

Praca oryginalna

ANDRZEJ J. JAROSZYŃSKI

TRUDNA INTERPRETACJA STĘŻENIA MARKERÓW SERCOWYCH
U PACJENTÓW DIALIZOWANYCH – OPIS PRZYPADKU

*DIFFICULT INTERPRETATION OF THE CONCENTRATION OF CARDIAC
MARKERS IN DIALYZED PATIENTS – CASE REPORT*

*ТРУДНОЕ ТОЛКОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СЕРДЕЧНЫХ МАРКЕРОВ
У ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ – ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ*

*ВАЖКА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ СЕРЦЕВИХ МАРКЕРІВ
У ДІАЛІЗНИХ ХВОРИХ - ОПИС ВИПАДКУ*

Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Katedry i Zakładu: dr hab. n. med. A. J. J a r o s z y ń s k i

Wzrost stężenia troponin sercowych stanowi jeden z najbardziej wiarygodnych biochemicznych markerów ostrego niedokrwienia serca. Przewlekłe podwyższenie stężenia troponin wśród chorych dializowanych, bez równoczesnego istnienia ostrego niedokrwienia, jest zjawiskiem stwierdzanym powszechnie. Powoduje to trudności interpretacyjne uzyskiwanych wyników, prowadzące w niektórych przypadkach do mylnego rozpoznawania zawału mięśnia sercowego w tej szczególnej populacji chorych.

SŁOWA KLUCZOWE: troponiny, zawał mięśnia sercowego, schyłkowa niewydolność nerek, dializoterapia, diagnostyka.

KEY WORDS: *troponins, myocardial infarction, end stage renal failure, dializotherapy, diagnostics.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *тропонин, инфаркт миокарда, терминальная стадия почечной недостаточности, диализ, диагностика.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *тропонін, інфаркт міокарда, термінальна стадія ниркової недостатності, діаліз, діагностика.*

Troponiny to białka wchodzące w skład kompleksu troponinowo-tropomiozynowego filamentów cienkich miofibryli kardiomiocytów. Kompleks troponin spełnia funkcję regulującą w procesie skurczu włókien kurczliwych kardiomiocytów i jest zbudowany z 3 podjednostek: troponiny T (cTnT), troponiny I (cTnI) oraz troponiny C. Podjednostka T pełni funkcje strukturalne, wiążąc kompleks troponin z tropomiozyną. W okresie płodowym w mięśniu sercowym występują 4 izoformy tej podjednostki. U osób dorosłych w warunkach fizjologicznych ekspresję wykazuje tylko jedna izoforma. Podjednostka I przy braku jonów wapniowych łączy się z aktyną, hamując

jej interakcję z miozyną. W efekcie dochodzi do powstrzymania skurczu włókien kurczliwych. Podjednostka ta nie występuje w tkankach pozasercowych na żadnym etapie rozwoju i nie ulega też reekspresji pod wpływem uszkodzenia. Podjednostka C, wiążąc jony wapnia, reguluje jego stężenie w komórce. Troponina C jest identyczna we wszystkich mięśniach poprzecznie prążkowanych [5, 6, 9].

Zdecydowana większość troponin jest wbudowana w kompleks związany z aparatem kurczliwym. Tylko w przybliżeniu 7% troponin występuje w postaci wolnej w cytoplazmie kardiomiocytów. Troponiny występują także w mięśniach szkieletowych, jednakże sekwencje aminokwasowe sercowych i szkieletowych troponin T i I są na tyle odmienne, że obecnie dostępne testy analityczne wykrywają swoiste, sercowe izoformy troponin T i I. Uważa się, że w populacji ogólnej wzrost stężenia troponin stanowi jeden z najbardziej wiarygodnych biochemicznych markerów ostrego niedokrwienia serca przebiegającego zarówno z uniesieniem, jak i bez uniesienia segmentu ST (NSTEMI) [12]. Istnieją jednakże „niewieńcowe” przyczyny wzrostu stężenia troponin sercowych, które w pewnych sytuacjach klinicznych mogą prowadzić do trudności interpretacyjnych uzyskiwanych wyników.

OPIS PRZYPADKU

Poniżej opisano przypadek przewlekle hemodializowanej chorej lat 74 u której w okresie jednego roku, na podstawie podwyższonych stężeń troponin w osoczu krwi, 6-krotnie rozpoznano NSTEMI. Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego nie wskazała natomiast istnienia istotnych zaburzeń perfuzji w obrębie komór serca.

Przyczyną schyłkowej niewydolności nerek u opisywanej pacjentki była nefropatia nadciśnieniowa. Nadciśnienie tętnicze po raz pierwszy rozpoznano w 1983 roku. Zwężenie lewej tętnicy nerkowej stwierdzono w 1991 roku. Stopień zwężenia wynosił około 67%. Pacjentka przeszła zabieg przezskórnej balonoplastyki lewej tętnicy nerkowej, który mimo eliminacji zwężenia nie spowodował normalizacji ciśnienia. Pacjentka była wielokrotnie hospitalizowana z powodu kryz nadciśnieniowych. Od 2001 roku obserwowano powolną progresję przewlekłej choroby nerek. Po uprzednim wytworzeniu przetoki tętniczo-żylniej w 2009 roku rozpoczęto leczenie hemodializami. Od momentu rozpoznania nadciśnienia do chwili obecnej kontrola ciśnienia u chorej jest niedostateczna. Ciśnienie tętnicze okresowo osiąga wartości 180/110 mm Hg. Zła kontrola ciśnienia częściowo wynika z niepełnego przestrzegania przez chorą zaleceń terapeutycznych, czemu sprzyja depresja oraz okresowo występujące u chorej zaburzenia świadomości o typie majaczenia. Chora pozostaje pod opieką psychiatryczną. Dodatkowo, u chorej występuje przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Wyściowe badania biochemiczne 3 miesiące od rozpoczęcia dializoterapii (przy zatokowym rytmie serca) były następujące: stężenie hemoglobiny 10,4 g/dl, hormony tarczycy w granicach wartości referencyjnych, stężenie

cTnT 0,24 ng/ml (norma laboratoryjna 0-0,037 ng/ml), stężenie cTnI wynosiło natomiast 1,56 ng/ml (norma laboratoryjna 0-0,78 ng/ml).

Badanie EKG: rytm zatokowy, lewogram, pośrednie położenie serca, obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach I, II, aVL, AVF oraz V4-V6.

W badaniu echokardiograficznym stwierdzono: powiększenie jamy lewego przedsionka serca (wymiar lewego przedsionka 4,8 cm), przerost lewej komory serca (indeks masy lewej komory serca 137,4 g/m²), upośledzenie relaksacji mięśnia lewej komory serca (E/A < 1,0), niedomykalność zastawki mitralnej II stopnia oraz niedomykalność zastawki aortalnej stopnia I/II. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca wynosiła 59%.

W okresie roku od rozpoczęcia dializoterapii chora była 6-krotnie hospitalizowana w 4 różnych szpitalach z powodu napadowego migotania przedsionków (PAF) z akcją serca 150-170 uderzeń na minutę, któremu towarzyszyła niestabilność hemodynamiczna pod postacią spadku skurczowego ciśnienia tętniczego do 90 mmHg. Rytm zatokowy we wszystkich przypadkach był przywracany za pomocą kardiowersji. Za każdym razem chora była wypisywana ze szpitala z rozpoznaniem NSTEMI. Napadowe migotanie przedsionków traktowane było jako zdarzenie towarzyszące zawałowi mięśnia sercowego.

Rozpoznanie zawału stawiane było na podstawie:

- objawów klinicznych, takich jak ból w klatce piersiowej, duszność, niestabilność hemodynamiczna;
- narastających stężeń markerów sercowych - cTnT do 3,4 ng/ml oraz cTnI do 2,6 ng/ml;
- zmian w EKG pod postacią obniżenia odcinka ST lub odwrócenia załamka T.

Chora mimo kilkukrotnych propozycji nie wyraziła zgody na koronarografię. Ze względu na wątpliwości związane z rozpoznawaniem NSTEMI oraz brakiem wyniku badania koronarograficznego, wykonano u chorej scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego, która uwidoczniała równomierne gromadzenie znacznika w obrębie komór serca i nie wskazała na istnienie zaburzeń perfuzji obrębie komór serca.

DYSKUSJA

Przewlekłe podwyższenie stężenia troponin wśród chorych dializowanych bez równoczesnego istnienia ostrego niedokrwienia, jest zjawiskiem stwierdzanym powszechnie [5, 1, 3, 4, 7, 13, 14]. Dane dotyczące stopnia nasilenia tego zjawiska w populacji osób dializowanych cechuje znaczna heterogenność wyników. Liczba chorych dializowanych u których obserwuje się wzrost troponin, zawiera się w szerokich granicach i jest szacowana na 30-85% [1, 3, 4, 7, 13, 14]. Duża heterogenność uzyskiwanych wyników zależy od rozpowszechnienia chorób współtowarzyszących, przede wszystkim cukrzycy w badanej populacji oraz czułości zastosowanego testu analitycznego [1]. Pomimo istnienia licznych hipotez tłumaczących wzrost stężenia troponin u osób

dializowanych, zagadnienie to nadal budzi kontrowersje, a przyczyna podwyższenia troponin w tej populacji chorych nie została jednoznacznie określona.

Wzrost stężenia troponin może być związany:

- z gromadzeniem w ustroju degradowanych w komórkach miokardium fragmentów troponin, które przedostają się do krążenia i nadal są wykrywane przez testy,
- bezobjawowo przebiegającą chorobą naczyń wieńcowych,
- niemyym pęknięciem blaszki miażdżycowej u pacjentów z rozsiałym procesem miażdżycy naczyń wieńcowych,
- subklinicznym uszkodzeniem miocytów w następstwie mikrozawałów,
- wzrostem napięcia ściany lewej komory serca,
- obecnością epikardialnych zwężeń naczyń wieńcowych,
- apoptozą kardiomiocytów,
- glikozylacją końcowych produktów powstających na skutek utraty integralności błon kardiomiocytów,
- uszkodzeniem komórek miokardium przez toksyny i hipoksję,
- rozciągnięciem miocytów spowodowanym przerostem mięśnia lewej komory serca,
- odwracalnego uwalniania troponin podczas niedokrwienia miokardium [3, 8, 10, 13, 16].

W przypadku opisanej pacjentki stężenia troponin, nawet przy rytmie zatokowym serca, były trwale podwyższone i przyjmowały wartości oraz dynamikę zmian stężeń charakterystyczną dla ostrego zespołu wieńcowego. Uważa się, że w przybliżeniu 47% chorych dializowanych ma wartości troponin w granicach pozwalających na rozpoznanie w populacji ogólnej ostrego zespołu wieńcowego [2]. W trakcie napadu PAF dochodziło do dodatkowego wzrostu stężenia troponin, który był przyczyną mylnego rozpoznawania NSTEMI. Zmiany w EKG sugerujące NSTEMI są u pacjentów dializowanych częstym zjawiskiem i wynikają w znacznym stopniu z zaburzeń elektrolitowych [7].

Przedstawione czynniki stały się przyczyną trudności diagnostycznych i mylnego rozpoznawania NSTEMI, pomimo iż objawy kliniczne, dynamika zmian stężenia markerów sercowych oraz zmiany w EKG, przy braku odniesienia do obrazu wyjściowego, upoważniały zgodnie z kryteriami ACC/AHA [11] do tego rozpoznania. Wzrost stężenia troponin bez ostrych zespołów wieńcowych stwierdza się w przebiegu takich stanów jak sepsa, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, zaostrzenie przewlekłej choroby obturacyjnej płuc, rozwarstwienie aorty, zatorowość płucna [15]. U opisywanej chorej wyjściowo podwyższone stężenia troponin związane ze schyłkową niewydolnością nerek ulegały dodatkowym wzrostom pod wpływem tachykardii powodowanej przez napad PAF.

Przewlekłe podwyższenie stężeń troponin powoduje, że do uzyskiwanych wyników należy pochodzić z ostrożnością, co znacznie utrudnia diagnostykę ostrych zespołów wieńcowych w populacji chorych dializowanych. Bez względu na utrudnienia w zastosowaniu wartości stężenia troponin w diagnostyce ostrych

zespołów wieńcowych, wszyscy autorzy są zgodni, iż podwyższone stężenie troponin ma ważne znaczenie rokownicze w populacji chorych dializowanych i jest silnym, niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności ogólnej, jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych [3, 10,14].

PODSUMOWANIE

Przewlekłe podwyższenie stężeń troponin u chorych dializowanych powoduje, że do uzyskiwanych wyników należy pochodzić z ostrożnością, po przeanalizowaniu wyjściowych wartości stężeń markerów sercowych, co znacznie utrudnia diagnostykę ostrych zespołów wieńcowych w tej populacji chorych.

A. J. Jaroszyński

DIFFICULT INTERPRETATION OF THE CONCENTRATION OF CARDIAC MARKERS IN DIALYZED PATIENTS – CASE REPORT

Summary

Increase in the concentration of cardiac troponins is among the most reliable biochemical markers of acute ischemic heart disease. Chronically elevated concentration of troponins among dialyzed patients, without simultaneous presence of acute ischemia, is a commonly observed phenomenon. This causes difficulties in interpretation of the results obtained which, in some cases, lead to the misdiagnosis of the myocardial infarction in this special population of patients.

A. Я. Ярошиньски

ТРУДНОЕ ТОЛКОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СЕРДЕЧНЫХ МАРКЕРОВ У ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ – ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Аннотация

Повышенная концентрация сердечного тропонина является одним из самых надежных биохимических маркеров острой сердечной ишемии. Хроническая высокая концентрация тропонина у диализных больных, без одновременного проявления острой ишемии, является распространенным явлением. Это вызывает трудности в интерпретации результатов, а в некоторых случаях приводит к ошибочным диагнозам инфаркта миокарда у больных данной популяции.

A. Я. Ярошиньски

ВАЖКА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ СЕРЦЕВИХ МАРКЕРІВ У ДІАЛІЗНИХ ХВОРИХ - ОПИС ВИПАДКУ

Анотація

Підвищена концентрація серцевого тропоніну є одним із самих надійних біохімічних маркерів гострої серцевої ішемії. Хронічна висока концентрація тропоніну у діалізних хворих, без одночасного прояву гострої ішемії, є поширеним явищем. Це викликає труднощі в інтерпретації результатів, а в деяких випадках призводить до помилкових діагнозів інфаркту міокарда у хворих даної популяції.

PIŚMIENNICTWO

1. Apple F., Murakami M., Pearce L. et al.: Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 2004, 50, 2279-2285.
2. Conway B., McLaughlin M., Sharpe P. et al.: Use of cardiac troponin T in diagnosis and prognosis of cardiac events in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2759-2764.
3. Duman D., Tokay S., Toprak A. et al.: Elevated cardiac troponin T is associated with increased left ventricular mass index and predicts mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20, 962-967.
4. Filippi C., Wasserman S., Rosanio S. et al.: Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003, 290, 353-359.
5. Hayashi T, Obi Y, Kimura K.: Cardiac troponin T predicts occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the start of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23, 2936-2942.
6. Hojs R., Ekart R., Hojs Fabjan T. et al.: Cardiac troponin T (cTnT) in hemodialysis patients with asymptomatic and symptomatic atherosclerosis. *Arch Med Res* 2005, 36, 367-71.
7. Jaroszyński A., Załuska W., Bober E. et al.: Factors producing increase of QRS complex amplitude during hemodialysis. *Przegl Lek* 2005, 62, 270-273.
8. Kanderian A., Francis G.: Cardiac troponins and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006, 69, 1112-1114.
9. Marcinkowska E., Flisiński M., Manitius J.: Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne troponin w przewlekłej chorobie nerek. *Pol Merk Lek* 2007, 137, 375-381.
10. Montagnana M., Lippi G., Tessitore N. et al.: Effect of hemodialysis on traditional and innovative cardiac markers. *J Clin Lab Anal* 2008, 22, 59-65.
11. Parikh S., de Lemos J., Jessen M. et al.: Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010, 3, 419-427.
12. Sarnak M., Levey A., Schoolwerth A. et al.: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003, 108, 2154-2169.
13. Sommerer C., Giannitis E., Schwenger M.: Cardiac Biomarkers in haemodialysis patients: The prognostic value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Nephron Clin Pract* 2007, 107, 77-81.
14. Wang A., Wai-Kei Lam C., Wang M. et al.: Prognostic value of cardiac troponin T is independent of inflammation, residual renal function, and cardiac hypertrophy and dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Clin Chem* 2007, 53, 882-889.
15. Wrenn K., Blair R., Parl F. et al.: Calcium-phosphorus product and troponin-T values in renal failure. *Am J Emerg Med* 2006, 24, 836-838.
16. Wu A., Ford L.: Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999, 284, 161-174.

Data otrzymania: 15. 10. 2010 r.

Adres Autora: dr hab. n. med. Andrzej J. Jaroszyński – Kierownik Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.