

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V12220753

Nonkardiale årsager til troponinforhøjelse

Mette Petersen^{1, 2}, Nina Strandkjær^{1, 2}, Jonas Henrik Kristensen^{1, 2}, Shoaib Afzal^{3, 4}, Pia Kamstrup³, Claus Kjær Pedersen⁵, Carsten Stengaard^{5, 6}, Mads Nybo⁷, Martin Overgaard⁷, Søren Andreas Ladefoged^{6, 8}, Kasper Iversen^{1, 2, 4} & Rasmus Bo Hasselbalch^{1, 2}

1) Akutmodtagelsen, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Hjertemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) Klinisk Biokemisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 4) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 5) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 6) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet 7) Blodprøver og Biokemi, Odense Universitetshospital, 8) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V12220753

Troponin er førstevalg som biomarkør for akut myokardieinfarkt (AMI) [1]. Der er to hjertespecifikke isoformer af troponin, troponin I og T, som kan skelnes biokemisk fra troponin i skeletmuskel [1]. Den nyeste generation af højsensitive troponinassays er blevet indført løbende på danske hospitaler over de seneste 15 år. Med disse er det nu muligt at måle troponinniveauet i blodet på mere end 50% af raske personer og identificere små ændringer i cirkulerende troponinkoncentrationer [2].

HOVEDBUDSKABER

- Troponin I og troponin T er biomarkører for myokardieskade.
- Analytisk interferens kan lede til falsk forhøjede målinger af troponinniveauet, uden at det drejer sig om myokardieskade.
- Det kan være vanskeligt at skelne forskellige nonkardiale årsager til forhøjede troponinværdier.

Trods den høje specificitet forekommer forhøjede troponinmålinger uden hjertesygdom hyppigt [2]. De forhøjede målinger kan i denne sammenhæng skyldes myokardieskade eller analytisk interferens, hvor der måles en falsk forhøjet værdi pga. tekniske fejl i målingsmetoden. Man må få mistanke om analytisk interferens, når det kliniske billede ikke stemmer overens med den målte troponinkoncentration.

I denne artikel opsummeres årsager til forhøjet troponinniveau med fokus på de nonkardiale årsager. Samtidig vil vi give et bud på, hvordan man kan håndtere udredningen af patienter, hos hvem der er en formodning om falsk forhøjede troponinmålinger.

MYOKARDIESKADE

Myokardieskade defineres som forhøjede værdier af troponin i blodet med mindst en troponinmåling over 99-percentilen [1]. Der skelnes mellem kronisk myokardieskade med stabilt forhøjede troponinværdier og akut myokardieskade med dynamiske troponinværdier. Der er mange og vidt forskellige årsager til myokardial skade (Tabel 1).

TABEL 1 Alfabetisk oversigt over årsager til forhøjet troponin-niveau uden akut koronart syndrom.

Anæmi
Aortadissektion
Arytmi
Brandskade, større
Fysisk anstrengelse
Hjerte-/brysttraume
Hjertekirurgi
Hjertesvigt
Hypotension/shock
Kardiotoksiske stoffer: antracyclin, hepcidin
Koronar spasmer
Lungeemboli
Myokarditis
Neurologiske årsager: stroke eller subaraknoidal blødning
Nyresvigt
Pulmonal hypertension
Rabdomyolyse med involveret hjerteskode
Respiratorisk svigt
Sepsis
Skeletmuskelsygdom, som neuromuskulære sygdomme

HJERTESYGDOM

Akut myokardieinfarkt

Ved klassiske symptomer på akut koronart syndrom (AKS) som brystmerter og dyspnø bliver troponinmålinger brugt til diagnosticering af AMI [1]. Der skelnes imellem type 1-AMI, som er iskæmi på baggrund af plakruptur eller erosion, og type 2-AMI, som skyldes ubalance imellem iltforsyning og -behov, eksempelvis ved takyarytmier, hypoksi, hypotension eller koronar spasm [1]. Diagnosen AMI kræver tegn på iskæmi, symptomer, ekg-forandringer eller billeddiagnostiske forandringer samt mindst én troponinmåling over 99-

percentilen og stigning/fald imellem to målinger [1]. Dette er defineret som en 20% ændring mellem to målinger eller 50% ændring, hvis den første måling var under 99-percentilen. Ved myokardial iskæmi er troponinniveauet påvist at stige efter blot 30 min [3], og de højsensitive assays muliggør udelukkelse af AMI for størstedelen af patienter ved to målinger med kun en times mellemrum med omkring 99% negativ prædiktiv værdi [4].

Anden hjertesygdom

Troponinniveauet kan være forhøjet ved de fleste strukturelle hjertesygdomme såsom hjertesvigt, klapsygdom, og hypertrofi af venstre ventrikel. Disse forårsager hyppigst stabile og let forhøjede koncentrationer af troponin [2]. Troponin er også central i diagnostikken af myokarditis [5] og i risikovurderingen af patienter med lungeemboli [6]. Forhøjet troponinniveau uanset genese er associeret med en dårlig prognose [7].

NONKARDIALE SYGDOMME, SOM KAN FORÅRSAGE TROPONINSTIGNING

En del nonkardiale sygdomme kan lede til troponinforhøjelse. Her vil vi opsummere de hyppigste.

Kronisk nyresvigt

Troponinmålinger blandt patienter med nyresvigt kan være vanskelige at fortolke, da 53% af patienterne med kronisk nyresvigt har forhøjet koncentration af troponin T, mens 7% har forhøjede troponin I-niveauer [8].

Patienter med svært nyresvigt, glomerulær filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73m² udgør en gruppe, hvor brugen af troponin er særligt vanskelig, da de ofte udelukkes fra studier om de diagnostiske egenskaber ved troponin.

En metaanalyse viste, at forhøjet troponin I-niveau forekommer hos 3-67% af patienterne i peritoneal dialyse eller hæmodialyse, mens 39-98% har forhøjet troponin T-niveau, og at dette var forbundet med 2-4 gange øget risiko for død [2]. Årsagen til troponinforhøjelse hos patienter med nyresvigt er usikker, men er sandsynligvis en blanding af nedsat clearance og ikkeerkendt hjertesygdom.

Akut svær sygdom

Adskillige akutte tilstande er påvist at medføre forhøjede troponinkoncentrationer. En måling af troponinforhøjelse i disse sammenhænge medfører sjældent yderligere udredning, da fokus vil være på den tilgrundliggende akutte sygdom. Blandt patienter med subaraknoidal blødning har 20-40% forhøjet troponin I-niveau pga. sympatikusaktivering med overbelastning af hjertet [9, 10]. Op mod 85% af sepsispatienterne har troponinforhøjelse, og denne menes at være forårsaget af myokardieskade sekundært til det sepsisudløste immunrespons [11]. Op mod 75% af de patienter, som er indlagt på intensivafdelinger, har troponinforhøjelse uden kendt kardial årsag [12]. Da patienter på intensivafdelinger ofte ikke er i stand til at kommunikere symptomer, er brugen af troponinmålinger hos denne patientgruppe vanskelig.

Kemoterapi

Flere kemoterapeutika har potentielt kardiotoxiske effekter og kan dermed føre til troponinforhøjelse. Antracyclin er forbundet med forhøjet troponinniveau hos mere end 50% af patienterne [13], mens trastuzumab er vist at forøge troponin I-niveauet til over grænseværdien for 12,9-13,9% af patienterne [14]. Brugen af immunologiske checkpointinhibitorer kan også lede til kardiotoxicitet, som estimeres at have en incidens på 0,04-1,14% [15], hvor troponinmåling anvendes diagnostisk. Effekten af at bruge troponinmåling som bred screening for kardiale komplikationer blandt patienter i kemoterapi er stadig usikker.

ANDRE TILSTANDE, DER KAN FORÅRSAGE TROPONINFORHØJELSE

Træning

Træning af forskellige intensiteter kan, af endnu uafklarede årsager, give troponinforhøjelse hos raske personer. Dette ses specielt ved hård fysisk anstrengelse, som blandt maratonløbere, hvor omkring halvdelen af deltagerne oplever forhøjet troponinniveau op til 2-5 gange den diagnostiske grænseværdi [16]. Det er særligt blandt ældre deltagere og folk med mindre grad af tidligere træningserfaring. Ved træningsudløst troponinforhøjelse ses typisk et hurtigere fald til baseline (1-3 dage) end ved AMI (1-2 uger) [16].

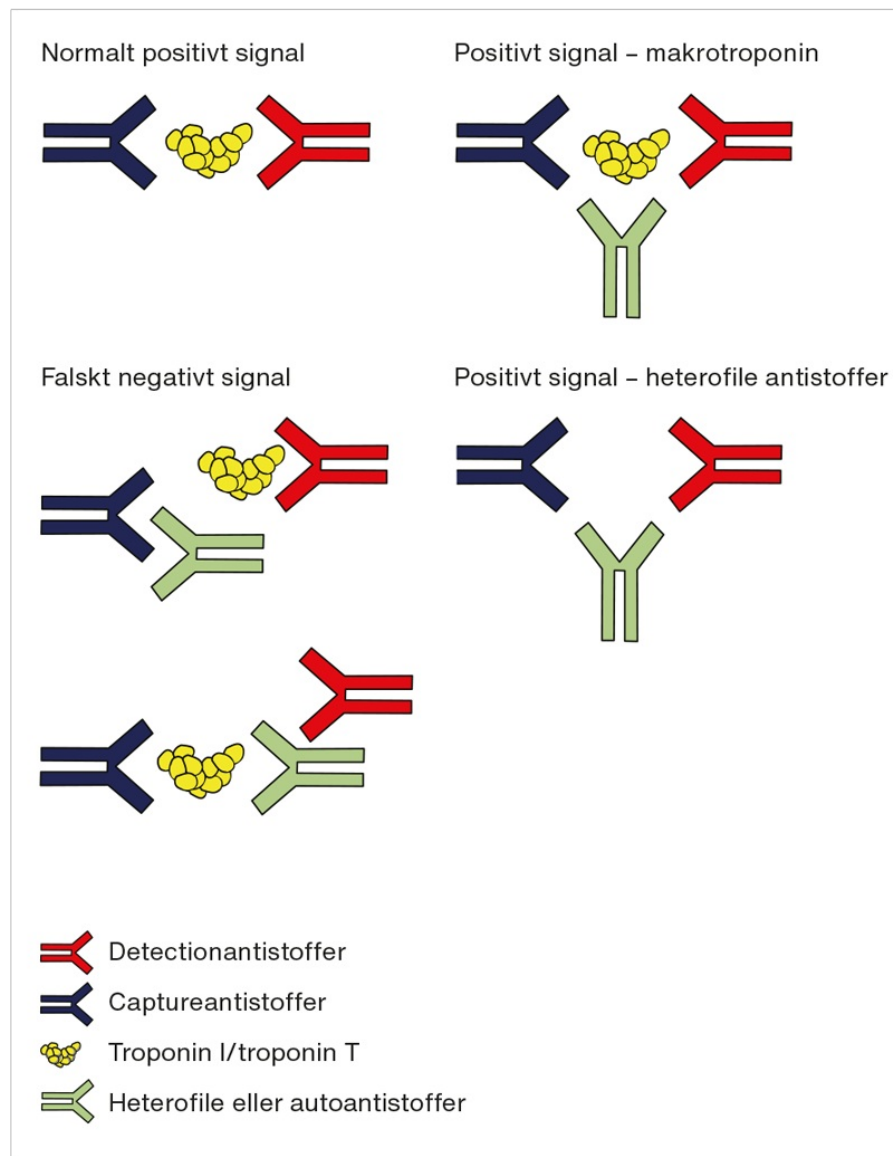
Køn og alder

Mænd har højere niveauer af troponin i blodet end kvinder, hvilket har ført til anbefalingen om kønsdifferentierede grænseværdier for troponin i den nyeste definition af AMI [1]. På lignende vis er både troponin I og T associeret med alder, uden at man hidtil har kunne forklare denne association. Specielt niveauet af troponin T stiger med alderen og er over 99-percentilen hos omkring 80% af personer over 80 år [17]. Det er uklart, om alder i sig selv fører til stigningen, eller om der er tale om en ophobning af komorbiditeter. På nuværende tidspunkt anbefales brugen af aldersspecifikke grænseværdier for troponin ikke i guidelines.

ANALYTISK INTERFERENS I TROPONINMÅLINGER

Troponinværdier kan måles ved brug af forskellige immunassays, som alle indebærer en risiko for analytisk interferens forårsaget af forskellige molekyler. Man bør have mistanke om, at der er tale om interferens, når den kliniske præsentation ikke stemmer overens med den målte troponinkoncentration. Der kan forekomme både negativ og positiv interferens, hvor positiv interferens er en fejlmåling, der fører til falsk forhøjede værdier, imens negativ interferens fører til falsk for lave målinger. Vi vil her opsummere de hyppigste årsager til interferens (**Figur 1**).

FIGUR 1 Forskellige måder, et assay kan give et positivt eller negativt signal. Immunassays benytter capture- og detection-antistoffer, som binder til epitoper på det ønskede protein. Hvis det ønskede molekyle bindes af både capture- og detectionantistoffer, resulterer det i et signal.



Makrotroponin

Makrotroponin opstår, når autoantistoffer binder til troponin og danner et kompleks in vivo med betydelig forlænget halveringstid i blodet. Antistofferne fører ved positiv interferens typisk til en let til moderat statistisk forhøjelse af troponin [18]. Det er uvist, hvor hyppig makrotroponin egentlig er, men det estimeres, at ca. 5% af de patienter, som har forhøjet niveau af troponin I, er positive for makrotroponin [19]. I en undersøgelse fra Herlev og Gentofte Hospital foretaget i overgangen mellem to troponin I-assays fandt man ca. 1% med store afvigelser mellem assays suspekter for makrotroponin [18]. Makrotroponin måles ikke ensartet ved forskellige troponinassays og bidrager til uoverensstemmelserne imellem troponin I-assays. Ved mistanke om

makrotroponin er det relevant at gentage analysen på ét eller flere andre troponinassays. Opmærksomhed bør her henledes på muligheden for tilstedeværelse af både makrotroponin I og T, idet man i et studie fandt autoantistoffer mod både troponin I og T blandt 11% af bloddonorer [20]. Makrotroponin kan indirekte påvises med polyethylenglycol (PEG)-fældning eller immundepletion med protein A/G [21], mens guldstandard er analysen Makro-X, som er baseret på gelfiltrering og foretages på Blodprøver og Biokemi, Odense Universitetshospital [22, 23].

Forekomsten af negativ interferens pga. makrotroponin er usikker. Her blokerer makrotroponin direkte for måling på troponinassayet eller ved at blokere epitoper på troponinmolekylet, hvilket har potentialet til at medføre falsk negative målinger [24].

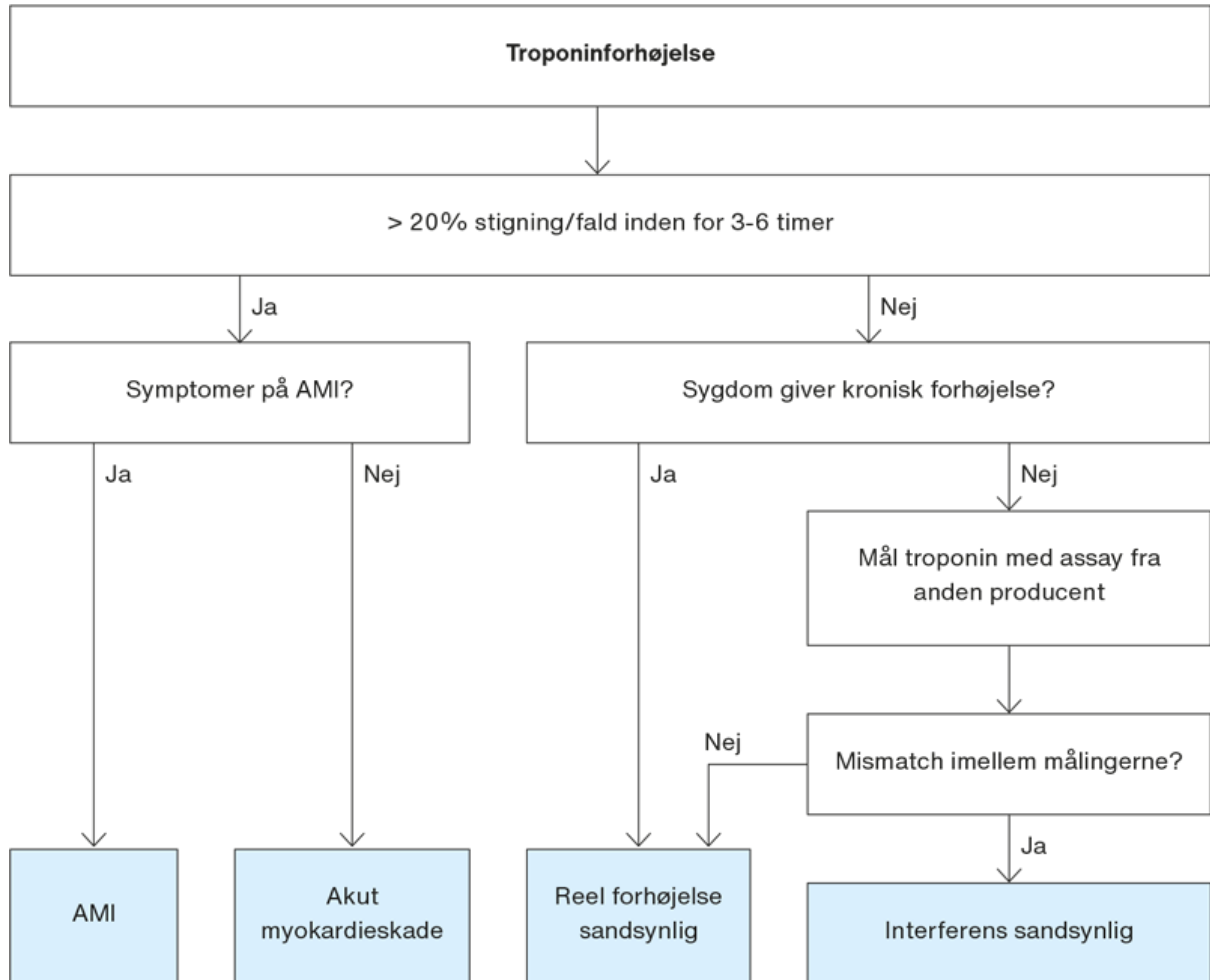
Heterofile antistoffer

En anden årsag til analytisk interferens er heterofile antistoffer, som er defineret ved endogene antistoffer, der binder til immunglobuliner fra andre arter og krydsreagerer in vitro med immunassayet, hvilket giver anledning til falsk for høje eller lave resultater [25]. Forekomsten af heterofile antistoffer estimeres at være 0,1-3% i den generelle befolkning [26]. Man mener, at antistofferne opstår efter virale infektioner, vaccinationer, blodtransfusion, medicinbrug og autoimmune lidelser [25]. Brugen af IgG-blokerende reagenser, som bundfælder antistoffer, kan benyttes til at bevise tilstedeværelsen af heterofile antistoffer [26]. De fleste leverandører angiver, at deres assays er optimeret til at undgå interferens med heterofile antistoffer, uden at metoden dog er specificeret. Der er ligeledes en risiko for negativ interferens, hvis de heterofile antistoffer blokerer for epitoper på troponinmolekylet eller assayet. Ved mistanke om heterofile antistoffer er det relevant at gentage analysen på et eller flere andre troponinassays.

ANBEFALINGER TIL UDREDNING AF PATIENTER MED TROPONINFORHØJELSE

Der er ikke nogen fast måde at udrede patienter på, hvis man har mistanke falsk troponinforhøjelse. Vi vil her give vores bud på en tilgang for klinikere, som er opsummeret i **Figur 2**.

FIGUR 2 Forslag til en tilgang for patienter med troponinforhøjelse, hvor der er mistanke om falsk forhøjede målinger.



AMI = akut myokardieinfarkt.

Udeluk akut myokardieinfarkt

Tilgangen til patienten med troponinforhøjelse afhænger af årsagen til, at målingen blev foretaget. Ved symptomer som bryst smerter, åndenød eller fund af dynamik i ekg er første mistanke AMI. Her er stigning eller fald i troponinmålingerne essentielt. Der foreligger forskellige bud på algoritmer med specifikationer for, hvad en signifikant stigning eller fald i troponinniveauet vil sige. Disse er alle afhængige af assayet og kan derfor variere betragteligt imellem hospitaler. En tommelfingerregel er, at > 20% variation over 3-6 timer sjældent skyldes normal variation. Der kan være kliniske tilfælde, hvor det tager mere end seks timer at opnå de 20% variation, eksempelvis tæt på maksimumkoncentrationen ved høje koncentrationer. Forekommer der dynamiske ændringer i troponinkoncentrationen uden symptomer eller andre fund, der tyder på AMI, betegnes det akut myokardieskade. Årsagerne til dette kan være mange, men analytisk interferens er usandsynligt.

Overvej om det skyldes kronisk sygdom

Troponinforhøjelse uden dynamik kaldes kronisk myokardieskade og er hyppigst forårsaget af kronisk sygdom som beskrevet ovenfor. Dette kan både være kronisk hjertesygdom eller nonkardiale årsager, specielt nedsat nyrefunktion. Hvis patienten har en af disse sygdomme, afhænger den videre udredning af den tilgrundsiggende

sygdom.

Gentag måling med troponinassay med assay fra anden producent

Ved uoverensstemmelse imellem klinik og troponinmålinger må man få mistanke om analytisk interferens, og klinikerer bør tage kontakt til den lokale klinisk biokemiske afdeling og høre om mulighederne for udredning. Her er et naturligt første skridt at gentage målingen med et troponinassay fra en anden producent. Ved mismatch imellem de to assays bestyrkes mistanken om interferens, imens en ny positiv måling taler for et reelt troponinsignal uden at udelukke interferens. Her må det kliniske billede veje tungest, og videre udredning med eksempelvis PEG, immundepletation eller Makro-X kan være relevant. Patienter med interferens som årsag til troponinforhøjelse kan have forhøjet troponinniveau i måneder, og tilstanden er forbundet med en god prognose [18].

KONKLUSION

Troponin er en central biomarkør i kardiologien. Det er vigtigt at vide, at der kan være mange årsagertil troponinforhøjelse. Dette kan minimere risikoen for unødvendige udredningsforløb og overbehandling. Flere nonkardiale lidelser kan give stigning i troponinniveauet, herunder kronisk nyresygdom. Ved mistanke om analytisk interferens bør man overveje at gentage målingen med et andet assay.

Korrespondance Rasmus Bo Hasselbalch. E-mail: rasmus.bo.hasselbalch@regionh.dk

Antaget 28. marts 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 15. maj 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V12220753

SUMMARY

Non-cardiac causes of troponin elevation

Mette Petersen, Nina Strandkjær, Jonas Kristensen, Shoab Afzal, Pia Kamstrup, Claus Kjær Pedersen, Carsten Stengaard, Mads Nybo, Martin Overgaard, Søren Andreas Ladefoged, Kasper Iversen & Rasmus Bo Hasselbalch

Ugeskr Læger 2023;185:V12220753

With the increased sensitivity of the newest cardiac troponin assays, the risk of false positive cardiac troponin measurements has also increased. As summarised in this review, there are multiple possible causes of cardiac troponin release including several non-cardiac illnesses, particularly kidney disease. Further, there is a risk of analytical interference in which case repeated measurements with a different assay is a good tool. When there is a discrepancy between troponin measurement and clinical presentation of the patient, the clinician should consider the possibility of analytical interference.

REFERENCER

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-269.
2. Árnadóttir Á, Falk Klein C, Iversen K. Head-to-head comparison of cardiac troponin T and troponin I in patients without acute coronary syndrome: a systematic review. *Biomarkers.* 2017;22(8):701-708.
3. Árnadóttir Á, Pedersen S, Bo Hasselbalch R et al. Temporal release of high-sensitivity cardiac troponin t and i and copeptin

- after brief induced coronary artery balloon occlusion in humans. *Circulation*. 2021;146(11):1095-1104.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367.
 5. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart*. 2013;34(33):2636-48.
 6. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
 7. Hasselbalch RB, Schultz M, Schytz PA et al. Predictive and prognostic value of different cardiac troponin assays: a nationwide register-based cohort study. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 Oct 20;qcac065.
 8. Freda BJ, Tang WHW, Van Lente F et al. Cardiac troponins in renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec;40(12):2065-71.
 9. Tung P, Kopelnik A, Banki N et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(2):548-51.
 10. Wybraniec MT, Mizia-Stec K, Krzych &. Neurocardiogenic injury in subarachnoid hemorrhage: a wide spectrum of catecholamin-mediated brain-heart interactions. *Cardiol J*. 201421(3):220-8.
 11. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB et al. Role of admission troponin&T and serial troponin&T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *J Am Hear Assoc*. 2017;6(9):e005930.
 12. Hinton J, Mariathas M, Grocott MPW, Curzen N. High sensitivity troponin measurement in critical care: flattering to deceive or “never means nothing”? *J Intensive Care Soc*. 2020;21(3):232-240.
 13. Jones M, O’Gorman P, Kelly C et al. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(1):149-157.
 14. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen D et al. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer receiving trastuzumab: a herceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):878-884.
 15. Spallarossa P, Sarocchi M, Tini G et al. How to monitor cardiac complications of immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol*. 2020;11:972.
 16. Chauin A. The main causes and mechanisms of increase in cardiac troponin concentrations other than acute myocardial infarction (Part 1): Physical exertion, inflammatory heart disease, pulmonary embolism, renal failure, sepsis. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:601-617.
 17. Di Micoli A, Scarciello C, De Notariis S et al. Determinants of troponin T and I elevation in old patients without acute coronary syndrome. *Emerg Care J*. 2019 Jan;15(1).
 18. Hasselbalch RB, Kristensen JH, Jørgensen N et al. High incidence of discrepancies in new Siemens assay – a comparison of cardiac troponin i assays. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(6):921-929.
 19. Warner JV, Marshall GA. High incidence of macrotroponin I with a high-sensitivity troponin I assay. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(11):1821-1829.
 20. Adamczyk M, Brashear RJ, Mattingly PG. Circulating cardiac troponin-I autoantibodies in human plasma and serum. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173(1):67-74.
 21. Kavsak PA, Roy C, Malinowski P et al. Macrocomplexes and discordant high-sensitivity cardiac troponin concentrations. *Ann Clin Biochem*. 2018 Jul;55(4):500-504.
 22. Overgaard M. Makro-X til påvisning af proteinkomplekser i blodet. *DSKB-Nyt*. 2022;24-5.
 23. Larsen CB, Petersen ERB, Overgaard M, Bonnema SJ. Macro-TSH: a diagnostic challenge. *Eur Thyroid J*. 2021;10(1):93-97.
 24. Eriksson S, Hellman J, Pettersson K. Autoantibodies against cardiac troponins. *N Engl J Med*. 2005;352(1):98-100.
 25. Santos GL, Carvalho RR, Montenegro Sá F et al. Circulating heterophile antibodies causing cardiac troponin elevation. *JACC Case Reports*. 2020;2(3):456-60.
 26. Chaulin AM. On the effect of heterophilic antibodies on serum levels of cardiac troponins: a brief descriptive review. *Life (Basel)*. 2022;12(8):1114.