

Ύψηλή τροπονίνη: αίτια, μηχανισμοί αύξησης και κλινική αξία

Ιωάννης Α. Λακουμέντας

Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Άθανάσιος Δ. Σαπλαούρας

Εϊδικευόμενος, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Ευανθία Ν. Παπᾶ

Άναισθησιολόγος - Έντατικολόγος, Μ.Ε.Θ., Γ.Ν.Α. "Λαϊκὸ"

Άντώνης Μ. Σιδέρης

Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Οί τροπονίνες είναι ρυθμιστές σύσπασης τῶν μυῶν. Βρίσκονται τόσο στοὺς καρδιακούς ὅσο καὶ στοὺς σκελετικούς μύες. Ὅμως κωδικοποιούνται ἀπὸ διαφορετικὰ γονίδια στοὺς προηγούμενους ἰστούς καὶ ἔχουν διαφορετικὴ ἀλληλουχία ἀμινοξέων. Αὐτὸ ἐπέτρεψε τὴν παραγωγή ἀντισωμάτων εἰδικῶν ἔναντι στίς καρδιακὲς μορφές (cTnI καὶ cTnT) καὶ τὴν ἀνακάλυψη ποσοτικῶν καὶ ποιοτικῶν μεθόδων γιὰ τὸν ὑπολογισμό τῶν ἐπιπέδων τους.

Οἱ τροπονίνες I, T καὶ C (σύμπλεγμα τροπονίνης) εἶναι συστατικὰ τῆς συσταλτικῆς συσκευῆς τῶν μυοκαρδιακῶν κυττάρων, ἀλλὰ θεωρεῖται ὅτι καὶ μικρὲς ποσότητες ἐλεύθερων τροπονινῶν I καὶ T ὑπάρχουν στὸ κυτταρόπλασμα σὰν πρῶμῃ ἐλεύθερη δεξαμενὴ. Τὸ σύμπλεγμα τῆς τροπονίνης ἀποτελεῖται ἀπὸ τρεῖς ὑποομάδες ρυθμιστικῶν πρωτεϊνῶν, ποὺ ἐνώνονται μὲ τὰ ἰνίδια ἀκτίνης καὶ τὴν τροπομυοσίνη. Ἡ αὐξηση τοῦ ἀσβεστίου στὸ κυτοσόλιο ἐπιφέρει ἐνεργοποίηση καταρχὴν τῆς τροπονίνης C, ποὺ στὴ συνέχεια ἀλληλεπιδρᾷ μὲ τὶς τροπονίνες I καὶ T, ὁδηγεῖ σὲ ἀναστολὴ τῆς τροπομυοσίνης στὴν ἀκτίνη καὶ τελικὰ γεφυρώνει τὴν ἀκτίνη μὲ τὴν μυοσίνη καὶ καταλήγει σὲ σύσπαση. Οἱ καρδιακὲς τροπονίνες (cTn) εἶναι βιοδείκτες ἐκλογῆς γιὰ τὴ διάγνωση μυοκαρδιακῆς βλάβης/νέκρωσης. Ὅμως δὲν εἶναι εἰδικοί

δείκτες τῆς αἰτιολογίας τῆς μυοκαρδιακῆς βλάβης - νέκρωσης, ἐνῶ οἱ αὐξημένες τιμές, ἀνεξάρτητα αἰτίας, συσχετίζονται μὲ ἀνεπιθύμητα κλινικὰ συμβάματα. Οἱ συμβατικὲς καρδιακὲς τροπονίνες T καὶ I (cTnT, cTnI) μποροῦν νὰ μετρήσουν μόνο μεγάλες αὐξήσεις τῆς τροπονίνης, ποὺ ἀντανაკλοῦν μυοκαρδιακὴ νέκρωση (cut-off value >99th ἑκατοστηαία θέση τῆς καμπύλης τῶν φυσιολογικῶν τιμῶν). Οἱ ὑψηλῆς εὐαισθησίας τροπονίνες (hs-cTn) ἀνιχνεύουν μικρότερη ἔκταση μυοκαρδιακῆς βλάβης, ἐκφράζονται σὲ ng/L (=pg/ml), ἔχουν ὡς ἀνώτερο φυσιολογικὸ ὄριο τὸ 99^o ἑκατοστημόριο καμπύλης φυσιολογικῶν τιμῶν, ποὺ εἶναι τὸ συνιστώμενο URL (upper reference limit) καὶ τὸ ὁποῖο εἶναι διαφορετικὸ ἀνάλογα μὲ τὴν κατασκευαστικὴ Ἑταιρεία (π.χ. 14 pg/ml γιὰ τὴν hs-cTnT). Ἔτσι, τὰ πλεονεκτήματά τους ἔναντι τῆς συμβατικῆς μεθόδου εἶναι ἡ πρῶμῃ ἀνίχνευση μυοκαρδιακῆς κυτταρικῆς νέκρωσης (περίπου 2 ὥρες μετὰ τὴν ἔναρξη τοῦ πόνου), ἡ ἐπίτευξη ἀξιοπιστίας CV ≤10% στὸ 99^o ἑκατοστημόριο τοῦ πληθυσμοῦ ἀναφορᾶς καὶ ἡ αὐξημένη εὐαισθησία μὲ τὸ κόστος τῆς χαμηλῆς εἰδικότητος στὴ διάγνωση τοῦ ὀξέος ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου μὲ μιὰ μέτρηση. Ἡ αὐξηση τῆς τροπονίνης μπορεῖ νὰ εἶναι ἰσχυαμικῆς (ὄξυ ἔμφραγμα μυοκαρδίου) καὶ μὴ ἰσχυαμικῆς αἰτιολογίας.

Ίσχαιμική αύξηση τροπονίνης (όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου)

Στην ισχαιμική νέκρωση των μυϊκών κυττάρων χάνεται η ακεραιότητα της μεμβράνης του σαρκελήμιματος, και τὰ ένδοκυττάρια μακρομόρια αρχίζουν να διαχέονται στον καρδιακό διάμεσο ιστό και τελικά στην κυκλοφορία. Η κυτταροπλασματική τροπονίνη έλευθερώνεται πρώτη, ακολουθούμενη από παρατεταμένη άπελευθέρωση της τροπονίνης του συμπλέγματος από την κατάρρευση και/ή καταστροφή της συσπαστικής συσκευής, που μπορεί να διαρκέσει πολλές ήμέρες.

Η μεγαλύτερη άξία της τροπονίνης παραμένει στη διάγνωση του έμφράγματος. Το όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου όρίζεται από δυναμικές άλλαγές (αύξηση ή πτώση) της τροπονίνης σε συνδυασμό με κλινικές ένδειξεις όξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Στις τελευταίες περιλαμβάνεται τουλάχιστον ένα από τὰ ακόλουθα: ισχαιμικός πόνος ή ισχαιμικό ΗΚΓράφημα (άλλαγές ST-T ή νεοεμφανιζόμενο LBBB ή ανάπτυξη παθολογικών κυμάτων Q) ή άπεικονιστική ισχαιμική διαταραχή (νέα άπώλεια βίωσιμου μυοκαρδιακού ιστού ή νέα τμηματική διαταραχή κινητικότητας τοιχώματος) ή άνίχνευση ένδοστεφανιαίου θρόμβου στη στεφανιογραφία ή στη νεκροψία. Ο όρισμός του έμφράγματος βασίζεται στην αύξηση ή/και στην πτώση των τροπονινών, έτσι άπαιτεί τουλάχιστον 2 μετρήσεις με τὸ λιγότερο 2 δείγματα αίματος - ένα στην προσέλευση και ένα άργότερα. Οι άλλαγές στα έπίπεδα των τροπονινών μπορεί να είναι άπόλυτες, που εκφράζονται σε ng/L, ή σχετικές, που εκφράζονται σε έκατοστιαία αναλογία (%). Τὰ μεσοδιαστήματα λήψης της τροπονίνης είναι οί 3-6 ώρες για την συμβατική cTn και οί 3 ώρες για την hc-cTn (ESC guidelines 2012).

Τὸ όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου διακρίνεται σε 5 τύπους:

Τύπος 1 (όξυ στεφανιαίο σύνδρομο): μυοκαρδιακή νέκρωση από ρήξη άθηρωματικής πλάκας και σχηματισμό θρόμβου.

Τύπος 2: μυοκαρδιακή νέκρωση από διαταραχή του ίσοζυγίου (mismatch) προσφοράς και άπαιτήσεων του μυοκαρδίου σε όξυγόνο.

Τύπος 3: αίφνιδιος καρδιακός θάνατος με προηγθέντα ισχαιμικά συμπτώματα.

Τύπος 4: μυοκαρδιακή νέκρωση μετά άγγει-

οπλαστική στεφανιαίων άρτηριών ή θρόμβωση stent.

Τύπος 5: μυοκαρδιακή νέκρωση μετά έγχείρηση ή άορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

Τροπονίνη και τύπου 1 όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ACS)

Η αύξημένη τροπονίνη δίνει πληροφορίες για τή διάγνωση, τήν πρόγνωση και τή θεραπεία του συνδρόμου. Σε έμφανές STEMI (όξυ έμφραγμα μυοκαρδίου με άνάσπαση του διαστήματος ST), με κλινικά και ΗΚΓραφικά κριτήρια, δέν πρέπει να άναμένεται ούτε μιá τιμή τροπονίνης για θεραπευτικές παρεμβάσεις, αλλά ν' ακολουθεί άμεση έπαναμίατωση. Σε NSTEMI (όξυ έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς άνάσπαση του διαστήματος ST), ή έρμηγεία της αύξημένης τροπονίνης πρέπει να γίνεται πάντα σε συνδυασμό με τήν κλινική εικόνα-πιθανότητα ύπαρξης της νόσου πριν τή διενέργεια της εξέτασης (pre-test probability) και τις δυναμικές άλλαγές της τροπονίνης σε διαδοχικά δείγματα αίματος. Η pre-test probability του όξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ACS) έξαρτάται από τήν ήλικία, τὸ φύλο, τὸς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο ή τὸ γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, τήν ποιότητα των συμπτωμάτων, τις ΗΚΓραφικές ισχαιμικές άλλαγές και τις ήχοκαρδιογραφικές τοιχωματικές διαταραχές κινητικότητας.

Υπάρχουν άλγόριθμοι πρώιμης έπιβεβαίωσης (rule-in) ή άποκλεισμού (rule-out) όξέος στεφανιαίου συνδρόμου χωρίς άνάσπαση του διαστήματος ST, με τή βοήθεια έπαναληπτικών μετρήσεων τροπονινών στη 1 ή στις 3 ώρες από τήν άρχική μέτρηση. Άξιολογούνται συγκεκριμένες ποσοστιαίες ή άπόλυτες μεταβολές. Τὸ 2ο δείγμα hs-cTnI στις 3 ώρες αύξάνει τήν ευαισθησία στη διάγνωση από τὸ 82,3% στην είσοδο στο 98,2% και τήν άρνητική προγνωστική άξία από τὸ 94,7% στο 99,4% (ESC 2015 guidelines). Μιá μόνο φυσιολογική τιμή τροπονίνης άρκεί για έπιστροφή του άσθενή στο σπίτι σε διάρκεια πόνου πάνω από 6 ώρες, που έχει άποδράμει στο τμήμα έπειγόντων περιστατικών, άπουσία άλλης αίτίας εισαγωγής και GRACE score <140. Αντίθετα, χρειάζεται και τρίτη τιμή τροπονίνης σε ίσχυρη κλινική ύποψία της νόσου ή ύποτροπή του πόνου, άκόμα και σε φυσιολογική δεύτερη τιμή.

Σε NSTEMI ή θετική τροπονίνη αποτελεί ένα σπουδαίο στοιχείο του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου για συμβάματα (θάνατο ή επανέμφραγμα) και θα πρέπει να οδηγεί τον ασθενή στο αιμοδυναμικό εργαστήριο εντός 24 ωρών.

Τροπονίνη και τύπου 2 όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η χαρακτηριστική κινητική της τροπονίνης, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα ισχαιμίας, πιστοποιεί το τύπου 2 όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στο οποίο δεν υπάρχει ρήξη άθηρωματικής πλάκας και σχηματισμός θρόμβου, αλλά mismatch προσφοράς και απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε όξυγόνο. Έδώ δεν απαιτείται αντιϊσχαιμική-αντιθρομβωτική άγωγή και ταχεία επαναμιάτωση, αλλά διόρθωση της βασικής υποκείμενης αιτίας.

Τροπονίνη και τύπου 3 όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου (αίφνιδιος θάνατος)

Το μόνο όξυ έμφραγμα μυοκαρδίου που δεν απαιτεί καταγραφή δυναμικής αλλαγής τροπονίνης για τη διάγνωσή του (δεν είναι έφικτη ή μέτρηση, διότι προηγείται ο αίφνιδιος θάνατος).

Τροπονίνη και τύπου 4 όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου (META PCI)

Αξιολογείται για τη διάγνωση έμφράγματος, αύξηση τροπονίνης >5πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, εντός 48 ωρών από τη διαδικασία (με φυσιολογικές τιμές πριν) και συμπτώματα ισχαιμίας ή νέο ισχαιμικό ΗΚΓγράφημα ή έπιβεβαιωμένες έπιπλοκές κατά τη διάρκεια της PCI. Όστοςο σε αύξημένες τιμές (σταθερές ή πτωτικές) πριν τη διαδικασία αξιολογείται αύξηση >20% από τα προηγούμενα επίπεδα με συνυπάρχοντα κλινικά κριτήρια.

Τροπονίνη και τύπου 5 όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου (META CABG)

Αξιολογείται για τη διάγνωση έμφράγματος, αύξηση τροπονίνης >10πλάσιο του άνωτερου έπιτρεπτού όριου, με φυσιολογικές τιμές πριν την διαδικασία και ισχαιμικό ΗΚΓγράφημα (νέα κύματα Q) ή άγγειογραφικά άποφραγμένο μόςχευμα ή νέα άπόφραξη γηγενούς άγγείου ή, άπεικονιστικά, νέα άπώλεια βίώσιμου μυοκαρδίου (guidelines 2012).

Μή ισχαιμική αύξηση τροπονίνης

Καταγράφεται σε μυοκαρδιακή βλάβη (myocardial injury). Η μυοκαρδιακή βλάβη προσδι-

ορίζεται από αύξηση εύαισθητων και ειδικών μυοκαρδιακών βιοδεικτών, όπως της καρδιακής τροπονίνης και της κρεατινικής κινάσης CKMB. Διακρίνεται σε όξεία και χρόνια.

Η όξεία μυοκαρδιακή βλάβη προκαλείται από ποικίλες δομικές καρδιακές και μη καρδιακές νόσους και όρίζεται ως όξεία, δυναμική αλλαγή τιμής τροπονίνης σε διαδοχικές μετρήσεις (άνοδος ή πτώση $\geq 20\%$ σε 3-6 ώρες από την άρχική μέτρηση), άπουσία συμπτωμάτων και σημείων έμφανους μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η χρόνια μυοκαρδιακή βλάβη έπίσης προκαλείται από ποικίλες δομικές καρδιακές και μη καρδιακές νόσους και χαρακτηρίζεται από σταθερά αύξημένη τιμή τροπονίνης σε διαδοχικές μετρήσεις, άπουσία συμπτωμάτων και σημείων έμφανους μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Στους μηχανισμούς άπελευθέρωσης τροπονινών, σε μυοκαρδιακή βλάβη, περιλαμβάνονται ή αύξημένη φυσιολογική κυτταρική άντικατάσταση, ή άπόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, ή παροδική αύξηση της διαπερατότητας του κυτταρικού τοιχώματος στις τροπονίνες, ή κυτταρική άπελευθέρωση προϊόντων άποδομής τροπονινών και ή νέκρωση των μυοκυττάρων.

Τροπονίνη και καρδιακή άνεπάρκεια

Η αύξημένη τροπονίνη έχει προγνωστική άξία συμβαμάτων καρδιακής - συνολικής θνητότητας και εισαγωγών άπορρύθμισης καρδιακής άνεπάρκειας, αλλά είναι πτωχός δείκτης διάκρισης της αίτιολογίας της καρδιακής άνεπάρκειας (ισχαιμική - μη ισχαιμική) και της προόδου της νόσου. Άποδίδεται σε όξυ και χρόνια μυοκαρδιακό stress, χρόνια υποκλινική-ύπενδοκαρδιακή ισχαιμία, άμεση βλάβη μυοκαρδιακών κυττάρων, αύξημένη άπόπτωση και αύξημένο μυοκαρδιακό turnover στα πλαίσια της προοδευτικής μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Μόνη ή αύξηση της τροπονίνης, σε καρδιακή άνεπάρκεια, δεν είναι έπαρκής για να έπιβεβαιώσει την αίτιολογία της αύξησης, δηλαδή, εάν είναι άποτέλεσμα όξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή όφείλεται στη χρόνια καρδιακή άνεπάρκεια. Γι' αυτό σε άσθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο και καρδιακή άνεπάρκεια, που ήσαν προηγουμένως σταθεροποιημένοι, ή σε άσθενείς με νέας έναρξης καρδιακή άνεπάρκεια, που παρουσιάζονται με αύξημένα επίπεδα

τροπονίνης, είναι χρήσιμη ή περαιτέρω εκτίμηση για άποφρακτική στεφανιαία νόσο ή όξεια ρήξη πλάκας με λειτουργική δοκιμασία ή στεφανιογραφία.

Τροπονίνη και πνευμονική έμβολή

Παρουσιάζει μιὰ μέση συχνότητα αύξησης τροπονίνης περίπου 39% (από μεταανάλυση 20 μελετών). Συσχετίζεται με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (πρώιμος δείκτης) και ανεπιθύμητα συμβάματα, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Δεν συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας για διάγνωση - έπιβεβαίωση πνευμονικής έμβολής. Έχει ύψηλή άρνητική προγνωστική άξια ενδονοσοκομειακού θανάτου σε φυσιολογικές τιμές και αίμοδυναμική σταθερότητα (δεν χρειάζεται έπιθετική θεραπεία με θρομβόλυση).

Τροπονίνη και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Ποσοστά αύξημένων έπίπεδων σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (μεταανάλυση 2005): τροπονίνη T 12-66% και τροπονίνη I 0,4-38%. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός αύξημένων έπίπεδων τροπονίνης, σε ποικίλου βαθμού χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, παραμένει άμφισβητούμενος και δεν προκαλείται αποκλειστικά από τη μειωμένη νεφρική κάθαρση και τα διασπώμενα μικρά κομμάτια της τροπονίνης T, που άνιχνεύονται στον όρό.

Όμως ύπάρχει ξεκάθαρη σημαντική συσχέτιση αύξημένης τροπονίνης T με την όλική θνητότητα και την καρδιακή θνητότητα. Συνιστάται ή μέτρησή της για τη διάγνωση όξέος έμφράγματος μυοκαρδίου σε όλους τους άσθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ανεξάρτητα με τη βαρύτητα της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας), που έχουν συμπτώματα ή ΗΚΓγραφικές ένδειξεις ίσχαμίας. Άξιολογείται ή αύξηση $\geq 20\%$ στις 6-9 ώρες μετά την προσέλευση, σε άσθενείς που έχουν χρονίως αύξημένα έπίπεδα.

Έπιπλέον οί αύξημένες τιμές μπορούν να βοηθήσουν σε διαστρωμάτωση κινδύνου και παρέχουν baseline τιμές για σύγκριση, όταν ύπάρξει όξεία κλινική κατάσταση.

Τροπονίνη και σήψη

Αύξάνεται περίπου στο 62% των άσθενών με σήψη, σηπτικό shock, σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους άπάντησης. Πιθανότερος μηχανισμός αύξησης είναι ή εμφάνιση μυοκαρδια-

κής δυσλειτουργίας της άριστερης κοιλίας, που άνευρίσκεται περίπου στο 50% των άσθενών με σήψη-σηπτικό shock. Η αύξηση είναι ήπια, ενώ δεν ύπάρχει συσχέτιση με προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Η αύξημένη τροπονίνη είναι δείκτης πτωχής λειτουργίας της άριστερης κοιλίας, με άμφίβολη σημασία στη διαστρωμάτωση κινδύνου και συσχέτιση με τη θνητότητα. Έτσι δεν συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας στη σήψη.

Τροπονίνη και χημειοθεραπευτικά

Τα χημειοθεραπευτικά (άνθρακνκλίνες, κυκλοφωσφαμίδη, παράγοντες πλατίνας) προκαλούν πρώιμη παροδική καρδιακή συστολική δυσλειτουργία, μόνιμη καρδιακή συστολική δυσλειτουργία, διαστολική δυσλειτουργία και άρρυθμίες. Η αύξημένη τροπονίνη είναι δείκτης άνιχνευσης καρδιακής τοξικότητας-βλάβης μετά από χημειοθεραπεία. Η αύξηση της τροπονίνης, σε όποιοδήποτε έπίπεδο και όποιοδήποτε στάδιο θεραπείας, συσχετίζεται με αύξημένο κίνδυνο συστολικής δυσλειτουργίας της άριστερης κοιλίας και θανάτου. Έτσι, σε μεγάλη μελέτη, ή χορήγηση έναλαπρίλης για 1 έτος, σε αύξηση τροπονίνης 72 ώρες μετά ύψηλή δόση χημειοθεραπείας, μείωσε δραματικά τον κίνδυνο άνάπτυξης συστολικής δυσλειτουργίας της άριστερης κοιλίας.

Τροπονίνη και μυοκαρδίτιδα

Η αύξημένη τροπονίνη βρέθηκε να έχει ρόλο στον προσδιορισμό της χρονικής έναρξης της νόσου - συνήθως παρουσιάζεται σε χρόνο ≤ 1 μήνα από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου. Σε μυοπερικαρδίτιδα αύξάνεται συνηθέστερα στην ιδιοπαθή μορφή της και δεν συσχετίζεται με την κλινική έκβαση (ύποτροπές, έπιπωματισμός, συμπίεση, κοιλιακή δυσλειτουργία).

Τροπονίνη και ένδοεγκεφαλική αίμορραγία

Πιθανότερα άφορά σε νευροκαρδιογενή βλάβη, που άποδίδεται σε ύπέμετρη συμπαθητική διέγερση και έκκριση κατεχολαμινών (τύπου μυοκαρδιοπάθειας takotsubo, συχνά άναστρέψιμης). Παρ' όλα αυτά, σε άσθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο πρέπει να αποκλειστεί τó όξυ έμφραγμα μυοκαρδίου.

Τροπονίνη και ίσχαμικό άγγειακό έγκεφαλικό έπεισόδιο (ΑΕΕ)

Ύπάρχει ή κατεχολαμινική ύπόθεση, αλλά

δεδομένης της συνύπαρξης συχνότερα στεφανιαίας νόσου, λόγω των κοινών παραγόντων κινδύνου, πρέπει να αποκλειστεί το όξι έμφραγμα μυοκαρδίου. Έλεγχος των ασθενών με θετική τροπονίνη για στεφανιαία νόσο μπορεί να γίνει με μη έπεμβατική λειτουργική δοκιμασία, όταν ανακάμψουν από το ΑΕΕ ή με επείγουσα στεφανιογραφία, όταν υπάρχουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα συνεχιζόμενης ισχαιμίας και ή νευρολογική κατάσταση τό έπιτρέπει.

Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση αύξημένης τροπονίνης με μικρή αύξηση της θνητότητας και μεγαλύτερη αναπηρία.

Τροπονίνη και ραβδομύλωση

Πιστεύεται ότι οι αύξημένες, νέας γενιάς τροπονίνες αντανακλούν μυοκαρδιακή προσβολή-βλάβη, ανεξάρτητη της μαζικής σκελετικής - μυϊκής νέκρωσης και της συνολικής CK (άπουσία νεφρικής ανεπάρκειας).

Αν ή αύξηση συνοδεύεται από ΗΚΓ/echo διαταραχές, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Τροπονίνη και υπέρμετρη άσκηση (extreme exercise)

Ήπια αύξηση τροπονίνης σε διάφορα ποσοστά, που αποκαθίσταται στις 48 ώρες, δεν συσχετίζεται με καρδιακά συμβάματα στον 1ο χρόνο (έξαιρέθηκαν στις μελέτες ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, καρδιακά συμπτώματα ή παράγοντες κινδύνου). Υπάρχει συσχέτιση των επιπέδων με προπόνηση, φυσική κατάσταση, τύπο και διάρκεια της άσκησης. Γενικά δεν συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας μετά την άσκηση, άπουσία ύπτων συμπτωμάτων για στεφανιαία νόσο.

Τροπονίνη και άορτικός διαχωρισμός

Αν και σπάνια ο διαχωρισμός περιλαμβάνει τα στόμια των στεφανιαίων αρτηριών, πιστεύεται ότι ή αύξηση της τροπονίνης (περίπου στο 24% σε μιá μελέτη με διαχωρισμό Τύπου Α) όφείλεται στο αίμοδυναμικό stress και στην άστάθεια.

Τροπονίνη και έξωκαρδιακή επέμβαση

Αύξημένη τροπονίνη τις πρώτες ήμέρες, μετεγχειρητικά, συσχετίστηκε με αύξημένη, μακροπρόθεσμη, συνολική θνητότητα, καρδιαγγειακή θνητότητα και καρδιαγγειακά συμβάματα (6 μήνες, 1 και 4 έτη). Η συσχέτιση ύπηρχε ανεξάρτητα από ύπαρξη μυοκαρδιακής βλάβης (άπου-

σία ισχαιμικών συμπτωμάτων και ΗΚΓραφικών άλλαγών - κατεχολαμινική προσβολή) ή τυπικού όξέος έμφράγματος μυοκαρδίου.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για άλλαγές στη θεραπεία με βάση την ύψηλή τροπονίνη και έτσι δεν συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας σε άσυμπτωματικούς ασθενείς χωρίς ΗΚΓραφικές ισχαιμικές άλλαγές ή αίμοδυναμική άστάθεια.

Τροπονίνη και χρόνια άποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Δύσκολη ή έρμηνεία της αύξημένης τροπονίνης σε ΧΑΠ. Είναι άρκετοι οι κοινοί παράγοντες κινδύνου σε ΧΑΠ και στεφανιαία νόσο. Πιθανοί μηχανισμοί αύξησης είναι ή ύποξαιμία και/ή άναπνευστική όξέωση, που μπορούν να έπάγουν δευτεροπαθώς μυοκαρδιακή ισχαιμία, άλλα και ή δευτεροπαθής πνευμονική ύπέρταση, που προκαλεί ύπερτροφία/διάταση της δεξιάς κοιλίας και ύπενδοκάρδια ισχαιμία αυτής μέσω αύξημένων άναγκών. Μελέτες έχουν δείξει αύξημένη ένδοσοκομειακή και έντος 2 έτών θνητότητα σε έξαρση ΧΑΠ και αύξημένη τροπονίνη.

Τροπονίνη και σακχαρώδης διαβήτης

Διαβητική κετοξέωση σε ΣΔ τύπου Ι συνοδεύεται από ήπια αύξηση τροπονίνης Ι (περίπου 12% πάνω άπ' τα φυσιολογικά όρια) σε ποσοστό 10%. Έπανερχεται σε φυσιολογικά έπίπεδα έντος 24 ώρων άπό την έναρξη θεραπείας (διαφορετική κινητική άπό όξι έμφραγμα).

Σε άναδρομική μελέτη ασθενών με τα προηγούμενα χαρακτηριστικά και χωρίς όξι στεφανιαίο σύνδρομο, ή αύξημένη τροπονίνη ήταν ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας στα 2 έτη, ξεχωρα άπό βαρύτητα διαβητικής κετοξέωσης και ύποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο.

Τροπονίνη και stress cardiomyopathy (takotsubo)

Όφείλεται σε έκδηλη συμπαθητική διέγερση. Υπάρχει ήπιότερη αύξηση τροπονίνης, σε σύγκριση με έμφράγματα άνάλογης ΗΚΓραφικής και echo έκτασης. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ή τροπονίνη επανερχεται στο φυσιολογικό σε 3-4 ήμέρες και ή άριστερή κοιλία επανακάμπτει πλήρως σε ήμέρες ή έβδομάδες.

Τροπονίνη και θεραπείες άρρυθμιών

Έμφύτευση ήλεκτροδίων βηματοδότη ή άπι-

νιδωτή προκαλεί μικρή αύξηση τροπονίνης από μηχανικό τραύμα. Πολλαπλές έκφορτίσεις άπινιδωτή προκαλούν αύξηση τροπονίνης στο 40-90% των περιπτώσεων, χωρίς αυτή να συσχετίζεται με μελλοντικά συμβάματα. Προγραμματισμένη καρδιομετατροπή υπερκοιλιακών άρρυθμιών παρουσιάζει, σπάνια, σημαντική αύξηση τροπονίνης μετά 6 έως 24 ώρες.

Αύξηση τροπονίνης μετά ablation διαπιστώνεται στο 54 έως 100% των περιπτώσεων εντός 24 ωρών, με την συχνότητα και το εύρος της αύξησης να είναι ανάλογο με το επίπεδο της χορηγούμενης ενέργειας, τη διάρκεια της εφαρμογής και πιθανώς την ένδοκαρδιακή εντόπιση της θεραπείας. Η αύξηση είναι άναμενόμενη, δεν σχετίζεται με επιπλοκές και δεν αντιπροσωπεύει πρόσθετο καρδιακό σύμβαμα.

Σε καρδιοαναπνευστική άναζωογόνηση χωρίς χρήση ρεύματος (άπουσία προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, μείζονος τραύματος θώρακα ή σηπτικού shock), καταγράφεται αύξηση της τροπονίνης, που επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια εντός 30 ωρών από την άνάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (διαφοροδιάγνωση από όξιν έμφραγμα). Οφείλεται στη διακοπή της συστηματικής κυκλοφορίας και στις προσπάθειες άνάνηψης.

Τροπονίνη και κύηση

Αύξημένη τροπονίνη συσχετίστηκε με μυοκαρδιοπάθεια της κύησης και έπίμονη δυσλειτουργία της άριστερης κοιλίας έπι της νόσου.

Τροπονίνη και καρδιακοί όγκοι

Η αύξηση της τροπονίνης οφείλεται σε άμεση διήθηση της καρδιάς (π.χ. Ca λάρυγγα), έμβολή στεφανιαίων άγγείων από συστατικά του όγκου ή/και θρομβωτικό ύλικό (π.χ. μύξωμα) ή ύπερηχητική κατάσταση με έπακόλουθο θρόμβωση/ίσαχμία στεφανιαίων (π.χ. λέμφωμα).

Τά δεδομένα είναι άνεπαρκή για συσχέτιση τροπονίνης με διαγνωστικές και θεραπευτικές άποφάσεις.

Τροπονίνη και καρδιακή μεταμόσχευση

Η αύξημένη τροπονίνη τους πρώτους 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση δεν προβλέπουν νόσο μοσχευμάτων ή έπακόλουθη άγγειοπάθεια στεφανιαίων, άλλα συσχετίζονται με τον χρόνο καρδιοπληγίας και/ή την ίσαχμική περίοδο.

Σε άλλες μελέτες ή αύξημένη τροπονίνη πέραν των 1 έως 3 μηνών συσχετίστηκε με αύξημένη έπίπτωση νόσου μοσχευμάτων, άλλα τά δεδομένα είναι άνεπαρκή για να συστήσουν άντικατάσταση της στεφανιογραφίας ή άλλης δοκιμασίας ίσαχμίας με την τροπονίνη.

Βιβλιογραφία

1. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. Haaf P. et al. *Circulation*. 2012; 126: 31-40.
2. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. Newby LK. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 11; 60(23): 2427-63.
3. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. Omland T. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 26; 61(12): 1240-9.
4. High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice. Mair J. *World J Cardiol*. 2014 April 26; 6(4): 175-182.
5. Prognostic comparison of different sensitivity cardiac troponin assays in stable heart failure. Justin L. et al. *Am J Med*. 2015 March; 128(3): 276-282.
6. High-sensitivity cardiac troponin assays: Answers to frequently asked questions. Chenevier-Gobeaux C. et al. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Feb; 108(2): 132-149.
7. 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). Roffi M. et al. *European Heart Journal*. 2016 Jan; 37(3): 267-315.
8. A comparison of prognostic value of the levels of pro BNP and troponin T in patients with acute coronary syndrome (ACS). Vogiatzis I. et al. *Med Arch* 2016 Jul 27; 70(4): 269-273.