

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITA' DI BOLOGNA

**Dottorato di Ricerca in
“Clinica e Terapia d’Urgenza Veterinaria”
XIX CICLO**

**I MARKERS CARDIACI NELLO STUDIO
DELLE ARITMIE DEL CAVALLO**

Tesi di Dottorato di Ricerca della Dott.ssa Daniela Candini

Coordinatore:

Chiar.mo Prof Lorenzo Masetti

Relatore:

Chiar.mo Prof. Gualtiero Gandini

Settore Scientifico Disciplinare SSD: Vet 08

Anno Accademico 2006/2007

Indice

INTRODUZIONE	2
CAPITOLO 1: MARKERS CARDIACI	3
<i>1.1 LA TROPONINA</i>	3
<i>1.2 CAMPI DI APPLICAZIONE DELLA TROPONINA IN MEDICINA UMANA</i>	4
<i>1.3 CAMPI DI APPLICAZIONE DELLA TROPONINA IN MEDICINA VETERINARIA</i>	8
<i>1.4 ALTERAZIONI DELLA TROPONINA IN ASSENZA DI MIOCARDIOPATIA</i>	10
Capitolo 2: CONTRIBUTO SPERIMENTALE	12
<i>2.1 MATERIALI E METODI</i>	12
<i>2.1.1 Selezione dei pazienti: criteri d'inclusione</i>	12
<i>2.1.2 Misurazione della cTnI</i>	14
<i>2.1.3 Tecnica di esecuzione del tracciato elettrocardiografico</i>	14
<i>2.1.4 Ecocardiografia</i>	16
<i>2.2 RISULTATI</i>	17
<i>2.3 DISCUSSIONE</i>	23
CONCLUSIONI	28
BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUZIONE

Identificare, valutare e trattare le patologie cardiocircolatorie del cavallo è di fondamentale importanza in Medicina Veterinaria, poiché dalla funzionalità del sistema cardiocircolatorio dipende la riuscita agonistica di questa specie.

Le lesioni cardiovascolari sono frequenti nel cavallo, spesso risultano essere di lieve entità e ben tollerate, ma possono facilmente diventare significative dal punto di vista clinico, manifestandosi con segni quali: intolleranza all'esercizio, aritmia, infezioni sistemiche, insufficienza cardiaca congestizia, o addirittura morte improvvisa.

Risulta difficoltoso identificare e quantificare soprattutto le patologie miocardiche.

Tradizionalmente la diagnostica di laboratorio finalizzata alla valutazione del danno miocardico comprende la misurazione degli isoenzimi cardiaco-specifici: creatinchinasi (CK-MB o CK II) e lattato deidrogenasi (LDH-1 e LDH-2), tuttavia tali parametri presentano alcuni limiti, in particolare una ridotta specificità per le lesioni miocardiche (O'Brien *et al.*, 1997).

In Medicina Umana la troponina cardiaca I (cTnI) è utilizzata come marker diagnostico e prognostico in pazienti con danno miocardico acuto associato a danno ischemico di natura infartuale.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'applicabilità di tale marker anche in campo veterinario, in particolar modo nelle diverse patologie cardiovascolari del cavallo.

CAPITOLO 1

MARKERS CARDIACI

1.1 La troponina

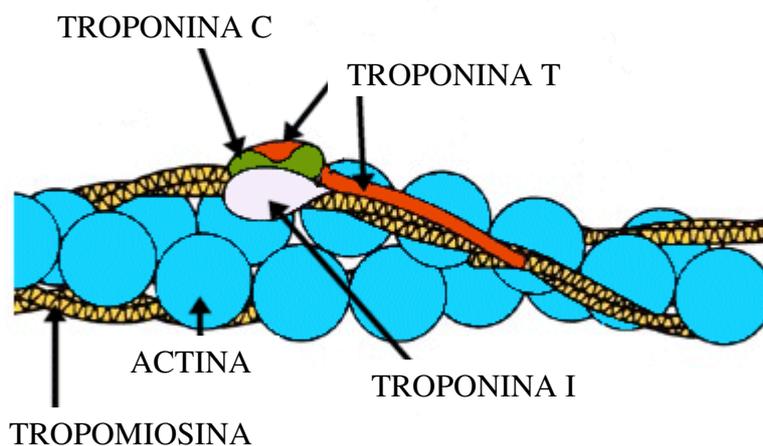


Figura 1.1

La troponina (Figura 1.1) è una proteina globulare, localizzata nelle miofibrille, che regola la contrazione muscolare grazie all'azione delle tre subunità che la compongono: subunità T (TnT), che collega il complesso della troponina e della tropomiosina; subunità I (TnI), che blocca la contrazione dei muscoli in assenza di calcio; e subunità C (TnC), che lega il calcio (Adams *et al.*, 1993; Larue *et al.*, 1992).

Nelle cellule cardiache le troponine più importanti sono la troponina cardiaca I (cTnI) e la troponina cardiaca T (cTnT). Entrambe si trovano come proteine legate all'apparato contrattile, anche se circa il 6-8% della cTnT ed il 2-4% della cTnI si trovano liberi nel citoplasma (Dean, 1998).

La cTnI e le due isoforme scheletriche muscolari della TnI, presentano una considerevole omologia nella sequenza

aminoacidica, ma la cTnI contiene una sequenza N-terminale aggiuntiva di 31 aminoacidi specifica per il miocardio. L'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti contro questo residuo aminoacidico terminale identifica l'isoforma della troponina cardiaca in modo assolutamente specifico (Wattanapermpool *et al.*, 1995; Adams *et al.*, 1993; Larue *et al.*, 1992; Cummins e Perry, 1978).

I dati riportati in bibliografia sullo studio della cTnI nel cavallo sono piuttosto scarsi, tuttavia è stata dimostrata una considerevole omologia nella sequenza N-terminale della cTnI fra le varie specie di mammiferi, ed in particolare tra uomo, cane e cavallo (Begg *et al.*, 2006; Rishniw e Simpson, 2005; O'Brien *et al.*, 1997).

1.2 Campi di applicazione della troponina in medicina umana

In medicina umana le cTnI e cTnT sono state ampiamente riconosciute come marker altamente specifici e sensibili per la diagnosi di miocardiopatia. Hanno infatti sostituito l'isoforma cardiaca della creatinchinasi (CK-MB), considerata per numerosi anni il "gold standard" per l'identificazione di questo tipo di patologia. Nei pazienti umani le concentrazioni sieriche delle troponine sono state principalmente utilizzate per diagnosticare l'infarto miocardico acuto secondario a patologie coronariche (Wu *et al.*, 1999; Hamm *et al.*, 1997; Lindhal *et al.*, 1996; Hamm, 1994). In particolare, la cTnI è stata riconosciuta come il marker più sensibile e specifico di necrosi cellulare del miocardio nell'uomo, dimostrando una maggiore specificità rispetto alla CK-MB ed una miglior sensibilità e specificità della cTnT (Ferguson *et al.*, 2002;

La Vecchia *et al.*, 2000; O'Brien *et al.*, 1997; Bodor *et al.*, 1995; Adams *et al.*, 1993).

Le linee guida suggerite dalla Società Europea ed Americana di Cardiologia (The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology, 2000) hanno stabilito che le cTnI e cTnT rappresentano i biomarker preferiti per la diagnosi di danno miocardico; tuttavia va precisato che valori elevati della concentrazione delle troponine indicano la presenza di un danno a carico dei miociti senza specificarne la natura. Il danno miocardico non è solo conseguenza di un episodio ischemico, ma può conseguire anche ad una concausa di fattori; infatti, ogni patologia in grado di provocare un danno ischemico miocardico con conseguente necrosi può determinare un aumento della concentrazione sierica delle troponine. Il danno miocardico, sia esso di tipo vascolare, tossico, infettivo o traumatico, può portare alla distruzione delle proteine contrattili ed al rilascio della cTnI e cTnT nello spazio extracellulare (Fromm, 2007; Sarko *et al.*, 2002; Smith *et al.*, 1997).

È stato, inoltre, dimostrato un aumento dei valori di cTnI in pazienti affetti da pericardite idiopatica acuta, da embolia polmonare e da epatopatia (Roongsritong *et al.*, 2004; Nunes, 2001).

Concentrazioni elevate di cTn sono frequentemente rilevabili anche in pazienti affetti da bronchite cronica ostruttiva (COPD) in fase di riacutizzazione, senza concomitante ischemia coronarica (Harvey e Hancox, 2004).

Ulteriori studi sono stati condotti in merito alla valutazione della cTnI anche in pazienti ricoverati presso le unità di terapia intensiva. Nell'ambito di queste ricerche si è dimostrato l'aumento della cTnI nei pazienti in sepsi grave, shock settico e shock ipovolemico (Amman *et al.*, 2001; Arlati *et al.*, 2000; Elst *et al.*, 2000). Il meccanismo eziopatogenetico che determina l'aumento dei valori di

cTnI nei pazienti ricoverati presso le unità di terapia intensiva, non è stato ancora completamente chiarito. Diversi fattori, infatti, possono contribuire ad un danno miocardico seppure minimo in corso di shock settico. Innanzitutto deve essere preso in considerazione l'effetto miocardiocitotossico delle endotossine batteriche o di mediatori chimici presenti localmente e nel torrente circolatorio (per es. citochine) prodotti dai leucociti attivati, macrofagi e cellule endoteliali (Elst *et al.*, 2000). Un ulteriore meccanismo eziopatogenetico potrebbe essere legato al danno ischemico ed alla successiva riperfusione associata alle disfunzioni microvascolari, oppure all'utilizzo di farmaci durante la rianimazione cardiovascolare del soggetto, per esempio vasopressori (Elst *et al.*, 2000). Rimane ancora da chiarire se i processi infettivi sostenuti da un determinato patogeno possano favorire l'aumento dei valori ematici di cTn. Nello studio di Amman *et al.* (2001) lo *Streptococcus pneumoniae* è stato identificato come la causa di sepsi nel 41% dei pazienti in cui i valori della cTnI era aumentati, al contrario dello studio di Elst *et al.* (2000), nel quale i maggiori agenti patogeni (63%) erano rappresentati da batteri Gram negativi.

Un aspetto importante dello studio della troponina è la valutazione di questo marker ai fini prognostici. Attualmente la correlazione tra elevate concentrazioni di cTn e mortalità si è dimostrata non significativa per poter essere considerata un marker attendibile di mortalità ospedaliera (Roongsritong *et al.*, 2004; Quenot *et al.*, 2005). Sebbene studi più recenti affermino che concentrazioni elevate di cTn in pazienti critici sono associate ad un aumento della mortalità e ad una permanenza maggiore nel reparto di terapia intensiva (Lim *et al.*, 2006).

L'aumento delle concentrazioni sieriche della cTnI è stato dimostrato anche in pazienti asintomatici affetti da insufficienza

renale. Le probabili cause di elevate concentrazioni possono essere riconducibili ad insufficienza cardiaca conseguente ad ipertrofia ventricolare sinistra ed a microinfarti subclinici del miocardio. L'aumento delle cTn è stata infatti associata anche all'ipertrofia ventricolare sinistra in modelli animali; l'ipertrofia ventricolare sinistra è una patologia comune ed è stata correlata con l'aumento delle concentrazioni di cTnT nei pazienti allo stadio terminale della patologia renale (ERSD) in assenza di infarto miocardico acuto. L'aumento sierico delle cTn potrebbe essere il risultato di microinfarti non clinicamente diagnosticabili *in vivo*. Questa ipotesi trova fondamento dalla presenza, all'esame anatomopatologico, di microinfarti in pazienti che mostravano elevate concentrazioni di cTn. È possibile che i pazienti affetti da ERSD possano essere stati soggetti a ripetuti microinfarti subclinici. Un aumento delle cTnI e cTnT in pazienti con insufficienza renale è un fattore prognostico negativo ed è associato ad un aumento del rischio di morbilità e mortalità (De Zoysa, 2004).

1.3 Campi di applicazione della troponina in medicina veterinaria

La valutazione della cTnI in Medicina Veterinaria è ancora piuttosto limitata, anche se negli ultimi anni questo marker è stato preso in considerazione nello studio delle patologie di varie specie di animali. Sono stati stabiliti, usando test umani, i range fisiologici di cTnI in cani e gatti (Sleeper *et al.*, 2001) e sono stati valutati i valori di cTnI e cTnT in corso di diverse patologie.

Si è dimostrato che la cTn aumenta, nel cane, nei seguenti casi: cardiopatia asintomatica, insufficienza cardiaca congestizia, terapia con doxorubicina, babesiosi, contusione cardiaca, dilatazione-

torsione gastrica (GDV), versamento pleurico e colpo di calore (Linde *et al.*, 2006; Mellor *et al.*, 2006; Spratt *et al.*, 2005; Oyama e Sisson, 2004; Shaw *et al.*, 2004; De Francesco *et al.*, 2002; Lobetti *et al.*, 2002; Shober *et al.*, 2002) e nel gatto in presenza di cardiomiopatia ipertrofica (Herndon *et al.*, 2002).

Nei cani con GDV sono stati riscontrati valori di cTnI e cTnT tali da essere imputabili ad un danno miocardico, che risulta comune in questo tipo di patologia (Schober *et al.*, 2002; Muir *et al.*, 1982).

Lobetti *et al.* (2002) dimostrarono che nei cani affetti da babesiosi esiste un danno delle cellule miocardiche, e che, i cani deceduti spontaneamente a causa di questa patologia, mostravano lesioni miocardiche e concentrazioni plasmatiche di cTnI superiori rispetto ai sopravvissuti. La cTnI, oltre ad essere un marker sensibile per la diagnosi di danno miocardico indotto da tale patologia, si è dimostrata utile anche dal punto di vista prognostico,

Pochi sono stati invece gli studi sulla valutazione della troponina nella specie equina, tuttavia recentemente Phillips *et al.* (2003) hanno stabilito i valori fisiologici della cTnI in cavalli purosangue, in allenamento ed al pascolo. Alcuni lavori su casi clinici documentano l'aumento della concentrazione della cTnI in cavalli affetti da: tachicardia ventricolare (Schwarzald *et al.*, 2003), lesioni da jet rigurgitante aortico (Cornelisse *et al.*, 2000), ed in un caso di babesiosi (Diana *et al.*, 2006). Invece, in due cavalli sottoposti a cardioversione elettrica, perché affetti da fibrillazione atriale, la cTnI si è dimostrata rientrare nel range dei valori trovati nei cavalli sani (Frye *et al.*, 2002).

Tabella 1.1 -Cause comuni di falsi positivi

Anticorpi eterofili

Fattore reumatoide

Coaguli di fibrina

Microparticelle

Errore strumentale

Tabella modificata da Roongsritong *et al.*, 2004

Anche in campo veterinario si sono eseguiti studi finalizzati all'utilizzo della cTnI nei pazienti che in sepsi. Slack *et al.* (2005) hanno dimostrato un aumento della concentrazione sierica delle cTn in puledri settici rispetto ai soggetti sani, sottolineando che, anche in Medicina Veterinaria, esisterebbe un possibile insulto miocardico durante la sepsi, non trovando però alcuna correlazione statisticamente significativa sull'importanza prognostica di questo marker.

1.4 Alterazioni della troponina in assenza di miocardiopatia

Come più volte sottolineato, l'uso di anticorpi può differenziare le diverse isoforme tissutali del complesso della Tn (Wattanapernpool *et al.*, 1995; Adams *et al.*, 1993; Larue *et al.*, 1992; Cummins e Perry, 1978). La sensibilità e specificità della cTn come marker di danno cardiaco è stata già dimostrata (The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology, 2000). Tuttavia vari fattori possono interferire con il test di valutazione della cTn, causando risultati falsi positivi (Tabella 1.1). Questi fattori sono: anticorpi eterofili, fattore reumatoide, coaguli di fibrina,

microparticelle e malfunzionamento dell'analizzatore (Roongsritong *et al.*, 2004).

In Medicina Umana l'aumento della cTn non correlabile ad un danno miocardico si è riscontrato in diverse condizioni, fra cui: patologie cerebrovascolari, emorragie subaracnoidee, patologie endocrine, polimiositi, dermatomiositi e malattie ematologiche di natura maligna (De Zoysa, 2004).

CAPITOLO 2

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

2.1 Materiali e metodi

2.1.1 Selezione dei pazienti: criteri d'inclusione

Tabella 2.1 - Segnalamento

CAVALLO	RAZZA	SESSO	ETÀ (anni)
1	Trotter	F	11
2	PSA	M	20
3	Holstein	M	5
4	Quarter Horse	M	9
5	Sella italiano	F	5
6	Crollo	M	22
7	Tolfetano	C	11
8	Trotter	F	2
9	PSA	F	14
10	Irlandese	C	9
11	Trotter	C	6
12	Trotter	M	5
13	Trotter	F	3
14	Trotter	M	3
15	Trotter	F	5
16	Trotter	M	3
17	Trotter	M	3
18	PSI	F	21
19	Holstein	M	4

F= femmina; M= maschio; C= castrato

In questo studio sono stati inclusi 19 cavalli di differente razza (9 Trotter, 2 Purosangue Arabo (PSA), 2 Holstein, 1 Purosangue Inglese (PSI), 1 Irlandese, 1 Sella Italiano, 1 Tolfetano, 1 Criollo, 1 Quarter Horse), sesso (12 maschi, di cui 3 castrati, e 7 femmine), età (da 2 a 22 anni: media \pm DS = 8,47 \pm 5,18 anni) affetti da patologie cardiovascolari (Tabella 2.1).

Dei 19 cavalli, una fattrice si presentava al 343° giorno di gravidanza (cavallo 1) ed una cavalla (cavallo 18) aveva partorito 8 giorni prima.

La casistica è stata raccolta presso la Sezione di Medicina Interna del Dipartimento Clinico Veterinario dell'Università degli Studi di Bologna nel periodo compreso da ottobre 2002 a dicembre 2006.

Ogni soggetto è stato sottoposto al seguente protocollo diagnostico:

- esame clinico completo, con particolare attenzione all'esame obiettivo particolare dell'apparato cardiocircolatorio;
- titolazione sierica di troponina cardiaca I (cTnI);
- esame emocromocitometrico;
- profilo biochimico comprendente i seguenti parametri aspartato aminotransferasi (AST), lattato deidrogenasi (LDH), creatinchinasi (CK), isoforma cardiaca della creatinchinasi (CK-MB), creatinina, urea, gamma-glutamyl transpeptidasi (GGT), proteine totali, albumina, rapporto albumina/globuline, calcio corretto, sodio, potassio;
- esame elettrocardiografico;
- esame ecocardiografico;

In 13 cavalli è stato eseguito anche l'esame radiografico del torace (cavalli 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17).

Nel cavallo 4 sono stati eseguiti anche i test di immunofluorescenza indiretta per *Anaplasma phagocytophila*, *Babesia caballi* e *Theileria equi*.

2.1.2 Misurazione della cTnI

La misurazione della concentrazione sierica di cTnI è stata effettuata per mezzo di un test immunometrico (Immulite Cardiac Troponin I Assay) il quale utilizza anticorpi specifici: anticorpi monoclonali murini anti-troponina I e anticorpi policlonali di capra anti-troponina I coniugati con fosfatasi alcalina. Entrambi gli anticorpi riconoscono gli epitopi localizzati nella porzione N-terminale della proteina.

La misurazione della cTnI è stata eseguita su siero fresco in 15 cavalli (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 18 e 19) e su siero stoccato a -20°C in 4 cavalli (7, 13, 15 e 16).

Tutte le indagini laboratoristiche, compresa la cTnI, sono state eseguite presso il Laboratorio Sepac Vet del Dipartimento Clinico Veterinario dell'Università degli Studi di Bologna.

2.1.3 Tecnica di esecuzione del tracciato elettrocardiografico

La registrazione elettrocardiografica è stata realizzata con l'animale in stazione quadrupedale, ed il posizionamento degli elettrodi, costituiti da piastre in metallo, su cui è stato applicato il gel avente proprietà elettroconduttrici, sono stati posizionati sui quattro arti. Sono state, quindi, registrate le seguenti derivazioni: I, II, III, aVR, aVL e aVF.

In 4 cavalli (1, 4, 8 e 16) è stato utilizzato il monitoraggio Holter: la registrazione del tracciato elettrocardiografico secondo la metodica Holter per 24 ore è avvenuto mediante l'applicazione di uno strumento che immagazzina i dati su di un sistema a memoria solida (flash card). Per il posizionamento degli elettrodi, è stato necessario radere il pelo dell'animale, nelle regioni precordiali destra e sinistra, e detergere la superficie cutanea con una garza imbevuta di soluzione alcool 95°, in modo tale da consentire

l'adesione di idonei patch elettrocardiografici, dotati di superficie adesiva elettroconduttrice.

Nella tabella 2.2 è riportato il posizionamento degli elettrodi di derivazione.

Tabella 2.2 Posizionamento elettrodi

Derivazione	elettrodo negativo	elettrodo positivo
D I	V SI a destra, all'altezza della spalla	V a sinistra, poco sopra la giunzione condrocostale
D II	V SI a destra, poco centralmente rispetto alla spalla	IV SI a sinistra, in corrispondenza della giunzione costocondrale
D III	I SI a sinistra, in posizione parasternale	VIII SI a destra, in posizione parasternale

SI = spazio intercostale

L'elettrodo indifferente è stato applicato nell'emitorace sinistro.

2.1.4 Ecocardiografia

L'indagine ecocardiografica è stata eseguita utilizzando l'ecografo AU5Epi Esaote equipaggiato con sonda 3,5 MHZ.

Relativamente alla tecnica ecografica, l'animale è stato posizionato in posizione quadrupedale, le finestre acustiche cardiache sono state quindi sottoposte a tricotomia e detersione con alcool isopropilico al 70%, in modo tale da rimuovere il film lipidico del sebo.

Le finestre acustiche sono state individuate nel seguente modo:

- emitorace destro: su IV spazio intercostale

-emitorace sinistro: tra III e V spazio intercostale, a metà tra la spalla ed il gomito.

È stato eseguito l'esame ecografico bidimensionale, M-mode e l'esame eco-Doppler.

La valutazione ecografica bidimensionale ed M-mode ha preso in considerazione i seguenti parametri:

- Diametro interno del ventricolo destro in diastole (DVDd);
- Spessore setto interventricolare in diastole (SIVd);
- Diametro interno del ventricolo sinistro in diastole (DVSd);
- Spessore parete libera del ventricolo sinistro in diastole (PPVSd);
- Spessore setto interventricolare in sistole (SIVs);
- Diametro interno del ventricolo sinistro in sistole (DVSs);
- Spessore parete libera del ventricolo sinistro in sistole (PPVSs);
- Frazione di accorciamento ventricolo sinistro (FA);
- Diametro aorta in diastole;
- Diametro atrio sinistro in sistole.

La valutazione flussimetrica mediante impiego della tecnica eco-Doppler (Color Doppler e Doppler ad onda pulsata e continua) ha preso in considerazione i seguenti flussi valvolari:

- Transpolmonare;
- Transmitralico;
- Tarnsaortico;
- Transtricuspidale.

2.2 Risultati

- ❖ L'esame fisico clinico ha permesso di rilevare:

- Stato di nutrizione inadeguato in 3 cavalli: 1, 4 e 12;
 - Depressione del sensorio in 4 cavalli: 1, 4, 6 e 7;
 - Turgore delle vene in 2 cavalli: vene giugulari nel cavallo 6 e vene toraciche esterne nel cavallo 17;
 - Edema periferico rappresentato nel cavallo 2 da edema sottocutaneo; nel cavallo 6 edema della regione sternale e prepuziale, e nel cavallo 9 da edema della mammella destra;
 - Alterazione del colore delle mucose: pallide nei cavalli 1 e 12; congeste nei cavalli 4 e 6 ed itteriche nel cavallo 2;
 - Tempo di riempimento capillare (TRC) superiore a 2 secondi in 3 cavalli: 1, 6 e 12;
 - Ipertermia in 2 cavalli: 39°C nel cavallo 4 e 38,7°C nel cavallo 6;
 - Alterazione dei caratteri del polso in 7 cavalli:
 - Tachicardia (frequenza cardiaca superiore a 44 battiti per minuto) in 7 cavalli :1, 2, 4, 5, 6, 8 e 15;
 - Aritmia aritmica in 3 cavalli: 4, 5 e 6;
 - Tachipnea (frequenza respiratoria superiore a 15 atti per minuto) in 4 cavalli: 1, 2, 4 e 15.
- ❖ L'esame dell'apparato cardiovascolare ha permesso di identificare:
- Soffio cardiaco sistolico nel cavallo 1 (III/VI grado apicale sinistro) e nel cavallo 17 (soffio olosistolico II/VI irradiazione destra II/VI);
 - Soffio cardiaco diastolico nel cavallo 2 (II/VI grado con irradiazione sinistra base-apice), nel cavallo 18 (III/VI grado) e nel cavallo 19 (IV/VI grado).

❖ Gli esami laboratoristici, ematobiochimici e sierologici hanno evidenziato:

- Aumento della concentrazione della cTnI (>0,1 ng/ml) in 9 cavalli (tabella 2.3);
- Alterazioni ematobiochimiche, vedi tabelle 2.4, 2.5, 2.6, 2.7 e 2.8;
- Il test di immunofluorescenza indiretta eseguito nel cavallo 4 è risultato negativo per *Anaplasma phagocytophila* e positivo per *Babesia caballi* (IgG=1:1280) e *Theileria equi* (IgG=1:80).

Tabella 2.3 Concentrazione sierica di troponina

Cav	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
cTnI (ng/ml)	2,10	0,10	0,28	0,27	0,10	0,10	0,10	0,10	0,21	0,14	0,10	0,19	0,10	0,16	0,10	0,10	0,10	0,13	0,12

Cav=cavallo, cTnI=troponina cardiaca I

❖ La diagnostica per immagini ha evidenziato:

- Alterazioni radiologiche:
 - cardiopatia del settore sinistro associata a congestione vascolare polmonare nel cavallo 2;
 - broncopatia diffusa nel cavallo 10;
 - ipertensione polmonare nel cavallo 15.
- Alterazioni ecocardiografiche:
 - Dilatazione ventricolare sinistra nei cavalli 15 e 17;
 - Ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro nel cavallo 19;
 - Difetto del setto interventricolare con shunt sinistro-destro nel cavallo 3;
 - Lesione a carico dell'aorta ascendente nel cavallo 1;

- Dilatazione aortica cavallo 6;
 - Dilatazione atrio sinistro nei cavalli 6 e 19;
 - Fistola aorto-atriale nei cavalli 14 (vicino a seno di Valsalva) e 15;
 - Cardiomegalia nel cavallo 2;
 - Insufficienza della valvola polmonare nel cavallo 12;
 - Insufficienza della valvola mitrale nei cavalli 1, 2, 6, 17 e 19;
 - Insufficienza della valvola aortica nei cavalli 2, 3, 6, 12, 17, 18 e 19;
 - Insufficienza della valvola tricuspide nei cavalli 1, 6, 8, 10, 14 e 17;
- Alterazioni elettrocardiografiche
 - Disturbi nella formazione dello stimolo:
 - Fibrillazione atriale (FA) in 6 cavalli: 2, 5, 6, 11, 12 e 16;
 - Complessi prematuri ventricolari (VPC) in 5 cavalli: 4, 6, 7, 8, 9.
 - Tachicardia ventricolare in 1 cavallo: 4.
 - Disturbi nella conduzione dello stimolo:
 - Blocco atrio-ventricolare (AV) di I grado nel cavallo 13;
 - Blocco AV di II grado nel cavallo 19.

❖ Dei 19 cavalli presi in esame 2 sono deceduti: cavallo 1 e 6.

Tabella 2.4 Esame emocromocitometrico

VALORE	CAVALLI							Range di riferimento
	1	2	3	4	5	6	7	
Hb	16,2	11	14,2	16,3	11,9	12,3	13	11,0-19,0 gr%
Hct	47,6	28,9	40	46,3	33,7	34,7	38,4	32-52 %
GR	9340000	6050000	9040000	10950000	7440000	6850000	7940000	5500000-12500000 /mm3
PLT	106000	143000	84900	18000	113000	164000	115000	100000-600000 /mm3
WBC	93000	13200	9700	16200	6500	14400	8100	5500-12500 /mm3
MCV	51	47,7	44	42,3	45,3	50,6	48,4	37,0-58,0 fL
MPV	6,3	6,2	6,5	8,3	5,9	6,8	5,6	5,3-7,1 fL
MCHC	34	38	40,3	35,2	35,3	35,4	33,9	31,0-37,0 gr%
MCH	17,3	18,1	15,8	14,9	16	17,9	16,4	10,0-18,0 pgr
RDW	23,5	24,3	25,9	24,6	24,1	24,6	25,7	16,5-24,8 %
Linfo	2883	1848	2231	6156	3510	288	1944	1500-7700 /mm3
Mono	372	246	291	2916	130	1008	162	0-1000 /mm3
Neutro	5673	11088	7178	6804	2730	13104	5913	2200-8500 /mm3
Eosino	372	0	0	324	130	0	81	0-1000 /mm3

Hb=emoglobina, Hct=ematocrito, GR=globuli rossi, PLT=piastrine, WBC=globuli bianchi, MCV=volume corpuscolare medio, MPV=volume piastrinico medio, MCHC=concentrazione corpuscolare media di emoglobina, MCH=emoglobina corpuscolare media, RDW=distribuzione del globuli rossi, Linfo=linfociti, Mono=monociti, Neutro=neutrofili, Eosino=eosinofili

Tabella 2.5 Esame emocromocitometrico

VALORE	CAVALLI							Range di riferimento
	7	8	9	10	11	12	13	
Hb	13	12,6	13,8	13,8	14,3	13	12,2	11,0-19,0 gr%
Hct	38,4	39,7	39,1	38,5	40,2	36,2	34	32-52 %
GR	7940000	8540000	8600000	7930000	7870000	7680000	7660000	5500000-12500000 /mm3
PLT	115000	171000	85400	81000	111000	69000	105000	100000-600000 /mm3
WBC	8100	8100	11800	7700	7900	7300	8100	5500-12500 /mm3
MCV	48,4	46,5	45,5	48,5	51,1	47,2	43,6	37,0-58,0 fL
MPV	5,6	5,2	8,7	6,4	5	5,8	5,1	5,3-7,1 fL
MCHC	33,9	31,7	35,2	35,8	35,6	35,9	35,2	31,0-37,0 gr%
MCH	16,4	14,8	16	17,4	18,2	16,9	15,3	10,0-18,0 pgr
RDW	25,7	25,6	24,1	23,6	23,7	25,8	25,4	16,5-24,8 %
Linfo	1944	2754	2832	1463	2370	1606	2835	1500-7700 /mm3
Mono	162	81	590	231	0	73	81	0-1000 /mm3
Neutro	5913	5265	8142	5621	5372	5621	5184	2200-8500 /mm3
Eosino	81	0	236	385	158	0	0	0-1000 /mm3

Hb=emoglobina, Hct=ematocrito, GR=globuli rossi, PLT=piastrine, WBC=globuli bianchi, MCV=volume corpuscolare medio, MPV=volume piastrinico medio, MCHC=concentrazione corpuscolare media di emoglobina, MCH=emoglobina corpuscolare media, RDW=distribuzione del globuli rossi, Linfo=linfociti, Mono=monociti, Neutro=neutrofili, Eosino=eosinofili

Tabella 2.6 Esame emocromocitometrico

VALORE	CAVALLI						Range di riferimento
	14	15	16	17	18	19	
Hb	13,4	15,5	19,7	14,1	13	15,3	11,0-19,0 gr%
Hct	37	45,4	58,3	40	35,3	34,4	32-52 %
GR	8760000	9500000	12270000	9080000	8070000	8530000	5500000-12500000 /mm3
PLT	540000	145000	19000	172000	197000	181000	100000-600000 /mm3
WBC	5300	7700	9700	8400	9500	8300	5500-12500 /mm3
MCV	42,2	47,8	47,5	44,1	43,8	40,3	37,0-58,0 fL
MPV	5,8	5	7,4	5,5	5,3	10,4	5,3-7,1 fL
MCHC	36,2	34,1	33,8	35,3	36,8	44,4	31,0-37,0 gr%
MCH	15,3	16,3	16,1	15,5	16,1	17,9	10,0-18,0 pgr
RDW	26,1	27,3	26,3	26,6	25,3	23,9	16,5-24,8 %
Linfo	1272	1540	3589	2520	1520	1660	1500-7700 /mm3
Mono	0	154	485	168	190	249	0-1000 /mm3
Neutro	4028	5852	5628	5712	7790	6391	2200-8500 /mm3
Eosino	0	154	0	0	0	0	0-1000 /mm3

Hb=emoglobina, Hct=ematocrito, GR=globuli rossi, PLT=piastrine, WBC=globuli bianchi, MCV=volume corpuscolare medio, MPV=volume piastrinico medio, MCHC=concentrazione corpuscolare media di emoglobina, MCH=emoglobina corpuscolare media, RDW=distribuzione del globuli rossi, Linfo=linfociti, Mono=monociti, Neutro=neutrofili, Eosino=eosinofili

Tabella 2.7 Biochimica

VALORE	CAVALLI										Range di riferimento
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
AST	162	197	325	979	273	273	187	407	294	410	226-366 U/L
LDH	489	648	867	4280	620	836	484	568	769	607	240-970 U/L
CK	245	153	218	639	161	174	192	149	171	319	90-270 U/L
CK-MB	282	170	235	608	270	29	172	199	177	266	160-300 U/L
Creatinina	1,09	1,33	1,27	1,7	1,26	0,86	1,17	1,16	1,2	1,39	0,90-1,50 mg/dl
Urea	50,01	35,62	30,12	82,55	27,64	12,67	24,67	23,21	41,74	37,16	15-40 mg/dl
GGT	13,5	14,2	8,8	25,3	9,1	123,8	15,7	33,0	10,0	14,7	3,6-20,6 U/L
Prot tot	6,69	7,99	6,91	6,72	6,87	7,1	6,88	5,55	6,67	6,83	5,90-7,30 g/dl
Albumina	2,18	2,86	3,36	2,67	3,72	2,49	2,84	3,11	3,60	3,73	2,90-3,70 g/dl
Alb/glob	0,48	0,56	0,95	0,66	1,18	0,54	0,70	1,27	1,14	1,20	0,70-1,30
Calcio	11,9	12,5	12,6	11,7	11,3	12,2	13,2	11,8	12,3	11,5	11,3-13,5 mg/dl
Sodio	136	137	137	130	137	127	137	139	139	137	135-143 mEq/L
Potassio	3,1	3,0	4,2	3,2	3,0	3,7	4,2	3,6	3,9	3,4	2,8-4,5 mEq/L

AST=aspartato aminotransferasi, LDH=lattato deidrogenasi, CK=creatinchinasi, CK-MB=creatinchinasi isoenzima cardiaco, GGT=gamma-glutamyl transpeptidasi, Prot tot=proteine totali, Alb/glob=rappporto alumina e globuline.

Tabella 2.8 Biochimica

VALORE	CAVALLI									Range di riferimento
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
AST	361	208	375	261	303	260	1319	288	479	226-366 U/L
LDH	627	299	882	359	370	459	594	651	623	240-970 U/L
CK	124	116	129	111	92	131	981	183	509	90-270 U/L
CK-MB	138	112	134	155	133	146	1395	206	437	160-300 U/L
Creatinina	1,36	1,45	1,34	1,45	1,38	1,37	1,25	1,44	1,54	0,90-1,50 mg/dl
Urea	40,20	37,12	35,96	40,17	32,34	39,71	40,73	36,44	32,71	15-40 mg/dl
GGT	16,8	7,8	18,5	17,1	21,4	16,7	21,8	13,5	106,1	3,6-20,6 U/L
Prot tot	6,16	5,20	6,71	5,66	6,27	6,19	7,15	6,87	7,50	5,90-7,30 g/dl
Albumina	3,60	3,30	3,25	3,22	3,47	3,65	3,41	3,90	3,87	2,90-3,70 g/dl
Alb/glob	1,41	1,74	0,94	1,32	1,24	1,44	0,91	1,31	1,07	0,70-1,30
Calcio	12,3	12,0	12,5	11,1	11,6	11,7	12,6	12,5	13,0	11,3-13,5 mg/dl
Sodio	141	138	142	140	142	139	138	137	134	135-143 mEq/L
Potassio	4,8	3,9	3,9	3,4	3,8	4,2	4,0	4,5	3,7	2,8-4,5 mEq/L

AST=aspartato aminotransferasi, LDH=lattato deidrogenasi, CK=creatinchinasi, CK-MB=creatinchinasi isoenzima cardiaco, GGT=gamma-glutamil transpeptidasi, Prot tot=proteine totali, Alb/glob=rapporto albumina e globuline.

2.3 Discussione

Nei 19 cavalli considerati, la cTnI è risultata superiore a 0,11 ng/ml (Phillips *et al.*, 2003) in 9 soggetti (Tabella 2.9) e solo in 1 cavallo di questo gruppo anche la CK-MB risultava essere superiore ai range di riferimento (160-300 U/L). Considerando invece tutti i cavalli dello studio la CK-MB risultava aumentata in 2 soggetti.

Sei cavalli dei 19 presi in esame erano affetti da fibrillazione atriale (FA), 3 dei quali presentavano unicamente questo tipo di patologia (cavalli 5, 11 e 16), e 3 invece presentavano anche altre patologie cardiache: un cavallo presentava insufficienza aortica e mitralica (cavallo 2), uno insufficienza mitralica, tricuspide ed aortica (cavallo 6), ed il terzo insufficienza aortica e polmonare (cavallo

12). Il cavallo 6 presentava, inoltre, un ulteriore disturbo nella formazione del ritmo: complessi prematuri ventricolari (VPC).

Tabella 2.9 *Diagnosi elettrocardiografica e markers cardiaci*

cavallo	Diagnosi ECG	cTnI (ng/ml)	CK-MB (U/L)
1	Ritmo sinusale	2,10	282
2	FA	0,10	170
3	Ritmo sinusale	0,28	235
4	VPC, run di tachicardia ventricolare parossistica	0,27	608
5	FA	0,10	270
6	FA e VPC	0,10	29
7	VPC	0,10	172
8	VPC	0,10	199
9	VPC	0,21	177
10	Ritmo sinusale	0,14	266
11	FA	0,10	138
12	FA	0,19	112
13	Blocco AV di I grado	0,1	134
14	Ritmo sinusale	0,16	155
15	Ritmo sinusale	0,10	133
16	FA	0,10	146
17	Ritmo sinusale	0,10	1395
18	Ritmo sinusale	0,13	206
19	Blocco AV di II grado	0,12	437

FA = fibrillazione atriale; VPC = complessi ventricolari prematuri; AV = atrioventricolare

Nei cavalli che presentavano unicamente FA sia la cTnI sia la CK-MB rientravano nei range di riferimento per questa specie, a differenza dell'altro gruppo, dove nel cavallo 12 la cTnI era

maggiore di 0,11 (cTnI = 0,19 ng/ml), ed in tutti la CK-MB non presentava alterazioni.

Nei cavalli 4, 6, 7, 8 e 9, il cui esame elettrocardiografico ha evidenziato la presenza di VPC, la cTnI risultava essere superiore al range di riferimento unicamente nei cavalli 4 e 9, e la CK-MB era alterata solo nel cavallo 4. È necessario sottolineare che il cavallo 4 presentava non solo isolate VPC, ma anche run di tachicardia ventricolare.

L'aumento della concentrazione della cTnI (0,27 ng/ml) nel cavallo 4 potrebbe essere la conseguenza di un danno miocardico causato dalla patologia di cui era affetto il soggetto, ovvero babesiosi. La stretta correlazione fra cTnI e questa patologia è stata dimostrata da Lobetti e colleghi (2002) nella specie canina, secondo i quali la cTnI, oltre ad essere un marker sensibile per la diagnosi di danno miocardico indotto dalla babesiosi, si è dimostrata utile anche dal punto di vista prognostico.

In letteratura non è stato approfondito nella specie equina l'utilizzo di questo marker in corso di babesiosi. Sospettando un simile comportamento dell'agente patogeno in entrambe le specie, si può pensare ad un danno miocardico anche nel cavallo.

Il cavallo 19 di questo studio, nel quale è stato diagnosticato un blocco AV di II grado, la cTnI è lievemente superiore ai range (0,12 ng/ml), tuttavia il cavallo in questione presentava anche insufficienza aortica e mitralica, inoltre occorre sottolineare che i blocchi AV di I e II grado possono essere considerati fisiologici nella specie equina (Gabriel e Lekeux, 1986).

Da questo studio si può notare che non sempre esiste una correlazione fra i due marker cardiaci che sono stati presi in esame per ogni singolo cavallo. Infatti, la cTnI risultava superiore al range fisiologico nei pazienti che presentavano alterazioni all'esame elettrocardiografico e/o ecocardiografico (cavalli 1, 3, 4, 9, 10, 12, 14, 18 e 19), mentre la CK-MB non sempre si rivelava alterata.

I cavalli 2, 5, 6, 8, 11, 13, 15, 16 e 17, tuttavia, pur essendo affetti da patologie cardiache, non mostravano alcuna alterazione della cTnI, mentre la CK-MB si presentava un valore aumentato nel cavallo 17.

Il valore più elevato di cTnI è stato riscontrato nel cavallo 1 (2,1 ng/ml), il quale non risulta però alcuna correlazione con l'altro enzima cardiaco, la CK-MB, che risulta nei range fisiologici per questa specie. Il cavallo in questione era affetto da insufficienza mitralica, tricuspидale e presentava una lesione all'aorta.

La popolazione presa in esame in questo studio risulta essere troppo esigua per poter stabilire valori di cTnI in base al tipo di patologia presente, tuttavia si può notare che la maggior parte dei cavalli (7 su 9) nei quali la cTnI risultava essere superiore al range di riferimento erano cavalli affetti da alterazioni cardiache visibili all'ecocardiografia (cavalli 1, 3, 10, 12, 14, 18 e 19) rispetto a quelli che presentavano aritmie (4 su 9: cavalli 4, 9, 12 e 19), da sottolineare che 2 cavalli presentavano sia lesioni funzionali che anatomiche (cavalli 12 e 19). Quattro soggetti (cavalli 3, 12, 18 e 19) appartenenti al gruppo dei cavalli con lesioni cardiache presentavano insufficienza aortica, ed altri 3 (cavalli 1, 14 e 15) mostravano lesioni all'aorta, in particolare i cavalli 14 e 15 presentavano una fistola aortico-atriale, associata, nel cavallo 15, a dilatazione ventricolare sinistra.

Lesioni aortiche come l'aneurisma al seno di Valsalva o fistole aortico-cardiache sono anomalie congenite che si riscontrano nei cavalli ma non associate a rottura aortica se non in tarda età (Bonagura e Reef, 2004). Il monitoraggio di un marker cardiaco come la cTnI potrebbe essere utile, associato all'esame ecocardiografico, dal punto di vista diagnostico e prognostico.

CONCLUSIONI

Nel presente studio è stata sottolineata l'importanza della cTnI nelle patologie cardiache primitive e secondarie del cavallo, come le alterazioni aortiche e la babesiosi.

L'obiettivo degli studi futuri dovrà essere quello di valutare l'importanza dei markers cardiaci nello studio delle patologie cardiache del cavallo, focalizzando l'attenzione soprattutto sulla cTnI, affinché anche in Medicina Veterinaria, e soprattutto nella specie equina, si possa dimostrare il contributo diagnostico e prognostico di un marcatore cardiaco così altamente specifico e sensibile di miocardiopatia.

BIBLIOGRAFIA

Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88:101-106

Amman P, Fehr T, Minder EI, Günter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27:965-969

Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M, Gandini C. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000; 26:31-37

Begg L, Hoffmann K, Begg A. Serum and plasma cardiac troponin I concentrations in clinically normal Thoroughbreds in training in Australia. *Aust Vet J* 2006; 84(9):336-337.

Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995; 41:1710-1715

Bonagura JD, Reef VB. Disorders of the cardiovascular system. In Reed SM, Bayly WM, Sellon DC. Eds. *Equine Internal Medicine* Saunders, St Louis, 2004. pp. 355-459

Cornelisse CJ, Schott HC, Olivier NB, Mullaney TP, Koller A, Wilson DV, Derksen FJ. Concentration of cardiac troponin I in a horse with a ruptured aortic jet lesion and ventricular tachycardia. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217:231-235

Cummins P, Perry SV. Troponin I from human skeletal and cardiac muscle. *Biochem J* 1978; 171:251-259

De Francesco TC, Atkins CE, Keen BW, Coats JR, Hauck ML. Prospective clinical evaluation of serum cardiac troponin T in dogs admitted to a veterinary teaching hospital. *J Vet Intern Med* 2002; 16(5):553-557.

De Zoysa JR. Cardiac troponins and renal disease. *Nephrology* 2004; 9:83-88

Dean KJ. Biochemistry and molecular biology of troponin I and T. In: Wu AHB, ed. *Cardiac Marker* Totowa, NJ: Umana Press. 1998; pp. 193-204

Diana A, Guglielmini C, Candini D, Pietra M, Cipone M. Cardiac arrhythmias associated with piroplasmosis in the horse: A case report. *Vet J* 2006 Jun 12; [Epub ahead of print]

Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650-657

Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW, Fox KAA. Myocardial infarction redefined: the new ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart* 2002; 88:343-347

Fromm RE. Cardiac troponins in the intensive care unit: common cause of increased levels and interpretation. *Crit Care Med* 2007; 35: 584-588

Frye MA, Selders CG, Mama KR, Wagner AE, Bright JM. Use of biphasic electrical cardioversion for treatment of idiopathic atrial fibrillation in two horses. *J Am Vet Med Assoc.* 2002; ;220(7):1039-1045

Gabriel F, Lekeux P. Cardiac arrhythmias encountered in 159 Belgian riding horse. *Ann Med Vet* 1986; 130:205-214

Hamm CW. New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:551-556

Hamm CW, Goldmann BW, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337:1648-1653

Harvey MG, Hancox R. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas* 2004; 16:212-215

Herndon WE, Kittleson MD, Sanderson KT, Drobatz KJ, Clifford CA, Gelzer A, Summerfield NJ, Linde A, Sleeper MM. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2002; 16:558-564

La Vecchia L, Mezzana G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, Ometto R. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:644-652

Larue C, Defacque-Lacquement H, Calzolari C, Nguyen DL, Pau B. New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I; epitopic analysis with synthetic peptides. *Molecular Immunology* 1992; 29:271-278

Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Lauzier F, Ismailia AS, Crowther MA, Cook DJ. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med* 2006; 166(22):2446-54

Lindahl B, Veneg P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable angina. *N Eng. J Med* 1996; 93:1651-1657

Linde A, Summerfield NJ, Sleeper MM, Wright FB, Clifford CA, Melgarejo T, Knight DH. Pilot study on cardiac troponin I levels in dogs with pericardial effusion. *J Vet Cardiol* 2006; 8:19-23

Lobetti R, Dvir E, Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *J Vet Intern Med* 2002; 16:63-68

Mellor PJ, Mellanby RJ, Baines EA, Villiers EJ, Archer J, Herrtage ME. High serum troponin I concentration as a marker of severe myocardial damage in a case of suspected exertional heatstroke in a dog. *J Vet Cardiol* 2006; 8:55-62

Muir WW. Gastric dilatation-volvulus in the dog, with emphasis on cardiac arrhythmias. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180:739-742

Nunes JP. Cardiac troponin I in systemic disease. A possible role for myocardial strain. *Rev Port Cardiol* 2001; 20:785-788

O'Brien PJ, Landt Y, Ladenson JH. Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. *Clinical Chemistry*, 1997; 43(12):2333-2338

Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dog with cardiac disease. *J Vet Intern Med* 2004; 18:831-839

Phillips W, Giguère S, Franklin RP, Hernandez J, Adin D, Peloso J. Cardiac troponin I in pastured and race-training Thoroughbred horses. *J Vet Intern Med* 2003; 17:597-599

Quenot JP, Le Tueff G, Quantin C, Doise AM, Abrahamowicz M, Masson D, Blettery B. Myocardial injury in critically ill patients. Relation to increased cardiac troponin I and hospital mortality. *Chest* 2005; 128:2758-2764

Rishniw M, Simpson KW. Cloning and sequencing of equine cardiac troponin I and confirmation of its usefulness as a target

analyte for commercial troponin I analyzer. *J Vet Diagn Invest* 2005; 17(6):582-584

Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction. Incidence and clinical significance. *Chest* 2004; 125:1877-1884

Sarko J, Pollack CV. Cardiac troponins. *J Emerg Med* 2002; 23(1):57-65

Schober KE, Cornard C, Kirbach B, Aupperle H, Oechtering G. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221:381-388

Sleeper MM, Clifford CA, Laster LL. Cardiac troponin I in the normal dog and cat. *J Vet Intern Med* 2001; 15:501-503

Schwarzald CC, Hardy J, Buccellato M. High cardiac troponin I serum concentration in a horse with multiform ventricular tachycardia and myocardial necrosis. *J Vet Intern Med* 2003; 17:364-368

Shaw SP, Rozanski EA, Rush JE. Cardiac troponins I and T in dog with pericardial effusion. *J Vet Intern Med* 2004; 18:322-324

Slack JA, McGuirk SM, Erb HN, Lien L, Coombs D, Semrad SD, Riseberg A, Marques F, Darien B, Fallon L, Burns P, Murakami MA, Apple FS, Peek SF. Biochemical markers of cardiac injury in normal, surviving septic, or nonsurviving septic neonatal foals. *J Vet Intern Med* 2005; 19(4):577-80.

Smith SC, Laadenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevation of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95:163-168

Spratt DP, Mellanby RJ, Drury N, Archer J. Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *J Small Anim Pract* 2005; 46:139-145

The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology: 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

Wattanapermpool J, Guo X, Solaro RJ. The unique amino-terminal peptide of cardiac troponin I regulates myofibrillar activity only when it is phosphorylated. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:1383-1391

Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R. National Academy of clinical biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45:1104-1121