

Troponine cardiospecifiche nella patologia cardiaca non ischemica

Giuseppe Lippi, Martina Montagnana, Gian Cesare Guidi

Sezione di Chimica e Microscopia Clinica, Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche, Università degli Studi di Verona

SINTESI

Le troponine cardiospecifiche T (TnT) e I (TnI) sono proteine a basso peso molecolare che fanno parte del complesso troponinico e sono componenti integrali dell'apparato contrattile miofibrillare cardiaco. La perdita di integrità delle membrane dei cardiomiociti causa il rilascio di queste proteine nel sangue, la cui presenza può essere evidenziata mediante metodiche molto sensibili, sviluppate soprattutto per la diagnostica in urgenza della sindrome coronarica acuta. A prescindere da potenziali interferenze preanalitiche e analitiche (procedure scorrette per la raccolta e il trattamento del campione, malfunzionamento strumentale, anticorpi eterofili), una concentrazione diagnostica di troponina nel plasma suggerisce la presenza di danno miocardico, ma non ne precisa la natu-

ra, giacché il danno miocardico può essere causato da vari meccanismi, differenti da quello ischemico. La presenza di concentrazioni dosabili di troponine nel plasma a seguito di danni miocardici diversi dalla sindrome coronarica acuta o di patologie extracardiache misconosciute può talora indurre conclusioni diagnostiche inappropriate o ingiustificate. Cause non ischemiche d'aumento delle troponine sono miocarditi, embolia polmonare, scompenso cardiaco, shock settico, cardiotossicità, procedure terapeutiche invasive, ablazione elettrofisiologica o cardioversione elettrica. La conoscenza di questo aspetto è essenziale al fine di prevenire atteggiamenti eccessivamente allarmistici o di sottovalutare situazioni cliniche che possono compromettere la salute del paziente.

Struttura e meccanismo di rilascio delle troponine

Le troponine cardiache sono proteine regolatrici che controllano l'interazione calcio-mediata di actina e miosina. Il complesso troponinico consta di 3 subunità: troponina T (TnT), che si lega alla tropomiosina e facilita la contrazione, troponina I (TnI), che si lega all'actina e inibisce l'interazione actina-miosina mediante inibizione dell'attività ATPasica dell'actomiosina e troponina C (TnC), che lega gli ioni calcio¹. Nei filamenti sottili della fibra muscolare, sette monomeri di actina interagiscono con un dimerico di tropomiosina e un complesso troponinico. Lo scivolamento di filamenti contigui garantisce la contrazione alla base della funzione motoria delle cellule muscolari.

All'interno del miocita la TnT si trova prevalentemente in forma legata al TnC e TnI (complesso ternario T-I-C), ma ne esiste anche una forma libera citoplasmatica che rappresenta circa il 6-8% di tutta la cTnT². Isoforme specifiche delle troponine cardiache I e T sono presenti esclusivamente nei miociti cardiaci, pertanto un loro incremento nel sangue testi-

monia inequivocabilmente un aumentato rilascio dal tessuto miocardico³. Le sequenze amminoacidiche delle isoforme scheletrica e cardiaca di TnT e TnI sono infatti sufficientemente diverse per poter essere differenziate utilizzando anticorpi monoclonali specifici^{4,5}. A differenza di TnI e TnT, TnC non ha una isoforma cardiospecifica (il muscolo cardiaco e quello liscio codificano una proteina identica); il suo utilizzo clinico nella diagnostica cardiologica è quindi limitato dall'impossibilità di riconoscerne la fonte specifica di rilascio in circolo. Il rilascio di troponina cardiaca dal miocita al sangue può essere prodotto da un danno cellulare reversibile o irreversibile. Durante un'ischemia prolungata, le cellule sono danneggiate irreversibilmente, la membrana cellulare è degradata e sono quindi rilasciati complessi citosolici legati alle miofibrille¹.

Malgrado TnI e TnT manifestino un'efficienza diagnostica globalmente confrontabile, sono caratterizzate da una parziale eterogeneità biochimica, analitica e clinica. In seguito a una lesione miocardica, entrambe tendono ad aumentare nel plasma entro 4-12 ore, raggiungono il picco dopo 12-48 ore e ritorna-

no ai valori basali mediamente dopo 5-7 giorni^{4,6}. La cinetica e l'entità del rilascio dipendono principalmente dalla natura del danno, dalla localizzazione ed estensione, dal grado di riperfusione del tessuto ischemico e dalla disponibilità di circoli vicarianti o collaterali. In genere, il rilascio di TnT è più precoce rispetto alla TnI, così come la sua permanenza in circolo appare di poco maggiore⁶. Il rilascio ritardato rispetto ad altri marcatori di danno cardiaco di entrambe le troponine è imputabile al prevalente legame miofibrillare e al ridotto *pool* citosolico (3% per TnI e 6% per TnT).

Cause analitiche di falsa positività

Nell'esame della letteratura, nell'esperienza personale e nella valutazione dei metodi va tenuto presente che esistono diverse metodiche per il dosaggio della cTnI e due generazioni del metodo per la cTnT, con livelli decisionali molto diversi tra loro. La mancata standardizzazione e le interferenze di proteolisi, ossidazione, fosforilazione e altri eventi biochimici rendono ancor meno confrontabili tra loro i diversi metodi. Pertanto, i livelli decisionali devono essere validati in ciascun laboratorio in relazione al metodo utilizzato. La valutazione diagnostica nel singolo paziente deve inoltre presupporre l'esecuzione di dosaggi seriati, al fine di identificare la cinetica del marcatore nel plasma⁷. Ogni struttura dovrebbe pertanto definire il proprio intervallo di riferimento e stabilire livelli decisionali "significativi"⁸. Per ciascun metodo, il laboratorio dovrebbe inoltre riportare il livello d'imprecisione analitica (espresso come coefficiente di variazione, CV) del valore di concentrazione corrispondente al limite di riferimento, valore convenzionalmente stabilito sulla base del CV del 10% di ogni specifica metodica⁹. Inoltre, bisogna tener presente che diversi fattori analitici e preanalitici possono interferire con il dosaggio delle troponine, con conseguenti livelli falsamente elevati (Tabella 1). Tra questi ricordiamo la presenza di anticorpi eterofili^{10,11}, fattore reumatoide^{12,13}, coaguli di fibrina¹⁴, incompleta separazione del siero¹⁴, emolisi¹⁵, iperbilirubinemia¹⁵, microparticelle¹⁴, mezzo di contrasto iodato¹⁶ o problemi strumentali¹⁷.

Gli anticorpi eterofili endogeni, presenti in una percentuale variabile dal 3 al 15% dei campioni, si caratterizzano per debole avidità e multispecificità e sono prodotti durante il naturale processo di generazione della diversità anticorpale. Per loro natura, questi anticorpi sono in grado di reagire con molte immunoglobuline di natura animale e rappresentano pertanto una seria fonte di interferenza negli immunodosaggi in cui sia previsto l'impiego di anticorpi animali. In pratica, il legame degli anticorpi specifici del saggio

TAB. 1

Principali cause analitiche e preanalitiche di falsi positivi.

- Anticorpi eterofili^{10-12,18-20}
- Fattore reumatoide^{12,13,27}
- Incompleta separazione/coagulazione del siero¹⁴
- Emolisi¹⁵
- Iperbilirubinemia¹⁵
- Coaguli di fibrina¹⁴
- Microparticelle^{14,29}
- Mezzo di contrasto iodato¹⁶
- Malfunzionamento strumentale¹⁷

immunoenzimatico con quelli eterofili anziché con l'antigene bersaglio può produrre una "reazione spuria" che genera un segnale registrato dal sistema e ininterpretabile in termini di "falso positivo". La presenza di anticorpi eterofili è stata riportata in diverse situazioni, tra le quali l'utilizzo di anticorpi monoclonali murini nell'*imaging* diagnostico e nella terapia del cancro¹⁸, l'esposizione ad antigeni microbici^{19,20}, a proteine animali, e in patologie autoimmuni, quali l'artrite reumatoide^{12,21}. Di particolare preoccupazione è l'osservazione che fino al 50% dei pazienti con infezione da *Legionella pneumophila* può presentare valori diagnostici di TnI imputabili esclusivamente alla presenza di anticorpi eterofili²².

Alla luce di queste osservazioni, qualora la presenza di valori elevati di troponina non rispecchi un quadro clinico suggestivo di sofferenza miocardica, deve essere sempre contemplata la possibilità di un falso positivo da anticorpi interferenti. Una possibile strategia per risolvere il problema consta nell'utilizzo di agenti bloccanti l'anticorpo, nel caso in cui sia sospettata un'interferenza^{23,10}. Anche questa soluzione non sembra però aver risolto completamente il problema²⁴⁻²⁶. Il fattore reumatoide è un'altra causa importante d'interferenza negli immunodosaggi. Il 5% della popolazione può avere un fattore reumatoide circolante e nell'1% circa dei pazienti con livelli elevati di TnI l'aumento sembra essere causato solamente dalla presenza di fattore reumatoide²⁷. Anche nel sospetto di questa interferenza può essere utilizzato un agente in grado di inibire il fattore reumatoide¹².

Un'altra causa di valori falsamente elevati di TnI può essere la presenza di fibrina nel campione¹⁴. Roberts *et al.*²⁸ hanno evidenziato come un falso incremento della TnI possa essere determinato da incompleta coagulazione del campione, soprattutto su strumentazioni che utilizzino metodi chemiluminescenti molto sensibili e in pazienti in terapia con farmaci anticoagulanti. Tre approcci sono possibili per ovviare al problema: eparinizzare la provetta prima dell'analisi, ri-

muovere l'eccesso di fibrina ripetendo la centrifugazione, aggiungere additivi specifici contenenti solfato di protamina, trombina e veleno di serpente allo scopo di accelerare la coagulazione del campione. Nonostante, la singola centrifugazione e l'aggiunta al campione di trombina non sembrerebbe sufficiente a evitare i possibili falsi positivi con tutte le strumentazioni oggi disponibili sul mercato²⁹. Lo stesso malfunzionamento della strumentazione rappresenta un'ulteriore causa di falsi positivi¹⁷, che può essere comunque prevenuta o identificata utilizzando correttamente la procedura di verifica di qualità interna ed esterna³⁰. A differenza dei casi descritti in precedenza, la terapia eparinica ad alte dosi, principalmente in pazienti sottoposti a *bypass* coronarico, sembra una potenziale causa di falsi negativi nella determinazione di entrambe le troponine³¹. Poiché l'interferenza, imputabile a un'interazione molecolare diretta (TnT) o indiretta (TnI) tra i polimeri glicosaminoglicanici carichi negativamente dell'eparina e residui basici sulla catena polipeptidica delle proteine, non può essere completamente evitata, nemmeno mediante pretrattamento del campione con eparinasi, l'efficienza diagnostica dei marcatori in questa particolare situazione clinica rimane incerta.

Cause di elevazione delle troponine nel danno cardiaco non ischemico

L'incremento dei marcatori cardiaci è suggestivo di danno miocardico, ma non necessariamente è espressione di un evento di natura ischemica³². Le principali cause oggi conosciute d'incremento dei livelli di troponina, diverse dall'ischemia miocardica, sono³³: miocarditi³⁴, pericarditi^{35,36}, scompenso cardiaco^{37,38}, edema polmonare acuto, ipertensione, ipotensione, soprattutto se associata ad aritmie cardiache, ipotiroidismo, cuore polmonare acuto^{39,40}, embolia polmonare⁴¹, trauma cardiaco, tossicità miocardica da chemioterapici^{42,43}, rigetto nel trapianto cardiaco, insufficienza renale cronica⁴⁴⁻⁴⁶, sepsi⁴⁷⁻⁴⁹.

Recentemente Wallace *et al.* hanno condotto uno studio sulla popolazione di 3557 soggetti del *Dallas Heart Study*, con l'obiettivo di stimare la prevalenza e le cause determinanti un incremento, nella popolazione generale, dei valori di troponina. Nella popolazione generale l'aumento di troponina è abbastanza raro in soggetti senza scompenso cardiaco, ipertensione ventricolare sinistra o diabete mellito. Gli Autori affermano che anche minimi aumenti della troponina potrebbero rappresentare un danno cardiaco subclinico e avere importanti implicazioni cliniche, un'ipotesi che necessita di una validazione mediante studi longitudinali⁵⁰. A seguito della recente introduzione di immunodosaggi di seconda e terza generazione, basati su

anticorpi assolutamente specifici per le isoforme cardiache, è quasi completamente esclusa ad oggi la possibilità che patologie muscolari scheletriche (congenite o acquisite) possano associarsi ad aumento della concentrazione plasmatica di troponine cardiospecifiche, sulla base di ipotetici meccanismi di cross-reattività immunologica o riespressione di geni embrionali⁵¹.

Insufficienza renale

L'aumento dei valori delle troponine cardiache, soprattutto cTnT, non correlabile direttamente a cardiopatia ischemica, può essere osservato in pazienti con insufficienza renale, soprattutto se in fase terminale, e sembra essere accompagnato da un consistente peggioramento della prognosi. Le cause di questo fenomeno non sono state ancora chiarite con certezza e sono oggetto di controversia tra i diversi ricercatori. Le possibili ipotesi considerano la riespressione di isoforme cardiache nel muscolo scheletrico, l'aumento dell'indice di massa ventricolare sinistra (LVMI)⁵², la perdita dell'integrità di membrana con conseguente continuo rilascio della troponina dal citosol⁵³, il danno uremico diretto sulle cellule miocardiche⁵⁴, la diminuita *clearance* renale⁵⁵. I valori di troponina T e I sembrano correlati in modo significativo con l'LVMI; in questo caso l'origine cardiaca appare plausibile, malgrado il valore osservato di troponina non sembri un valido predittore prognostico⁵². Proprio a causa di tale aumento, accompagnato sovente da un incremento della creatina chinasi MB (CK-MB), la diagnosi di necrosi miocardica nei pazienti con insufficienza renale cronica risulta talora complessa⁴⁴. Studi recenti hanno riportato aumenti della TnI in pazienti emodializzati⁵⁶, ma la reale incidenza e il significato clinico di questi eventi non sono ancora stati chiariti con certezza. Una possibile spiegazione è che possano rappresentare, almeno in parte, un danno miocardico subclinico, una risposta infiammatoria al danno cronico renale o a uno stato cronico di sovraccarico di volume a livello cardiaco⁵⁶. La maggior parte degli studi è focalizzata su pazienti emodializzati, nei quali un aumento della troponina è associato all'età, alla concomitante presenza di fattori di rischio cardiovascolare, a una storia di malattia ischemica cardiaca, a diabete e a ipertensione ventricolare sinistra⁵⁷⁻⁵⁹. Aumentati livelli di troponina nei pazienti sottoposti a emodialisi da lungo tempo sembrerebbero correlare con la mortalità, non solo di natura cardiaca⁵⁹⁻⁶⁵.

Embolia polmonare acuta

Un incremento delle troponine cardiache è di comune riscontro in corso di embolia polmonare (EP) e il fenomeno sarebbe imputabile al danno cellulare rela-

tivo allo stress di parete causato da un sovraccarico acuto del ventricolo destro⁴¹. Tale incremento consentirebbe d'individuare pazienti con maggior compromissione del ventricolo destro e sarebbe direttamente correlato a complicanze, recidive e mortalità intraospedaliera a breve termine. In questa circostanza, il rilascio della troponina sembrerebbe di durata minore rispetto a quello che si manifesta nell'angina instabile ed esiste una correlazione significativa tra il picco e l'esito dell'evento^{66,39}. Giannitis *et al.*³⁹ riportano l'incidenza e il significato prognostico di un incremento della TnT in pazienti con EP acuta. Dei 56 pazienti studiati, il 32% manifesta valori di TnT $\geq 0,1$ $\mu\text{g/ml}$ (pazienti con un grado medio o massivo di EP), mentre nessun paziente con EP lieve presenta un incremento della TnT. I soggetti con incremento della TnT presentano inoltre con maggior frequenza disfunzione ventricolare destra, ipossiemia severa, ipotensione prolungata o shock cardiogeno, così come sono più frequenti le alterazioni del tracciato elettrocardiografico. Indipendentemente dalla natura dell'aumento, pazienti con valori diagnostici di troponina presentano un rischio molto maggiore di mortalità. Inoltre, la percentuale di sopravvivenza a 30 giorni dall'evento è del 60% e del 95% per pazienti con o senza valori diagnostici di TnT³⁹.

Miocarditi

Nei pazienti affetti da miocardite, l'infiammazione può portare a necrosi miocardica. Nella miocardite istologicamente confermata le troponine subiscono solitamente un rialzo significativo, presente anche nella metà dei soggetti nei quali una miocardite è solo clinicamente sospettata⁶⁷. Nelle forme diffuse, rispetto a quelle focali, è più facile osservare un rialzo delle troponine³⁴. Non è stato ancora definito tuttavia il legame tra l'incremento della troponina e la progressione della disfunzione ventricolare sinistra. In uno studio condotto su modello animale, Smith *et al.*³⁴ hanno osservato un incremento dei valori di troponina nella quasi totalità degli animali con miocardite autoimmune. Fino a un terzo dei pazienti con scompenso cardiaco con evidenza di miocardite documentata dall'esame istologico manifesta valori diagnostici di TnI, mentre solo il 6% dei suddetti pazienti manifesta valori elevati di CK-MB. In corso di miocardite, la cinetica di rilascio delle troponine è simile a quella osservata in corso di SCA e l'entità dell'aumento correla direttamente con l'estensione del danno. Ciò suggerisce che il dosaggio sequenziale delle troponine nei pazienti con diagnosi di miocardite possa rappresentare un valido ausilio per la diagnosi, la terapia e il follow-up.

Interventi di cardiocirurgia o rivascolarizzazione coronarica

In seguito ad angioplastica coronarica transcateterale (PTCA) il cuore subisce un danno rilevabile dal rilascio in circolo di marcatori di danno cardiaco. In questa circostanza le troponine sembrano essere più sensibili della CK-MB nell'identificare il danno miocardico, anche minimo. La peculiare cinetica delle troponine nel plasma a seguito di eventi ischemici acuti, caratterizzata da una lunga permanenza in circolo (fino a 5-7 giorni), rende tuttavia poco efficiente il suo utilizzo in pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica a breve distanza dall'evento ischemico. In questi casi è preferibile utilizzare marcatori con cinetica più rapida, quali mioglobina e CK-MB. Inoltre, l'incremento delle troponine a seguito di procedure di rivascolarizzazione non sembra associato a una prognosi peggiore⁶⁸⁻⁷¹, malgrado anche su questo aspetto non tutti i ricercatori siano concordi^{72,73}. Anche altri tipi di interventi vascolari o cardiocirurgici, quali l'endoarterectomia carotidea o l'inserzione di protesi valvolari cardiache, possono essere accompagnati da incremento dei valori delle troponine^{74,75}. Anche in questi casi, poiché l'aumento delle troponine riflette un danno (spesso necrotico) del tessuto miocardico che si associa a una prognosi infausta per il paziente, può essere consigliabile il dosaggio sequenziale del marcatore al fine di monitorare il danno sulla base dell'entità dell'incremento e della cinetica.

Pericardite acuta

Il rialzo dei valori di troponina nei casi di pericardite acuta, sia essa idiopatica o di origine virale^{35,36}, è imputabile a un danno di tipo infiammatorio a carico dei miociti sub-epicardici. Il picco di rilascio avviene intorno al secondo giorno e la cinetica è simile a quella osservata nella SCA. Esiste anche una correlazione tra valori di troponina e alterazioni elettrocardiografiche⁷⁶. L'aumento di TnI è strettamente collegato al grado di infiammazione del miocardio e non sembrerebbe essere un *marker* prognostico negativo⁷⁶.

Scompenso cardiaco acuto

Lo scompenso cardiaco acuto è un evento ad alta prevalenza, con elevata morbilità e mortalità a breve e lungo termine. In circa la metà dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto sono stati evidenziati livelli diagnostici delle troponine^{37,38}, associati a una maggiore incidenza intraospedaliera di scompenso cardiaco refrattario e di mortalità, così come a un decorso sfavorevole a lungo termine⁷⁷. Inoltre, il danno miocardico minore s'è dimostrato marcatore prognostico indipendente degli eventi⁷⁸. Utilizzando un do-

saggio ad alta sensibilità della TnI con soglia di sensibilità fissata a 3 µg/ml, Missov *et al.*³⁷ hanno osservato valori significativamente più elevati in pazienti con scompenso cardiaco stabile rispetto ai controlli. Sono stati riportati anche incrementi della TnT in pazienti con scompenso cardiaco cronico^{79,80}. In pazienti con scompenso, Setsuda *et al.*⁸⁰ hanno osservato valori aumentati di TnT nel 92%, 68% e 18% dei pazienti con grado NYHA di classe IV, III e II. I pazienti con elevati livelli di TnT sono più anziani e presentano una maggior incidenza di patologia coronarica⁸¹. Nessuno dei pazienti con troponina aumentata nello studio di La Vecchia *et al.* presentava CAD, mentre il 24% dei pazienti dello studio di Setsuda *et al.*⁸⁰ aveva precedenti di infarto miocardico. La cinetica delle troponine nel plasma di pazienti con scompenso è considerevolmente differente da quella in corso di SCA, soprattutto per quanto riguarda il grado d'incremento molto più modesto e l'assenza di un "picco" tipico, che contraddistingue invece il rilascio delle troponine nel plasma a seguito di eventi coronarici acuti.

Sepsi

L'aumento delle troponine cardiache nei pazienti con sepsi o shock settico è un indicatore di disfunzione ventricolare sinistra e appare essere un valido fattore prognostico. Il rilascio di troponina in questa circostanza si manifesta peraltro anche in assenza di patologia coronarica, il che suggerisce la presenza di un meccanismo patogenetico alternativo all'occlusione trombotica del distretto coronario, probabilmente imputabile a una transitoria perdita d'integrità della membrana cellulare con conseguente rilascio di troponina o comparsa di un danno trombotico microvascolare⁸². In quest'ottica, pazienti settici con livelli aumentati di troponina potrebbero beneficiare maggiormente di una terapia di supporto più precoce e aggressiva⁸². In termini epidemiologici, Ammann *et al.*⁴⁷ hanno osservato che l'85% dei pazienti con sepsi presenta un incremento della TnI, con valori compresi tra 0,17 e 15,4 µg/ml e mediana di 0,57 µg/ml. Ver Elst *et al.*⁴⁸ hanno osservato valori diagnostici di TnI nel 50% dei pazienti con shock settico precoce, con un valore mediano decisamente inferiore a quello comunemente riscontrato in pazienti con necrosi ischemica del miocardio. Nello studio di Arlati *et al.*⁴⁹, la percentuale di pazienti con sepsi di grado severo, shock settico o shock ipovolemico con livelli aumentati di TnI supera il 70%; la totalità dei pazienti con shock ipovolemico presenta valori diagnostici. Analogamente alla TnI, in presenza di shock settico sono riportati contestuali aumenti della TnT, con valori diagnostici osservati in oltre un terzo della casistica^{48,83}. Il valore della troponina in questo caso sem-

bra correlato alla severità del processo patologico. Nei pazienti settici, l'aumento delle troponine correla anche con il grado di ipotensione⁴⁹ e con lo score APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation*)⁴⁸. Malgrado nella maggior parte dei pazienti sia possibile escludere la presenza di eventi coronarici indipendenti dalla sepsi, patologie cardiache concomitanti o un'ischemia miocardica causata dallo stress sono possibili cause aggiuntive di aumento delle troponine in questi pazienti critici. Anche infezioni di patogeni specifici, quali *Streptococcus pneumoniae* o batteri Gram-negativi⁴⁷, possono concorrere a determinare danno cardiaco e aumento del rilascio di troponine in circolo, aumento per lo più indipendente dalla natura dell'agente patogeno⁸³.

Cardiotossicità

Lo spettro di cardiotossicità di alcuni farmaci o sostanze tossiche include ipertensione, allungamento del tratto QT, cardiomiopatia acuta e bradiaritmie. Analogamente alle condizioni descritte in precedenza, aumenti significativi di troponine sono di frequente riscontro in pazienti con danni cardiaci da antineoplastici o antibiotici, principalmente antraciclina, trastuzumab e ciclosfosfamide⁸⁴⁻⁸⁷. In queste circostanze, l'aumento della troponina nel plasma, quale specifica espressione di cardiotossicità, rappresenta un riscontro importante con ricadute cliniche molto significative. Può essere quindi utile prevedere il monitoraggio dell'interessamento cardiaco in pazienti sottoposti a terapie cardiotossiche mediante dosaggi seriali delle troponine. Rispetto alle tradizionali metodiche strumentali (ecocardiografia, scintigrafia), questi marcatori offrono considerevoli vantaggi in termini d'efficienza diagnostica, oggettività interpretativa, economicità e praticità.

Conclusioni

Le troponine cardiache sono marcatori molto sensibili e specifici di danno miocardico, indipendentemente dalla natura dello stesso. A prescindere da cause analitiche o preanalitiche (procedure scorrette per la raccolta e il trattamento del campione, malfunzionamenti strumentali, anticorpi eterofili), valori diagnostici di troponina si osservano frequentemente in molte situazioni cliniche caratterizzate da alterazioni anche minime dei cardiomiociti (Tabella 1). A fronte di questa indiscutibile e importante osservazione clinica, non sono ancora definiti con certezza l'interpretazione e il significato da assegnare a un valore diagnostico delle troponine in patologie cardiache non ischemiche. In linea generale e indipendentemente dall'entità dell'aumento del valore plasmatico, un valore diagnostico di marcatori cardiospecifici come le

troponine esprime comunque una compromissione dell'integrità del muscolo cardiaco, che si riflette inevitabilmente sulla funzione dell'organo e che richiede pertanto monitoraggio o supplemento d'indagine. Sono quindi auspicabili studi aggiuntivi al fine di chiarire la reale incidenza di questo fenomeno, le correlazioni cliniche e il significato prognostico, al fine di prevenire atteggiamenti eccessivamente allarmistici o di sottovalutare situazioni cliniche che possono compromettere la salute del paziente.

Bibliografia

- Higgins JP, Higgins JA. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin Invest Med* 2003; 26: 133-147.
- Fahie-Wilson MN, Carmichael DJ, Delaney MP *et al.* Cardiac Troponin T circulates in the free, intact form in patients with kidney failure. *Clin Chem* 2006; 52: 414-420.
- Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R *et al.* It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
- Zaninotto M, Altinier S, Lachin M *et al.* Troponine: fisiologia ed aspetti metodologici. *Med Lab* 1997; 5: 15-18.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
- Panteghini M. Acute Coronary Syndrome. Biochemical Strategies in the Troponin Era. *Chest* 2002; 122: 1428-35.
- Cassin M, Badano LP, Solinas L *et al.* È realizzabile una strategia operativa più efficace per la gestione in urgenza del paziente con dolore toracico acuto? *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 186-201.
- Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142: 786-791.
- 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* 2000; 36: 959-969.
- Yeo KT, Storm CA, Li Y *et al.* Performance of the enhanced Abbott AxSYM cardiac troponin I reagent in patients with heterophilic antibodies. *Clin Chim Acta* 2000; 292: 13-23.
- Fitzmaurice TF, Brown C, Rifai N *et al.* False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. *Clin Chem* 1998; 44: 2212-14.
- Dasgupta A, Banerjee SK, Datta P. False-positive troponin I in the MEIA due to the presence of rheumatoid factors in serum. Elimination of this interference by using a polyclonal antisera against rheumatoid factors. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 753-756.
- Schifman RB, James SH, Sadrzadeh SMH *et al.* Between assay variation in false positive troponin I measurements in patients on renal dialysis or with positive rheumatoid factor. *Clin Chem* 1999; 45: A145.
- Nosanchuk JS. False increases of troponin I attributable to incomplete separation of serum. *Clin Chem* 1999; 45: 714.
- Dasgupta A, Wells A, Biddle DA. Negative interference of bilirubin and hemoglobin in the MEIA troponin I assay but not in the MEIA CK-MB assay. *J Clin Lab Anal* 2001; 15: 76-80.
- Lin CT, Lee HC, Voon WC *et al.* Positive interference from contrast media in cardiac troponin I immunoassays. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22: 107-113.
- Galambos C, Brink DS, Ritter D *et al.* False-positive plasma troponin I with the AxSYM analyzer. *Clin Chem* 2000; 46: 1014-15.
- Carey G, Lisi PJ, Schroeder TJ. The incidence of antibody formation to OKT3 consequent to its use in organ transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 151-158.
- Covinsky M, Laterza O, Pfeifer JD *et al.* An IgM antibody to *Escherichia coli* produces false-positive results in multiple immunometric assays. *Clin Chem* 2000; 46: 1157-61.
- Posnet DN, Edinger J. When do microbes stimulate rheumatoid factor? *J Exp Med* 1997; 185: 1721-23.
- Boscato LM, Stuart MC. Incidence and specificity of interference in two-site immunoassays. *Clin Chem* 1986; 32: 1491-95.
- Garcia-Mancebo ML, Agullo-Ortuno MT, Gimeno JR *et al.* Heterophile antibodies produce spuriously elevated concentrations of cardiac Troponin I in patients with *Legionella pneumophila*. *Clin Biochem* 2005; 38: 584-587.
- Vaidya HC, Beatty GB. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatinine kinase MB by using Fab conjugate and polyclonal mouse IgG. *Clin Chem* 1992; 38: 1737-42.
- Benoist JF, Orbach D, Biou D. False increase in C-reactive protein attributable to heterophilic antibodies in two renal transplant patients treated with rabbit anti-lymphocyte globulin. *Clin Chem* 1998; 44: 1980-85.
- Ingels M, Rangan C, Mortin JP *et al.* Falsely elevated digoxin level of 45,9 ng/L due to interference from human antimouse antibody. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 343-345.
- Willman JH, Martins TB, Jaskowski TD *et al.* Heterophile antibodies to bovine and caprine proteins causing falsepositive human immunodeficiency virus type 1 and other enzyme-linked immunosorbent assay results. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 615-616.
- Krahn J, Parry DM, Leroux M *et al.* High percentage of false positive cardiac troponin I results in patients with rheumatoid factor. *Clin Biochem* 1999; 32: 477-480.
- Roberts WL, Calcote CB, De BK *et al.* Prevention of analytical false positive increases of cardiac troponin I on the Stratus II analyzer. *Clin Chem* 1997; 43: 860-861.
- Beyne P, Vigier JP, Bourgoin P *et al.* Comparison of single and repeat centrifugation of blood specimens collected in BD evacuated blood collection tubes containing a clot activator for cardiac troponin I assay on the ACCESS analyzer. *Clin Chem* 2000; 46: 1869-70.
- Zaninotto M, Mion M, Altinier S *et al.* Quality specifications for biochemical markers of myocardial injury. *Clin Chim Acta* 2004; 346: 65-72.
- Speth M, Seibold K, Katz N. Interaction between heparin and cardiac troponin T and troponin I from patients after coronary bypass surgery. *Clin Biochem* 2002; 35: 355-362.
- 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.
- Galvani M, Panteghini M, Ottani F *et al.* La nuova definizione di infarto miocardico: analisi del documento di consenso ESC/ACC e riflessioni sull'applicabilità alla realtà sanitaria italiana. *Ital Heart J* 2002; 3: 955-970.
- Smith SC, Ladenson JH, Mason JW *et al.* Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis, experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-168.
- Brandt RR, Filzmanier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol* 2001; 81: 1326-28.
- Bonnefoy E, Gordon P, Kirkorian G *et al.* Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000; 21: 832-836.
- Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-58.
- La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R *et al.* Detectable serum troponin I in patients with heart failure nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 88-90.
- Giannitis E, Muller-Bardorff M, Volkhard K *et al.* Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
- Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB *et al.* Elevated cardiac troponin levels in patients with subacute pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 79-81.
- Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P *et al.* The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 508-513.

42. Kilickap S, Barista I, Akgul E *et al.* cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2005; 16: 798-804.
43. Cardinale D, Civelli M, Cipolla CM. Troponins in prediction of cardiotoxic effects. *Ann Oncol* 2006; 17: 173.
44. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F *et al.* Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2065-71.
45. Lamb EJ, Webb MC, Abbas NA. The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a review of the literature. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 1-9.
46. De Zoysa JR. Cardiac troponins and renal disease. *Nephrology* 2004; 9: 83-88.
47. Ammann P, Fehr T, Minder EI *et al.* Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 965-969.
48. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN *et al.* Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650-657.
49. Arlati S, Brenna S, Prencipe L *et al.* Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000; 26: 31-37.
50. Wallace TW, Abdullh SM, Drazner MH *et al.* Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006; 113: 1958-65.
51. Hammerer-Lercher A, Erlacher P, Bittner R *et al.* Clinical and experimental results on cardiac troponin expression in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Chem* 2001; 47: 451-458.
52. Abaci A, Ekici E, Oguzhan A *et al.* Cardiac troponins T and I in patients with end-stage renal disease: the relation with left ventricular mass and their prognostic value. *Clin Cardiol* 2004; 27: 704-709.
53. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2871-72.
54. Stolar JC, Georges B, Shita A *et al.* The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1961-67.
55. Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP *et al.* Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004; 109: 23-25.
56. Choy JB, Armstrong PW, Ulan RA *et al.* Do cardiac troponins provide prognostic insight in hemodialysis patients? *Can J Cardiol* 2003; 19: 907-911.
57. Lowbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA *et al.* Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1948-55.
58. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO *et al.* Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: chronic haemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1452-58.
59. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S *et al.* Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 68-75.
60. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA *et al.* Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 2004; 50: 2279-85.
61. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J *et al.* Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001; 47: 412-417.
62. Dierkes J, Domrose U, Westphal S *et al.* Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000; 102: 1964-69.
63. Deegan PB, Lafferty ME, Blumsohn A *et al.* Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. *Kidney Int* 2001; 60: 2399-2405.
64. Beciani M, Tedesco A, Violante A *et al.* Cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic haemodialysis patients: prevalence and prognostic value. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 942-946.
65. Roberts MA, Fernando D, Macmillan N *et al.* Single and serial measurements of cardiac troponin I in asymptomatic patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004; 61: 40-46.
66. Müller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E *et al.* Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* 2002; 48: 673-675.
67. Lauer B, Niederau C, Kühl U *et al.* Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-59.
68. Attali P, Aleil B, Petitpas G *et al.* Sensitivity and long-term prognostic value of cardiac troponin-I increase shortly after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1998; 21: 353-356.
69. La Vecchia L. Sensitivity and long-term prognostic value of cardiac troponin I increase shortly after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1999; 22: 252-253.
70. Okmen E, Cam N, Sanli A *et al.* Cardiac troponin I increase after successful percutaneous coronary angioplasty: predictors and long-term prognostic value. *Angiology* 2006; 57: 161-169.
71. Cavallini C, Savonitto S, Violini R *et al.* Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1494-98.
72. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM *et al.* Prognostic role of cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention in stable coronary disease. *Heart* 2005; 91: 1181-85.
73. Okmen E, Kasikcioglu H, Sanli A *et al.* Correlations between cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine phosphokinase MB elevation following successful percutaneous coronary intervention and prognostic value of each marker. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 63-67.
74. Motamed C, Motamed-Kazerounian G, Merle JC *et al.* Cardiac troponin I assessment and late cardiac complications after carotid stenting or endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005; 41: 769-774.
75. Berroeta C, Provenchere S, Mongredien A *et al.* The use of cardiac troponins (T or I) measurement in cardiology and various clinical setting. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; [Epub ahead of print].
76. Imazio M, Demicheli B, Cecchi E *et al.* Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2144-48.
77. Rodriguez-Reyna TS, Arrieta O, Castillo-Martinez L *et al.* Tumour Necrosis Factor alpha and Troponin T as predictors of poor prognosis in patients with stable heart failure. *Clin Invest Med* 2005; 28: 23-29.
78. Perna ER, Cimbaro Canella JP, Macin SM. Importance of myocardial damage in acute decompensated heart failure: changing the paradigm from a passive to an active process. *Minerva Cardioangiol* 2005; 53: 523-535.
79. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999; 138: 95-99.
80. Setsuda 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: 608-611.
81. Perna ER, Macin SM, Parras JI *et al.* Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Am Heart J* 2002; 143: 814-820.
82. Maeder M, Fehr T, Rickli H *et al.* Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006; 129: 1349-66.
83. Spies C, Haude V, Fitzner R *et al.* Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998; 113: 1055-63.
84. Horacek JM, Pudil R, Tichy M *et al.* The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. *Neoplasma* 2005; 52: 430-434.
85. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 233-243.
86. Adamcova M, Sterba M, Simunek T *et al.* Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Opin Drug Saf* 2005; 4: 457-472.
87. Sparano JA, Brown DL, Wolff AC. Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity: the role of troponins and other markers. *Expert Drug Saf* 2002; 25: 301-311.

ABSTRACT

Cardiospecific troponin T (TnT) and I (TnI) are low-molecular-weight proteins that form part of the troponin complex and are integral components of the myofibrillar contractile apparatus of the heart. Loss of integrity of cardiac myocyte membranes causes release of cardiac troponins into the circulation, which can be detected by highly sensitive assays for cTnT and cTnI developed to the stat diagnosis of acute coronary syndrome. Regardless of preanalytical and analytical sources (incorrect collection or handling of the specimen, malfunctioning of the analyzer, heterophilic antibodies), a diagnostic troponin value is expression of myocardial damage, though it does not provide definitive clue on the nature of such an

increment. In fact, increases in serum cardiac troponins also occur in the absence of cardiac ischemia and may sometimes led to an inappropriate or unjustified clinical decision making. Abnormal troponin values in plasma are frequently observed in various clinical contexts independent from the acute coronary disease, like myocarditis, pulmonary embolism, acute heart failure, septic shock, and as a result of cardiotoxic drugs as well as after therapeutic procedures like coronary angioplasty, electrophysiological ablations, or electrical cardioversion. Awareness of this issue is essential to either prevent unjustified alarmism or underestimation of clinical situations that may finally compromise the patient's health.

V Congresso Nazionale SIMEU
EMERGENCY MEDICINE CONGRESS
7-11 novembre 2006
Lingotto Congressi - Torino

Presidente del Congresso

Valerio Gai

Direttore S.C. di Medicina d'Urgenza,
Direttore DEA. Azienda Ospedaliera
San Giovanni Battista Molinette,
Torino

Segreteria organizzativa

MAF Servizi srl - Divisione Congressi
Corso Svizzera 185 - 10149 Torino
Tel. +39.011.50.59.00
Fax +39.011.50.59.76

Informazioni sciolla@mafservizi.it

Iscrizioni gennaro@mafservizi.it

Programma www.mafservizi.it

