

la terapia con tiroxina.

C. Thompson (Dublino) ha concluso la sessione occupandosi della fisiopatologia e della clinica dell'osmoregolazione.

Nel convegno sono state inoltre presentate quasi 400 comunicazioni poster sui temi congressuali ed a tema libero. La partecipazione è stata davvero universale con predominanza dei paesi dell'ex Commonwealth; tutti i principali paesi europei erano rappresentati anche se il numero di colleghi italiani presenti è risultato molto scarso.

**R. M. Dorizzi**

*Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche  
Azienda Ospedaliera di Verona*

## Accreditamento del Point of Care Testing

*“Esistono pochissime prove che sottoporre un laboratorio medico ad un formale processo di accreditamento garantisca di per se un servizio di elevata qualità. Ma rifiutare l'accreditamento su questa base significa equivocarne grossolanamente la natura e la portata”.*

Con queste parole David Burnett introduce un suo commento sul problema dell'accreditamento della diagnostica decentrata (Point Of Care Testing, POCT). Il dottor Burnett è tra i maggiori esperti mondiali in tema di accreditamento e sistemi qualità: tra l'altro ha coordinato il Panel di esperti che ha recentemente provveduto ad aggiornare gli standard del Clinical Pathology Accreditation. Prima di porsi il problema di accreditare un POCT è importante porsi due domande. La prima: in un contesto di risorse disponibili limitate, l'introduzione di un nuovo test contribuisce sostanzialmente alla corretta gestione del paziente? La seconda: ci sono dimostrate necessità cliniche per eseguire quel test “al letto del malato”? Solo se, e soltanto se, si risponde affermativamente a entrambe le domande si può definire l'installazione di un POCT come Evidence Based Practice. Il College of American Pathologists ha pochissimi dubbi sul fatto che il POCT debba essere soggetto al processo di accreditamento: *“.....la diagnostica decentrata non deve introdurre o aumentare la quantità di errori clinicamente significativi nella pratica clinica.....qualunque laboratorista serio può minimamente pensare di non utilizzare gli strumenti della buona pratica di laboratorio nell'organizzare un POCT?”.*

Nel panorama internazionale l'accreditamento dei POCT è considerato in modo diverso, a seconda della obbligatorietà o volontarietà dei programmi adottati. Tuttavia presto o tardi, questa è l'idea di Burnett, nella attuale crisi generalizzata di fiducia in molte aree dell'assistenza sanitaria, l'accreditamento dei laboratori sarà reso obbligatorio ovunque. Il POCT è un caso par-

ticolare: sia il CAP che l'EC4 hanno ritenuto necessario aggiungere specifici standard di valutazione per la diagnostica decentrata. Nel mondo degli standard c'è bisogno di istruzioni per scrivere uno standard: il requisito indispensabile deve essere espresso in forma generale (there *shall* be procedure for the conduct of all examinations) e quando richieda chiarimenti e raccomandazioni deve far riferimento a note e linee guida allegate utilizzando l'ausiliario *should*, come nel caso del POCT o dell'esecuzione di autopsie. E' un buon esempio di come si possa sempre garantire rigorosamente il requisito essenziale lasciando spazio per un approccio flessibile e non prescrittivo.

La realizzazione del laboratorio post-moderno di Elevitch, sempre meno centro tecnico e sempre più snodo obbligato per la gestione integrata dell'assistenza al paziente, passa obbligatoriamente attraverso queste tappe.

**Marco Caputo**

## Publicazione recensita:

Accreditation and point of care testing, Ann. Clin. Biochem 2000; 37: 241-43.

## VII edizione corso CEFAR “Il laboratorio nella diagnostica cardiologica”

Nei giorni 12 e 13 giugno 2000 si è tenuta a Bari la VII<sup>a</sup> edizione del corso CEFAR su “Il Laboratorio nella Diagnostica Cardiologica”. Come le precedenti edizioni, delle quali le ultime quattro recensite anche in questo giornale (1-4), il corso ha rappresentato una ghiotta occasione per conoscere le ultime novità, alcune in anteprima, nel campo dei marcatori di ischemia cardiaca e in argomenti correlati alle sindromi coronariche acute. Sono passati poco più di otto mesi dalla precedente edizione tenutasi a Perugia ma, nonostante il breve intervallo trascorso, Mauro Panteghini, da sempre *genius loci* di questa manifestazione, ha saputo organizzare un programma ricco di temi ad alto contenuto scientifico.

Ha iniziato la prima sessione, dal titolo ‘*Marcatori biochimici e malattia cardiovascolare*’, Maria Stella Graziani (Verona) con un intervento sui lipidi e il loro coinvolgimento nella definizione del rischio cardiovascolare, argomento trattato con una competenza possibile solo dopo anni di impegno in questo campo. Oltre al noto ruolo delle LDL e delle HDL come modulatori del rischio, è stata descritta la connessione tra diversi livelli di trigliceridemia e appunto la concentrazione di HDL e di LDL nel tentativo di dare una spiegazione del ruolo aterogeno dei trigliceridi. In caso di ipertrigliceridemia da una parte la lipoproteinlipasi dà origine ad una più alta concentra-

zione di lipoproteine *remnants*, e, conseguentemente, ad una più bassa formazione di HDL rallentando il trasporto centripeto del colesterolo, e dall'altra la *cholesterol-ester transfer protein* aumenta la formazione di LDL piccole e dense che hanno un maggiore effetto aterogeno. La relatrice ha descritto criticamente alcuni metodi di dosaggio delle lipoproteine, tra cui quelli diretti in fase omogenea per la valutazione di HDL e di LDL colesterolo, quelli per i trigliceridi, per le apolipoproteine e per la lipoproteina(a). Infine, dopo aver elencato le principali variabili preanalitiche, ha esposto alcune valutazioni cliniche sulla doverosa prudenza da utilizzare nella interpretazione dei risultati ottenuti su popolazione ricoverata, con particolare riferimento ai pazienti recentemente infartuati.

L'intervento successivo, dal titolo "*Marcatori di infiammazione e malattia coronarica: dalla teoria alla pratica*", è stato tenuto da Luigi Biasucci (Roma). La relazione è iniziata con un un'illuminata *excursus* storico sugli studi riguardanti le sindromi coronariche acute. Negli anni '70 si è infatti evidenziato il ruolo dell'ischemia e del vasospasmo nella genesi di questa malattia, negli anni '80 la presenza del trombo intracoronarico che spesso si forma dopo la rottura della placca, negli anni '90 la presenza di infiammazione ed, infine, nella prima decade del nuovo secolo ci si attende la spiegazione dell'origine della risposta infiammatoria. Tra le possibili ipotesi viene segnalato il riattivarsi di infezioni croniche (Herpes virus, Cytomegalovirus, *Helicobacter pylori*, *Chlamidia pneumoniae*) o l'insorgere di processi autoimmunitari, eventualmente scatenati da infezioni. La proteina C-reattiva (PCR), se misurata con metodi dotati di alta sensibilità analitica, sembra rappresentare un valido indicatore prognostico non solo nelle sindromi coronariche acute ma anche dopo angioplastica coronarica e bypass aortocoronarico. Inoltre, il valore prognostico della PCR nella maggior parte degli studi risulta indipendente ed incrementale rispetto a quello delle troponine cardiache. Infine, persino nella popolazione apparentemente sana i valori di PCR tendenzialmente più elevati sono predittivi del rischio di futuri eventi cardiovascolari. Durante la discussione è stato sottolineato che la misura della PCR meriterebbe una maggiore diffusione anche perché l'uso di particolari farmaci (statine) nella popolazione a più alto rischio (con concentrazione di PCR >3 mg/L) si è dimostrato efficace nella prevenzione degli eventi cardiovascolari. Una seconda osservazione ha suggerito come lo studio del polimorfismo dei recettori delle interleuchine e dei loro antagonisti potrebbe fare luce su particolari comportamenti individuali riguardo agli stessi stimoli infiammatori.

Sono stati successivamente presentati da L. Oltrona (Milano) e M. Galvani (Forlì) i risultati dello studio multicentrico EMAI ("*Early prognostic value of biochemical markers of myocardial damage, activation of hemostatic mechanism and inflammation in acute*

*ischemic syndromes*") da poco terminato. Lo scopo dello studio era di ottenere la stratificazione molto precoce dei pazienti con sindromi coronariche instabili partendo dalla considerazione che l'incidenza di eventi trombotici gravi, nonostante trattamenti antitrombotici e di rivascolarizzazione, raggiunge il 4% nelle prime 24-48 ore dal ricovero. Il protocollo prevedeva la determinazione, al momento del ricovero, della troponina I cardiaca (cTnI) e della troponina T (cTnT), della PCR, del D-dimero e del frammento protrombinico 1.2. I risultati, che si riferiscono a 1971 pazienti arruolati con sindrome coronarica acuta, hanno confermato che la stratificazione di rischio potrebbe migliorare mediante un corretto uso di tutti i marcatori valutati nello studio. L'elevato numero di eventi sfavorevoli riscontrati nella popolazione caratterizzata da marcatori a concentrazione più elevata giustifica un trattamento più aggressivo; diversamente, nei pazienti con indicatori biochimici negativi la decisione per un trattamento meno aggressivo dovrebbe integrarsi con i dati clinici e strumentali. La discussione che è seguita è stata molto animata e diversi spunti sono stati suggeriti dall'uditorio per ulteriori valutazioni dei risultati raccolti dall'imponente lavoro del gruppo EMAI.

L'ultima relazione della prima sessione è stata tenuta da Mario Plebani (Padova) che ha parlato del "*Brain Natriuretic Peptide*" (BNP) e delle sue modificazioni in corso di scompenso cardiaco. Dopo una accurata descrizione della famiglia dei peptidi natriuretici, della attivazione della loro sintesi nella insufficienza ventricolare cardiaca e del loro ruolo biologico, l'oratore ha presentato i risultati del dosaggio in corso di scompenso cardiaco che mostrano come il BNP aumenti assai più delle troponine e della PCR; inoltre, le forme più severe dello scompenso (classe NYHA III/IV) sono caratterizzate da valori statisticamente più alti di quelli presenti nelle forme moderate (classe NYHA I/II). Di grande interesse è la correlazione inversa tra il valore ematico del BNP e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro; il dosaggio del BNP consente, quindi, non solo di selezionare i pazienti con valori più elevati per più approfondite indagini, ma anche di pilotare la scelta terapeutica attraverso un dato obiettivo ottenibile sin dal ricovero.

Durante la discussione conclusiva della prima giornata è stato posto dall'uditorio un quesito riguardante l'interpretazione di alcune positività delle troponine cardiache che non sembrano correlate alla presenza di ischemia cardiaca. Molti dei presenti sono intervenuti nel confermare riscontri di questo tipo e per dare interpretazioni del fenomeno e consigli comportamentali. In attesa di più approfondite spiegazioni sugli innalzamenti di queste molecole in apparente assenza di ischemia, Plebani ha ricordato che il Laboratorio non deve "fare fotografie, ma cinema", ottenendo con la ripetizione del test dopo qualche tempo lo studio della cinetica dell'evento, permettendo quindi una interpretazione più chiara degli incrementi registrati.

La seconda parte del corso dal titolo "*Marcatori bio-*

*chimici e danno miocardico*” è iniziata con la relazione di F. Ottani (Bentivoglio, BO) che ha affrontato lo spinoso tema della revisione dei criteri biochimici nella diagnosi di infarto miocardico acuto (IMA). Sono stati presentati i risultati di un questionario, preparato dal Gruppo di Studio Intersocietario ANMCO-SIBioC-SIMeL “Marcatori di lesione miocardica”, distribuito a 335 centri nazionali di Cardiologia allo scopo di conoscere i criteri seguiti per la diagnosi di IMA. Dalle 305 risposte pervenute, si evince che il 90% dei centri fa ancora riferimento alla determinazione della creatinichinasi (CK) totale, il 70% al suo isoenzima MB, determinato come attività catalitica, il 39% alla CK-MB in concentrazione di massa, il 74% alle troponine (nel 60% la cTnI e nel 14% la cTnT) e il 44% alla mioglobina. L’oratore ha quindi formulato tre quesiti su problemi che sono recentemente emersi con l’uso di test ad alta sensibilità come le troponine: 1. quanta necrosi è necessaria per la diagnosi clinica di IMA? 2. cosa si deve fare in caso di positività delle troponine? 3. qual è la conseguenza sociale di una diagnosi di IMA, fatta unicamente in base all’incremento delle troponine? A tali domande non si possono probabilmente ancora dare delle risposte del tutto esaustive; tuttavia, Ottani ritiene auspicabile in primo luogo una revisione dei classici criteri diagnostici per l’IMA, che si basi sull’impiego delle troponine ed in secondo luogo una attenta valutazione sulle conseguenze economiche, sociali, ecc. dell’impiego delle troponine stesse. Infine per la loro introduzione nella pratica clinica consiglia l’affiancamento per un certo periodo dei nuovi indicatori ai vecchi allo scopo di imparare progressivamente il loro corretto impiego.

La successiva relazione è stata tenuta da Mauro Panteghini (Brescia) sull’attualissimo problema della standardizzazione dei metodi di determinazione dei marcatori di danno miocardico. La relazione ha avuto come oggetto soprattutto la cTnI di cui esistono in commercio svariati metodi di dosaggio. L’esistenza in circolo di numerose forme della cTnI, sia libera sia legata alle altre due troponine, sia in forma ossidata che in forma ridotta, ed inoltre la possibilità di fosforilazione dei radicali della serina presente in essa, permette di capire come usando per il dosaggio anticorpi per diversi epitopi, caratterizzati da differente stabilità, si possano ottenere risultati anche molto discordanti tra loro. La valutazione nel corso di una VEQ internazionale ha messo in evidenza differenze fino a 60 volte nei risultati del dosaggio della cTnI nello stesso campione, eseguito con metodi differenti. D’altra parte, è noto che i livelli decisionali dei metodi più popolari differiscono fino a 15 volte. Per cercare di ridurre, se non di eliminare del tutto, le differenze riscontrate, un comitato della *American Association for Clinical Chemistry* (AACC) sta valutando 10 diversi tipi di materiali per identificare quello più adatto all’uso come materiale di riferimento per la calibrazione dei test. Per una completa

ottimizzazione del metodo devono anche essere considerate le condizioni di stabilità del campione, dal momento che tale caratteristica risulta essere metododipendente. L’uso di campioni di sangue *in toto* o di plasma ha il vantaggio di accelerare il tempo di esecuzione delle analisi ma alcuni test mostrano interferenza dal tipo di campione usato. E’ quindi in pratica molto difficile trovare oggi in commercio uno strumento che dosi troponina, CK-MB e mioglobina contemporaneamente sullo stesso campione di plasma senza qualche influenza dovuta al tipo di materiale usato. Anche per la standardizzazione del dosaggio della mioglobina è all’opera una commissione della IFCC.

Il tema svolto da Martina Zaninotto (Padova) ha destato un grande interesse: si è trattato dell’impiego dei test “*point-of-care*” (POCT) per la determinazione dei marcatori cardiaci. Esordendo con l’aforisma “*Time is muscle and muscle is time*”, è stata subito focalizzata la problematica del tempo di risposta del laboratorio, in particolare nei confronti del Pronto Soccorso e delle Unità di Terapia Intensiva. Secondo le raccomandazioni della IFCC, questo tempo non dovrebbe superare l’ora (5). La relatrice ha descritto le procedure messe in atto presso l’Ospedale di Padova ove è stato attivato un sistema POCT presso il Pronto Soccorso. Dopo alcune settimane d’uso, è stata verificata la soddisfazione del personale del reparto in relazione alla presenza del POCT con un questionario che ha dato risultati molto interessanti. Durante la discussione è infine emerso che anche in sede decentrata la responsabilità del test, pur se eseguito da personale del reparto, è da attribuirsi comunque al Laboratorio centrale.

F. Di Serio (Bari) ha descritto i risultati di una sperimentazione svolta presso il proprio Policlinico per la valutazione della riperfusione coronarica dopo terapia trombolitica mediante l’impiego dei marcatori cardiaci. I dati riportati hanno confermato la buona sensibilità della “*slope*” della mioglobina nella valutazione precoce di successo della riperfusione, anche se l’integrazione di più indici biochimici, valutati contestualmente, permetterebbero di ottenere una più alta specificità. La sperimentazione, comunque, non ha avuto una ricaduta pratica dal momento che i cardiologi di quell’ospedale sembrano attendere linee guida ufficiali prima di inserire nella routine tale determinazione.

Alberto Dolci (Castellanza, VA) ha affrontato il problema della specificità dei marcatori. Se infatti questa aumenta, si possono abbassare i livelli decisionali e di conseguenza innalzare la sensibilità, acquistando anche in precocità. Nel caso dei pazienti dializzati, la positività delle troponine, specie della cTnT, è un riscontro non del tutto spiegato per la mancanza di un “*gold standard*” diagnostico, se si esclude l’evidenza autoptica: rimane il dubbio che siano delle false positività, anche se da più parti è accettato che valori sopra la norma rappresentino un fattore di rischio di evento cardiovascolare importante. Sempre su questo

tema, sono stati descritti casi di atleti dediti a sport estremo e con cuore perfettamente sano in cui sono stati trovati valori di troponina aumentati; tali positività potrebbero corrispondere a piccole lesioni miocardiche che si presentano solo in una bassa percentuale di atleti. Il significato di queste lesioni resta da definire; tuttavia va sottolineato che il danno appare transitorio e non limitante la funzionalità cardiaca; infatti, tutti gli atleti hanno potuto continuare l'attività agonistica. Rimane comunque aperta la questione dell'effetto sommatorio di tali microlesioni.

Sempre su questo tema, Daniela Cardinale (Milano) ha riportato i risultati di uno studio riguardante il dosaggio della cTnI nella valutazione del danno cardiaco indotto da chemioterapia ad alte dosi. Lo scopo è stato quello di valutare il rischio a breve e a lungo termine dei pazienti oncologici sottoposti a tale trattamento. I dati presentati hanno mostrato come l'innalzamento della cTnI in questi pazienti sia correlato ad un aumentato rischio di sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra: il danno cardiotossico risultava cumulativo e dose-dipendente, ma indipendente dal cocktail farmacologico utilizzato. Gli aumenti di cTnI, spesso di lieve entità, indicavano un danno miocardico "minore", tuttavia correlato con il successivo grado di riduzione della frazione di eiezione ventricolare e, pertanto, consentivano di individuare i pazienti a rischio di sviluppare un deficit funzionale cardiaco e di predire l'entità della disfunzione stessa. L'innalzamento della cTnI, che precede la riduzione della performance cardiaca, potrebbe anche consentire di prendere per tempo le opportune misure per evitarla o almeno ridurla.

Franca Pagani (Brescia) ha parlato di una molecola ancora poco nota, la "Heart Fatty Acid-Binding Protein" (h-FABP) e del suo impiego come possibile marcatore precoce di danno del miocardio. Pochi sono i lavori su tale argomento; tuttavia i risultati sono indicativi di una buona sensibilità nelle prime ore dall'esordio della sintomatologia. Un recente confronto ha indicato una sensibilità di 81% per h-FABP e di 57% per la mioglobina nelle prime 3 ore dall'inizio della sintomatologia dolorosa; inoltre, mentre la mioglobina in caso di IMA aumenta mediamente di circa 4 volte, l'h-FABP aumenta di 20 volte rispetto alla norma. Per questo test non sono ancora stati definiti i cutoff decisionali per cui alcuni lavori riportano risultati discordanti. Tuttavia, è sicuramente un test molto promettente e probabilmente troverà spazio nel futuro per la sua spiccata precocità.

La penultima relazione è stata tenuta da G. Cattozzo (Varese) che ha riportato i risultati di una sperimentazione multicentrica su strumenti Roche Elecsys dei metodi per la determinazione della mioglobina, CK-MB e cTnT. Sono state studiate la precisione (in confronto con il goal analitico) e la linearità ed è stato eseguito il confronto con altri metodi del commercio. Sono state messe in evidenza, tra l'altro, le significative differenze che si riscontrano su campioni diversi (siero/plasma eparinato) per quel che riguarda il

dosaggio della cTnT. Come commentato da Panteghini, tale sperimentazione può essere additata come esempio di proficua collaborazione tra le aziende del settore e gli utilizzatori per la messa a punto e la valutazione di nuovi metodi.

S. Petrini (Milano) ha infine descritto una strategia per lo studio ed il miglioramento degli "outcomes" sanitari. Il modello studiato per la diagnosi di IMA ha preso in considerazione l'analisi dei processi sanitari coinvolti nei percorsi clinici, l'individuazione delle risorse coinvolte e la loro valorizzazione. In questa fase preliminare dell'esperienza sono stati riportati i risultati ottenuti su 43 pazienti con sospetto IMA; la fase successiva permetterà l'applicazione del modello ad una popolazione numericamente più significativa consentendo di giungere a conclusioni più definitive sulla validità del sistema stesso.

**G. V. Melzi d'Eril**

*Cattedra di Biochimica Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese*

## Bibliografia

1. Pergolini P. III edizione Corso CEFAR "Il laboratorio nella diagnostica cardiologica". Med Lab 1997;5:87-8.
2. Pergolini P. IV edizione Corso CEFAR "Il laboratorio nella diagnostica cardiologica". Med Lab 1998;6:229-32.
3. Bonetti G. Quinta edizione corso CEFAR "Il laboratorio nella diagnostica cardiologica". Med Lab 1999;7:97-102.
4. Pagani F. VI<sup>a</sup> edizione corso CEFAR "Il laboratorio nella diagnostica cardiologica". Riv Med Lab 2000;1:in stampa.
5. Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AHB. Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. Clin Chem Lab Med 1999;37:687-93.

## Marcatori di lesione miocardica: panorama della letteratura relativo al secondo trimestre 2000

Nella letteratura recente relativa ai marcatori biochimici di danno miocardico vengono messe in rilievo, anche per merito di una recente rassegna di Mauro Panteghini, alcune problematiche relative alla loro determinazione, sia riguardanti la fase preanalitica che quella più propriamente analitica. Tra queste vi sono le possibili interferenze dovute alla presenza di anticorpi cosiddetti "eterofili" e quelle nell'utilizzo di campioni di plasma al posto del siero con l'intento di ridurre il "turnaround time" (TAT) dell'esame.

E' noto da tempo come gli anticorpi eterofili, gli autoanticorpi e lo stesso fattore reumatoide possano