

H- FABP (Heart –tipe Fatty Acid Binding)

R.Goffredo*, A. Mascolo ^, G. Chiapparino*, M. Saponaro*

** U.O.C. Patologia Clinica P.O. Mons. Raffaele Dimiccoli - Barletta*

^U.O. Cardiologia P.O. Mons. Raffaele Dimiccoli - Barletta

ABSTRACT

Il significato biologico e le implicazioni patologiche di un incremento della proteina H – FABP (Heart - tipe Fatty Acid Binding Protein) in pazienti con Sindrome Coronarica Acuta, Embolia Polmonare, Ictus Cerebri e Scompenso Cardiaco rappresenta una tematica di grandissima attualità nell'ambito della ricerca medica. In condizioni patologiche la, H - FABP , una proteina di 15 KDa, è presente nelle cellule cardiache in quantità molto elevata (15-30% di tutte le proteine citosoliche), mentre, in condizioni normali, la sua concentrazione plasmatica è irrilevante.

Molti lavori dimostrano un'elevata sensibilità diagnostica della H-FABP per il danno miocardico dovuta alla precocità di comparsa in circolo della proteina, connessa al suo basso PM .

La H-FABP viene rilasciata in circolo subito dopo ischemia o danno miocardico, ed è rilevabile entro 1 ora, con un picco tra la sesta e l'ottava ora dopo occlusione coronarica, questa proteina potrebbe essere un marcatore molto sensibile e precoce di IMA. (Fig.1).

I recenti progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici dello scompenso cardiaco hanno messo a disposizione fra gli strumenti innovativi un numero crescente di marcatori bioumorali.

Nell'ambito dello scompenso cronico, sono stati proposti per l'impiego clinico routinario le troponine e soprattutto i peptidi natriuretici (BNP e p-BNP).

Anche la H-FABP, così come descritto nella recente letteratura, sembrerebbe giocare un ruolo importante nel definire la gravità funzionale del danno cardiaco.

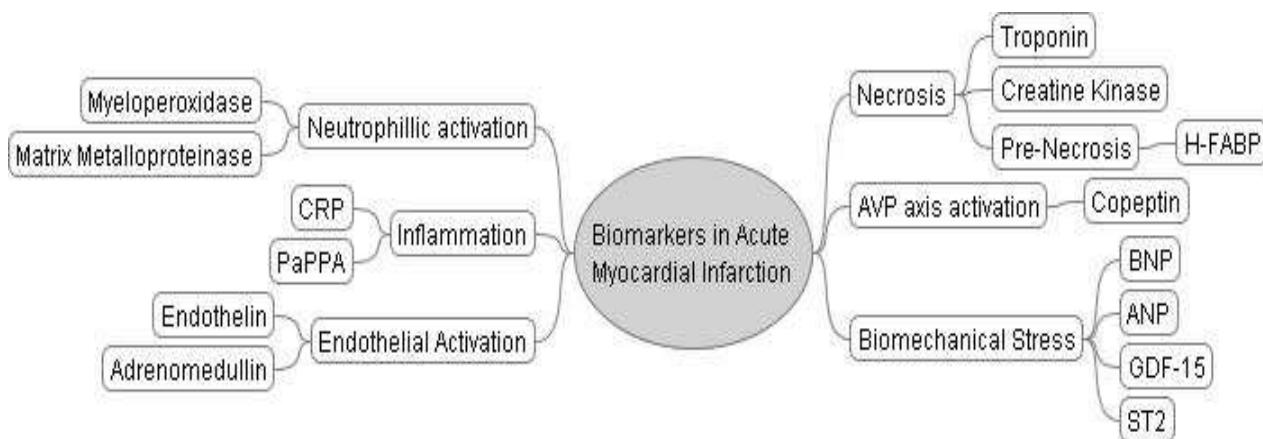


Fig 1

Il nostro studio è incominciato nell'Aprile di quest'anno (2012) con l'intento di dimostrare:

1. *il possibile e precoce valore diagnostico dell' H – FABP in pazienti con ACS (Sindrome Coronarica Acuta) in assenza di un incremento significativo della troponina cTNI (HS) entro tre ore dal ricovero;*
2. *Il ruolo della proteina H-FABP quale possibile marcatore specifico e prognostico per la diagnosi precoce di scompenso acuto di cuore.*

A tal proposito si sono presi in esame 23 pazienti , di cui 12 femmine e 11 maschi , di età compresa tra i 64 e i 90 anni che presentavano uno o piu' fattori di rischio cardiovascolare (Ipertensione, Dislipidemia, Diabete Mellito).

Tutti i pazienti provenivano dall' U.O. Cardiologia – UTIC. di questo Presidio Ospedaliero e i dosaggi sono stati eseguiti su l'analizzatore BECKMAN 600 DX utilizzando rispettivamente i reattivi RANDOX per la determinazione della H-FABP e BECKMAN per quella della cTNI. (Tropopnina I Ultrasensibile).

Di ogni paziente si è creato un database comprendente l'assetto metabolico e quello infiammatorio e si è di seguito provveduto alla determinazione del H- FABP, della cTNI (HS) e della PCR (Proteina C Reattiva) a 3h , 6h, e 12 h dalla diagnosi d'ingresso.

Per lo studio dei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta, si sono eliminati quelli che presentavano un incremento della creatinina, per evitare la probabilità che l'insufficienza renale

potesse essere in qualche maniera responsabile di un aumento dell' H – FABP in assenza di danno del miocardio.

All'ingresso, dei 23 pz. in esame: sette (7) presentavano diagnosi di Sindrome Coronarica Acuta (ACS); tre (3) quella di EPA (Edema Polmonare Acuto); due (2) si presentavano con diagnosi di Scompenso Cardiaco (SC), ed uno (1) con diagnosi di Embolia Polmonare (EP). I rimanenti presentavano altre patologie cardiovascolari per cui si era resa necessaria la determinazione della troponina cTNI (HS).

ACS	7
EPA	3
SC	2
EP	1
ALTRE PAT. CARDIACHE	9

Tab.1

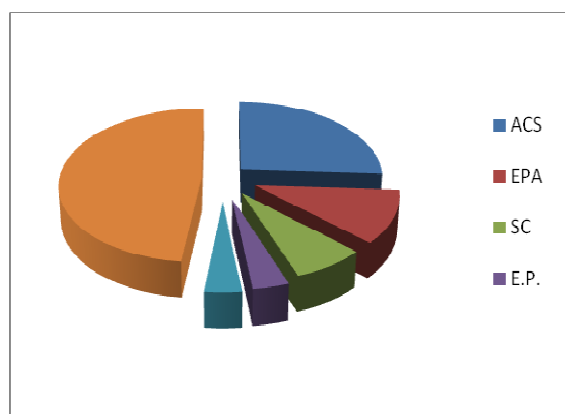


Fig.2

A DIMOSTRAZIONE DI QUANTO SUPPOSTO SI SONO PRESI I SEGUENTI CASI:

A) SINDROME CORONARICA ACUTA

1) CASO

H – FABP pos. /cTNI negativa

Paziente di 64 anni con cardiopatia ipertensiva e diabetico, venuto all' attenzione per toracoalgia e dimesso a distanza di 5 giorni dal ricovero, dopo rivascolarizzazione con PTCA.

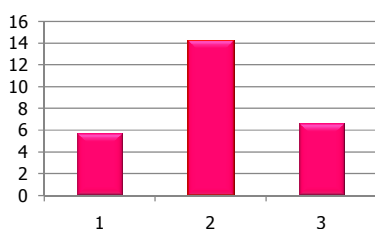
I valori dell' HFABP e della troponina cTNI (HS) all'ingresso (< di 3h) erano rispettivamente di 5,68 ng/ml (v.n. < 6 ng/ml) e 0,00 ng/ml. Il monitoraggio dei due parametri mostrava dopo 6 ore un incremento doppio dei valori del H - FABP pari a 14,2ng/ml e un lieve incremento della troponina da 0.00 ng/ml a 0.01 ng/ml.

A dodici ore dall'ingresso si assisteva ad una riduzione del H-FABP verso valori più bassi, comunque superiori alla norma (6.6 ng/ml), e ad una troponina che rimaneva invariata. La funzionalità renale non era compromessa - Creatinina = 0,6 mg/dl – (v.n. 0.45 – 1.25 mg/dl). (fig.3).

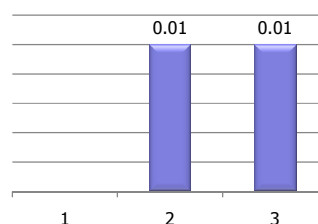
COD.	PZ	Sesso	Eta'	H	H-FABP	TROP.	PCR	GLU
03053053	1	M	64	< 3	5,68	0,00	< 0,5	142
03053054				6	14,2	0,01	< 0,5	
03063004				12	6,6	0,01	<0.5	96



H-FABP



TROP.



Ricoverato dal 5/3/2012 al 10/3/2012

DIAGNOSI

Ingresso: riferita toracoalgia e dispnea in soggetto con **cardiopatía ischemica**

Dimissione: toracoalgia in soggetto con cardiopatía ischemica, già vascolarizzata con PTCA. Ipertensione arteriosa. Diabete mellito.

Fig.3

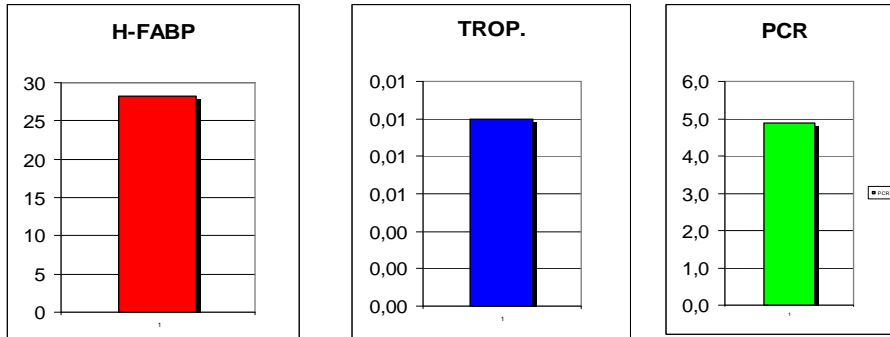
2) CASO

H – FABP pos. /cTNI positiva/PCR pos.

Paziente di 70 anni con diagnosi all' ingresso di IMA, dimesso e trasferito urgentemente presso P.O. Andria per eseguire coronarografia, trattasi di **Sindrome Coronarica Acuta con ST elevato in sede anteriore.**

Il paziente presentava a meno di tre ore dal dolore toracico, un sostanziale incremento della H-FABP pari a 28,2 ng/ml (v.n. < 6 ng/ml) e un non significativo aumento della troponina cTNI (HS) pari a 0,01 ng/ml; in associazione ad uno stato infiammatorio conclamato , PCR = 4,9 mg/dl. (v.n.< 0.8mg/dl). La funzionalità renale non era compromessa - Creatinina = 0,68 ml/dl . (v.n. 0.45 – 1.25 mg/dl) (Fig.4).

COD.	PZ	Sesso	Eta'	H	H-FABP	TROP.	PCR	GLU
03043027	21	F	70	< 3	28,2	0,01	4,9	177



Ricoverata dal 4/3/2012 al 4/3/2012 (trasferita)

DIAGNOSI

Ingresso: infarto acuto di cuore

Dimissione: sindrome coronarica acuta con ST elevato in sede anteriore

Fig.4

3) CASO

H – FABP pos. /cTNI positiva

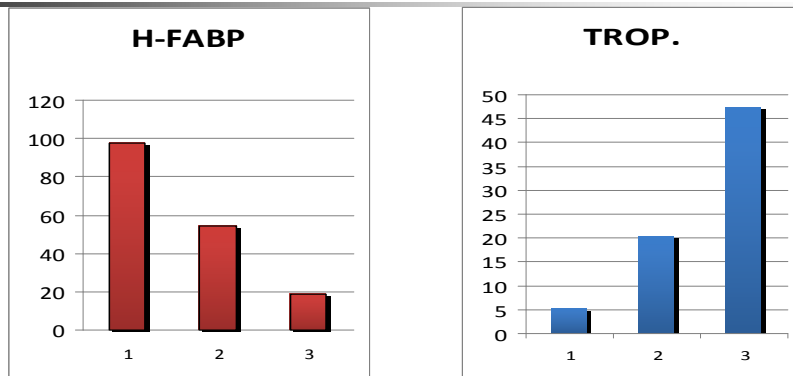
Paziente di 65 anni, ipertesa, diabetica e dislipidemica venuta all'osservazione con diagnosi di **Sindrome Coronarica Acuta con elevazione del tratto ST**, e dimessa, a 5 giorni dal ricovero, con diagnosi di ACS con ateromasia subcritica dell'IVA distale.

La paziente mostrava all'ingresso un repentino aumento del H – FABP pari a 97,67 ng/ml (v.n. < 6 ng/ml) e della troponina cTNI (HS) 5,28 ng/ml (v.n. > 0.01 ng/ml) in assenza di stato infiammatorio e con funzionalità renale nella norma (Creatinina = 0,48 mg/dl).

Il monitoraggio a 9 - 12 ore rilevava un'importante riduzione dell' H – FABP su valori elevati che passava da 54,47 ng/ml a 18,5 ng/ml ed un contemporaneo incremento della troponina cTNI (HS) da 20,2 ng/ml a 47,2 ng/ml, confermandosi quest'ultima un marcatore prognostico più

sensibile a lungo termine (entro 12 ore dal ricovero) rispetto alla H – FABP, il cui incremento rimaneva comunque più precoce a breve termine. (entro 3 ore dal ricovero) (Fig.5).

COD	PZ	Sesso	Eta'	H	H-FABP	TROP.	PCR	GLU
03033057	7	F	65	< 3	97,67	5,28	< 0.5	157
03033058				6	54,47	20,2	< 0.5	
03043005				12	18,5	47,2	< 0,5	



Ricoverata dal 2/3/2012 al 7/3/2012

DIAGNOSI

Ingresso: Sindrome coronarica acuta con elevazione del tratto ST

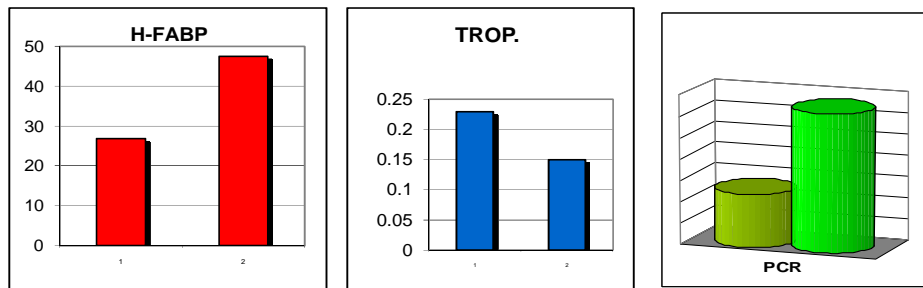
Dimissione: Sindrome coronarica acuta con ateromasia subcritivca dell'IVA distale. Ipertensione arteriosa, dislipidemia.

Fig.5

B) SCOMPENSO CARDIACO ED EDEMA POLMONARE ACUTO

1) CASO

COD.	PZ	Sesso	Eta'	H	H-FABP	TROP.	PCR	GLU
03023005	2	M	81	< 3	26,82	0,23	8,5	122
03023006				6	47,51	0,15	9,3	



Ricoverato dal 1/3/2012 al 8/3/2012

DIAGNOSI

Ingresso: dispnea

Dimissione: **scompenso cardiaco** in soggetto con cardiopatia infartuale ad evoluzione dilatativa con grave compromissione della funzione contrattile.

Fig.6

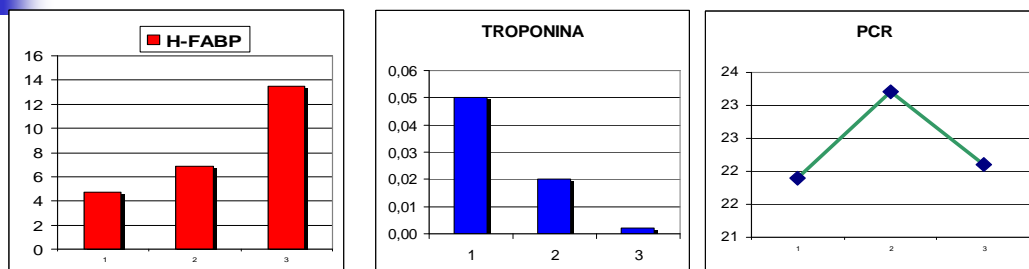
Paziente di 81 anni che si presenta all'attenzione clinica per dispnea e viene dimesso dopo una settimana dal ricovero con diagnosi di **scompenso cardiaco** in soggetto con cardiopatia infartuale ad evoluzione dilatativa con grave compromissione della funzione contrattile. Entro le prime tre ore dalla precoce comparsa di dispnea, si assiste ad un incremento della H-FABP (26,82ng/ml v.n. < 6ng/ml) che anticipa quello della troponina cTNI (HS) (0,23ng/ml). Alla terza ora, lo Scompenso Cardiaco entra nella sua fase acuta e il valore diagnostico precoce della proteina aumenta di specificità, come dimostrato da un ulteriore incremento della H-FABP, che passa da 26,82ng/ml a 47,51ng/ml e da una riduzione della troponina, che rimane seppur ridotta, positiva passando da 0,23ng/ml a 0,15ng/ml. (Fig.6)

La valutazione contemporanea dei due marcatori si mostra efficace nel confermare il sospetto diagnostico dello Scompenso Cardiaco e nel monitorarne la prognosi a medio termine.

Presenza di stato infiammatorio acuto e Creatinina pari a 1,38. (v.n. 0.45 – 1.25 mg/dl)

2) CASO

	PZ	Sesso	Eta'	H	H-FABP	TROP.	PCR	GLU
03073044	14	F	91	< 3	4,72	0,05	22	93
03073045				6	6,89	0,02	23	
03073046				12	13,48	0,00	22	



Ricoverata dal 7/3/2012 al 14/3/2012

DIAGNOSI

Ingresso: EPA.

Dimissione: edema polmonare acuto in soggetto con cardiopatia ipertensiva. **BPCO Riacutizzata.** Pregressa embolia polmonare.

Fig.7

Paziente 91enne con diagnosi d'ingresso di EPA e dimesso dopo una settimana dal ricovero con diagnosi di edema polmonare acuto in soggetto con cardiopatia ipertensiva. BPCO Riacutizzata. Pregressa embolia polmonare.

Nelle prime tre ore della comparsa di un EPA si assiste ad un aumento della troponina cTNI (HS) (0,05ng/ml) in assenza di un incremento della H-FABP (4,72ng/ml – v.n. < 6.0 ng/ml). Nelle 6 ore successive si assiste ad un cambiamento di tendenza, la proteina incomincia ad aumentare passando da 4,72 ng/ml a 6,89 ng/ml, fino a raggiungere alla dodicesima ora il suo valore massimo 13,48 ng/ml. La troponina invece, così come si è visto nello Scompensato Acuto, dopo un parziale incremento (0,05 ng/ml) si riduce fino a raggiungere valori normali.

La H- FABP si presenta fattore diagnostico precoce a medio termine (entro la terza ora) e prognostico negativo a lungo termine (dopo 12 h.) confermandosi tra i due, l'unico marcatore in grado di monitorare l'evoluzione del quadro clinico anche in funzione di un appropriato trattamento farmacologico. Costante la presenza di uno stato infiammatorio acuto che non condiziona l'incremento della H- FABP. Creatinina - 1.04.

CONCLUSIONE

A) SINDROME CORONARICA ACUTA

Dai 3 casi presi in esame (PZ. : 1 -21 -7) si può affermare che:

1. in un pazienti già noti per cardiopatia ischemica e con forte sospetto di IMA , un incremento dell'H-FABP entro la prima ora dal dolore toracico anche in assenza di un aumento significativo della cTNI, specie se associato ad uno stato infiammatorio, impone un pronto intervento terapeutico;
2. l'associazione dei due marcatori H-FABP e troponina cTNI (HS) in pazienti con ACS, associa ad un valore diagnostico precoce, un valore prognostico sfavorevole a medio termine così come dimostrato dal graduale incremento della troponina.

B) SCOMPENSO CARDIACO ED EDEMA POLMINARE ACUTO

Seppure lo studio ha interessato solo 2 pazienti: uno (PZ. 2) con Scompenso Cardiaco ed uno con Edema Polmonare Acuto (PZ. 14) in attesa di ulteriori riscontri, si può affermare che:

1. in un pazienti con Scompenso di Cuore ed edema polmonare acuto , un incremento dell'H-FABP può considerarsi diagnosticamente precoce se la sua positività vada di pari passo con l'incremento della troponina;
2. la H-FAB si rivela marcatore prognostico precoce in quanto il suo incremento aumenta considerevolmente entro la dodicesima ora, al contrario della troponina cTNI (HS) i cui valori rientrano nella norma.

Ne consegue che la H-FABP può considerarsi un utile mezzo per il monitoraggio terapeutico dello scompenso cardiaco entro tre - sei ore dalla diagnosi.

E' nostra intenzione nel prossimo futuro valutare le performance analitiche del test H-FABP RANDOX e arricchire la presente statistica per offrire al clinico uno strumento in più per una diagnosi precoce e un monitoraggio prognostico e terapeutico a breve termine dalla diagnosi d'ingresso.

BIBLIOGRAFIA

1. Glatz JFC, van Bilsen M, Paulussen RJA, Veerkamp J, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta*.1988;961:148-522.
- 2.Data on file
3. Ghani F, Wu A, Graff L, Petry C, Armstrong G, Prigent F, Brown M. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 2000; 46: 718-719
4. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin. Chem. Acta*. 2005; 352(1-2):15-35.
5. Kleine AH, Glatz JF, van Nieuwenhoven FA. van der Vasse GJ. Release of heart type fatty acid binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem*.1992;116:155-162.
6. McMahon CG, Lamont JV, Curtin E, McConnell RI, Crockard M, Kurth MJ, Crean P, Fitzgerald SP. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2011 Jan 3
7. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, Smith B, Sharpe PC, Young IS, Adgey JA. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur. Heart J*. 2008;29(23):2843-50.
8. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, Smith B, Sharpe PC, Young IS, Adgey JA. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain. *Am. J. Cardiol*. 2009;103(1):22-8.
9. Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, Morrell C, Farrin A, Barth JH, Hall AS; EMMACE-2 Investigators. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007;50(21):2061-7.
10. Pearson IR, Hall AS, Gale CP, Sivananthan MU, Viswanathan K, Kilcullen N, Barth JH, In Acute Coronary Syndromes, Heart-type Fatty Acid Binding Protein is a More Accurate Predictor of Long Term Prognosis than Troponin. *Circulation*. 2010;122:A11374
11. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, Barth JH, Hall AS. heart-type fatty-acid binding-protein (H-FABP) predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin negative. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;55(23): 2590-8
12. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(2):224-9.
13. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2150-7.
14. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, Nitobe J, Harada M, Suzuki S, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J. Card. Fail*. 2007; 13(2):120-7.
15. Muehlschlegel JD, Perry TE, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Shernan SK, Body SC. Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2010; 111(5):1101-9.
16. Wunderlich MT, Hanhoff T, Goertler M, Spener F, Glatz JF, Wallesch CW, Pelsers MM. Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischaemic stroke. *J Neurol*. 2005; 252(6):718-24.