

IN DEPTH REVIEW

Malattia renale cronica e sindrome coronarica acuta: il ruolo della troponina



Luca Di Lullo¹, Vincenzo Barbera¹, Alberto Santoboni¹, Antonio Bellasi², Mario Cozzolino³, Antonio De Pascalis⁴, Rodolfo Rivera⁵, Alessandro Balducci⁶, Domenico Russo⁷, Claudio Ronco⁸

(1) U.O.C. Nefrologia e Dialisi - Ospedale "L. Parodi - Delfino" - Colferro (Roma)

(2) U.O.C. Nefrologia e Dialisi - Ospedale "S. Anna" - Como

(3) Dipartimento di Scienze della Salute, UO Nefrologia e Dialisi, AO San Paolo, Università di Milano - Milano

(4) U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto - Ospedale "V. Fazzi" - Lecce

(5) Divisione di Nefrologia - Ospedale "S. Gerardo" - Monza

(6) U.O.C. Nefrologia e Dialisi - Azienda Ospedaliera "S. Giovanni - Addolorata" - Roma

(7) Cattedra di Nefrologia - Università di Napoli "Federico II" - Napoli

(8) International Renal Research Institute - Ospedale "S. Bortolo" - Vicenza

Corrispondenza a: Dr. DI LULLO Luca; U.O.C. Nefrologia e Dialisi Ospedale "L. Parodi - Delfino" 00034 Colferro (Roma); Tel:+39 06 97223209 Fax:+39 06 97223213 Mail: dilulloluca69@gmail.com

Abstract

Sin dagli albori della medicina moderna, la trombosi coronarica è stata riconosciuta come entità clinica a se stante anche se, all'epoca alla quale ci si riferisce, veniva considerata una patologia dell'esito irrimediabilmente infausto. Il primo test diagnostico utilizzato per la diagnosi di infarto del miocardio (IMA) fu l'elettrocardiogramma (ECG) e la diagnostica di laboratorio era inizialmente affidata solo all'esame emocromocitometrico ed alla valutazione della velocità di eritrosedimentazione (VES).

Con il passare degli anni è diventata routinaria la valutazione delle transaminasi epatiche, successivamente abbandonata in favore del dosaggio enzimatico di LDH e CPK con i relativi isoenzimi.

La svolta è arrivata alla fine degli anni '80 con il dosaggio delle troponine sieriche e, negli ultimi anni, l'avvento successivo delle tecniche di dosaggio della troponina ad alta sensibilità (hs - cTn) ha comportato la possibilità di ottenere diagnosi più rapide e precise di sindrome coronarica acuta.

Il paziente affetto da malattia renale cronica, notoriamente ad alto rischio per lo sviluppo di patologia cardiovascolare, presenta sovente livelli di troponina superiori a quelli considerati di riferimento anche in assenza di sintomatologia correlabile a sindrome coronarica acuta e quest'aspetto risulta, allo stato attuale, quello meno chiaro dal punto di vista eziopatogenetico.

Scopo della presente rassegna è quello di valutare il valore del dosaggio della troponina sierica per la diagnosi di sindrome coronarica acuta nei pazienti affetti da malattia renale cronica e, soprattutto, di dare un'interpretazione della persistenza di livelli elevati di troponina sierica anche in assenza di coronaropatia.

Parole chiave: emodialisi, malattia renale cronica, sindrome coronarica acuta, troponina ad alta sensibilità

Troponins and chronic kidney disease

Coronary thrombosis was recognized since 19th century as clinical entity with bad outcomes; only in 1912 it was reported that acute myocardial infarction had to be distinguished from angina pectoris.

First diagnostic test was electrocardiogram, while white blood cells count and erythrocytes sedimentation rate were the only available laboratory tests

Late in the 60s and 70s glutammic oxaloacetic and glutamic pyravate transaminase, lactate dehydrogenase and creatine kinase were added to biomarkers' pool to provide a diagnosis of myocardial infarction related to myocardial cells injury. Only in 1987 assays for cardiac troponin were developed to assess structural damage of myocardial cells and in 2010 high – sensibility troponins first dosage kits became available.

It is well known that the population with chronic kidney disease (CKD) is at greater risk for cardiovascular disease and death than the general population. The use and interpretation of high sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) assays have been particularly challenging in these patients with the majority having elevated levels at baseline

Aim of this review is to evaluate hs-cTn in patients with CKD for the diagnosis of AMI and for the prognostic significance of elevated levels in CKD patients without AMI.

Key words: acute coronary syndrome, chronic kidney disease, hemodialysis, high sensibility troponins

Introduzione e cenni storici

Sin dall'inizio del 19° secolo, la trombosi coronarica è stata riconosciuta come entità clinica a se stante anche se, all'epoca alla quale ci si riferisce, veniva considerata una patologia dell'esito irrimediabilmente infausto in quanto associata a morte improvvisa non suscettibile di intervento terapeutico.

Bisogna arrivare al 1912 affinché in letteratura compaia la prima netta distinzione tra angina pectoris (sintomo) ed infarto del miocardio [1].

Il primo test diagnostico impiegato per la diagnosi di infarto del miocardio (IMA), l'elettrocardiogramma (ECG) ha permesso di operare la distinzione, tuttora valida, tra i pazienti che presentavano un'alterazione del tratto ST – T e quelli con tratto ST – T non modificato (STEMI vs NSTEMI) [2] (full text)

Fino agli anni '50 la diagnosi di laboratorio di un quadro di sindrome coronarica acuta era principalmente legata all'evidenza di una leucocitosi neutrofila accompagnata da un'elevazione della velocità di eritrosedimentazione (VES), elementi evidentemente aspecifici [3].

È solo a partire dalla metà degli anni '50 che comincia ad emergere il concetto secondo il quale alla base del danno cardiaco ischemico vi è una lesione, con esito necrotico, del tessuto miocardico.

Il primo test enzimatico utilizzato era rappresentato dal dosaggio delle transaminasi sieriche, le quali risultavano elevate in alcuni pazienti colpiti da IMA [4]. Il passo successivo fu rappresentato dall'impiego del dosaggio della lattico – deidrogenasi (LDH) e dei suoi isoenzimi [5].

Infine, la triade dei primi biomarcatori di danno cardiaco acuto su base ischemica fu completata dall'avvento del dosaggio della creatininchinasi (CK); inizialmente focalizzato sulla diagnosi di distrofia muscolare sulla base dell'origine tissutale dell'enzima, il dosaggio fu ampliato anche nei pazienti affetti da IMA. La scoperta di elevati livelli di CK nei pazienti colpiti da IMA permise di abbandonare ben presto il dosaggio delle transaminasi sieriche [6]. Il valore predittivo del CK ha assunto un ruolo ancor più di primo piano con la scoperta dell'isoenzima cardiaco (CK- MB) [7], considerato tutt'oggi un biomarcatore di primo piano nella diagnosi di sindrome coronarica acuta.

La svolta successiva, e probabilmente determinante, si è avuta alla fine degli anni '90 con la messa a punto dei kits di dosaggio delle molecole proteiche cosiddette “strutturali”, ovvero quelle presenti a livello delle pareti cellulari dei miocardiociti [8]. Nel 1987 e nel 1989 furono sviluppati e messi in commercio, rispettivamente, i primi kits di dosaggio della Troponina I (cTnI) e della Troponina T (cTnT) [9] [10].

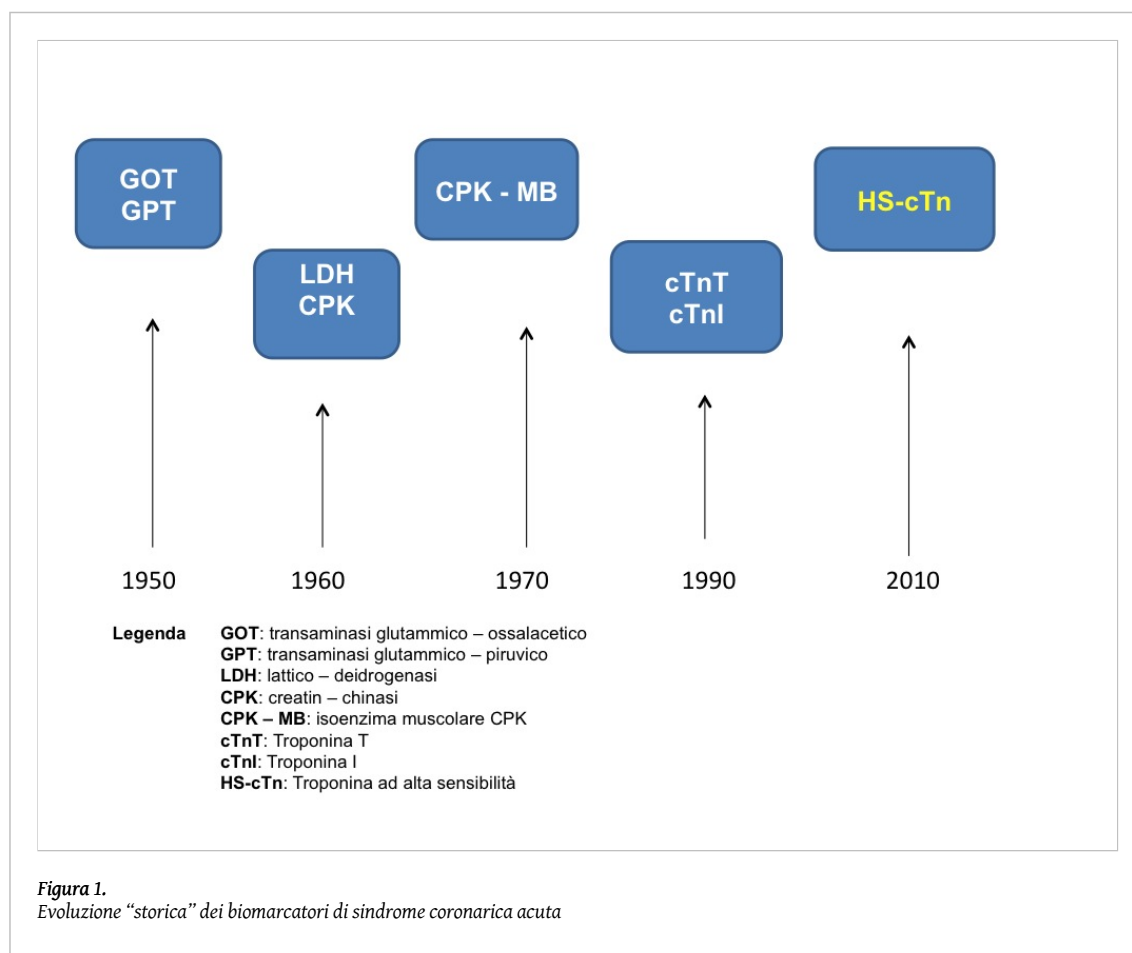
Svariate metanalisi elaborate negli anni successivi hanno documentato l'indubbia supremazia del dosaggio delle troponine rispetto ad altri biomarcatori di danno cardiaco ischemico [11].

La Figura 1 descrive l'evoluzione storica della diagnostica di laboratorio per la diagnosi bio-umorale di sindrome coronarica acuta.

Allo stesso tempo va sempre ricordato come la troponina sia un marcatore specifico del tessuto miocardico ma non della sindrome coronarica acuta in quanto i suoi livelli aumentano anche in altre patologie cardiache di natura non ischemica (scompenso cardiaco congestizio, cardiomiopatia dilatativa) con il conseguente rischio di documentare un numero considerevole di falsi positivi [12] (full text).

Per tale motivo si è cercato di migliorare la qualità dei test di dosaggio della troponina fino ad arrivare al dosaggio delle cosiddette Troponine ad “alta sensibilità” (hs-cTnI ed hs-cTnT). L'aver ottenuto un considerevole miglioramento nella sensibilità dei dosaggi ha comportato anche un impatto favorevole sulla specificità del valore della troponina sierica per la diagnosi di sindrome coronarica acuta [12] (full text)

L'introduzione di test diagnostici ad alta sensibilità consente, al giorno d'oggi, di ottenere diagnosi non solo più precise, ma anche più rapide [13] (full text) ad indubbio vantaggio del



percorso diagnostico – terapeutico da intraprendere nei pazienti affetti da IMA, soprattutto per quei pazienti nei quali la diagnosi di IMA può essere misconosciuta [14].

Ciò che interessa più da vicino lo specialista nefrologo è, naturalmente, il significato di elevati livelli di Troponina I e Troponina T (valutati con tecniche di dosaggio ad alta sensibilità) in pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) ed insufficienza renale cronica terminale (ESRD – end stage renal disease).

Al momento sono davvero pochi gli studi clinici che hanno analizzato il significato clinico di livelli elevati di troponina sierica in pazienti affetti da CKD e tutti gli studi clinici hanno incluso sia pazienti asintomatici reclutati in studi di coorte, sia pazienti con cardiopatia nota ovvero sospetta (scompenso cardiaco congestizio, sindrome coronarica acuta).

È documentato da anni nella letteratura scientifica internazionale come i pazienti affetti da CKD presentino un rischio più elevato di morbilità e mortalità cardiovascolare rispetto alla popolazione generale, indipendentemente dalla presenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare [15] (full text) [16] (full text) [17] (full text) [18].

In pazienti asintomatici per cardiopatia ischemica ovvero per scompenso cardiaco congestizio, ma affetti da CKD ovvero ESRD, la presenza di elevati livelli sierici di troponina (valutati con tecniche di dosaggio di prima generazione) è associata con un rischio maggiore di eventi cardiovascolari avversi e di mortalità per tutte le cause [19] (full text) [20] (full text) [21] (full text) [22] [23] (full text).

Inoltre, la presenza di elevati livelli sierici di troponina, nel quadro di una sindrome coronarica acuta, in un paziente affetto da CKD è significativamente associato ad una prognosi infausta sia a medio che a lungo termine [24] (full text)

Ciò che resta tuttora di incerto valore è se quanto appena affermato vale solo con i test diagnostici di vecchia generazione ovvero è cambiato qualcosa con i test ad alta sensibilità che potrebbero essere in grado di rilevare valori significativi (e non falsi positivi) di troponina sierica nei pazienti affetti da CKD, anche se ciò che sembra ben documentato è come livelli superiori alla norma di cTnI e cTnT sia reperto comune nei pazienti affetti da CKD; tali livelli, ottenuti con dosaggi della troponina ad alta sensibilità, sono inoltre influenzati dalla concomitante patologia renale e/o cardiaca [25] (full text).

Interpretazione dei dosaggi della troponina ad alta sensibilità in pazienti con CKD ed infarto miocardico acuto

Tutti i dati presenti nella letteratura scientifica degli ultimi anni hanno evidenziato come il dosaggio della troponina sierica sia diventato il “gold standard” nella diagnostica della sindrome coronarica acuta rispetto ai biomarcatori utilizzati fino alla fine degli anni '80 (transaminasi, creatin chinasi, lattico deidrogenasi) [26] (full text) [27].

Le cose si complicano nel momento in cui ci si sposta nel campo della malattia renale cronica (CKD), in quanto i pazienti affetti da deficit della funzione renale costituiscono una sfida quantomai intrigante per la diagnosi di sindrome coronarica acuta basata sull'analisi dei biomarcatori sierici.

Si parta, innanzitutto, dal presupposto che i pazienti affetti da CKD e ESRD, asintomatici dal punto di vista cardiologico, presentano una prevalenza elevata di malattia coronarica cronica se confrontata con quella della popolazione generale [28] [29] (full text) [30] [31] [32] (full text) [33] (full text).

In considerazione del fatto che i livelli di cTn ad alta sensibilità (hs-cTn) sono cronicamente superiori ai valori normali nei pazienti affetti da CKD e ESRD (ben oltre il 99° percentile dei ranges di riferimento), ciò che risulta sicuramente più importante è la valutazione del trend di variazione di detti livelli per poter affermare che un paziente sintomatico presenti effettivamente una sindrome coronarica acuta. Nel caso in cui sia presente un livello elevato di hs-cTn in un paziente affetto da CKD con un quadro clinico compatibile con infarto acuto del miocardico, tale livello di cTn sembra essere particolarmente associato ad una prognosi *quoad vitam* estremamente sfavorevole [34] [35] (full text).

Diversi studi clinici hanno preso in considerazione i livelli sierici di hs - cTn allo scopo di effettuare una diagnosi di infarto miocardico acuto in pazienti con malattia renale cronica.

Tra quelli più significativi, vi è lo studio prospettico, multicentrico, di Chenevier - Gobeaux [36] nel quale sono stati arruolati 367 pazienti, dei quali 75 affetti da CKD, ricoverati presso reparti di emergenza - accettazione per la comparsa di dolore toracico e sui quali si è andato ad analizzare il valore diagnostico del dosaggio della hs - cTn per infarto acuto del miocardico; un'analisi secondaria ha poi preso in esame i soli pazienti over 70, molti dei quali affetti da CKD. I risultati hanno evidenziato come i pazienti più anziani (età superiore a 70 anni) presentassero una maggiore incidenza di malattia coronarica cronica, scompenso cardiaco, valori elevati di cTn e valori di eGFR più bassi rispetto alla controparte dei soggetti più giovani. Analizzando le curve ROC nei pazienti con CKD, un valore di cut - off di 35.8 ng/L di hs - cTn è risultato evidenziare, per la diagnosi di infarto acuto del miocardico, una sensibilità del 90 % ed una specificità pari all'86% in confronto ad una sensibilità del 100% ed una specificità del 54% se veniva utilizzato un valore di cut - off pari a 14 ng/L. Con un valore di cut - off superiore a 14 ng/L, si assisteva, inoltre, ad una sensibilità del 90% e ad una specificità dell'86% in pazienti esenti da danno renale.

Analisi multivariate hanno successivamente evidenziato come la presenza di CKD, l'età anagrafica superiore a 70 anni ed una storia di scompenso cardiaco fossero predittori indipendenti di valori di hs - cTn superiori a 14 ng/L al momento dell'ingresso nel reparto di terapia intensiva coronarica [36].

Altri dati interessanti provengono da un secondo studio osservazionale nel quale sono stati sottoposti a dosaggi seriali della hs - cTn 122 pazienti affetti da CKD con sintomatologia caratterizzata da dolore toracico. I risultati hanno evidenziato una maggiore sensibilità ed una inferiore specificità per la diagnosi di infarto miocardico acuto in pazienti affetti da CKD rispetto alla coorte di pazienti sintomatici ma con eGFR superiore a 60 ml/min/1.73 m² [37].

Lo studio prospettico di Reichlin et al [31] ha, invece, esaminato le variazioni, in senso assoluto e percentuale, dei livelli sierici di hs - cTn a partire dal tempo 0 fino a 2 ore dopo l'accettazione del paziente affetto da dolore toracico. Nei 125 pazienti (su 836 totali) affetti da CKD, le variazioni in senso assoluto della hs - cTn si sono rivelate essere più accurate, in termini di diagnosi di sindrome coronarica acuta, rispetto alle variazioni relative (percentuali) [38] (full text).

Una metanalisi più recente si è prefissata l'obiettivo di valutare l'accuratezza del dosaggio delle troponine cardiache per la diagnosi di infarto miocardico acuto nei pazienti affetti da CKD ed ESRD [39].

In sintesi, la metanalisi concludeva facendo una distinzione tra pazienti affetti da CKD ma non ancora sottoposti a trattamento sostitutivo della funzione renale e pazienti in trattamento emodialitico. Nel caso della prima popolazione di pazienti, i livelli di sensibilità e specificità per la diagnosi di infarto miocardico basata sui valori sierici di hs - cTnT erano

compresi, rispettivamente, tra 41 e 100% e tra 31 ed 86 %; nei pazienti in trattamento emodialitico tali intervalli diventavano, rispettivamente, 91 – 100% e 42 – 85%.

Per quanto concerne i livelli di cTnI, invece, gli intervalli di sensibilità e specificità erano pari, rispettivamente, al 43 – 83% ed al 48 – 94% nei pazienti affetti da CKD, mentre si portavano, sempre rispettivamente, al 45 – 94% ed al 81 – 100% nei pazienti in trattamento emodialitico.

In sintesi, i diversi studi pubblicati in letteratura hanno permesso, allo stato attuale, di concludere come la presenza di elevati livelli di hs-cTn in pazienti affetti da CKD con dolore precordiale presenti elevata sensibilità accompagnata, al contempo, da una limitata specificità. Ciò che va sempre accuratamente monitorato è, però, il trend della troponina stessa mediante l'esecuzione di dosaggi seriali prestando particolare attenzione alle modificazioni in senso assoluto e non percentuali.

Allo stesso tempo, in maniera non troppo dissimile da quanto osservato nei pazienti esenti da interessamento renale, la presenza di livelli elevati di hs – cTn ed infarto del miocardio nella popolazione con CKD, risulta essere significativamente associata ad una prognosi *quoad vitam* decisamente più infausta rispetto ai soggetti che presentano livelli inferiori di hs – cTn.

Interpretazione dei dosaggi della troponina ad alta sensibilità in pazienti con CKD non affetti da sindrome coronarica acuta

Finora si è parlato del valore diagnostico da attribuire ai livelli di troponina sierica nei pazienti affetti da CKD e con sintomatologia suggestiva di sindrome coronarica acuta. A questo punto risulta doveroso aprire una finestra sull'aspetto che forse intriga e confonde maggiormente le idee, ossia quale valore assegnare ad un livello più o meno elevato di cTn in pazienti affetti da CKD ma che non presentano sintomi correlabili ad infarto del miocardio.

Diversi studi presenti in letteratura hanno preso in esame il significato prognostico dei livelli di troponina circolante in pazienti affetti da CKD ma non da sindrome coronarica acuta. Tali studi hanno riguardato in particolare la popolazione di pazienti affetta da ESRD ed in trattamento dialitico e il dosaggio della troponina standard, non quello ad alta sensibilità; una percentuale minore ha preso, al contrario, in esame i livelli sierici di hs – cTn.

Prendendo in considerazione gli studi clinici nei quali è stata dosata la hs – cTn, è stato possibile documentare come incrementi dei livelli sierici di hs – cTn (superiori al 99° percentile della popolazione generale) siano piuttosto comuni nei pazienti affetti da CKD ma esenti da sindrome coronarica.

In uno di questi studi clinici appena citati sono stati valutati 148 pazienti asintomatici per cardiopatia ischemica ma con CKD in stadio III – IV (in accordo con la classificazione KDIGO): i risultati hanno evidenziato livelli di hs – cTnT ed hs – cTnI decisamente superiori rispetto ad una popolazione di controllo con funzione renale conservata. Sugli stessi pazienti sono stati poi effettuate ulteriori valutazioni le quali hanno consentito di associare la presenza di alterazioni strutturali del miocardio (vedi la presenza di calcificazioni coronariche ed il grado di ipertrofia ventricolare sinistra), il rapporto proteinuria/creatinuria, l'eventuale anamnesi positiva per cardiopatia ischemica ed il valore del filtrato glomerulare agli elevati livelli di troponina [40].

Altri studi hanno evidenziato interazioni crociate tra concentrazioni sieriche di hs-cTn e funzione ventricolare sinistra in pazienti affetti da CKD; uno studio che ha arruolato 93 pazienti affetti da CKD in stadio IIIb – IV ha dimostrato la presenza di una correlazione statisti-

camente significativa tra livelli di hs-cTnT ed indici di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro [41] (full text).

I risultati migliori, considerata anche la mole dei pazienti arruolati (n= 3243), sono stati forniti dall'analisi dei dati provenienti dallo studio CRIC (chronic renal insufficiency cohort) che ha permesso di estrapolare le correlazioni tra livelli di hs-cTnT (rispetto a quelli basali), fattori di rischio cardiovascolare, riscontro ecocardiografico di cardiopatia ed outcomes [42] [43] (full text) [44]. Nella sopracitata coorte di pazienti affetti da CKD, livelli superiori a quelli considerati di riferimento di hs-cTnT sono stati documentati nell'84% dei pazienti. I pazienti con livelli di troponina maggiormente elevati presentavano un grado altrettanto maggiore di ipertrofia ventricolare sinistra, scarsa associazione con anomalie della funzione ventricolare sinistra e nessuna associazione con i parametri indicativi di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro [42].

Ulteriori approfondimenti di natura statistica (analisi cross – sectional) hanno consentito di individuare un'associazione tra aumento dei livelli sierici di hs-cTnT e presenza di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali quali età avanzata, etnia (soggetti ispanici e di colore), sesso maschile, incremento della massa ventricolare sinistra, diabete, ipertensione, decremento del valore di filtrato glomerulare, incremento dei livelli di proteina C – reattiva e colesterolemia HDL.

Ulteriori associazioni con livelli elevati di hs-cTnT sono emerse anche con quei fattori di rischio cardiovascolare più strettamente connessi alla presenza di malattia renale, quali aumento dei livelli di FGF-23 (fattore favorente lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra) e di fosfato sierico contestualmente alla diminuzione dei livelli di albumina ed emoglobina [43] (full text).

A conferma di quanto documentato dallo studio CRIC, lo studio PREVENT ha evidenziato come, in pazienti affetti da CKD, la presenza di livelli documentabili di hs-cTnT sia un marcatore prognostico di eventi cardiovascolari [45] (full text).

Anche diversi studi prospettici hanno permesso di evidenziare il ruolo prognostico giocato da livelli elevati di troponina sierica; uno di questi, condotto su un campione di 143 pazienti in trattamento emodialitico, con un periodo di follow – up medio pari a 46.7 mesi, ha documentato come i livelli di hs-cTnT possedessero un valore predittivo, per mortalità per tutte le cause, maggiore dei livelli di pro – BNP [46]. Tali evidenze sono state confermate anche da studi retrospettivi condotti su pazienti emodializzati ovvero sottoposti a dialisi peritoneale [47].

Uno studio abbastanza recente si è posto l'obiettivo di valutare il ruolo giocato dai livelli di hs-cTnT in pazienti, stabili dal punto di vista emodinamico, sottoposti ad emodialisi ovvero dialisi peritoneale. I dati emersi hanno sottolineato la stabilità dei livelli di troponina sierica, indipendentemente dal verificarsi di eventi cardiovascolari. Gli autori hanno evidenziato, all'aumentare dei livelli sierici di hs- cTnT, un incremento del tasso di mortalità e dell'incidenza di infarto miocardico acuto nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico; di contro, per gli stessi aumenti di hs-cTnT, nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale si è assistito ad un incremento dell'incidenza di infarto del miocardio, ma non del rischio di mortalità [48] (full text).

In pazienti affetti da ESRD, livelli sierici di hs-cTnI > 35 ng/L sono stati associati ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari [49], mentre è stato documentato un aumento dei livelli sierici di hs-cTnI in 90 pazienti studiati nel periodo pre – dialitico e nei 52 mesi successivi all'inizio del trattamento emodialitico con un corrispettivo incremento di eventi cardiovascolari maggiori, ma non di mortalità per tutte le cause [50].

Elevati livelli di troponina e malattia renale cronica: ipotesi eziologica – patogenetiche

L'eziologia dell'esistenza di livelli sierici elevati di hs-cTn in pazienti affetti da CKD rimane tuttora solo parzialmente compresa ma si tratta, con ragionevole certezza, di un processo su base multifattoriale che conduce, in ultima analisi, ad un danno irreversibile a carico delle cellule miocardiche su base ischemica [51] (full text) [52] (full text) [53].

Un punto focale che potrebbe spiegare l'aumento dei livelli di cTn nei pazienti affetti da malattia renale cronica è da ricercarsi nella ridotta clearance renale della troponina stessa anche se mancano dati confortanti in letteratura.

Diversi studi hanno provato ad indagare il perché della presenza di frammenti più o meno attivi della troponina nel torrente circolatorio, dell'alterata escrezione urinaria della stessa ovvero dell'influenza dei trattamenti dialitici e del trapianto renale sui livelli di troponina circolante.

Uno studio condotto su un ridotto campione di pazienti sottoposti a trattamento emodialitico ha documentato la presenza di frammenti di troponina sierica (delle dimensioni di 8 – 25 kDa) nel siero, a testimoniare il fatto che frammenti di tali dimensioni possono venire liberamente filtrati a livello glomerulare; lo stesso lavoro ha, inoltre, evidenziato, la presenza di un'associazione statisticamente significativa tra livelli di troponina ed età dialitica dei pazienti [54] (full text). Il limite dello studio risiede, oltre che nella rilevazione di singoli frammenti della molecola, anche nel valore che dovrebbe essere dato a tali frammenti.

Ulteriori due studi hanno, al contrario, documentato la presenza della sola molecola intatta (e non di frammenti di cTn) nei pazienti affetti da malattia renale cronica [55] (full text) [56] (full text).

Ancora un altro studio, condotto su 24 pazienti con livelli diversi di filtrato glomerulare, ha evidenziato come non fosse possibile documentare traccia di cTn a livello urinario in pazienti con funzione renale conservata seppur dopo un episodio di infarto miocardico; al contrario, è stato possibile dosare la troponina nelle urine di pazienti affetti da ESRD con funzione renale residua a testimoniare il ruolo giocato dal tubulo nell'escrezione della cTn [57] (full text).

Ulteriori evidenze in favore dell'importanza della clearance renale della troponina sono fornite dall'osservazione del fatto che la concentrazione sierica di cTn diminuisce a seguito del trapianto renale [58] (full text) [59] [60].

Altri dati presenti in letteratura forniscono, al contempo, evidenze discordanti riguardanti l'escrezione renale della troponina [61] (full text) [62] [63] anche se bisogna sottolineare come la maggior parte degli studi coinvolti non ha dosato la hs-cTn, bensì quella convenzionale. Da un lato uno studio prospettico osservazionale, condotto in pazienti sottoposti a trattamento emodialitico, ha evidenziato una diminuzione della concentrazione sierica di cTn a partire dal periodo immediatamente precedente la seduta dialitica a quello immediatamente successivo [47].

Al contrario, un altro studio ha evidenziato un aumento costante intradialitico della concentrazione sierica di troponina (50), probabilmente anche in rapporto alla tipologia di trattamento emodialitico effettuato che può incidere in maniera significativa sulla struttura dei miocardiociti determinando una lisi più o meno estesa [64] (full text) [65] (full text) [66] (full text)

Ulteriore fattore da non sottovalutare, soprattutto nei pazienti in trattamento emodialitico, è quello costituito dalla presenza di comorbidità e, più in particolare, di patologie cardiache associate, quali ipertrofia ventricolare sinistra, cardiomiopatia dilatativa e fibrosi interstiziale diffusa, tutte condizioni che favoriscono il rilascio in circolo di elevate concentrazioni di troponina [67] [68].

Per concludere, si può tranquillamente affermare che la causa ovvero le cause per le quali i livelli di cTn si presentano maggiormente elevati nei pazienti affetti da CKD non sono del tutto chiarite e questo vale soprattutto per i pazienti in trattamento dialitico (soprattutto emodialitico) nei quali andrebbe valutato bene il ruolo giocato dall'incremento della produzione miocardica, piuttosto che quello relativo alla ridotta clearance renale.

Livelli di HS – cTn in pazienti sottoposti a trapianto renale

In letteratura diversi studi clinici, condotti dosando la troponina convenzionale (non ad alta sensibilità), hanno evidenziato un aumento del tasso di mortalità in pazienti in attesa di trapianto renale con elevati livelli sierici della stessa troponina.

In uno studio condotto su 1206 pazienti, coloro i quali presentavano, in fase pre – trapianto, i livelli di cTnT più elevati erano soggetti ad una maggiore incidenza di decesso post – trapianto, indipendentemente dalla presenza di ulteriori fattori di rischio cardiovascolari.

Allo stesso tempo, la mancata normalizzazione dei livelli di troponina in fase post – trapianto era significativamente associata con outcomes sfavorevoli [58] (full text).

Alla luce di simili evidenze l'American Heart Association (AHA) ha raccomandato il dosaggio della troponina ad alta sensibilità nel periodo immediatamente precedente ed in quello immediatamente seguente l'intervento di trapianto (sia esso epatico ovvero renale).

Non sorprende, alla luce di quanto esposto, che i pazienti i quali ricevono un trapianto di rene e presentano allo stesso tempo elevati livelli circolanti di troponina, evidenziano un aumentato rischio di mortalità [69] (full text).

Al momento l'unico studio clinico condotto in pazienti sottoposti a trapianto renale, allo scopo di valutare l'impatto di elevati sierici di hs-cTn, è stato di tipo “cross – sectional” ed ha documentato un'associazione indipendente tra alcuni fattori di rischio cardiovascolare (sesso maschile, età, riduzione del filtrato glomerulare) e livelli di hs-cTn in pazienti asintomatici per sindrome coronarica acuta [70].

Cosa ci riserva il futuro?

Un dato di fatto dal quale partire è sicuramente costituito dall'evidenza secondo la quale la presenza di elevate concentrazioni di hs-cTn in pazienti affetti da malattia renale cronica risulta essere associata con una maggiore incidenza di anomalie strutturali del tessuto miocardico, di una presenza ingombrante di fattori di rischio cardiovascolare e, soprattutto, di un rischio significativo di sviluppare una cardiopatia ad evoluzione sfavorevole quale un infarto del miocardico ovvero uno scompenso cardiaco severo [71] (full text).

Concentrando l'attenzione sul capitolo “infarto miocardico acuto”, l'accuratezza diagnostica del dosaggio della cTn nei pazienti affetti da CKD si riduce notevolmente, soprattutto se vengono considerati i livelli di cut – off utilizzati per la popolazione esente da danno renale.

L'impiego del dosaggio della hs-cTn nei pazienti affetti da CKD, sebbene inficiato da livelli comunque persistentemente elevati, sembra essere utile nella tempistica di una corretta

diagnosi ma ciò che realmente conta ai fini di una diagnosi di sindrome coronarica acuta in pazienti con malattia renale è l'andamento dei livelli di troponina.

Il futuro deve guardare, oltre che alla diagnosi, alle possibili implicazioni terapeutiche che il dosaggio della hs-cTn può avere nei pazienti nefropatici asintomatici per sindrome coronarica acuta, allo scopo di prevenire ovvero rallentare la progressione della patologia cardiovascolare.

Infine, un'ulteriore direzione nella quale muoversi è quella volta a cercare di spiegare in maniera più chiara i meccanismi fisiopatologici alla base del costante aumento dei livelli di troponina nei pazienti asintomatici affetti da CKD.

Bibliografia

- [1] Herrick JB Landmark article (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. By James B. Herrick. JAMA 1983 Oct 7;250(13):1757-65
- [2] American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2013 Jan 29;61(4):e78-140 (full text)
- [3] Leibowitz J. The history of coronary artery disease. University of California Press; 1970: 14
- [4] KARMEN A A note on the spectrometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. The Journal of clinical investigation 1955 Jan;34(1):131-3
- [5] WROBLEWSKI F, LADUE JS Lactic dehydrogenase activity in blood. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) 1955 Oct;90(1):210-3
- [6] DREYFUS JC, SCHAPIRA G, RESNAIS J et al. [Serum creatine kinase in the diagnosis of myocardial infarct]. Revue française d'études cliniques et biologiques 1960 Apr;5:386-7
- [7] Roberts R, Henry PD, Witteveen SA et al. Quantification of serum creatine phosphokinase isoenzyme activity. The American journal of cardiology 1974 May 6;33(5):650-4
- [8] Khaw BA, Gold HK, Fallon JT et al. Detection of serum cardiac myosin light chains in acute experimental myocardial infarction: radioimmunoassay of cardiac myosin light chains. Circulation 1978 Dec;58(6):1130-6
- [9] Cummins B, Auckland ML, Cummins P et al. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. American heart journal 1987 Jun;113(6):1333-44
- [10] Katus HA, Remppis A, Looser S et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. Journal of molecular and cellular cardiology 1989 Dec;21(12):1349-53
- [11] Ebell MH, White LL, Weismantel D et al. A systematic review of troponin T and I values as a prognostic tool for patients with chest pain. The Journal of family practice 2000 Aug;49(8):746-53
- [12] Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH et al. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. Clinical chemistry 2009 Dec;55(12):2098-112 (full text)
- [13] Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. The New England journal of medicine 2009 Aug 27;361(9):858-67 (full text)
- [14] Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA 2011 Mar 23;305(12):1210-6
- [15] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension 2003 Nov;42(5):1050-65 (full text)
- [16] Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. The New England journal of medicine 2004 Sep 23;351(13):1296-305 (full text)
- [17] Hostetter TH Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. The New England journal of medicine 2004 Sep 23;351(13):1344-6 (full text)
- [18] McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. American heart journal 2008 Aug;156(2):277-83
- [19] Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. Circulation 2005 Nov 15;112(20):3088-96 (full text)
- [20] Wang AY, Lam CW, Chan IH et al. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analysis. Hypertension 2010 Aug;56(2):210-6 (full text)
- [21] Löwbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA et al. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and

Transplant Association - European Renal Association 1999 Aug;14(8):1948-55 (full text)

[22] Goicoechea M, Garca de Vinuesa S, Gómez-Campderá F et al. Clinical significance of cardiac troponin T levels in chronic kidney disease patients: predictive value for cardiovascular risk. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 May;43(5):846-53

[23] Abbas NA, John RI, Webb MC et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clinical chemistry* 2005 Nov;51(11):2059-66 (full text)

[24] Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *The New England journal of medicine* 2002 Jun 27;346(26):2047-52 (full text)

[25] deFilippi C, Seliger SL, Kelley W et al. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clinical chemistry* 2012 Sep;58(9):1342-51 (full text)

[26] Giannitsis E, Becker M, Kurz K et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clinical chemistry* 2010 Apr;56(4):642-50 (full text)

[27] Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Blanc MC et al. Analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay and its clinical assessment in acute coronary syndrome. *Annals of clinical biochemistry* 2011 Sep;48(Pt 5):452-8

[28] deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003 Jul 16;290(3):353-9

[29] Hayashi T, Obi Y, Kimura T et al. Cardiac troponin T predicts occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the start of renal replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Sep;23(9):2936-42 (full text)

[30] Charytan D, Kuntz RE, Mauri L et al. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Mar;49(3):409-16

[31] Chonchol M, Whittle J, Desbien A et al. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease. *American journal of nephrology* 2008;28(2):354-60

[32] Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Apr;16(4):1141-8 (full text)

[33] Kawai H, Sarai M, Motoyama S et al. Coronary plaque characteristics in patients with mild chronic kidney disease. Analysis by 320-row area detector computed tomography. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2012;76(6):1436-41 (full text)

[34] Melloni C, Alexander KP, Milford-Beland S et al. Prognostic value of troponins in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and chronic kidney disease. *Clinical cardiology* 2008 Mar;31(3):125-9

[35] Acharji S, Baber U, Mehran R et al. Prognostic significance of elevated baseline troponin in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease treated with different antithrombotic regimens: a substudy from the ACUTITY trial. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2012 Apr;5(2):157-65 (full text)

[36] Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y et al. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2013 Jun 15;111(12):1701-7

[37] Pfortmueller CA, Funk GC, Marti G et al. Diagnostic performance of high-sensitive troponin T in patients with renal insufficiency. *The American journal of cardiology* 2013 Dec 15;112(12):1968-72

[38] Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011 Jul 12;124(2):136-45 (full text)

[39] Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z et al. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Annals of internal medicine* 2014 Oct 7;161(7):502-12

[40] Lamb EJ, Kenny C, Abbas NA et al. Cardiac troponin I concentration is commonly increased in nondialysis patients with CKD: experience with a sensitive assay. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Apr;49(4):507-16

[41] Kitagawa M, Sugiyama H, Morinaga H et al. Serum high-sensitivity cardiac troponin T is a significant biomarker of left-ventricular diastolic dysfunction in subjects with non-diabetic chronic kidney disease. *Nephron extra* 2011 Jan;1(1):166-77 (full text)

[42] Mishra RK, Li Y, DeFilippi C et al. Association of cardiac troponin T with left ventricular structure and function in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 May;61(5):701-9

[43] Dubin RF, Li Y, He J et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC nephrology* 2013 Oct 22;14:229 (full text)

[44] Bansal N, Hyre Anderson A, Yang W et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2015 Apr;26(4):946-56

[45] Scheven L, de Jong PE, Hillege HL et al. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *European heart journal* 2012 Sep;33(18):2272-81 (full text)

[46] McGill D, Talaulikar G, Potter JM et al. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2010 Jul 4;411(13-14):936-9

[47] Wolley M, Stewart R, Curry E, Davidson J, White H, Pilmore H. Variation in and prognostic importance of troponin T measured using a high-sensitivity assay in clinically stable haemodialysis patients. *Clin Kidney J* 2012;6(4):402-9

- [48] Hassan HC, Howlin K, Jefferys A et al. High-sensitivity troponin as a predictor of cardiac events and mortality in the stable dialysis population. *Clinical chemistry* 2014 Feb;60(2):389-98 (full text)
- [49] Gaiki MR, DeVita MV, Michelis MF et al. Troponin I as a prognostic marker of cardiac events in asymptomatic hemodialysis patients using a sensitive troponin I assay. *International urology and nephrology* 2012 Dec;44(6):1841-5
- [50] Assa S, Gansevoort RT, Westerhuis R et al. Determinants and prognostic significance of an intra-dialysis rise of cardiac troponin I measured by sensitive assay in hemodialysis patients. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2013 Jun;102(6):439-45
- [51] Dikow R, Hardt SE The uremic myocardium and ischemic tolerance: a world of difference. *Circulation* 2012 Mar 13;125(10):1215-6 (full text)
- [52] Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM et al. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 May;4(5):914-20 (full text)
- [53] Aoki J, Ikari Y, Nakajima H et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney international* 2005 Jan;67(1):333-40
- [54] Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP et al. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004 Jan 6;109(1):23-5 (full text)
- [55] Bates KJ, Hall EM, Fahie-Wilson MN et al. Circulating immunoreactive cardiac troponin forms determined by gel filtration chromatography after acute myocardial infarction. *Clinical chemistry* 2010 Jun;56(6):952-8 (full text)
- [56] Fahie-Wilson MN, Carmichael DJ, Delaney MP et al. Cardiac troponin T circulates in the free, intact form in patients with kidney failure. *Clinical chemistry* 2006 Mar;52(3):414-20 (full text)
- [57] Ziebig R, Lun A, Hocher B et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clinical chemistry* 2003 Jul;49(7):1191-3 (full text)
- [58] Keddiss MT, El-Zoghby ZM, El Ters M et al. Cardiac troponin T before and after kidney transplantation: determinants and implications for posttransplant survival. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013 Feb;13(2):406-14 (full text)
- [59] Wu AH, Feng YJ, Roper L et al. Cardiac troponins T and I before and after renal transplantation. *Clinical chemistry* 1997 Feb;43(2):411-2
- [60] McNeil AR Implications of a rapid decrease in serum Troponin T levels after renal transplantation. *Australian and New Zealand journal of medicine* 2000 Oct;30(5):638-9
- [61] Möckel M, Schindler R, Knorr L et al. Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999 Jun;14(6):1489-95 (full text)
- [62] Farkouh ME, Robbins MJ, Zafar MU et al. Association between troponin I levels and mortality in stable hemodialysis patients. *The American journal of medicine* 2003 Feb 15;114(3):224-6
- [63] Tun A, Khan IA, Win MT et al. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase-MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. *Cardiology* 1998;90(4):280-5
- [64] Dasselaar JJ, Slart RH, Knip M et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Feb;24(2):604-10 (full text)
- [65] McIntyre CW, Burton JO, Selby NM et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Jan;3(1):19-26 (full text)
- [66] Assa S, Hummel YM, Voors AA et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction: prevalence, patient and dialysis treatment-related factors, and prognostic significance. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Oct;7(10):1615-23 (full text)
- [67] Sharma R, Gaze DC, Pellerin D et al. Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. *Heart (British Cardiac Society)* 2006 Jun;92(6):804-9
- [68] deFilippi CR, Thorn EM, Aggarwal M et al. Frequency and cause of cardiac troponin T elevation in chronic hemodialysis patients from study of cardiovascular magnetic resonance. *The American journal of cardiology* 2007 Sep 1;100(5):885-9
- [69] Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT et al. Troponin T is an independent predictor of mortality in renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Mar;23(3):1019-25 (full text)
- [70] Arroyo D, Quiroga B, Panizo N et al. High-sensitivity troponin T levels in kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings* 2012 Nov;44(9):2545-7
- [71] D'Marco L, Bellasi A, Raggi P et al. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease: state of current research and clinical applicability. *Disease markers* 2015;2015:586569 (full text)