Marcatori di lesione miocardica: commento alla letteratura pubblicata nel primo trimestre 2000

A. Dolci[1], M. Panteghini[2]

[1]Casa di Cura S. Maria, Castellanza VA - [2]Azienda Ospedaliera 'Spedali Civili', Brescia
(a nome del Gruppo di Studio "Marcatori di lesione miocardica")

Nella recente letteratura è comparso un lavoro dai contenuti davvero interessanti che definisce in maniera abbastanza incontrovertibile il significato clinico della elevazione dei marcatori biochimici di lesione miocardica, confrontando tale situazione con l'unico vero "gold standard" disponibile, ma certo non facilmente praticabile, ovvero l'esame autoptico in pazienti deceduti. Nell'impostare il lavoro, Ooi e coll. partono da alcune importanti considerazioni:

1. negli ultimi anni, con l'impiego estensivo delle troponine cardiache nella pratica clinica, sono stati descritti numerosi casi di positivizzazione non riconducibili ad alcuna attesa evidenza clinica o strumentale di danno miocardico;
2. questo incremento potrebbe essere tuttavia spiegato con la capacità delle troponine di rilevare aree di necrosi così piccole da non determinare alcuna modificazione strumentale né all'elettrocardiogramma né agli altri mezzi diagnostici comunemente utilizzati, ma in grado di modificare significativamente la prognosi dei pazienti sia a breve che a lungo termine.

Per verificare questa ipotesi, gli autori sono ricorsi all'indagine istologica del tessuto cardiaco in sede autoptica, eseguita su 78 pazienti. Tale indagine istologica ha permesso di suddividere la popolazione in cinque gruppi: 15 soggetti senza alterazioni significative del miocardio; 27 con segni focali di necrosi recente, ovvero non antecedente a 5 giorni prima dell'esame, 11 dei quali classificati come microinfarti per l'estensione estremamente ridotta della lesione; 7 con alterazioni da IMA in via di riparazione, databile almeno 7 giorni prima dell'esame; 9 con lesioni fibrose imputabili a vecchi infarti; 12 pazienti con segni di insufficienza cardiaca congestizia e 8 con differenti patologie miocardiche non su base ischemica (infiammazione, endocardite, sepsi, amiloidosi, ecc.). A questi gruppi sono stati confrontati i rispettivi profili biochimici *antemortem* relativi a: attività totale della creatinchinasi (CK), concentrazione di massa del suo isoenzima MB (CK-MB), della troponina I (cTnI) e della troponina T (cTnT). CK era misurata su Hitachi Roche (cutoff 215 U/L – maschi – e 160 U/L – femmine), CK-MB e cTnI erano misurate sul sistema AxSYM Abbott (cutoff 10 μg/L e 2 μg/L, rispettivamente) e cTnT Elecsys 1010 Roche (cutoff 0.1 μg/L). Le determinazioni hanno fornito risultati molto interessanti. Nei soggetti con cuore normale non si registravano aumenti per CK-MB o troponine, ma solo per CK in 3 casi su 15 (20%), confermando l'aspecificità di questo marcatore. In presenza di patologia cardiaca, la CK-MB mostrava incrementi con sensibilità inferiore (26%) rispetto a quella delle troponine (44% per la cTnI e 53% per la cTnT), anche se una differenza statistica era dimostrata solo tra sensibilità di CK-MB e di cTnT. Tale risultato era confermato anche nella sottopolazione con IMA recente o in via di riparazione (sensibilità pari a 19% per CK-MB, 48% per cTnI e 62% per cTnT). La cTnT sembrava quindi dimostrare una maggiore sensibilità alla presenza del danno miocardico (di qualsivoglia origine e natura) rispetto alla CK-MB e alla cTnI (ma la differenza con quest'ultima non era mai significativa). Analizzando i dati presentati si possono ricavare alcune importanti conclusioni. Innanzitutto si è rilevata la presenza di alterazioni istologiche del tessuto miocardico in tutti i pazienti con incrementi di CK-MB, cTnI e cTnT, per cui il ricorso all'unico vero "gold-standard" di lesione miocardica ha dimostrato, in maniera abbastanza incontrovertibile, il presupposto anatomo-patologico degli incrementi di tali marcatori nel plasma: la presenza nel tessuto miocardico di un danno cellulare. Tali marcatori si confermano quindi uno strumento diagnostico affidabile, un vero e proprio "gold standard" nella pratica quotidiana, per gli ovvi limiti di praticabilità dell'esame necroscopico. Peraltro lo studio ha anche incontrovertibilmente dimostrato la maggiore sensibilità delle troponine nei confronti della CK-MB nel mettere in evidenza tale danno. Scavando in profondità si possono invece evidenziare alcuni limiti di questo studio, peraltro unico nel suo genere (e ciò non a caso visto la enorme difficoltà per effettuarlo):

- la maggiore percentuale di positività della cTnT rispetto alla cTnI, peraltro mai statisiticamente significativa dato il limitato numero dei soggetti studiati, è spiegabile in parte sia con il più lungo tempo

di permanenza in circolo della cTnT dopo l'episodio acuto che può incidere sensibilmente su una casistica da singolo prelievo, sia con la diversità dei cutoff utilizzati, di significato fisiopatologico probabilmente diverso. Gli autori non dischiarano infatti la modalità di ottenimento di questi cutoff sui quali si basa tutto il calcolo delle sensibilità, ma è intuitivo che essi avrebbero dovuto essere stabiliti nella stessa popolazione di riferimento e non, come probabilmente è successo, assimilati acriticamente dal foglietto illustrativo dei rispettivi kit;

- l'approccio retrospettivo e la non omogeneità dei prelievi pongono grossi interrogativi, relativi a problematiche preanalitiche (tipo di campione, conservazione) ed al momento di esecuzione del prelievo (in alcuni soggetti i prelievi erano eseguiti più di sei mesi prima del decesso!);
- si tralascia un approfondimento sui metodi utilizzati per il dosaggio delle troponine, in merito alla loro sensibilità funzionale ed all'imprecisione analitica a livello delle concentrazioni decisionali.

Resta comunque estremamente istruttivo lo studio della documentazione relativa alla casistica (ottenibile attraverso il sito **www.clinchem.org/content/vol46/issue3**) che si consiglia a coloro che volessero approfondire le problematiche relative a questo studio. Rimane infine una perplessità sul valore di alcuni revisori, anche di riviste così prestigiose come Clinical Chemistry, visto la completa mancanza di critiche costruttive nel lavoro definitivo (alle quali gli autori avvrebbero dovuto essere obbligati dai revisori) o, peggio ancora, di molte affermazioni gratuite, che sostanzialmente configurano sotto alcuni aspetti addirittura un peggioramento (vedere per esempio il modo di raggruppare i pazienti) rispetto al lavoro preliminare presentato lo scorso agosto al Meeting Annuale dell'Associazione Americana di Chimica Clinica (1).

Il lavoro di Heeschen e coll. è incentrato sul ruolo delle troponine nella stratificazione dei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) in relazione all'efficacia terapeutica di un nuovo antagonista del recettore glicoproteico IIb/IIIa, il tirofiban. Già gli stessi autori nello studio CAPTURE, seppur su una popolazione molto più selezionata, avevano dimostrato che solo i pazienti con cTnT aumentata potevano beneficiare del trattamento con una molecola analoga, l'abciximab (2). Tale conclusione viene confermata e amplificata da questo secondo lavoro, che riporta i dati dello studio PRISM ("Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management"). Lo studio ha arruolato 2222 pazienti con dolore toracico tipico recente (insorgenza da non più di 24 ore) ma senza IMA transmurale, determinando sia la cTnT (Elecsys 2010, cutoff 0.1 μg/L) che la cTnI (AxSYM, cutoff 1 μg/L)* all'ingresso in ospedale e randomizzando i casi per il trattamento con tirofiban (n=1097; TIR) o eparina (n=1125; HEP). Gli endpoint clinici dello studio erano morte cardiaca, IMA e angina ricorrente, valutati dopo le 48 ore necessarie all'infusione del farmaco scelto (endpoint primari), e dopo 7 e 30 giorni (endpoint secondari). L'obiettivo dello studio era quello di verificare se le troponine possono identificare fra i soggetti con SCA un sottogruppo che meglio beneficia del trattamento con tirofiban. La cTnI era positiva in 629 (28.3%) casi e la cTnT in 644 (29.0%). L'elaborazione statistica del dato biochimico in funzione dei sottogruppi di terapia e degli endpoint ha dimostrato che il rischio di eventi era significativamente ridotto nei TIR rispetto agli HEP per tutti gli endpoint e a tutti i tempi considerati, ma solo nei pazienti con concentrazione di troponine sopra 1 μg/L per la cTnI e 0.1 μg/L per la cTnT e non, invece, nei gruppi con aumenti borderline compresi tra il limite di rivelabilità dei metodi (0.1 μg/L per cTnI e 0.01 μg/L per cTnT) e tale cutoff. Inoltre la riduzione del rischio coronarico nei TIR non si modificava significativamente nei gruppi con concentrazioni più elevate delle troponine rispetto a quello con valori appena al di sopra della soglia critica (1-3 μg/L per la cTnI e 0.10-0.24 μg/L per la cTnT), per cui l'efficacia del tirofiban non sembra troppo dipendere dall'entità dell'aumento della troponina. La riduzione del rischio nei TIR con cTnI o cTnT positive era tale che la loro prognosi a 30 giorni si sovrapponeva a quella dei soggetti con troponine negative. Nei TIR con troponina positiva, il beneficio della terapia era inoltre indipendente dall'eventuale ricorso alla angioplastica dopo la fine dell'infusione del farmaco. Ciò rappresenta un riscontro aggiuntivo ai risultati del CAPTURE, che aveva valutato solo pazienti con angina refrattaria candidati ad angioplastica elettiva, che amplia ulteriormente il campo di applicazione del dosaggio delle troponine. Altri parametri valutati nello studio, biochimici (CK-MB), elettrocardiografici e clinici (ore dall'insorgenza dei sintomi), non hanno mostrato alcun valore predittivo dell'efficacia terapeutica del tirofiban, indipendente dalla concentrazione delle troponine. Gli autori sottolineano particolarmente la rilevanza del dato che l'efficacia del farmaco sui positivi alla troponina è ancora significativa dopo 30 giorni dal trattamento e, partendo da questo rilievo, suggeriscono che gli aumenti di cTnI e cTnT possano originare da una attivazione e rottura della placca con conseguente embolizzazione distale generata da microtrombi piastrinici rilasciati dalla placca stessa. Su questa, l'inibitore della glicoproteina IIb/IIIa svolgerebbe un'efficace azione stabilizzante durante le 48 ore di infusione che potrebbe limitare la formazione dei microtrombi ed il danno miocardico da questi provocato con conseguente miglioramento della prognosi a 7 e 30 giorni (Figura

* Nota: stesso strumento usato nel lavoro precedente, ma diverso cutoff ! Volendo essere maligni c'e' da pensare che i cutoff decisionali in alcuni studi vengano decisi a posteriori in base ai risultati ottenuti o, peggio ancora, a quelli che si vogliono ottenere.

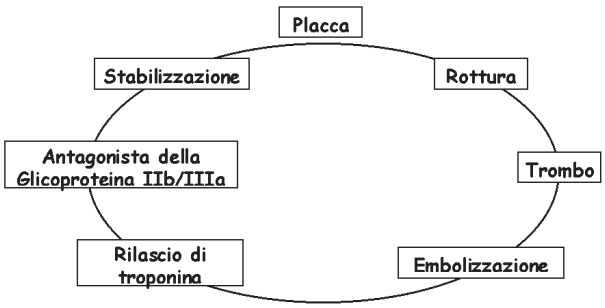

Figura 1. Il nuovo concetto di interazione diagnostico-terapeutica nella sindrome coronarica acuta.

1). Una analisi fisiopatologica accattivante, ribadita in un Editoriale dello stesso Hamm comparso parallelamente al lavoro, che potrebbe davvero essere alla base di quanto emerso prepotentemente dallo studio e che vale la pena di ribadire come conclusione: solo i soggetti con SCA e valori di cTnI o cTnT aumentati beneficiano della terapia con i nuovi farmaci antagonisti del recettore glicoproteico IIb/IIIa, consentendo così un'accurata selezione dei pazienti ai quali somministrare questa nuova ed efficace ma costosa terapia.

Si segnala infine, più per i difetti che per i pregi (in relazione all'argomento dei marcatori), una rassegna di Lee e Goldman che affronta il problema della valutazione del paziente con dolore toracico. Nell'introduzione, si sottolineano le ragioni dell'elevata attenzione nei confronti del paziente con "dolore toracico": da un lato, infatti, aumenta la percentuale dei pazienti ammessi al ricovero, spesso per motivi esclusivamente cautelari, dall'altro ogni ricovero improprio rappresenta per gli ospedali un ingiustificato costo sanitario aggiuntivo. In questi pazienti è quindi necessaria un'elevata accuratezza diagnostica e di valutazione prognostica per raggiungere la quale viene raccomandato l'uso di alcune procedure, come l'impiego di un test da sforzo prima della dimissione per i pazienti a basso rischio, l'apertura di specifiche unità nei dipartimenti d'emergenza ("chest-pain units") o la preparazione e l'introduzione di algoritmi operativi standardizzati. Nel paragrafo dedicato ai nuovi marcatori biochimici, gli autori spiegano che la loro introduzione ha prodotto nuove strategie di approccio biochimico al "dolore toracico", anche se permane una certa confusione sul loro impiego ottimale. Bisogna dire che gli autori dipingono un quadro abbastanza disarmante del ruolo del Laboratorio nel "triage" del paziente con dolore toracico, denotando peraltro un pò di superficialità (tipica di parte del mondo clinico) nelle considerazioni riportate. Ignorano l'impiego della mioglobina che per l'elevato valore predittivo negativo è un efficace indice di esclusione di IMA, sbilanciandosi solo per raccomandare la determinazione delle isoforme della CK-MB sulla cui valenza clinica permangono ancora dubbi (3); ignorano l'esistenza di linee guida internazionali, dove le strategie di impiego dei marcatori sono delineate molto nitidamente (4); definiscono falsi-negativi i livelli di troponina in pazienti che svilupperanno (*sic!*) complicazioni come la rottura di una placca aterosclerotica o un'aritmia; attribuiscono una rilevanza ingiustificata alla diagnosi di reinfarto, evento inusuale nell'emergenza di Pronto Soccorso. Dobbiamo quindi credere che anche davanti ai nostri colleghi americani si pari una lunga strada da percorrere per comprendere appieno il ruolo e l'impiego corretto dei marcatori biochimici nella pratica quotidiana delle unità di Pronto Soccorso.

Bibliografia

1. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of premortem serum troponin T (cTnT), Abbott's AxSYM troponin I (cTnI) and creatine kinase-MB with histologic cardiac findings at postmortem. Clin Chem 1999;45(suppl):A143.
2. Bonetti G. Marcatori di lesione miocardica: panorama della letteratura relativo al secondo trimestre 1999. Med Lab 1999;7:313-5.
3. Pagani F, Bonetti G, Panteghini M. La sensibilità dei marcatori biochimici per la diagnosi di infarto miocardico: una valutazione basata sull'evidenza scientifica. Med Lab 1999;7:257-66.
4. Dorizzi RM, Caputo M. Le raccomandazioni per l'uso degli indicatori biochimici delle sindromi coronariche acute (giugno-luglio 1999). Med Lab 1999;7:298-303.

Publicazioni recensite:

– Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. **Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology.** Clin Chem 2000;46:338-44.
– Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD, for the PRISM Study Investigators. **Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofibran.** Lancet 1999;354:1757-62
– Hamm CW. **Unstable angina: the breakthrough.** Eur Heart J 1999;20:1517-9.
– Lee TH, Goldman L. **Primary care: evaluation of the patient with acute chest pain.** N Engl J Med 2000;342:1187-95.

Nota: *Chi fosse interessato alla visione integrale delle pubblicazioni recensite, puo' farne richiesta al seguente numero di fax: 0331 329944 (Dr. Alberto Dolci).*