- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

Rassegne

Meccanismo del rilascio delle troponine e del CK-MB durante procedure interventistiche percutanee

Annalisa Mongiardo, Alessandro Ferraro, Roberto Ceravolo, Giuseppina Mascaro, Antonio Curcio, Esther Campopiano, Ciro Indolfi

U.O. di Cardiologia Interventistica, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

Key words:
Cardiac enzymes; Coronary angioplasty; Stent; Troponins.

Cardiac troponins are highly sensitive and specific markers of early detection of myocardial injury. The incidence of cardiac troponin increase is of 5-40% after percutaneous coronary interventions and is significantly higher in patients undergoing stenting than in patients with balloon angioplasty only.

Four mechanisms are responsible for myocardial necrosis during coronary angioplasty: 1) distal embolization of small fragments of the atherosclerotic plaque; 2) side branch occlusion; 3) intimal dissection, and 4) temporary vessel occlusion.

The multiple and/or complex lesions, the diabetic status and plaque instability increase the probability of troponin elevation during coronary angioplasty. Moreover, the long time needed for interventional as well as atherectomy procedures may induce myocardial necrosis.

In conclusion, after successful percutaneous coronary interventions, minor elevation of troponin may occur. In this setting cardiac troponin I is a highly specific marker of myocardial injury.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (3): 270-274)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 3 dicembre 2001; accettato il 20 dicembre 2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Ciro Indolfi

U.O. di Cardiologia Interventistica
Università degli Studi "Magna Graecia"
A.O. Policlinico "Mater Domini"
Via T. Campanella, 115
88100 Catanzaro
E-mail: indolfi@unicz.it

In una percentuale variabile dal 5 al 30% dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PTCA) si assiste ad un'elevazione delle concentrazioni ematiche dell'isoforma MB dell'enzima creatinchinasi (CK-MB). Tale percentuale aumenta al 30-40% se si valuta, invece, la troponina, un marker di necrosi miocardica ancor più sensibile, in grado di rilevare la presenza di un solo grammo di tessuto necrotico (Tabb. I e II).

Il complesso delle troponine

La troponina è una proteina intracellulare che ha un ruolo essenziale nella regolazione calcio-dipendente della contrazione muscolare di tutti i vertebrati. È costituita da tre polipeptidi: le troponine T, I e C (la denominazione deriva dalle attività di: legame con la tropomiosina, inibizione e legame con il calcio). Le subunità I e C formano la testa globulare della proteina, mentre la T costituisce una lunga coda che, legandosi alla tropomiosina, permette il legame con i filamenti sottili di actina. La troponina I è legata all'actina e, in presenza delle altre due subunità, impedisce l'interazione di quest'ultima con la testa miosinica, inibendo così la contrazione muscolare, anche in presenza di ioni calcio. La troponina C, al contrario, allorquando è legata a quattro ioni calcio, toglie l'inibizione apportata dalle altre due subunità all'interazione tra i filamenti spessi di miosina e quelli sottili di actina. Infatti, nel muscolo a riposo, il legame della troponina I all'actina determina il posizionamento della tropomiosina in un sito, posto sullo stesso filamento actinico, che durante la contrazione dovrebbe essere occupato dalla testa miosinica. Quando la concentrazione intracellulare del calcio aumenta, la tropo-

Tabella I. Vantaggi delle troponine.

Il tradizionale marker di necrosi miocardica, la creatinchinasi e il suo isoenzima MB, ha bassa sensibilità e specificità mentre le troponine presentano indubbi vantaggi per le seguenti caratteristiche:
- essere presenti esclusivamente nei miocardiociti;
- essere rilasciate precocemente e in maniera direttamente proporzionale all'entità del danno durante necrosi miocardica;
- elevata concentrazione del marker (che persiste per un tempo sufficiente da consentire una buona finestra diagnostica);
- la sua misurazione è facile, rapida ed economica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

Tabella II. Creatinchinasi (CK) vs troponine.

Poiché il CK-MB è presente nel muscolo scheletrico, il valore di cut-off è settato alcune unità sopra il limite alto del range di riferimento (normali).

Poiché le troponine T ed I non sono dosabili nel soggetto normale, il valore di cut-off può essere identificato un poco al di sopra del livello di "noise" dell'assay.

Mentre il CK-MB aumenta da 10 a 20 volte sopra il limite massimo del range di riferimento le troponine aumentano più di 20 volte ("signal-to-noise" migliorato e possibilità di diagnosticare piccoli infarti).

Le troponine aumentano nelle 3 ore dopo l'inizio dei sintomi e rimangono elevate per 7-10 giorni (troponina I) o 10-14 giorni (troponina T).

nina C, cambiando la sua conformazione, fa sì che la subunità I abbandoni l'actina, permettendo così alle molecole di tropomiosina di cambiare posizione. Viene, in tal modo, favorito l'alloggiamento delle teste miosiniche sull'actina; queste, con la loro attività ATPasica, innescano il processo della contrazione muscolare.

Non appena l'apporto di ossigeno ai miocardiociti si riduce, come in caso di ischemia dovuta all'occlusione di un'arteria coronaria, diminuisce la fosforilazione ossidativa e quindi la produzione di ATP. Dopo circa 60 s il muscolo cardiaco cessa di contrarsi (tale fenomeno non è, però, irreversibile) e aumenta la glicolisi anaerobica, nonché la sintesi di ATP attraverso la reazione catalizzata dal CK. La diminuzione dell'ATP non blocca solo la contrazione dei miofilamenti, ma anche l'attività della pompa Na^+-K^+-ATPasica; ne deriva una diffusione di K^+ al di fuori della cellula e un accumulo di Na^+ all'interno della stessa. L'aumento del soluto intracellulare è accompagnato da un aumento iso-osmotico di acqua, con conseguente rigonfiamento cellulare. Tali alterazioni sono reversibili se il flusso ematico e, quindi, l'ossigenazione dei miocardiociti vengono ripristinati nell'arco di 30-40 min, altrimenti il danno diventa irreversibile. Allorquando ciò si verifica, si assiste ad un'intensa vacuolizzazione dei mitocondri, ad esteso danno delle membrane plasmatiche, a rigonfiamento dei mitocondri e, soprattutto se la zona ischemica viene riperfusa, ad un massivo ingresso di ioni calcio all'interno del miocardiocita. Attraverso le membrane divenute iperpermeabili, vi è una continua perdita di proteine, coenzimi e acidi ribonucleici. La caduta del pH (provocata dalla glicolisi anaerobica, dall'idrolisi degli esteri fosforici e dall'accumulo del lattato) danneggia la membrana dei lisosomi, con conseguente diffusione dei loro enzimi nel citoplasma e attivazione delle idrolasi acide (RNA-asi, DNA-asi, proteasi, fosfatasi, glucosidasi, catepsine) che provocano la digestione enzimatica dei componenti cellulari. Ne deriva che, in seguito alla morte dei miocardiociti, le strutture in essi contenute sono progressivamente degradate e vi è una consistente fuoriuscita di enzimi cellulari nello spazio extracellulare e, viceversa, entrata di macromolecole extracellulari nello spazio interstiziale delle cellule morte.

Quando aumentano le troponine?

La troponina aumenta quando i miociti vanno incontro a necrosi e perdono l'integrità della membrana plasmatica: ciò comporta una diffusione delle molecole del sarcoplasma nell'interstizio cardiaco e, quindi, nei vasi sanguigni e linfatici. È, quindi, ovvio che l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di proteine intracellulari come le troponine e il CK non può sussistere se non c'è necrosi cellulare, come in caso di ischemia prolungata. Se ne arguisce che l'incremento delle concentrazioni plasmatiche delle troponine o del CK dopo procedure interventistiche percutanee, può spiegarsi solo con un'ischemia prolungata che ha provocato la morte dei miocardiociti.

È stato ipotizzato che il meccanismo del rilascio enzimatico dopo PTCA potesse essere la severa ischemia senza che necessariamente ci fosse la necrosi[1,2]. Ricciardi et al.[3] hanno recentemente confutato tale teoria utilizzando la risonanza magnetica (MRI) con mezzo di contrasto. Tale metodica ha un'elevata sensibilità nel rilevare anche piccole zone di necrosi miocardica, evidenziabili come aree iperiflettenti. In questo studio 14 pazienti, che non avevano una storia o segni elettrocardiografici di infarto miocardico pregresso o in atto, furono sottoposti a PTCA con impianto di stent e ad una MRI entro 4 settimane dalla procedura. Il CK-MB veniva dosato immediatamente prima e dopo 4, 12 e 24 ore dalla procedura interventistica. In nessun paziente ci furono evidenze di embolizzazione distale, trombosi, occlusione acuta transitoria di un vaso, temporaneo "slow flow" o occlusione di un grosso ramo collaterale (diametro > 1.5 mm). A fine procedura, in tutti i pazienti si ottenne un ottimo risultato angiografico con flusso TIMI 3. In 9 dei 14 pazienti si osservò un'elevazione del CK-MB (cinque occlusioni intraprocedurali di un piccolo ramo collaterale di diametro ≤ 1.5 mm, una dissezione intimale risoltasi con impianto di stent e due modificazioni elettrocardiografiche transitorie ed autorisolventesi). Tutti i 9 pazienti con elevazione enzimatica presentarono una MRI positiva nei territori irrorati dal vaso trattato mediante PTCA; tale positività perdurava anche ai controlli dopo 3 e 12 mesi. Ciò ci permette di distinguere due diverse cause di necrosi miocardica: se nei primi 3 pazienti è stata la chiusura del ramo collaterale, negli altri 6 è stata l'embolizzazione distale di frammenti di placca e/o del trombo. In nessun paziente con CK-MB normale si registrò una MRI positiva. Dal momento che l'iperiflettenza alla MRI è patognomonica di danno cellulare irreversibile e, quindi, di necrosi, non

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

sembra verosimile che l'ischemia prolungata, causa di danno cellulare reversibile, possa essere responsabile del rialzo enzimatico dopo PTCA. Probabilmente la quantità di tessuto interessato dalla necrosi è così piccola (in media 2 g) da non poter essere rilevata con altre metodiche, se si considera che anche la scintigrafia miocardica è in grado di individuare aree necrotiche non più piccole di 10 g.

Ridefinizione del concetto di infarto miocardico

In passato vi era un consenso generale circa la definizione di infarto miocardico. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, infatti, definiva l'infarto miocardico come una sindrome clinica caratterizzata dalla presenza di due dei tre seguenti rilievi clinici: 1) sintomi tipici (ad esempio dolore toracico tipico); 2) aumento degli enzimi cardiaci; 3) alterazioni elettrocardiografiche tipiche, compresa la comparsa di onda Q. Le moderne tecniche di laboratorio sono altamente sensibili e permettono di rilevare infarti molto piccoli che, in passato, non sarebbero stati considerati tali.

Attualmente è possibile rilevare aree di necrosi miocardica del peso di 1 g; perciò, se noi accettiamo l'idea che ogni area di necrosi miocardica causata da ischemia è un infarto miocardico (come previsto dalle linee guida European Society of Cardiology/American College of Cardiology[4]), allora molti pazienti con angina pectoris o che effettuano procedure interventistiche percutanee oggi, potrebbero essere considerati pazienti con un piccolo infarto miocardico.

Questa nuova linea di pensiero, inoltre, potrebbe modificare profondamente il monitoraggio tradizionale dell'incidenza delle malattie e della frequenza degli eventi avversi.

I meccanismi che, durante una PTCA, possono provocare la perdita dell'integrità della membrana plasmatica sono sostanzialmente: embolizzazione distale di piccoli frammenti della placca aterosclerotica; occlusione di un ramo collaterale; dissezione intimale; chiusura temporanea di un vaso.

Il concetto dell'ostruzione microvascolare ad opera di emboli di origine piastrinica fu ipotizzato per la prima volta nel 1980[5]. Un vaso aterosclerotico[6] può trasformarsi da stabile in instabile se si verifica un'infiammazione della parete vasale, oppure in seguito a una manipolazione iatrogena intravascolare, quale si verifica durante PTCA. In entrambe le circostanze, c'è una distruzione del cappuccio fibroso della placca con conseguente esposizione degli elementi della matrice connettivale subendoteliale. Conseguentemente, tutti i costituenti della placca e della parete vascolare, come i lipidi, la matrice connettivale, le cellule endoteliali danneggiate, e infine, se presente, il trombo piastrinico possono embolizzare e provocare l'ostruzione dei piccoli vasi intramiocardici posti a valle. Questo fenomeno, insieme alla perdita dell'integrità e, quindi, della funzione endoteliale, al rilascio di amine vasoattive da parte delle piastrine attivate e all'aumentato tono vascolare, rappresenta il substrato dell'ostruzione microvascolare e dell'accrescimento del trombo piastrinico[7].

Fattori che influenzano l'aumento delle troponine dopo procedure interventistiche

Ovviamente la probabilità e l'entità dell'embolizzazione dipendono da molteplici fattori. In rapporto al substrato patologico, la diffusione della malattia (essendo maggiore in presenza di lesioni lunghe, complesse, e nelle patologie multivasali), il tipo di placca (soprattutto quelle soffici e friabili) e la presenza di trombo piastrinico sembrano essere i fattori più predisponenti allorquando si effettuano manipolazioni intrarteriose. La friabilità della placca è spesso dovuta all'infiammazione vasale concomitante; infatti, molti studi recenti hanno posto l'accento su come la prognosi a lungo termine venga fortemente influenzata da fattori quali l'elevazione delle concentrazioni della proteina C reattiva, del fattore di necrosi tumorale, delle interleuchine, delle molecole di adesione e di altri marker infiammatori[8-11]. Molto elevata è anche la percentuale di embolizzazione allorquando si effettua una procedura sui graft venosi, in quanto questi ultimi sono spesso sede di formazione di trombi.

Tra le patologie concomitanti, il diabete mellito rappresenta il primo fattore di rischio per l'embolizzazione. Questo perché la malattia aterosclerotica coronarica nei diabetici è più diffusa e severa; inoltre, in questi pazienti, il microcircolo è già diffusamente danneggiato, quindi i meccanismi adattativi che fisiologicamente vengono messi in atto durante un'embolizzazione con ostruzione microvascolare sono ridotti. Anche l'infiammazione sostenuta dall'insulina e dai prodotti della S-glicazione provocata dall'iperglicemia possono avere un ruolo nel rendere la placca più friabile.

Infine, un ruolo rilevante gioca anche il tipo di procedura interventistica che si effettua: ovviamente la percentuale di necrosi provocata dalla sola PTCA è minore se paragonata a quella che si ottiene con l'impianto di stent. Il tasso di embolizzazione cresce quando si effettuano procedure quali l'aterectomia rotazionale ed ancor di più dopo aterectomia direzionale[6].

Quindi, la formazione di piccole particelle, che embolizzando ostruiscono il microcircolo e provocano necrosi parcellari, è la causa più comune, durante le procedure interventistiche, di rialzo enzimatico. È verosimile che in molti pazienti in cui ciò non si verifica, il motivo vada ricercato non nell'assenza dell'embolizzazione distale, bensì nella capacità del microcircolo di mettere in atto meccanismi adattativi capaci di scongiurare la necrosi, oppure nella quantità troppo scarsa dei frammenti embolizzati che non è sufficiente a provocare l'ostruzione microvascolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

Nell'EPISTENT[12] la percentuale di occlusione accidentale di un ramo collaterale durante PTCA è molto bassa (< 3%). In ogni caso questa evenienza non va sottovalutata, dal momento che il posizionamento di un'endoprotesi in un tratto vasale ricco di piccoli vasi collaterali può essere complicata dalla chiusura di uno di essi.

La dissezione intimale provocata dalla manipolazione della guida, del pallone o di altri device nel lume vasale agisce escludendo dal flusso alcuni rami collaterali e conseguentemente provocando la necrosi dei territori da essi irrorati. Tale evenienza è resa ancor più probabile se la malattia aterosclerotica è particolarmente diffusa, oppure nei pazienti diabetici e ipercolesterolemici (soprattutto se affetti da ipercolesterolemia familiare) in cui la tonaca intima è ancor più fragile e prona alla dissezione.

Anche l'occlusione totale, ma temporanea, di un vaso epicardico, sebbene sia infrequente (< 1%), può essere responsabile dell'aumento delle concentrazioni ematiche di troponina e CK-MB dopo procedure interventistiche percutanee. In tal caso l'occlusione è dovuta alla massiva trombizzazione del vaso che si verifica a causa del rallentato flusso ematico intracoronarico, ostacolato dalla permanenza dei diversi device nel lume vasale. Anche le caratteristiche trombofiliche della guida angiografica e del catetere a palloncino, nonché lo stato di coagulazione del paziente hanno un ruolo importante. È, perciò, ovvio che i tempi procedurali sono di fondamentale importanza: infatti, le procedure tecnicamente più difficili, come la dilatazione di stenosi calcifiche, complesse e localizzate alla biforcazione di grossi rami collaterali, richiedendo tempi maggiori, sono più a rischio di trombosi acuta del vaso. È, però, da sottolineare che attualmente, con l'ausilio di nuovi farmaci antiaggreganti e anticoagulanti e con l'avvento di nuovi device, il tempo di ischemia è ridotto a pochi minuti, pertanto la necrosi è un'evenienza alquanto rara.

Da quanto fin qui detto è facile comprendere come una necrosi parcellare sia estremamente frequente e probabile durante procedure interventistiche percutanee, pertanto il rischio che si corre è quello di considerare molte procedure come complicate da infarto in quanto il solo aumento postprocedurale delle troponine e/o del CK-MB secondo le nuove linee guida dell'European Society of Cardiology/American College of Cardiology dovrebbe essere diagnosticato come "microinfarto".

Anche se molti studi hanno messo in evidenza che pazienti che presentano un'elevazione enzimatica postprocedurale hanno una prognosi peggiore, bisogna tener presente che se l'unico parametro alterato è la concentrazione ematica di troponine e CK-MB, l'area necrotica è così piccola da non essere visualizzabile neppure all'esame scintigrafico e, tanto meno, è in grado di provocare alterazioni meccaniche della contrattilità del ventricolo sinistro.

Riassunto

In una percentuale variabile dal 5 al 40% delle procedure interventistiche percutanee si assiste ad un'elevazione delle concentrazioni ematiche dell'isoforma MB della creatinchinasi (CK-MB) e/o delle troponine.

Affinché ciò si verifichi, è necessario che il miocardiocita perda la propria integrità di membrana e, quindi, vada incontro a necrosi.

Durate angioplastica coronarica, la necrosi miocardica può essere provocata da quattro meccanismi: 1) embolizzazione distale di piccoli frammenti della placca aterosclerotica; 2) occlusione di un ramo collaterale; 3) dissezione intimale; 4) chiusura temporanea di un vaso.

L'aumento delle troponine dopo angioplastica coronarica è più frequente in pazienti con lesioni coronariche multivasale e/o complesse, in presenza di placche instabili e nei pazienti diabetici. Inoltre, procedure interventistiche lunghe ed indaginose e, ancor più, l'uso di device come l'aterotomo, aumentano la possibilità di provocare miocardionecrosi.

Quindi il "microinfarto" dopo procedure interventistiche percutanee è frequente e in parte non evitabile.

Parole chiave: Angioplastica coronarica; Enzimi cardiaci; Stent; Troponine.

Bibliografia

1. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 241-51.
2. Tardiff BE, Califf RM, Tcheng JE, et al. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. Integrilin (eptifibatide) to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 88-96.
3. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. Circulation 2001; 103: 2780-3.
4. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-69.
5. Yao SK, Ober JC, McNatt J, et al. ADP plays an important role in mediating platelet aggregation and cyclic flow variations in vivo in stenosed and endothelium-injured canine coronary arteries. Circ Res 1992; 70: 39-48.
6. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation 2000; 101: 570-80.
7. Willerson JT, Cohen LS, Maseri A. Pathophysiology and clinical recognition. In: Willerson JT, Cohn JN, eds. Cardiovascular medicine. New York, NY: Churchill Livingstone, 1995: 333-65.
8. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiova-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 01:57:53

scular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973-9.
9. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999; 99: 855-60.
10. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. Am J Cardiol 1998; 82: 515-8.
11. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1460-5.
12. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet 1998; 352: 87-92.