

AMILOIDOSI AL
LE VARIAZIONI DEI PEPTIDI NATRIURETICI
NELL'INSUFFICIENZA RENALE

GRUPPO DI STUDIO MIELOMA MULTIPLO
RETE ONCOLOGICA

27/06/2019

Dott. Luca Besso

Direttore SC Nefrologia e Dialisi

AO S. Croce e Carle Cuneo

Cosa sono il BNP e l'NT-PRO BNP

- PEPTIDI NATRIURETICI
- MARKER DI DISFUNZIONE MIOCARDICA
- NT-PRO BNP E' IL PRECURSORE DEL BNP
- ORIGINARIAMENTE BNP = BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE, ORA PEPTIDE NATRIURETICO DI TIPO B
- PRODOTTI DALLE CELLULE MIOCARDICHE VENTRICOLARI
- NT-PRO BNP 76 AMINOACIDI, BIOLOGICAMENTE INATTIVO, EMIVITA 60-120 MINUTI
- BNP 32 AMINOACIDI, MOLECOLA ATTIVA, EMIVITA 20 MINUTI

BNP ED NT-PROBNP

- LO STRESS DEI CARDIOMIOCITI LEGATO A ISCHEMIA E SOVRACCARICO E' LO STIMOLO ALLA PRODUZIONE E AL RILASCIO DI NT-PRO BNP → BNP
- AZIONE SIMILE ALL' ANP, IL PEPTIDE NATRIURETICO ATRIALE, CHE TUTTAVIA, AVENDO UN'EMIVITA ANCORA PIU' BREVE, E' MENO UTILIZZABILE PER I TEST DIAGNOSTICI. L'AZIONE DEL BNP E' MEDIATA DAI RECETTORI DELL'ANP.
- I DUE PEPTIDI NATRIURETICI VENGONO RILASCIATI IN CONCENTRAZIONI EQUIMOLARI.
- AZIONI: RESISTENZE VASCOLARI E PVC NATRIURESIS PER RIASSORBIMENTO RENALE DI

SODIO



ALTRI FATTORI CHE INFLUENZANO I PEPTIDI NATRIURETICI

- ETA'
- IPERTENSIONE
- ANEMIA
- GENERE
- OBESITA'
- **FUNZIONE RENALE**

DIFFERENTE METABOLISMO DEI PEPTIDI NATRIURETICI

BNP:

- UNA QUOTA SI LEGA AI RECETTORI ALLO SCOPO DELLA PROPAGAZIONE DEL SEGNALE
- UNA QUOTA VIENE INATTIVATA DALLE ENDOPEPTIDASI NEUTRE DEL TUBULO PROSSIMALE, DEL S.N.C. E DELL'ENDOTELIO VASCOLARE
- UNA QUOTA VIENE ESCRETA NELLE URINE IN FORMA ATTIVA

NT-PRO BNP

- VIA DI ELIMINAZIONE ESCLUSIVA NELLE URINE

BNP ED NT-PRO BNP NELL'INSUFFICIENZA RENALE

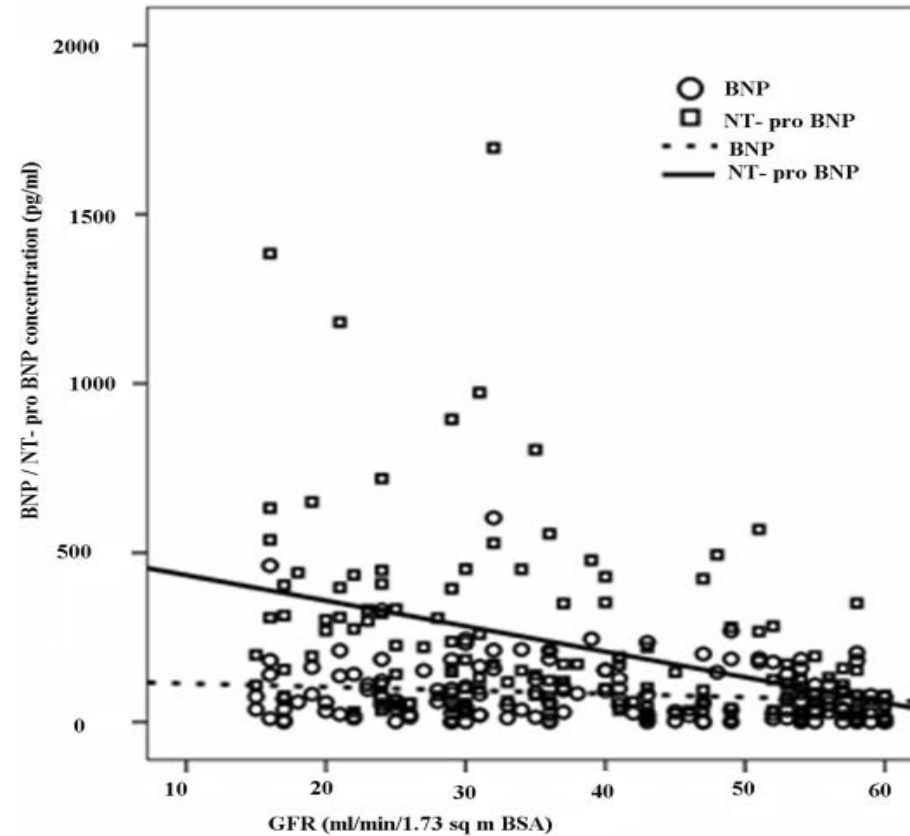
(Tagore R. et Al., cJASN 3: 1644-51, 2008)

- BISOGNA CONSIDERARE CHE NEGLI STADI DI I.R.C. III e IV, LA POPOLAZIONE HA DI PER SE' UN RISCHIO DI PATOLOGIA CARDIACA E QUINDI DI VALORI ALTERATI IN PARTENZA
- PER LIVELLI DECRESCENTI DI FUNZIONALITA' RENALE L'NT-PRO BNP AUMENTA, MENTRE IL BNP RIMANE SOSTANZIALMENTE STABILE
- IL BNP RISENTE PIU' DI FATTORI LEGATI AL CUORE (STRESS PARIETALE TELEDIASTOLICO DEL VENTRICOLO SINISTRO, DEFORMAZIONE REGIONALE MIOCARDICA, DISTENSIONE VENTRICOLARE DESTRA)

BNP ED NT-PRO BNP NELL'INSUFFICIENZA RENALE

(Tagore R. et Al., cJASN 3: 1644-51, 2008)

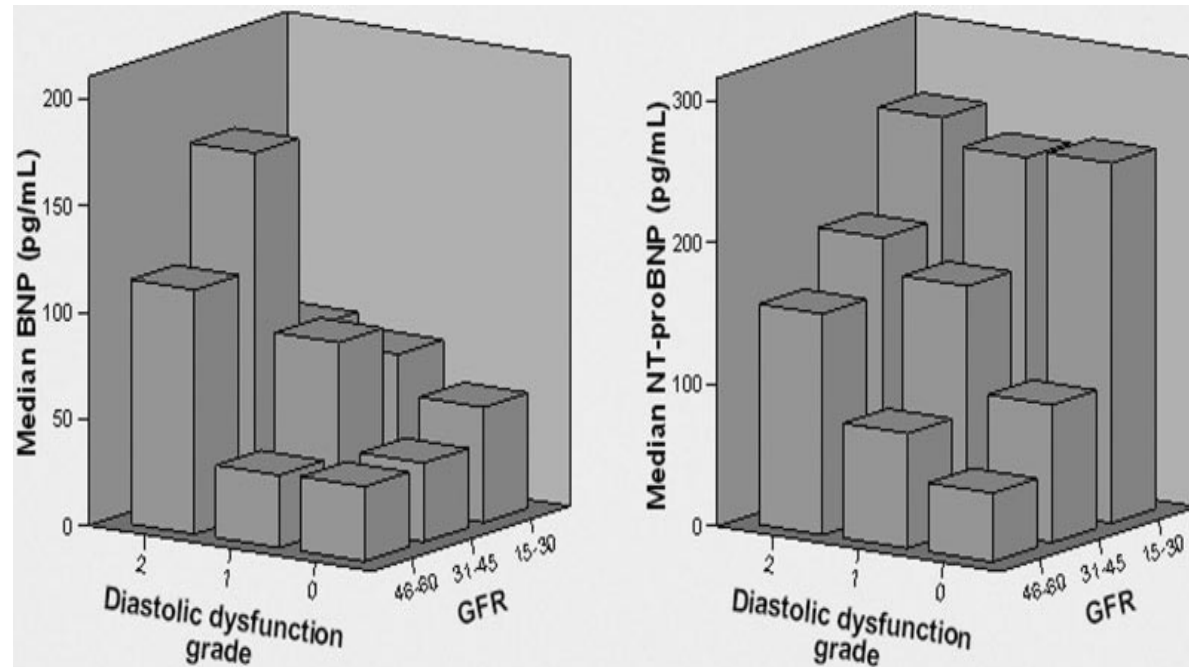
Figure 1. Scatter plot of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP) concentrations in relation to MDRD-estimated glomerular filtration rate (GFR). Lines of best linear fit are shown.



BNP ED NT-PRO BNP NELL'INSUFFICIENZA RENALE

(Tagore R. et Al., cJASN 3: 1644-51, 2008)

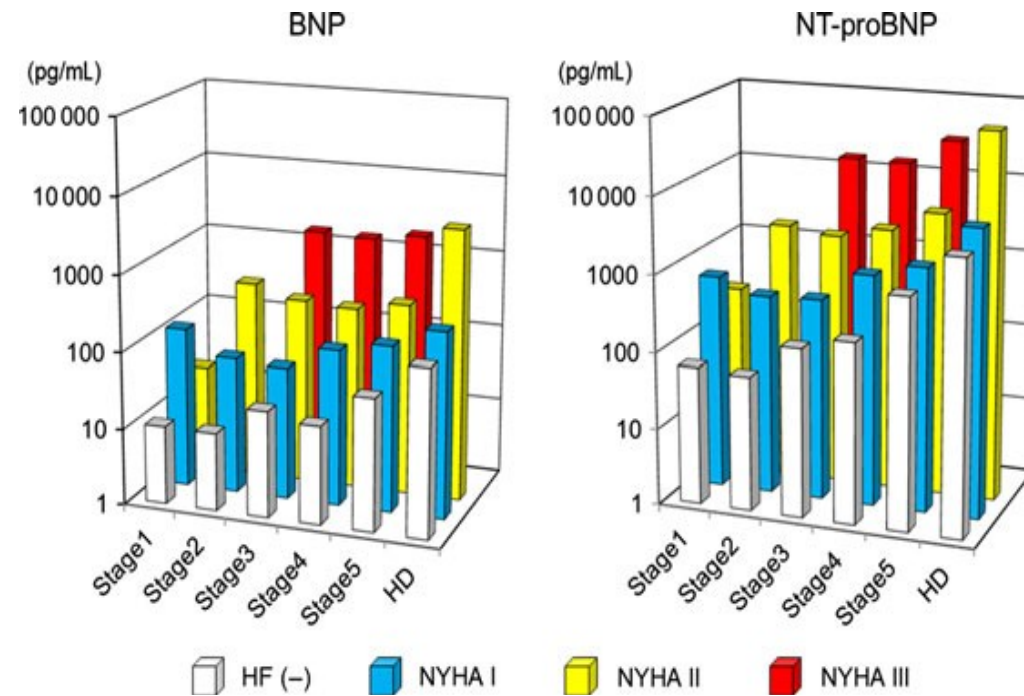
Figure 2. Three-dimensional bar graphs of median levels of B-type natriuretic peptide (BNP, left panel) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP, right panel) versus glomerular filtration rate (GFR, expressed in ml/min per 1.73 m²) and diastolic dysfunction grade.



BNP ED NT-PRO BNP NELL'INSUFFICIENZA RENALE

(Takase H., Dohi Y., Eur J Clin Invest 2014; 44 (3): 303–308)

Figure 1 Bar graphs showing BNP (left) and NT-proBNP levels (right) in patients stratified by kidney function and New York Heart Association (NYHA) class. Stage 1, estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 90 mL/min/1.73 m²; Stage 2, $90 > \text{eGFR} \geq 60$ mL/min/1.73 m²; Stage 3, $60 > \text{eGFR} \geq 30$ mL/min/1.73 m²; Stage 4, $30 > \text{eGFR} \geq 15$ mL/min/1.73 m²; and Stage 5, $\text{eGFR} < 15$ mL/min/1.73 m², HD, patients on haemodialysis; BNP, B-type natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal proBNP.



I PEPTIDI NATRIURETICI E L'AMILOIDOSI AL

Circulation 2003;107:2440–2445 Palladini G. et al.:

- NT-PRO BNP E' UN MARKER SENSIBILE DI INTERESSAMENTO MIOCARDICO NELL'AMILOIDOSI AL
- HA SIGNIFICATO PROGNOSTICO
- E' UN MARKER AFFIDABILE DI RISPOSTA O PROGRESSIONE CARDIACA DOPO CHEMIOTERAPIA
- TUTTAVIA RATIO NT-PRO BNP/BNP AUMENTA IN CORSO DI RIDUZIONE DEL FILTRATO GLOMERULARE
- IL BNP ERA STATO CONSIDERATO, PER RIDUZIONI SIGNIFICATIVE DEL FILTRATO, UN MARKER PIU' APPROPRIATO ANCHE NELLE FORME NON AMILOIDOTICHE

PALLADINI G. ... MERLINI G.: Am. J. Hematol. 87:465–471 2012
Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and
renal failure

- VALUTAZIONE DELLA RILEVANZA PROGNOSTICA DEI PEPTIDI NATRIURETICI IN AMILOIDOSI AL E GRADI DIFFERENTI DI INSUFFICIENZA RENALE
- 248 PZ. SENZA MALATTIA CARDIACA NON AMILOIDOTICA PREESISTENTE
- TUTTE LE DIAGNOSI CON BIOPSIA
- 3 GRUPPI:
 - 1) e-GFR (MDRD) > 60 ml/min/1.73 mq
 - 2) e-GFR < 60 > 15 ml/min/1.73 mq
 - 3) e-GFR < 15 ml/min/1.73 mq

PALLADINI G. ... MERLINI G.: Am. J. Hematol. 87:465–471 2012
Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and
renal failure

- GRUPPO 1) 109 PZ
- GRUPPO 2) 77 PZ
- GRUPPO 3) 62 PZ

- NT-PRO BNP VALORI NORMALI LIMITE PER ETA' <50 aa
 - 88 ng/L MASCHI
 - 153 ng/L FEMMINE
- NT-PRO BNP ETA' > 50 aa
 - 227 ng/L MASCHI
 - 334 ng/L FEMMINE
- BNP VALORI NORMALI LIMITE, NON FASCE DI ETA' O DIFFERENZE DI GENERE
 - 100 ng/L

PALLADINI G. ... MERLINI G.: Am. J. Hematol. 87:465–471 2012
Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and
renal failure

- NON DIFFERENZE IN FREQUENZA E SEVERITA' DEL COINVOLGIMENTO CARDIACO NEI TRE GRUPPI
- NEL GRUPPO 3) VALORI PIU' ELEVATI E RATIO NT-PRO BNP/BNP PIU' ALTA (l'NT-PRO BNP sale di più in stadi avanzati di insufficienza renale)
- CRITERIO DI INTERESSAMENTO AMILOIDOTICO CARDIACO: ISPESSIMENTO PARETE VENTRICOLARE SINISTRA >12 mm IN ASSENZA DI ALTRE CAUSE CARDIACHE

PALLADINI G. ... MERLINI G.: Am. J. Hematol. 87:465–471 2012
Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and
renal failure

1. PERCHE' NT-PRO BNP E' MARKER PIU' AFFIDABILE NELL'AMILOIDOSI AL
 - NESSUN PAZIENTE CON CRITERIO ECOCARDIOGRAFICO DI MALATTIA AMILOIDOTICA CARDIACA AVEVA NT-PRO BNP NORMALE
 - INVECE IL 17% DEI PAZIENTI CON COINVOLGIMENTO CARDIACO AVEVA BNP NORMALE
2. L'INCREMENTO DEL LIVELLO DEI PEPTIDI NATRIURETICI NEL GRUPPO 3) DIPENDE DAL GRADO DI INSUFFICIENZA RENALE
 - I PAZIENTI SENZA COINVOLGIMENTO CARDIACO NEL GRUPPO 3) AVEVANO LIVELLI SIGNIFICATIVAMENTE PIU' ELEVATI DI QUELLI DEL GRUPPO 1) E 2)
3. I PAZIENTI CON COINVOLGIMENTO CARDIACO IN OGNUNO DEI TRE GRUPPI AVEVANO CONCENTRAZIONI DI NT-PRO BNP SIGNIFICATIVAMENTE PIU' ELEVATE DI NT-PRO BNP RISPETTO A QUELLI SENZA COINVOLGIMENTO

PALLADINI G. ... MERLINI G.: Am. J. Hematol. 87:465–471 2012
Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and
renal failure

IDENTIFICARE IL COINVOLGIMENTO CARDIACO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE

- NT-PRO BNP

- NECESSARIO MAGGIORE CUT-OFF

- GRUPPO 1): 332 ng/L

- GRUPPO 2): 543 ng/L

- GRUPPO 3): 2642 ng/L

- BNP

- GRUPPO 1) E GRUPPO 2): VALORI UGUALI, 73 E 78 ng/L → AL DI SOTTO DEL LIMITE NORMALE

- GRUPPO 3): 221 ng/L

NON DIFFERENZE TRA TRATTATI E NON TRATTATI

PALLADINI G. ... MERLINI G.: Am. J. Hematol. 87:465–471 2012
Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and
renal failure

CUT-OFF PROGNOSTICI PER I PAZIENTI CON COINVOLGIMENTO CARDIACO

I PAZIENTI CON VALORI SUPERIORI AI LIMITI INDIVIDUATI AVEVANO UNA MAGGIORE
PROBABILITA' DI EVOLUZIONE SFAVOREVOLE

	BNP	NT-PRO BNP
GRUPPO 1)	185 ng/L	1149 ng/L
GRUPPO 2)	225 ng/L	4994 ng/L
GRUPPO 3)	509 g/L	4409 ng/L

CONCLUSIONI 1

- LA CONCENTRAZIONE DEI PEPTIDI NATRIURETICI NEI PAZIENTI CON AMILOIDOSI AL DIPENDE SIA DAL COINVOLGIMENTO CARDIACO, SIA DALL'INSUFFICIENZA RENALE
- LO STESSO VALORE IN SOGGETTI DIVERSI PUO' AVERE IMPLICANZE DIVERSE
- LA RIDUZIONE DEL FILTRATO, DEFINITO COME e-GFR, HA UN IMPATTO MAGGIORE SULL'NT-PRO BNP RISPETTO AL BNP
- A PARITA' DI NT-PRO BNP SOPRAVVIVONO DI PIU' I PAZIENTI CHE HANNO AUMENTO DEL VALORE DOVUTO SOLO ALL'INSUFFICIENZA RENALE
- SOLO L'NT-PRO BNP AVEVA UN VALORE SUPERIORE AL RANGE DI RIFERIMENTO NEL 100% DEI PAZIENTI CON COINVOLGIMENTO ECOCARDIOGRAFICO
- IL BNP, NEL 17% DEI CASI DI COINVOLGIMENTO ERA NEI LIMITI FISIOLGICI. QUESTI PAZIENTI AVEVANO UNA SOPRAVVIVENZA SIGNIFICATIVAMENTE INFERIORE RISPETTO A QUELLI SENZA COINVOLGIMENTO ECOCARDIOGRAFICO

CONCLUSIONI 2

- IL COINVOLGIMENTO CARDIACO PUO' ESSERE ESCLUSO SE NT-PRO BNP < 332 ng/L
- NEI PAZIENTI CON e-GFR < 15 ml/min/1.73 mq L'NT-PRO BNP ANDREBBE UTILIZZATO CON GRANDE ATTENZIONE COME MARKER PROGNOSTICO, MENTRE IL BNP SAREBBE UNA MIGLIORE OPZIONE SOLO A QUEI LIVELLI
- NEI SOGGETTI CHE PRESENTANO VARIAZIONI DELLA FUNZIONE RENALE E SONO IN TRATTAMENTO, PUO' DIVENTARE MOLTO COMPLESSA LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA