

Le proteine del muscolo scheletrico non interferiscono con la misurazione della troponina T cardiaca: evidenza da un caso clinico

Roberto Dominici¹, Antonio Castelli², Carlo Franzini³

¹Ospedale Luigi Sacco, Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Milano; ²Ospedale Luigi Sacco, U.O Anestesia e Rianimazione, Milano;

³Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche Luigi Sacco, Milano

ABSTRACT

Skeletal muscle proteins do not interfere with serum cardiac troponin T measurement: evidence from a clinical case

Our observation refers to a case of congenital carnitine palmitoyl transferase defect. At the admission the patient presented with high serum levels of LDH, CPK, AST, ALT, CKMB att., CKMB ms. and myoglobin, sometimes exceeding 100 to 350-fold increase above the upper reference limits (URL). Following appropriate treatment the patient improved, while serum protein and enzyme markers reaching normal levels. In spite of other marker's extremely elevated levels, cardiac troponin T concentration always showed normal level, thereby confirming its specificity as a marker of myocardial damage.

RIASSUNTO

L'osservazione si riferisce ad un caso di difetto congenito di carnitina palmitoil transferasi, precedentemente diagnosticato, che si accompagna a grave sofferenza del muscolo scheletrico. All'ammissione il paziente presentava valori di estremamente elevati con punte comprese tra le 100 e le 350 volte circa il limite superiore dell'intervallo di riferimento (LSR). Sottoposto ad opportuno trattamento il paziente migliorava mentre i valori di tutti marcatori proteici ed enzimatici tendevano alla normalizzazione. Nonostante gli elevati valori riscontrati per gli altri marcatori, la concentrazione della troponina T cardiaca si manteneva a livelli costantemente inferiori al LSR, confermando così la specificità di questo marcatore per il danno miocardico.

Il sistema enzimatico della carnitina palmitoil transferasi (CPTasi), insieme con l'acilCoA sintetasi ed alla carnitina/acilcarnitinaslocasi, è responsabile dei meccanismi mediante i quali gli acidi grassi a catena lunga sono trasferiti dal compartimento citosolico della cellula al mitocondrio, per andare incontro al processo della β -ossidazione degli acidi grassi. Il sistema enzimatico della CPT è costituito da due proteine separate CPT1 e CPT2, localizzate rispettivamente nella membrana mitocondriale esterna ed interna. Mentre la proteina CPT2 è ubiquitaria, esistono due isoforme tessuto-specifiche della CPT1, di cui una epatica e l'altra muscolare. È stato dimostrato che le due proteine sono il prodotto codificato da due geni distinti. Infatti il gene per la CPT2 si trova sul cromosoma 1p32, mentre quello per la CPT1 è posizionato sul braccio lungo del cromosoma 11 (11q22-q23) (2)

I deficit dell'attività della carnitina palmitoil transferasi (CPT) sono rari disordini congeniti (1). Il difetto congenito di carnitina palmitoil transferasi causa un'alterazione, trasmessa ereditariamente, del metabolismo lipidico che coinvolge severamente il muscolo scheletrico.

La maggior parte dei pazienti affetti è di sesso maschile, sebbene la malattia si trasmetta con modalità autosomica recessiva. I pazienti colpiti devono controllare con estrema attenzione l'assunzione di grassi per garantirsi una buona qualità di vita e sopravvivere. La maggioranza dei pazienti presenta il primo episodio tra i 15 ed i 30 anni di età. Il decorso clinico della malattia è caratterizzato

dall'alternarsi di periodi di peggioramento e di remissione, modulati dallo stile di vita dei pazienti stessi, che possono presentare episodi di rhabdmiolisi e conseguente mioglobinuria e debolezza muscolare aggravata dall'esercizio fisico prolungato (1, 3).

La malattia è stata diagnosticata in un soggetto maschio adulto di 49 anni presso l'Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta di Milano, mediante appropriati esami inclusa la misura dell'enzima specifico muscolare. Di recente, il paziente, in seguito ad un peggioramento della condizione clinica, è stato ricoverato presso l'U.O di rianimazione del nostro ospedale; e sottoposto ad un appropriato trattamento medico e dietetico. Per sorvegliare l'andamento, sono state misurate nel siero le attività di alcuni enzimi e di alcuni marcatori proteici del muscolo striato.

Le attività enzimatiche misurate nel siero includevano: lattato deidrogenasi (LDH), creatina chinasi (CK/CPK), aspartato aminotrasferasi (AST), alanina aminotrasferasi (ALT) e l'isoenzima MB della creatina chinasi (CKMB att.). Le attività enzimatiche sono state misurate mediante analizzatore automatico Modular (Roche diagnostics) con metodi clinici standard calibrati secondo le istruzioni operative del produttore; l'attività della CKMB è stata determinata mediante un metodo immunoassistito, con reagenti dello stesso produttore. I marcatori proteici misurati nel siero includevano: la CKMB espressa come concentrazione di massa (CKMB ms.), la mioglobina (MYO) e la troponina T

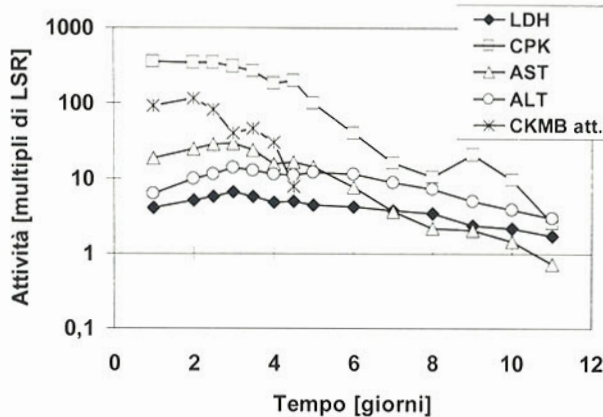


Figura 1
Comportamento dell'attività degli enzimi nel siero nella sorveglianza giornaliera del paziente. I risultati sono espressi come multipli del limite superiore di riferimento (LSR)

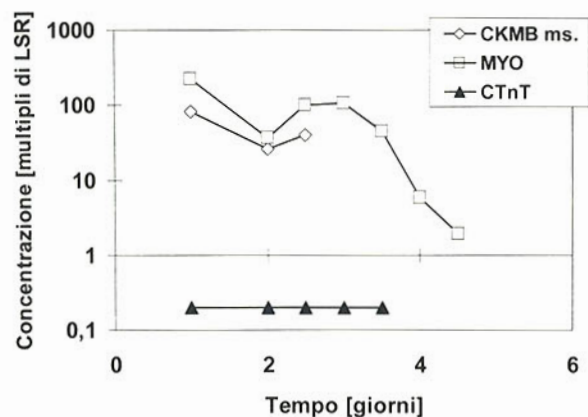


Figura 2
Comportamento delle concentrazioni dei marcatori proteici nel siero nella sorveglianza giornaliera del paziente. I risultati sono espressi come multipli del limite superiore di riferimento (LSR)

cardiaca (cTnT): sono stati misurati immunochimicamente con un sistema analitico basato su elettrochemiluminescenza (Elecsys 2010, Roche). I risultati delle misure degli enzimi e delle proteine sono stati calcolati come multipli del limite superiore di riferimento (LSR). Come LSR sono stati considerati i seguenti valori: LDH, 450 U/L; CPK, 190 U/L; AST, 50 U/L; ALT, 40 U/L; CKMB att., 24 U/L; CKMB ms., 5 ng/mL; MYO, 72 ng/mL; cTnT, 0,1 ng/mL. Il limite di sensibilità per la cTnT è di 0,01 ng/mL: ai valori analitici stampati dallo strumento come < 0,01 ng/mL è stato attribuito il valore arbitrario di 0,02 ng/mL (corrispondenti a 0,2 LSR) per ragioni di presentazione grafica.

I risultati sono riportati nelle figure 1 e 2. La figura 1 mostra che la severa alterazione muscolare presente al momento dell'ammissione è accompagnata da un notevole incremento delle concentrazioni degli enzimi del siero, in particolar modo della CPK muscolo specifica che ha raggiunto un valore di circa 355 LSR.

I valori degli enzimi sierici si sono rapidamente normalizzati in seguito al trattamento, avvicinandosi ai valori di riferimento in circa 10 giorni, insieme al miglioramento delle condizioni del paziente che ne hanno permesso il trasferimento dall' U.O di rianimazione a quella di medicina generale. Un simile andamento è stato osservato anche per i valori della CKMB ms. e della mioglobina. Peraltro, a fronte di concentrazioni molto elevate di questi due marcatori al momento dell'ammissione (81 e 228 volte LSR rispettivamente), i valori della cTnT sono rimasti costantemente e marcatamente al di sotto del corrispondente LSR.

Come conseguenza del severo coinvolgimento muscolare presente nella malattia, grandi quantità di enzimi muscolari e di proteine sono state rilasciate nel torrente circolatorio; questa perdita di molecole proteiche muscolari si è ridotta con il progressivo miglioramento delle condizioni cliniche del paziente. Rispetto al notevole rilascio nel sangue di grandi quantità di proteine muscolari, i livelli della cTnT, misurati dal nostro sistema analitico, rimanevano costantemente bassi.

Vi è stato in letteratura una discussione sulla migliore specificità della TnT oppure della Tnl come marcatore di

lesione miocardica. Tuttavia da quando sono disponibili anticorpi monoclonali specifici per l'isoforma "c" cardiaca, sia la cTnT che la cTnl sono considerate come marcatori altamente specifici del danno muscolare miocardico (4, 5). La disponibilità metodi rapidi e specifici per la loro misura nel siero ha modificato i concetti di infarto e di danno miocardico minore (6).

Non sappiamo se nel nostro paziente, anche nelle fasi acute di malattia, troponine muscolari scheletriche fossero rilasciate nel sangue in quantità più elevate rispetto al normale o no. Comunque, in presenza di aumenti di altri marcatori molto più elevati di quelli solitamente osservati in corso di infarto miocardico acuto, i livelli di cTnT sono rimasti sempre nell'ambito dei limiti di riferimento nel nostro caso clinico, nel quale il muscolo scheletrico costituisce la fonte dei marcatori misurati nel siero. Questa osservazione fornisce ulteriore evidenza dell'elevata specificità ed assenza di interferenza del muscolo scheletrico nella misura della cTnT del siero come marcatore di danno miocardico.

BIBLIOGRAFIA

1. Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: The metabolic and molecular bases of Inherited Disease. New York: MacGraw Hill (pub.) 8th Ed. 2001. Vol. II, pp. 2297-2326.
2. Britton CH, Schultz RA, Zhang B, Esser V, Foster DW, MacGarry JD. Human liver mitochondrial carnitine palmitoyl transferase I: characterization of its cDNA and chromosomal localization and partial analysis of the gene. Proc. Nat. Acad. Sci. 1995; 92: 1984-88.
3. www.ncbi.nlm.nih.gov OMIM (Database 255110). Myopathy with deficiency of carnitine palmitoyltransferase II. Accesso: Marzo 2003.
4. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. Clin Chim Acta 1999; 284:151-59.
5. Sarko J, Pollack CV. Cardiac Troponins. J Emerg Med 2002; 23: 57-65.
6. Bodor G.S. Cardiac Troponins. A decade of change in cardiac marker testing. Clin Lab News, 2003: 10-12.