

NT-proBNP nella diagnosi differenziale di dispnea in pronto soccorso

Monica Mion¹, Massimo Forni¹, Sara Altinier¹, Martina Zaninotto¹, Mara Pastorello², Stefano Rocco², Mario Plebani¹

¹Servizio di Medicina di Laboratorio,

²Servizio di Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliera di Padova, Italia

ABSTRACT

N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the differential diagnosis of dyspnea in an emergency department

The measurement of brain natriuretic peptide (BNP) in blood appears to be a sensitive and specific test for differentiating patient with congestive heart failure (CHF) from primary pulmonary causes of dyspnea in the emergency department (ED). The purpose of our study was to evaluate the clinical utility of the amino terminal fragment of the BNP pro-hormone (NT-proBNP) in the management of patients presenting to ED with dyspnea as main symptom. NT-proBNP was measured with an automated electrochemiluminescent immunoassay (Roche Diagnostics). Sensitivity (SE) and specificity (SP) of NT-proBNP were calculated using peptide concentration results obtained from 23 patients (15 males, 62-92 years+8 females, 66-86 years) with (discharge diagnosis) congestive heart failure (CHF) and 11 patients (4 males, 62-90 years+7 females, 65-92 years) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) recruited at the ED of our hospital during the period 03/07/02-31/12/02. Comparing ED and discharge diagnosis, 4 patients resulted not correctly classified; NT-proBNP measured in these patients resulted in agreement with final diagnosis.

RIASSUNTO

Scopo del lavoro è stato valutare l'utilità clinica dell' NT-pro-BNP (frammento ammino terminale del pro-ormone del peptide natriuretico BNP) nel discriminare la dispnea di origine cardiaca da quella di origine non cardiaca. Nel periodo luglio-dicembre 2002 sono stati selezionati 34 pazienti che si sono presentati al pronto soccorso per dispnea: 23 pazienti (15 maschi, età 62-92 anni e 8 femmine, età 66-86 anni) sono risultati affetti da scompenso cardiaco e 11 (4 maschi, età 62-90 anni, 7 femmine età 65-92 anni) da broncopneumopatia cronica ostruttiva (diagnosi di dimissione). NT-proBNP è stato dosato con un metodo immunometrico a rivelazione elettrochemiluminescente autorizzato (Roche Diagnostics). La migliore Efficacia diagnostica (analisi della curva ROC) si è ottenuta ad una concentrazione pari a 840 ng/L. Per 4 pazienti la diagnosi di ammissione non è stata confermata da successive indagini cliniche e strumentali. Utilizzando come livello decisionale 840 ng/L, questi pazienti sarebbero stati classificati correttamente.

INTRODUZIONE

Il rapido ed accurato inquadramento del paziente che si presenta presso una struttura sanitaria con dispnea acuta quale sintomo principale, continua attualmente a rappresentare una sfida piuttosto impegnativa per il personale sanitario, in particolare per il medico che lavora in un contesto di emergenza-urgenza quale il pronto soccorso (PS).

Infatti, i sintomi e i risultati degli esami clinici e strumentali non sono sufficientemente sensibili e specifici per differenziare in modo semplice ed accurato le cause principali di dispnea acuta: lo scompenso cardiaco congestizio (SC) e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Inoltre, fino ad ora non è stato ancora reso disponibile un test ematico rapido ed accurato in grado di coadiuvare il medico nella diagnosi differenziale tra queste due patologie.

Nelle ultime linee guida, la Società Europea di Cardio-

logia (European Society of Cardiology, ESC) ha incluso la determinazione dei Peptidi Natriuretici Cardiaco (PNC) tra i test da eseguire nella diagnosi di SC (1)

Come conseguenza del progressivo e crescente interesse per la determinazione dei PNC, negli ultimi decenni, metodi già conosciuti e ampiamente consolidati per la determinazione dell'ANP (Atrial Natriuretic Peptide), del BNP (Brain Natriuretic Peptide) e del frammento ammino terminale del pro-ormone dell' ANP (NT-proANP) sono stati rivisitati e migliorati. Nel contempo, sono stati implementati anche nuovi metodi, come quelli per la determinazione del frammento ammino terminale del pro-ormone del BNP (NT-proBNP).

Scopo di questo studio è stato valutare un nuovo metodo recentemente proposto per la misura dell'NT-proBNP. Inizialmente sono state studiate le prestazioni analitiche del metodo, successivamente ne è stata verificata l'efficienza diagnostica nel differenziare lo SC dalla BPCO in PS.

*Lavoro vincitore del premio "Di Jeso" assegnato in occasione di "SIBioC 2003, 35° Congresso Nazionale della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Firenze 14-17 Ottobre 2003

MATERIALI, METODI E POPOLAZIONE STUDIATA

Valutazione analitica

Per verificare le prestazioni in termini di precisione, sono stati impiegati due livelli di materiale di controllo di qualità (QC1, QC2), tre pool forniti dalla ditta (SQ1, SQ2, SQ3), 3 pool di siero ottenuti in laboratorio (S1, S2, S3). Questi ultimi sono stati allestiti dopo prelievo di sangue da pazienti ospedalizzati e monitorati presso l'Unità Coronarica di Terapia Intensiva del nostro ospedale (in collaborazione con la quale è stato condotto lo studio) per una esacerbazione di SC. Precisione nella serie: 21 determinazioni di ogni livello di materiale di controllo di qualità sono state eseguite in un'unica seduta analitica. Precisione tra serie: in 10 differenti occasioni durante un periodo di 6 giorni, (con un massimo di due sedute analitiche al giorno), un'aliquota di ciascun livello di materiale di controllo e di pool, veniva scongelata e analizzata.

Valutazione clinica

Dal 3 luglio al 31 dicembre 2002, 34 pazienti consecutivi presentatisi al PS con dispnea acuta come sintomo principale, sono stati inclusi nello studio clinico. Nessuno di questi pazienti è risultato affetto da alcuna forma di insufficienza renale acuta o cronica. Le loro principali caratteristiche sono elencate in Tabella 1.

Ogni paziente, dopo un breve periodo di riposo in posizione supina (10 minuti), era sottoposto a prelievo di sangue che veniva raccolto in provette senza anticoagulante, conservato a 2-8°C (in queste condizioni la molecola di NT-proBNP è dichiarata stabile dalla ditta fino a 5 giorni), successivamente centrifugato a 4000 rpm per almeno 10 minuti, infine conservato a -70°C fino al momento del dosaggio.

NT-proBNP è stato determinato con un metodo completamente automatizzato che coniuga il principio sandwich con la tecnica ECLIA (ElectroChemiluminescence-ImmunoAssay) (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany). Il metodo presenta un ampio intervallo di misu-

ra (5-35000 ng/L) e una sensibilità funzionale (dal profilo di imprecisione, la concentrazione corrispondente al coefficiente di variazione, CV=20%) di 50 ng/L (dati indicati dal produttore). Il tempo analitico complessivamente richiesto per analizzare un campione è di 18 minuti.

RISULTATI

Valutazione analitica

I coefficienti di variazione (CV%) relativi alle caratteristiche di precisione, sia nello studio "nella serie", sia nello studio "tra serie", sono compresi tra 1.6% e 2.6% (Tabella 2).

Valutazione clinica

I pazienti studiati sono stati classificati utilizzando la diagnosi indicata nel DRG di dimissione (Disease Related Group) e le relative concentrazioni di NT-proBNP sono state rappresentate in Figura 1. Una differenza statisticamente significativa è stata osservata confrontando le concentrazioni di NT-proBNP misurate nei pazienti con SC e con BPCO (Test di Mann-Whitney, $p=0.0001$).

Sulla base delle concentrazioni di NT-proBNP ottenute in questi due gruppi di pazienti, è stata calcolata la curva operativa caratteristica (Curva ROC) al fine di individuare la Sensibilità (SE), la Specificità (SP), il Valore Predittivo Positivo (VPP), il Valore Predittivo Negativo (VPN) e l'Efficienza Diagnostica (ED) corrispondenti alle diverse concentrazioni del peptide. In particolare, le concentrazioni corrispondenti alla migliore SE (=1), alla migliore SP (=1), e alla migliore combinazione di questi due parametri (cut-off), sono elencate in Figura 2.

Adottando la diagnosi indicata nel DRG di dimissione come criterio di classificazione dei pazienti studiati, dal confronto della diagnosi effettuata in PS (in cui il medico non era a conoscenza dei risultati di NT-proBNP) rispetto alla diagnosi di dimissione (DRG), emerge che quattro pazienti non sono stati correttamente classificati in PS. Le concentrazioni di NT-proBNP misurate in questi pazienti sono riportate in tabella Tabella 3.

Tabella 1

Caratteristiche principali della popolazione studiata (*Diagnosi di dimissione)

Intervallo di tempo	3 luglio - 31 dicembre 2002
Numero di pazienti	34
Età (anni), media \pm DS (intervallo)	77 \pm 8(62-92)
maschi, n (%)	19(56)
✓	
SC (Scompenso cardiaco congestizio)*	23(62-92)
Maschi (n), (intervallo di età)	15(62-92)
Femmine (n), (intervallo di età)	8 (66-86)
✓	
BPCO (Broncopneumopatia cronica ostruttiva)*	11(62-92)
Maschi (n), (intervallo di età)	4(62-90)
Femmine (n), (intervallo di età)	7(65-92)

DISCUSSIONE

Valutazione analitica

I coefficienti di variazione (CV%) ottenuti in questo studio, evidenziano soddisfacenti prestazioni in termini di imprecisione. Questa considerazione può essere applicata non solo ai materiali di controllo di qualità (QC), i cui valori coprono un intervallo di concentrazione limitato rispetto all'ampio in-

Tabella 2
Caratteristiche di precisione nella serie (21 replicati) e tra serie (10 replicati) del metodo valutato

Materiale	nella serie		tra le serie	
	media ng/L	CV %	media ng/L	CV %
QC1	227	1,6	232	2,0
QC2	4355	1,6	4381	1,8
SQ1	-	-	425	1,3
SQ2	-	-	1981	2,6
SQ3	-	-	3062	2,1
S1	-	-	893	2,1
S2	-	-	10445	2,6
S3	-	-	12026	2,3

intervallo di misura offerto dal metodo, ma anche ai pool. Tali campioni, in particolare i pool di siero ottenuti in laboratorio (S), grazie alla procedura seguita per allestirli, presentano concentrazioni di NT-proBNP più elevate rispetto a quelle offerte dai materiali di controllo (QC) o dai pool forniti dalla ditta (SQ) e riflettono condizioni patologiche reali e severe.

Valutazione clinica

Le distribuzioni delle concentrazioni di NT-proBNP nei pazienti con SC e nei pazienti con BPCO si estendono su intervalli di concentrazione non completamente separati ma nettamente diversi e distinti (Figura 1). La differenza che risulta dal loro confronto è infatti statisticamente signifi-

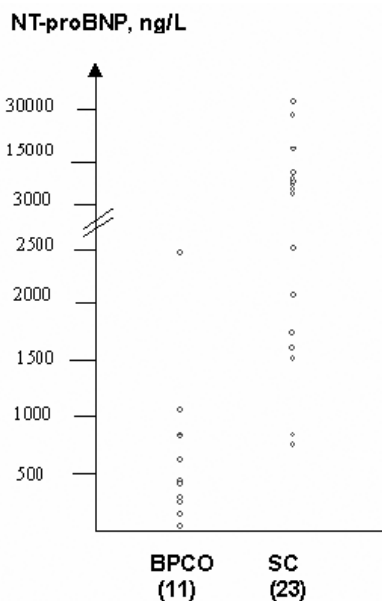
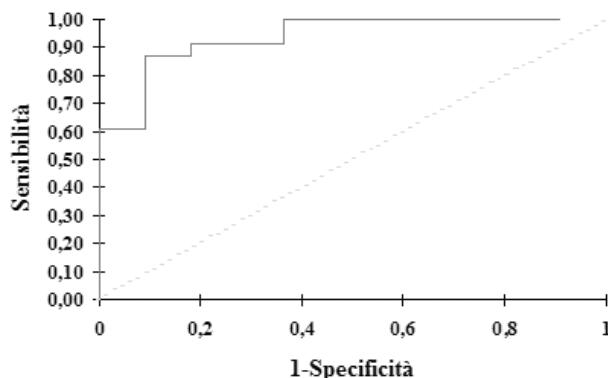


Figura 1
Concentrazioni di NT-proBNP ottenute nei pazienti arruolati nello studio clinico (SC=scompenso cardiaco congestizio; BPCO= broncopneumopatia cronica ostruttiva)



NT-proBNP ng/L	AUC= 0,94		ES =0,04		
	SE	SP	VPP	VPN	ED
630	1,00	0,64	0,85	1,00	0,88
840	0,91	0,82	0,91	0,82	0,88
2510	0,61	1,00	1,00	0,55	0,74

Figura 2
Curva ROC costruita sulla base delle concentrazioni ottenute nei pazienti presentatisi al PS con dispnea acuta (AUC=Area Sotto la Curva; ES=Errore Standard; SE=Sensibilità; SP=Specificità; VPP=Valore Predittivo Positivo; VPN=Valore Predittivo Negativo; ED=Efficienza Diagnostica)

ficativa (test di Mann-Whitney , p=0.0001).

Analisi della curva ROC. Il livello decisionale identificato come la miglior combinazione di SE e di SP, corrisponde alla concentrazione di NT-proBNP di 840 ng/L. Questo cut-off consente di ridurre il numero di pazienti FP (falsi positivi) (conseguentemente, il numero di ospedalizzazioni inappropriate), e quello di pazienti FN (falsi negativi) (pazienti affetti da SC ma non correttamente identificati, con una conseguente mancata applicazione dell'adeguato trattamento terapeutico). Inoltre, questa scelta risulta in accordo con una strategia di razionalizzazione dei costi: lo SC generalmente non è una causa immediata di morte, ma una diagnosi precisa e quanto più possibile precoce rappresenta in ogni caso un beneficio per il paziente, consentendo, tramite l'applicazione del trattamento terapeutico più adeguato, il controllo della sintomatologia (beneficio a breve termine) e il controllo della progressione della malattia (beneficio a lungo termine).

Utilizzando il valore di NT-proBNP ottenuto come cut-off (840 ng/L) per classificare retrospettivamente i pazienti studiati, si evidenzia che tutti i pazienti non correttamente classificati in PS sono risultati correttamente diagnosticati dal test. Infatti, 2 pazienti diagnosticati in PS come affetti da BPCO hanno mostrato concentrazioni di NT-proBNP superiori rispetto al cut-off e sono risultati affetti da SC; 1 paziente diagnosticato in PS come affetto da SC ha evidenziato valori di NT-proBNP inferiori al livello decisionale, in accordo con la

Tabella 3

Valori di NT-proBNP (livello decisionale: 840 ng/L) nei pazienti non correttamente classificati in PS (SC=scompenso cardiaco congestizio; BPCO=broncopneumopatia cronica ostruttiva; EMB=embolia polmonare acuta)

paziente/sexo	Erà (anni)	Diagnosi del PS	Diagnosi di dimissione (DRG)	NT-proBNP (ng/L)
paziente 1/f	85	BPCO	SC	15040
paziente 2/m	90	SC	BPCO	630
paziente 3/m	72	EMB	SC	2390
paziente 4/m	86	BPCO	SC	1610

diagnosi di dimissione di BPCO; in 1 paziente diagnosticato dal medico del PS come probabilmente colpito da embolia polmonare acuta, la concentrazione di NT-proBNP era superiore rispetto al cut-off. Questa osservazione in particolare sottolinea la non assoluta specificità del peptide NT-proBNP per lo SC. Come indicato in un lavoro pubblicato di recente in letteratura (2), sono diverse le condizioni patologiche che, comportando aumento della pressione intracardiaca, inducono un'elevazione dei livelli circolanti di BNP. L'autore suggerisce infatti l'utilizzo del test come indicatore generale di alterata struttura cardiaca piuttosto che come indicatore specifico di sola disfunzione sistolica.

CONCLUSIONI

Il metodo valutato evidenzia soddisfacenti prestazioni in termini di imprecisione.

Offre inoltre interessanti caratteristiche analitiche (ampio intervallo di misura; rapida processazione del cam-

pione) e biochimiche (elevata stabilità in vivo e in vitro; valori ematici non condizionati dalla postura del paziente durante il prelievo).

NT-proBNP differenzia correttamente le due principali cause di dispnea acuta (SC e BPCO) nella popolazione arruolata in PS. Nonostante il numero limitato di pazienti studiati, i nostri dati evidenziano la soddisfacente prestazione del dosaggio di NT-proBNP e suggeriscono il suo possibile utilizzo in PS, proponendolo come un nuovo ed affidabile marcatore biochimico in grado di coadiuvare il medico nel percorso non sempre facile e comunque impegnativo di una diagnosi rapida ed accurata di SC.

BIBLIOGRAFIA

1. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
2. Struthers AD. Introducing a new role for BNP: as a general indicator of cardiac structural disease rather than a specific indicator of systolic dysfunction only. *Heart* 2002;87:97-8.