

## **“Improving Cardiovascular Disease Management: Biochemical Markers in Prognosis, Diagnosis and Therapy”**

**P. Musso**

*Divisione di Cardiologia - Ospedale Civile di Ivrea*

All' "European Heart House" di Sophia Antipolis, presso Nizza in Francia, si è svolto nei giorni 19 e 20 aprile 2000 un incontro promosso dalla Dade Behring sul ruolo attuale e gli utilizzi futuri dei marcatori biochimici nelle malattie cardiovascolari, con particolare riferimento alla cardiopatia ischemica. Il Simposio ha coinvolto oltre 180 operatori sanitari tra Laboratoristi, Cardiologi e afferenti alle Medicine d'Urgenza, provenienti da diversi paesi europei, e si è articolato in cinque diverse sessioni con contributi di alcuni tra i maggiori esperti internazionali sull'argomento.

*“Cardiac markers: conventional use and trends”*. La prima sessione è stata aperta da M. Plebani (Padova) che ha rilevato i vantaggi derivati dall'uso delle troponine rispetto ai marcatori tradizionali di necrosi nella diagnostica delle sindromi coronariche acute (SCA), legati alla specificità per il miocardio e al loro elevato valore prognostico. Questi marcatori, estremamente specifici ma relativamente tardivi, trovano un naturale complemento nel contemporaneo utilizzo di marcatori precoci e sensibili, ma con scarsa specificità, come la mioglobina o la glicogeno fosforilasi (dosaggio peraltro oggi non ancora disponibile nella pratica corrente). Secondo Plebani rimangono oggi due tipi di limiti all'utilizzo delle troponine: uno legato alla scarsa standardizzazione dei metodi ed al fatto che questi non sono altrettanto specifici rispetto all'analisi in sé (problema ripetutamente ripreso e discusso anche nelle altre sessioni) e l'altro derivante dal fatto che il rilievo di valori anche lievemente elevati di troponine rimane oggi il metodo più sensibile nel diagnosticare la presenza di necrosi miocardica “minima” senza che altre tecniche o metodiche possano risultare positive, precludendo così ogni possibile confronto. F. Ottani (Bologna) si è successivamente addentrato nelle problematiche della coagulazione e della formazione del trombo, parte essenziale del processo patogenetico delle SCA. Ha riportato dati della letteratura da cui emerge come il dosaggio di vari analiti legati all'attivazione del processo coagulativo o del sistema fibrinolitico possa essere utile nella stratificazione prognostica e nel conseguente trattamento delle SCA. Ha inoltre presentato una propria esperienza nell'utilizzo dei prodotti di degradazione

della fibrina (XL-FDPs), in cui questi marcatori di aumentato turnover della fibrina sono risultati essere indicatori di rischio di complicazioni in corso di infarto miocardico. Recentemente è stato introdotto un nuovo metodo per la determinazione su sangue intero del D-dimero: i dati dei primi studi sono incoraggianti, ma non definitivi; nuovi elementi emergeranno dalle sperimentazioni in corso, i cui risultati saranno presto disponibili. R. deWinter (Amsterdam) ha parlato del ruolo prognostico della proteina C reattiva (CRP) nei pazienti con SCA: da alcuni studi è emerso come questo ruolo sia indipendente ed aggiuntivo al rilievo di valori elevati di troponina cardiaca. E' stata sottolineata l'importanza di effettuare il prelievo per il dosaggio della CRP quanto prima rispetto all'inizio dei sintomi, al fine di evitare interferenze con la risposta infiammatoria legata alla necrosi miocardica acuta, che provocherebbe di per sé un aumento significativo della CRP già dopo 24 ore dal dolore. La sessione è stata conclusa dal M. Galvani (Forlì) che ha descritto la situazione attuale dello studio EMAI (“Early prognostic value of biochemical markers of myocardial damage, activation of hemostatic mechanism and inflammation in acute ischemic syndromes”): 1971 pazienti con dolore toracico nelle antecedenti 12 ore arruolati prospetticamente in 31 centri italiani, in cui è stato valutato il valore prognostico di troponina I e troponina T, D-dimero, frammenti 1+2 della protrombina, complesso trombina-antitrombina e CRP, misurati al momento dell'ingresso in ospedale. I risultati definitivi verranno presentati al prossimo Congresso Nazionale ANMCO (maggio 2000, Firenze) e presentano un particolare interesse in quanto, a fronte di un confermato potere prognostico delle troponine, appare meno evidente il ruolo ricoperto da differenti marcatori di attivazione del sistema emocoagulativo o della presenza di infiammazione.

*“High sensitivity C-Reactive Protein”*. La sessione successiva è stata dedicata alla CRP ed ai risultati ottenuti col suo dosaggio ad alta sensibilità. C. Kluff (Leiden) ha ricordato come oggi il dosaggio della CRP sia discretamente standardizzato e non richieda particolari precauzioni nel prelievo e nel trattamento dei campioni di sangue. Tuttavia, poiché i valori della

CRP presentano una elevata variabilità intra-individuale, sono necessarie almeno due determinazioni nello stesso individuo per stabilirne i valori basali. Fattori che influenzano significativamente tali valori sono i processi infiammatori cronici, l'età, il peso corporeo, l'uso di alcool e la terapia ormonale con steroidi. La CRP riveste un duplice ruolo: come marcatore di infiammazione e come agente patogenetico nella stimolazione del complemento e della produzione del fattore tissutale. La presenza di infiammazione, identificata da valori elevati di CRP, costituisce un importante indice prognostico aggiuntivo per eventi cardiovascolari nei pazienti ipercolesterolemici e in soggetti con malattia coronarica conclamata (P. Ridker, Boston); tuttavia non tutti i metodi per la determinazione della CRP hanno la stessa imprecisione analitica, gli stessi livelli di sensibilità e limiti di riferimento: i risultati dei vari studi vanno perciò valutati tenendo presente queste variabili. L. Biasucci (Roma) ha riportato l'esperienza del suo gruppo di ricerca che tra i primi e più approfonditamente ha studiato il valore prognostico della CRP nelle SCA, rilevando come valori  $>3$  mg/L posseggano un elevato potere predittivo per eventi avversi in una popolazione con angina instabile "pura" (senza rilievo di valori alterati della troponina); tale potere prognostico è mantenuto a distanza di mesi, in accordo col rilievo di valori persistenti di CRP elevati, a dimostrazione della presenza in questi pazienti di uno stato infiammatorio perdurante per lunghi periodi di tempo. Risultati concordanti sono stati ottenuti nello studio ECAT (pazienti con angina stabile ed instabile) e nel FRISC (angina instabile e infarti "non Q"). La sessione si è conclusa con le indicazioni su quando effettuare il prelievo per la determinazione della CRP nella stratificazione prognostica dei pazienti con coronaropatia: 1. nell'angina stabile: in ogni momento; 2. nell'angina instabile: appena possibile; 3. a distanza di tre settimane dopo un episodio infartuale.

*"Standardization of cardiac markers"*. La sessione dedicata ai problemi di standardizzazione del dosaggio dei marcatori di necrosi è stata quella in cui il dibattito è stato più vivace, dimostrando un diffuso interesse sull'argomento, ed è stata incentrata sulla relazione di M. Panteghini (Brescia). Oggi vi sono problemi legati alla standardizzazione dei test, all'imprecisione, alle eventuali interferenze analitiche e a variabilità preanalitica; inoltre, non sono stati definiti con accuratezza i valori decisionali dei singoli analiti nelle diverse situazioni cliniche. Questi problemi sono particolarmente evidenti per la troponina I, che è oggi il "nuovo" marcatore di necrosi più diffuso, e dipendono da molteplici cause: 1. la troponina I cardiaca viene rilasciata in forme diverse: libera, complessata, in forma ossidata o ridotta; 2. essa va incontro a processi di fosforilazione e di degradazione ad opera di proteasi; 3. differenti anticorpi riconoscono differenti epitopi, posti in zone più o meno stabili della molecola; 4. sono in commercio ben 18 differenti metodi di 8 diversi produttori, che utilizzano diversi an-

ticorpi e diversi calibratori; 5. alcuni di questi metodi sono sensibili alla presenza di fattore reumatoide, alle modalità di conservazione del campione e all'utilizzo di plasma vs siero. La discussione che ne è seguita ha ulteriormente approfondito queste problematiche e ha individuato come obiettivo in tempi brevi l'uso di calibratori comuni nei differenti metodi. L'opinione concorde dei partecipanti alla discussione è stata tuttavia che la presenza di questi problemi non deve fare ritardare il processo in corso di diffusione del dosaggio delle troponine e la progressiva e definitiva sostituzione dei marcatori storici. Successivamente, R. Bauer (Newark) ha ricordato l'impegno della Dade Behring sul fronte dei marcatori, presentando dati relativi all'attuale buona standardizzazione dei tre metodi per troponina I commercializzati da questa ditta. La sessione si è conclusa con la presentazione dei dati di A. Haliassos (Atene) che ha comparato i dosaggi della troponina I ottenuti con lo Stratus II e lo Stratus CS in pazienti con ACS. La correlazione era buona per i valori superiori a  $1 \mu\text{g/L}$ , mentre era molto scarsa per i valori inferiori a tale limite.

*"Importance of cardiac markers for therapy and cardiac surgery"*. Il riscontro di valori elevati di troponine in pazienti con angina instabile permette di identificare i soggetti a maggiore rischio che possono beneficiare di un trattamento più aggressivo. B. Lindahl (Uppsala) ha rilevato come questo sottogruppo di pazienti abbia una prognosi più favorevole quando trattato con eparina a basso peso molecolare o antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa. Se questi pazienti tragano giovamento da interventi invasivi precoci è oggetto di studio, con i primi risultati favorevoli alla terapia interventistica verso quella medica. I. Philip (Parigi) ha riportato i dati di uno studio ben condotto su pazienti sottoposti a interventi cardiocirurgici in cui i valori assoluti di troponina I si sono dimostrati una variabile indipendente per la stima della mortalità intraospedaliera e l'insorgenza di complicanze maggiori. Valori particolarmente elevati di troponina I sono secondari a infarti perioperatori, ad una insufficiente protezione miocardica durante cardioplegia, a stati protratti di bassa portata e, nei pazienti sottoposti a trapianto, ad un organo con danno preesistente.

*"Cardiac markers and point-of-care"*. Il meeting si è concluso con l'illustrazione di diverse esperienze pratiche di utilizzo della strumentazione "point-of-care" per la determinazione della troponina I, della mioglobina e della CK-MB. I relatori sono stati concordi nel giudicare positivamente la praticità di questo approccio. Gli elementi positivi sono soprattutto legati alla diminuzione dei tempi di attesa dei risultanti, a fronte di una facilità d'utilizzo dello strumento e di una buona riproducibilità dei risultati. Particolarmente interessante è parso l'utilizzo dei test "point-of-care" nei Dipartimenti d'Emergenza e nelle "Chest Pain Units", dove è necessaria una rapida stratificazione di rischio nei pazienti con dolore toracico.