Marcatori Cardiaci all' "European Meeting on Biomarkers of Organ Damage and Dysfunction" (EMBODY 2000)

F. Pagani
Laboratorio Analisi Chimico Cliniche 1
Azienda Ospedaliera 'Spedali Civili' di Brescia

Si è svolto a Cambridge, dal 3 al 7 aprile scorso, il primo convegno europeo sui marcatori biochimici di danno e disfunzione tissutale (EMBODY 2000). Tra le varie sessioni, dedicate ai marcatori di differenti organi e/o apparati funzionali (rene, osso, fegato, apparato gastrointestinale, sistema nervoso centrale) ed a quelli utilizzabili per il monitoraggio dei trapianti d'organo e delle terapie farmacologiche, una era interamente dedicata ai marcatori di danno miocardico e, piu' in generale, dell'apparato cardiovascolare. Negli ultimi anni, questi marcatori hanno assunto, oltre ad un chiaro ruolo diagnostico, validità nella valutazione della progressione della malattia coronarica, nella stratificazione del rischio del paziente con sindrome coronarica acuta (SCA) e nella guida alle scelte terapeutiche. H. Katus (Germania), autore della relazione introduttiva, ha presentato un'esaustiva rassegna a supporto dell'utilizzo delle troponine cardiache per la stratificazione del rischio di eventi cardiaci maggiori in pazienti con SCA, sottolineando tuttavia che in tali situazioni un significato prognostico indipendente possano assumerlo anche i marcatori biochimici di infiammazione e delle alterazioni coagulative. Le troponine possono già guidare il trattamento terapeutico nei pazienti con SCA senza chiaro sovraslivellamente del segmento ST all'elettrocardiogramma, mentre, sebbene valori positivi di troponina all'ammissione in ospedale nei pazienti con ST sopraslivellato abbiano indubbiamente valore prognostico negativo, rimane ancora da stabilire se in tali casi esista un trattamento terapeutico efficace, aggiuntivo od alternativo alla trombolisi, per ridurre in questi pazienti il rischio di eventi cardiaci a lungo termine. Ma anche nei pazienti con dolore toracico e clinicamente basso rischio, la positività delle troponine può individuare soggetti a più elevato rischio cardiaco. Il relatore ha concluso sottolineando che, alla luce delle numerose evidenze che rendono obsolete le tradizionali determinazioni enzimatiche, diventa oltremodo urgente la revisione della definizione di infarto acuto del miocardio (IMA) da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

P. Collinson (UK) ha ribadito come ormai la diagnosi biochimica debba essere considerata il "gold standard" nelle SCA, data l'elevata cardiospecificità raggiunta dalla determinazione delle troponine e l'elevata sensibilità dei marcatori nelle fasi precoci della malattia. In particolare, le raccomandazioni della Federazione Internazionale di Chimica Clinica (IFCC) e della "National Academy of Clinical Biochemistry" americana prevedono l'utilizzo associato di due marcatori biochimici, uno a rilascio precoce ed uno più tardivo ma cardiospecifico. Un protocollo simile, utilizzato dall'ospedale Mayday di Londra, ha permesso di ridurre i costi totali di gestione dei pazienti con SCA, per una riduzione sia dei tempi di degenza sia del numero di ricoveri, nonostante un lieve aumento dei costi sostenuti dal laboratorio.

J. Mair (Austria) ha sottolineato l'interessante aspetto dell'attivazione, durante l'IMA, del sistema neuroormonale dei fattori natriuretici, che persiste nel tempo nel caso insorga una condizione di insufficienza cardiaca. I peptidi natriuretici cardiaci possono mostrare in questo modo un valore prognostico di una certa rilevanza, indipendente da altri parametri emodinamici, con una superiorità del "brain natriuretic peptide" (BNP) rispetto all'"atrial natriuretic peptide" (ANP). Nei pazienti con IMA, può quindi essere utile associare ai classici marcatori di danno miocardico la determinazione del BNP nei primi giorni dell'evoluzione della malattia.

J. Kaski (UK) ha sottolineato il ruolo molto importante dell'infiammazione nella patogenesi della malattia aterosclerotica. Nel siero di pazienti con SCA ad alto rischio di eventi coronarici sono state dimostrate elevate concentrazioni di proteine della fase acuta, quali proteina C reattiva (PCR), proteina amiloide A e fibrinogeno e numerosi studi hanno dimostrato un'importante componente infiammatoria alla base dell'instabilità della placca. Tra questi marcatori di infiammazione, soprattutto la PCR è stata correlata ad un aumentato rischio di eventi non solo in pazienti con angina, ma anche in soggetti apparentemente sani. Tuttavia, i risultati di questi studi di tipo epidemiologico devono essere utilizzati con molta

cautela nella valutazione clinica del singolo paziente. Gli svantaggi dell'utilizzo della PCR derivano dalla assoluta non specificità di questo marcatore, dalla sua notevole variazione individuale, da problematiche prettamente analitiche e infine dalla mancanza di studi prospettici condotti in pazienti non selezionati.

Oltre all'infiammazione, anche l'attivazione della cascata coagulativa e delle piastrine sono fenomeni comuni nei pazienti con SCA. L. Badimon (Spagna) ha presentato i risultati di uno studio personale il cui scopo era quello di valutare l'eventuale valore di aumentate concentrazioni plasmatiche di marcatori dell'emostasi (fibrinogeno, fattore VIIa, frammento protrombinico 1.2 e D-dimero). Pazienti con IMA e con angina instabile presentavano valori elevati di fibrinogeno e di D-dimero, senza però che a questi marcatori potesse essere associato un significativo valore prognostico.

La produzione e il rilascio di endotelina-1, un potente vasocostrittore, sono aumentati in numerose patologie cardiovascolari, come l'aterosclerosi, l'ischemia, l'insufficienza cardiaca congestizia e l'ipertensione polmonare (J. Pernow, Svezia). Elevate concentrazioni plasmatiche di questo marcatore sembrano correlare significativamente con la prognosi in pazienti con IMA ed anche in pazienti con insufficienza cardiaca. Studi sperimentali condotti su modelli animali hanno dimostrato che l'utilizzo di antagonisti dei recettori dell'endotelina provoca effetti emodinamici positivi: rallentamento del processo aterosclerotico e aumento della vasodilatazione endotelio-dipendente in animali ipercolesterolemici; riduzione dell'area necrotica e miglioramento della funzione endoteliale in animali con ischemia miocardica. Questi studi suggeriscono l'utilizzo dell'endotelina-1 come marcatore prognostico, aprendo anche nuove prospettive terapeutiche nel trattamento delle patologie cardiovascolari.

L'omocisteina, come fattore indipendente di rischio coronarico, è stata l'argomento dell'ultima relazione (J. Chambers, UK). Una significativa correlazione lineare è stata dimostrata tra la concentrazione di questo marcatore e la mortalità per malattia coronarica. L'iperomocisteinemia ha un effetto negativo sulla funzione endoteliale, anche se tuttavia non è ancora stato chiarito il meccanismo patogenetico. Studi *in vitro* suggeriscono una mediazione da parte di fenomeni di perossidazione. Ulteriori studi sono però necessari per dimostrare la possibile efficacia della terapia farmacologica volta ad abbassare i livelli plasmatici di omocisteina al fine di ridurre il rischio cardiovascolare.

La giornata si è conclusa con la presentazione di sette comunicazioni orali e 18 poster aventi come argomento il cuore e le malattie cardiovascolari. Interessante notare la variegata distribuzione geografica dei contributi che, a parte la scontata prevalenza inglese (45%), provenivano dai principali paesi europei (uno dall'Italia) ma anche dall'Est europeo (Yugoslavia, Repubblica Ceca) e dall'area mediterranea (Malta, Egitto).