- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 01:19:11

La diagnosi di infarto miocardico acuto

Cesare Greco, Maria Luisa Finocchiaro

Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiocircolatorio, Unità Coronarica, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 42S-46S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Cesare Greco

Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiocircolatorio Unità Coronarica Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata Via dell'Amba Aradam, 8 00184 Roma E-mail: c.greco@tin.it

Premessa

L'infarto miocardico è stato a lungo definito secondo le norme ed i criteri diagnostici dettati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e più volte rivisti; secondo queste norme la diagnosi di infarto miocardico era possibile in presenza di almeno due dei tre criteri diagnostici: sintomi tipici, rialzo caratteristico di almeno due dei tre enzimi considerati (creatinfosfochinasi-CPK, aspartato aminotransferasi e lattico-deidrogenasi) e quadro elettrocardiografico con evoluzione tipica e sviluppo di onde Q[1]. Nello studio MONICA era considerato diagnostico l'incremento di almeno il doppio di CPK o CPK-MB[2].

I criteri diagnostici dell'American Heart Association, di qualche anno successivi, erano basati su elementi sostanzialmente analoghi, anche se sistematizzati in maniera differente[3]. In realtà negli ultimi anni le lacune e la sostanziale obsolescenza della definizione diagnostica tradizionale avevano portato ad una situazione paradossale per cui, per esempio, in ogni studio clinico internazionale veniva data una definizione di infarto miocardico che spesso non corrispondeva esattamente a quella utilizzata negli studi di altri gruppi di ricercatori[4]: ciò ovviamente comportava l'impossibilità di confrontare i risultati di studi anche simili.

Le difficoltà di questa situazione e la disponibilità di nuovi e più precisi marcatori di necrosi miocardica hanno portato nel 1999 alcune società cardiologiche quali l'European Society of Cardiology e l'American College of Cardiology[5], a proporre nuovi criteri per la definizione diagnostica dell'infarto miocardico acuto.

È necessario che questa trattazione sottolinei gli elementi fondamentali di novità di questa ridefinizione, elementi che rappresentano l'adeguamento dei criteri diagnostici allo sviluppo conoscitivo degli ultimi anni, pur lasciando aperti alcuni problemi, su cui ci soffermeremo.

L'infarto miocardico ridefinito

Il primo elemento fondamentale di novità del documento del Comitato Congiunto European Society of Cardiology/American College of Cardiology è che esso introduce una gerarchia tra i criteri diagnostici per l'infarto miocardico acuto, ponendo come condizione centrale ed essenziale per la diagnosi di infarto miocardico la liberazione degli enzimi specifici per la necrosi miocardica. Ciò segue la dimostrazione della capacità di questi enzimi di marcare la necrosi di piccole quantità di miocardio. Questa liberazione enzimatica però, per essere considerata di sicura origine ischemica miocardica, dovrà essere accompagnata da sintomi tipici o da segni elettrocardiografici patognomonici di necrosi o di ischemia miocardica o ancora dovrà verificarsi subito dopo specifiche procedure interventistiche coronariche (Tabb. I-III).

Il secondo elemento fondamentale di novità del documento European Society of Cardiology/American College of Cardiology è l'assunto che qualsiasi livello, anche minimo, di liberazione degli enzimi specifici marcatori di necrosi miocardica di sicura origine ischemica miocardica debba essere definito come infarto miocardico.

La terza assunzione fondamentale è che gli enzimi troponina I o T e CPK-MB massa vengono individuati come enzimi specifici per la necrosi miocardica, mentre l'uso degli altri marcatori utilizzati in passato viene esplicitamente scoraggiato, fatta ec-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 01:19:11

Tabella I. Diagnosi di infarto miocardico acuto, in evoluzione o recente.

La diagnosi di infarto miocardico acuto, in evoluzione o recente, può essere posta in presenza di uno dei seguenti criteri:

1. Positività di marcatori biochimici specifici per danno miocardico (vedi tabella IV) con un andamento temporale caratteristico (salita tipica e graduale discesa della troponina o rapida salita e discesa della creatinchinasi-MB) associata ad almeno uno dei seguenti:
   a) sintomi di ischemia miocardica
   b) segni elettrocardiografici di necrosi miocardica: sviluppo di onde Q patologiche (vedi tabella II)
   c) segni elettrocardiografici indicativi di ischemia (sottoslivellamento o sopraslivellamento del tratto ST) (vedi tabella III) oppure
   d) procedure di rivascolarizzazione miocardica (angioplastica percutanea)

2. Quadro anatomo-patologico di infarto miocardico acuto

Tabella II. Modificazioni elettrocardiografiche nella necrosi miocardica o nell'infarto miocardico stabilizzato.

In assenza di fattori confondenti (blocco di branca, ipertrofia ventricolare sinistra e sindrome di Wolff-Parkinson-White):
Presenza di onde Q patologiche*:

in V_1, V_2, V_3	Qualsiasi onda Q
in I, aVL, II, aVF, V_4, V_5, V_6	Onda Q ≥ 30 ms

* = le onde Q devono essere presenti in almeno due derivazioni contigue e devono avere una profondità ≥ 0.1 mV. La contiguità sul piano frontale è definita dalla sequenza: aVL, I, aVR invertita, II, aVF, III.

Tabella III. Modificazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia miocardica che possono progredire in infarto miocardico.

Pazienti con sopraslivellamento del tratto ST
Sopraslivellamento del tratto ST al punto J con un valore soglia di: ≥ 0.2 mV in V_1, V_2, V_3 e ≥ 0.1 mV nelle altre derivazioni.

Pazienti senza sopraslivellamento del tratto ST
Sottoslivellamento del tratto ST
Anomalie isolate dell'onda T, compresa l'inversione simmetrica dell'onda T ≥ 0.1 mV

Tutte le anomalie descritte devono essere nuove o presunte tali e presenti in almeno due derivazioni contigue. La contiguità sul piano frontale è definita dalla sequenza: aVL, I, aVR invertita, II, aVF, III.

cezione per la CPK-MB attività in caso di indisponibilità della determinazione di massa (Tab. IV).

Come vedremo questi tre elementi fondamentali della ridefinizione dell'infarto miocardico, mentre rappresentano il senso stesso dell'aggiornamento e dell'omogeneizzazione dei criteri diagnostici, pongono nello stesso tempo alcuni problemi di applicazione.

Tabella IV. Criteri di positività dei marcatori biochimici per la diagnosi di infarto miocardico.

Viene considerato indicativo di necrosi miocardica:
- un valore massimo di troponina I o T superiore al 99° percentile di un gruppo di controllo di riferimento in almeno una rilevazione durante le prime 24 ore dopo un evento clinico.

oppure

- un valore massimo di creatinchinasi (CK)-MB (preferibilmente CK-MB massa) superiore al 99° percentile di un gruppo di controllo di riferimento, in almeno due campioni successivi o > 2 volte il limite massimo in un campione rilevato durante le prime ore dopo un evento clinico.
  Inoltre il valore di CK-MB dovrebbe presentare una curva tipica con salita e successiva discesa, infatti valori che rimangono elevati senza variazioni significative non sono quasi mai dovuti a necrosi miocardica

oppure

- un valore di CK totale > 2 volte il limite massimo di riferimento da utilizzare, anche se con minore soddisfazione, solo nei casi in cui non sia possibile dosare troponine o CK-MB

Cause di difficoltà di applicazione della nuova definizione di infarto miocardico

Frequenza dell'incremento delle troponine in condizioni diverse dall'ischemia miocardica. È noto come vi siano condizioni in cui si può verificare un aumento spurio (valore falsamente positivo) degli enzimi miocardiospecifici, ed in particolare della troponina, legato sostanzialmente ad interferenze analitiche per cross-reattività anticorpale con altri componenti ematici, soprattutto con tecniche di determinazione non di ultima generazione[6]. Un problema ben più rilevante viene però dalle numerose condizioni cliniche distinte dalla cardiopatia ischemica in cui si rilevano incrementi degli enzimi specifici per necrosi miocardica, ed in particolare della troponina.

Non sarà mai abbastanza sottolineato a questo proposito che i marcatori biochimici specifici esprimono un danno cellulare ma non indicano il meccanismo che lo ha determinato; il ritenere, quindi, che i marcatori biochimici stessi siano indicatori specifici dell'origine ischemica della necrosi miocardica è errato e può porre problemi clinici consistenti. Ciò è particolarmente vero in contesti clinico-organizzativi in cui la prevalenza della cardiopatia ischemica non è elevata, come nei Dipartimenti d'Emergenza.

L'elenco delle patologie associate ad un rialzo di troponine in assenza di evidenza clinica di ischemia miocardica è infatti lungo e merita un'attenta considerazione. Si va dallo scompenso cardiaco cronico a quello acuto dove l'incremento delle troponine[7-10] è molto frequente ed è quantitativamente correlato con la gravità del quadro clinico[7,9,11-13]. La liberazione di troponine avviene anche nei casi in cui l'eziologia ischemica è stata esclusa mediante l'uso della coronarografia e della biopsia endomiocardica[8,14]. Il mecca-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 01:19:11

nismo di rilascio non è ancora chiarito ed il significato esatto di questo fenomeno va considerato ancora oggetto di studio[15]. Nell'embolia polmonare vi è positività della troponina I o T nel 30-40% dei casi, soprattutto in presenza di embolia massiva[16,17]. Ciò è rilevante alla luce del fatto che il quadro clinico dell'embolia polmonare può essere confuso con quello dell'infarto miocardico acuto con interessamento del ventricolo destro[18]. Nella miocardite la troponina I risulta elevata in più del 30% dei casi[19]. Anche qui, poiché vi sono pazienti con miocardite che si presentano con dolore toracico e modificazioni all'elettrocardiogramma simili a quelle dell'infarto miocardico, l'alta sensibilità della troponina nel rilevare un danno miocardico può portare ad una falsa diagnosi di infarto miocardico in questi pazienti[20].

Anche nella pericardite i valori della troponina sono risultati elevati nel 49-71% dei casi con rilevazioni precoci del marcatore[21,22]. È verosimile che il rilascio della troponina sia in rapporto con il coinvolgimento infiammatorio delle cellule miocardiche subepicardiche. Del tutto evidenti, anche in questo caso, le importanti implicazioni per la diagnosi ed il trattamento dei pazienti con dolore toracico[23].

Rialzi di troponina sono stati osservati infine in condizioni molto meno comuni, come nella patologia traumatica del cuore[24], nella tossicità miocardica da chemioterapici[25] o da agenti tossici, come nello shock settico[26,27].

Tutti questi dati sottolineano l'importanza di una conferma clinica della presenza di un contesto fortemente suggestivo di ischemia miocardica (presenza e tipo di dolore toracico, esclusione di diagnosi alternative, profilo di rischio coronarico individuale) per attribuire valore ischemico alle alterazioni biochimiche, soprattutto in assenza di alterazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia o necrosi.

Inadeguatezza delle troponine per la diagnosi di reinfarto. Il primo elemento diagnostico del reinfarto è rappresentato tradizionalmente da un nuovo incremento oltre i valori normali degli enzimi cardiaci, ed in particolare della CPK-MB, dopo la normalizzazione o da un reincremento > 50% rispetto al valore precedente, prima della normalizzazione[28].

Le troponine sono state proposte nella diagnosi di reinfarto[29], ma non sembrano marcatori ideali di reinfarto, in quanto la loro persistenza in elevate concentrazioni ematiche per diversi giorni rende difficile la temporizzazione dell'evento causale e può mascherare nuove dismissioni, riducendo la sensibilità diagnostica.

Se i valori di troponina sono quindi elevati al primo prelievo, occorrono determinazioni seriate di marcatori con una cinetica più rapida come la creatinchinasi-MB o la mioglobina. Le nuove linee guida internazionali non hanno dato indicazioni precise sull'utilizzo di tali marcatori, rimandando implicitamente alla validità delle indicazioni precedenti, sopra ricordate.

Significato prognostico incerto dell'incremento dei marcatori dopo procedure interventistiche. Mentre non vi è dubbio sul fatto che il rilascio di marcatori biochimici dopo procedure interventistiche indichi la presenza di necrosi miocardica, non è chiaro se essa comporti necessariamente in questi casi una prognosi più sfavorevole. Per quanto riguarda la CPK-MB esiste, su di una casistica di oltre 7000 pazienti, la dimostrazione che il suo incremento è in rapporto con un peggioramento della prognosi a partire da valori 8 volte i limiti normali[30]. Per quanto riguarda le troponine uno studio prospettico su di una popolazione di 1129 pazienti consecutivi[31] ha evidenziato come solo nei soggetti con incrementi di almeno 15 volte il valore normale di troponina I si determinava un aumento della mortalità intraospedaliera, mentre la mortalità a medio termine non era significativamente influenzata neanche in questo gruppo di pazienti. Coloro che presentavano aumenti di entità minore non presentavano una differenza di mortalità rispetto ai pazienti senza incrementi del marcatore.

Sembrerebbe di poter quindi dire che il valore prognostico negativo dell'incremento dei marcatori è dimostrato solo per la CPK-MB, e comunque a partire da un valore soglia. Ciò, in apparente contraddizione con i dati sul valore prognostico negativo dei marcatori biochimici in tutte le sindromi coronariche acute, è probabilmente espressione del fatto che le procedure interventistiche, pur provocando piccole necrosi miocardiche, migliorano la prognosi attraverso la stabilizzazione della placca e la ricanalizzazione coronarica.

Implicazioni della definizione

Implicazioni epidemiologiche. La ridefinizione dei criteri diagnostici dell'infarto miocardico avrà come conseguenza l'incremento del numero di diagnosi di infarto miocardico; per valutare l'importanza di questo fenomeno sono utili i risultati del registro tedesco ACOS[32] relativi a 2649 pazienti consecutivi, ricoverati con diagnosi di sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST persistente in 150 ospedali tedeschi nel corso del 2000. Di questi 2649 pazienti 1122 avevano un infarto miocardico, in 536 diagnosticabile anche in base ai vecchi criteri diagnostici (per l'incremento della CPK-MB) e in 586 solo secondo i nuovi criteri diagnostici (per l'incremento della sola troponina). L'uso dei nuovi criteri aveva quindi come conseguenza un aumento del 109% del numero delle diagnosi di infarto miocardico. Un secondo studio[33], su di un numero più limitato di soggetti (442 pazienti ammessi in un'unità coronarica norvegese), fissava intorno al 50% l'incremento delle diagnosi di infarto miocardico dovuto alla ridefinizione. Nello stesso studio la mortalità del gruppo con infarto miocardico diagnosticato sulla base dell'incremento della sola troponina era significativamente più bassa di quella dei soggetti con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 01:19:11

diagnosi di tipo tradizionale (10 contro 14%, p = 0.012). È verosimile infatti che la seconda conseguenza epidemiologica della ridefinizione sia una riduzione della mortalità per infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST persistente.

Implicazioni socio-economiche. Un cambiamento nella definizione di infarto miocardico ha delle conseguenze non solo sul singolo cittadino ma anche sull'intera società in quanto influenzerà le scelte di politica sanitaria, di allocazione di risorse, nonché i costi sanitari sia per sovvenzionare le cure e le indagini a cui il paziente verrà sottoposto, sia per la prevenzione primaria e secondaria. La nuova definizione di infarto miocardico avrà inoltre ripercussioni sulla stesura dei DRG, sui rimborsi ospedalieri o assicurativi. Le valutazioni epidemiologiche fatte sopra sembrano confermate anche nel nostro paese[34].

Poiché la differenza di rimborso della tariffa DRG dell'infarto miocardico rispetto all'angina instabile è consistente, è verosimile prevedere un incremento dei rimborsi delle tariffe DRG.

Bibliografia

1. World Health Organization, Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease Registers. Report of the Fifth Working Group, Copenhagen. Report no. Eur 8201 (5). Geneva: World Health Organization, 1971.
2. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation 1994; 90: 583-612.
3. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Circulation 1979; 59: 607-9.
4. Lopez-Sendon J, Lopez De Sa E. New diagnostic criteria for myocardial infarction: order in chaos. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 669-74.
5. 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 redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-69.
6. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. Clin Chem 1999; 45: 942-56.
7. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 1999; 84: 608-11.
8. Logeart D, Beyne P, Cusson C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. Am Heart J 2001; 141: 247-53.
9. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 644-52.
10. Chen YN, Wei JR, Zeng LJ, Wu MY. Monitoring of cardiac troponin I in patients with acute heart failure. Ann Clin Biochem 1999; 36 (Part 4): 433-7.
11. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. Circulation 1997; 96: 2953-8.
12. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. Am Heart J 1999; 138 (Part 1): 95-9.
13. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. Am J Cardiol 1997; 80: 88-90.
14. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. Circulation 2001; 103: 369-74.
15. Solaro RJ. Troponin I, stunning, hypertrophy, and failure of the heart. Circ Res 1999; 84: 122-4.
16. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. Circulation 2000; 102: 211-7.
17. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1632-6.
18. Wong CB, Tang IT, Tiu A. Pulmonary embolism mimicking acute myocardial infarction. Tex Med 1999; 95: 67-8.
19. Smith S, Ladenson J, Mason J, et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. Circulation 1997; 95: 163-8.
20. Narula J, Khaw BA, Dec GW Jr, et al. Brief report: recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 328: 100-4.
21. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. Eur Heart J 2000; 21: 832-6.
22. Brand RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. Am J Cardiol 2001; 87: 1326-8.
23. Newby LK, Gibler WB, Ohman EM, Christenson RH. Biochemical markers in suspected acute myocardial infarction: the need for early assessment. (editorial) Clin Chem 1995; 41: 1263-5.
24. Adams JE, Davila-Roman V, Bessej P, Blake DP, Lodenson JH, Joffe AS. Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I. Am Heart J 1996; 131: 308-12.
25. Fink F, Genser N, Fink C, et al. Cardic troponin T and creatine kinase MB mass concentration in children receiving anthracycline chemotherapy. Med Pediatr Oncol 1995; 25: 185-9.
26. Spies C, Haude V, Fitzner R, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. Chest 1998; 113: 1055-63.
27. Siciliano M, Mettimano M, Dondolini-Poli A, et al. Troponin I serum concentration: a new marker of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Ital Heart J 2000; 1: 532-5.
28. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1328-428.
29. Falahati A, Sharkey S, Christensen D, et al. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 99: 1671-7.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 06 Jul 2025, 01:19:11

30. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lanski AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention. A device specific analysis of 7147 patients. Circulation 2001; 104: 642-7.
31. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. Am J Cardiol 2000; 85: 1077-82.
32. Kai Gitt A, Schiele R, Meiser F, et al. Myocardial infarction redefined. Implication of the new definition of non-ST-elevation myocardial infarction on clinical practice: results of the ACOS-registry. (abstr) Circulation 2001; (Suppl A): 301.
33. Graven T, Kruger O, Bronstadt G. Epidemiological consequences of introducing new biochemical markers for detection of acute myocardial infarction. Scand Cardiovasc J 2001; 35: 233-7.
34. Galvani M, Panteghini M, Ottani F, et al. La nuova definizione di infarto miocardico. Analisi del documento di consenso European Society of Cardiology/American College of Cardiology e riflessioni sull'applicabilità alla realtà sanitaria italiana. Ital Heart J, in press.