

**Καρδιακές τροπονίνες
Υποδηλώνουν πάντα μυοκαρδιακή νέκρωση;**

Π. Κουταλάς

Παθολογικό Τμήμα, ΠΓΝΑ
«Πολυκλινική Αθηνών», Αθήνα

**Cardiac troponins: Do they always
indicate myocardial necrosis?**

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Καρδιακές τροπονίνες
Μυοκαρδιακή ισχαιμία
Μυοκαρδιακή νέκρωση
Οξεία στεφανιαία σύνδρομα

Υποβλήθηκε 29.9.2004
Εγκρίθηκε 7.10.2004

Οι καρδιακές τροπονίνες συνιστούν ρυθμιστικές πρωτεΐνες των λεπτών νηματίων της ακτίνης του καρδιακού μυός, ανιχνευόμενες στον ορό ή στο ηπαρινομένο πλάσμα με τη χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά διαφόρων επιτόπων των μορίων της τροπονίνης T ή της τροπονίνης I. Τα αντισώματα αυτά παρουσιάζουν αμελητέα διασταυρούμενη αντίδραση με τους σκελετικούς μυς.¹

Οι τροπονίνες, εκτός από την αναμφισβήτητη συμβολή τους στη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ), προσδιορίζουν ταυτόχρονα και τους ασθενείς με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο θανάτου για τους μεθύτερους χρόνους (προγνωστική αξία). Παρά όμως τον αρχικό ενθουσιασμό, όσον αφορά στην ειδικότητα των τροπονινών στη μυοκαρδιακή νεκρωτική βλάβη, υπάρχει ένας συνεχώς διογκούμενος αριθμός νοσηρών-καρδιακών και μη-καταστάσεων (πίν. 1), που δείχνουν ότι αυξημένα επίπεδα τροπονινών ανευρίσκονται και σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς, οι οποίοι όμως δεν παρουσιάζουν ΟΣΣ,¹⁻¹¹ ιδιαίτερα σε άτομα με σήψη και σηπτικό shock, όπου οι καρδιακές τροπονίνες είναι αυξημένες σε ποσοστό μέχρι και 85% των ασθενών απουσία οποιουδήποτε ΟΣΣ, καθώς και σε περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, μυοκαρδίτιδας, οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και σε διάφορες άλλες καταστάσεις, όπως καταγράφονται στον πίνακα 1.

Πιο συγκεκριμένα, σε αντίθεση με την ογκώδη βιβλιογραφία που αναφέρεται στις τροπονίνες στα ΟΣΣ και η οποία υποδηλώνει ότι παθολογικές συγκεντρώ-

σεις των καρδιακών τροπονινών καταδεικνύουν πάντοτε μη αναστρέψιμη μυοκαρδιακή βλάβη (νέκρωση), υπάρχουν σοβαρά αποδεικτικά στοιχεία, σύμφωνα με τα οποία οι καρδιακές τροπονίνες θα μπορούσαν να απελευθερωθούν και με άλλους μηχανισμούς και αιτίες, όπως είναι για παράδειγμα η αναστρέψιμη μυοκαρδιακή ισχαιμία.¹² Εδώ, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα μυοκαρδιακά μόρια των τροπονινών περιέχουν μεγαλύτερη ποσότητα μυοκαρδιακού ιστού (μάζας), σε σχέση με τη CK-MB, αυξάνοντας έτσι την ευαισθησία των τροπονινών κατά τη διεργασία της μη αναστρέψιμης βλάβης του μυοκαρδίου. Στην περίπτωση όμως της αναστρέψιμης ισχαιμίας, η κυτοσολική ελεύθερη τροπονίνη T (κυρίως αυτή, μια που το ελεύθερο κλάσμα στο κυτταρόσωμα είναι περίπου 6% της ολικής τροπονίνης T) και η τροπονίνη I (ελεύθερο κυτοσολικό κλάσμα, 2-3% περίπου) διαφεύγουν μέσω των καρδιακών κυτταρομεμβρανών, ως συνέπεια της ελαττωμένης αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία.¹² Η αποκατάσταση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας μετά από σήψη, σηπτικό shock ή μυοκαρδίτιδα με θετική τροπονίνη δείχνει ότι και άλλοι μηχανισμοί μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένες τροπονίνες σε αυτές τις καταστάσεις. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ένας μηχανισμός μπορεί να είναι η διαρροή των καρδιακών τροπονινών από τις μυοκυτταρικές μεμβράνες. Έχει δείχθει ότι ο TNF-α αυξάνει τη διαβατότητα των ενδοθηλιακών μονοστιβάδων στα μακρομόρια καθώς και σε διαλυτές ουσίες μικρότερου μοριακού βάρους.¹³ Κατά όμοιο τρόπο η διαβατότητα μπορεί να αυξηθεί στις μυοκυτταρικές μεμβράνες, με αποτέλεσμα την έξοδο των καρδιακών τροπονι-

Πίνακας 1. Καταστάσεις συσχετιζόμενες με αυξημένες καρδιακές τροπονίνες.

Καρδιακά νοσήματα και επεμβατικοί χειρισμοί	
Μυοκαρδίτιδα	Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις
Στεφανιαίος αγγειόσπασμος	Καρδιακή μεταμόσχευση
Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	Καρδιακή θλάση
Καρδιακή ανεπάρκεια	Καρδιοανάταξη και εμφυτεύσιμος
Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Κλείσιμο μεσοκοιλιακών ελλειμμάτων
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Διαδερμική στεφανιαία επέμβαση
Καρδιακή αμυλοείδωση	Κατάλυση με υψίσυχνο ρεύμα
Μη καρδιακά νοσήματα	
Σήψη και σππικό shock	Χημειοθεραπεία σε υψηλές
Πνευμονική εμβολή	Δερματομυοσίτιδα και μυοσίτιδα
Νεφρική ανεπάρκεια	Λοβώδης πνευμονία
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Αλκοολική κίρρωση
Υπαρανοειδής αιμορραγία	Σοβαρά πάσχοντες ασθενείς
Πρωτογενής πνευμονική υπέρταση	Δηλητηρίαση από δόγμα σκορπιού
Υπερβολική σωματική άσκηση	Σοβαρά και εκτεταμένα εγκαύματα

νών. Πειραματική απόδειξη της προαναφερθείσας υπόθεσης έχει ανακοινωθεί από τους Piper et al,¹⁴ οι οποίοι έδειξαν αναστρέψιμο σχηματισμό μεμβρανωδών φουσαλίδων σε μυοκαρδιακά κύτταρα ποντικών κατά τη διάρκεια υποξίας περιορισμένου χρόνου, καθώς και μια συνεχή απελευθέρωση μυοκαρδιακών ενζύμων. Σε μυοκαρδιοκύτταρα ποντικών όμως, 15 μόνο min ήπιας ισχαιμίας έχει δείχθει ότι είναι αρκετά για να προκαλέσουν την απελευθέρωση τροπονίνης-I, ένα χρονικό διάστημα δηλαδή πολύ μικρό για να επιφέρει τον κυτταρικό θάνατο.¹⁵

Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός αύξησης των τροπονινών ενδεχομένως να σχετίζεται με την πήξη του αίματος σε επίπεδο τριχοειδών κατά τη σήψη, επιφέροντας αναστρέψιμη μυοκαρδιακή υποξία και απόπτωση, φαινόμενα που σχετίζονται με τη διαρροή των καρδιακών τροπονινών στον ορό.¹ Πάντως, πειραματικά δεδομένα που να αποδεικνύουν αυτή την υπόθεση δεν υφίστανται μέχρι σήμερα.

Όπως στα ΟΣΣ, έτσι και στις ήδη αναφερθείσες σοβαρές νοσηρές καταστάσεις –πνευμονική εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο, μυοκαρδίτιδα, βαριά νεφρική ανεπάρκεια και ιδιαίτερα σήψη και σππικό shock– οι καρδιακές τροπονίνες φέρονται να συνιστούν προγνωστική παράμετρο μεθυστερης θνησιμότητας.^{3,8-11} Συνεπώς, παρουσιάζει τεράστιο ενδιαφέρον να κατανοήσουμε στο μέλλον τους υποκείμενους μηχανισμούς, που ευθύνο-

νται και οδηγούν σε αυξήσεις των τροπονινών όταν δεν συνυπάρχει ΟΣΣ, αφού τα δεδομένα επικεντρώνονται σε διαπιστώσεις, σύμφωνα με τις οποίες οι αυξήσεις αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως ένας νέος παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας ασθενών, που απαιτούν εντατική φροντίδα χωρίς όμως να πάσχουν από στεφανιαία νόσο. Έτσι, σε βαριά πάσχοντες ασθενείς με θετική τροπονίνη, αλλά χωρίς ΟΣΣ, οι τιμές του TNF-α και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με τους ασθενείς με αρνητική τροπονίνη. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν, αλλά δεν αποδεικνύουν, ότι η μυοκαρδιακή καταστολή με αύξηση των καρδιακών τροπονινών μπορεί να διαμεσολαβείται κυρίως από τον TNF-α. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι ο TNF-α προκαλεί μειωμένη συσταλτικότητα των καρδιομυοκυττάρων.^{16,17} Εδώ θα πρέπει να τονιστεί ότι αυξημένα επίπεδα των ανωτέρω κυτταροκινών και των υποδοχέων τους προδικάζουν μια δυσοίωνη κλινική έκβαση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.^{18,19}

Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ορισμένες κυτταροκίνες και οι υποδοχείς τους συνιστούν ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες θνησιμότητας σε ασθενείς με προχωρημένου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια και θετικές τροπονίνες χωρίς να συνυπάρχει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.²⁰ Σε ασθενείς με σήψη ή σππικό shock, όπου τα επίπεδα στην κυκλοφορία του TNF-α είναι ιδιαίτερα υψηλά, έχουν βρεθεί και διάφορες διαμεσολαβητικές ουσίες, οι οποίες παραγόμενες από τα νεαρά και σημαντικά ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των τροπονινών.⁸

Ορισμένοι ερευνητές, βασισμένοι στα ευρήματα των Piper et al,¹⁴ που έδειξαν απελευθέρωση καρδιακών ενζύμων *in vitro* χωρίς κυτταρική νέκρωση μετά από αναστρέψιμη ισχαιμία, υποστηρίζουν ότι ο TNF-α και οι διαμεσολαβητικές ουσίες, που παράγονται από τα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη διαπερατότητα της μυοκαρδιοκυτταρικής μεμβράνης για τα ενδοκυττάρια μακρομόρια, με αποτέλεσμα τη διαρροή τροπονινών στον εξωκυττάριο χώρο, χωρίς να έχει προϋπάρξει μυοκαρδιακή νέκρωση.^{8,11}

Όσον αφορά στο συσχετισμό τροπονίνης και πνευμονικής εμβολής, φαίνεται ότι υφίσταται ένα διαφορετικό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο. Αναλυτικότερα, περισσότερο από το 1/3 των ασθενών με πνευμονική εμβολή εμφανίζει αυξημένες τιμές της τροπονίνης-I. Η τελευταία βοηθάει στην αναγνώριση ασθενών με διάταση της δεξιάς κοιλίας, οι οποίοι παρουσιάζουν σημαντικά περισσότερα τμηματικά ελλείμματα στο σπινθηρογράφημα των

πνευμόνων. Έτσι, φαίνεται ότι οι μετρήσεις της τροπονίνης-I είναι χρήσιμες για τη διαπίστωση της ελάσσονος μυοκαρδιακής βλάβης, που λαμβάνει χώρα κατά το επεισόδιο της πνευμονικής εμβολής. Το υπόβαθρο της πιο πάνω παρατήρησης στηρίζεται στο γεγονός ότι η υπερφόρτωση της δεξιάς κοιλίας, λόγω των αυξημένων πνευμονικών αντιστάσεων, είναι ένα κοινό εύρημα στις εκτεταμένες πνευμονικές εμβολές.²¹

Η υψηλή θνησιμότητα των μεζόνων οξέων πνευμονικών θρομβοεμβολικών συμβαμάτων είναι γενικά αποδεκτό ότι οφείλεται στην απότομη και οξεία δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Ως συνέπεια της πνευμονικής αρτηριακής απόφραξης και της αυξημένης πνευμονικής αγγειακής αντίστασης, το μηχανικό μεταφορτίο στη δεξιά κοιλία αυξάνει, ενώ ταυτόχρονα και η τάση του κοιλιακού τοιχώματος αυξάνεται σε παθολογικά επίπεδα, οδηγώντας σε οξεία διάταση της δεξιάς κοιλίας. Η δεξιά κοιλιακή διάταση και υποκινησία, όμως, παρουσία φυσιολογικής ή χαμηλής αρτηριακής πίεσης, μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή ισχαιμία.

Πολύαριθμες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με πνευμονική εμβολή έχουν πτωχότερη πρόγνωση εάν παρουσιάσουν αυξημένο μεταφορτίο δεξιάς κοιλίας, υποδηλώνοντας έτσι ότι μετρήσεις της τροπονίνης-I μπορεί να αποβούν ιδιαίτερα χρήσιμες στην κλινική πρακτική για την πρόμνη εκτίμηση κινδύνου αυτών των ασθενών.²¹

Συμπερασματικά, έχει διαπιστωθεί μεγαλύτερη θνησιμότητα σε ασθενείς με θετικές τροπονίνες νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας για λόγους ανεξάρτητους των ΟΣΣ. Τα δεδομένα, περιορισμένα πάντως μέχρι στιγμής, δείχνουν μια συσχέτιση μεταξύ θετικών τροπονινών, TNF-α, IL-6 και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδηγούν στη διαπίστωση ότι αυξημένα επίπεδα τροπονινών συνδέονται πολύ συχνά με παθολογοανατομικά ευρήματα μυοκαρδιακής βλάβης, ασχέτως προς την υποκείμενη αιτία.²² Η πλέον όμως σημαντική ερώτηση δεν είναι εάν τα νοσήματα που αναφέρονται στον πίνακα 1 υποδηλώνουν μυοκαρδιακή βλάβη ή όχι, αλλά εάν οι αυξημένες τροπονίνες αντανakλούν μάλλον αναστρέψιμες ή μη αναστρέψιμες μυοκαρδιακές βλάβες και με ποιο τρόπο η μυοκαρδιακή νέκρωση θα μπορούσε να διαχωριστεί από την αναστρέψιμη μυοκαρδιακή βλάβη. Σε γενικές γραμμές, λοιπόν, οι καρδιακές τροπονίνες διαθέτουν ιδιαίτερα υψηλή ιστική ειδικότητα, αλλά δεν είναι σε θέση να διαφοροποιήσουν τους ισχαιμικούς από τους μη ισχαιμικούς μηχανισμούς, οι οποίοι και θα επιφέρουν βλάβη στα κύτταρα του μυοκαρδίου.²³ Πάντως, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να συνειδητοποιήσουν ότι οι τροπονίνες είναι βιοχημικοί δείκτες που δεν μπορούν να αντικαταστήσουν –και πολύ περισσότερο να καταργήσουν– ούτε τα συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφήματα ούτε την κλινική συμπτωματολογία και την προσεκτική κλινική εξέταση.

ABSTRACT

Cardiac troponins: Do they always indicate myocardial necrosis?

P. KOUTALAS

Department of Internal Medicine, "Athens' Polyclinic" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(4):344-347

Cardiac troponins are proteins of the thin actin filaments of the cardiac muscles. They constitute very sensitive and specific markers for the detection of myocardial damage. The ability to assay their serum levels accurately and quickly has revolutionized the concepts of minor myocardial injury and infarction and serial measurement of troponin I or troponin T has become an important tool for risk stratification of patients presenting with acute coronary syndromes. Unfortunately in spite of the initial enthusiasm for troponin measurements in acute coronary syndromes (ACS), there have been several reports demonstrating a high incidence of elevated troponin levels in a variety of conditions other than acute myocardial necrosis. In contrast to the extensive literature on troponins in ACS, which suggests that abnormal concentrations of cardiac troponins always represent irreversible myocardial damage, there is evidence that these proteins might be released by other mechanisms, such as reversible myocardial ischemia. Consequently, the most important question is not whether or not some other diseases mimic myocardial damage, but rather whether raised troponins reflect reversible or irreversible myocardial injury and how necrosis can be distinguished from reversible myocardial damage. It is therefore of great importance to understand the underlying mechanisms leading to elevated cardiac troponins, besides those of ACS. Further experimental studies are required to clarify this issue. In recent years, numerous

clinical studies have showed that raised troponins are predictors for mortality or poor clinical outcome independent of ACS and myocardial infarction.

Key words: Acute coronary syndromes, Cardiac troponins, Myocardial ischemia, Myocardial necrosis

Βιβλιογραφία

1. AMMANN P, PFISTERER M, FEHR T, RICKLI H. Raised cardiac troponins. Causes extend beyond acute coronary syndromes. *Br Med J* 2004, 328:1028–1029
2. GUEST TM, RAMANATHAN AV, TUTEUR PG, SCHECHTMAN KB, LADENSON JH, JAFFE AS. Myocardial injury in critically ill patients: A frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995, 273:1945–1949
3. SPIES C, HAUDE V, FITZNER R, SCHRODER K, OVERBECK M, RUNKEL N ET AL. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998, 113:1055–1063
4. TURNER A, TSAMITROS M, BELLOMO R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999, 27:1775–1780
5. ARLATI S, BRENNAN S, PRENCIPE L, MAROCCHI A, GASELLA GP, LANZANI M ET AL. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: A prospective study. *Intensive Care Med* 2000, 26:31–37
6. VER-ELST KM, SPAPEN HD, NGUYEN DN, GARBAC C, HUYGHENS LP, GORUS FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000, 46:650–657
7. AMMANN P, FEHR T, MINDER EL, GUNTER C, BERTEL O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001, 27:965–969
8. AMMAN P, MAGGIORINI M, BERTEL O, HAENSELER E, JOLLER-JEMELKA HI, OECHSLIN E ET AL. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:2004–2009
9. DIERKES J, DOMROSE U, WESTPHAL S, AMBROSCH A, BOSSELMANN HP, NEUMANN KM ET AL. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000, 102:1964–1969
10. JAMES P, ELLIS CJ, WHITLOCK RML, McNEIL AR, HENLEY J, ANDERSON NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: Observational study. *Br Med J* 2000, 320:1502–1504
11. GIANNITSIS E, MULLER-BARDORFF M, KUROWSKI V, WEIDTMANN B, WIEGAND U, KAMPMANN M ET AL. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000, 102:211–217
12. WU AH, FORD L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: Ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999, 284:161–174
13. BRETT J, GERLACH H, NAWROTH P, STEINBERG S, GODMAN G, STERN D. Tumor necrosis factor/cachectin increases permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulatory G proteins. *J Exp Med* 1989, 169:1977–1991
14. PIPER HM, SCHWARTZ P, SPAHR R, HUTTER JF, SPIECKERMANN PG. Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol* 1984, 16:385–388
15. McDONOUGH JL, ARRELL DK, VAN EYK JE. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 1999, 84:9–20
16. KUMAR A, THOTA V, DEE L, OLSON J, URETZ E, PARRILLO JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta are responsible for *in vitro* myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996, 183:949–958
17. FELDMAN A, KADOKAMI T, HIGUCHI Y, RAMANI R, McTIEMAN CF. The role of anticytokine therapy in heart failure: Recent lessons from preclinical and clinical trials? *Med Clin North Am* 2003, 87:419–440
18. FERRARI R, BACHETTI T, CONFORTINI R, OPASICH C, FEBO O, CORTI A ET AL. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995, 92:1479–1486
19. RAUCHHAUS M, DOEHNER W, FRANCIS DP, DAVOS C, KEMP M, LIEBENTHAL C ET AL. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000, 102:3060–3067
20. DESWAL A, PETERSEN NJ, FELDMAN AM, YOUNG JB, WHITE BG, MANN DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine data base from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001, 103:2055–2059
21. MEYER T, BINDER L, HRUSKA N, LUTHE H, BUCHWALD AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:1632–1636
22. APPLE FS, WU AHB, JAFFE AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002, 144:981–986
23. SCIRICA BM, MORROW DA. Troponins in acute coronary syndromes. *Semin Vasc Surg* 2003, 4:363–374

Corresponding author:

P.Koutalas, 44 Korai street, GR-171 22 Nea Smyrni, Greece