=Brain o B-type Natriuretic Peptide), secreto dal miocardio ventricolare ed il peptide natriuretico di tipo C (CNP=C Natriuretic Peptide), secreto

dalle cellule dell'endotelio vascolare (Cowie et al. Eur Heart J 2003; 24:1710). Questi peptidi fanno parte di un sistema ormonale che, in caso di scompenso, determina una riduzione del sovraccarico cardiaco promuovendo la diuresi e la vasodilatazione. Queste sostanze vengono prodotte in risposta ad uno stress emodinamico, nel corso del quale si verifica un sovraccarico di volume e di pressione, che dà luogo a più alti livelli di secrezione. A causa di queste caratteristiche, si è sviluppato notevole interesse nel possibile ruolo di questi peptidi natriuretici nella diagnosi, nel monitoraggio e nella stratificazione del rischio dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca (Collins et al. Ann Emerg Med 2003; 41:532). Questa *Perspectives* si occuperà dell'uso del BNP nel riconoscimento delle cause di dispnea acuta.

## IN QUESTO NUMERO

### Overcoming Limitations to Lung Transplant Donation

Deborah J. Levine, MD, FCCP, and  
Luis F. Angel, MD, FCCP

### Scompenso cardiaco congestizio o BPCO? Il BNP può essere decisivo?

Lisa K. Moores, MD, FCCP

### Compassion Fatigue in Patient Care

Paul A. Selecky, MD, FCCP

### BOARD EDITORIALE

Deborah Shure, MD, Master FCCP, Editor  
Aymarah M. Robles, MD, FCCP, Deputy Editor  
Alice Beal, MD, FCCP  
Antonino Catanzaro, MD, FCCP  
Paul Selecky, MD, FCCP  
Jeanine Wiener-Kronish, MD, FCCP  
Anthony Yim, MD, FCCP

### STAFF EDITORIALE

Pamela Gowrsky, Copy Editor  
Kathy Jewett, Production

Publicazione dell'American College of Chest Physicians • 3300 Dundee Road • Northbrook, IL 60062 • phone 847-498-1400 • fax 847-498-5460  
Web sites: [www.chestnet.org](http://www.chestnet.org) and [www.chestjournal.org](http://www.chestjournal.org)  
Copyright ©2004 American College of Chest Physicians  
Copyright ©2004 per l'Edizione Italiana Midia srl

## Capacità diagnostica del BNP

Molti studi recenti hanno ripetutamente confermato l'utilità del dosaggio del BNP, tenendo conto dei suoi valori normali, nella valutazione dei pazienti con dispnea acuta, con particolare riguardo per quelli affetti da insufficienza cardiaca, anche se esistono ancora sporadiche dispute sui valori soglia. In uno studio sui livelli di BNP in 250 pazienti ricoverati in Pronto Soccorso o in Medicina d'Urgenza per sintomi di dispnea, il valore medio in quelli affetti da CHF era pari a 1.076 pg/mL, mentre era di solo 38 pg/mL nei pazienti senza CHF (Dao et al. J Am Coll Cardiol 2001; 37:379). La concentrazione di BNP pari a 80 pg/mL costituiva un accurato fattore predittivo circa la presenza di CHF; infatti livelli inferiori a tale limite avevano un valore predittivo negativo pari al 98%. In uno studio francese, i livelli di BNP sono stati misurati in 26 pazienti con dispnea appartenenti alla classe III NYHA: 17 di essi erano affetti da BPCO, mentre solo 9 presentavano insufficienza acuta diastolica (Cabanès et al. Chest 2001; 120:2047). I livelli plasmatici di BNP consentivano una netta separazione tra le due popolazioni di pazienti, con una differenza statisticamente significativa tra i pazienti affetti da BPCO (BNP=14 pg/mL) e quelli affetti da CHF (BNP=224 pg/mL). In un altro studio sono stati misurati i livelli di BNP di 321 pazienti con sintomi di dispnea acuta; quelli affetti da CHF (n=134) presentavano livelli significativamente più alti (759 pg/mL) rispetto a quelli nei quali era riconoscibile una patologia respiratoria come causa della dispnea (61 pg/mL) (Morrison et al. J Am Coll Cardiol 2002; 39:202). In particolare, un livello di BNP pari a 94 pg/mL aveva una sensibilità dell'86%, una specificità del 98%, ed un'accuratezza del 91% nel distinguere la CHF da una patologia respiratoria, includendo sotto questa terminologia non solo i pazienti affetti da BPCO, ma anche quelli con asma, bronchite acuta e polmonite. Invece, i pazienti affetti da tubercolosi, neoplasia polmonare ed embolia polmonare acuta, presentavano livelli di BNP rispettivamente pari a 93, 120 e 207 pg/mL. Infine, sono stati pubblicati i risultati del più ampio studio prospettico multinazionale mai

condotto e denominato "*Breathing not Properly*", nel quale sono stati valutati 1.500 pazienti provenienti da 7 Paesi (Maisel et al. N Engl J Med 2002; 347:161). Circa metà dei pazienti aveva una diagnosi di CHF, ed il livello plasmatico medio di BNP era pari a 675 pg/mL, a confronto del livello plasmatico di 110 pg/mL dei soggetti con diagnosi primitiva non cardiologica. Inoltre, nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, in assenza di CHF, il valore medio del livello di BNP era significativamente più basso (350 pg/mL). Utilizzando l'analisi statistica mediante le curve ROC (Receiving Operating Characteristic), è stato possibile identificare un valore di "cut-off" pari a 100 pg/mL, adeguatamente accurato nell'escludere la diagnosi acuta di CHF.

Sebbene in tutti questi studi siano presenti differenze nella popolazione esaminata e nei sottotipi di BNP misurati, è possibile comunque trarne indicazioni comuni. Innanzitutto, la diagnosi di CHF veniva confermata dai dati anamnestici, dall'elevata pressione venosa giugulare, dall'aumento delle dimensioni cardiache e dalla presenza di edema interstiziale alla radiografia del torace. Tuttavia, ognuno di questi fattori, da solo o in combinazione, non si rivela altrettanto accurato quanto il livello plasmatico di BNP nell'identificazione dell'insufficienza ventricolare sinistra. Inoltre, in tutti i quattro studi citati, i livelli di BNP rappresentavano il miglior fattore di predizione indipendente circa la presenza di insufficienza ventricolare sinistra, aumentando il livello di probabilità clinica pre-test per la presenza di una preesistente cardiopatia. È interessante sottolineare come i classici segni clinici associati a malattia polmonare, come la tosse o il respiro sibilante, non avessero alcun potere discriminante significativo (McCullough et al. Circulation 2002; 106:416).

## Applicazioni pratiche

### BNP < 100

Sulla base di questi studi, la diagnosi di CHF acuta sembra altamente improbabile nei

pazienti con livello plasmatico di BNP < 100 pg/mL. Sebbene livelli elevati di BNP siano stati riscontrati in pazienti con ipertensione polmonare e sovraccarico di pressione del ventricolo destro (Ando et al. *Chest* 1996; 110:462; Nagaya et al. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:202), i pazienti affetti da BPCO, ma con valori normali di pressione arteriosa polmonare, mostrano livelli di BNP nella norma, confermando una ragionevole utilità diagnostica del dosaggio. Analogamente, i pazienti con CHF stabile presentano valori normali di BNP anche se i pazienti in trattamento con ACE-inibitori e diuretici possono mostrare livelli inferiori rispetto ai pazienti non trattati (Cowie et al. *Eur Heart J* 2003; 24:1710). Morrison e coll. hanno dimostrato che, anche in quei pazienti nei quali vi era associazione tra BPCO e CHF, il dosaggio del BNP risultava utile nel discriminare la causa di ricovero in pronto soccorso. Nei 65 pazienti che presentavano entrambe le condizioni morbose, il livello di BNP era di 47 pg/mL e 731 pg/mL rispettivamente nei pazienti con BPCO e CHF (Morrison et al. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:202).

### BNP > 500

Viceversa, pazienti con livelli molto elevati di BNP hanno un'elevata probabilità di essere affetti da insufficienza ventricolare sinistra come causa di dispnea. La diagnosi di scompenso cardiaco congestizio diventa sempre più probabile con l'aumentare del livello di BNP. Tuttavia, è necessario sottolineare una possibile nota di cautela: poiché il BNP è secreto dalle fibrocellule muscolari sia del ventricolo destro che sinistro, i pazienti affetti da insufficienza ventricolare destra secondaria a ipertensione polmonare, cuore polmonare o embolia polmonare acuta, potrebbero mostrare livelli plasmatici elevati di BNP (Morrison et al. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:202; Ando et al. *Chest* 1996; 110:462; Nagaya et al. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:202). Inoltre, cause cardiache e polmonari di dispnea acuta potrebbero essere coesistenti in un singolo paziente. Ad esempio, un paziente con un'insufficienza cardiaca cronica compensata potrebbe sviluppare una riacutizzazione di CHF in corso di polmonite.

### BNP 100-500

Di certo, il quadro di presentazione clinica meno chiaro è quello rappresentato dai pazienti con valori di BNP moderatamente elevati. È noto che l'età avanzata, il sesso femminile (Redfield et al. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:976), l'alterata funzionalità renale e condizioni cliniche critiche (McLean et al. *Crit Care Med* 2003; 31:2611) possono condurre ad un aumento dei livelli di BNP. Inoltre, sia i valori normali che quelli di "cut-off" possono variare in dipendenza di uno specifico kit di analisi (Cowie et al. *Eur Heart J* 2003; 24:1710). In definitiva, l'interpretazione dei livelli di BNP andrebbe fatta tenendo in considerazione l'età, il sesso ed il metodo di analisi utilizzato (Redfield et al. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:976).

Maggiormente problematica risulta la valutazione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio cronico che presentino contemporaneamente altre cause di dispnea, così come pure dei pazienti con preesistente patologia respiratoria che sviluppino ipossia o sovraccarico cardiaco destro (Nagaya et al. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:202). In questi pazienti, i livelli di BNP si presenteranno particolarmente elevati, anche se in misura meno consistente che nei pazienti affetti da insufficienza ventricolare sinistra. Fortunatamente, i livelli di BNP presentano il loro massimo valore come test diagnostico in questa zona intermedia di probabilità. McCullough e coll. (McCullough et al. *Circulation* 2002; 106:416), hanno riesaminato i dati provenienti dallo studio multinazionale denominato "*Breathing not Properly*", allo scopo di determinare il livello di BNP in grado di fornire elementi accurati alla diagnosi di scompenso cardiaco congestizio. Questi Autori hanno costruito un nomogramma per la valutazione della probabilità post-test, utilizzando i livelli di BNP, la diagnosi finale effettuata da due cardiologi indipendenti, nonché la "stima" di probabilità clinica di scompenso cardiaco congestizio eseguita dai medici del pronto soccorso e registrata attraverso una scala analogica visuale. Tra queste variabili, il livello di BNP aumentava in modo significativo l'accuratezza diagnostica, e ciò a prescindere dal livello di probabilità pre-test. È importante sottolineare

che, nel gruppo di pazienti con probabilità pre test intermedia, il livello di BNP, unitamente all'uso del nomogramma, consentiva una corretta classificazione del 93% dei pazienti. Tutto ciò conferma la necessità d'interpretare i livelli plasmatici di BNP nel corretto contesto clinico.

## Conclusioni

La determinazione dei livelli plasmatici di BNP diventerà con molta probabilità un mezzo diagnostico estremamente utile nella valutazione dei pazienti con dispnea acuta. L'elevato valore predittivo negativo e l'elevata sensibilità consentirà al medico clinico di escludere la presenza di CHF nei pazienti con livello plasmatico di BNP < 100 pg/mL. Anche se in maniera aspecifica, livelli molto elevati di BNP aumenteranno la probabilità che un'insufficienza ventricolare abbia un ruolo primario nella interpretazione dei sintomi del paziente. Il medico clinico dovrà comunque far ricorso alla propria esperienza e capacità di giudizio nel valutare le probabilità pre test di una sottostante patologia cardiaca. Utilizzando il nomogramma BNP, così come suggerito da McCullough e coll. (McCullough et al. *Circulation* 2002; 106:416), nei casi dubbi sarà possibile escludere o confermare la diagnosi. Infine, in nessun caso il dosaggio del livello plasmatico di BNP potrà in questi pazienti sostituire l'esame ecocardiografico ed ogni altra valutazione cardiologica.

60

Lisa K. Moores, MD, FCCP  
Associate Professor of Medicine  
The Uniformed Services University  
of the Health Sciences  
Bethesda, MD  
Pulmonary and Critical Care Medicine Service  
Walter Reed Army Medical Center  
Washington, DC

Le opinioni o le asserzioni contenute nel presente articolo sono il punto di vista personale dell'autore e non vanno considerate come la posizione ufficiale o l'opinione del Department of the Army o del Department of Defense.

*Il ruolo del BNP nella diagnostica differenziale tra cardiopatie di pneumopatie come causa di dispnea acuta viene ben descritto in questa Prospettiva. Siamo certi che sussisteranno controversie circa l'interpretazione del test. Dubbi maggiori sono stati espressi circa la riproducibilità dei risultati in una popolazione generale a bassa prevalenza di scompenso cardiaco congestizio (in grado cioè di inficiare sia il valore predittivo negativo che la specificità), così come gli elevati livelli che si possono riscontrare in corso di embolia polmonare ed insufficienza ventricolare destra. Nonostante ciò, è evidente che il dosaggio del BNP potrà rappresentare un'utile guida, in aggiunta alla valutazione clinica ed alle appropriate indagini diagnostiche di "imaging", nella diagnosi differenziale dei pazienti affetti da dispnea acuta. Nessun esame potrà mai fornire la certezza assoluta ed ognuno di essi deve essere interpretato nel proprio specifico contesto. Nella corretta interpretazione di queste linee guida, il dosaggio plasmatico del BNP rappresenta indubbiamente uno strumento promettente*

—Editor

PNEUMORAMA offre ai suoi lettori un articolo tratto dal numero di marzo 2004 di *Pulmonary Perspectives*, una pubblicazione trimestrale dell'American College of Chest Physicians.

*Traduzione a cura di Francesco de Blasio.*