

# Letteratura in pillole

## **Utilità del BNP in Pediatria**

**Favilli S, Frenos S, Lasagni D, Frenos F, Polini I, Bernini G, Aricò M, Bini RM.**

*The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature.*

**Cardiovasc Med (Hagerstown). 2009 ;10:298-302.**

Il BNP è un ormone cardiaco, secreto dalle cellule del ventricolo in risposta a stress tensivo della parete, da sovraccarico di volume o di pressione.

E' rilasciato in forma di pro-ormone (*pro-BNP*), un peptide di 108 aminoacidi che è successivamente scisso nel peptide attivo (*BNP*) ed un frammento aminoterminale inattivo (*pro-BNP N-terminale*).

Il BNP è un peptide di 32 aminoacidi contenente una struttura ad anello di 17 aminoacidi, comune a tutti i peptidi natriuretici.

Gioca un ruolo importante nella regolazione del tono vascolare e del volume extracellulare.

Induce natriuresi e diuresi

Antagonizza il sistema renina-angiotensina

La misurazione del BNP e del frammento N-terminale è utilizzata con crescente frequenza nell'adulto per diagnosticare un interessamento cardiaco o per prevedere la prognosi in caso di cardiopatia congenita dell'adulto.

I livelli di BNP variano però con l'età, e sono influenzati sia dalle modalità di prelievo che dalla metodica utilizzata.

Il pro-BNP N-terminale ha una emivita più lunga del BNP ed è meno influenzato dal prelievo.

## **Valori in rapporto all'età**

I livelli di BNP sono più elevati alla nascita e diminuiscono rapidamente nei primi giorni di vita, probabilmente per effetto dei cambiamenti della circolazione nel periodo perinatale.

Le concentrazioni di BNP sono inferiori nel bambino rispetto all'adulto. Nella seconda decade i livelli diventano più elevati nelle femmine <sup>1</sup>.

I livelli di pro-BNP N-terminale sono invece più elevati in età pediatrica, e non presentano differenze tra maschi e femmine prima dei 19 anni di età <sup>2</sup>.

---

## DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

Nella sottosezione "dalla letteratura internazionale" della sezione "aggiornamento medici" è possibile scaricare i tre abstract degli articoli più importanti citati nella sintesi presentata dal dott Agostino Nocerino



**BNP nelle insufficienze cardiache**

Il BNP è largamente usato negli adulti con cardiopatie congenite per prevedere la prognosi ed il risultato del trattamento <sup>3 4</sup>

Meno si sa sul suo significato in età pediatrica.

In uno studio su 82 bambini con insufficienza cardiaca ricoverati in Terapia Intensiva, livelli superiori a 760 pg/ml erano correlati ad un più elevato rischio di riammissione o decesso <sup>5</sup>.

In uno studio prospettico su 53 pazienti ambulatoriali con disfunzione sistolica sinistra, livelli superiori a 300 pg/ml sono stati fortemente correlati ad eventi avversi nei successivi 90 giorni; al contrario nel terzo di pazienti con valori normali non si è verificato alcun evento avverso <sup>6</sup>.

In questa popolazione la capacità del test di prevedere eventi avversi è superiore a quella di prevedere una disfunzione ventricolare sinistra.

In due gruppi di bambini con dispnea, il BNP si è dimostrato in grado di discriminare tra cause polmonari e cause respiratorie di dispnea di origine sconosciuta <sup>7 8</sup>, come già riportato negli adulti.

**BNP nelle cardiopatie congenite**

Nei soggetti con cardiopatie congenite (sia in età pediatrica che adulti) il BNP è in grado di discriminare quelli con disfunzione ventricolare, con un cutoff a 40 pg/dl <sup>9</sup>.

In 288 bambini con cardiopatia congenita è stata trovata una forte correlazione tra livelli di BNP e riduzione della funzione ventricolare sinistra; in quelli con shunt sinistro-destro il BNP correla con l'entità dello shunt e con la pressione polmonare. A differenza di quanto osservato negli adulti il BNP non aumenta nella stenosi aortica <sup>10</sup>.

Nella ipertensione polmonare il BNP correla con la classe funzionale <sup>11</sup>, anche se la correlazione con la mortalità è incerta <sup>12</sup>, ed è probabilmente utile nella diagnosi dell'ipertensione polmonare persistente del neonato <sup>13</sup>.

Studi recenti ne hanno suggerito un ruolo nel mantenere la pervietà del dotto arterioso (PDA). Perciò il BNP è stato proposto come mezzo di screening per la PDA nel pretermine <sup>14 15</sup>

**BNP in altre condizioni pediatriche**

Il pro-BNP N-terminale è elevato nei bambini con sepsi; un livello superiore a 11.000 pg/ml fa sospettare una causa cardiogena dello shock <sup>16</sup>

Alterazioni del BNP sono state riferite in varie condizioni:

Cardiomiopatia ipertrofica familiare <sup>17</sup>

Danno cardiaco da antracilina <sup>18</sup>

Malattia di Kawasaki <sup>19</sup>

Iperensione renale <sup>20</sup>

Disturbi respiratori nel sonno <sup>21</sup>

---

Nella sottosezione "dalla letteratura internazionale" della sezione "aggiornamento medici" è possibile scaricare i tre abstract degli articoli più importanti citati nella sintesi presentata dal dott Agostino Nocerino



## Conclusioni

Nell'opinione degli autori, i più promettenti campi di applicazione dei peptidi natriuretici nella pratica clinica sono:

Follow up dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica

Screening della popolazione pediatrica ad alto rischio di sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra

## Bibliografia

- 1) Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart* 2003; 89:875–878.
- 2) Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J, et al. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents and young adults: effects of age and gender. *Pediatr. Cardiol.* 2006; 27:73–77.
- 3) Maeda K, Tsuramoto T, Wada A, Hisanaga Y, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825–832.
- 4) Berger R, Huelsman H, Strecker K, Bojik A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392–2397.
- 5) Tan LH, Jefferies JL, Liang JF, Denfield SW, Dreyer WJ, Mott AR, et al. Concentrations of brain natriuretic peptide in the plasma predicts outcomes of treatment of children with decompensated heart failure admitted to the intensive care unit. *Cardiol Young* 2007; 17:397–406.
- 6) Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, Denfield SW, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 114:1063–1069.
- 7) Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chen LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:341–346.
- 8) Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJJT, Argaman Z, Nir A. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* 2005; 115:1347–1350
- 9) Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 95:474–478.
- 10) Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006; 27:861–866.
- 11) Van Albada ME, Loot FG, Fokkama R, Roofthoof MT, Berger RM. Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Res* 2008; 63:321–327.
- 12) Lammers AE, Hislop AA, Haworth SG. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2008
- 13) Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004; 114:1297–1304.
- 14) Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S, L'Ecuyer T. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol* 2005; 25:709–713.
- 15) Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, Lee JW. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115:255–261.

Nella sottosezione “dalla letteratura internazionale” della sezione “aggiornamento medici” è possibile scaricare i tre abstract degli articoli più importanti citati nella sintesi presentata dal dott Agostino Nocerino



- 16) Fried I, Bar-Oz B, Algur N, Fried E, Gavri S, Yatsiv I, et al. Comparison of N-terminal pro-BNP-type natriuretic peptide levels in critically ill children with sepsis versus acute left ventricular dysfunction. *Pediatrics* 2006;118:e1165–e1168.
- 17) Khan K, Talwar S. Screening for familial hypertrophic cardiomyopathy using brain natriuretic peptide [letter]. *Eur Heart J* 1999; 20:550.
- 18) Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2007; 43:1959–1966
- 19) Kawamura T, Wago M, Kawagushi H, Tahara M, Yuge M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2000; 42:241–248.
- 20) Oana S, Terai M, Tanabe M, Hohno Y, Ohnuma N. Plasma brain natriuretic peptides and renal hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:813–815.
- 21) Kaditis A, Alexopoulos EI, Hatzi F. Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006; 130:1377–1384.

---

Nella sottosezione “dalla letteratura internazionale” della sezione “aggiornamento medici” è possibile scaricare i tre abstract degli articoli più importanti citati nella sintesi presentata dal dott Agostino Nocerino



# Letteratura in pillole

## **SIDS e ALTE: Cause da aggiungere, cause da eliminare**

Diversi studi epidemiologici hanno identificato alcuni fattori epidemiologici (posizione prona nel sonno, fumo in gravidanza, condivisione del letto) e varie alterazioni genetiche che si correlano con la SIDS (mutazioni della sindrome del QT lungo, polimorfismo nella tirosina idrossilasi, variazioni nei trasportatori della serotonina, geni responsabili dei sistemi di controllo del sistema nervoso autonomo). Queste alterazioni genetiche sono però correlabili solo ad una minoranza di eventi, anche se molti autori ritengono che molti casi di SIDS siano causati da alterazioni dei meccanismi di controllo del respiro.

Nell'ultimo numero del Journal of Pediatrics un gruppo di Essen (Germania) riferisce di aver trovato nella metà dei 251 casi di SIDS esaminati, reclutati dal German Study on Sudden Infant Death Syndrome (GeSID), almeno una di tre alterazioni nella regione codificante un canale di scambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (Sodium/proton exchanger 3, NHE3). Questo trasportatore, presente nella regione anterolaterale del bulbo, regola la respirazione nel sonno, e se è sovra-

espresso provoca uno squilibrio respiratorio con successiva apnea, almeno nel ratto.

Se effettivamente una sovraespressione del trasportatore NHE3 fosse responsabile di un numero significativo di casi di morte improvvisa del lattante, ciò potrebbe avere implicazioni terapeutiche, visto che esistono diversi inibitori che potrebbero rappresentare un potenziale trattamento.

La reale importanza di questa alterazione genetica resta però da confermare: benché la differenza sia significativa, almeno una delle tre alterazioni è presente anche nel 30% dei controlli sani.

**Poetsch M. et al. Impact of Sodium/Proton Exchanger 3 Gene Variants on Sudden Infant Death Syndrome. J. Pediatr. 2010; 156:44-8**

Una serie di piccole casistiche ha rilevato una incidenza fino all'8% di infezioni batteriche gravi in lattanti con ALTE, tanto che il Consensus document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003 (Eur J Pediatr. 2004;163:108-115) include l'urinocoltura, l'emocoltura e la coprocoltura tra le procedure standard e la rachicentesi

---

## DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

Il presente lavoro è stato realizzato dal dott. Agostino Nocerino e dalla dott.ssa Ingrid Toller del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Udine



tra quelle più specifiche da considerare in caso di ALTE.

Uno studio da Filadelfia su 198 lattanti con quadro di ALTE (22% dei quali esaminati per infezione batterica grave) non ha trovato però nessun caso di infezione urinaria, batteriemia o meningite.

Gli autori suggeriscono perciò che non vada raccomandata di routine una valutazione completa per escludere infezioni batteriche gravi in caso di ALTE, a meno che non siano presenti segni di infezione, come peraltro si può di fatto evincere anche dagli studi precedenti.

E tra gli studi eventualmente eseguiti per escludere infezioni andrebbe inclusa la ricerca di virus respiratori, visto che 15 lattanti erano positivi e 12 sono stati dimessi con una diagnosi di polmonite

**Mittal MK et al. Serious Bacterial Infections in Infants Who Have Experienced an Apparent Life-Threatening Event. Ann Emerg Med. 2009;54:523-527**

---

Il presente lavoro è stato realizzato dal dott. Agostino Nocerino e dalla dott.ssa Ingrid Toller del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Udine



# Letteratura in pillole

Un articolo su *Pediatrics* proveniente da Houston ci ricorda quello che per molti di noi (soprattutto se non è disponibile in sede di una cardiologia pediatrica) era già abbastanza chiaro: non è affatto facile diagnosticare una insufficienza cardiaca in un bambino, anche per pediatri che operano in centri di terzo livello.

Ma a margine dell'articolo compare un esame che sta prendendo sempre più piede nella diagnostica dell'adulto, ma la cui utilità in età pediatrica è ancora in corso di valutazione: il dosaggio del BNP. Un articolo sul *Journal of the American College of Cardiology* da Seattle, Charlottesville e Portland lo studia in una popolazione pediatrica con un quadro di presentazione suggestivo di insufficienza cardiaca, ottenendo risultati un po' meno soddisfacenti di altri studi precedenti.

## **Insufficienza cardiaca in Pronto Soccorso Pediatrico. Quando pensarci ?**

Molti studi sono stati condotti sull'insufficienza cardiaca nell'adulto, che hanno portato ad una migliore accuratezza diagnostica e a strategie terapeutiche più efficaci. Non altrettanto si può dire per l'insufficienza cardiaca nel bambino, il che può porre seri problemi di riconoscimento e

di gestione al primo ingresso in Pronto Soccorso. Sul numero di novembre di *Pediatrics* è stato pubblicato uno dei primi studi su questo argomento, analizzando una casistica di 4 anni al Pronto Soccorso Pediatrico del Texas Children's Hospital di Houston (2003-2006).

Sono stati identificati 25 bambini con insufficienza cardiaca di nuova comparsa e 32 con esacerbazione di una malattia preesistente, per un totale di 57 casi. Analizzandone il decorso clinico gli autori raccomandano di iniziare al più presto (già in Pronto Soccorso) una terapia con diuretici e con farmaci che riducano l'afterload in caso di ipertensione. Diventa perciò critico il rapido riconoscimento di un quadro non sempre evidente.

Dall'esame dei quadri di presentazione si può rilevare che:

Nella maggior parte dei casi erano presenti sintomi respiratori che potevano far pensare ad una bronchiolite (e questa è una diagnosi differenziale nota), ma anche sintomi gastrointestinali compatibili con una diagnosi di gastroenterite (soprattutto vomito ma anche diarrea o dolore addominale), e questa è una diagnosi differenziale meno chiara (dispnea 78%, nausea o vomito 58%, diarrea 13%).

## DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

Nella sottosezione "dalla letteratura internazionale" della sezione "aggiornamento medici" è possibile scaricare i tre abstract degli articoli più importanti citati nella sintesi presentata dal dott Agostino Nocerino





E infatti nel 26% dei casi i medici del Pronto Soccorso avevano eseguito un bolo di liquidi, prima di somministrare un diuretico (quando evidentemente la diagnosi era diventata chiara)

Ad allarmare di più, una SatO<sub>2</sub> <98% era presente solo nel 23% dei casi, un “*capillary refill*” >2 secondi nel 28%, una distensione delle giugulari nel 10%, una ipotensione nel 9% (più frequente l’ipertensione, presente in un terzo dei pazienti).

Più comuni l’epatomegalia (65%), la tachicardia (54%) ed il ritmo di galoppo (comunque identificato solo nel 49%).

Un segno interessante è la sensazione che il bambino sia freddo al tatto (39%)

Non ci sono differenze nella presentazione delle insufficienze cardiache di nuova insorgenza rispetto alle esacerbazioni di malattie preesistenti.

La radiografia del torace identifica quasi sempre una cardiomegalia, ma solo nella metà dei casi sono presenti segni di iperafflusso polmonare o di edema alveolare.

L’esame di laboratorio più utile è la misurazione del *BNP (B-type Natriuretic Peptide)*, che è marcatamente elevato con valori circa doppi rispetto agli adulti con insufficienza cardiaca.

Macicek SM et al. *Acute Heart Failure Syndromes in the Pediatric Emergency Department*. *Pediatrics* 2009;124,e898-e904

## **BNP. Quanto è utile per riconoscere una insufficienza cardiaca ?**

Di fronte alla difficoltà di diagnosticare alcune insufficienze cardiache, e alla scarsa affidabilità della saturimetria o della radiografia del torace, e alla impossibilità in alcuni centri poter contare su un cardiologo pediatra, appare evidente la necessità di identificare nuovi mezzi diagnostici. Il BNP è un ormone secreto dagli atri e dai ventricoli che entra nella complessa regolazione del volume ematico circolante, e la sua concentrazione aumenta in caso di stress di parete. La sua utilità nell’insufficienza cardiaca dell’adulto è chiara, ma la sua accuratezza nel bambino non è stata ancora esaminata in maniera rigorosa. In un lavoro pubblicato nel numero di ottobre *del Journal of the American College of Cardiology* è stata analizzata l’utilità diagnostica del BNP in 100 soggetti in età pediatrica con sintomi attribuibili a cardiopatia (dispnea, deficit di crescita, ipotensione, edema...), 62 dei quali ne sono risultati effettivamente affetti. I risultati possono essere così riassunti:

Il valore mediano del BNP nei neonati senza cardiopatia era 96 pg/ml (134±130 pg/ml), ma scendeva a 22 pg/ml nelle altre fasce d’età (66±96 pg/ml)

Nei soggetti con cardiopatia il valore mediano del BNP era circa 5 volte superiore.

Il valore del BNP era più elevato nei soggetti con difetti anatomici rispetto a quelli con

Nella sottosezione “dalla letteratura internazionale” della sezione “aggiornamento medici” è possibile scaricare i tre abstract degli articoli più importanti citati nella sintesi presentata dal dott Agostino Nocerino





cardiopatie di altra natura scendeva a 22 pg/ml nelle altre fasce d'età (66±96 pg/ml)

Nei soggetti con cardiopatia il valore mediano del BNP era circa 5 volte superiore.

Il valore del BNP era più elevato nei soggetti con difetti anatomici rispetto a quelli con cardiopatie di altra natura.

Benché le differenze siano significative, esiste però una certa sovrapposizione:

Neonato: con un valore soglia ottimale a 170 pg/ml la sensibilità è del 94% ma la specificità solo del 73%

Altre età: con un valore soglia ottimale a 41 pg/ml la sensibilità è dell'87% e la specificità del 70%

Il lavoro non tenta di identificare altri valori soglia. Comunque in base ai grafici presentati per valori superiori a 600 pg/ml nel neonato e a 400 pg/ml nelle altre età la probabilità di non trovarsi di fronte ad una cardiopatia è molto bassa.

Analogamente per valori inferiori a 100 pg/ml nel neonato la probabilità di cardiopatia appare remota; non sono invece identificabili limiti inferiori nelle altre fasce di età.

Questi risultati sono meno soddisfacenti di quelli pubblicati nel giugno del 2008 su *Pediatrics* (*Pediatrics* 2008;121,e1484-e1488), dove non c'era alcuna sovrapposizione con il gruppo controllo, ma sono probabilmente più realistici, perché nel precedente lavoro i controlli erano

sostanzialmente sani ed i cardiopatici erano ricoverati in Terapia Intensiva, e perciò c'era una più marcata differenza clinica tra i due gruppi.

Law YM et al; *Accuracy of Plasma B-Type Natriuretic Peptide to Diagnose Significant Cardiovascular Disease in Children.: The Better Not Pout Children! Study* *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54, 1467-1475

**Per un approfondimento prosegui con l' allegato 2**

---

Nella sottosezione "dalla letteratura internazionale" della sezione "aggiornamento medici" è possibile scaricare i tre abstract degli articoli più importanti citati nella sintesi presentata dal dott Agostino Nocerino

