

Falsk positiv troponin I ved heterofile antistoffer

Henrik Nørlund & Ann Bovin

KASUISTIK

Hjertesygdomme,
Hospitalsenheden Vest,
Herning

Ugeskr Læger
2017;179:V05170412

Troponinbestemmelse er essentiel ved diagnostik af akut koronart syndrom, men troponinkoncentrationen i plasma kan også være forhøjet ved andre kardiologiske og ikkekardiologiske tilstande [1] (Tabel 1). Troponinkoncentrationen kan endvidere være falsk forhøjet ved *immunoassay*-interferens med eksempelvis heterofile antistoffer [2-5]. Produktionen af heterofile antistoffer med multispecifik aktivitet stimuleres af eksposition for eksterne antigener, og reumatoide antistoffer med heterofil aktivitet ses endvidere ved autoimmune sygdomme. Heterofile antistoffer kan krydsbinde uspecifikt til *assay*-antistoffer og medføre fejlmålinger [2-3].

Fænomenet er vigtigt at kende for at minimere unødvendig sygeliggørelse, undersøgelse og behandling, herunder stråleeksposition, særligt af gravide.

SYGEHISTORIE

En 32-årig kvinde, der var gravid i uge 18 + 4, blev indlagt pga. pludseligt opstået dyspnø, atypiske respirationsssynkrone brystmerter og subfebrilia. Hun havde ikke kendt hjerte-kar-sygdom og havde ikke dispositioner eller risikofaktorer herfor. Hun havde for nylig været indlagt med galdestensanfald. Blodtrykket ved indlæggelsen var 130/79 mmHg, og en elektrokardiografi viste normale forhold. Troponin I (TnI)-koncentration var 1.836 ng/l (referenceværdi < 24 ng/l). TnI-koncentration blev målt med Abbott: Architect system STAT high sensitive Troponin-I. Der var normal kreatininkinase MB, og fibrin-D-dimerkoncentrationen var 1,9 mg/l, hvilket blev tolket som normal ved en graviditet i uge 18 + 4. C-reaktivt protein-niveau var 100 nmol/l, og der var normale levertal. En ekkokardiografi var normal og uden tegn på pulmonal hypertension. Ultralydskanning af begge underekstremiteter var uden tegn til dyb venøs trombose.

Klinisk var der ikke mistanke om iskæmisk hjertesygdom, myokarditis eller HELLP-syndrom, men man havde mistanke om akutte lungeembolier. Patienten blev sat i behandling med lavmolekylært heparin og fik foretaget lungeperfusionsscintigrafi, der var uden tegn på lungeembolier. På mistanke om pneumoni påbegyndte man penicillinbehandling, og patienten blev behandlet for galdestensanfald.

TnI-koncentrationen var imidlertid vedvarende og stationært forhøjet til 1.788-2.047 ng/l, og man fik da

TABEL 1

Hyppige årsager til forhøjelse af troponinkoncentration.

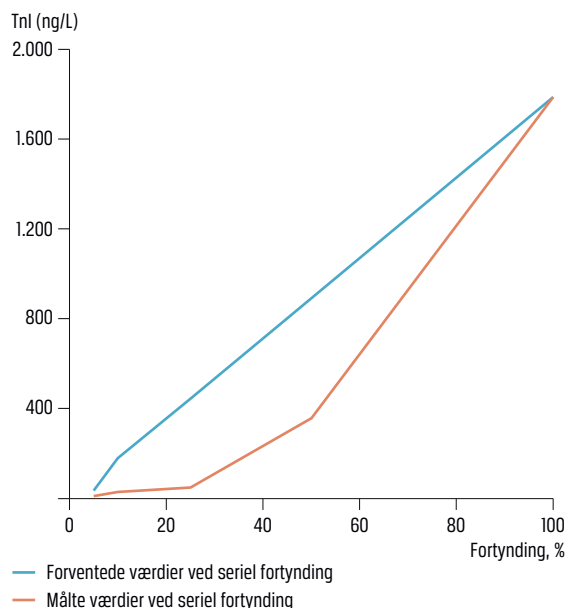
<i>Kardiale</i>
Akut koronart syndrom
Svært hjertesvigt – akut og kronisk
Hjertekontusion
Hypertrofisk kardiomyopati
Apikalt <i>balooning</i> syndrom
Perimyokarditis eller myokarditis
Hjertekirurgi
Radiofrekvensablation
Supraventrikulær takykardi
Kardiovertering eller <i> pacing</i>
Rabdomyolyse med kardial involvering
Aortaklappsygdom
Aortadissektion
<i>Systemiske</i>
Lungeemboli
Kritisk sygdom
Sepsis
Subaraknoidal blødning
Nyresvigt
Infiltrativ sygdom, f.eks. sarkoidose, amyloidose
Ekstrem fysisk udfoldelse
Kardiotoxiske lægemidler
Forbrændinger > 30% af legemsoverfladen
<i>Falsk positive</i>
Interferens pga:
Basisk fosfatase
Heterofile antistoffer eller <i>human anti-mouse antibodies</i>
Reumafaktor
Fibrin
Laboratoriefejl
Hæmolyse

mistanke om fejlmålinger. Man gentog testen med en fortyndingsrække på samme blodprøve og fandt ingen lineær sammenhæng mellem graden af fortynding og den målte TnI-værdi, hvilket er karakteristisk ved interferens med det anvendte TnI-*assay* (Figur 1). Således fandt man klare tegn på interferens med det anvendte *assay*, sandsynligvis pga. heterofile antistoffer.

Patienten blev behandlet for pneumoni og galdestensmerter og blev efterfølgende udskrevet og var ved opfølgning symptomfri og i velbefindende. Ved en


FIGUR 1

Nonlineær fortyndingsrække på troponin I-koncentration forenelig med assay-interferens. Fortyndingsrække for troponin I-koncentration: målt vs. beregnet. Målte værdier ved serial fortynding (rød kurve). Forventede værdier ved serial fortynding (blå kurve).



opfølgende kontrol tre uger post partum var der fortsat høj TnI-koncentration på 2.445 ng/l, samme blodprøve blev sendt til analyse på et andet laboratorium, hvor man fandt normal Troponin T (TnT)-koncentration < 5 ng/l (referenceværdi: < 14 ng/l). TnT-koncentration blev målt med Roche: Elecsys 2010 Troponin T hs STAT cobas.

DISKUSSION

Troponin er en sensitiv og specifik markør for myokardieskade. Den har erstattet kreatininkinase MB og er nu guldstandard til diagnosticering af akut myokardieinfarkt uden ST-elevationer. Man bør være opmærksom på andre kardiale og ikkekardiale årsager til TnI-koncentrationsforhøjelse (Tabel 1). Imidlertid kan TnI-koncentrationen være falsk forhøjet ved *immunoassay*-interferens. Falsk forhøjet TnI-koncentration ved *assay*-interferens fremgår ikke af guidelines [1], men er velbeskrevet kasuistisk [2-5] og forekommer i 0,1-5,5% af alle TnI-målinger med *immunoassays*, det forekommer hyppigere i *sandwich assays*, og de nye *high-sensitivity troponin assays* er muligvis endnu mere modtagelige for interferens pga. øget sensitivitet [2-5]. Interferens kan forekomme i såvel TnT- som TnI-*assays*, men man vil som regel ikke se interferens i begge *assays* på samme prøve [2-5]. Det er uafklaret, om graviditet øger risikoen for *assay*-interferens.

Heterofile antistoffer kan interferere med en lang

række klinisk anvendte *immunoassays*, herunder test for tumormarkører, endokrine test, digoxinmåling, myoglobinmåling og antifosfolipidantistofmåling [3].

Man bør altid overveje *assay*-interferens ved forhøjet TnI-koncentration, når klinikken og den øvrige diagnostik ikke korrelerer med biokemien og almindelige årsager til forhøjet TnI-koncentration (Tabel 1), i særdeleshed når forhøjelsen er stationær, for at begrænse unødvendig indlæggelse, behandling og undersøgelse, der i sidste ende kan udsætte patienten for risiko.

SUMMARY

Henrik Nørlund & Ann Bovin:

False positive troponin I due to heterophile antibodies

Ugeskr Læger 2017;179:V05170412

The troponin I (TnI) level is essential in the diagnosis of acute myocardial infarction, but may be elevated by other cardiac and non-cardiac causes. We report a 32-year-old pregnant woman admitted to hospital because of chest pain and dyspnoea. TnI levels were significantly elevated, although there was no suspicion of acute coronary syndrome or myocarditis, and supplementary diagnostics excluded pulmonary embolism. The TnI level was found to be falsely elevated due to immunoassay interference. We stress the need to be aware of the possibility of false positive TnI, especially during pregnancy.

KORRESPONDANCE: Henrik Nørlund. E-mail: henriknorlund@yahoo.com

ANTAGET: 17. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. december 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Anna-Marie Bloch Münster, Klinisk Biokemisk Afdeling Hospitalsenheden Vest, Herning, takkes for godt samarbejde og sparring ifm. diagnostik og udfærdigelse af kasuistikken.

LITTERATUR

- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
- Zaidi A, Cowell R. False positive cardiac troponin elevation due to heterophile antibodies: more common than we recognise? *BMJ Case Rep* 2010;2010.
- Morton A. When lab tests lie ... heterophile antibodies. *Aust Fam Physician* 2014;43:391-3.
- Petrie CJ, Wier RAP, Ried A et al. A cautionary tale - false-positive troponin I in pregnancy. *QJM* 2011;104:439-40.
- Lippi G, Aloe R, Meschi T et al. Interference from heterophilic antibodies in troponin testing. *Clin Chim Acta* 2013;426:79-84.