

Linee guida nell'utilizzo dei marcatori di lesione miocardica

P. Cappelletti, D. Rubin

*Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio,
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone*

Introduzione

Nel 1979 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definì come criteri per la diagnosi di infarto acuto del miocardio (IMA) la triade: a) storia di dolore toracico, tipico se acuto, grave (resistente alla nitroglicerina), prolungato (> 20 min); b) alterazioni elettrocardiografiche (ECG), non equivocate se rappresentate da persistenti onde Q in almeno due derivazioni contigue dell'ECG standard; c) elevazione seriale delle concentrazioni sieriche degli enzimi cardiaci, non equivocate se con iniziale aumento e successiva caduta in tempi caratteristici per ciascun tipo di enzima, tempo trascorso dall'inizio dei sintomi e cadenza dei prelievi di sangue (1).

La storia dei marcatori cardiaci (2) comincia, pertanto, con la misura dell'*attività degli enzimi cardiaci*, dell'aspartatoaminotransferasi (AST) proposta per la diagnosi di IMA nel 1954, della latticodeidrogenasi (LD) proposta nel 1955 e della creatinfosfochinasi (CK) nel 1960, il cui metodo attraverso successive modifiche raggiunge lo standard IFCC nel 1991. Per superare la scarsa specificità nella diagnosi di necrosi miocardica di questi enzimi presenti in diversi tessuti ed organi, si sviluppano misure delle loro frazioni isoenzimatiche. Fra queste particolare successo ha la determinazione dell'isoenzima MB della CK (CK-MB), altamente espresso nel miocardio ed individuato dapprima tramite elettroforesi, poi con metodi di immunoinibizione ancor oggi presenti nel laboratorio clinico.

Lo sviluppo di metodi immunometrici permette di quantificare la *massa proteica* degli enzimi cardiaci, aprendo la strada anche a determinazioni di proteine cardiache non enzimatiche. La prima proteina indagata è proprio la mioglobina (Myo) nel 1975, ma con metodo RIA inadatto alle necessità cliniche; solo vent'anni dopo un metodo non isotopico ne consente la diffusione come marcatore appropriato della fase precoce dell'IMA. Alla metà degli anni '80 è messo a punto il metodo immunometrico per la determinazione della CK-MB massa (CK-MBm), che ancora oggi è considerata il *gold standard* come marcatore biochimico

di IMA. A cavallo del 1990 sono pubblicati i metodi e le capacità diagnostiche nell'IMA della troponina cardiaca T (cTnT) e della troponina cardiaca I (cTnI), componenti strutturali dei filamenti sottili del muscolo striato cardiaco e isoforme cardiospecifiche, perché strutturalmente diverse dalle troponine del muscolo scheletrico.

I *grandi studi clinici* effettuati in quello stesso periodo, Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) e Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO), consentono, tra l'altro, nelle parti dedicate agli aspetti diagnostici (GUSTO-IIa per cTnT; TIMI IIIb per cTnI), di confermare nel 1996, su un gran numero di pazienti attentamente studiato, i dati pubblicati già nel 1992 (Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Pehemeim E, Ljungdahl L. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50) sulla capacità di cTnT di stratificare il rischio dei pazienti con angina instabile (AI). Studi ulteriori, come Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC), dimostrano che i pazienti AI con cTn positive avevano decorsi migliori se trattati come gli infartuati.

Nasce il concetto di danno miocardio minimo (*minor myocardial damage*), per descrivere i pazienti non-IMA e con CK-MB normali ma con cTn patologiche e quindi con aumentato rischio e la necessità di 2 livelli decisionali per i nuovi marcatori cardiaci, molto più sensibili di quelli enzimatici, rispettivamente per il danno minimo e per IMA. Emerge il concetto di *Sindrome Coronarica Acuta* (SCA) come termine che comprende tutti i quadri clinici con ischemia acuta miocardica, da AI a ogni forma di IMA (con elevazione o depressione di ST, con o senza onda Q), in quanto tutti legati all'instabilità della placca alla quale si riferisce il rischio. Da un punto di vista fisiopatologico appare fondamentale la discussione intorno alla differenza tra lesione reversibile con rilascio del pool citosolico dei marcatori e la necrosi cellulare irreversibile con rilascio delle proteine strutturali (2).

Il marcatore ideale di danno cardiaco dovrebbe essere esclusivo del miocardio e presente in elevata concentrazione, rilasciato rapidamente e proporzionalmente

al danno, rilevabile per molte ore per una diagnosi anche tardiva, dosabile rapidamente e facilmente (Adams JE III, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63). Alla fine degli anni '90 i *marcatori cardiaci* in discussione sono sostanzialmente la mioglobina, le isoforme di CK-MB, CK-MB come attività o come massa, cTnT e cTnI, le cui caratteristiche fisiopatologiche e molecolari, la compartimentazione cellulare e il meccanismo di rilascio, il tempo di comparsa nel sangue e l'incremento relativo dopo lesioni reversibili/irreversibili sono ben conosciute (Dolci A, Verocchi A, Zaninotto M, Galvani M, Ottani F, Tubaro M, et al. I marcatori biochimici di danno miocardico. *G Ital Cardiol* 1999;29:739-47), così come la specificità cardiaca e la sensibilità riguardo il danno miocardico, la possibilità di applicazione clinica ragionata e i relativi livelli decisionali (LD) (Christenson RH, Duh SH. Evidence based approach to practice guides and decision thresholds for cardiac markers. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(Suppl 230):90-102).

Raccomandazioni e linee guida

La gran messe di dati e l'apertura di nuovi orizzonti clinici e metodologici degli anni '90 sono condensati in alcuni lavori divenuti riferimenti e guide.

Per quanto riguarda il Laboratorio nel 1999 sono pubblicate le Raccomandazioni per l'uso dei marcatori cardiaci nella Sindrome Coronarica Acuta della National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) (3) e quelle del Comitato per la standardizzazione dei marcatori di danno miocardio (C-SMCD) dell'IFCC (4), mentre, per quanto attiene gli aspetti clinici, nel 2000 appare, a cura di The Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction un Documento consensuale ESC/ACC sull'infarto miocardio ridefinito (5) che si connette strettamente alle linee-guida della Task Force dell'ACC e dell'AHA (American Heart Association) per la gestione dei pazienti con AI e infarto senza elevazione di ST (NSTEMI) (6), pubblicato contemporaneamente.

Il documento della NACB

Prodotto attraverso il lavoro di un Comitato di Esperti nel periodo intercorso tra due Conferenze, la prima svoltasi a Chicago nell'agosto 1998 e la seconda a Louisville nell'ottobre dello stesso anno, utilizzando la discussione svoltasi nei due convegni, le osservazioni e i commenti al *draft*, pervenuti in vario modo anche attraverso il World Wide Web, è fondamentale. Oltre agli Autori dell'articolo, hanno fatto parte del gruppo di lavoro alcuni fra i più prestigiosi ricercatori e clinici del settore: JE Adams III, E Braunwald,

RH Christenson, PO Collinson, RC Hendel, JW Hoekstra, AS Jaffe, HA Katus, JH Ladenson, EM Ohman, DB Sacks, MH Salinger, e come membri dell'IFCC C-SMCD M Panteghini e F Dati. Il documento precisa che, nonostante il titolo (Standards of Laboratory Practice), contiene non degli standard professionali obbligatori ma delle raccomandazioni condivise da un autorevole gruppo di "Esperti". I punti di divergenza sono chiaramente indicati. Ogni raccomandazione è accompagnata dal grado di evidenza che il Comitato le attribuisce, usando un criterio di classificazione derivato da quello di ACC/AHA. La forza/consenso della raccomandazione è di Classe I quando vi è evidenza e/o accordo generale su di essa; di Classe II quando vi è conflitto di evidenza/opinioni sulla utilità/efficacia ma prevalgono le evidenze/opinioni favorevoli; di classe III, quando vi è evidenza/acordo generale che una procedura è inutile/inefficace. Le raccomandazioni sono organizzate in 4 aree: Uso dei marcatori cardiaci nel *triage* dei pazienti con dolore toracico acuto; Sindrome coronarica acuta; Applicazioni cliniche diverse da IMA e nella ricerca; Caratteristiche metodologiche e strumentali.

Sezione I. I marcatori biochimici nel triage dei pazienti con dolore toracico

- Dipartimenti di emergenza (DE), divisioni di cardiologia, amministrazioni e laboratori clinici devono sviluppare insieme un protocollo accelerato relativo all'impiego degli indicatori biochimici per la valutazione dei pazienti con sospetta SCA (*Classe I*). Il protocollo deve essere applicabile sia al *rule out* in DE che per la diagnosi routinaria nei reparti di cura, in cui può avvenire che un paziente presenti sintomatologia da SCA (*Classe II*).
- Nell'uso clinico dei marcatori l'orario di raccolta dei prelievi va riferito al momento in cui il paziente si presenta all'osservazione ma, se possibile, deve essere riportata l'ora d'inizio della sintomatologia (*Classe I*).
- Per la diagnosi di IMA devono essere usati due indicatori biochimici: uno precoce (aumentato entro 6 h dalla insorgenza dei sintomi) ed uno definitivo (aumentato dopo 6-9 h; molto sensibile, molto specifico e che rimane aumentato per molti giorni (*Classe II*)).
- Quando ECG è diagnostico al momento della ammissione del paziente (sopraslivellamento del tratto S-T, presenza di onda Q, blocco di branca sinistra in due o più derivazioni contigue) la diagnosi è raggiunta e la terapia instaurata senza conoscere i risultati della determinazione dei marcatori biochimici (*Classe I*). Nei pazienti con un ECG diagnostico gli indicatori biochimici, eseguiti con una frequenza ridotta (per esempio due volte al giorno), possono essere utili per confermare la diagnosi, per fare una stima qualitativa delle dimensioni dell'infarto e per rilevare la presenza di complicanze come il reinfarto (*Classe I*).

- Per rivelare IMA in assenza di ECG diagnostico, la frequenza di raccolta di prelievi raccomandata è quella di seguito presentata (*Classe II*):

Marcatore	Ammissione	2 - 4 h	6 - 9 h	12 - 24 h
Precoce (< 6 h)	x	x	x	(x)
Tardivo (> 6 h)	x	x	x	(x)

(x) indica determinazioni opzionali

- Nei DE in cui il *triage* non è effettuato nelle prime ore dalla comparsa del dolore, non è necessaria la determinazione del marcatore precoce ma solo del definitivo e anche la frequenza può essere ridotta (*Classe I*).

Sezione II. I marcatori nelle sindromi coronariche acute

- Sono necessari 2 livelli decisionali per l'uso ottimale di indicatori biochimici sensibili e specifici quali le troponine. Il primo limite indica la presenza di un danno miocardico, mentre il secondo indica un danno che può essere classificato come IMA secondo OMS (*Classe II*).
- Nel caso in cui la concentrazione di troponina risulti compresa tra i due livelli decisionali, i pazienti con dolore toracico devono essere considerati come affetti da un "danno miocardico". Questi pazienti devono essere ricoverati e trattati in modo da ridurre i rischi associati a questo danno (*Classe I*).
- I criteri OMS per IMA devono essere modificati in modo da comprendere l'uso dei marcatori biochimici non enzimatici. IMA non può essere escluso sulla base di un unico prelievo. Tuttavia un singolo dato anomalo della concentrazione di un indicatore molto specifico può essere fortemente diagnostico di danno miocardio (*Classe I*).
- L'uso degli indicatori biochimici non può essere raccomandato per lo screening di soggetti asintomatici né utilizzato per indicare malattia coronaria dopo test da sforzo (*Classe III*).

Sezione III. Raccomandazioni per indicazioni diverse dalle sindromi coronariche acute e per ricerca

- L'avvenuta riperfusion, dopo terapia trombolitica, deve essere dimostrata con almeno due determinazioni della concentrazione sierica di indicatori biochimici: al tempo 0 (inizio terapia) e 90 minuti dopo. La diagnosi di avvenuta riperfusion può essere fatta: a) sulla base della pendenza delle concentrazioni del marcatore: (conc. 90 min - conc. 0 min) / conc. 90 min; b) concentrazione 90 min; c) conc. 90 min / conc. 0 min. Tuttavia, la determinazione degli indicatori biochimici non è stata efficace nel discriminare il grado TIMI3 (riperfusion) ed il grado TIMI2 (parziale riperfusion) e quindi l'utilità di queste determinazioni rimane problematica (*Classe II*).

- Le troponine devono essere usate per la diagnosi di IMA perioperatorio nel corso di interventi chirurgici non cardiaci, adottando gli stessi livelli decisionali già definiti per la diagnosi di IMA (*Classe I*).
- I marcatori cardiaci non devono essere usati per determinare la dimensione dell'infarto poiché non sono accurati in presenza di riperfusion spontanea, farmacologica o chirurgica (*Classe III*).
- È necessario che l'industria dei diagnostici lavori in modo coordinato con le organizzazioni scientifiche e professionali per standardizzare le nuove metodiche, in relazione alla loro potenziale importanza clinica. Se ritenuto opportuno, devono essere costituiti specifici comitati di standardizzazione (*Classe I*).
- Gli intervalli di riferimento vanno determinati per ogni indicatore su una popolazione di soggetti sani usando il percentile 97.5. Si deve determinare un livello decisionale separato per IMA per ciascun marcatore mediante curve ROC ed impiegando gruppi ben selezionati di pazienti (*Classe I*).
- In ambito di ricerca, negli studi della cinetica di rilascio e di comparsa degli indicatori, tempo di rilascio e di comparsa devono essere riferiti all'esordio della sintomatologia (*Classe I*). L'accuratezza diagnostica dei nuovi indicatori può essere compromessa se la diagnosi di IMA nei pazienti studiati è basata sulla determinazione di enzimi cardiaci che hanno sensibilità e specificità limitata (CK e CK-MB). È opportuno, quindi, che la diagnosi sia stabilita secondo i criteri OMS ma con la sostituzione di "non equivoche variazioni delle concentrazioni seriali di troponine" al posto di "non equivoche variazioni della concentrazione seriale degli enzimi cardiaci" (*Classe II*).

Sezione IV. Raccomandazioni metodologiche e strumentali per i marcatori di IMA

- Le troponine costituiscono il nuovo standard per la diagnosi di IMA e sostituiscono CK-MB (*Classe II*). La determinazione di LD e dei suoi isoenzimi non ha più nessun ruolo nella diagnosi delle malattie cardiache (*Classe I*).
- Gli indicatori biochimici devono essere disponibili in urgenza (*stat*) e il *Turnaround Time* (TAT), come tempo tra il prelievo ed il referto, deve essere inferiore a 1 ora (*Classe II*).
- Gli ospedali che non possono ottenere un TAT < 1 h devono installare degli analizzatori per la diagnostica decentrata (POCT). In questo caso il limite decisionale deve essere posizionato in corrispondenza del percentile 97.5, in modo da consentire di rilevare la prima comparsa di danno cardiaco (*Classe I*).
- Nel caso siano installati in ospedale dei POCT, il laboratorio deve essere coinvolto nel processo di selezione degli strumenti, in quello di addestramento del personale e di manutenzione e di verifica della qualità, secondo quanto previsto dalla legislazione che regola l'attività di Medicina di Laboratorio (CLIA 88, negli Stati Uniti) (*Classe I*).

- I metodi di dosaggio dei marcatori cardiaci devono presentare una imprecisione (CV) inferiore al 10% alle concentrazioni prossime al limite decisionale per IMA ed un tempo analitico < 30 min. I kit possono essere commercializzati solo dopo che il produttore ne ha definito le eventuali interferenze (*Classe II*). I campioni da preferire sono plasma o sangue intero anticoagulato (*Classe I*).

Il documento IFCC C-SMCD

Il documento messo a punto dal Comitato della NACB e quello del Comitato per la standardizzazione degli indicatori di danno cardiaco di IFCC (C-SMCD) sono molto simili, anche per gli scambi di esperti fra i 2 gruppi. C-SMCD è costituito da M Panteghini, FS Apple, RH Christenson, F Dati, J Mair, AHB Wu. Il documento presenta Evidenze (E) e Suggerimenti (S) a seconda della forza delle dichiarazioni, relativamente a 6 aree: Criteri diagnostici di IMA; Scelta dei marcatori e dei tempi di prelievo; Livelli decisionali; Applicazioni diverse dei marcatori biochimici; Suggerimenti per il miglioramento delle prestazioni; Avvertenze ulteriori.

Criteri diagnostici di IMA

- I criteri OMS per IMA devono espandersi per includere l'uso seriale dei marcatori cardiaci e non limitarsi agli enzimi (E).
- DE, cardiologi, internisti e laboratoristi devono sviluppare un protocollo accelerato per l'uso dei marcatori cardiaci nei pazienti con possibile SCA (S).
- Per la pratica clinica, tutti i prelievi devono essere riferiti sia al tempo di ammissione in DE che al tempo di insorgenza dei sintomi. Il *rule out* in sospetto IMA non deve basarsi su un'unica determinazione di marcatore ma anche un solo dato patologico di un marcatore altamente specifico può essere diagnostico di danno miocardio (E).

Scelta dei marcatori biochimici e frequenza di prelievo

- Per la diagnosi di IMA devono essere scelti 2 marcatori: uno precoce (< 6 h dall'esordio dei sintomi) e uno definitivo (> 6-12 h da sintomi ma altamente sensibile e specifico per danno miocardio e patologico per molti giorni) (E).
- In assenza di ECG diagnostico, per una diagnosi rapida di IMA si suggerisce il seguente schema di marcatori e di prelievo (S):

Marcatore	Ammissione	+ 4 h	+ 8 h	+ 12 h o mattina dopo
Precoce (Myo)	x	x	(x)	
Troponina	x	x	x	x

(x) determinazione opzionale

- Per gli Ospedali senza area di emergenza e dove il triage non è rapido, è sufficiente l'uso del solo marcatore definitivo a tempi più ampi (S):

Marcatore	Ammissione	+ 6 h	+ 12 h o mattina dopo
Troponina	x	x	x

- Nei pazienti con ECG diagnostico per IMA non sono necessari i marcatori cardiaci per la diagnosi (E).
- Nei pazienti con ECG diagnostico per IMA, la determinazione dei marcatori biochimici a frequenza ridotta (p.es. 2 volte al dì, alle 8 e alle 20) può confermare la diagnosi, essere utile per valutare la dimensione dell'infarto, rivelare complicanze quali un reinfarto (E).

Livelli decisionali

- Sono necessari 2 livelli decisionali per l'utilizzo ottimale di marcatori sensibili e specifici come le troponine: un livello basso che suggerisca la presenza di danno miocardio e individuato come 97.5 percentile della popolazione apparentemente sana; un livello più alto per la diagnosi di IMA, stabilito mediante curve ROC su pazienti definiti secondo i criteri OMS (E).
- I produttori devono specificare nell'inserito dei loro kit i 2 limiti decisionali (S).
- I pazienti con dolore toracico e un valore di troponina tra i 2 limiti decisionali devono essere classificati come aventi un "danno miocardio" e adeguatamente seguiti nel loro decorso clinico (S).

Altre applicazioni dei marcatori biochimici

- Per valutare la riperfusione si possono valutare i dati dei marcatori al tempo 0 e 90 min tramite: a) il valore della pendenza, b) il valore assoluto a 90 min, c) il rapporto conc. 90 min / conc. 0 min (E).
- Le troponine devono essere usate per diagnosi di IMA perioperatorio (E).

Suggerimenti per migliorare le prestazioni

- Il laboratorio deve eseguire i test degli indicatori biochimici cardiaci su strumenti *random-access* continuo con un TAT (prelievo-referto) < 1 ora (S).
- Il campione di scelta è plasma o sangue intero anticoagulato (S).
- I livelli decisionali qualitativi dei POCT devono essere scelti per identificare il danno miocardio (S).
- Il laboratorio deve essere coinvolto nella scelta degli strumenti POCT, nella formazione del personale, nella manutenzione e nel controllo di qualità. Deve avere l'autorità di rimuovere lo strumento che non rispetta i criteri di qualità stabiliti, fino a soluzione dei problemi (S).

Avvertenze ulteriori

- I Produttori devono raccordarsi con le Società Scientifiche per la standardizzazione dei nuovi analiti (S).
- I metodi commerciali devono avere una imprecisione totale, al livello per IMA, < 6 % per Myo e < 10 % per CK-MB (E). Poiché la variabilità biologica di cTn non è stata stabilita, il CV massimo accettabile è posto a 10 %.

Il documento italiano

In Italia, il Gruppo di Studio Intersocietario Interdisciplinare "Marcatori di lesione miocardica" dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC) e della Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMEI), costituito da M Panteghini, A Dolci, M Galvani, F Ottani, M Plebani, M Tubaro, M Zaninotto, pubblica nel 1999 un "position paper", relativo all'introduzione e l'impiego dei nuovi marcatori di danno miocardico, che riprende sostanzialmente le posizioni del documento IFCC (7).

I documenti internazionali sono molto simili nel sottolineare che le cTn sono marcatori altamente sensibili e assolutamente cardiospecifici e che devono essere inserite nei protocolli accelerati di diagnosi in DE come indicatori biochimici definitivi di danno cardiaco, così come devono essere riconosciute ed inserite in più adeguati criteri OMS per la diagnosi di IMA. Data la loro capacità prognostica, vengono suggeriti 2 livelli decisionali (1° per separare sani da AI, 2° per identificare IMA; stabiliti con i medesimi metodi statistici) e si raccomanda che i pazienti nella zona intermedia devono essere attentamente seguiti perché presentano un danno miocardico. Entrambi gli schemi diagnostici prevedono che, in caso di ECG non diagnostico per IMA all'ammissione, sono necessari un marcatore precoce, la mioglobina, e il marcatore definitivo, la troponina. Negli IMA con ECG diagnostico, i marcatori non sono indispensabili ma possono aiutare a confermare la diagnosi, valutare la dimensione del danno e monitorare complicanze come il reinfarto (particolarmente CK-MBm). I marcatori servono, inoltre, per studiare la ripercussione e per identificare IMA perioperatorio in chirurgia non cardiaca. Non devono essere utilizzati da soli per la estensione dell'infarto, né per screening. Da un punto di vista analitico, i due documenti concordano sulla eliminazione di vecchi enzimi non cardiospecifici, sulla necessità di test *stat* con TAT < 1 h o altrimenti sulla utilizzazione di POCT controllati e allineati, sulla variabilità totale al livello decisionale per IMA < 10 % e, infine, sulla urgenza di standardizzazione. Le differenze tra i due documenti sono minime e si riferiscono ad alcune discrepanze nella forza delle raccomandazioni, nella cadenza dei prelievi, nella opportunità di eseguire ad

ogni prelievo entrambi i marcatori, in un più stringente CV (< 6%) per Myo (IFCC) e ad una più decisa posizione sulla sostituzione di CK-MB da parte di cTn come *gold standard* (NACB).

Maggiori sono le differenze tra il *draft* e il documento finale NACB: la tempistica dei prelievi passa da trioraria nelle 12 ore a 3 prelievi a tempi più ampi; al tempo 0 (ammissione) si aggiunge la indicazione a segnalare anche il tempo 0 (esordio dei sintomi); viene indicato il livello decisionale per IMA come tratto da curve ROC invece che come 2.5 percentile inferiore della popolazione IMA definita secondo OMS; vengono inserite le caratteristiche analitiche dei test (CV e TAT). Tuttavia la discussione fu particolarmente importante intorno a 3 punti: l'utilizzo di Myo come marcatore precoce; l'uso di 2 livelli decisionali e il concetto di "*minor cardiac damage*"; la sostituzione di CK-MB come *gold standard*.

Il dibattito su Myo si è svolto tra i sostenitori della precocità del marcatore e del suo elevato valore predittivo negativo in una popolazione a bassa prevalenza come quella dei DE e i detrattori che segnalavano la aspecificità del marcatore, soprattutto in pazienti con danni muscolari scheletrici e insufficienza renale, l'inaccuratezza nei piccoli infarti, alcune ricerche contrarie alla sua precocità rispetto a CK-MBm, l'opportunità di sorvegliare i pazienti con sospetta SCA per almeno 9 ore e quindi la non necessità di marcatori sensibili a 2-4 ore dall'ammissione. La sensazione è che sia prevalsa la pressione dei medici di DE e degli Amministratori ospedalieri per un *rule out* entro 6 ore. NACB incoraggia a continuare la ricerca di indicatori biochimici precoci e specifici di necrosi miocardica, evidenziando l'insoddisfacente conclusione della discussione.

Sull'uso di 2 livelli decisionali è stato scontro, anche perché una seppur ristretta maggioranza di intervenuti era favorevole ad un unico livello decisionale, sulla base dell'assunzione che SCA è un continuum fisiopatologico, determinato dalla rottura di una placca aterosclerotica instabile e risultante in un quadro clinico che va dall'assenza di sintomi, all'AI, all'IMA, alla morte improvvisa. Tuttavia NACB non ha ritenuto di etichettare tutti i pazienti con cTn patologiche come portatori di IMA, per le conseguenze sociali, psicologiche e socioeconomiche. D'altra parte il rischio aggiuntivo di un valore anomalo di cTn in un paziente con SCA non IMA è stato ben stabilito. Pertanto NACB ha modificato il termine per indicare i pazienti con cTn intermedia tra i 2 livelli decisionali, decidendo di abolire il termine "*minor myocardial damage*", per non indurre con "*minor*" la falsa percezione in medici e pazienti di un minor rischio e di sostituirlo con "*myocardial injury*" per significare la presenza di un danno miocardio prognosticamente negativo. NACB conclude con l'affermazione che "forse in qualche futura linea guida il termine IMA sarà del tutto eliminato e sostituito da SCA". Anche sul *gold standard* la discussione è stata dura, anche perché il *draft* NACB dava come obbligato e definito il rimpiazzo di CK-MB da parte di cTn. Viceversa molte osservazioni contrarie sono state pro-

dotte. Infatti numerosi aspetti analitici hanno rallentato la diffusione dell'uso clinico delle troponine: soprattutto la mancanza di standardizzazione tra le metodiche e tra routine e POCT, la scarsa correlazione tra le diverse metodiche (valori di cTnI diversi anche 20 volte o più), l'imprecisione elevata e molto variabile tra metodi analitici, diversità nel tipo di provetta accettato, valori decisionali non documentati, falsi positivi causati da fibrina, anticorpi eterofili, fattore reumatoide. Anche da parte dei cardiologi sono state espresse perplessità per quanto riguarda la sostituzione completa della determinazione di CK-MB con quella delle cTn. La concentrazione picco del CK-MB viene infatti utilizzata per avere una informazione qualitativa sulle dimensioni dell'infarto, le troponine appaiono poco maneggevoli nei casi di reinfarto, la letteratura finora prodotta non è considerata definitiva. Infine un importante problema riguarda il rimborso delle spese sanitarie relative alla determinazione delle cTn. NACB raccomanda, pertanto, un periodo di transizione di almeno 3-6 mesi durante il quale dovrebbero essere eseguite contemporaneamente troponina e CK-MB. Al termine i dati dovrebbero essere valutati dal Laboratorio e dai Clinici per decidere se: a) allungare il periodo di prova; b) mantenere il CK-MB; c) sostituirlo con una troponina; d) eseguire routinariamente sia troponina che CK-MB. NACB ha eseguito un sondaggio tra i partecipanti ai convegni di Chicago e Louisville del 1998: la maggior parte riteneva che CK-MB aveva ancora un ruolo ma che entro 5 anni sarebbe stata abbandonata. Tuttavia il numero di Laboratori, che avevano partecipato negli anni precedenti alla VEQ per la determinazione degli indicatori biochimici di SCA, organizzato dal College of American Pathologists, e che saggiavano di routine CK-MB, era ancora in aumento.

La prudenza riguardo questo punto viene anche dai Clinici. Commentando la pubblicazione del documento IFCC, l'Editoriale (8) sottolinea che cTn non risponde alle richieste del marcatore ideale almeno per la precocità di comparsa e per la cinetica in grado di identificare l'eventuale danno ricorrente e che nei due scenari clinici previsti, DE e Unità Coronariche (UCIC), alcuni problemi sono irrisolti. Per quanto riguarda il DE e la nuova attenzione alla stratificazione del rischio, la letteratura intorno ai vantaggi della cura dei portatori di danno miocardico (AI cTn positivi) non è del tutto chiara, ma soprattutto la sensibilità nel predire eventi negativi è troppo variabile da studio a studio (dal 50% al 95%). Pertanto le cTn devono essere inserite in protocolli che tengano conto degli altri fattori di rischio. Per i pazienti UCIC, i problemi restano la determinazione del secondo livello decisionale e soprattutto la definizione della prognosi dei portatori di "myocardial injury" e dell'efficacia di un trattamento aggressivo. La conclusione dell'Editoriale è che la corsa è ancora lunga. Ma proprio dai Clinici vengono un anno dopo una risposta e una proposta assolutamente innovative.

Il documento ESC/AAC

Nel 2000 appare, a cura di K Thygesen e JS Alpert, il Documento Consensuale del Comitato Congiunto ESC/AAC per la Ridefinizione dell'Infarto del Miocardio (IMA) al quale hanno contribuito una cinquantina tra i più famosi cardiologi europei ed americani. Non si tratta di una Linea Guida formale ma è fondamentale per le rivoluzionarie affermazioni epidemiologiche, cliniche, diagnostiche in tema di danno miocardio ischemico. Si articola in 7 sezioni: Concetto e definizione di IMA; Presentazione clinica; Rilevazione di necrosi miocardica; IMA in particolari situazioni cliniche (interventi coronarici percutanei e cardiocirurgia); Implicazioni epidemiologiche e cliniche delle differenti definizioni di IMA; Implicazioni di IMA nella storia individuale del paziente coronario; Implicazioni sociali e assistenziali della ridefinizione di IMA. Non è qui possibile né congruente dar conto di tutti i ragionamenti contenuti nel documento ma molti elementi devono essere riportati.

Concetto e definizione di infarto miocardico

L'emergere di marcatori biochimici sensibili e specifici e di precise tecniche di immagine rendono necessaria una ridefinizione di IMA, rispetto a quella OMS. I nuovi mezzi tecnologici sono così sensibili da rilevare aree infartuali (< 1.0 g peso) precedentemente ignorate e pertanto qualunque quantità di necrosi miocardica causata da ischemia deve essere definita infarto. Si definisce IMA se risponde a uno dei seguenti criteri: 1) Aumento e caduta dei marcatori biochimici di necrosi, tipica (cTn) o più accelerata (CK-MB) insieme con almeno uno dei seguenti segni: a) sintomatologia ischemica; b) onde Q in ECG; c) ECG indicativo di ischemia (elevazione o depressione di ST); oppure d) intervento coronarico, per es. angioplastica. 2) Reperti anatomopatologici di IMA.

Presentazione clinica

Il termine IMA riflette una perdita di miociti cardiaci (necrosi) causata da prolungata ischemia. L'ischemia può essere identificata dall'anamnesi e dall'ECG.

Diagnosi di necrosi miocardica

La quantificazione del danno miocardico conseguente a prolungata ischemia può essere determinata con diversi mezzi:

Anatomia patologica. Evidenzia la morte cellulare miocardica al microscopio dopo 6 ore dall'inizio dell'ischemia e classifica l'infarto sulla base delle dimensioni - microscopico (necrosi focale), piccolo (< 10% del ventricolo sinistro), medio (da 10 a 30 % del ventricolo sinistro) o grande (> 30 % del ventricolo sinistro) -, della localizzazione e del tempo trascorso dall'esordio.

Marcatori biochimici di necrosi miocardica. L'aumento della concentrazione di proteine cardiache deriva dalla necrosi miocardica ma non indica necessariamente un meccanismo ischemico. Elevazioni dei

marcatori cardiaci in assenza di evidenza clinica di ischemia devono spingere a ricercare altre cause di danno. I marcatori preferiti sono i più recenti, le troponine cardiache I o T, per la loro cardiospecificità pressoché assoluta e la loro sensibilità in grado di rilevare anche zone microscopiche di necrosi miocardica. Si definisce patologico un valore al di sopra del 99° percentile di un gruppo di controllo e diagnostico se presente almeno una volta nelle 24 ore successive all'evento clinico. Tale limite decisionale deve essere determinato in ciascun laboratorio mediante metodi specifici e appropriatamente controllati. Il livello di precisione accettabile al 99° percentile è < 10 %. Se non è disponibile cTn, la miglior alternativa è CK-MBm, meno specifica di cTn, ma documentatamente robusta per la specificità clinica di danno irreversibile. Il livello decisionale è il 99° percentile della popolazione di controllo e l'aumento è significativo di IMA se compare 2 volte consecutive oppure anche 1 sola volta, ma con valore 2 volte il livello decisionale, nelle prime ore dall'evento. La determinazione di CK totale non è raccomandata per la diagnosi di IMA. In assenza di CK-MB, però, può essere utilizzato tenendo presente che valori significativi sono solo quelli almeno 2 volte più alti del limite superiore dell'intervallo di riferimento. AST, LD ed isoenzimi di LD devono essere abbandonati. Lo schema di prelievo e dosaggio dei marcatori dovrebbe essere all'ammissione, a 6-9 ore, ancora a 12 o 24 ore se il marcatore è negativo e il sospetto rimane elevato. La diagnosi di reinfarto è importante ma può risultare difficile con la sola cTn: CK-MB e Myo possono essere impiegate per datare l'infarto.

Elettrocardiografia. ECG può presentare segni chiari di necrosi miocardica (onde Q) e segni di ischemia miocardica (elevazione di ST; depressione di ST o anomalie dell'onda T). Questi ultimi segni riflettono l'ischemia cardiaca ma non sono sufficienti per diagnosticare un IMA: in questi casi la diagnosi di necrosi dipende dalla concentrazione sierica dei marcatori biochimici. Inoltre non tutti i pazienti con necrosi miocardica mostrano anomalie elettrocardiografiche: i marcatori biochimici individuano aree di necrosi così piccole da non produrre anomalie del complesso QRS. Questi pazienti devono essere considerati come affetti da microinfarto.

Immagine. Le tecniche dell'immagine sono state usate per confermare IMA o ischemia cardiaca in pazienti di DE (localizzazione ed estensione), per identificare moventi non-ischemici di dolore toracico, per definire prognosi a breve e lungo termine e per identificare le complicanze meccaniche di IMA (ecocardiografia di scelta). Questi usi restano validi e tuttavia i marcatori sono più sensibili, più specifici e meno costosi per la diagnosi di necrosi miocardica: infatti un danno > 20 % dello spessore di parete cardiaca è necessario per dare segni di alterata motilità parietale all'ecocardiografia e > 10 g di tessuto devono essere danneggiati per evidenziare un difetto di perfusione con le tecniche con radionuclidi.

IMA in specifiche situazioni cliniche

- Durante gli interventi coronarici percutanei (angioplastica, impianto di *stent*), un aumento dei marcatori biochimici indica morte cellulare. Piccoli o microscopici infarti conseguenti a microemboli dalla lesione ateromasica o dal trombo a livello della "*culprit lesion*" possono essere rilevati dai marcatori biochimici. Anche se il picco può essere individuabile con difficoltà per effetto della riperfusione, in questi pazienti la presenza di valori alterati di indicatori biochimici di necrosi è segno di placca instabile, il rischio di eventi cardiaci maggiori (morte o IMA) è proporzionale all'entità dell'aumento di cTn o CK-MB e la prognosi è peggiore rispetto ai pazienti senza alterazioni intercorrenti dei marcatori.
- Durante interventi di cardiocirurgia nessun indicatore biochimico è in grado di distinguere il danno legato alla procedura chirurgica da quello eventualmente dovuto a IMA intercorrente. Tuttavia più elevato è il valore del marcatore, più esteso è il danno cardiaco a prescindere dal meccanismo in questione.

Implicazioni delle differenti definizioni di infarto miocardico

L'introduzione delle cTn consente sensibili e specifiche rilevazioni di danno miocardico e la loro elevazione è sempre accompagnata da una peggiore prognosi. Qualunque quantità di necrosi miocardica causata da ischemia deve essere definita "infarto". Ciò, determinando un aumento delle situazioni etichettate come IMA rispetto al passato, comporta conseguenze sulla raccolta dei dati epidemiologici e sugli studi clinici in cui la diagnosi di IMA costituisce un criterio di selezione oppure un *end point*. Le complicazioni epidemiologiche non possono essere una valida ragione per mantenere vecchie definizioni di IMA che non riflettono più le convinzioni scientifiche correnti. Negli studi clinici, non devono essere più utilizzati livelli decisionali diversi per danni miocardici emergenti in situazioni cliniche diverse ma deve essere usato lo stesso valore discriminante per ciascun marcatore, in quanto rispecchia la stessa quantità di necrosi miocardica, e deve essere preferito l'uso di cTn.

Implicazioni di IMA nell'evoluzione della malattia coronarica del singolo paziente

Le troponine cardiache sono la pietra angolare della nuova definizione di IMA. Tenuto conto dell'arbitrarietà del livello decisionale e del continuum costituito dalla Sindrome Coronarica Acuta, i pazienti andranno etichettati non come infartuati ma come "pazienti con malattia coronarica con IMA", con specifiche valutazioni relative alla funzione ventricolare, l'estensione e la gravità delle lesioni coronariche e una stima dell'evoluzione recente della malattia.

Implicazioni sociali ed assistenziali della ridefinizione di IMA

È importante caratterizzare il paziente riguardo l'estensione del danno, la funzione ventricolare residua, la gravità della malattia coronarica piuttosto che porre

semplicemente una diagnosi di IMA. Il nuovo criterio per definire IMA potrà aumentare costi e risorse e potrà avere conseguenze per i pazienti precedentemente classificati come non-IMA. Tuttavia migliorerà la prevenzione secondaria ed eliminerà i casi non SCA dai costosi iter diagnostici ospedalieri. Infine, per prevenire le conseguenze psicologiche, assicurative e lavorative dei pazienti, i medici e le Società Scientifiche dovranno creare materiali educativi e linee guida appropriate.

Linee guida ACC/AHA per la gestione dei pazienti con AI e NSTEMI

Contemporaneamente al documento precedente, ma del tutto indipendentemente, compaiono le linee-guida per la pratica clinica (diagnosi e gestione) dei pazienti con AI (angina instabile) e la condizione strettamente correlata NSTEMI (infarto miocardico senza soprallivellamento di ST) a cura della Task Force ACC/AHA e in particolare dal Comitato per la Gestione dei Pazienti con Angina Instabile, costituito da 15 fra i migliori cardiologi americani e presieduto dal mitico E Braunwald. Il documento è costituito da 6 sezioni: Introduzione con la specificazione degli scopi delle linee-guida e una rivisitazione della SCA; Valutazione e gestione iniziale: Esame clinico, Precoce stratificazione del rischio, Trattamento immediato; Cure ospedaliere: Terapia anti-ischemica, Terapia antiplastrinica e anticoagulante, Stratificazione del rischio, Strategie precoci conservative vs invasive; Rivascolarizzazione coronarica: percutanea e chirurgica; Dimissione e cura post-ospedaliere: Terapia a lungo termine, Follow-up, Uso delle terapie, Modificazione dei fattori di rischio, Registrazione; Gruppi di pazienti particolari (donne, diabetici, anziani, cocainomani, portatori di angina di Prinzmetal e di sindrome X).

La forza/consenso delle raccomandazioni è espresso nelle classi I, II, III della classificazione ACC/AHA; la classe II è distinta in IIa e IIb a seconda che la evidenza/opinione siano prevalentemente favorevoli o meno nella non univocità delle posizioni. Il peso della evidenza è, inoltre, catalogato in A (elevata, derivata da molteplici studi clinici randomizzati coinvolgenti molti pazienti), B (intermedia, derivata da un numero limitato di studi clinici randomizzati coinvolgenti pochi pazienti oppure da attente analisi non randomizzate o da registrazioni osservative) e C (bassa, derivata dal consenso di esperti).

Anche per queste linee-guida non tutto è strettamente correlato con il tema, ma diverse dichiarazioni devono essere riportate.

Il termine SCA è evoluto come utile definizione operativa riferita a qualunque costellazione clinica compatibile con ischemia acuta miocardica e comprendente tanto IMA (con elevazione e depressione del segmento ST, con o senza onda Q) quanto AI. AI e NSTEMI costituiscono una sindrome clinica normalmente causata da malattia coronarica aterosclerotica e spesso risultante dalla rottura di una placca aterosclerotica.

Differiscono primariamente per la gravità dell'ischemia, in grado cioè di causare un danno cardiaco sufficiente (NSTEMI) o non sufficiente (AI) a provocare il rilascio di quantità rivelabili di indicatori biochimici di necrosi (cTn o CK-MB), utilizzando come livello decisionale il 99° percentile della popolazione normale. Alla presentazione clinica dei pazienti, i marcatori spesso non sono ancora aumentati e pertanto le due situazioni si presentano indistinguibili. I pazienti con IMA definito (STEMI) e sottoponibili a riperfusione non entrano nelle linee-guida, ma quelli con IMA ECG definito ma non sottoponibili a riperfusione devono essere trattati come AI.

I pazienti con sospetta SCA devono essere valutati rapidamente al fine di rispondere a 2 domande critiche: I sintomi sono relativi a SCA? Se sì, qual'è la prognosi? A tal fine è essenziale una strategia precisa. Per rispondere alla probabilità che la sintomatologia sia dovuta a SCA e alla probabilità di esito sfavorevole si fa riferimento agli schemi delle linee-guida AHCPR 1994 (Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosis and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation 1994;90:613-22), opportunamente adattati, che individuano probabilità alta, intermedia e bassa di SCA sulla base di anamnesi, fattori di rischio, tipo di dolore; esame obiettivo; ECG; marcatori cardiaci: l'elevazione di cTn o CK-MB costituisce motivo di alta probabilità di SCA. Le cTn sono indicatori di esito sfavorevole in SCA: bassa probabilità se negative, probabilità intermedia se tra 0.01 e 0.1 ng/mL (cTnT), alta probabilità se > 0.1 ng/mL (cTnT o cTnI).

Precoce stratificazione del rischio: Raccomandazioni Classe I. 1) Tutti i pazienti con dolore toracico devono essere inquadrati rispetto alla probabilità di ischemia acuta causata da malattia coronarica (C). 2) I pazienti con dolore toracico devono essere sottoposti a stratificazione del rischio focalizzato su angina, esame obiettivo, ECG e marcatori di danno cardiaco (B). 3) Si deve eseguire ECG 12 derivazioni immediatamente (10 min) nei pazienti con dolore e più rapidamente possibile in quelli con pregresso dolore riferibile a SCA (C). 4) I marcatori cardiaci devono essere determinati in tutti i pazienti con dolore toracico da possibile SCA. cTn sono gli indicatori preferiti; se non disponibili, anche CK-MB è accettabile. Nei pazienti con marcatori negativi entro 6 ore dal dolore, ci deve essere un'altra determinazione tra le 6 e le 12 ore (p.es. dopo 9 ore dall'esordio della sintomatologia) (C).

Classe IIa. 1) Per i pazienti entro le 6 ore dall'esordio della sintomatologia dovrebbe essere considerato un marcatore precoce (myo o isoforme CK-MB) in aggiunta a cTn (C).

Classe IIb. 1) Devono essere misurate la Proteina C Reattiva e altri indicatori di infiammazione (B).

Classe III. 1) CK totale, AST, LD e/o idrossibutirrato deidrogenasi non devono essere usati come indicatori di danno miocardico nei pazienti con dolore toracico suggestivo di SCA (C).

Il razionale della stratificazione del rischio si basa sulla necessità di individuare appropriatamente il luogo di cura e il tipo di terapia e utilizza tutte le informazioni possibili.

Particolarmente interessanti sono le riflessioni sui *marcatori cardiaci*. Essi si riversano nel sangue per la perdita dell'integrità di membrana dei miociti in conseguenza della necrosi. Benché nessun marcatore risponda a tutte le caratteristiche del marcatore ideale (assoluta cardiospecificità, rapido rilascio proporzionale all'estensione del danno miocardico, persistenza sierica per una conveniente finestra diagnostica), le cTn si sono guadagnate il riconoscimento di marcatori di scelta. I clinici devono avere chiare le finestre diagnostiche e il significato di singoli aumenti o del delta tra determinazioni seriate dei marcatori, per integrarli adeguatamente nella storia clinica. Per il confronto tra i diversi indicatori di danno miocardico, vengono riportate le conclusioni di "Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction" (Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. *Circulation* 1999; 99:1671-7).

Creatin chinasi: CK-MB è stato fino a tempi recenti il principale marcatore sierico nella valutazione di SCA, rapido, accurato e costo- efficace, in grado di svelare precocemente il reinfarto ma ha molti limiti, soprattutto la mancanza di cardiospecificità, la bassa sensibilità nelle fasi precoci (< 6 h) e tardive (> 36 h) e nel rilevare il *minor myocardial damage*.

Mioglobina: è il marcatore precoce, più conveniente delle isoforme CK-MB perché universalmente disponibile, molto sensibile ed utile anche nel valutare la riperfusione. Il valore clinico di determinazioni seriate di mioglobina per la diagnosi di IMA, però, è limitato dalla breve durata dell'elevazione (<24 h) e dalla mancanza di cardiospecificità. Un dato elevato tra le 4 e 8 ore dall'esordio dei sintomi, pertanto, deve essere confermato da cTn o CK-MB. Tuttavia, data la sua sensibilità, un valore negativo durante la medesima finestra diagnostica è utile per escludere una necrosi miocardica.

Troponine cardiache: cTn non sono presenti nel sangue dei soggetti normali e il livello decisionale va posto poco sopra il limite superiore dei soggetti "sani". Vi sono prove che confermano istologicamente la necrosi focale dei miociti nei casi di cTn elevate oltre il 99° percentile e CK-MB normale. Per i pazienti senza soprasslivellamento di ST e diagnosi incerta esse confermano la diagnosi di NSTEMI e consentono un rapido approccio terapeutico con inibitori di GP IIb/IIIa ed eparine a basso peso molecolare. Sono utili alla prognosi perché il rischio di esito sfavorevole è proporzionale alla concentrazione nel sangue. Anche piccoli aumenti sono significativi perché ciò che conta, rispetto al rischio prognostico, è la instabilità della placca da cui originano i microemboli piuttosto che la quantità reale di necrosi presente. Vi sono prove che cTnT e cTnI hanno eguale specificità e sensibilità nell'evidenziare il danno miocardico. Il rischio non può essere basato unicamente sul valore delle cTn perché

anche pazienti senza elevazione troponinica possono avere rischi importanti di esito sfavorevole. Nessun marcatore è totalmente specifico e sensibile a questo riguardo. È necessario un periodo di aggiustamento per familiarizzare i Clinici con i nuovi marcatori e il loro livello decisionale. I Clinici sono incoraggiati a lavorare strettamente con i loro colleghi di medicina di laboratorio per minimizzare la fase di transizione nel rendere disponibile la determinazione di cTn. Durante questo periodo si consiglia di continuare la determinazione di CK-MBm.

La gestione immediata del paziente con dolore toracico acuto, pertanto, dipende da diversi fattori tra i quali i marcatori cardiaci decisivi per la sua categorizzazione (non-cardiaco, angina cronica stabile, possibile SCA, SCA definita), per la determinazione del trattamento (osservazione, test da sforzo, ricovero).

È importante notare la assonanza del gruppo di cardiologi americani con il gruppo misto ESC/ACC relativamente alla definizione fisiopatologica e all'atteggiamento clinico nei confronti di SCA e IMA da un lato e dall'altro alla posizione centrale dei marcatori cardiaci, e specialmente delle cTn, nella diagnosi e nella prognosi di queste situazioni cliniche.

Con maggior coraggio e determinazione dei gruppi diretti da laboratori, sotto il profilo anatomico-clinico, non esitano a chiamare con il nome di IMA ogni necrosi miocardica ischemica, con tutte le pesanti conseguenze individuali e pubbliche, che peraltro sono pronti a gestire, ma con chiara comprensione della sua patogenesi e fisiopatologia.

Sotto il profilo diagnostico: definiscono cTn la pietra angolare della diagnostica di IMA, sottolineandone la sensibilità che consente di evidenziare aree necrotiche < 1 g peso e la assoluta cardiospecificità, così da considerarle il marcatore definitivo di necrosi anche nei confronti di ECG e tecniche dell'immagine; riconoscono la funzione fondamentale di cTn nella stratificazione del rischio in tutte le situazioni cliniche riunite sotto il termine operativo SCA; determinano un unico livello decisionale posto al 99° percentile della popolazione sana.

Editoriale di *Circulation*

Nello stesso periodo appare un Editoriale su *Circulation* (9), a cura di 7 cardiologi che avevano partecipato al Comitato ESC/ACC e con E Braunwald nelle vesti di *Guest Editor*, che fa il punto della situazione e lancia un deciso appello per uno standard della troponina.

Raccomandazioni

Incrementi rilevabili dei marcatori cardiaci sono indicativi di danno miocardico ma non sono sinonimo di meccanismo ischemico. Pertanto non obbligano ora né hanno obbligato nel passato alla diagnosi di IMA. Le troponine cardiache (cTnT e cTnI) sono i marcatori preferiti per la diagnosi di danno cardiaco.

Incrementi dei marcatori riflettono un danno irreversibile piuttosto che reversibile. Il valore diagnostico e prognostico è il medesimo, a prescindere dal meccanismo dell'insulto cellulare.

La confusione per la diversità dei metodi analitici deve essere superata con la standardizzazione.

Il termine infarto del miocardio deve essere usato quando c'è evidenza di danno cardiaco, rilevato dai marcatori proteici in un quadro clinico di ischemia miocardica.

Nei pazienti con aumenti di cTn dovuti a ischemia miocardica, la prognosi è in parte correlata alla quantità dell'incremento.

Se la clinica non è convincente per un meccanismo ischemico, si deve pensare ad altre cause di aumento delle cTn.

È indispensabile che le determinazioni dei marcatori siano riferite almeno alla finestra 6 – 9 ore dall'esordio dei sintomi.

Poiché i pazienti che sottostanno a procedure interventistiche hanno aumenti legati alla procedura stessa, devono essere studiati appositi criteri di valutazione dell'andamento dei marcatori.

L'articolo ribadisce le posizioni del Documento ESC/ACC sulla scelta dei marcatori ma stressa quattro punti fondamentali: 1) L'aumento delle cTn indica un danno miocardico ma non indica il meccanismo ischemico perciò l'incremento da solo e non associato ad un quadro clinico compatibile con ischemia non autorizza alla diagnosi di IMA. Anzi deve spingere alla ricerca di cause diverse di danno cardiaco (che pure è presente e va valutato per i suoi effetti e per gli aspetti terapeutici), la cui lista, grazie alla sensibilità dei nuovi marcatori, è in continuo aumento, comprendendo: danni subendocardici legati al danno parietale nello scompenso congestizio, all'ipertrofia ventricolare sinistra da ipertensione, alla tachicardia e danno emodinamico nello shock, al danno ventricolare destro da embolia polmonare; traumi diretti tossici (da sostanze endogene nello shock settico), farmacologici (adriamicina, 5-fluorouracile), meccanici (ablazione), elettrici (defibrillazione, cardioversione); infezioni specie virali (miocarditi). 2) Tutti gli aumenti di cTn in quadro clinico ischemico sono infarti del miocardio e derivano da danno irreversibile e cioè necrosi dei miociti. 3) Il marcatore di scelta sono le cTn. CK-MB può essere utilizzata da chi non è in grado di introdurre rapidamente cTn. L'uso del marcatore precoce è limitato ai casi che richiedono una diagnosi rapida per importanti cambi di terapia e per i pazienti sottoposti a procedure interventistiche. 4) I problemi analitici, in special modo della cTnI, devono essere risolti dalla standardizzazione in cui si devono impegnare Produttori e Società Scientifiche. Si suggerisce di attestarsi in modo che i soggetti normali non abbiano valori rilevabili di cTnI, che comunque il livello decisionale sia posto al 99° percentile e che a quel livello il CV debba essere < 10%. La standardizzazione potrebbe superare anche, almeno in parte i problemi relativi ai falsi positivi legati

ad anticorpi eterofili e fattore reumatoide. Per superare quelli da fibrina si suggerisce l'uso di plasma, sul quale peraltro vi sono segnalazioni contrarie. In ogni caso l'inserimento della cTn nella diagnosi clinica deve avvenire dopo una collegiale valutazione delle sue caratteristiche tecniche e diagnostiche.

Problemi aperti

Nell'Editoriale di *Clinical Chemistry* (10), che accompagna la pubblicazione su quella rivista del documento congiunto ESC/ACC, Fred S Apple e Alan HB Wu sintetizzano i punti clinici e di laboratorio ormai acquisiti, relativamente al ruolo delle troponine cardiache nella diagnosi dell'infarto miocardico ridefinito.

Restano, tuttavia, diversi problemi aperti.

cTn rappresentano ormai la pietra angolare della diagnostica di IMA e della stratificazione del rischio in SCA e tuttavia non rispondono a tutte le caratteristiche del marcatore ideale. L'uso di un marcatore precoce, spinto dai documenti del 1999, trova spazio nelle situazioni in cui è necessario un rapido *triage* perché prevedono importanti cambiamenti terapeutici. Con cTn, tuttavia, il reinfarto non è facilmente rilevabile. Sono, infine, contraddittorie le esperienze e le raccomandazioni rispetto alla valutazione dell'estensione del danno.

La grande sensibilità delle cTn fa emergere il danno necrotico in molte situazioni non ischemiche ponendo problemi di *rule out* in DE e problemi di follow-up e di terapia nei reparti internistici.

Benché le più recenti ricerche provino la natura irreversibile del danno che determina il rilascio dei marcatori biochimici, non vi è ancora una evidenza indiscutibile e la teoria della lesione reversibile con alterata permeabilità di membrana e fuoriuscita del pool citosolico ha ancora i suoi sostenitori. Anche se si scrive che il rischio non cambia, è evidente che la teoria della necrosi irreversibile sostiene meglio la unicità della patogenesi del continuum SCA e l'unicità del livello decisionale.

Il livello decisionale è arbitrario. La scelta delle 3 DS piuttosto che delle 2 DS è legata alla variabilità analitica dei test al livello decisionale e dalla raccomandata negatività dei sani. Il rationale di aumentare il livello decisionale dal 97.5° percentile al 99° è quello di limitare il numero di falsi positivi nella diagnosi di IMA. Poiché la gran parte dei test oggi in uso non raggiunge l'obiettivo analitico di una imprecisione pari od inferiore ad un CV del 10% al valore del 99° percentile della popolazione sana, si suggerisce (10) di privilegiare ai fini diagnostici quel livello decisionale al quale il CV è effettivamente <10%, anche se esso è più elevato del 99° percentile.

A parte le situazioni interventistiche, per le quali ci si attende un livello decisionale più elevato, per tutti i pazienti ambulatoriali con dolore toracico e ricoverati per altre patologie si sostiene che debba valere lo stesso livello decisionale. Tuttavia in gruppi specifici, come per esempio i pazienti affetti da insuffi-

cienza renale cronica, l'intervento terapeutico conseguente non è definito. In ogni caso ci vuole prudenza nel trasferire livelli decisionali da popolazioni ad alto rischio (gruppi di pazienti IMA o AI selezionati nei grandi studi randomizzati) a popolazioni eterogenee a basso rischio come i pazienti con dolore toracico in DE e viceversa (11).

La necessità di uno standard di cTnI è evidente, anche se complicata dai diversi fenomeni biochimici che intervengono sulle troponine prima e dopo il rilascio necrotico (forme libere e complessate, suscettibilità alla degradazione), nonché dalle interferenze conosciute analitiche e preanalitiche. L'obiettivo di migliorare la qualità delle determinazioni immunochimiche delle cTn è la sostanza delle linee guida dell'IFCC (12), rivolte ai Produttori dei test e ai Laboratori clinici, che contengono le raccomandazioni relative alle caratteristiche analitiche dei test (specificità anticorpale, calibratori, diluizione del campione, concentrazione minima rilevabile e imprecisione analitica, specificità del test con particolare riferimento alle interferenze) e ai fattori preanalitici. La modifica dei prodotti commerciali tuttavia costringe ad un continuo riesame nel singolo laboratorio delle caratteristiche analitiche e delle performance diagnostiche dei test su pazienti ben selezionati, con continua modifica dei livelli decisionali. Ciò può essere defaticante per il Laboratorio e può minare la fiducia del Clinico nello strumento diagnostico.

Bibliografia

1. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. *Circulation* 1979;59:607-9.
2. Wu AHB. Biochemical markers of cardiac damage: from traditional enzymes to cardiac-specific proteins. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(Suppl 230):74-82.
3. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R, Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standard of Laboratory Practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
4. Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AHB. Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:687-93.
5. Thygesen K, Alpert JS. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction Redefined – A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
6. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
7. Panteghini M, Dolci A, Galvani M, Ottani F, Plebani M, Tubaro M, et al. Marcatori biochimici di danno miocardico nelle sindromi coronariche acute. Premesse e suggerimenti per l'ottimizzazione del loro impiego nella pratica clinica. *G Ital Cardiol* 1999;29:810-5.
8. Galvani M. Are cardiac troponins the myocardial markers for the new millennium? *Clin Chem Lab Med* 1999;37:605-6.
9. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20.
10. Apple FS, Wu AHB. Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. *Clin Chem* 2001; 47:377-9.
11. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, Wybenga DR, de Lemos JA, Antman EM. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB substudy. *Clin Chem* 2000; 46:453-60.
12. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Ravkilde J, Wu AHB. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:175-9.