

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Biomarcatori cardio-vascolari nella discriminazione precoce dell'infarto miocardico di tipo 2

#### Premessa

L'infarto del miocardio (MI) è una delle più comuni cause di morte nel mondo. In rapporto ai meccanismi fisiopatologici responsabili dell'ischemia miocardica acuta, si possono distinguere due condizioni:

- infarto miocardico di tipo 1 (T1MI): ischemia coronarica indotta prevalentemente dall'erosione della placca o dalla sua rottura, con conseguente occlusione coronarica;
- infarto miocardico di tipo 2 (T2MI): squilibrio tra richiesta di ossigeno e sua disponibilità a causa di compromissione emodinamica, tra le cui possibili cause si annoverano anemia, ipotensione, ipertensione, tachicardia, bradicardia o ipossia.

Poiché i trattamenti differiscono sostanzialmente, la discriminazione precoce e accurata del T2MI è un'esigenza clinica importante, purtroppo largamente insoddisfatta. Sfortunatamente, è solo modesta la discriminazione diagnostica data dai biomarcatori consolidati della lesione dei cardiomiociti, compresi troponina cardiaca T e I ad alta sensibilità (hs-cTn).

#### Lo studio

Gli autori hanno ipotizzato che nuovi biomarcatori cardio-vascolari (CV), in grado di quantificare la compromissione di percorsi fisiopatologici differenti (disfunzione endoteliale, disfunzione micro-vascolare e/o stress emodinamico), potrebbero permettere una discriminazione rapida fra T2MI e T1MI.

In questo studio prospettico multicentrico internazionale condotto in 5 paesi (Svizzera, Spagna, Italia, Polonia e Repubblica Ceca) sono stati arruolati pazienti che accedevano a 12 dipartimenti di emergenza con dolore toracico acuto.

In sottogruppi di pazienti arruolati consecutivamente è stato quantificato il potere discriminante di hs-cTn T, hs-cTn I e 17 nuovi biomarcatori CV rispetto a uno *standard* di riferimento (diagnosi finale), giudicato centralmente da due cardiologi indipendenti secondo la quarta definizione universale di MI, utilizzando tutte le informazioni, comprese l'*imaging* cardiaca e le misurazioni seriate di hs-cTnT o hs-cTnI.

In 1106/5887 pazienti (18.8%) è stata posta una diagnosi definitiva di MI:

- T1MI in 860 (77.8%);
- T2MI in 246 (22.2%).

Rispetto a quelli con T1MI, i pazienti con T2MI avevano concentrazioni minori di biomarcatori che quantificano la lesione dei cardiomiociti, ma più elevate di quelli che quantificano disfunzione endoteliale, disfunzione micro-vascolare e/o stress emodinamico.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

Marcatore		Mediana	IQR	P
hs-cTnT (ng/L)	T2MI	30	17-55	
	T1MI	58	28-150	
hs-cTnI (ng/L)	T2MI	23	10-83	< 0.001
	T1MI	115	28-576	
Proteina C legante la miosina cardiaca (cMyC, ng/L)	T2MI	76	38-189	< 0.001
	T1MI	257	75-876	
Pro-endotelina-1 C-terminale (CT-proET-1, pmol/L)	T2MI	97	75-134	< 0.001
	T1MI	68	55-91	
Regione mediana pro-adrenomedullina (MR-proADM, pmol/L)	T2MI	0.97	0.67-1.51	< 0.001
	T1MI	0.72	0.53-0.99	
Regione mediana pro-peptide natriuretico A (MR-proANP, pmol/L)	T2MI	378	207-491	< 0.001
	T1MI	152	90-247	
Fattore di differenziazione della crescita 15 (GDF-15, ng/L)	T2MI	2.26	1.44-4.35	< 0.001
	T1MI	1.56	1.02-2.19	

Il potere discriminante di questi biomarcatori, quantificato dall'area sotto la curva (AUC) della ROC è stato comunque modesto (tabella 2).

Marcatore	AUC	IC 95%
hs-cTnT	0.67	0.64-0.71
hs-cTn I	0.71	0.67-0.74
cMyc	0.67	0.61-0.73
CT-proET-1	0.73	0.63-0.83
MR-proADM	0.66	0.60-0.73
MR-proANP	0.77	0.68-0.87
GDF-15	0.68	0.58-0.79

### Conclusioni

Questo studio pilota ha verificato l'ipotesi che nuovi biomarcatori CV, che quantificano diversi meccanismi fisiopatologici coinvolti nel T2MI, possano aiutare i medici a differenziare rapidamente T2MI da T1MI.

Sono stati ottenuti 4 risultati principali:

1. la maggior parte dei biomarcatori CV valutati aveva concentrazioni comparabili nelle 2 forme di MI e quindi non era utile nella loro differenziazione;

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

2. quattro nuovi biomarcatori CV erano più alti nel T2MI rispetto a T1MI, facendo ipotizzare un modesto valore per la differenziazione precoce di T2MI:
  - MR-proANP, per quantificare lo *stress* emodinamico;
  - CT-proET-1, per quantificare la disfunzione endoteliale;
  - MR-proADM, per quantificare la disfunzione micro-vascolare ed endoteliale;
  - GDF-15, per quantificare *stress* emodinamico, infiammazione e invecchiamento vascolare;
3. le concentrazioni di cMyC erano più basse nei T2MI vs T1MI, con accuratezza diagnostica modesta, paragonabile a quella fornita da hs-cTnT e hs-cTnI;
4. mentre nessuno dei biomarcatori CV testati presentava un potere discriminatorio diagnostico significativamente più elevato, l'analisi di regressione multivariata ha suggerito che MR-proANP possa avere un valore additivo rispetto alle variabili cliniche.

Questi risultati estendono e corroborano studi precedenti. Dati i risultati suggestivi osservati per MR-proANP, sono giustificati studi futuri per sviluppare modelli diagnostici che combinino biomarcatori selezionati con informazioni disponibili di *routine*, come hs-cTnT o hs-cTnI, anamnesi ed ECG a 12 derivazioni. Fino a quando questi strumenti non saranno convalidati, per ottenere un alto livello di discriminazione diagnostica nella maggior parte dei pazienti saranno ancora necessari l'angiografia coronarica e/o test funzionali o anatomici non invasivi.

La distinzione tra MI tipo 1 e tipo 2 resta una sfida per il clinico, soprattutto in rapporto alle diverse strategie terapeutiche. Sebbene alcuni biomarcatori abbiano mostrato potenziali capacità predittive sull'eziopatogenesi della sofferenza miocardica, la diagnosi resta, ancora oggi, affidata al dato anamnestico, clinico ed elettrocardiografico.

### Bibliografia

1. Nestelberger T, et al, per gli investigatori APACE. Cardiovascular biomarkers in the early discrimination of type 2 myocardial infarction. *JAMA Cardiol* [2021, 6: 771-80](#).