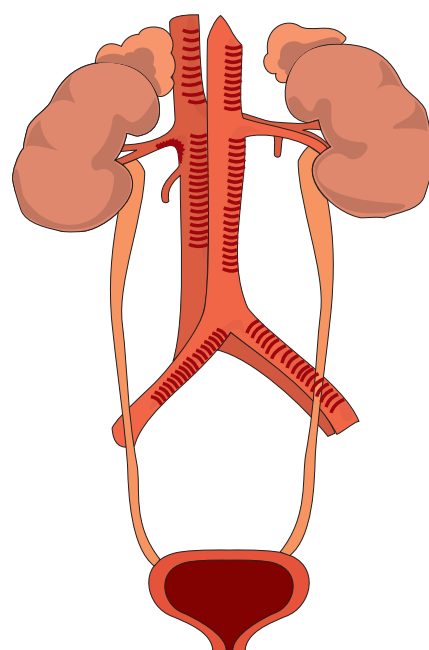


Srdeční troponiny u nemocných s renálním selháním

Prof. MUDr. Miroslav Engliš, DrSc., Katedra klinické biochemie IPVZ, Praha

Již v osmdesátých letech bylo zřejmé, že akutní projevy ICHS jsou vyvrcholením postupného vývoje, jehož začátky a preklinické formy lze diagnostikovat jen velmi nedokonale. Paralelně s tím bylo stále více patrné, že CK-MB, tento „zlatý standard“ biochemické diagnostiky poškození myokardu, je v nevyhovující míře kardiospecifický a nedovoluje odlišit malá, počáteční a prognosticky závažná poškození myokardu. Rozvoj koronární angiografie a invazivních diagnostických a terapeutických metod přitom otevíral nové cesty k léčbě jak preklinických, tak i klinicky manifestních akutních projevů ICHS.

Nové, lepší biomarkery poškození myokardu se proto hledaly ve vyšetřování strukturních, orgánově specifických komponent kardiomyocytu. V r 1987 zveřejnili své práce o vyšetřování srdečního troponinu I u nemocných s akutním infarktem myokardu Cunnings a spol., a v r.1989 Katus a spol. o srdečním troponinu T. První pilotní studie začátkem devadesátých let ukázaly nesporné přednosti obou nových kardiomarkerů, především jejich vysokou kardiospecifitu. Již v r 1994 se však objevila pozorování, která uváděla, že u nemocných v chronické renální insuficienci (End Stage Renal Disease, dále jen ESRD), v renálním selhání a zvláště u dialysovaných nemocných je poměrně častým nálezem zřetelně zvýšená hladina cTnT v séru bez současných známek nebo klinických projevů ICHS. K současnému zvýšení hodnot cTnI docházelo v těchto případech jen velmi zřídka. V následujících letech řada studií změny cTnT u ESRD potvrdila a zpřesnila, kardiospecifita cTnT byla zpochybněna a příčiny falešné positivity byly nejčastěji předpokládány v reexpresi syntézy fetální formy srdečního troponinu T v kosterním svalstvu.



Realita

Přibližně u 20-30% nemocných v ESRD, zvláště u nemocných na chronické hemodialýze, dochází k vzestupu cTnT (cTnT Roche III. generace, Elecsys). Údaje o frekvenci zvýšených hodnot kolísají od 10-62%. Zvýšení jsou často velmi zřetelná, asi v 65% překračují cut-off pro diagnózu akutního infarktu myokardu (0,1 µg/l). Údaje o bezprostředním vlivu hemodialýzy na změny hladiny zvýšeného cTnT jsou v literatuře značně rozdílné, většina autorů spíše vliv hemodialýzy neprokazuje. Zvýšené hodnoty cTnT mají různě dlouhé trvání.

Dosud nebyla prokázána významná korelace mezi vzestupem cTnT a změnami parametrů funkce ledvin (S-urea, S-kreatinin, S-β₂-mikroglobulin, S-parathormon, GF, residuální diuréza, TK aj.). Někteří autoři uvádějí častější výskyt vyšších hladin cTnT při hypertrofii levé komory srdeční a upozorňují, že vzestup cTnT bývá méně často nalézán u mladých pacientů a u dětí.

Intracelulární cTnT, uvolňování cTnT z myocytu a clearance cTnT

V myokardu komor připadá na gram vlhké tkáně 10,8 mg cTnT, což je

dvakrát více než cTnI. Relativní molekulová hmotnost cTnT je 37 kD, cTnI 24 kD. V kardiomyocytu jsou troponiny ve dvou formách, resp. kompartmentech: volné v cytosolu (6-8% cTnT, 2,8-4,1% cTnI) a zbytek je pevně vázaný na myofibrily. Předpokládá se, že nejcitlivější strukturou myocytu je sarkolema (buněčná membrána), působící noxa vyvolává proto únik cytoplazmatických kardiomarkerů. Jejich hladina v séru se bude zvyšovat podle jejich relativní mol. hmotnosti a podle fyziologického koncentračního gradientu jednotlivých markerů v cytosolu a v plazmě. Některé studie však prokazují, že hladina cTnT se zvyšuje i při jeho větší relativní mol. hmot-

nosti rychleji, než cTnI. Podílí se na tom jednak vyšší koncentrační gradient volného cTnT v podmínkách, kdy se - při reverzibilním poškození kardiomyocytu - uvolňuje poškozenou sarkolemou do plazmy jen solubilní cTnT z cytosolu. Pokud dojde k nekrobióze kardiomyocytu, uvolňuje se cTnT ze strukturně vázaného komplexu cTnT-C-I rovněž ve volné formě. Cytosolový podíl a koncentrační gradient cTnI je významně nižší, strukturně vázaný cTnI se z komplexu cTnT-C-I uvolňuje téměř výlučně jako binární komplex cTnC-I, v němž cTnC „ovíjí“ molekulu cTnI tak, že snižuje její imunoreaktivitu blokováním části epitopů. Volný cTnI je - ve srovnání s volným cTnT - hydrofobní a váže se na proteiny z kosterního svalstva, především na volný sTnC a na povrchové struktury, čímž opět dochází ke snížení jeho imunoreaktivity.

Volné molekuly cTnT i cTnI podléhají v plazmě oxidaci a proteolýze, které vedou k jejich fragmentaci. Degradace začíná na N a C terminálních koncích primární struktury obou bílkovin. Degradace cTnT je pomalejší než cTnI. Pokud je dvojice protilátek používáných v analytické soupravě zaměřena na dva blízké epitopy ve středu řetězce - tak je tomu u soupravy Roche - zůstává imunoreaktivita i při fragmentaci molekuly dlouho zachována; čím blíže jsou oba epitopy k C a N terminálním koncům molekuly, tím bude při fragmentaci pokles imunoreaktivity větší.

Při gelové filtrační chromatografii séra pacientů s AMI a vysokými hladinami obou cTn v nich lze prokázat

fragmety cTnT - zřejmě právě proto, že v nich oba reaktivní epitopy zůstaly ve středu molekuly zachovány - fragmety cTnI nejsou prokazovány, pravděpodobně proto, že oba imunoreaktivní epitopy jsou blízko N a C terminálním koncům.

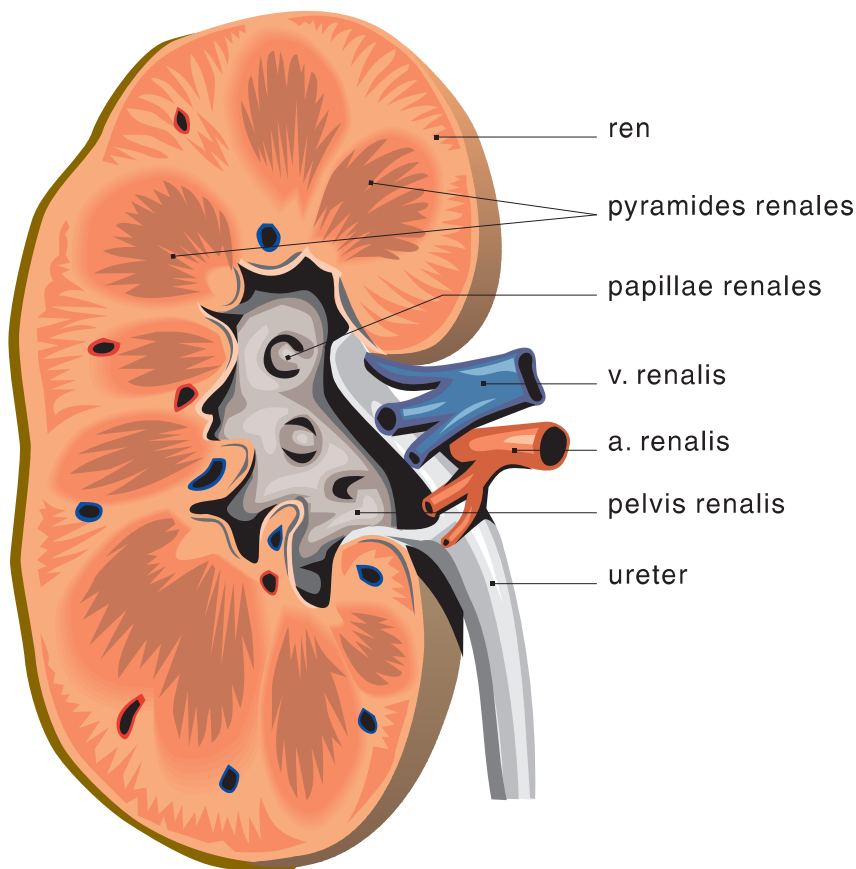
Všechny tyto okolnosti vysvětlují dvoufázový průběh koncentrací cTnT u pacientů s úspěšnou včasnou reperfuzí AMI, podstatně delší diagnostické „okno“ cTnT, jeho vyšší koncentraci při AMI a přispívají k vysvětlení rychlejší clearance cTnI.

srdečního cTnI nebyla nikdy prokázána a tento názor není zpochybňován.

Reexpresi funkce fetálního genu a obnovení syntézy fetálních forem cTnT v kosterním svalstvu jako pravděpodobnou příčinu vzestupu cTnT u nemocných v ESRD (a také u nemocných s muskulární dystrofií Duchenne, s polymyositidou a s dermatomyositidou) vyslovil poprvé v r. 1995 a v r. 1997 prokázali Bodor a spol. Jejich práce však není přijímána jednoznačně, protože protilátky, které k důkazu použili, již nebyly k ověření dostupné a nevykloučovaly zkříženou imunoreakci s izoformami tropoinů kosterního svalstva. Prakticky současně však

Haller a spol (1998) s použitím jiných protilátek syntézu fetálních izoform cTnT v kosterních svalech nemocných v ESRD vyloučili. Rozhodující se však stala práce Richiuttiho a spol. z téhož roku, která existenci syntézy fetálních izoform cTnT v kosterním svalstvu nemocných v ESRD sice zjistila, současně však nepochybně prokázala, že dvojice monoklonálních protilátek (M11.7

a M 7) v soupravě fy Roche, která je světově monopolním výrobcem, fetální izoformy cTnT neprokazuje!! Současné komerčně dostupné soupravy ke stanovení obou troponinů, jak cTnT, tak cTnI jsou dnes proto považovány za absolutně kardiospecifické!



Reexprese fetálních a regeneračních izoform cTn v adultním kosterním svalstvu

Ve fetálním období dochází v kosterním svalstvu k syntéze izoform cTnT, syntéza analogických izoform

Příčiny zvýšených hladin cTn u nemocných v ESRD

Na zvýšení hladin cTn u nemocných v ESRD (a zřejmě analogicky i u nemocných se svalovou dystrofií a myositidami) se velmi pravděpodobně může podílet více příčin.

V případech, kdy dochází k paralelnímu zvýšení obou cTn (cca 5% nemocných) se domnívám, že příčinou je ischemické poškození myokardu v rámci ICHS, která je u nemocných v ESRD významnou příčinou jejich mortality.

Na významně častějším izolovaném vzestupu cTnT se pravděpodobně podílí tři další faktory:

1. V kosterním svalstvu nemocných v ESRD je prokazována řada změn, především úbytek myofilament, zvýšený obsah glykogenu a mnohočetné mitochondriální abnormality, avšak bez současně prokazatelného zániku kardiomyocytů. Tyto nálezy mohou svědčit pro snížení kapacity oxidativního metabolismu a přispívají k vysvětlení snížené tolerance kosterního svalstva nemocných v ESRD při zátěži cvičením, k zrychlenému vývoji intracelulární acidózy při cvičení a k jejímu pomalejšímu ústupu po ukončení zátěže.

Vývoj analogických změn se předpokládá i v myokardu (uremická kardiomyopatie). Důsledkem takových změn může být porucha funkce sarkolemy kardiomyocytu a zvýšený únik volného cTnT z cytosolu bez paralelního úniku volného cTnI.

2. Ke zvýšení hladin cTnT dochází častěji u nemocných v ESRD, kteří jsou na hemodialýze než u s nemocných, kteří dialyzováni nejsou. Z této skutečnosti vychází domněnka, že příčinou zvýšených hladin cTnT může být tzv. hemodynamický stress, tj. dystenze, napínání stěny srdečních komor při opakujících se zátěžích zvýšeným objemem intravaskulární tekutiny v průběhu dialýzy a tím vyvolané postupné poškození myocytu s únikem volného cTnT z cytosolu.

3. ICHS se podílí na mortalitě nemocných v ESRD asi 40%, hlavní-

mi příčinami mortality jsou infekce a multiorgánové postižení v rámci komorbidit. I tyto faktory mohou přispívat k neischemickému poškození myokardu s uvolněním volného cytosolového cTnT.

Význam zvýšených hladin cTn u nemocných v ESRD

Řada studií prokazuje, že nemocní v ESRD mají vyšší riziko multifaktoriální (celkové) mortality a pravděpodobně i vyšší riziko kardiovaskulární morbidit a mortality. Je však pravděpodobné, že prediktivní hodnota vyšší hladiny cTnT pro kardiovaskulární morbiditu a mortalitu je u těchto nemocných nižší než stejné hodnoty u nemocných bezonemocnění ledvin. Vyplývá to právě z předpokladu, že jen část zvýšené hodnoty cTnT je podmíněna klasickým ischemickým onemocněním (tj. uvolněním cTnT při nestabilní angině pectoris), určitá část je projevem poškození myokardu odlišné etiologie (viz výše).

Závěr

Častější zvýšené hladiny cTnT v séru nemocných v ESRD (nelze vyloučit, že i u nemocných s muskulární dystrofií Duchemova typu, u polymyositidy a dermatomyositidy) nejsou důsledkem jeho omezené kardiospecifity, jsou spíše projevem jeho zvýšené klinické citlivosti při detekci poškození myokardu neischemické etiologie, které je pravděpodobně provázáno pozvolným únikem pouze volného cTnT z cytosolu kardiomyocytu.

Literatura u autora.

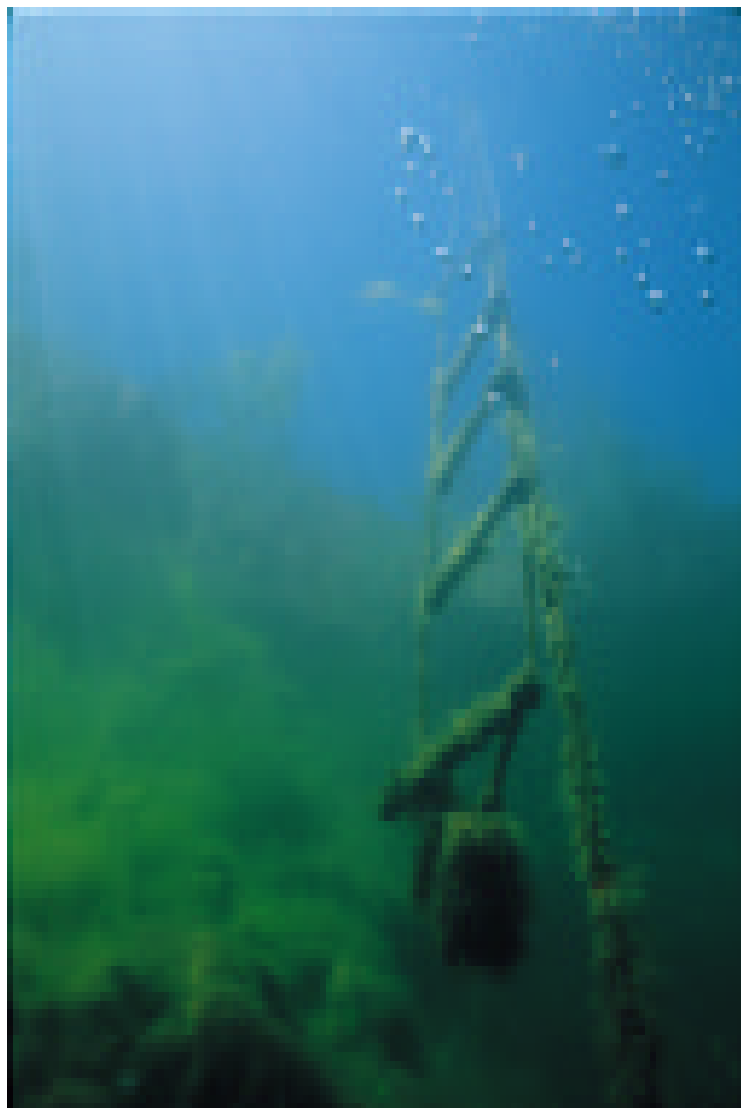


foto: Jan Hájek