

Troponine cardiache: attualità analitiche e prospettive di applicazioni cliniche

Aldo Clerico¹, Martina Zaninotto², Maria Stella Graziani³

¹Fondazione CNR Toscana G. Monasterio, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

²Unità Operativa Complessa, Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università degli Studi, Padova

³Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona

La misura delle troponine specifiche cardiache (cTnI) e T (cTnT) con metodi ad alta sensibilità (hs) ha cambiato nel corso degli ultimi 10 anni la conoscenza della fisiopatologia della necrosi ischemica miocardica, come pure dell'algoritmo per la diagnosi differenziale delle patologie cardiovascolari e per il monitoraggio dei pazienti con sindrome coronarica acuta (1,2). Inoltre, un numero progressivamente crescente di evidenze sta dimostrando che la misura delle troponine con metodi ad alta sensibilità (hs-cTn) è in grado di evidenziare precocemente un danno cardiaco in soggetti ancora asintomatici. I risultati di questi studi suggeriscono quindi la necessità di uno screening su larga scala nella popolazione generale per identificare i soggetti a più alto rischio di sviluppare a breve termine un danno cardiaco e, successivamente, una disfunzione ventricolare progressiva (3).

Come è noto, tutte le linee guida internazionali recentemente pubblicate, (1,2) raccomandano di eseguire la misura delle troponine cardiache con metodi ad alta sensibilità in tutti i pazienti con sospetto di danno cardiaco, e per tale motivo non solo i professionisti della Medicina di Laboratorio, ma anche i Clinici devono conoscere le caratteristiche e le prestazioni analitiche di questi metodi per poter interpretare correttamente i risultati. Infatti, il documento emanato nel 2018 dalle Società Internazionali AACC e IFCC (4) raccomanda esplicitamente che le Società Scientifiche di Medicina di Laboratorio si facciano carico non solo di fare da collegamento tra il Laboratorio e la Clinica per favorire un più appropriato uso ed una migliore interpretazione dei metodi hs-cTn, ma anche di promuovere studi *ad hoc* per migliorare e condividere le conoscenze scientifiche sulle prestazioni analitiche, le applicazioni fisiopatologiche e l'efficienza ed efficacia cliniche di questi metodi.

In accordo con queste raccomandazioni (4), il Gruppo di Studio dei Biomarcatori Cardiologici delle Società SIBioC ed ELAS-Italia, in collaborazione con la Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), ha promosso fin dal 2017 alcuni studi collaborativi per valutare in maniera accurata e confrontare tra loro in modo oggettivo ed armonizzato, sia le prestazioni analitiche che i risultati clinici dei nuovi metodi hs-cTn che negli anni più recenti sono stati messi a disposizione dei laboratori clinici italiani.

Considerata l'importanza dell'argomento e la necessità di condividere le conoscenze in questo specifico ambito diagnostico, si è ritenuto importante dedicare un numero monografico di Biochimica Clinica a questo tema. La monografia si propone di riassumere e rendere facilmente fruibile a tutti i soci i risultati del grande lavoro condotto in questi anni anche grazie alla istituzione di gruppi di lavoro intersocietari.

Il numero monografico si apre con due interessanti rassegne a cura di Passino et al e di Storti et al. che affrontano rispettivamente i vantaggi dell'utilizzo combinato di due biomarcatori cardiaci (troponine e peptidi natriuretici) che, valutando differenti aspetti fisiopatologici possono consentire una precoce ed efficace identificazione dei pazienti con sospetto di malattia cardiovascolare (5) ed il vitale problema se le caratteristiche biologiche ed analitiche delle due troponine cardiache I e T permettano di considerare questi due biomarcatori interscambiabili (6). Nella sezione dei contributi scientifici, Lippi et al (7) descrivono l'impatto epidemiologico della patologia ischemica in Italia conseguente all'utilizzo delle troponine e dei metodi ad alta sensibilità, fornendo in questo modo un quadro della rilevanza numerica della patologia nel nostro paese. Segue poi un articolo che riporta i risultati di uno studio multicentrico intersocietario a cura di Clerico et al (8) che risulta di particolare interesse, anche pratico, per il significativo numero di centri italiani coinvolti e che consente, grazie al numero rilevante di campioni analizzati, di calcolare valori di riferimento affidabili per la hs-cTnI misurata con i metodi oggi commercialmente disponibili. Tra i contributi originali vanno segnalati due altri studi che riportano le esperienze di alcuni laboratori italiani relativamente alla implementazione clinica dei nuovi metodi hs-cTn (9,10) di Leahu et al e Mion et al. Il primo (9), utilizzando un

Corrispondenza a: Maria Stella Graziani, Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona, E-mail maria.stella.graziani@univr.it

Ricevuto: 23.03.2020

Revisionato: 23.03.2020

Accettato: 25.03.2020

DOI: 10.19186/BC_2020.032

interessante approccio, riporta i risultati di efficienza ottenuti con l'adozione dei metodi hs in Pronto Soccorso. Di particolare interesse, sono i dati di valutazione contenuti nel secondo studio (10) sulle prestazioni analitiche di un nuovo metodo POCT che viene classificato ad alta sensibilità, e che per ora rappresenta l'unico disponibile in commercio, in confronto alle prestazioni dei metodi più utilizzati e noti, applicati alle piattaforme automatizzate. A completamento della parte più prettamente tecnica, sono pubblicate in questa monografia, alcune opinioni che si prefiggono lo scopo di introdurre evidenze e riflessioni relative non solo alle applicazioni cliniche più diffuse dei metodi hs-cTn che riguardano le patologie cardiovascolari e l'evoluzione nel tempo dell'approccio biochimico alla diagnosi di queste condizioni, a cura di Zaninotto et al (11), ma anche utilizzi specifici e specialistici quali per esempio la rilevazione precoce del danno cardiaco in pazienti con amiloidosi sistemica, una patologia spesso misconosciuta, soprattutto nel paziente anziano, di Ripepi et al. (12). Nella sezione Documenti SIBioC viene pubblicato un importante documento ufficiale emanato dal Gruppo di Studio Intersocietario sui Biomarcatori Cardiaci che ha lo scopo di puntualizzare lo stato dell'arte dei metodi di misura, come pure di dare risposte ai numerosi quesiti analitici e clinici che l'utilizzo di hs-cTn pone a tutta la comunità scientifica e di professionisti clinici e di laboratorio (13).

E' peraltro evidente da quanto finora detto, che solo una profonda conoscenza analitica ed un continuo ed instancabile monitoraggio delle prestazioni dei metodi di misura possono consentire applicazioni cliniche delle troponine sempre più sfidanti; per questo motivo risulta interessante la presentazione di Balboni et al (14) di un caso clinico paradigmatico che descrive come la presenza di autoanticorpi o di anticorpi eterofili, nei campioni dei pazienti possa interferire in modo diverso nei diversi metodi di misura dimostrando come solo il continuo e costante dialogo tra clinica e laboratorio sia dirimente per la sicurezza del paziente.

Infine, poiché come è noto, in tutte le linee-guida cliniche e biochimiche pubblicate dall'anno 2000 in poi, viene posto come criterio decisionale per stabilire la presenza di un danno cardiaco, una concentrazione di troponina superiore al 99° percentile dei valori osservati in una popolazione di riferimento, vale la pena di segnalare l'articolo di Vidali M (15) che commentando il già citato contributo sperimentale sul calcolo dei valori di riferimento (8), approfondisce un aspetto certamente specialistico, ma assai importante dal punto di vista dell'interpretazione dei risultati ottenuti con i metodi hs-cTn, e cioè il metodo statistico corretto per il calcolo del 99° percentile nella popolazione di riferimento. Comprendere le limitazioni riguardanti il calcolo di questo parametro è di vitale importanza perché il valore del 99° percentile URL rappresenta la soglia decisionale e quindi il punto di partenza per la diagnosi ed il trattamento di ogni malattia cardiovascolare come pure per la stratificazione del rischio di sviluppo di cardiopatia in alcune popolazioni di pazienti a maggior rischio oltre che nella popolazione generale. Una mancata conoscenza, applicazione ed armonizzazione tra gli studi del metodo di calcolo corretto potrebbe introdurre un ulteriore problema di discordanza tra i risultati ottenuti con i diversi metodi di misura che si tradurrebbe alla fine in una scorretta classificazione dei pazienti, con gravi e imprevedibili rischi di inappropriato o mancato monitoraggio e trattamento dei pazienti stessi.

Ci auguriamo che la diversa tipologia dei contributi della monografia nonché la loro rilevanza contribuisca ad accrescere nei lettori di *Biochimica Clinica* la consapevolezza della importanza di una corretta gestione di questi biomarcatori sia sul versante puramente tecnico-analitico che relativamente alla interpretazione dei risultati e alla connessione con la clinica. Solo la sinergia tra questi diversi aspetti potrà condurre all'adozione all'interno del laboratorio di una strategia ottimale nell'utilizzo delle troponine cardiache, assicurando così al paziente il migliore esito.

Con questo auspicio, auguriamo a tutti una piacevole lettura.

BIBLIOGRAFIA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
3. Passino C, Aimò A, Masotti S, et al. Cardiac troponins as biomarkers for cardiac disease. *Biomark Med* 2019;13:325-30.
4. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: Expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2018;64:645-55.
5. Passino C, Zaninotto M, Masotti S, et al. La misura combinata dei biomarcatori cardio-specifici è utile nei pazienti con sospetto di malattie cardiovascolari. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S17-S31.
6. Storti S, Zaninotto M, Musetti V, et al. Le troponine I e T sono biomarcatori cardiaci interscambiabili? *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S8-S16.

7. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, et al. Impatto epidemiologico della patologia ischemica del miocardio in Italia. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S48-53.
8. Clerico A, Zaninotto M, Masotti S et al. Calcolo e valutazione dei valori di riferimento della troponina cardiaca I (cTnI) misurata in un gruppo di volontari sani italiani con metodi immunometrici ad alta sensibilità: uno studio multicentrico. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S32-S47.
9. Leahu I, Mion MM, Padoan A et al. Metodo ad alta sensibilità per la misura della troponina I ed efficienza: risultati di un'esperienza. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S54-S58.
10. Mion MM, Baldin L, Padoan A, et al. Troponina cardiaca ad alta sensibilità: risultati preliminari di un confronto tra un nuovo strumento "point-of-care" e i più comuni analizzatori impiegati nei laboratori clinici. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S59-66.
11. Zaninotto M, Clerico A, Plebani M. Patologie cardiovascolari e troponine cardiache: la storia di un legame indissolubile. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S67-S73.
12. Ripepi J, Palladini G. Contributo delle troponine cardiache alla gestione del paziente con amiloidosi cardiaca. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S74-S78.
13. Aspromonte N, Zaninotto M, Padoan A et al. Valutazione del rischio cardiovascolare e del danno cardiaco asintomatico nella popolazione generale utilizzando la misura della troponina cardiaca con metodi ad alta sensibilità. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S86-S96.
14. Balboni F, Biagioli T, Comito V. et al. Interferenza da anticorpi eterofili e antifosfatasi alcalina in un paziente sottoposto ad intervento cardiocirurgico di David. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S97-S100.
15. Vidali M. Considerazioni relative alla tecnica statistica del bootstrap: *Biochim Clin* 2020;44 Suppl 1:S79-S85.