

Troponinförhöjning utan hjärtskada

EN DIAGNOSTISK FALLGROP VID ANALYTISK INTERFERENS

Höggkänsliga analyser av troponin T (TnT) och troponin I (TnI) utgör en hörnsten i diagnostiken av hjärtinfarkt. TnI är vanligast internationellt [1].

Trots god specificitet kan ett falskt förhöjt troponinvärde ses som en följd av makrotroponiner, vilka är komplex av en av patientens egna antikroppar och troponin – oftast TnI, men även TnT förekommer (Figur 1) [2]. Troponiner frisätts kontinuerligt även från friska hjärtan och elimineras via njurarna med en halveringstid på några timmar. Makrotroponiner, vars halveringstid är avsevärt längre, kan kvarstå i cirkulationen i flera veckor, vilket leder till ackumulering av troponin [3, 4]. Trots att koncentrationen i blodet då är förhöjd klassas det som interferens (in vivo-interferens), eftersom nivån inte speglar aktuell hjärtskada och inte kan bedömas i relation till etablerade gränsvärden för hjärtinfarkt.

Frekvensen av interferens orsakad av makrotroponin är starkt metodberoende. Den är mycket låg för troponin T-metoder, men har i vissa studier rapporterats vara upp till 8 procent hos friska individer [5] och omkring 5 procent hos patienter med förhöjda troponin I-nivåer [6, 7], beroende på analysmetod, studie-design och hur makrotroponin definierats. Även om fenomenet är betydligt vanligare vid troponin I, har interferens med makrotroponin också rapporterats vid troponin T, som är vanligt förekommande inom svensk akutsjukvård. Dessa fynd tros främst bero på att anti-TnI-antikroppar är relativt vanliga i befolk-

»Frekvensen av interferens orsakad av makrotroponin är starkt metodberoende.«

nin I-nivåer [6, 7], beroende på analysmetod, studie-design och hur makrotroponin definierats. Även om fenomenet är betydligt vanligare vid troponin I, har interferens med makrotroponin också rapporterats vid troponin T, som är vanligt förekommande inom svensk akutsjukvård. Dessa fynd tros främst bero på att anti-TnI-antikroppar är relativt vanliga i befolk-

Ahmad Mahmoud, doktorand, ST-läkare, medicinkliniken, Helsingborgs lasarett; Lunds universitet
● ahmad.mahmoud@skane.se

Peter Hammarlund, specialistläkare, kardiologisektionen, Helsingborgs lasarett

Ulf Ekström, med dr, överläkare, Klinisk kemi och farmakologi Skåne

Arash Mokhtari, docent, specialistläkare, avdelningen för kardiologi, Lunds universitet; Skånes universitetssjukhus Lund

Carl David Dolata, doktorand, överläkare, kardiologisektionen, Helsingborgs lasarett; Lunds universitet

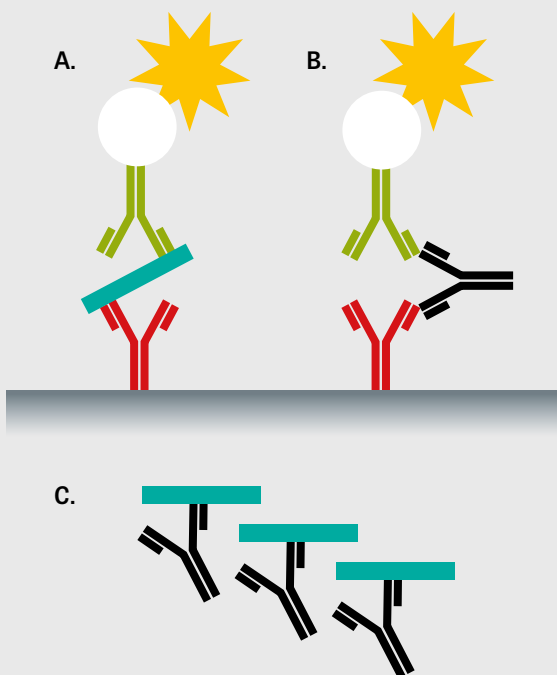
Anna Engberg, fil dr, sjukhuskemist, Klinisk kemi och farmakologi Skåne

Joel Svensson, med dr, specialistläkare i klinisk kemi, Unilabs Skövde; Lunds universitet

Per Bjellerup, med dr, överläkare, Centrum för klinisk forskning och klinisk kemi, Region Västmanland

Ola Hammarsten, professor, överläkare, klinisk kemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

FIGUR 1. Antikroppsmedierad interferens vid troponinanalys



► A. Immunkemiska metoder för troponinmätning bygger på minst två antikroppar som binder till olika delar, epitoper, på troponinmolekylen. En bindande antikropp (röd) binder troponin till en fast yta. Efter sköljsteg tillsätts en detektionsantikropp (grön) som binder till en annan del i samma troponinmolekyl och ger upphov till en signal, vanligen fotoner.

B. Vid förekomst av heterofila antikroppar i patientprovet kan dessa binda både fängst- och detektionsantikroppen och därmed skapa en troponinoberoende signal. Resultatet blir ett falskt förhöjt värde.

C. Vid makrotroponin har patienten anti-troponinantikroppar i plasma som binder och förlångsamar troponinets elimination. Detta leder till en ackumulering av troponin, trots att frisättningen från hjärtat inte är patologiskt ökad. Troponinnivån kan då bli förhöjd utan att spegla hjärtskada.

ningen och kan bilda immunkomplex som påverkar vissa immunanalysmetoder.

Makro-TnI kan leda till omfattande och onödiga utredningar, bland annat koronarangiografi [8], vilket kan innebära risker för patienten, men också leda till ångest och oro [7]. Fenomenet har uppmärksamats efter introduktionen av höggkänsliga troponinanalyser, och flera fall har rapporterats där troponinstegring till följd av makrotroponin misstolkats som hjärtskada [9].

En annan viktig orsak till feldiagnostik är förekomst av heterofila antikroppar som kan korsbinda analysantikroppar, vilket oftast också leder till ett falskt förhögt analysresultat (in vitro-interferens) (Figur 1).

Litteraturen kring troponininterferens är begrän-

HUVUDBUDSKAP

- Höggkänsliga metoder för analys av troponiner har förbättrat hjärtinfarktsdiagnostiken, men kan påverkas av analytisk interferens.
- Makrotroponin, oftast kardiellt troponin I bundet till antikroppar, leder till en falskt förhöjd nivå utan pågående hjärtskada.
- Tillståndet är godartat, men kan orsaka onödiga utredningar, behandlingar och oro.
- Misstanke bör väckas vid stabil troponinstegring där kliniken inte talar för kardiell genes.
- Kontakta det lokala laboratoriet vid misstanke om makrotroponin.

sad, och kunskapen är ännu mer bristfällig vad gäller patientnära metoder (PNA), där systematiska studier till stor del saknas [10]. Med dessa fallbeskrivningar vill vi bidra till en ökad medvetenhet om denna diagnostiska fallgrop.

Fall 1

En tidigare frisk 37-årig kvinna sökte akuten under covid-19-pandemin med 2 dagars anamnes på andningskorrelerad bröstsmärta. 5 dagar tidigare hade hon haft virala luftvägssymtom och testat positivt för sars-cov-2. EKG visade ospecifika T-vågsförändringar. TnI-nivån var förhöjd vid tre tillfällen: 90,

»I det första patientfallet ledde interferensen till ett flertal vårdtillfällen under flera års tid innan korrekt diagnos kunde fastställas.«

104 och 107 ng/l (beslutsgräns <35 ng/l). Ekokardiografi var normal. Datortomografi av lungorna visade subpleurala förändringar förenliga med inflammation eller genomgångna lunginfarkter. Trots att akut lungembolisering inte kunde påvisas föranledde svaret 6 månaders antikoagulation. Hon skrevs slutligen ut med diagnosen covid-19-relaterad myokardit. 2 månader senare återkom patienten med vänstersidig bröstsmärta som tydligt kunde provoceras fram vid palpation. TnI-nivån låg kring 84 och 92 ng/l, och hon lades därför in på nytt på grund av misstänkt ny myokardit. Under vårdtiden gjordes magnetkameraundersökning av hjärtat, som var normal. Ärftlighet för muskeldystrofi medförde kompletterande utred-

ning med bland annat extensiv blodprovstagning och elektrofysiologiska undersökningar med normalt utfall.

3 år efter debut fick handläggande läkare kännedom om fenomenet med makrotroponin, och patienten utreddes skyndsamt för detta. Troponininterferensanalys visade på förekomst av makro-TnI som orsak till hennes förhöjda TnI-nivå. TnT-nivån uppgick då till 6 ng/l (beslutsgräns <15 ng/l). Under kommande år hade patienten sökt återkommande för bröstsmärta, och TnI-nivån var vid samtliga tillfällen fortsatt förhöjd (62–132 ng/l).

Fall 2

En rökande 36-årig man sökte akuten för huggande bröstsmärtor med 2 dagars duration. Smärtorna kunde vara i 1 minut. EKG var normalt. TnI-nivån var 114–111–108 ng/l. CRP var under detektionsgränsen. Patienten lades in under misstanke om myokardit. Ekokardiografi och lungröntgen var normala. Symtomen var oförändrade under vårdtiden, men inga inflammatoriska parametrar steg. Myoglobin, kreatinkinas samt CK-MB var lätt förhöjda. Patienten skrevs ut efter 3 dygns vård med uppföljning för att utesluta låggradig kronisk myokardit. Troponin T, mätt på ett annat sjukhus, var 14 ng/l. På grund av kvarvarande smärtor och stegring av troponin I till 232 ng/l utfördes invasiv koronarangiografi, som visade lindrig systolisk kompression av ett intramuralt parti av vänstra främre nedåttigande kranskärlet (myokardiell brygga), vilket bedömdes vara ett bifynd. Patienten planerades för magnetkameraundersökning av hjärtat, men innan dess visade troponininterferensanalys på förekomst av makrotroponin. Vidare utredning avbröts, och patienten är välmående 2 år senare.

Diskussion

Dessa fall illustrerar hur troponininterferens kan ge upphov till en rad kliniska problem. Den förhöjda troponinnivån misstolkas ofta som uttryck för myo-

TABELL 1. Utredningsgång vid oklara förhöjda troponinnivåer

Mekanism	Metod	Tolkning	Fördelar	Nackdelar
Diskrepans mellan troponinmetoder	Mäta och jämföra olika troponinmetoders resultat	Vid normal kardiologisk utredning stärks misstanken om makrotroponin om en andra troponinmetod visar normala nivåer och det föreligger en tydlig diskrepans mellan de två metodernas resultat	Snabb metod om laboratoriet har flera troponinmetoder i drift	Avsaknad av metoddiskrepans utesluter inte makrotroponin, eftersom makrotroponin kan påverka flera metoder; vid hjärtinfarkt ses ofta en diskrepans med högt troponin I och lägre troponin T; metoddiskrepans bör alltid utredas vidare i samråd med laboratoriet
IgG-avskiljning	Protein G- eller protein A/G-kromatografi	Om troponinnivån sjunker >60 procent är förekomst av makrotroponin sannolik	Snabb och enkel metod	Kan ge falskt positiva och falskt negativa resultat
Storleksseparation	Gelfiltreringskromatografi, ultracentrifugering	Fritt troponins låga molekylvikt ökar cirka 10 gånger när det binder till IgG och bildar makrotroponin	Referensmetod; vår erfarenhet är att storleks separation sällan ger falskt negativa eller falskt positiva resultat	Tar lång tid att utföra; kräver speciallaboratorium
Precipitering	PEG-precipitering	Bör ej användas för troponiner då resultatet är svårtolkade	Snabb metod; laboratorier har ofta PEG-precipitering för prolaktin	Ger ofta falskt positiva och falskt negativa resultat
Mätning av anti-troponinantikroppar	ELISA, immunmetod	Förekommer eller förekommer inte	Kan automatiseras	Ej kommersiellt tillgänglig; oklart om alla med antitroponinantikroppar har makrotroponin; detekterar inte heterofila antikroppar

kardskada, vilket leder till onödiga sjukhusinläggningar, antikoagulantabehandling, bilddiagnostik och ibland invasiv koronarutredning [7, 8]. I det första patientfallet ledde interferensen till ett flertal vårdtillfällen under flera års tid innan korrekt diagnos kunde fastställas. I det andra patientfallet talade både anamnes, klinisk undersökning och bilddiagnostik mot hjärtsjukdom. Trots detta utreddes patienten ex-

»Sammanfattningsvis är makrotrponin i sig ofarligt, men dess konsekvenser kan vara betydande.«

tensivt både inelligande och i öppenvård. Falskt förhöjd troponinnivå kan även orsaka betydande oro hos patienter, särskilt yngre, som felaktigt informeras om misstänkt hjärtsjukdom. Makrotrponin bör därför ingå i differentialdiagnostiken vid stabilt förhöjd troponinnivå utan stöd för kardiell genes. Då man misstänker makrotrponin hos patient

med stabilt ökad troponinnivå och normala hjärtfynd kan man analysera med annan metod, helst TnT vid misstänkt falskt ökat TnI, vilket oftast är fallet. Om resultatet från den alternativa metoden är normalt och skillnaden är stor (Tabell 1), talar det för förekomst av makrotrponin, och patienten kan i normalfallet handläggas med utgångspunkt från detta. Det är dock viktigt att i efterhand bekräfta misstanken genom kontakt med det lokala laboratoriet, som bör ha en plan för hur dessa patienter ska utredas (Tabell 1). Man bör även kunna rekommendera en alternativ troponinmetod för framtida bedömning av eventuell akut hjärtskada, vilket kan ske i samråd med de laboratorier som rutinemässigt utreder troponininterferens. Sammanfattningsvis är makrotrponin i sig ofarligt, men dess konsekvenser kan vara betydande. Med dessa två fallbeskrivningar vill vi belysa vikten av att känna till och utreda denna typ av interferens för att undvika felbehandling, överutredning och patientoro. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ola Hammarsten har mottagit arvoden från Siemens Healthineers och Lumira Dx samt har aktieoptioner i Aligned Bio.

Citera som: Läkartidningen. 2026;123:25107

REFERENSER

1. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. Clin Chim Acta. 2006;369(2):179-87.

2. Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. Clin Chem. 2012;58(1):54-61.

3. Kristensen JH, Hasselbalch RB, Strandkjær N, et al. Half-life and clearance of cardiac troponin I and troponin T in humans. Circulation. 2024;150(15):1187-98.

4. Starnberg K, Fridén V, Muslimovic A, et al. A possible mechanism behind faster clearance and higher peak concentrations of cardiac troponin I compared with troponin T in acute myocardial infarction. Clin Chem. 2020;66(2):333-41.

5. Strandkjær N, Hansen MB, Afzal S, et al. Influence of macrotrponin on the 99th percentile threshold in 2 high-sensitivity cardiac troponin assays. Clin Chem. 2025;71(8):884-95.

6. Pettersson K, Eriksson S, Wittfooth S, et al. Autoantibodies to cardiac troponin associate with higher initial concentrations and longer release of troponin I in acute coronary syndrome patients. Clin Chem. 2009;55(5):938-45.

7. Warner JV, Lam L. Macrotrponin probably contributes to a difference in patient stratification in suspected acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2021;78(3):295-6.

8. Bionda C, Rousson R, Collin-Chavagnac D, et al. Unnecessary coronary angiography due to false positive troponin I results in a 51-year-old man. Clin Chim Acta. 2007;378(1-2):225-6.

9. Akhtar Z, Dargan J, Gaze D, et al. False-positive troponin elevation due to an immunoglobulin-G-cardiac troponin T complex: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2020;4(3):1-5.

10. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. Clin Chem. 2012;58(11):1574-81.

SUMMARY

Troponin elevation without myocardial injury – a diagnostic pitfall in cases of analytical interference

High-sensitive cardiac troponins are essential biomarkers in the diagnostics of myocardial infarction. However, analytical interference such as macrotrponin, where troponin forms stable complexes with endogenous antibodies, can lead to persistently elevated levels without actual myocardial injury. The first case report presents a young woman with recurrent chest pain and prolonged troponin I elevation over several years, which ultimately could be attributed to macrotrponin I. The second case report describes a young man presenting with intermittent chest pain and stable troponin I elevation. Following extensive investigations, the elevation was ultimately attributed to macrotrponin. These cases highlight the clinical importance of recognizing this diagnostic pitfall, especially when elevated troponin level lacks correlation with symptoms, ECG or imaging findings. In case of suspected macrotrponin, contact your local laboratory for further investigation.

3
Läkartidningen
Volym 123