Il significato dei marker di necrosi dopo PCI

Alessandro Fontanelli, Luigi La Vecchia

U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Bortolo di Vicenza

Introduzione

Le procedure percutanee coronariche (PCI) comportano incrementi relativamente frequenti dei marker biochimici di necrosi (dal 5% al 30%)[1-3]. Il significato clinico di tale riscontro è ancora non del tutto definito e contrasta con il significato prognostico ormai accertato dell'aumento spontaneo dei marker in corso di una sindrome coronarica acuta (SCA). In particolare è per gli incrementi limitati dei marcatori che si riscontra la maggior discrepanza dato per certo che anche gli infarti spontanei di piccole dimensioni influenzano negativamente la prognosi.

Studi retrospettivi[4] hanno dimostrato come, dopo una PCI, esista una buona correlazione solo tra livelli post procedurali elevati di Creatinkinasi (CK) o del suo isoenzima CK-MB e gli eventi nel *follow up*, ma ben più incerta è la correlazione esistente per modesti livelli dei marker: questi si accompagnano spesso al successo procedurale e all'assenza di sintomi correlati. Peraltro, a conferma della non univocità dei dati disponibili, l'ampia revisione di Akkerhuis *et al.*[5] riferita agli studi GUSTO IV ACS, PURSUIT, EPIC, EPILOG, CAPTURE e IMPACT ha evidenziato come la percentuale di mortalità a 6 mesi, dopo eventi spontanei o dopo PCI caratterizzati da modesti incrementi dei marker, sia più elevata nel primo gruppo, ma gli incrementi relativi nel tempo siano sostanzialmente analoghi.

Scopo di questa presentazione è l'interpretazione dei nuovi dati forniti dalla letteratura sul significato dell'incremento dei marker di necrosi dopo PCI.

Come considerare la positività dei marker dopo PCI?

La diversa sensibilità dei marker di necrosi comporta che essi, dopo PCI, divengano positivi in percentuali diverse: nel 10-25% il CK-MB e nel 20-40% la troponina T o I.

Le task force dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association nell'anno 2001 hanno definito che un incremento, dopo PCI, del CK-MB pari a tre volte il limite massimo di normalità debba essere considerato a tutti gli effetti un infarto miocardico acuto (IMA) qualora siano presenti o una occlusione iatrogena di un vaso principale o di un ramo collaterale oppure sia evidente un flusso coronarico non ottimale (TIMI 1-2).

Nella maggior parte degli studi gli autori considerano significativo un incremento della troponina pari ad almeno 3 volte il valore massimo di normalità.

In fase acuta di malattia, in presenza quindi di un valore basale già elevato di CK-MB o di Troponina T o I, la maggior parte degli autori[6] considera significativo l'incremento post procedurale pari ad almeno il 50%.

Fattori predisponenti al rilascio enzimatico

Kini *et al.*[7] hanno rilevato come in 1675 pazienti sottoposti a PCI il rilascio enzimatico fosse correlato ad una serie di condizioni cliniche caratterizate da età avanzata, pregresso IMA, pregresso bypass aorto-coronarico, ipercolesterolemia, insufficienza renale cronica, aterosclerosi sistemica e all'insuccesso procedurale.

Sempre Kini ha evidenziato come la malattia diffusa, le procedure multivasali e le caratteristiche di instabilità di placca giudicate angiograficamente si correlino fortemente con la probabilità di rilascio enzimatico postprocedurale. La tecnica utilizzata (semplice dilatazione con palloncino, impianto o meno di stent, aterectomia, rotablazione ecc.) si correla con il rilascio dei marker secondo una logica per la quale maggiore è l'ingombro meccanico del *device* utilizzato e maggiore è il livello dei marker. La stessa durata totale dei gonfiaggi del palloncino e quindi di occlusione del vaso trattato si correla all'elevazione dei marker divenendo particolarmente frequente oltre i 300 secondi.

Sotto il profilo angiografico si correlano in modo crescente al rilascio enzimatico i seguenti riscontri: la dissezione intimale, la evidenza di trombi, l'occlusione di collaterali, il flusso finale non ottimale, l'embolizzazione distale e la chiusura completa del ramo principale al termine della procedura. Sostanzialmente, oltre al successo procedurale, è il carico totale di placca (*plaque burden*) che gioca un ruolo fondamentale, specie se associato alla instabilità di placca caratteristica delle fasi acute di malattia.

Ne consegue che le procedure elettive coronate da elevate percentuali di successo angiografico, ancorché complesse e multivasali, possiedono i presupposti per un limitato numero di incrementi patologici dei marker di necrosi. Lo studio più recente, lo ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study)[8], che può essere considerato il prototipo aggiornato dello studio multicentrico di rivascolarizzazione percutanea elettiva completa in pazienti multivascolari, ha comportato un

Corrispondenza a: Dott. Alessandro Fontanelli, Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale San Bortolo, Via Rodolfi 37, 36100, Vicenza.
Tel. 0444.753214 - e.mail: fontanelli.cardiovi@ulssvicenza.it

incremento significativo (5 x il limite massimo del laboratorio) del CK-MB nel 1.5% dei pazienti. Sono stati impiantati regolarmente gli *stent* medicati e sono state trattate mediamente 3.2 lesioni coronariche per paziente. Tale dato assume grande rilevanza in quanto specchio fedele del mondo reale trattandosi di una popolazione di 607 pazienti con malattia diabetica nel 30% dei casi e con insufficienza renale nel 16%. Il successo procedurale è stato pari al 98 %.

Impatto prognostico dell'elevazione dei marker dopo PCI

L'interrogativo principale è se il rilascio di enzimi dopo PCI sia di per sé la causa della prognosi peggiore o se sia il marker di una maggiore instabilità coronarica .

La microembolizzazione determinata sia dalla tromboembolia che dalla ateroembolia può compromettere i circoli collaterali e la funzione del microcircolo causando ischemia. Questa si può tradurre in microinfarti predisponenti a eventi aritmici da rientro.

Le cause di decesso nel *follow up* sono legate, oltre all'evento improvviso da aritmia, alla successiva necessità di rivascolarizzazione e alla recidiva di IMA.

Limiti degli studi disponibili

La maggior parte degli studi disponibili sono retrospettivi o costituiscono delle analisi *post-hoc*, spesso il campione è insufficiente e la durata del *follow up* è inadeguata. Solo di recente si sono conclusi studi prospettici riferiti a dimensioni di popolazione adeguate.

Gli studi più recenti

L'incremento della troponina I dopo PCI complesse in pazienti con coronaropatia non acuta si correla con il danno miocardio stimato mediante risonanza magnetica nucleare secondo la metodica dell'*iperenhancement* tardivo. Lo studio prospettico di Selvanayagam *et al.*[9] condotto in 50 pazienti sottoposti a PCI complesse ha infatti evidenziato una correlazione lineare tra entità di tessuto miocardico danneggiato a causa della procedura ed entità della concentrazione di troponina I raggiunta nelle 24 ore successive. Il livello medio di troponina, con un valore massimo di normalità pari a 1.0 microgrammi per litro, è risultato essere pari a 3.7 ± 3.0 con una corrispondente perdita media di massa miocardia ventricolare pari a 6.0 ± 5.8 grammi. Come già dimostrato da M.J. Ricciardi *et al.*[10] con metodica analoga, parte del tessuto necrotico era localizzato nel territorio adiacente allo stent e parte a livello apicale, in posizione remota, quale esito di processo embolico. L'entità così limitata del danno non ha comportato in alcun caso una riduzione significativa della funzionalità ventricolare. A maggior ragione tale dato si spiega con il riscontro nel *follow up* di una riduzione del 30% circa del fenomeno dell'*hyperenhancement* probabilmente dovuto alla evoluzione cicatriziale del tessuto necrotico. Questi riscontri portano alla conferma della necrosi corrispondente ai bassi livelli di troponina post PCI, ma attestano al tempo stesso la limitatezza del danno corrispondente.

Lo studio recente di C. Cavallini *et al.*[11] sull'impatto dell'elevazione dei marker di necrosi dopo PCI ha offerto importanti risultati data la numerosità della popolazione analizzata (3494 pazienti), la brevità del periodo di arruolamento (9 mesi), la multicentricità dello studio e la sua pianificazione prospettica. E' stato considerato, ad un *follow up* a 2 anni, il significato dell'elevazione del CK-MB e della Troponina I sull'evento morte.

I 559 pazienti con elevazione significativa del CK-MB (16.0% dell'intera popolazione) hanno avuto, a 2 anni, una percentuale di mortalità pari al 7.2% statisticamente ben diversa dal 3.8% rilevato per gli altri pazienti ($p<0.001$). L'analisi multivariata ha confermato il significato predittivo indipendente del CK-MB nei confronti della mortalità con una correlazione lineare tra livelli di concentrazione (espressi come ratio) e percentuale di decessi.

I 1544 pazienti con elevazione della Troponina I (44.2% dell'intera popolazione) hanno avuto un tasso di mortalità a 2 anni pressoché identico al gruppo senza aumento del marker (4.9% vs 4.0%). Gli AA concludono che valori elevati di CK-MB post PCI sono predittivi di eventi maggiori in quanto espressione di necrosi in grado di influenzare la funzionalità ventricolare o la stabilità elettrica, mentre un marker sensibile quale la Troponina può essere espressione di un'ischemia reversibile o di un danno così limitato da non influenzare la prognosi. E' altresì vero che tale influenza negativa della troponina potrebbe assumere un ruolo significativo sotto il profilo statistico se valutata in popolazioni molto più numerose.

Lo studio condotto ad Anversa da Claeys *et al.*[12] si è posto come obbiettivo la ricerca di una correlazione tra danno periprocedurale inteso come miocitonecrosi e il livello di antiaggregazione testato in laboratorio. La terapia antiaggregante prevedeva un pretrattamento con l'associazione di acido acetilsalicilico (ASA) con il Clopidogrel per 100 pazienti e la somministrazione, *on top* alla terapia succitata, dell'Abciximab per altri 100 pazienti. Il grado di antiaggregazione veniva valutato con l'aggregometro ottico e con il PFA (Platelet Functional Assay) e il dosaggio dei marker prevedeva la stima della concentrazione del CK- MB e della Troponina I.

La completa antiaggregazione veniva raggiunta nella quasi totalità dei pazienti trattati con Abciximab mentre si limitava al 50% dei pazienti che avevano ricevuto solo ASA più Clopidrogel .

L'incremento dei marker di necrosi è stato sovrapponibile nei 2 gruppi con valori medi del 20% per il CK-MB e del 30-40% per la troponina I. Una necrosi miocardica significativa si è avuta nel 10% dei pazienti di entrambi i gruppi. Allo stesso modo gli eventi avversi cardiologici a 6 mesi sono stati sovrapponibili nei 2 gruppi. Le complicanze vascolari risultavano più frequenti dopo trattamento con inibitori dei recettori GP-IIbIIIa.

La miocitonecrosi non risultava correlata quindi al grado di inibizione piastrinica, ma alla terapia betabloccante e ipolipemizzante e alle modalità di dilatazione secondo le variabili date dal tempo di dilatazione, il numero massimo delle atmosfere raggiunte e il numero di lesioni trattate.

I dati suggeriscono infine che la miocitonecrosi post PCI sia correlata per lo più con il fenomeno ateroembolico piuttosto che al tromboembolico e che il substrato principale sia costituito dal *plaque burden*.

Il significato dell'incremento dei marker, inteso come rapporto tra valore massimo di normalità e picco raggiunto nelle 24 ore dopo la PCI, nei pazienti con sindrome coronaria acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST è stato studiato mediante valutazione retrospettiva da Roe *et al.*[13]. Lo studio ha fatto riferimento a 4 trials precedentemente pub-

blicati (GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON A e PARAGON B), escludendo i pazienti che precedentemente alla PCI avevano già evidenza di livelli patologici del CK-MB. Sostanzialmente lo studio ha riguardato i pazienti con angina instabile che hanno avuto incremento dei marker dopo PCI (il 43.6% del totale pari a 5468 pazienti) ed ha valutato l'*end point* primario di mortalità a 6 mesi: gli end point secondari, valutati durante la degenza, erano l'incidenza di aritmie, scompenso e shock. La relazione continua tra il valore di ratio del CK-MB e la mortalità a 6 mesi riscontrata dallo studio conferma il significato prognostico di tale riscontro, mentre gli eventi intraospedalieri, considerati tra gli *end point* secondari, risultavano più frequenti per un valore di intermedio della ratio. Quanto tale dato derivi dal danno periprocedurale in sé e quanto dal substrato predisponente a embolizzazione e a nuova stabilizzazione non è deducibile con certezza. Tale riscontro lascia ancora aperto il nesso di causa effetto tra marker post PCI e mortalità nel *follow up*, ma conferma il significato prognostico negativo dell'elevazione del CK-MB prescindendo dalla sua eziopatogenesi.

Considerazioni conclusive

Il riscontro dell'incremento dei marker di necrosi dopo PCI è relativamente frequente specie per quanto attiene alla troponina I o T data la loro elevata sensibilità. Tale riscontro è sinonimo di necrosi, seppur limitata, in regione peri stent e distale ed è frutto di un sacrificio di piccole diramazioni perivascolari o di embolizzazione trombotica o ateromatosa. L'entità della necrosi può essere quantizzata mediante RMN con la metodica dell'iper *enhancement* tardivo. Il significato prognostico dell'aumento dei marker è certo per valori elevati di Troponine o per aumenti significativi del CK-MB, molto meno certo è il significato dell'elevazione limitata delle troponine. Sostanzialmente, così come per le SCA dove modesti movimenti della troponina costituiscono un marker di rischio legato alla instabilità della o delle placche coronariche, dopo PCI il substrato coronario, a parità di picco dei livelli di proponine, costituisce la variabile determinante. Certamente la conoscenza dei fattori che di per sé possono essere causa di elevazione dei marker più sensibili quali il tempo di gonfiaggio, l'ingombro del *device*, il *plaque burden* e la terapia medica attuata è un ausilio indispensabile per una corretta interpretazione del significato degli incrementi dei marker più sensibili dopo PCI.

Bibliografia

1. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, *et al*. Myonecrosis after revascularization procedures. J Am Coll Cardiol 1998; 31:241-51.
2. Tardiff BE, Califf RM, Tcheng JE, Lincoff AM, Sigmon KN, Harrington RA, *et al*. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous interventions. J Am Coll Cardiol 1999; 33:88-96.
3. Simoons ML, van den Brand M, Lincoff M, Harrington R, van der Wieken R, Vahanian A, *et al*. Minimal myocardial damage during coronary intervention is associated with impared outcome. Eur Heart J 1999; 20:1112-9.
4. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, Grossman PM, Kline-Rogers E, Werns SW, *et al*. Prognostic implication of troponin I after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2003; 91:1272-4.
5. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, Boersma E, Harrington RA, Lincoff AM, *et al*. Minor myocardial damage and prognosis. Are spontaneous and percutaneous coronary intervention related event different? Circulation 2002; 105:554-6.
6. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, Tuttle RH, Hasselblad V, Armstrong PW, *et al*. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1738-44.
7. Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, *et al*. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatinine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. Am J Cardiol 2004; 93:18-23.
8. Arterial Revascularization Therapy Strategies II. (ARTS II). Serruys P.W. Oral presentation: ACC 2005.
9. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, *et al*. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the exstent of irreversible myocardial injury. Circulation 2005; 111:1027-32.
10. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, *et al*. Visualization of Discrete Microinfartion after Percutaneous Coronary Intervention Associated with mild Creatinine Kinase-MB Elevation. Circulation 2001; 103:2780-3.
11. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, *et al*. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. Eur Heart J 2005; 1 marzo.
12. Claeys MJ, Van der Planken MG, Bosmans JM, Michiels JJ, Vertessen F, Van Der Goten P, *et al*. Does pretreatment with aspirin and loading dose clopidogrel obviate the need for glycoprotein IIbIIIa antagonists during elective coronary stenting? A focus on peri-procedural myonecrosis. Eur Heart J 2005; 26:567-75.
13. Roe MT, Mahaffey KW, Kilaru R, Alexander JH, Akkerhuis KM, Simoons ML, *et al*. Creatinine Kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predicts adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart 2004;25:313-21.