

Troponiny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec

Klinika Nefrologii i Transplantologii, Akademia Medyczna, Białystok



Praca Flisińskiego i wsp. [1], mimo że jest oparta na badaniach wykonanych na niewielkich grupach chorych, sygnalizuje częste zjawisko podwyższenia stężenia sercowej troponiny I (cTnI) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD), która jest niedawno poznany, samodzielnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Ryzyko to zwiększa się w miarę spadku filtracji kłębuszkowej (GFR). Ponad 10% dorosłej populacji ogólnej ma CKD, z czego ok. 40% znajduje się w 3. stadium choroby (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²). Należy podkreślić, że u większości chorych z CKD w stadium 1.–2. stężenie kreatyniny mieści się w granicach normy, a w stadium 3. może być tylko nieznacznie podwyższone. Do wykrycia CKD konieczne jest wyliczenie GFR za pomocą odpowiedniego wzoru, najczęściej tzw. skróconego MDRD (akronim badania *Modification of Diet in Renal Disease*). Liczba chorych z CKD w 3. i 4. stadium jest 30 razy większa niż liczba dializowanych, gdyż większość chorych umiera z przyczyn sercowo-naczyniowych zanim wystąpi potrzeba dializowania. Zjawisko to Herzog nazywa „paradoksem zgubionych pacjentów do dializy” [2]. Po rozpoczęciu dializ ryzyko chorób sercowo-naczyniowych nie tylko nie maleje, ale nawet wzrasta.

Najczęstszą przyczyną zgonów w CKD jest choroba wieńcowa. Jej rozpoznawanie jest utrudnione z powodu mniej nasilonych i często nietypowych objawów, które nakładają się na dolegliwości związane z CKD. Dodatkowo, stężenie wielu białek wskaźnikowych może niespecyficznie wzrastać we krwi chorych z CKD ze względu na upośledzone ich wydalanie nerkowe. Dotyczy to szczególnie troponiny T (cTnT), której podwyższony poziom w CKD nie zawsze wskazuje na obecność choroby wieńcowej [3, 4]. Dodatkowo, starsze testy mogą wykrywać też cTnT pochodzącą z mięśni szkieletowych, co także zawyża wynik badania. Szczególnie ostrożnie należy interpretować podwyższenie stężenia troponin w ostrych zespółach wieńcowych (OZW) u chorych dializowanych. Podwyższenie stężenia cTnT wykazuje małą czułość (54%) i swoistość (62%) [4]. Podwyższone stężenie cTnT było związane z przerostem lewej komo-

ry (LV), upośledzeniem funkcji LV, zmniejszeniem frakcji wyrzutowej LV i wzrostem ciśnienia jej napętniania (surogat dysfunkcji rozkurczowej LV) [3]. Wyższą swoistość w diagnostyce OZW wykazuje stężenie cTnT >0,2 ng/ml (a nie >0,1 ng/ml, jak w ogólnej populacji). Wzrost stężenia cTnT jest uważany natomiast za predyktor śmiertelności u chorych z CKD, nawet asymptomatycznych, dlatego wytyczne K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) zalecają wykonywanie echokardiografii i badanie stężenia cTnT u każdego chorego w ciągu pierwszych 1–3 mies. po rozpoczęciu dializ.

Uważa się, że u chorych z CKD bardziej swoiste dla rozpoznania OZW jest podwyższenie stężenia cTnI, ale przeczy temu komentowana praca, wykazująca podwyższone wartości u >50% chorych hemodializowanych (HD). Jeżeli w OZW stężenie cTnT jest >0,2 ng/ml, warto jednak oznaczyć cTnI [5].

W retrospektywnym badaniu u chorych z klirensiem kreatyniny <60 ml/min/1,73 m² z OZW zawał serca rozpoznano u 47 z 467 pacjentów (10%), którzy mieli cTnI >0,05 ng/ml (czułość 70%, a swoistość 92%) [6].

Duże znaczenie ma rodzaj testu do badania stężenia troponin. Stosując testy III generacji u 105 chorych HD bez OZW, wykazano podwyższone stężenie cTnI u 2% (test Beckmana) i u 3% (test Dade Behring), zaś cTnT u 27% [7]. Dializa nie miała wpływu na wynik oznaczenia. Śmiertelność w ciągu 2,5 roku obserwacji była związana z podwyższeniem stężenia cTnT, a nie cTnI. Autorzy uważają, że podwyższone stężenie cTnT u chorych HD może fałszywie wskazywać na OZW, ale jest dobrym predyktorem śmiertelności w ciągu miesięcy lub lat. Do diagnostyki OZW u chorych HD bardziej przydatne może być badanie cTnI.

Wykazano możliwość wcześniejszego rozpoznawania OZW za pomocą czulszych testów, które wykrywają wzrost stężenia cTnI >0,04 ng/ml [8]. Podwyższone stężenie cTnI wykryto u 64% z badanych 103 chorych z OZW. Wzrost stężenia cTnI wykazano jednak m.in. u chorych z migotaniem przedsionków po kardiowersji, co – zdaniem autorów – przemawia za uszkodzeniem mięśnia sercowego w czasie zabiegu [9].

W badaniach Alcalai i wsp. [10] predykcyjne znaczenie podwyższonego stężenia cTnT >1 ng/ml w diagnostyce OZW wynosiło 90% u pacjentów z prawidłową

funkcją nerek, zaś spadało do 27% u chorych w starszym wieku ze zmniejszeniem GFR.

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym u 108 Afroamerykanów wykazano, że oznaczanie cTnI przy użyciu mysich monoklonalnych przeciwciał, które swoiście wiążą się z C-końcowym łańcuchem cTnI, może być przydatne w diagnostyce choroby wieńcowej w zaawansowanej CKD [11]. Chorobę wieńcową rozpoznawano na podstawie zwężenia przynajmniej jednej tętnicy wieńcowej >70% w badaniu koronarograficznym. Czulość diagnostyczna cTnI >0,1 ng/ml wynosiła 73%, a swoistość 83%. U 76 chorych leczonych zachowawczo podwyższone stężenie cTnI wykryto u 41 (54%) chorych, z których 37 (90%) miało chorobę wieńcową (tylko u 4 angiogram tętnic wieńcowych był prawidłowy). Z 35 chorych, którzy mieli prawidłowe stężenie cTnI, 25 (71%) miało chorobę wieńcową, zaś u pozostałych 10 nie było zmian w angiogramie. Oznaczało to, że w tej grupie chorych z CKD czulość cTnI w diagnostyce choroby wieńcowej wynosiła 60%, a swoistość 71%. W grupie chorych dializowanych 20 (63%) miało podwyższone stężenie cTnI, z których 19 (95%) miało chorobę wieńcową, a 1 (5%) prawidłowy angiogram; 12 (38%) miało prawidłowe stężenie cTnI, z czego 7 (59%) chorobę wieńcową. U 5 (41%) nie stwierdzono zmian w angiogramie. Oznaczało to czulość 73%, a swoistość 83%. Czulość cTnI w wykrywaniu OZW wynosiła u wszystkich chorych z CKD 60%, a swoistość 71%. U chorych HD cTnI wykazywała w diagnostyce choroby wieńcowej czulość 73%, a swoistość 83%.

Nowe testy do wykrywania cTnI mają większą czulość i specyficzność w odniesieniu do sercowego pochodzenia tego białka, ale ich przydatność musi być zweryfikowana w dużych badaniach klinicznych, gdyż dotychczasowe dane są skąpe. Przy użyciu testów najnowszej generacji u 50 chorych HD bez cech ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego wykazano, że tylko 1 (2%) miał podwyższone stężenie cTnI (>0,1 µg/l), podczas gdy przy użyciu starej metody (Dade Behring) aż 11 (22%) chorych wykazywało stężenie cTnI >0,3 µg/l [12]. Przed dializą cTnI było wyższe niż 0,1 µg/l u 23 (46%) chorych, kinaza kreatynowa (CK) zaś była podwyższona u 4 chorych. Podczas dializy dochodziło do nieznacznego spadku stężenia cTnI, podczas gdy stężenia cTnI i CK nie zmieniały się. Nowe testy zwiększyły swoistość cTnI u chorych HD z 78 do 98%. Autorzy uważają, że wprowadzenie nowoczesnych testów do oznaczania stężenia cTnI jest bardzo miarodajne w diagnostyce OZW u pacjentów HD. Natomiast cTnT było podwyższone u znacznej części chorych (46%) z nieustalonego powodu.

Buetti i wsp. [13] badali wszystkich chorych HD, którzy w ciągu roku zostali nagle skierowani do izby przyjęć szpitala rejonowego w Kanadzie i którzy mieli co najmniej jedno oznaczenie cTnI. U 149 badanych

– 79 chorych HD i 70 leczonych dializą otrzewnową (PD) – cTnI >0,1 ng/l była dobrym predyktorem poważnych zdarzeń sercowych, czyli śmierci sercowej, zawału serca, niewydolności serca *de novo* lub rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Tylko 29 chorych miało ból wieńcowy, u 15% rozpoznano zawał serca. Podwyższenie cTnI, w zależności od brania pod uwagę stężenia >0,1 ng/l lub 0,1–0,3 ng/l albo >2 ng/l, wskazywało na wzrost 30-dniowego ryzyka poważnych zdarzeń sercowych, niezależnie od objawów klinicznych.

Należy zaznaczyć, że cząsteczka cTnI ma skomplikowaną budowę, co powoduje znaczne różnice w oznaczeniach w zależności od stosowanego testu i używanego przeciwciała. Dodatkowo, różne formy cTnI mogą być obecne we krwi w początkowych i późnych okresach zawału serca. Prawdopodobnie bardziej swoiste testy zwiększą przydatność cTnI w diagnostyce OZW, także u pacjentów z CKD [8, 12].

Reasumując, u chorych z CKD diagnostyka OZW na podstawie badania stężenia troponin wymaga ostrożności, gdyż stężenie cTnI może być podwyższone z innych powodów. Dotyczy to zwłaszcza chorych dializowanych, gdyż cTnI jest podwyższone u ok. połowy z nich i wykazuje dużą czulość (>90%), a małą swoistość (ok. 50%) w diagnostyce OZW, ale jest uważane za dobry wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych. W diagnostyce OZW pomagają znajomość poprzedniego stężenia cTnI lub przyjęcie za wartość odcięcia stężenie 0,2 ng/ml. Wówczas swoistość wzrasta do ok. 75%. W przypadkach wątpliwych warto oznaczyć cTnI, ale za podwyższone stężenie należy przyjąć wartości >0,05 ng/ml. Czulość cTnI nie przekracza 50%, ale specyficzność, zwłaszcza przy przyjęciu wartości wyższych, przekracza 90%. Podobnie jak w wypadku cTnI, duże znaczenie ma śledzenie dynamiki wzrostu stężenia cTnI u chorego z klinicznymi objawami OZW. Wiele danych wskazuje, że nowe, bardziej swoiste testy do oznaczania cTnI zwiększą znaczenie tej troponiny w diagnostyce OZW, zwłaszcza u pacjentów z CKD.

Piśmiennictwo

1. Flisiński M, Stróżecki P, Stefańska A, et al. Cardiac troponin I concentration in patients with chronic kidney disease treated conservatively or undergoing long-term haemodialysis. *Kardiol Pol* 2007; 65: 1068-75.
2. Herzog CA. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol* 2005; 25: 363-6.
3. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. *Heart* 2006; 92: 804-9.
4. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, et al. Dobutamine stress echocardiography and cardiac troponin T for the detection of significant coronary artery disease and predicting outcome in renal transplant candidates. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6: 327-35.

5. Fehr T, Knoflach A, Ammann P, et al. Differential use of cardiac troponin T versus I in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 59: 35-9.
6. Flores LM, Hernández Dominguez JL, Otero A, et al. Cardiac troponin I determination in patients with chronic renal failure. *Nefrologia* 2006; 26: 107-12.
7. Brunet P, Oddoze C, Paganelli F, et al. Cardiac troponins I and T in hemodialysis patients without acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007; [epub ahead of print].
8. Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 282-6.
9. Piechota W, Gielerak G, Ryczek R, et al. Cardiac troponin I after external electrical cardioversion for atrial fibrillation as a marker of myocardial injury – a preliminary report. *Kardiologia Pol* 2007; 65: 664-9.
10. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, et al. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 276-81.
11. Balamuthusamy S, Khosla S, Meka S, et al. Clinical utility of cardiac troponin I in the diagnosis of acute coronary syndrome in patients with renal failure. *Am J Ther* 2007; 14: 356-60.
12. Deléaval P, Descombes E, Magnin JL, et al. Differences in cardiac troponin I and T levels measured in asymptomatic hemodialysis patients with last generation immunoassays. *Nephrol Ther* 2006; 2: 75-81.
13. Bueti J, Krahn J, Karpinski M, et al. Troponin I testing in dialysis patients presenting to the emergency room: does troponin I predict the 30-day outcome? *Nephron Clin Pract* 2006; 103: c129-36.