

Markers precoci di ischemia miocardica

Marco De Carlo (MD, PhD), Bernardo Cortese (MD)

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Pisa

Riassunto

Il paziente con dolore toracico che afferrisce al Pronto Soccorso costituisce al mondo d'oggi un problema sanitario ed un impegno gravoso sia in termini economici che di tempo e di gestione da parte del personale medico. Di qui la necessità di trovare un marcatore ideale di ischemia miocardica che possa sciogliere ogni dubbio derivante da un quadro clinico sospetto ma non dirimente.

Il marcatore ideale di ischemia dovrebbe permettere di stabilire rapidamente una diagnosi di sindrome coronarica acuta (SCA), dovrebbe consentire la distinzione tra pazienti a basso ed alto rischio, dovrebbe essere misurabile rapidamente, con disponibilità del risultato al letto del paziente entro poche decine di minuti. Dovrebbe inoltre essere specifico e capace di distinguere l'ischemia dalla necrosi, e dovrebbe essere economico.

In questo articolo viene focalizzata l'attenzione sugli attuali marcatori utilizzati in Pronto Soccorso (le troponine) e su quelli del futuro, i quali, già sperimentati in un limitato numero di pazienti, attendono ancora una validazione su grandi numeri (l'albumina modificata dall'ischemia, la colina nel sangue intero e gli acidi grassi sierici non legati all'albumina).

Da queste necessità ed in attesa del marcatore di ischemia ideale è nata la "strategia multimarker", che si avvale della contemporanea valutazione di più indici biochimici: **markers di necrosi** (troponina, CK-MB), **markers di infiammazione** (proteina C-reattiva, ligando solubile del recettore CD 40, mieloperossidasi, interleuchina-10, PAI-1), **markers della instabilità della placca** (proteina plasmatica-A associata alla gravidanza [PAPP-A], fattore di crescita placentare), **markers di stress emodinamico** (peptide natriuretico ventricolare [BNP], porzione N-terminale del relativo proormone [NT-proBNP]).

Summary

Eight million patients/year present with non traumatic chest pain at ED in the US, representing a big health care and social issue. Less than 50% have an acute coronary syndrome (ACS), but 85% of ACS do not show diagnostic ST elevation on ECG, and 40-60% of ACS have negative initial troponin assay (unstable angina or early MI). Thus many efforts are being spent in the search for an ideal ischemia marker.

The ideal marker of myocardial ischemia should allow to diagnose an ACS, should distinguish between high- and low-risk patients, and should be easily and quickly detectable. It should be able to distinguish necrosis from ischemia, and should be not expensive.

In this article we underline the role of the modern markers used at ED (troponins), and the future markers of ischemia that still need to be validated in a large clinical trials (ischemia modified albumin, free fatty acids unbound to albumin, whole blood choline).

In the wait for the ideal marker of myocardial ischemia, a "multimarker strategy" is being developed, considering simultaneously different markers: **markers of myocardial necrosis** (troponines, CK-MB), **markers of inflammation** (C-reactive protein, soluble CD40 ligand, myeloperoxidase, interleukin-10, PAI-1), **markers of plaque instability** (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A [PAPP-A], Placental Growth Factor), **markers of haemodynamic stress** (B-type natriuretic peptide [BNP], N-terminus portion of its prohormone [NT-proBNP]).

Parole chiave: Sindrome coronarica acuta, Markers di ischemia miocardica

Key words: Acute coronary syndrome, Markers of myocardial ischemia

Nell'ambito delle sindromi coronariche acute (SCA) una percentuale rilevante di casi richiede ancora oggi grande impegno per poter giungere correttamente alla diagnosi ed alla successiva stratificazione prognostica, determinando una elevata spesa sanitaria e soprattutto perdite di tempo per il pazien-

te e diagnosi errate. Alla fine degli anni novanta il 2-5% dei pazienti che afferrivano ad un Pronto Soccorso americano per dolore toracico veniva dimesso con un infarto del miocardio in corso ma con diagnosi diversa; al contrario, circa la metà dei pazienti con dolore toracico veniva ricoverata inap-

propriamente, con diagnosi definitiva diversa da quella di SCA¹. Ancora oggi, 8 milioni di pazienti all'anno con dolore toracico non traumatico raggiungono il pronto soccorso di un ospedale americano; di questi quasi la metà presenta una SCA, che nell'85% dei casi non è caratterizzata da sopraelevamento diagnostico del tratto ST. Il 40-60% di questi pazienti presenta una prima rilevazione della Tn negativa². La diagnosi di SCA è facile solo quando si avvale di una storia clinica chiara e di segni elettrocardiografici evidenti; esiste purtroppo una quota assai rilevante di pazienti che presenta sfumati segni clinici ed elettrici di ischemia. In questi pazienti il prelievo ematico ed il dosaggio di alcuni marcatori di ischemia assume un ruolo fondamentale per la diagnosi corretta.

Per questo motivo notevoli sono stati negli ultimi anni gli sforzi volti alla **ricerca di un marcatore di ischemia miocardica ideale** che potesse soddisfare tutte le necessità diagnostiche in tempi rapidi.

Il marcatore ideale dovrebbe stabilire rapidamente una diagnosi di SCA, con la conseguente dimissione precoce dei pazienti in cui risulti negativo ed il trattamento di quelli in cui risulti positivo. Tale marcatore dovrebbe inoltre consentire la distinzione tra pazienti a basso ed alto rischio, sulla base dei livelli misurati. Il marcatore ideale dovrebbe essere misurabile rapidamente, con disponibilità del risultato al letto del paziente entro 60 minuti, consentendo quindi una terapia più precoce.

Purtroppo ad oggi non è noto nessun marcatore ideale di ischemia miocardica, ma conosciamo diversi marcatori, ciascuno con limiti più o meno evidenti di accuratezza diagnostica, per cui si sta affermando nella letteratura scientifica la **strategia "multimarker"**, che si avvale della contemporanea valutazione di diverse categorie di marcatori biochimici. I **markers di necrosi miocardica** indicano la già avvenuta morte delle cellule cardiache, e sono rappresentati soprattutto dalle troponine (Tn), dalla CPK e dalla sua frazione miocardiospecifica MB. I **markers di ischemia miocardica** sono rappresentati dalle Tn stesse, e da molecole di recente individuazione, come l'albumina modificata dall'ischemia³, la colina nel sangue intero⁴ e gli acidi grassi sierici non legati all'albumina⁵. I **markers di infiammazione** indicano lo stato di flogosi della placca aterosclerotica responsabile della SCA e di tutto l'albero coronarico, ed il grado di instabilità della placca stessa. Numerosi studi hanno indicato e confermato il ruolo

della proteina C-reattiva per tale scopo⁶, così come la forma solubile del ligando del recettore CD40⁷, le mieloperossidasi⁸, l'interleuchina-10⁹ ed il PAI-1¹⁰. Sono stati recentemente identificati dei **markers specifici della stabilità della placca** come la proteina plasmatica-A associata alla gravidanza (PAPP-A)¹¹ ed il fattore di crescita placentare¹², isolati nelle placche instabili di pazienti con SCA pur senza elevazione degli indici di necrosi. Sono stati inoltre identificati dei **markers di stress emodinamico** a carico delle camere cardiache, come il peptide natriuretico ventricolare (BNP) e la porzione N-terminale del relativo proormone (NT-proBNP)¹³.

Marcatore ideale di ischemia

Il marcatore di ischemia ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche²:

- 1) identificare con ragionevole accuratezza l'ischemia miocardica senza che sia presente già necrosi tissutale;
- 2) garantire una adeguata specificità per il tessuto miocardico, ed essere negativo nei pazienti sani;
- 3) essere rilasciato precocemente, raggiungere una titolazione direttamente proporzionale all'estensione del tessuto coinvolto dall'ischemia ed essere dosabile per un tempo adeguato, ma non troppo a lungo, in modo da permettere la rilevazione di eventuali recidive ischemiche;
- 4) permettere rilevazioni disponibili nel giro di poche decine di minuti ed essere a basso costo.

La disponibilità di un marcatore di ischemia e non di necrosi è utile soprattutto per differenziare quella cospicua parte di SCA che non determina significativa necrosi tissutale (angina instabile) dalle altre cause di dolore toracico, ma sarà evidentemente insufficiente a distinguere i vari tipi di SCA, per cui non potrà prescindere dall'utilizzo di alcuni degli altri marcatori sopra menzionati.

Troponine

Le **Tn** sono proteine regolatorie che mediano l'interazione calcio mediata tra actina e miosina, permettendo l'accorciamento della fibra miocardica. Queste molecole, la cui rilevazione nelle SCA è possibile già dagli anni '90, assumono un ruolo definitivo in tal senso nel 2000, in seguito alla pubblicazione del Consensus Document dell'ESC/ACC sulla ridefinizione dell'infarto acuto del miocardio¹⁴. Già allora

queste molecole sono state equiparate alla **frazione MB della CPK** nella capacità di determinare un infarto del miocardio in atto. Come è noto, questa molecola non gode di assoluta specificità miocardica, dal momento che è rilasciata anche dal muscolo scheletrico. Per aumentare la specificità dei kit diagnostici in uso è stato aumentato il livello di riferimento, con conseguente riduzione della sensibilità¹⁵. Il limite fissato inizialmente per la positività della Tn era stabilito per valori superiori al 97.5° percentile di una popolazione sana o per una concentrazione minima misurabile di questa molecola. Veniva così a crearsi un'ampia zona grigia di pazienti compresa tra quelli affetti da infarto del miocardio e quelli con angina instabile: questa zona grigia individuava pazienti con danno miocardico definito "minore", ma con prognosi peggiore di quelli con rilevazione delle Tn negativa.

Successivamente, nel 2002, il Joint Committee sulla ridefinizione dell'infarto del miocardio dell'ESC/ACC¹⁶ proponeva l'abbandono della CPK-MB per la diagnosi dell'infarto acuto, proponendone la sostituzione definitiva con le troponine. Veniva consigliata l'adozione di kit diagnostici il cui limite inferiore per la positività fosse stabilito con il 99° percentile della concentrazione di questa molecola in una popolazione sana, in modo da ridurre i falsi positivi che venivano reclutati seguendo le indicazioni del precedente Consensus Document. Veniva contemporaneamente raccomandato di assumere una soglia per la Tn al di sopra del livello al quale l'imprecisione analitica totale del metodo (coefficiente di variazione) è del 10%. In Italia un **Consensus Document della FIC** ha raccolto tale indicazione, oltre alla raccomandazione di cercare sempre segni clinici di ischemia miocardica in caso di positività della prima rilevazione¹⁷. Nello stesso Consensus Document veniva anche affermato che *l'innalzamento lieve delle Tn e della CPK-MB in seguito alle procedure interventistiche coronariche non deve essere considerato assimilabile a quello osservato nelle SCA*.

Altro punto sollevato da questa ridefinizione dell'infarto riguarda l'utilizzo di svariati tipi di anticorpi nei kit in commercio, ognuno diretto verso epitopi differenti della molecola di TnI. È noto infatti quanto alcune parti di questa molecola resistono meglio di altre ai processi di degradazione che avvengono nel miocardio e nei tessuti periferici¹⁸. È perciò auspicabile lo sviluppo di nuovi sistemi di

rilevazione comuni a tutti i laboratori e mirati alla ricerca degli epitopi più stabili della TnI.

La variazione dei criteri adottati per l'utilizzo delle Tn ha determinato un incremento fino al 195% della diagnosi di infarto acuto del miocardio, come era prevedibile, rispetto al precedente utilizzo della sola CPK-MB (19). In realtà i pazienti con la sola Tn positiva presentano prognosi migliore rispetto a quelli che hanno un aumento anche dei valori della CPK-MB, ma comunque significativamente peggiore rispetto ai pazienti con angina instabile senza aumento della Tn. Recenti studi hanno dimostrato quanto il rilascio di Tn possa essere determinato anche in seguito a danno miocardico reversibile (ad esempio in corso di angina instabile o sepsi); è stato infatti dimostrato che in corso di ischemia miocardica la Tn può essere in parte degradata e suoi frammenti possono fuoriuscire dalle cellule a causa della aumentata permeabilità della membrana cellulare, senza che si sia verificata necrosi del miocardiocita²⁰.

Rapidità della rilevazione

Uno studio pubblicato nel 2003 ha valutato l'affidabilità di una metodica di rilevazione rapida della TnI (Spectra) nei confronti della rilevazione fornita da un kit di terza generazione per la rilevazione della TnT (Elecsys/Roche) all'interno della popolazione dello studio multicentrico randomizzato GUSTO-IV²¹. Gli Autori di questa analisi hanno riscontrato quanto una rilevazione rapida della TnI sia un affidabile indicatore di ischemia miocardica; una prima rilevazione negativa invece non escludeva un danno miocardico minore e non era in grado di predire il rischio di questi pazienti. Infatti, quasi la metà dei pazienti con TnI negativa aveva la TnT positiva secondo la rilevazione standard. Pur avendo alta specificità, questo test possedeva una sensibilità troppo bassa per poterne raccomandare l'impiego clinico diffuso.

Limiti delle Tn

L'utilizzo delle Tn per la diagnosi delle SCA non è scevro da limitazioni, e sono proprio queste a determinare i continui sforzi volti alla ricerca di altri marcatori di ischemia miocardica.

Intanto, *qualsiasi danno del miocardio può provocare il rilascio delle Tn*; in questo modo non è possibile differenziare il danno ischemico da quello tossico, elettrico, infiammatorio. Inoltre altre affezioni che primitivamente non colpiscono il cuore ne possono determinare un aumento dei valori ematici: lo

stato settico, l'insufficienza renale di grado moderato/severo, l'ischemia cerebrale acuta e l'embolia polmonare sono le più frequenti condizioni cliniche che possono determinarne il rialzo.

Anche l'ipertrofia miocardica in condizioni di riposo può determinare il rilascio di Tn per valori considerati patologici secondo gli attuali standards¹⁹. Il rilascio delle Tn in corso di ischemia miocardica poi non è immediato, almeno utilizzando le metodiche oggi disponibili, e *ci vogliono circa 4-6 ore dall'insorgenza dei sintomi prima che queste risultino dosabili nel siero*. È quindi teoricamente necessario fare due o tre prelievi prima che queste risultino dosabili, ritardando la diagnosi ed il trattamento delle SCA²². Inoltre la persistenza delle Tn nel sangue può raggiungere anche i 12-14 giorni, permettendo solo con difficoltà il riscontro di eventuali recidive ischemiche. Una revisione dei dati dello studio TIMI 11B ha mostrato che ben il 40-60% dei pazienti con SCA in America presenta una prima rilevazione della Tn negativa²; questi pazienti avranno poi una diagnosi di angina instabile, oppure entreranno a far parte di quel gruppo in cui queste molecole non risultano ancora dosabili, ma lo diventeranno ad una seconda rilevazione.

Questi ed altri dati hanno portato alla ricerca di altri marcatori di ischemia miocardica che superassero almeno in parte le mancanze presentate dalle Tn.

L'albumina subisce delle modificazioni in seguito all'ischemia miocardica, in particolare presenta una ridotta capacità di legare il cobalto; da questa premessa è stato sviluppato un test che permette la rilevazione di questa "albumina modificata dall'ischemia", il **test ACB** (Ischemia Technologies, Denver, CO, USA)³. Questo test è attualmente l'unico esame di laboratorio approvato dalla FDA per la diagnosi di ischemia miocardica in seguito ad uno studio multicentrico che ha dimostrato la rapidità di rilascio dell'albumina modificata dall'ischemia ed il suo elevato valore predittivo negativo (96%), pur mettendone in risalto un basso valore predittivo positivo (33%). Infatti, come la troponina, anche l'albumina modificata dall'ischemia non è del tutto specifica per l'ischemia miocardica, essendo riscontrabile un aumento anche in corso di ischemia di altri organi, di insufficienza renale, ed in seguito ad esercizio fisico strenuo e prolungato²³. Questi risultati ne precludono al momento l'ampia diffusione nei Pronto Soccorso, riservando il suo utilizzo nei

pazienti con probabilità di SCA di grado basso-moderato, con Tn ed ECG negativi.

Un altro marcatore di ischemia miocardica in corso di validazione è rappresentato dalla frazione degli acidi grassi nel siero che circola non legata all'albumina (Free Fatty Acids unbound - **FFAu**), che in corso di ischemia miocardica vengono rilasciati in grosse quantità⁵. Gli acidi grassi liberi sono rilasciati dal tessuto adiposo e vengono utilizzati come "combustibile" dal miocardio. In condizioni di ischemia miocardica, l'uptake di questi acidi grassi liberi si riduce, con conseguente aumento degli FFAu. La metodica più moderna per la loro rilevazione prevede l'utilizzo di una proteina ricombinante fluorescente che lega gli FFAu (ADIFAB2), è eseguibile al letto del paziente ed ha un tempo di misurazione inferiore al minuto. Uno studio ne ha dimostrato specificità e sensibilità simili a quelle delle Tn, ma un più precoce rilascio. Il limite principale di questa metodica è rappresentato dal fatto che gli FFAu vengono rilasciati in corso di qualsiasi tipo di danno del miocardio, non solo in presenza di danno ischemico²⁴.

La **colina dosata nel sangue intero** è un ulteriore nuovo marcatore di ischemia miocardica di cui è in corso una valutazione clinica⁴. La colina è prodotta dal clivaggio dei fosfolipidi di membrana ad opera della fosfolipasi D. *In corso di destabilizzazione della placca aterosclerotica, si osserva un netto aumento dell'attività di questo enzima*, con conseguente rilascio di colina nel plasma e aumento del contenuto intracellulare di colina, soprattutto nei leucociti e nelle piastrine attivate. Pertanto il dosaggio globale di queste 2 componenti (plasmatica e cellulare) effettuato sul sangue intero appare più sensibile rispetto al dosaggio della sola componente plasmatica della colina circolante. Infatti un recente studio su 222 pazienti con dolore toracico e Tn negativa ha dimostrato che la misurazione della colina nel sangue intero è superiore alla misurazione della colina plasmatica come marcatore di instabilizzazione della placca e predittore di infarto nelle ore successive⁴. Nello stesso studio, la colina nel sangue intero misurata mediante cromatografia liquida e spettrografia di massa (Agilent Technologies, Boeblingen, Germany) è risultata essere il predittore più potente di mortalità cardiaca o arresto cardiaco in pazienti con diagnosi di probabile SCA. Gli autori commentano questi risultati affermando che la colina appare

più utile non tanto per la diagnosi di SCA o la determinazione di ischemia miocardica, quanto per definire la prognosi di pazienti affetti da SCA, poiché sembrerebbe indicare la presenza di placche aterosclerotiche più instabili e complesse⁴.

Conclusioni

In conclusione, ad oggi non esiste un marcatore biochimico ideale di ischemia miocardica. Recenti studi clinici stanno validando l'utilizzo di alcuni nuovi esami, in particolare il dosaggio della "albumina modificata dall'ischemia", come marcatori accurati e precoci di ischemia in assenza di necrosi miocardica. Rimane tuttavia assolutamente centrale il ruolo del **marcatore di necrosi miocardica per**

Bibliografia

1. Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000;35:449-61.
2. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Antman EM. The Search for a Biomarker of Cardiac Ischemia. *Clinical Chemistry* 2003;49:537-9.
3. Bar-Or D, Curtis G, Rao N et al. Characterization of the Co2+ and Ni2+ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001;268:42-7.
4. Danne O, Moeckel M, Lueders C et al. Prognostic implications of elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:1060-7.
5. Kleinfeld AM, Prothro D, Brown DL et al. Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;78:1350-4.
6. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
7. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11.
8. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-604.
9. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
10. Sinkovic A, Pogacar V. Risk stratification in patients with unstable angina and/or non-ST-elevation myocardial infarction by Troponin T and plasminogen-activator-inhibitor-1 (PAI-1). *Thrombosis Research* 2004;114:251-7.
11. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003;108:1924-6.
12. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, et al: Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA* 291:435-441, 2002.
13. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al: Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2002;41:1264-72.

eccellenza, la troponina, che mantiene caratteristiche di specificità elevatissima, pur con i limiti del ritardo con cui è dosabile nel sangue con i metodi attualmente disponibili. Essendo il valore prognostico dell'aumento della troponina ormai confermato da una serie amplissima di studi clinici, appare opportuno che gli sforzi della ricerca si concentrino su un ulteriore affinamento e standardizzazione del dosaggio della troponina plasmatica, che consentano una diagnosi più precoce e possibilmente al letto del paziente. La ricerca di nuovi marcatori di ischemia miocardica deve ovviamente progredire, ma occorre ricordare che il significato diagnostico e prognostico di questi nuovi parametri dovrà poi essere ampiamente verificato attraverso studi clinici su popolazioni ampie, prima di poterli inserire nelle Linee Guida al fianco del dosaggio della troponina.

14. Alpert J, Thygesen K for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined - a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
15. Scirica BM, Morrow DA. Troponins in Acute Coronary Syndromes. *Prog Cardiovasc Dis*, 2004;47:177-88.
16. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction: Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;36:959-69.
17. Galvani M, Panteghini M, Ottani F, et al. The new definition of myocardial infarction: analysis of the ESC/ACC Consensus Document and reflections on its applicability to the Italian Health System. *Ital Heart J* 2002; 3:543-57.
18. Shi Q, Ling M, Zhang X, et al: Degradation of cardiac troponin I in serum complicates comparisons of cardiac troponin I assays. *Clin Chem* 2002;45:1018-25.
19. Jeremias A and Gibson CM. Alternative Causes for Elevated Cardiac Troponin Levels when Acute Coronary Syndromes Are Excluded. *Ann Intern Med* 2005;142:786-91.
20. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001;27:959-61.
21. James SK, Lindahl B, Armstrong P, et al. A rapid troponin I assay is not optimal for determination of troponin status and prediction of subsequent cardiac events at suspicion of unstable coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2003;93:113-20.
22. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *European Heart Journal* 2004;25:1187-96.
23. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51:5:810-24.
24. Adams JE, Kleinfeld A, Roe M, et al. Measurement of levels of unbound free fatty acid allows the early identification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106 Suppl II:532.

DIALOGO CON GLI AUTORI

D.: Di fronte a un paziente che si presenta in accettazione con una sospetta SCA, quali sono attualmente i markers diagnostici di laboratorio da utilizzare per la diagnosi di routine di una sindrome ischemica coronarica?

R.: Come discusso nell'articolo, ad oggi non disponiamo di nessun marcatore specifico di ischemia miocardica da poter utilizzare di routine per la diagnosi di SCA. Nei prossimi anni ci aspettiamo la validazione clinica di uno o più dei nuovi marcatori biochimici di ischemia miocardica quali l'albumina modificata dall'ischemia, la colina nel sangue intero e gli acidi grassi sierici non legati all'albumina. Nel frattempo, il ruolo principe resta quello della **troponina**, che anzi si conferma sempre più come marker specifico insostituibile di sofferenza cardiaca acuta, grazie al miglioramento dei sistemi diagnostici di laboratorio. Inoltre, come recentemente dimostrato da Fesmire et al. (*Fesmire FM, et al. Ann Emerg Med* 2004;44:12-19) la **mioglobina** ha una bassa sensibilità (48%) nella diagnosi di SCA, mentre una variazione del **CK-MB > 0.7 ng/ml** tra il prelievo basale ed uno a 2 ore presenta una sensibilità del 93% ed una specificità del 94% nella diagnosi di SCA.

In sintesi, può essere sufficiente una prima determinazione dei 3 markers classici (troponina, mioglobina e CK-MB); se la troponina è positiva, la diagnosi di SCA è confermata; se è negativa, perché la troponina richiede almeno 6 ore per comparire nel sangue, la seconda determinazione a 2 ore di troponina e CK-MB può diagnosticare la SCA con sensibilità e specificità assai elevate.

D.: Quali sono i cut off di questi accertamenti da considerare diagnostici per una diagnosi di necrosi o di ischemia acuta?

R.: I cut off di questi marcatori dipendono ovviamente dal sistema diagnostico impiegato nel laboratorio dove viene inviato il campione. Ogni medico deve far riferimento ai valori di normalità riportati dal proprio laboratorio. Tuttavia è essenziale sostenere la necessità di acquisire sistemi diagnostici di terza generazione per la misurazione della troponina, poiché questi ultimi consentono di ridurre di addirittura 100 volte la soglia di positività della troponina. Infatti per il vecchio sistema Abbott AxSYM, il livello di troponina associato ad un coefficiente di variazione del 10% era di ben 2.9 mcg/l, contro gli 0.03 mcg/l del sistema Roche Elecsys.

Per il CK-MB, risulta utile considerare anche la variazione a 2 ore di questo marker, sapendo che un aumento > 0.7 ng/ml presenta i valori di sensibilità e specificità sopra menzionati.

D.: Quali sono i tempi di latenza di positivizzazione e di negativizzazione di questi markers entro i quali considerare attendibile una diagnosi di ischemia-necrosi?

R.: Come detto, la **troponina** impiega almeno 6 ore per positivizzarsi, analogamente al **CK-MB**. La **mioglobina** compare dopo 2 ore ed ha il suo picco a 6-12 ore, normalizzandosi a 24 ore. Bisogna però considerare che i "microinfarti" possono generare un picco ridotto e assai precoce della mioglobina che può non essere individuato, portando ad una mancata diagnosi di SCA finché compare la positivizzazione della troponina. Tuttavia *nelle primissime ore non resta che affidarsi al quadro clinico e alla sola mioglobina*.

I nuovi markers di ischemia di cui ho parlato nell'articolo hanno una cinetica decisamente più favorevole rispetto alla troponina e potranno perciò essere particolarmente utili proprio nelle fasi iniziali dell'ischemia. Inoltre una cinetica più rapida ne consentirà anche l'utilizzo per la diagnosi di recidive di ischemia, che raramente possono essere colte con le variazioni della troponina nelle prime 24 ore.

B.D.