

# Quale biomarker per l'ipertensione arteriosa polmonare?

Francesco Iodice

## Premesse di fisiopatologia

La fisiopatologia di tutte le forme di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) – idiopatica, familiare o associata a varie condizioni patologiche (connettiviti, shunts sinistro-destro, ipertensione portale, infezioni da HIV, anoressizzanti, etc.) – presenta caratteristiche comuni: una disfunzione precoce delle cellule endoteliali e muscolari lisce delle arteriole polmonari, cui si associa una proliferazione cellulare mista e una vasocostrizione [1].

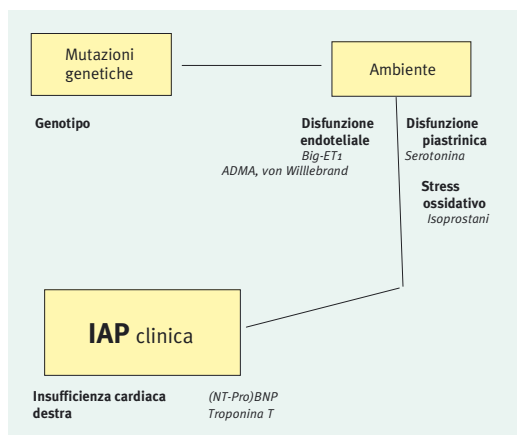
L'IAP si sviluppa nel quadro di un'interazione gene-ambiente. Nei pazienti geneticamente predisposti con mutazione di geni codanti per la famiglia dei recettori *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , a seguito di un fattore

d'aggressione, compare precocemente una disfunzione endoteliale e muscolare liscia che provoca una proliferazione cellulare, associata ad una infiammazione e ad una degenerazione di radicali liberi di  $O_2$  [2,3]. La disfunzione endoteliale è a sua volta un processo precoce ed evolutivo e si associa ad una anomalia funzionale (alterazione del rilascio endoteliale dipendente e aumento della coagulabilità) e strutturale (proliferazione endoteliale non strutturata). A questo punto compare una disfunzione ventricolare destra, conseguenza dell'obliterazione vascolare (Figura 1) [4].

## Interesse dei biomarker

Un biomarker è un parametro misurabile, quantificabile e utilizzabile come indice di stato di salute o di valutazione patologica di una popolazione o di una determinata patologia. I biomarker comprendono principalmente dei parametri *biochimici* (concentrazione di una proteina, di un glucide o di un lipide, attività di un enzima) o *genotipici* (fenotipo genetico specifico). Essi possono arbitrariamente essere divisi in tre categorie:

- 1) **Biomarker di patologia:** sono delle sostanze endogene quantificate a scopo diagnostico e/o prognostico, per una valutazione d'efficacia nel quadro di una determinata patologia o infine possono essere utilizzate come marker intermediari di efficacia di una terapia. Per esempio, la troponina T è un biomarker diagnostico di infarto del miocardio in presenza di un quadro clinico di sindrome coronarica acuta. Gli anticorpi antitopo-isomerasi di tipo I sono dei marcatori prognostici; la loro presenza si associa ad una peggiore



**Figura 1:** Rappresentazione schematica della fisiopatologia dell'ipertensione polmonare (IAP). I fenomeni implicati nella genesi dell'IAP e delle sue complicazioni sono indicati in grassetto. I biomarker corrispondenti che presentano un interesse potenziale sono indicati in corsivo. ADMA: dimetil-arginina asimmetrica; BNP: brain natriuretic peptide. Big-ET1: big endotelina-1. Da: [4].

prognosi nella scleroderma sistemica, con maggiore frequenza di localizzazioni viscerali. L'emoglobina glicosilata è un biomarker di valutazione terapeutica in corso di diabete. Nell'IAP, numerosi biomarker di patologia sono stati presi in considerazione, come vedremo in seguito.

- 2) **Biomarker di suscettibilità:** spesso sono genetici e consentono di valutare la probabilità di verifica di una malattia in un individuo o la sua sensibilità ad un trattamento o ad un'esposizione ambientale. Nell'IAP idiopatica e familiare si verificano mutazioni del gene *bone morphogenetic protein receptor, type II* (BMPR2) che codifica per una sub-unità di recettori della famiglia del TGF- $\beta$ , ma tali biomarker pongono il problema del consiglio genetico, tema che esula dagli intenti di questa nota.
- 3) **Biomarker di esposizione e di risposta:** permettono la scoperta e la quantificazione dell'esposizione interna a degli agenti, farmaci, prodotti chimici..., o le conseguenze di questa esposizione. Vengono soprattutto utilizzati in medicina del lavoro e non hanno nulla in comune con quelli utilizzati nell'IAP.

## Interesse potenziale dei biomarker nell'IAP

### Interesse diagnostico

L'IAP è una patologia la cui diagnosi poggia su dati clinici precisi, corrispondenti ai livelli di pressione misurati con cateterismo cardiaco destro (CCD). L'algoritmo di diagnosi precoce ricorre alla valutazione della dispnea e delle pressioni arteriose polmonari misurate mediante ecocardiografia-doppler. Pertanto, allo stato attuale nessun biomarker riveste interesse in termini di diagnosi dell'IAP.

### Interesse prognostico o di monitoraggio terapeutico

L'IAP è una patologia grave il cui trattamento è basato, secondo i casi, sulla somministrazione di inibitori del calcio, di analoghi della prostaciclina, di antagonisti dell'endotelina o di inibitori delle fosfodiesterasi di tipo V, gli ultimi tre approvati nell'ultimo decennio;

tali farmaci possono essere associati ad anticoagulanti orali, con il ricorso al trapianto polmonare nei casi più severi che non rispondono al trattamento medico [5-7]. La prognosi di questi pazienti riposa su tre elementi:

- 1) Lo studio delle ripercussioni funzionali per la classe funzionale di dispnea New York Heart Association (NYHA);
- 2) Il valore del test di marcia durante 6 minuti;
- 3) I dati emodinamici ottenuti mediante CCD [8].

Per comprendere l'importanza di un biomarker, basta sottolineare che i farmaci più recenti sono stati approvati non perché abbassano la pressione arteriosa media polmonare (PAPm), ma perché migliorano la performance nel test del cammino 6 minuti. Quindi, per monitorare il trattamento non è sempre indispensabile misurare i valori di pressione con CCD, ma potrebbe essere sufficiente seguire la malattia in terapia con un opportuno e valido biomarker che – per essere tale – deve rispondere a differenti criteri:

- criteri tecnici: il dosaggio deve essere standardizzato e non deve essere di costo proibitivo;
- limitare le deviazioni: il marker deve essere indipendente da patologie concomitanti;
- l'interesse prognostico: il marker deve essere associato a criteri di gravità o alla mortalità nel quadro di studi di coorte e il suo interesse deve essere indipendente dai parametri clinici e paraclinici;
- l'utilizzazione di routine: i dati devono essere generalizzabili in una popolazione non selezionata di p. che presentano IAP.

## DA RICORDARE

### Criteri di utilizzazione di un biomarker prognostico in routine

- Criteri tecnici
- Limitare le cause di errore o le deviazioni
- Evidenziazione dell'interesse prognostico indipendente
- Generalizzazione in routine

## Biomarker valutati

Numerosi gruppi di ricerca hanno studiato marker non invasivi capaci di valutare la prognosi di questi pazienti, indipendentemente dai parametri funzionali o emodinamici allo scopo di selezionare meglio i pazienti o di cambiare l'algoritmo di terapia. Benché i dati siano interessanti per la troponina, nessun marker finora risponde ai requisiti richiesti in precedenza.

### DA RICORDARE

#### Biomarker valutati a titolo prognostico nell'IAP

- Biomarker di disfunzione miocardica
- Biomarker di disfunzione endoteliale
- Biomarker di attivazione piastrinica
- Biomarker di stress ossidativo

### Marker di origine miocardica

#### “Brain natriuretic peptide” (BNP) e (NT-pro)BNP

BNP è un piccolo peptide (32 aminoacidi) sintetizzato e secreto principalmente dai miocardiociti, in risposta ad uno stiramento. In circolo, il BNP è separato dal frammento N-terminale del proormone, chiamato (NT-pro)BNP (Figura 2) e che è biologicamente inattivo. La quantificazione dell'(NT-pro)BNP è stata scelta come biomarker dell'insufficienza cardiaca perché ha un'emivita più lunga ed è più stabile del BNP plasmatico; le sue concentrazioni sono elevate in modo specifico nell'insufficienza cardiaca destra e sinistra e sono quantificabili in routine mediante immunofluorescenza. Anche in corso di IAP è stato ricercato un interesse del dosaggio del frammento N terminale proBNP, ma il suo interesse in una utilizzazione di routine non è stata ancora dimostrato [9].

### Troponina

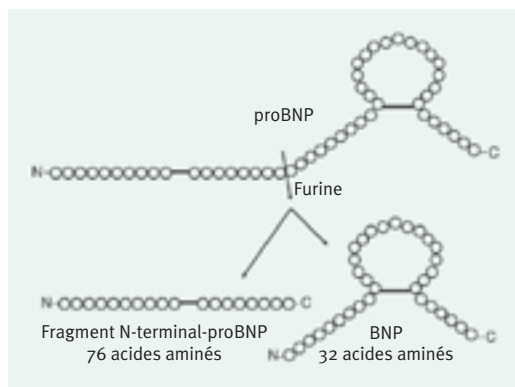
La troponina T è una proteina presente nel muscolo cardiaco e scheletrico. In un soggetto normale questa proteina non è dosabile, ma la sua concentrazione aumenta in caso di lesione dei miocardiociti. Benché si tratti di un marker di necrosi miocardica utilizzato principalmente per la diagnosi e la

prognosi delle sindromi coronariche acute, il suo aumento si verifica anche in caso di lesioni ventricolari destre nel quadro delle patologie polmonari acute. Essa è dosabile di routine con immunofluorescenza. La troponina T cardiaca – allorché è dosabile in una popolazione con IAP – è un marker di mortalità indipendente dai dati del test di marcia durante 6 minuti e dalle resistenze arteriolarie polmonari (RAP). In uno studio su 56 pazienti con ipertensione polmonare la troponina T era dosabile nel 16% dei pazienti; questi dati interessanti provengono però da un solo centro e necessitano dunque di essere confermati [10].

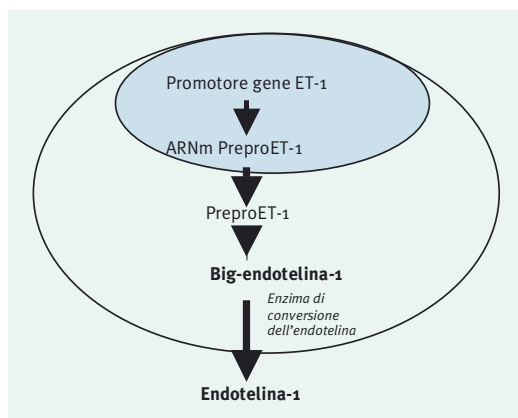
### Marker di origine endoteliale

#### Endotelina-1 e big endotelina-1

L'endotelina-1 è uno dei mediatori di origine endoteliale le cui concentrazioni sono elevate nel plasma o nei tessuti di pazienti affetti da IAP [11]. La sua emivita plasmatica è breve, inferiore a un minuto, mentre quella del suo precursore – la big endotelina-1 – è più prolungata (Figura 3). Nell'IAP le concentrazioni plasmatiche di endotelina-1 e/o di big endotelina-1 sono aumentate e sono correlate ai parametri emodinamici, specie le RAP [11]. Tuttavia, non esistono attualmente studi pubblicati che dimostrino una correlazione con la prognosi.



**Figura 2:** Rappresentazione schematica della divisione del proBNP in due segmenti. Il BNP è la proteina attiva. L'NT-proBNP è il segmento N-terminale del pro-BNP che non presenta alcuna attività biologica conosciuta ma è dotato di lunga emivita e stabilità, caratteristiche che spiegano la sua utilizzazione preferenziale come biomarker.



**Figura 3:** Produzione endoteliale dell'endotelina-1 e del suo presursore, la big-endotelina-1, divisa sotto l'azione principale di un enzima di conversione dell'endotelina. Le due proteine sono quantificabili a livello plasmatico; l'emivita della big-endotelina-1 è più prolungata di quella dell'endotelina-1. ARNm : acido ribonucleico messaggero [Da: 4].

### “dimetilarginina asimmetrica” (ADMA)

L'ADMA è un inibitore endogeno delle NO sintetasi, le cui concentrazioni plasmatiche sono un riflesso di disfunzione endoteliale. Nell'ipertensione polmonare, l'ADMA si è dimostrato un fattore prognostico indipendente in una casistica di 57 pazienti monitorati per 26 mesi [12]. L'ADMA è dosabile con cromatografia liquida.

### Fattore di Willebrand

È una glicoproteina delle cellule endoteliali e le sue concentrazioni plasmatiche si sono rivelate elevate in un piccolo numero di pazienti con IAP, per cui i dati necessitano di essere valutati su una popolazione più numerosa e più specifica.

### Altri biomarker

#### Acido urico

L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido urico riflette una disfunzione del metabolismo ossidativo e si è rivelato un biomarker interessante in un'analisi di sopravvivenza di 102 pazienti con monitoraggio medio di 31 mesi e con un interesse prognostico. Tuttavia, il modello non è stato integrato con i dati del test di marcia, né con i dati delle RAP; inoltre, è

stato realizzato in pazienti gravi, tutti in classe III e IV NYHA. Pertanto, il suo valore prognostico è debole, anche in considerazione dell'impossibilità di determinare valori-soglia [13].

### Isoprostani

Gli isoprostani sono dei metaboliti dell'acido arachidonico e sono dosabili, nelle urine o nel plasma, con lo spettrometro di massa. Benchè questo tipo di marker sia potenzialmente interessante, allo stato non è disponibile alcuno studio prospettico.

### Serotonina

La serotonina è un peptide vasoattivo sintetizzato nelle cellule enterocromaffini intestinali e situate nelle piastrine. Le concentrazioni plasmatiche di serotonina sono elevate nell'IAP, ma non consentono di monitorare la risposta alla terapia [14].

### Noradrenalina

Nei pochi studi eseguiti, la noradrenalina non ha presentato interesse prognostico nell'ipertensione polmonare.

## Conclusioni

I dati attuali concernenti lo studio dei biomarker prognostici o utilizzati a titolo di valutazione terapeutica nei pazienti con IAP non consentono di formulare un *consensus* su un biomarker specifico utilizzabile di routine nell'ipertensione arteriosa polmonare [15]. È necessario che venga effettuato un grande studio di coorti, confrontando in analisi multivariata in un modello di Cox molteplici biomarker, integrandoli con l'insieme dei dati funzionali ed emodinamici predittivi di sopravvivenza.

## Bibliografia essenziale

- [1] Perros F, Humbert M. Physiopathology of primary arterial hypertension. Cellular and molecular aspects. *Presse Med* 2005; 34: 232-42.
- [2] Newman JH, Trembath RC, Morse JA, Grunig E, Loyd JE, Adnot S, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (suppl 12): 33S-39S.

- [3] Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunctions in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-65.
- [4] Cracowski JL, Cracowski C. Interêt de la mesure des biomarqueurs au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 2007, 6-024-A-95.
- [5] Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
- [6] Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 237: 76-81.
- [7] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
- [8] Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.
- [9] Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-60.
- [10] Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8.
- [11] Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-37.
- [12] Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1414-8.
- [13] Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 487-92.
- [14] Kereveur A, Callebert J, Humbert M, Hervè P, Simonneau G, Launay JM et al. High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension. Effect of long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2233-9.
- [15] Peacock A, Naeije R, Galiè N, Reeves JT. End points in pulmonary arterial hypertension: the way forward. *Eur Respir J* 2004; 23: 947-53.

 **INSPIRING RESPIRATORY HEALTH**

**KOKO Legend**  
SPIROMETRO PORTATILE & PNEUMOTACOGRAFO



- DISPLAY TOUCH SCREEN
- MEMORIA DI 6000 TEST

**FACILE  
ACCURATO  
RIPETIBILE**

**ZAN**

**SISTEMA MODULARE PER:**

- SPIROMETRIA
- VOLUMI POLMONARI (Elio, Azoto, CH4)
- DLCO
- PLETISMOGRAFIA
- PROVE DA SFORZO CARDIOPOLMONARI (interpretazione interattiva di Omri Inbar)
- RINOMANOMETRIA
- DOSIMETRO



 **morganitalia**  
strumenti scientifici

Tel. **051.454.200**

Via Gramsci 20 - 40069 San Lazzaro di Savena (BO) - Fax 051.460.247  
[www.morganitalia.com](http://www.morganitalia.com) - [info@morganitalia.com](mailto:info@morganitalia.com)