- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 09:16:16

Lavori originali

La troponina I nella cardiopatia ischemica acuta

Piernatale Lucia, Alessandro Coppola, Luca L. Manetti, Fabio Cerroni*, Maria L. Sebastiani, Antonella Colliardo, Pier Michele Strappini*, Carlo De Martinis

*II Clinica Medica, *Laboratorio di Biochimica Clinica, Istituto di Clinica Pediatrica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

Key words:
Angina; Myocardial infarction; Troponin I.

Background. **The present study was aimed at investigating cardiac troponin I values in the first week of acute myocardial infarction and in non-infarct acute coronary ischemic syndromes.**

Methods. **Eighty-two patients, 42 with acute myocardial infarction, 10 with stable angina and 30 with primary unstable angina, were enrolled in the study. Blood was collected within 6 hours of symptom onset and, in the group with acute myocardial infarction, after 24 and 48 hours, and on day 7.**

Results. **Serum troponin I increased within the first 6 hours of myocardial infarction, reached the peak after 24 hours, at 48 hours it decreased, and remained above the normal range until day 7. However, troponin I values 1) were constantly higher in patients who died, in those > 60 years old and in those with antero-lateral necrosis than in survivors, in those < 60 years old and in those with infero-posterior necrosis, respectively; 2) returned to normal range on day 7 in survivors and in patients with infero-posterior acute myocardial infarction; 3) were significantly higher in fibrinolysed patients than in those who did not undergo thrombolysis; 4) were higher in patients classified as Killip class > 2. Serum troponin I values were in the normal range in non-infarct acute coronary ischemic syndromes, but were higher in unstable than in stable angina.**

Conclusions. **The lesser increase and the early return to the normal range of cardiac troponin I levels in the subgroups of patients with myocardial infarction having a better clinical course could be regarded as a favorable prognostic sign. Since the persistent higher values of cardiac troponin I in fibrinolysed subjects are associated with the angiographic finding of patent coronary arteries, it can be suggested that the large and persistent post-thrombolysis release of cardiac troponin I from the myocardium represents a biochemical marker of a successful reperfusion. The persistent high cardiac troponin I values in patients with advanced Killip class suggest that the neuropeptide is an index of ongoing myocyte injury and hemodynamic impairment as well. The higher values of cardiac troponin I in unstable angina are probably due to focal areas of myocardial necrosis undetectable by conventional enzymatic serum markers.**

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (2): 232-240)

Ricevuto il 24 agosto 1999; nuova stesura il 18 novembre 1999; accettato il 23 novembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Piernatale Lucia

II Clinica Medica
Università degli Studi "La Sapienza"
Policlinico Umberto I
Viale del Policlinico, 155
00161 Roma

Introduzione

È noto che i convenzionali marker sierici di necrosi miocardica, in particolare creatinchinasi (CK) e latticodeidrogenasi con i relativi isoenzimi, mancano di sufficiente specificità in quanto non sono localizzati unicamente nel muscolo cardiaco. Un incremento della loro concentrazione ematica è stato infatti riscontrato anche in malattie che non coinvolgono il miocardio[1-13].

Anche la troponina T è stata largamente studiata e considerata un parametro sensibile per la diagnosi di infarto acuto del miocardio[14,15]. La troponina T è presente nel tessuto muscolare scheletrico fetale e neonatale, mentre non è rilevabile in quello degli adulti sani[16-20]. Ne è stato però segnalato un incremento della concentrazione ematica nei ratti in seguito a traumi dei muscoli scheletrici[21], fenomeno che potrebbe verificarsi anche nell'uomo in seguito a patologie muscolari. Quest'ultima ipotesi sembra suffragata da un'osservazione di Kobayashi et al.[22] che hanno riscontrato un aumento dei livelli sierici della proteina in assenza di patologie cardiache.

La troponina I cardiaca (cTnI) è presente unicamente nel tessuto miocardico[23,24], uniformemente distribuita nelle miofibrille delle camere atriali e ventricolari sia nei periodi fetale e neonatale che nell'età adulta[24], non è rilevabile nel muscolo scheletrico né durante lo sviluppo fetale né in età adulta, dopo traumi o nel corso del proces-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 09:16:16

so rigenerativo muscolare[9,16,25-30]. La sua concentrazione ematica subisce un significativo aumento nei pazienti con infarto acuto del miocardio in media 4-6 ore dopo l'insorgenza dei sintomi, raggiunge il picco dopo 18-24 ore[25,29,31-33] e può rimanere più elevata della norma per 7-10 giorni dopo l'episodio acuto di necrosi[25,29,31,34]. I risultati di numerosi studi hanno documentato che, per la diagnosi di necrosi miocardica, la cTnI rappresenta un parametro ugualmente sensibile ma più specifico della CK-MB[9,25,29,31-36]. La cTnI sembra inoltre costituire un indice prognostico più preciso per l'aumentato rischio di morte precoce postinfarto[37]. Tuttavia, questo complesso di dati riguarda per lo più soggetti con caratteristiche cliniche ed epidemiologiche, ritenute importanti ed indipendenti fattori prognostici, molto diverse tra loro, tali da rendere eccessivamente disomogenei i gruppi di pazienti presi in esame e messi a confronto.

Lo scopo del nostro lavoro è stato pertanto quello di studiare la variabilità dei livelli circolanti della cTnI nella prima settimana di decorso dell'infarto acuto del miocardio in rapporto ad alcuni parametri epidemiologici e clinici (età, sede della necrosi, classe funzionale, ecc.) che sono noti influenzare, ciascuno in maniera indipendente, la prognosi della malattia. La concentrazione ematica della cTnI è stata inoltre saggiata nei pazienti con cardiopatia ischemica acuta non infartuale, poiché in questo gruppo di soggetti è stato talvolta registrato un incremento dei livelli circolanti della proteina.

Materiali e metodi

La concentrazione della cTnI è stata saggiata nel sangue venoso periferico di 82 soggetti ricoverati in unità di terapia intensiva coronarica con un quadro clinico di ischemia miocardica acuta. I pazienti sono stati selezionati per lo studio secondo i seguenti criteri di esclusione: 1) tempo precoronarico > 6 ore; 2) massaggio cardiaco; 3) defibrillazione elettrica; 4) aritmie maligne; 5) scompenso cardiaco; 6) valvulopatie congenite o acquisite; 7) cardiomiopatie; 8) cuore polmonare cronico; 9) insufficienza epatica; 10) insufficienza renale; 11) ogni altra grave malattia intercorrente.

Quarantadue pazienti, 32 maschi e 10 femmine, di età compresa tra 41 e 82 anni, erano affetti da infarto acuto del miocardio. La diagnosi è stata formulata in base agli usuali criteri clinici, elettrocardiografici e biochimici. In 24 soggetti l'ECG mostrava una necrosi della parete anteriore o antero-laterale del cuore, in 18 di quella inferiore o posteriore. Ventisette pazienti sono stati sottoposti a fibrinolisi per via sistemica (rt-PA 100 mg e.v.); a tutti sono stati somministrati nitrati ed eparina per via endovenosa, acido acetilsalicilico e ACE-inibitori *per os* e, secondo le indicazioni cliniche, betabloccanti e calcioantagonisti *per os*.

I pazienti infartuati sono stati inizialmente considerati nel loro insieme. Successivamente sono stati suddivisi in vari sottogruppi secondo i seguenti criteri: 1) sopravvissuti (32 pazienti) e deceduti (10 pazienti) nel primo mese dall'evento acuto; 2) età inferiore (18 pazienti) e superiore (24 pazienti) a 60 anni; 3) sede della necrosi: anteriore o antero-laterale (24 pazienti) e inferiore o posteriore (18 pazienti); 4) classe Killip: Killip 1 (24 pazienti), Killip 2 (11 pazienti), Killip > 2 (7 pazienti); 5) sottoposti (27 pazienti) o meno (15 pazienti) a fibrinolisi per via sistemica.

Quaranta pazienti, 33 maschi e 7 femmine, di età compresa tra 48 e 84 anni, erano affetti da ischemia miocardica acuta non infartuale: 10 presentavano un quadro clinico di angina stabile, 30 di angina instabile primaria (classe 3B secondo la classificazione di Braunwald[38]). La diagnosi è stata posta sulla base dei dati clinici e dei segni elettrocardiografici. Non sono stati registrati incrementi dei valori ematici della CK e della CK-MB in nessun paziente di questo gruppo. La terapia instaurata comprendeva nitrati ed eparina per via endovenosa, acido acetilsalicilico *per os* e, secondo le indicazioni cliniche, betabloccanti e calcioantagonisti *per os*. Non si sono verificati decessi o casi di infarto e nessun paziente ha sviluppato insufficienza cardiaca durante la degenza.

I campioni di sangue sono stati prelevati in ciascun malato all'ingresso in unità coronarica, entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi (cTnI 0) e, nei pazienti colpiti da infarto, dopo 24 ore (cTnI 1) e 48 ore (cTnI 2) ed al settimo giorno (cTnI 7) di decorso. La stessa cadenza temporale è stata seguita per il contemporaneo dosaggio di CK, CK-MB, transaminasi e latticodeidrogenasi.

Per confronto, i livelli circolanti della cTnI sono stati saggiati in 24 persone sane, di età e sesso sovrapponibili al gruppo di cardiopatici, testati dopo il normale riposo notturno, alle ore 8.00, in posizione supina, a digiuno.

In tutti i soggetti il sangue è stato prelevato da una vena del braccio ed il siero, immediatamente separato, conservato a -40° C fino al momento del dosaggio. La cTnI è stata misurata con metodica immunoenzimatica a rivelazione fluorescente (Stratus II, Baxter Diagnostics Inc., Deerfield, FL, USA), che utilizza due anticorpi monoclonali specifici per la cTnI senza reattività crociata nei confronti della TnI presente nel muscolo scheletrico[29,31]. Rispetto a quella per la CK-MB, questa metodica assicura la medesima sensibilità ma appare più specifica per il rilevamento della necrosi miocardica[9,25,29,31-36]. Il metodo presenta le seguenti proprietà analitiche: sensibilità 0.35 ± 0.09 ng/ml; coefficiente di variazione nel saggio 3.5%; coefficiente di variazione tra saggi 5.1%. I livelli circolanti della cTnI sono espressi in ng/ml come media ± ES. I valori tempo-correlati sono stati sottoposti ad analisi della varianza seguita dal test di Student-Newman-Keuls per misure ripetute. Per il confronto tra gruppi sono stati utilizzati il test t di Student per i dati appaiati, il test U di Mann-Whitney per i dati non appaiati. La presenza di un rapporto tra la concentrazione di cTnI ed altre

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 09:16:16

variabili è stata testata con l'analisi della correlazione lineare di Pearson. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

La figura 1 illustra l'andamento della concentrazione sierica della cTnI nel corso della prima settimana di malattia nell'intero gruppo di pazienti colpiti da infarto acuto del miocardio. I valori sono significativamente più elevati di quelli riscontrati nei soggetti sani (0.79 ± 0.06 ng/ml) già nelle prime 6 ore dall'insorgenza della sintomatologia, raggiungono il picco dopo 24 ore, risultano in diminuzione dopo 48 ore, rimanendo comunque al di sopra della norma fino al settimo giorno di decorso. Il test ANOVA ha rilevato la presenza di una variabilità temporale dei dati. Il test di Student-Newman-Keuls ha dimostrato una differenza significativa sia tra cTnI 1 e tutti gli altri valori che tra cTnI 2 e cTnI 7. È stata inoltre riscontrata una diretta correlazione della classe Killip con cTnI 2 ($r = 0.39$, $p < 0.05$) e cTnI 7 ($r = 0.54$, $p < 0.001$).

Il pattern temporale dei valori sierici della cTnI nei malati sopravvissuti ed in quelli deceduti è simile a quello dell'intero gruppo di infartuati (Fig. 2). È tutta-

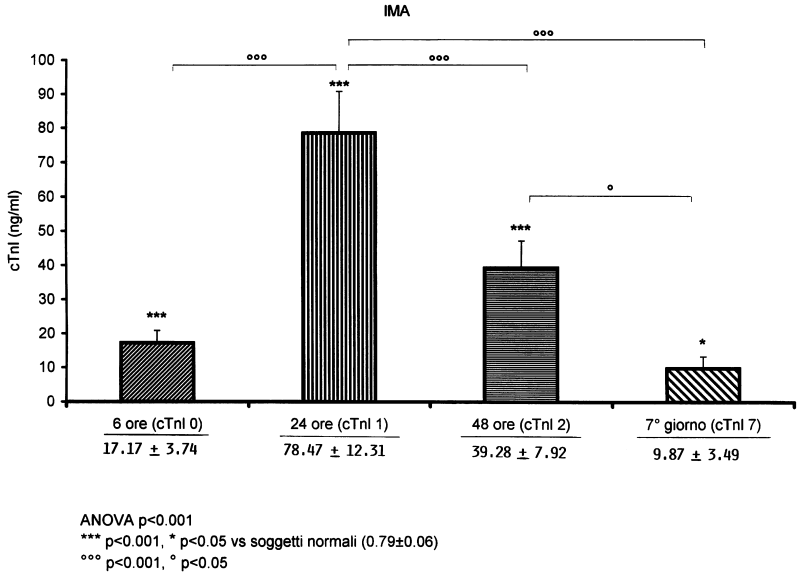

Figura 1. *Concentrazioni sieriche (media ± ES) della troponina I cardiaca (cTnI) nella prima settimana di decorso nell'intero gruppo di pazienti con infarto miocardico acuto (IMA).*

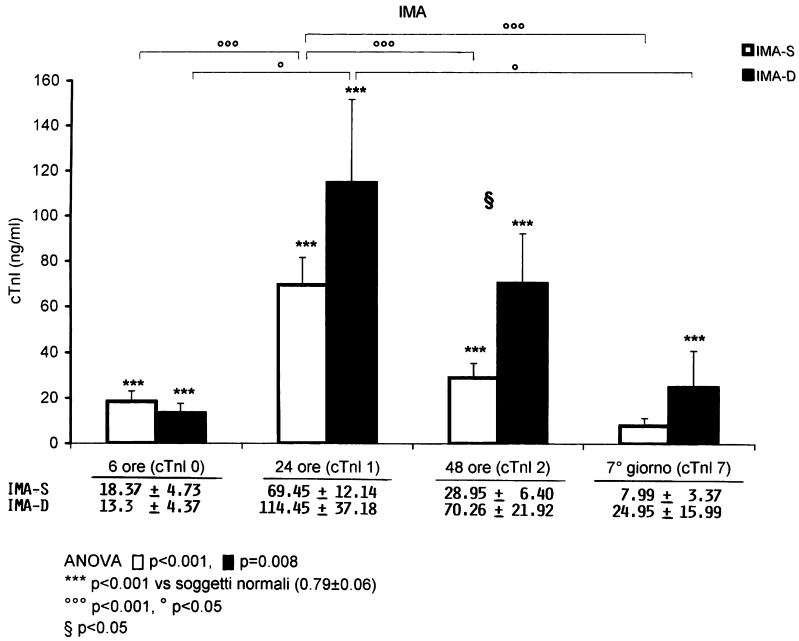

Figura 2. *Concentrazioni sieriche (media ± ES) della troponina I cardiaca (cTnI) nella prima settimana di decorso nei pazienti con infarto miocardico acuto sopravvissuti (IMA-S) e deceduti (IMA-D).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 09:16:16

via interessante notare che, al settimo giorno di decorso, la concentrazione della proteina rientra nei limiti della norma in coloro che sopravviveranno mentre rimane ancora elevata nel gruppo con decorso infausto. L'ANOVA ha dimostrato una variabilità dei livelli della cTnI in entrambi i gruppi. È stata rilevata una differenza significativa tra cTnI 1 e tutti gli altri valori nel gruppo dei sopravvissuti, tra cTnI 1 e sia cTnI 0 che cTnI 7 in quello dei deceduti. Una diretta correlazione è stata riscontrata tra la classe Killip e sia cTnI 1 ($r = 0.34$, $p < 0.05$) che cTnI 7 ($r = 0.49$, $p < 0.01$) nei pazienti con decorso favorevole. Va infine sottolineato che, a partire dal primo giorno, la concentrazione della cTnI è costantemente maggiore negli infartuati che andranno incontro all'exitus.

L'età dei pazienti non sembra influenzare la curva temporale dei livelli sierici della cTnI, che appare infatti simile a quella dell'intero gruppo sia nei cardiopatici con meno che in coloro con più di 60 anni (Fig. 3). L'ANOVA ha dimostrato una variabilità dei livelli della cTnI in ambedue i raggruppamenti. È presente una differenza significativa tra cTnI 1 e tutti gli altri valori in entrambi i gruppi, tra cTnI 2 e cTnI 7 nei pazienti di età < 60 anni. L'analisi di Pearson ha dimostrato che la classe Killip è direttamente correlata con cTnI 7 sia nei pazienti di età inferiore ($r = 0.55$, $p < 0.05$) che superiore ($r = 0.55$, $p = 0.01$) a 60 anni. Sebbene i valori della cTnI appaiano maggiori nei più anziani, non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

L'andamento dei valori della cTnI non appare modificato neanche dalla sede della necrosi miocardica (Fig. 4). Peraltro, come già osservato nei pazienti che sopravvivono, anche nell'infarto infero-posteriore il valore della cTnI rientra nei limiti della norma già al settimo giorno di decorso. Anche in questi due gruppi di pazienti è emersa una variabilità temporale dei valori della cTnI. È stata inoltre riscontrata una significativa differenza tra cTnI 1 e tutti gli altri valori nell'infarto antero-laterale, tra cTnI 1 e sia cTnI 0 che cTnI 7 nell'infarto infero-posteriore. È stata rilevata una diretta correlazione della classe Killip con cTnI 2 ($r = 0.43$, $p < 0.01$) e cTnI 7 ($r = 0.54$, $p = 0.01$) nel gruppo con necrosi antero-laterale, con cTnI 7 ($r = 0.60$, $p < 0.01$) in quello con necrosi infero-posteriore.

La figura 5 mostra che la diversa classe funzionale non influenza sostanzialmente l'andamento dei valori sierici della cTnI nella prima settimana di decorso dell'infarto. Va peraltro sottolineato che nei pazienti in classe Killip > 2 il test di Student-Newman-Keuls non ha dimostrato alcuna significativa differenza tra il picco della cTnI alle 24 ore (cTnI 1) ed i valori rilevati successivamente. La figura 5 evidenzia inoltre che, nel primo giorno di decorso, i livelli circolanti della cTnI non differiscono in maniera significativa tra i diversi gruppi anche se una tendenza appare comunque evidente (Killip 2 > Killip 1: $p = 0.056$; Killip > 2 > Killip 1: $p = 0.06$). La concentrazione della proteina nei soggetti in classe Killip > 2 è significativamente più elevata che nei pazienti in classe Killip 1 sia in seconda che in settima giornata; rispetto al gruppo Killip 2 la differenza assume rilevanza statistica solo in settima giornata.

Il pattern dei valori tempo-correlati della cTnI negli infartuati sottoposti a fibrinolisi è sovrapponibile a quello degli altri gruppi (Fig. 6). Nel gruppo non trattato con terapia trombolitica, l'incremento della concentrazione sierica della cTnI appare invece inferiore alla media ed il test di Student-Newman-Keuls rileva una differenza significativa soltanto tra il valore di picco cTnI 1 e cTnI 7. L'analisi di Pearson ha dimo-

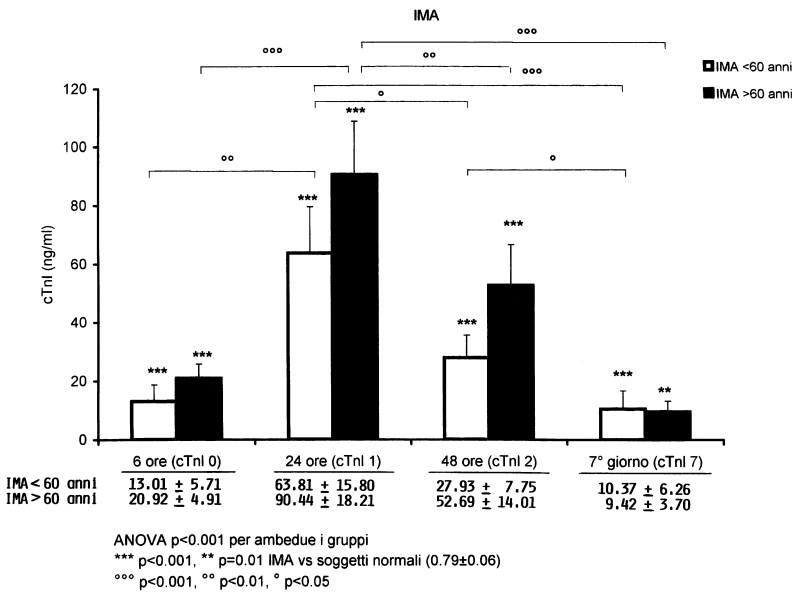

Figura 3. *Concentrazioni sieriche (media ± ES) della troponina I cardiaca (cTnI) nella prima settimana di decorso nei pazienti con infarto miocardico acuto di età inferiore (IMA < 60) e superiore (IMA > 60) a 60 anni.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 09:16:16

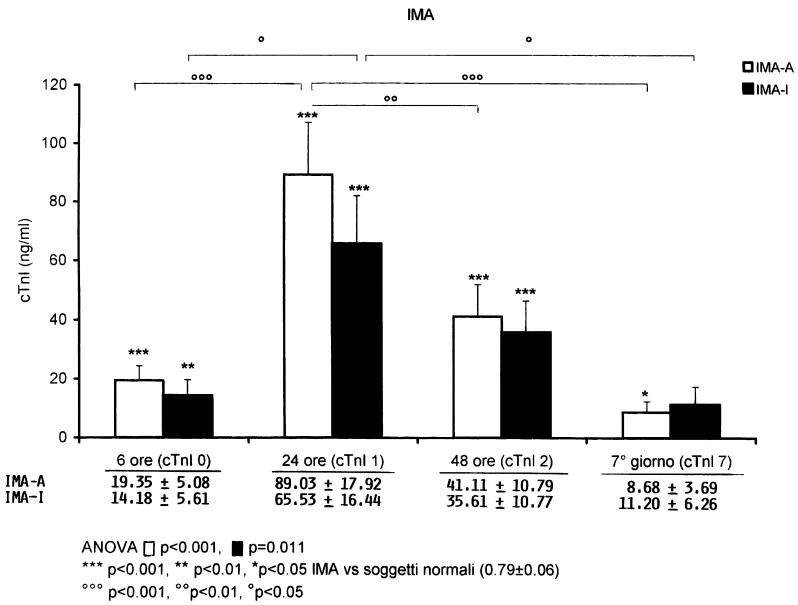

Figura 4. *Concentrazioni sieriche (media ± ES) della troponina I cardiaca (cTnI) nella prima settimana di decorso nei pazienti con infarto miocardico acuto antero-laterale (IMA-A) e infero-posteriore (IMA-I).*

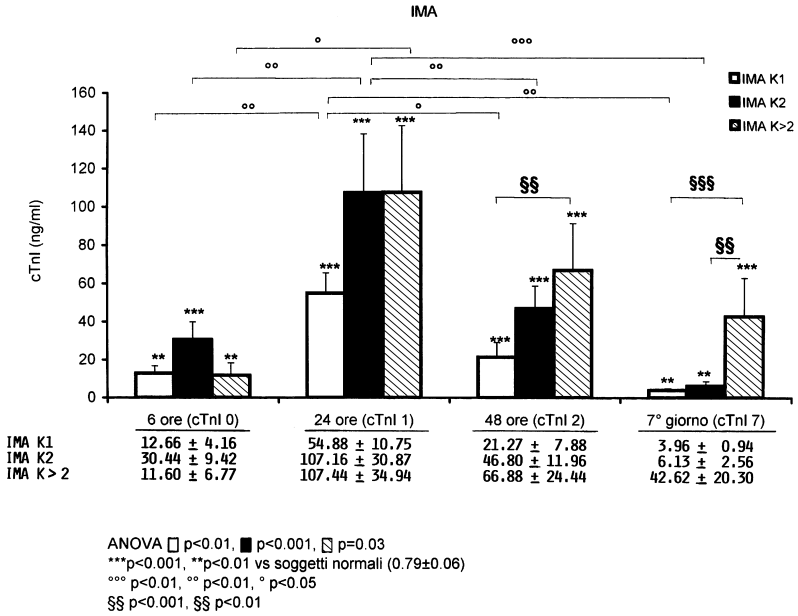

Figura 5. *Concentrazioni sieriche (media ± ES) della troponina I cardiaca (cTnI) nella prima settimana di decorso nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) suddivisi secondo la classe funzionale Killip (K).*

strato una diretta correlazione tra la classe Killip e cTnI 7 sia nei pazienti sottoposti a fibrinolisi ($r = 0.64$, $p = 0.001$) che in quelli non trattati con trombolisi per via sistemica ($r = 0.63$, $p < 0.05$). È stata inoltre riscontrata una differenza significativa tra i due gruppi nel valore di picco sierico della proteina.

La figura 7 illustra i valori della cTnI rilevati nei soggetti affetti da cardiopatia ischemica acuta non infartuale entro le prime 6 ore dall'insorgenza della sintomatologia anginosa: non emerge una differenza statisticamente significativa tra quello dei normali e quelli sia dell'intero gruppo di pazienti che dei sottogruppi con angina stabile e instabile. È tuttavia interessante notare che i livelli circolanti della cTnI sono significativamente più elevati nei cardiopatici con angina instabile che in quelli con angina stabile. Va sottolineato che la concentrazione della cTnI rilevata nelle prime ore dell'infarto acuto del miocardio è decisamente maggiore sia di quella dell'intero gruppo di anginosi che di quella riscontrata nei pazienti con angina stabile e instabile.

Nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica acuta non infartuale la concentrazione della cTnI non varia significativamente in relazione all'età dei pazienti ed

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 09:16:16

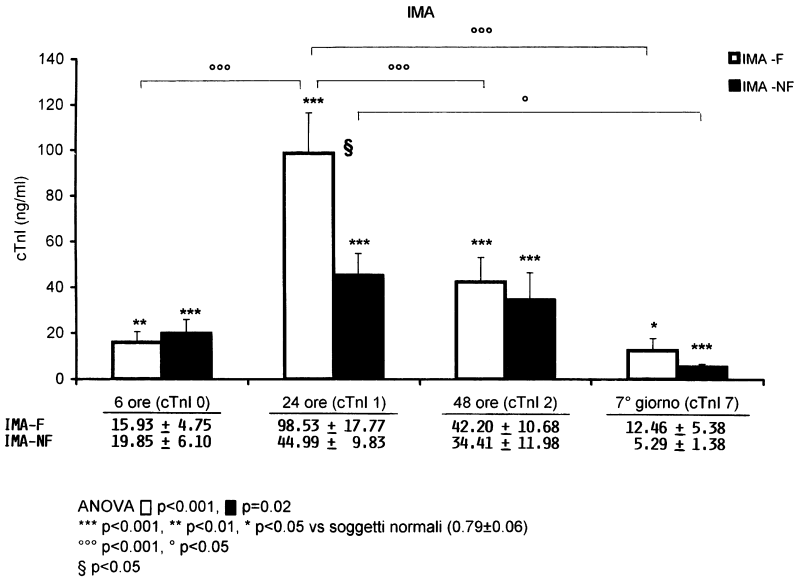

Figura 6. *Concentrazioni sieriche (media ± ES) della troponina I cardiaca (cTnI) nella prima settimana di decorso nei pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti (IMA-F) o meno (IMA-NF) a fibrinolisi per via sistemica.*

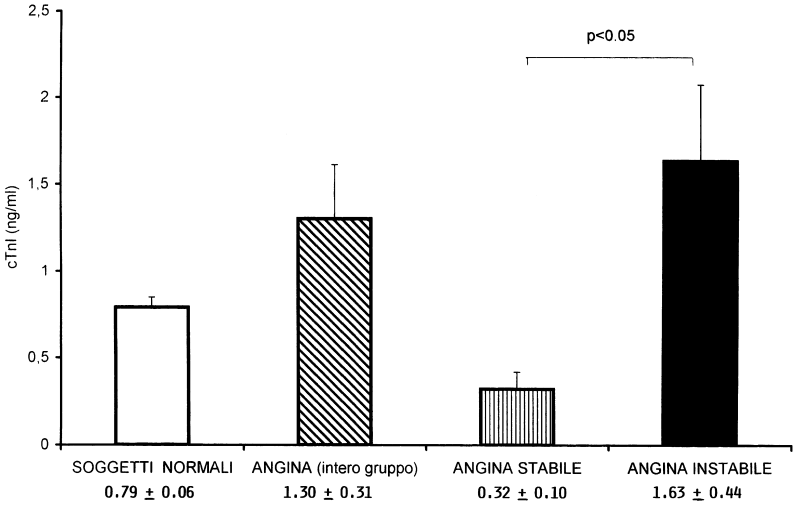

Figura 7. *Concentrazioni sieriche (media ± ES) della troponina I cardiaca (cTnI) nei pazienti con cardiopatia ischemica acuta non infartuale.*

alla sede dell'ischemia miocardica. Va infine ricordato che, durante la degenza, in questo gruppo non si è verificato alcun decesso e nessun paziente ha manifestato segni di insufficienza cardiaca.

Discussione

Dai risultati del nostro studio emerge che, sia nell'intero gruppo che nei vari selezionati sottogruppi di pazienti con infarto acuto del miocardio, la concentrazione sierica della cTnI subisce un incremento già entro le prime 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, raggiunge il valore massimo dopo 24 ore, comincia a diminuire entro 48 ore, rimanendo però superiore alla norma fino al settimo giorno di decorso. Se il pattern temporale generale appare abbastanza omogeneo, emergono però chiare differenze dal confronto tra i vari sottogruppi di infartuati.

In primo luogo, anche se il rilievo non raggiunge rilevanza statistica, i valori medi della cTnI nei pazienti con decorso infausto, in quelli di età > 60 anni ed in quelli colpiti da infarto in sede antero-laterale sono costantemente più elevati di quelli riscontrati, rispettivamente, nei pazienti sopravvissuti, in quelli di età < 60 anni ed in quelli con necrosi infero-posteriore. Inoltre, nei pazienti sopravvissuti ed in quelli con necrosi infero-posteriore, al contrario di quanto avviene nell'intero gruppo di infartuati e negli altri sottogruppi considerati, i livelli circolanti della cTnI tornano nel range di normalità entro il settimo giorno di malattia. A nostro avviso, sebbene ulteriori studi siano

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 09:16:16

certamente necessari, tenendo conto che sia il minore incremento che la precoce normalizzazione dei valori sierici della proteina si verificano in quei pazienti con decorso migliore, ambedue i rilievi possono essere considerati come indici prognostici favorevoli.

Precedenti lavori hanno documentato un aumento dei livelli ematici della cTnI 60 e 90 min dopo la somministrazione della terapia trombolitica[39]. Dal nostro studio emerge che il valore massimo della cTnI, raggiunto dopo 24 ore dall'insorgenza dell'infarto, risulta significativamente più elevato negli infartuati sottoposti a fibrinolisi per via sistemica. Considerato che elevate concentrazioni di cTnI si associano al rilievo angiografico di maggiore pervietà dei vasi coronarici[25], il dato biochimico fa ipotizzare 1) che i positivi effetti della terapia fibrinolitica non siano limitati alle ore immediatamente successive alla somministrazione del farmaco, e 2) che il significativo e persistente rilascio di cTnI dal miocardio nel circolo periferico costituisca un fenomeno biochimico indice di una soddisfacente riperfusione coronarica. Tale ipotesi andrà comunque necessariamente confermata dal riscontro coronarografico.

Sia nell'intero gruppo che in ogni sottogruppo di infartuati è presente una diretta correlazione tra i valori della cTnI e la classe funzionale dei pazienti. Sebbene tale rapporto non sia sempre presente nei primi giorni di decorso, è però costantemente rilevabile in settima giornata. Dal confronto dei valori di cTnI tra i sottogruppi di pazienti suddivisi secondo la classe Killip appare evidente che, già nelle prime 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, i livelli circolanti della proteina sono maggiori nei soggetti con segni di insufficienza contrattile; tale andamento si amplifica fino a raggiungere rilevanza statistica a partire dalla seconda giornata di decorso, quando la concentrazione della cTnI nei pazienti in classe Killip > 2 si fa significativamente più elevata che nei gruppi Killip 1 e 2. Inoltre, nei pazienti in classe Killip > 2, dal test di Student-Newman-Keuls non emerge una significativa differenza tra il valore di picco e quelli successivi di cTnI, a riprova che in questo gruppo di pazienti non si verifica la prevista riduzione della concentrazione della proteina nel corso della prima settimana di malattia. È noto che i tassi sierici della cTnI sono superiori alla norma e inversamente proporzionali al valore della frazione di eiezione nelle fasi più avanzate dello scompenso cardiaco[40], in cui sono d'altra parte presenti sia un alterato flusso coronarico che un "rimodellamento strutturale", ambedue i fenomeni possibili responsabili di ischemia miocardica[41]. Mentre l'incremento della concentrazione di cTnI nel circolo periferico nella fase acuta dell'infarto appare unicamente secondario alla necrosi, livelli ematici della proteina persistentemente elevati possono essere secondari a vari fenomeni come, in primo luogo, un processo di riparazione cellulare[32]. Persistenti eventi necrotici o di apoptosi delle fibrocellule miocardiche possono del pari essere presi in considerazione come meccanismi cellulari causa della progressiva disfunzione ventricolare[42]. Qualunque siano le possibili spiegazioni, questi dati suggeriscono che l'incremento della concentrazione ematica della cTnI non va considerato solo un semplice marker di necrosi miocardica ma anche come indice di progressiva compromissione del muscolo cardiaco e dell'equilibrio emodinamico.

I livelli circolanti della cTnI non sono superiori alla norma nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica acuta non infartuale; risultano peraltro più elevati nei soggetti con angina instabile che nel gruppo con angina stabile. È stato segnalato che nei pazienti con angina instabile che vanno all'exitus sono presenti sia occlusioni delle piccole arterie intramiocardiche che aree focali di necrosi miocardica[31,43,44] che non determinano però un incremento della concentrazione ematica dei convenzionali marker enzimatici di necrosi. L'aumento della cTnI nell'angina instabile è d'altro canto associato ad una più lunga durata dei sintomi prima dell'ingresso in ospedale ed a più frequenti complicazioni nel corso della fase acuta della malattia[45-47]. Non si può neanche escludere che in questi pazienti si sia verificato un infarto clinicamente silente nei giorni immediatamente precedenti il ricovero[45,46]. L'incremento dei livelli circolanti di un marker sensibile e specifico per la necrosi miocardica come la cTnI sembra pertanto consentire di rilevare focolai infartuali anche di piccole dimensioni. La concentrazione della cTnI nel miocardio è, d'altra parte, circa 13 volte maggiore di quella della CK-MB[48]; l'aumento assoluto della concentrazione sierica per unità di tessuto danneggiato viene quindi ad essere necessariamente più pronunciato. Inoltre, il range di normalità della cTnI è molto più ristretto di quello della CK-MB; anche un piccolo incremento dei livelli circolanti di cTnI si traduce pertanto più facilmente in un aumento oltre i limiti di riferimento[45,46].

Al contrario di quanto rilevato nei soggetti colpiti da infarto, nei pazienti anginosi non è stata riscontrata alcuna significativa variabilità nei valori della cTnI in rapporto alle diverse caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei malati.

In conclusione, il nostro studio dimostra che, sebbene il pattern temporale sierico della cTnI nella prima settimana dell'infarto acuto del miocardio sia simile in tutti i sottogruppi di malati, emergono alcune importanti caratteristiche distintive in rapporto ai diversi parametri epidemiologici e clinici dei pazienti studiati. In particolare, la classe Killip sembra configurarsi come il fattore più direttamente correlato ai valori della cTnI. Il rilievo che la concentrazione di cTnI sia maggiore nell'angina instabile che nell'angina stabile suggerisce che nel primo gruppo di pazienti possono verificarsi aree focali di necrosi miocardica che non sono rilevabili dai comuni marker biochimici. Nel complesso, questi dati dimostrano l'utilità del saggio dei livelli circolanti della cTnI in ogni paziente ricoverato per cardiopatia ischemica acuta.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 09:16:16

Riassunto

Razionale. I livelli circolanti della troponina I cardiaca sono stati saggiati nella prima settimana dell'infarto acuto e nell'ischemia acuta non infartuale del miocardio.

Materiali e metodi. Lo studio è stato condotto in 82 pazienti, 42 colpiti da infarto, 10 con angina stabile, 30 con angina instabile. I campioni di sangue sono stati raccolti entro le prime 6 ore dall'esordio dei sintomi e, nel gruppo con infarto, dopo 24 e 48 ore ed al settimo giorno di decorso.

Risultati. La concentrazione sierica della troponina I cardiaca aumenta nelle prime 6 ore dell'infarto, raggiunge il picco dopo 24 ore, diminuisce entro 48 ore, rimanendo superiore alla norma fino al settimo giorno. Va però sottolineato che il valore della troponina I cardiaca: 1) è costantemente più elevato nei pazienti che muoiono, in quelli di età > 60 anni ed in quelli con necrosi antero-laterale che, rispettivamente, nei sopravvissuti, in quelli di età < 60 anni e in quelli con necrosi infero-posteriore; 2) rientra nel range di normalità entro il settimo giorno nei sopravvissuti e nell'infarto infero-posteriore; 3) è maggiore nei pazienti sottoposti a fibrinolisi che in quelli non trattati con trombolisi; 4) è più elevato nei pazienti in classe Killip > 2. La concentrazione della troponina I cardiaca non è superiore alla norma in corso di ischemia acuta non infartuale del miocardio ma è maggiore nell'angina instabile che in quella stabile.

Conclusioni. Il minore incremento ed il precoce rientro nei limiti della norma della concentrazione di troponina I cardiaca nei gruppi di pazienti infartuati con decorso notoriamente migliore possono essere considerati indici prognostici favorevoli. Poiché i valori persistentemente elevati della troponina I cardiaca nei pazienti sottoposti a fibrinolisi si associano al reperto angiografico di maggiore pervietà delle coronarie, il marcato e persistente rilascio post-trombolisi di troponina I cardiaca dal miocardio può essere considerato un marker biochimico di soddisfacente riperfusione. Il persistente incremento della troponina I cardiaca nei pazienti in classe Killip più avanzata suggerisce che il peptide possa rappresentare anche un indice di danno miocardico ingravescente e di compromissione emodinamica. I valori più elevati di troponina I cardiaca nell'angina instabile sono probabilmente dovuti ad aree focali di necrosi miocardica non rilevabili dai comuni parametri enzimatici sierici.

Parole chiave: Angina; Infarto miocardico; Troponina I.

Bibliografia

1. Wilhelm AH, Albers KM, Todd JK. Creatine phosphokinase isoenzyme distribution in human skeletal and heart muscles. IRCS J Med Sci 1976; 4: 418-20.
2. Siegel AJ, Silverman LM, Holman L. Elevated creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. JAMA 1981; 246: 2049-54.
3. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. Am J Clin Pathol 1981; 75: 711-5.
4. Ohman EM, Teo KK, Johnson AH, et al. Abnormal cardiac enzyme responses after strenuous exercise: alternative diagnostic aids. BMJ 1982; 285: 1523-7.
5. Potkin RT, Werner JA, Trobaugh GB. Evaluation of noninvasive tests of cardiac damage in suspected cardiac contusion. Circulation 1982; 66: 627-31.
6. Apple FS, Rogers MA, Sherman WM, Ivy JL. Comparison of serum creatine kinase and creatine kinase MB activities post marathon race versus post myocardial infarction. Clin Chim Acta 1984; 138: 111-8.
7. Jaffe AS, Garfinkel BT, Ritter CS, Sobel BE. Plasma MB creatine kinase after vigorous exercise in professional athletes. Am J Cardiol 1984; 53: 856-60.
8. Tsung JS, Tsung SS. Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. Clin Chem 1986; 32: 1568-70.
9. Cummins P, Young A, Auckland ML, Michie CA, Stone PCW, Shepstone BJ. Comparison of serum cardiac specific troponin-I with creatine kinase-MB isoenzyme, tropomyosin, myoglobin and C-reactive protein release in marathon runners: cardiac or skeletal muscle trauma? Eur J Clin Invest 1987; 17: 317-24.
10. Wukich DK, Callaghan JJ, Graeber GM, Martyak T, Lyon JJ. Operative treatment of acute hip fractures: its effect on serum creatine kinase, lactate dehydrogenase and their isoenzymes. J Trauma 1989; 29: 375-9.
11. Trask RV, Billadello JJ. Tissue-specific distribution and developmental regulation of M and B creatine kinase mRNAs. Biochem Biophys Acta 1990; 1049: 182-8.
12. Roberts R, Kleiman NS. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a "new diagnostic mind-set". Circulation 1994; 89: 872-81.
13. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, Abendschein DR, Geltman EM, Ladenson JH. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. Clin Chem 1996; 42: 1770-6.
14. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. Circulation 1991; 83: 902-12.
15. Mair J, Artner-Dworzak A, Lechleitner P, et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. Clin Chem 1991; 37: 845-52.
16. Toyota N, Shimada Y. Differentiation of troponin in cardiac and skeletal muscles in chicken embryos as studied by immunofluorescence microscopy. J Cell Biol 1981; 91: 497-504.
17. Bucher EA, Maisonpierre PC, Konieczny SF, Emerson CP Jr. Expression of the troponin complex genes: transcriptional coactivation during myoblast differentiation and independent control in heart and skeletal muscles. Mol Cell Biol 1988; 8: 4134-42.
18. Anderson PAW, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD. Troponin T isoform expression in humans: a comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. Circulation 1991; 69: 1226-33.
19. Katus HA, Schoppenthau M, Tanzeem A, et al. Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. Br Heart J 1991; 65: 259-64.
20. Mair J, Wohlfarter T, Koller A, Mayr M, Artner-Dworzak E, Puschendorf B. Serum cardiac troponin T after extraordinary endurance exercise. (letter) Lancet 1992; 340: 1048.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.165.118 Sat, 12 Oct 2024, 09:16:16

21. Saggin L, Gorza L, Ausoni S, Schiaffino S. Cardiac troponin T in developing, regenerating, and denervated rat skeletal muscle. Development 1990; 110: 547-54.
22. Kobayashi S, Tanaka M, Tamura N, Hashimoto H, Hirose S. Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis. (letter) Lancet 1992; 340: 726.
23. Cummins P, Perry SV. Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. Biochem J 1978; 171: 251-6.
24. Humphreys JE, Cummins P. Regulatory proteins of the myocardium: atrial and ventricular tropomyosin and troponin I in the developing and adult bovine and human heart. J Mol Cell Cardiol 1984; 16: 643-8.
25. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. Am Heart J 1987; 113: 1333-44.
26. Ausoni S, De Nardi C, Moretti P, Gorza L, Schiaffino S. Developmental expression of rat cardiac troponin I mRNA. Development 1991; 112: 1041-51.
27. Martin AF, Orlowski J. Molecular cloning and developmental expression of the rat cardiac-specific isoform of troponin I. J Mol Cell Cardiol 1991; 23: 583-8.
28. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. Circulation 1993; 88: 101-6.
29. Larue C, Calzolari C, Bertinchant JP, Leclercq F, Grolleau R, Pau B. Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. Clin Chem 1993; 39: 972-9.
30. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. Clin Chem 1995; 41: 1710-5.
31. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson J. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. Clin Chem 1992; 38: 2203-14.
32. Adams JE III, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. Clin Chem 1994; 40: 1291-5.
33. Adams JE III, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. N Engl J Med 1994; 330: 670-4.
34. Adams JE III, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Circulation 1993; 88: 750-63.
35. Cummins B, Cummins P. Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: development of a sensitive enzyme-linked immunoassay. J Mol Cell Cardiol 1987; 19: 999-1010.
36. Adams JE III, Davila-Roman VG, Bessey PQ, Blake DP, Ladenson JH, Jaffe AS. Improved detection of cardiac contusion with cTnI. Am Heart J 1996; 131: 308-12.
37. Antman E, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 335: 1342-9.
38. Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation 1989; 80: 410-4.
39. Apple F, Henry TD, Berger CR, Landt YA. Early monitoring of serum cardiac troponin I for assessment of coronary reperfusion following thrombolytic therapy. Am J Clin Pathol 1996; 105: 6-10.
40. Missov E, Calzolari C, Pau B. High circulating levels of cardiac troponin I in human congestive heart failure. (abstr) J Am Coll Cardiol 1996; 27 (Suppl A): 338A.
41. Weber KT, Billa CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991; 83: 1849-65.
42. James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. Circulation 1994; 90: 556-73.
43. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death - autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation 1985; 71: 699-708.
44. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. Circulation 1986; 73: 418-27.
45. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation 1997; 95: 2053-9.
46. Kano S, Nishimura S, Tashiro Y, et al. Cardiac troponin I in diagnosis and prognosis of unstable coronary artery disease. (abstr) Clin Chem 1997; 43: S157.
47. Panteghini M, Bonora R, Pagani F, Buffoli F, Cuccia C. Rapidly, highly sensitive immunoassay for determination of cardiac troponin I in patients with myocardial cell damage. Clin Chem 1997; 43: 1464-5.
48. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 574-81.