

## TROPONINA CARDIACA: RACCOMANDAZIONI PER LA CORRETTA RICHIESTA E INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

M. Merlo (1), E. Stenner (2), M. Cinquetti (1), E. Gianoli (2), G. Sinagra (1)

1. Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero -Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste

2. Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliero -Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste

**Le troponine cardiache sono proteine regolatrici che controllano l'interazione calcio-mediata di actina e miosina.** All'interno del miocita si trovano prevalentemente in forma legata (complesso delle troponine) ma una minima parte esiste anche in forma libera citoplasmatica.

Il complesso delle troponine è costituito da tre subunità (TnI, TnT e TnC); di queste solo la **TnI e la TnT hanno isoforme specifiche per i cardiomiociti.**

Le troponine vengono rilasciate nel sangue in seguito a danno del cardiomiocita (i.e. squilibrio tra richiesta e consumo energetico miocardico che avviene nell'ischemia miocardica e nell'infarto miocardico, processi infiammatori, esposizione a tossici o traumi), con una fase precoce legata al "pool" citoplasmatico, ed una fase più tardiva dovuta al "pool" strutturale; un'elevazione dei livelli di troponina cardiaca rispecchia quindi un danno delle cellule miocardiche, che può essere transitorio o permanente.

L'instabilizzazione di una malattia coronarica aterosclerotica (Sindrome Coronarica Acuta) è la causa più frequente di ischemia miocardica, e se questa perdura per un tempo sufficiente (oltre 20 - 30 minuti) porta a morte miocellulare e conseguente infarto miocardico.

Una concentrazione plasmatica della troponina sopra il 99esimo percentile della popolazione normale (con specifica dinamica di rialzo e discesa), qualora in associazione ad un contesto clinico suggestivo di ischemia miocardica (sintomi, ECG, imaging ecocardiografico), configura la diagnosi di infarto miocardico acuto (1).

Considerazioni importanti:

La concentrazione della troponina normalmente sale dalle 2 alle 3 ore dopo l'evento ischemico miocardico. A causa di questo ritardo la terapia ripercussiva nei pazienti con soprasslivellamento acuto del tratto ST all'elettrocardiogramma (ST elevation Myocardial Infarction - STEMI) non deve attendere i risultati dei biomarcatori cardiaci (2).

Nei pazienti con infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST (Non ST elevation Myocardial Infarction - NSTEMI) di solito non è necessario un intervento immediato, e determinazioni seriate della troponina ogni 4 - 6 ore fino a 12 ore dall'inizio del dolore toracico devono essere eseguite **SE la prima determinazione risulta negativa**, l'ECG rimane non diagnostico, e **il sospetto clinico di ischemia miocardica rimane elevato** ("curva" della troponina) (3). Non è tuttavia raccomandato protrarre l'osservazione o porre in curva seriate pazienti con basso sospetto clinico, primo ECG e prima troponina negativi (specie se effettuata dopo 1 - 2 ore dall'esordio del sintomo).

La troponina nel contesto dell'infarto miocardico ha inoltre valore prognostico, e concentrazioni plasmatiche maggiori corrispondono ad una prognosi peggiore (4).

Nei pazienti con un livello di troponina sierica atteso (persistente) sopra il 99esimo percentile (end-stage renal disease, scompenso cardiaco, cardiomiopatie), o nei pazienti con recente infarto miocardico già diagnosticato e troponina ancora elevata ("coda"), il sospetto clinico di sindrome coronarica

acuta/reinfarto viene confermato in presenza di un rialzo di troponina di almeno il 20% rispetto al livello di base.

La sensibilità e la specificità della troponina per la diagnosi di infarto miocardico acuto sono inversamente correlate tra loro e dipendono dal cut off utilizzato. Utilizzando dosaggi ultrasensibili di troponina (a disposizione in alcune Aziende Sanitarie), si diminuisce la specificità favorendo la sensibilità (meno falsi negativi, ma più falsi positivi!)

**Il dosaggio della troponina è caratterizzato un'elevata accuratezza (soprattutto per l'elevata sensibilità) per la diagnosi di infarto miocardico acuto, purchè il sospetto clinico di sindrome coronarica acuta sia elevato.** Quando però viene dosata in maniera indiscriminata ha un valore predittivo positivo relativamente basso (intorno al 50%, scarsa specificità) (5). Questo porta a sospetti di sindrome coronarica acuta errati e conseguentemente ad ulteriori test diagnostici, terapie e/o osservazioni brevi intensive inappropriati.

**La troponina infatti non è un marker specifico di infarto miocardico,** e le cause di un suo rialzo non in relazione ad una sindrome coronarica acuta sono molteplici, di pertinenza cardiovascolare e non (6, 7).

#### **Cause non cardiovascolari:**

- Critically ill patients (insufficienza respiratoria e renale gravi, shock, sepsi, MOF)
- Emergenze neurologiche (emorragia cerebrale, stroke, crisi epilettiche)
- Tossici (monossido di carbonio, alcuni chemioterapici)
- Autoimmunità (rigetto post - TCO)
- Traumi
- Esercizio fisico strenuo (maratona)
- Falsi positivi (rari): anticorpi eterofili, fattore reumatoide, fosfatasi alcalina endogena, fibrina e proteine capaci di legarsi alla fosfatasi alcalina. L'emolisi, se marcata, può interferire sul dosaggio della troponina specie a concentrazioni prossime al cut-off.

#### **Cause cardiovascolari:**

- Aritmie
- Scopenso cardiaco
- Vasospasmo coronarico
- Miocarditi e perimiocarditi
- Apical ballooning syndrome (Cardiomiopatia da stress o Tako-Tsubo Cardiomyopathy)
- Cardiomiopatie primitive e secondarie
- Dissezione aortica
- Embolia polmonare
- Ipertensione o ipotensione gravi
- Interventi di Cardiologia Invasiva e Cardiochirurgia

### **DOSAGGIO DELLA TROPONINA DI ULTIMA GENERAZIONE (ALTA SENSIBILITA') IN FASE DI INTRODUZIONE IN AOUTS**

Il dosaggio in uso presso la AOUTS è il dosaggio di ultima generazione Access AccuTnI+3, immunodosaggio in chemiluminescenza con particelle paramagnetiche per la determinazione quantitativa ad alta sensibilità dei livelli di troponina cardiaca I (cTnI).

I campioni ideali sono il siero ed il plasma litio-eparina; i risultati non sono intercambiabili.

I campioni possono essere misurati entro il range analitico del test (0,01– 80 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]). Non è indicata la possibilità di diluire i campioni dei pazienti qualora le concentrazioni siano superiori a **80 ng/mL [ $\mu\text{g/L}$ ]**.

Il Limite di Quantificazione del test Access AccuTnl+3 è 0,04 ng/mL ( $\mu\text{g/L}$ ) con 10% di coefficiente di variazione analitica e 0,02 ng/mL ( $\mu\text{g/L}$ ) con 20% di coefficiente di variazione analitica.

## CONCLUSIONI

**La troponina permette la conferma diagnostica e la stratificazione prognostica dei pazienti con infarto miocardico acuto** (oltre che di caratterizzare varie forme di danno miocardico), anche quando altri elementi (sintomi, ECG, imaging) non sono diagnostici. **Tuttavia un rialzo della troponina in assenza di clinica suggestiva di ischemia miocardica o eziologia cardiaca è poco specifico** e può portare a diagnosi errate e a metodiche invasive senza indicazione.

**Nel sospetto di una sindrome coronarica acuta quindi la troponina andrebbe richiesta dopo un corretto inquadramento clinico, quando la probabilità di ischemia miocardica è intermedia/elevata.**

Esistono cause di rialzo troponinico, legate a danno miocardico, diverse dalla sindrome coronarica acuta (anche se meno frequenti). **Quando la troponina è alterata ma il quadro clinico non depone per una sindrome coronarica acuta è corretto parlare di “danno miocardico”, e non di infarto miocardico (1).**

Per una corretta richiesta e successiva interpretazione dei risultati bisogna considerare:

Anamnesi: storia del paziente, fattori di rischio, caratteristiche del dolore e circostanze in cui è insorto

Esame obiettivo: individuare la presenza/assenza di alterazioni obiettive cardiovascolari e le principali diagnosi differenziali

ECG: frequenza, ritmo, conduzione (PQ - QRS), ripolarizzazione (ST - T)

## BIBLIOGRAFIA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct; 33(20):2551-67.
2. Steg, Ph Gabriel, et al. "ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)." *European Heart Journal* 33.20 (2012): 2569-2619.
3. Hamm, Christian W., et al. "ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." *European heart journal* 32.23 (2011): 2999-3054.
4. Gerber, Yariv, et al. "Prognostic Value of Cardiac Troponin T After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Experience." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 87. No. 3. Elsevier, 2012.
5. Alcalai, Ronny, et al. "Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis." *Archives of internal medicine* 167.3 (2007): 276.
6. Agewall, S., et al. "Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease." *European heart journal* 32.4 (2011): 404-411.
7. Lindner, Gregor, et al. "Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: a cross-sectional analysis." *Internal and emergency medicine* (2013): 1-5.
8. Tehrani, David M., and Arnold H. Seto. "Third universal definition of myocardial infarction: Update, caveats, differential diagnoses." *Cleveland Clinic journal of medicine* 80.12 (2013): 777-786.