# Troponine ,un esame che non aiuta?

D.Pierluigi,P.Cremonesi
S.C Medicina e Chirurgia D'Accettazione e d'Urgenza
Torino, 6-8 Novembre 2014

# Dolore Toracico

- **Causa più frequente di accesso al Pronto Soccorso**
  ( circa 4 % delle visite effettuate )

- **Mortalità elevata ( 2-4%) in caso di** :

  ► mancata diagnosi e di IMA
  ► dimissione impropria

?

- DIAGNOSI PRECOCE
- STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

# Biomarcatore ideale di necrosi:

► Presente solo nei cardiomiociti >> assoluta cardiospecificità

► Abbondanza nel tessuto cardiaco >> elevata sensibilità nella rilevazione del danno

► Rilascio subito dopo la necrosi >> diagnosi precoce

► Rilascio in proporzione all'estensione della Necrosi >> stima della dimensione dell'area infartuata

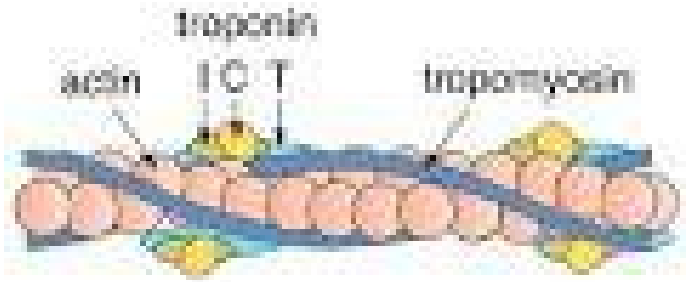
► Persistenza in circolo >> diagnosi tardiva

►ANCHE essere tecnicamente dosabile ( prelievo / referto : **dalla provetta alla firma del laboratorista**) **in tempi molto brevi**

## RUOLO CHIAVE DEL LABORATORIO :

- **CK**
- **CK-MB**
- **Mioglobina**

*e……..LA TROPONINA !*



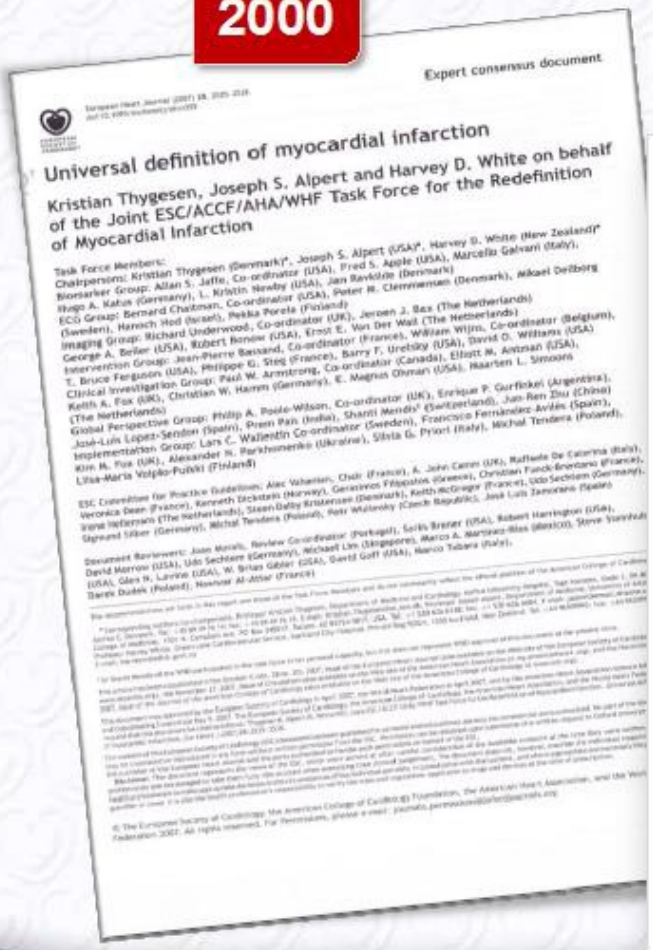

- **Troponina T e troponina I isoforme cardiache specifiche (cTnT e cTnI )**
- **Tronine ad elevata sensibilità (hs-cTnT):**

MARCATORI DI ELEZIONE PER L'IDENTIFICAZIONE DELLA NECROSI MIOCARDICA

Quando è significativa
la troponina ?

# Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Documents

**2000**

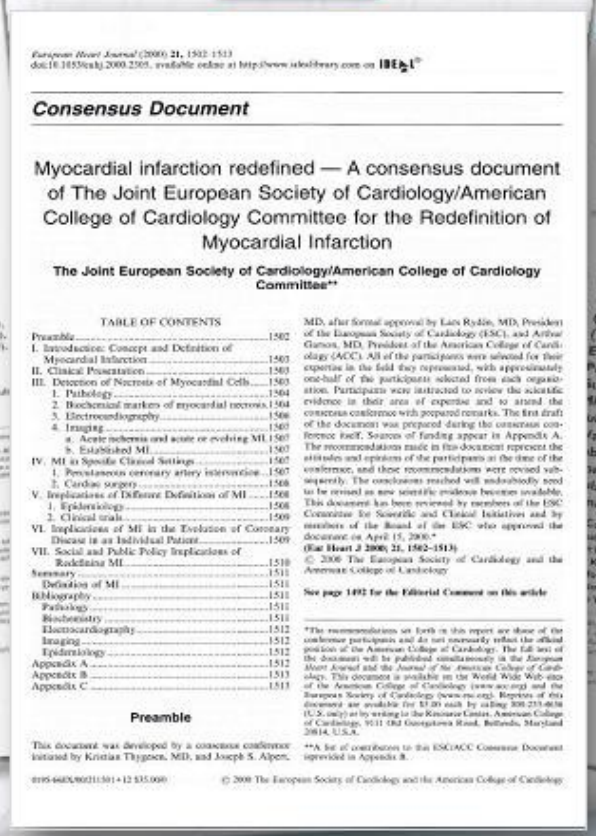


Expert consensus document

Universal definition of myocardial infarction

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction

**2007**



*European Heart Journal* (2000) **21**, 1502–1513
doi:10.1053/euhj.2000.2505, available online at http://www.idealibrary.com on IDEAL®

***Consensus Document***

Myocardial infarction redefined — A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction

**The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee****

TABLE OF CONTENTS


Preamble ..... 1502
I. Introduction: Concept and Definition of Myocardial Infarction ..... 1503
II. Clinical Presentation ..... 1503
III. Detection of Necrosis of Myocardial Cells ..... 1503
1. Pathology ..... 1504
2. Biochemical markers of myocardial necrosis ..... 1504
3. Electrocardiography ..... 1506
4. Imaging ..... 1507
a. Acute ischemia and acute or evolving MI ..... 1507
b. Established MI ..... 1507
IV. MI in Specific Clinical Settings ..... 1507
1. Percutaneous coronary artery intervention ..... 1507
2. Cardiac surgery ..... 1508
V. Implications of Different Definitions of MI ..... 1508
1. Epidemiology ..... 1508
2. Clinical trials ..... 1509
VI. Implications of MI in the Evolution of Coronary Disease in an Individual Patient ..... 1509
VII. Social and Public Policy Implications of Redefining MI ..... 1510
Summary ..... 1511
Definition of MI ..... 1511
Bibliography ..... 1511
Pathology ..... 1511
Biochemistry ..... 1511
Electrocardiography ..... 1512
Imaging ..... 1512
Epidemiology ..... 1512
Appendix A ..... 1512
Appendix B ..... 1513
Appendix C ..... 1513


**Preamble**

This document was developed by a consensus conference initiated by Kristian Thygesen, MD, and Joseph S. Alpert, MD, after formal approval by Lars Rydén, MD, President of the European Society of Cardiology (ESC), and Arthur Garson, MD, President of the American College of Cardiology (ACC). All of the participants were selected for their expertise in the field they represented, with approximately one-half of the participants selected from each organization. Participants were instructed to review the scientific evidence in their area of expertise and to amend the consensus conference with prepared remarks. The first draft of the document was prepared during the consensus conference itself. Sources of funding appear in Appendix A. The recommendations made in this document represent the attitudes and opinions of the participants at the time of the conference, and these recommendations were revised subsequently. The conclusions reached will undoubtedly need to be revised as new scientific evidence becomes available. This document has been reviewed by members of the ESC Committee for Scientific and Clinical Initiatives and by members of the Board of the ESC who approved the document on April 15, 2000.*


(**Eur Heart J 2000; 21, 1502–1513**)



© 2000 The European Society of Cardiology and the American College of Cardiology



**See page 1492 for the Editorial Comment on this article**


*The recommendations set forth in this report are those of the conference participants and do not necessarily reflect the official position of the American College of Cardiology. The full text of the document will be published simultaneously in the *European Heart Journal* and the *Journal of the American College of Cardiology*. This document is available on the World Wide Web sites of the American College of Cardiology (www.acc.org) and the European Society of Cardiology (www.esc.org). Reprints of this document are available for $5.00 each by calling 800-253-4636 (U.S. only) or by writing to the Resource Center, American College of Cardiology, 9111 Old Georgetown Road, Bethesda, Maryland 20814, U.S.A.

**A list of contributors to this ESC/ACC Consensus Document is provided in Appendix B.


0195-668X/00/211501+12 $35.00/0



© 2000 The European Society of Cardiology and the American College of Cardiology


**2012**

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

Third universal definition of myocardial infarction

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White; the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction

Authors/Task Force Members Chairpersons: Kristian Thygesen(Denmark)*, Joseph S. Alpert, (USA)*, Harvey D. White, (New Zealand)*, Biomarker Subcommittee: Allan S. Jaffe (USA), Hugo A. Katus (Germany), Fred S. Apple (USA), Bertil Lindahl (Sweden), David A. Morrow (USA), ECG Subcommittee: Bernard R. Chaitman (USA), Peter M. Clemmensen (Denmark), Per Johanson (Sweden), Hanoch Hod (Israel), Imaging Subcommittee: Richard Underwood (UK), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Robert O. Bonow (USA), Classification Subcommittee: Keith A. Fox (UK), Dan Atar (Norway), L. Kristin Newby (USA), Marcello Galvani (Italy), Christian W. Hamm (Germany), Intervention Subcommittee: Barry F. Uretsky (USA), Ph. Gabriel Steg (France), William Wijns (Belgium), Jean-Pierre Bassand (France), Phillippe Menasché (France), Jan Ravkilde (Denmark), Trials & Registries Subcommittee: Heart Failure E. Magnus Ohman (USA), Elliott M. Antman (USA), Lars C. Wallentin (Sweden), Paul W. Armstrong (Canada), Maarten L. Simoons (The Netherlands), Heart Failure Subcommittee: James L. Januzzi (USA), Stephen P. Fortmann (USA), Mihai Gheorghiade (USA), Gerasimos Filippatos (Greece), Epidemiology Subcommittee: Russell V. Luepker (USA), Markku S. Nieminen (Finland), Fayne D. Rosamond (USA), Dan Levy (USA), Stephen P. Fortmann (USA), Subcommittee: Sidney C. Smith (USA), Dayi Hu (China), José-Luis Lopez-Sendon (Spain), Rose Marie Robertson (USA), David Wood (UK), Global Perspective Committee: Russell V. Luepker (USA), Alexander N. Parkhomenko (Ukraine), Ireland), Alfred A. Bove (USA), Douglas Weaver (USA), Michal Tendera na J. Vasilieva (Russia), Shanti Mendis (Switzerland).

Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax, (CPG Chairperson) (Netherlands), Jean Bassand (Germany), Claudio Cecchi (Italy), Veronica Dean (France), Christ Deaton (UK), Fabrizio Fioretti (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Netherlands), Steen Kristensen (Denmark), Kirkhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Jose Luis Morais (Portugal), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljka Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).


European Heart Journal (2012) 33: 2551–2567
doi:10.1093/eurheartj/ehs184


www.escardio.org/guidelines

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

**LA TERZA DEFINIZIONE UNIVERSALE DI INFARTO DEL MIOCARDIO,che ( tra le altre cose )stabilisce i livelli di troponina cardiaca necessari per diagnosticare un MI in diversi scenari.**

Il documento di consenso è stato presentato al Congresso ESC di agosto 2012 e successivamente pubblicato in contemporanea da cinque riviste: Circulation, Journal of the American College of Cardiology, European Heart Journal, Global Heart e Nature  Reviews Cardiology

*Il valore di troponina deve essere come minimo pari al 99esimo percentile rispetto alla popolazione di riferimento costituita da soggetti apparentemente sani esenti da cardiopatia.*

*Il livello decisionale deve essere misurato con una imprecisione inferiore o uguale al 10%".*

# Dolore toracico suggestivo per ischemia

# Conferma biochimica della diagnosi di infarto miocardico (rule-in)

**Le cTn ad elevata sensibilità consentono la diagnosi di infarto miocardico a breve distanza dall'inizio dei sintomi**

**l'aumentata sensibilità analitica rende possibile la misurazione accurata di concentrazioni di proteina da decine a centinaia di volte inferiori a quelle misurabili con i metodi di generazione precedente.**

**la concentrazione di cTn al momento della presentazione in Pronto Soccorso potrà già essere suggestiva di infarto miocardico e sarà possibile evidenziare variazioni di concentrazione ad intervalli di tempo ravvicinati**

N Engl J Med 2009; 361:868-877
N Engl J Med 2009; 361:858-867

**Gli Autori hanno dimostrato che le modificazioni della troponina ad alta sensibilità osservate nella prima ora incrementano l'accuratezza diagnostica per una sindrome coronarica acuta.**

**I soggetti, infatti, con sindrome coronarica acuta hanno presentato nella prima ore delle modificazioni di troponina T ad alta sensibilità pari a 0,019 ug/L mentre i soggetti con dolore non cardiaco hanno mostrato valori nettamente più bassi (0,001 ug/L).**

**Circulation 2012; 126: 31-40.**

# TIMING :

***1) Troponina al momento della presentazione (T0) inferiore al 99°percentile:***

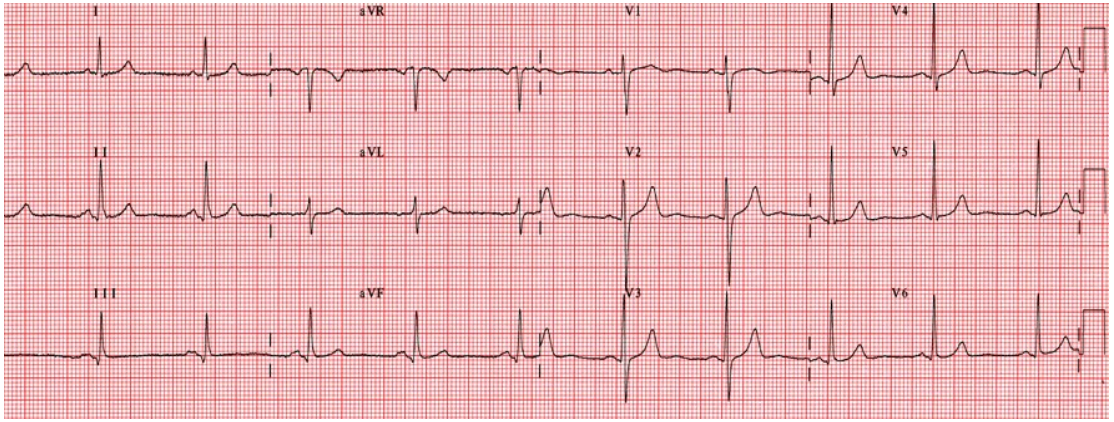
è indicato effettuare prelievi seriali dopo 3 ore (T1) ed eventualmente dopo 6 ore (T2) (il prelievo alla 6a ora può essere ritenuto opzionale per i metodi di misura "ad alta sensibilità"). Può essere ritenuta **suggestiva per necrosi miocardica acuta** una cinetica di rilascio caratterizzata da **un incremento delle concentrazioni nel prelievo effettuato dopo 3 ore (T1) uguale o superiore al 99° percentile con un incremento pari al 50% o più rispetto al valore basale (T0).**

***2) Troponina al momento della presentazione (T0) uguale o superiore al 99°percentile:***

è indicato effettuare prelievi seriali dopo 3 ore (T1) ed eventualmente dopo 6 ore (T2) (il prelievo alla 6a ora può essere ritenuto opzionale per i metodi di misura "ad alta sensibilità").Può essere ritenuta suggestiva per necrosi miocardica acuta una cinetica di rilascio caratterizzata da **un'incremento delle concentrazioni nel prelievo effettuato dopo 3 ore (T1) uguale o superiore al 20% rispetto al valore basale (T0).**

Eur Heart J 2012; 33:2252-57

# Diagnosi biochimica di esclusione di infarto miocardico (rule-out)



pazienti con probabilità elevata di malattia coronarica,

**ANGINA INSTABILE !**

# NSTE-ACS: dimensione del problema

- Incidenza annua ~ 3/1000 abitanti
- Mortalità ospedaliera 3 --5% vs 7% STEMI
- Mortalità a 6 mesi 12% vs 13% STEMI
- Mortalità a 4 anni doppia rispetto a STEMI

**fondamentale acquisire misurazioni seriate**

## 1)Troponina al momento della presentazione (T0) inferiore al 99° percentile:

è indicato effettuare prelievi seriali dopo 3 ore (T1) ed eventualmente dopo 6 ore (T2) (il prelievo alla 6a ora può essere ritenuto opzionale per i metodi di misura "ad alta sensibilità"). **Necrosi miocardica acuta può essere ragionevolmente esclusa in presenza di una cinetica di rilascio caratterizzata da valori a T0 e T1 (o T2) inferiori al 99° percentile o con un incremento inferiore al 50% (T1 o T2) rispetto al valore basale (T0).**

## 2)Troponina al momento della presentazione (T0) uguale o superiore al 99° percentile:

è indicato effettuare prelievi seriali dopo 3 ore (T1) ed eventualmente dopo 6 ore (T2) (il prelievo alla 6a ora può essere ritenuto opzionale per i metodi di misura "ad alta sensibilità").
La presenza di **necrosi miocardica acuta può essere ragionevolmente esclusa in presenza di una cinetica di rilascio caratterizzata da valori a T0 e T1 (o T2) con un incremento inferiore al 20% (T1 o T2) rispetto al valore basale (T0), soprattutto se i valori basali non sono già marcatamente elevati (superiori almeno 10 volte il limite di riferimento**

Eur Heart J 2011; 32:2999-3054

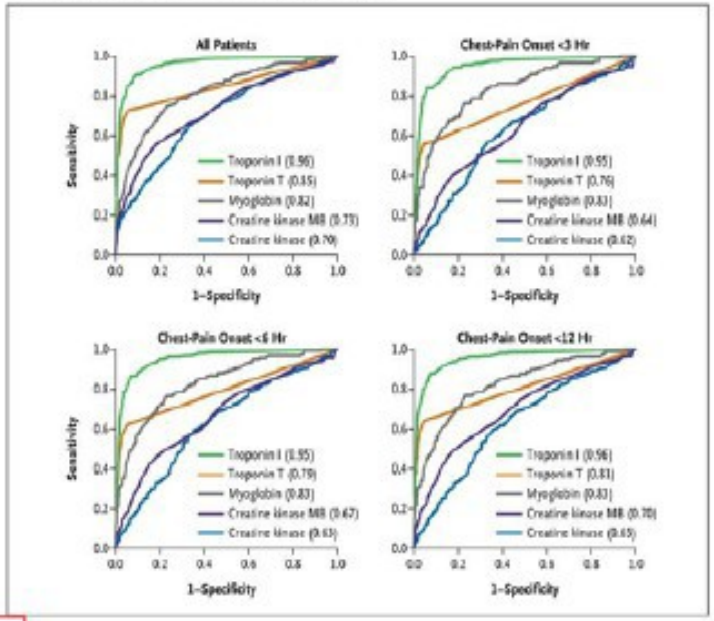
# PITFALL

la possibilità di rilevare un’elevazione delle troponine di ultima generazione non necessariamente di origine ischemica

## Diagnostic Accuracy of Single Biomarker Testing for Acute Myocardial Infarction

# Troponine di ultima generazione: ricadute cliniche

- L'aumentata sensibilità permette una più precoce diagnosi dell'IMA e una migliore definizione della cinetica del marcatore, rilevando con più precisione le variazioni di concentrazione.
- Inoltre, dopo 3 ore dall'inizio del dolore, laTnI hs ha già raggiunto la massima potenzialità diagnostica (dopo 6 ore il suo valore AUC aumenta solo marginalmente), mentre per gli altri parametri il valore dell'area sotto la curva continua a modificarsi anche dopo 12 ore.




Keller T et al. N Engl J Med 2009;361:868-877

- **Marcatore precoce**
- **Alta sensibilità**
- **Specifico per danno miocardico, ma minor specificità per danno ischemico**

TROPONINOSI

## Cause di aumento della concentrazione plasmatica della troponina non dovuto a SCA

| Danno correlato ad ischemia miocardica secondaria (IM tipo 2) |
|---|
| •Tachi o bradiaritmia<br>•Dissezione aortica e severa valvulopatia aortica<br>•Ipo o ipertensione, cioè shock emorragico, emergenza ipertensiva<br>•Scompenso cardiaco acuto e cronico, senza una significativa concomitante malattia delle coronarie<br>•Cardiomiopatia ipertrofica<br>•Vasculite, ad es., lupus eritematoso sistemico, sdr di Kawasaki<br>•Disfunzione coronaria endoteliale senza significativa cardiopatia ischemica |
| **Danno non correlato ad ischemia miocardica** |
| •Contusione cardiaca<br>•Incisioni cardiache prodotte da chirurgia<br>•Terapia con radio frequenza o crioablazione<br>•Rabdomiolisi con interessamento cardiaco<br>•Miocardite<br>•Agenti cardiotossici, ad es. antracicline, ercepetina, avvelenamenti da CO<br>•Ustioni severe coinvolgenti > 30% della superficie cutanea |
| **Gruppo indeterminato o multifattoriale** |
| •Sindrome di Tako-Tsubo<br>•Embolia polmonare severa o ipertensione polmonare di grado severo<br>•Cardiomiopatia del periparto<br>•Insufficienza Renale<br>•Malattie neurologiche acute e gravi (ad es: stroke, trauma)<br>•Malattie infiltrative (amiloidosi, sarcoidosi)<br>•Sforzi fisici intensi<br>•Sepsi<br>•Insufficienza Respiratoria Acuta<br>•Frequenti shock di defibrillazione |

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

European Heart Journal (2010) **31**, 2197–2206
doi:10.1093/eurheartj/ehq251

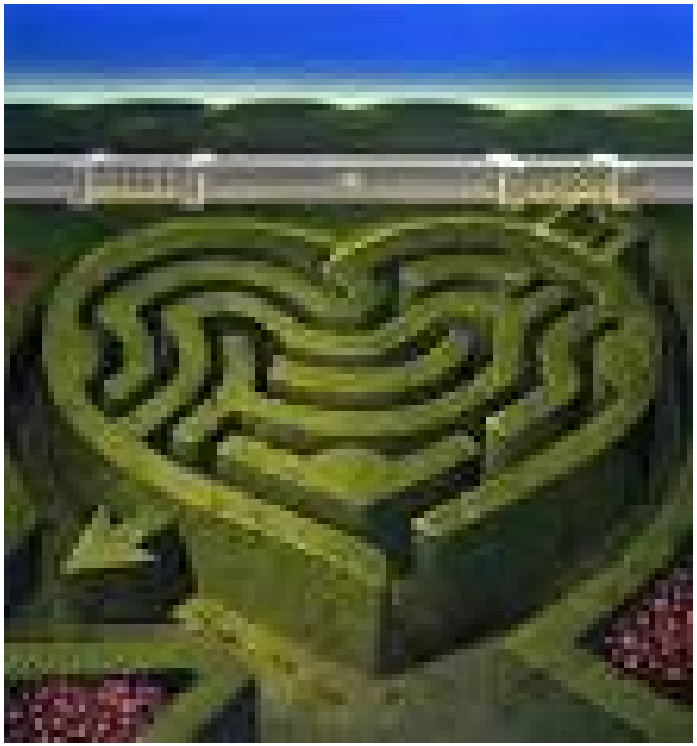
# TROPONINE

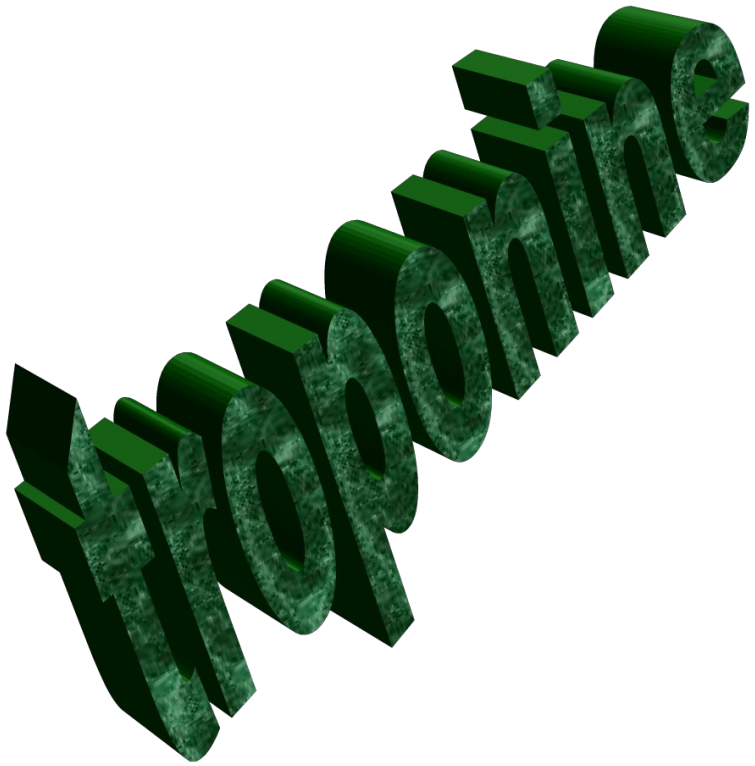
“ misurare di meno, pensare di più…”

Prof.P.F.Fazzini, Giornale Italiano di cardiologia 1970

**«quando la troponina era un dosaggio scadente, costituiva un buon test clinico, ma ora che è diventato un buon dosaggio è un cattivo test»**

J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2125-8.




tropohne

**"Il criterio-chiave per diagnosticare un infarto acuto del miocardio rimane l'evidenza di necrosi miocardica in un quadro clinico coerente con una ischemia miocardica acuta. "**

**IMA = valori specifici di cTn + almeno 1 dei seguenti criteri diagnostici:**

- sintomi di ischemia
- Alterazioni ECG : Variazioni dinamiche del tratto ST e onda T
- blocco di branca sinistro
- sviluppo di onde Q patologiche
- Segni di discinesie di parete (eco)
- Identificazione di trombi intracoronarici all'angiografia.

# Conclusione

# TROPONINA :

- Standard biochimico di diagnosi di IMA
- Concetto in % di troponina è obsoleto
- Non esiste un valore assoluto
- Indicatore dinamico
- Importanza della valutazione della cinetica del rilascio sfruttando dosaggi seriati
- Indispensabile per ridurre il ritardo evitabile

(trattare il paziente entro le tre ore dall'insorgenza dei sintomi, perché questo è il periodo finestra per una maggiore sopravvivenza e nel miglior *outcome* del malato." )

# TROPONINA :

- Appropriatezza di ricovero
- Risparmio risorse/costi : beneficio per i Pazienti e per SSN
- La presenza di troponinosi diminuisce la specificità per SCA
- Necessità di un quadro clinico coerente
- Valori elevati di troponina associati a prognosi sfavorevole

**Applicazione del *"protocollo buon senso"***

NUOVI MARKERS

## Copeptina :

**Glicoproteina acida di 39 aminoacidi ,sintetizzata dall'ipotalamo e secreta dall'ipofisi posteriore , marcatore addizionale alla troponina per escludere un infarto del miocardio in pazienti con dolore toracico.**

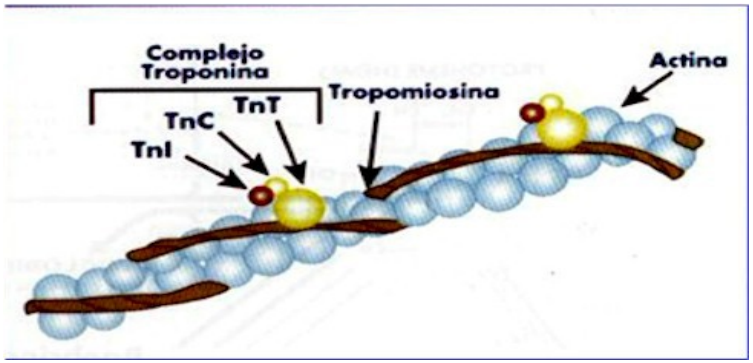
( Congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC 2013), Amsterdam.)

## BNPsp (signal peptide del fattore natriuretico atriale)

**frammenti proteici generati durante la modificazione post-trascrizionale delle proteine. Alcune di queste molecole vengono degradate all'interno della cellula mentre altre vengono riversate in circolo.**

**I BNPsp è dosabile in circolo nell'individuo sano. Recentemente è stato descritto un aumento di circa 3 volte dei livelli circolanti di BNPsp nei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) prima dell'aumento degli altri risconosciuti marker di necrosi miocardica (mioglobina, CK-MB e troponina).**

**Circulation 2010;122:255-264**




daniela.pierluigi@galliera.it

Ente Ospedaliero
Ospedali
Galliera
Genova
Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione