

Criteri diagnostici per l'infarto miocardico: proposte per un superamento dei criteri OMS

In questi ultimi anni, a fianco dei tradizionali marcatori di necrosi miocardica [(aspartato amminotransferasi (AST), lattato deidrogenasi (LDH), creatin-chinasi (CK) e suo isoenzima MB (CK-MB)] sono stati introdotti nella pratica clinica "nuovi" marcatori (mioglobina, isoforme della CK-MB, troponina I e T) che, accanto a indiscutibili vantaggi in termini sensibilità e specificità, hanno tuttavia originato una serie di problemi di corretto utilizzo e di interpretazione dei risultati. La constatazione del fatto che questi "nuovi" marcatori possono individuare la presenza di danno miocardico in un terzo circa dei pazienti con sindromi coronariche acute in cui l'IMA è stato escluso mediante l'impiego dell'indagine enzimatica tradizionale ha aperto anche un problema di definizione o ri-definizione dei criteri attuali di diagnosi dell'IMA stesso. La domanda fondamentale è in pratica se le troponine possono completamente sostituire la determinazione della CK-MB per la diagnosi biochimica di IMA. Questo tema è stato anche l'argomento di una 'Policy Conference' congiunta della 'European Society of Cardiology' e dell' 'American College of Cardiology' tenutasi a Sophia Antipolis, vicino a Nizza, dal 4 al 6 luglio scorsi. In particolare, il problema della diagnosi di IMA è stato più ampiamente analizzato da otto diversi gruppi di esperti di diverse branche (anatomia patologica, elettrocardiografia, "imaging", trial clinici, epidemiologia, sociologia, documentazione e biochimica) indicati dalle due Società di Cardiologia. Il gruppo di esperti nella diagnostica biochimica era composto da tre americani: A. Jaffe (coordinatore), F. Apple e R. Roberts, e da quattro europei: H. Katus, U. Naslund, J. Ravkilde e M. Galvani. Di seguito sono riportate le principali riflessioni effettuate da questo gruppo.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a tutt'oggi definisce le variazioni seriate delle concentrazioni plasmatiche dei marcatori tradizionali di necrosi miocardica come indicative di IMA in presenza di tipico andamento crescente-decrescente e di un aumento assoluto di almeno due volte rispetto al limite superiore di riferimento (MONICA-OMS, 1994). E' chiaro che l'eventuale sostituzione della CK-MB con le troponine cardiache, più sensibili nell'evidenziare la presenza del danno, avrebbe come conseguenza un aumento del numero delle dia-

gnosi di IMA. Cio' potrebbe avere profonde ripercussioni su numerosi importanti aspetti di politica sanitaria, quali la consistenza dei premi assicurativi, il rilascio della patente di guida e delle licenze di volo, il costo delle terapie farmacologiche e l'utilizzo degli esami diagnostici invasivi, la classificazione dei D.R.G. Vi è quindi cautela nell'addottare la decisione di cambiare immediatamente i criteri diagnostici di IMA, soprattutto in funzione dell'impossibilità attuale di adeguare rapidamente il sistema sanitario all'indiscutibile aumento del numero delle diagnosi. Da un punto di vista strettamente biochimico vanno poi ricordati alcuni altri problemi che impongono ulteriori riflessioni relativamente alla sostituzione della CK-MB con le troponine cardiache come standard biochimico per la diagnosi di IMA. Infatti, fino ad oggi non esistono sufficienti studi isto-patologici che indichino inequivocabilmente che all'elevazione nel plasma delle troponine corrisponda un danno irreversibile (necrosi); inoltre, non è nemmeno chiara l'entità dell'aumento del valore, richiesto per classificare rispettivamente l'estensione dell'IMA in piccole, medie, e grandi dimensioni. In altre parole, non è ancora stata dimostrata incontrovertibilmente una significativa correlazione tra la concentrazione plasmatica della troponina e l' "infarct size".

Considerando queste premesse, le proposte del gruppo di lavoro sulla 'Diagnostica biochimica di IMA' possono essere così riassunte:

Diagnosi di IMA. La diagnosi di IMA viene posta quando si hanno elevazioni di marcatori biochimici, come le troponine cardiache e la CK-MB, in un contesto clinico suggestivo di ischemia miocardica acuta. Le elevazioni dei marcatori di danno miocardico *non definiscono il meccanismo* attraverso il quale si è verificato il danno. Valori elevati in assenza di evidenza clinica di ischemia miocardica devono immediatamente indurre la ricerca di cause differenti, possibili responsabili del danno miocardico (es., miocardite).

Il marcatore preferenziale per l'individuazione del danno miocardico è la troponina (I o T) a causa della sua elevata cardio-specificità. Si definisce come elevato un valore che superi il 99% della distribuzione dei valori nel gruppo di controllo (= valore medio + 3DS). Per questo, necessita che i valori di

riferimento siano definiti da studi adeguati, che siano relativi alla particolare metodologia considerata e pubblicati in riviste dopo un'adeguata revisione.

Nelle strutture sanitarie in cui non sia possibile utilizzare il dosaggio della troponina come marcatore di danno miocardico, la migliore alternativa è rappresentata dalla CK-MB, misurata preferibilmente come concentrazione di massa proteica e non come attività enzimatica. Infatti, pur essendo meno specifica per il danno miocardico, il suo valore come marcatore di danno irreversibile è ormai ampiamente documentato. Come per la troponina, anche per la CK-MB si definisce elevato un valore superiore a 3DS rispetto al valore medio dei soggetti di controllo.

La determinazione dell'attività della CK totale non è raccomandata a causa della presenza di questo enzima in vari tessuti extra-cardiaci. Cio' premesso, e' da rilevare come tuttavia questo marcatore venga ancora utilizzato a scopi epidemiologici insieme ad altri marcatori più specifici. AST, LDH totale e i suoi isoenzimi non dovrebbero più essere utilizzati per la diagnosi di IMA.

Insieme con altri indici clinici, l'entità dell'incremento dei marcatori biochimici è correlata al rischio clinico ed è di conseguenza possibile classificare l'entità del danno miocardico in piccola, media e grande. E' in definitiva probabile che una nuova definizione di IMA, preferibilmente basata sull'impiego delle troponine, sia utile ad inquadrare i pazienti con sindrome coronarica acuta in categorie prognostiche tali da consentire al clinico di focalizzare le risorse diagnostiche e terapeutiche verso il gruppo di pazienti a più alto rischio.

Protocollo di prelievo. Per la maggior parte dei pazienti il prelievo di sangue andrebbe eseguito all'ingresso, dopo 6-9 ore e, eventualmente, dopo 12-24 ore. Quando sia necessaria una diagnosi rapida bisognerebbe impiegare un marcatore a rilascio rapido (isoforme della CK o mioglobina) insieme ad un marcatore tardivo (troponina) con il seguente sche-

ma di campionamento: basale (all'ammissione), 2-4 ore, 6-9 ore, e (facoltativo) 12-24 ore.

Situazioni particolari. La diagnosi di re-infarto può essere particolarmente difficile con l'impiego delle troponine poiché l'incremento di queste può persistere a lungo nel tempo. Nel qual caso, è problematico definire il momento iniziale del danno miocardico. A questo proposito, se nel prelievo all'ingresso in Ospedale è già presente un valore elevato di troponina, si può determinare la CK-MB per tentare di chiarire il momento di insorgenza dell'IMA.

I pazienti sottoposti a procedure di rivascularizzazione rappresentano un gruppo a parte. L'aumento della troponina in questo contesto è indicativo di danno miocardico, e quindi di IMA. C'è accordo sul fatto che questi aumenti si riscontreranno più frequentemente e che saranno di entità maggiore in conseguenza dell'occlusione coronarica seguita da riperfusione proprie di queste procedure. Non è corretto pensare che l'entità del danno miocardico possibile nel corso di queste procedure sia inferiore a quello riscontrabile nella normale pratica clinica. Il rischio inoltre è correlato all'entità dell'incremento della troponina, dal quale dipende, oltre che dal quadro clinico, il trattamento. E' consigliata la stessa frequenza di prelievo suggerita per la diagnosi di IMA (prima della procedura, dopo 2-4 ore, 6-9 ore e, se possibile, 12-24 ore). Per i pazienti sottoposti ad intervento di cardiocirurgia, nessun marcatore biochimico è in grado di distinguere tra un IMA intraoperatorio e il danno miocardico inevitabilmente legato alla procedura in sé. Tuttavia, valori molto elevati dei marcatori biochimici possono indicare un danno miocardico esteso (indipendentemente dal meccanismo che l'ha provocato).

M. Galvani, D. Ferrini

Unità di Ricerca Cardiovascolare, Fondazione Sacco,
Divisione di Cardiologia, Ospedale Morgagni, Forlì