

KAPPELMAYER JÁNOS DR., SZÁNTHÓ ESZTER DR., V. OLÁH ANNA DR.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Laboratóriumi Medicina Intézet

KARDIÁLIS TROPONIN T: INFARKTUS DIAGNOSZTIKAI TESZT VAGY KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓMARKER?

Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság

AZ AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUS DIAGNOSZTIKÁJÁBAN AZ ELSŐKÉNT VÁLASZTANDÓ BIKÉMIAI MARKER A KARDIÁLIS TROPONIN. NAPJAINK NAGY ÉRZÉKENYSÉGŰ TROPONIN (HS-Tn) TESZTJEI MÁR KISFOKÚ SZÍVIZOM-KÁROSODÁST IS KIMUTATNAK. NEHEZÍTI AZ ÉRTÉKELÉST, HOGY AZ AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUSON KÍVÜL SZÁMOS OLYAN PRIMER VAGY SZEKUNDER SZÍVIZOM-KÁROSODÁST IS LEÍRTAK, AMELY Tn-EMELKEDESSSEL JÁR. AZ EREDMÉNYEK ÉRTTELMEZÉSÉNEK MA ÉRVÉNYES MÓDSZERÉT MUTATJUK BE AZ ÚJABB SZAKMAI ÚTMUTATÓK ÉS SAJÁT VIZSGÁLATAINK ALAPJÁN. A KLINIKAI DÖNTÉSHOZATALHOZ FIGYELEMBE KELL VENNİ A TÁRSULT BETEGSÉGEKET IS. HA A TROPONINSZINT EMELKEDETT, VAGY AKUT SZÍVIZOMKÁROSODÁSRA UTALÓ JELEK VANNAK, A MEGHATÁROZÁST 3-6 ÓRA ELTÉLTÉVEL MEG KELL ISMÉTELNI. HA A TROPONINÉRTÉK LEGALÁBB KÉTSZERESÉRE NŐ, ÉS A BETEGNEK MELLKASI FÁJDALMA, ILLETVE MEGFELELŐ EKG-ELTÉRÉSEI VANNAK, AZ AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUS VALÓSZÍNŰ. KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN A Tn AKUT KLINIKAI TÜNETEK NÉLKÜL IS EMELKEDETT LEHET, AMELY A KRÓNIKUS SZÍVIZOMKÁROSODÁSNAK ÉS A Tn VESÉN KERESZTÜLI LASSULÓ KIVÁLASZTÁSÁNAK EGYARÁNT BETUDHATÓ. DIALIZÁLT BETEGEKBEN A Tn ÉS AZ ÉLET KOR KÖZÖTT SZOROS KAPCSOLAT ÁLL FENN, A Tn AZ ÉLET KOR ELŐREHALADTÁVAL FOLYAMATOSAN NÖVEKSZIK. A KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG BÁRMELY STÁDIUMÁBAN LÉVŐ BETEGEK KARDIOVASZKULÁRIS SZEMPONTBÓL FOKOZOTT KOCKÁZATÚ CSOPORTOT KÉPEZNEK, MIVEL A VESEELÉGTELENSÉG KIALAKULÁSÁÉRT FELELŐS LEGGYAKORIBB KÓRKÉPEK A SZÍVIZOMZAT VÉRKERINGÉSÉRE IS NEGATÍV HATÁST GYAKOROLNAK.

Kulcsszavak: akut miokardiális infarktus; troponin I, nagy érzékenységű troponin T, kreatin-kináz

INTERPRETATION OF HIGH SENSITIVE TROPONIN ASSAYS: IS IT A TEST FOR MYOCARDIAL INFARCTION OR A CARDIOVASCULAR RISK MARKER? TROPONIN (Tn) IS THE FIRST CHOICE OF LABORATORY TESTS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. THE PRESENTLY USED HIGH SENSITIVE TROPONIN ASSAYS DETECT EVEN THE SMALLEST CARDIAC DAMAGE. Tn LEVELS MAY BE ELEVATED IN MANY PRIMARY AND SECONDARY CARDIAC DAMAGES BESIDES ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, WHICH MAKES THE CORRECT DATA EVALUATION CHALLENGING. HERE, WE DEMONSTRATE THE METHOD FOR INTERPRETING THE Tn RESULT ACCORDING TO RECENT GUIDELINES AND TO OUR OWN STUDIES. THE ACCOMPANYING DISEASES OF THE PATIENT SHOULD ALWAYS BE CONSIDERED WHEN MAKING CLINICAL DECISIONS. IF THE Tn LEVEL IS ELEVATED OR THERE ARE SIGNS OF ACUTE MYOCARDIAL DAMAGE, Tn MEASUREMENT SHOULD BE REPEATED WITHIN 3-6 HOURS. IF THE SECOND Tn LEVEL SHOWS AT LEAST A TWOFOLD INCREASE AND THE PATIENT HAS CHEST PAIN OR POSITIVE ECG, ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IS LIKELY. Tn LEVELS MAY BE ELEVATED WITHOUT ANY ACUTE CARDIAC SYMPTOM IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE, THAT MAY BE CAUSED BY THE IMPAIRED REMOVAL OF Tn VIA THE KIDNEYS AND CHRONIC CARDIAC DAMAGE. THERE IS A STRONG CORRELATION BETWEEN Tn LEVELS AND AGE IN HAEMODIALYSED PATIENTS, AS Tn LEVELS ARE CONTINUALLY RISING WITH AGE. PATIENTS AT ANY STAGE OF CHRONIC RENAL FAILURE HAVE AN INCREASED CARDIOVASCULAR RISK, SINCE CONDITIONS THAT MOSTLY CAUSE CHRONIC RENAL FAILURE TEND TO ALSO DAMAGE THE CIRCULATION OF THE CARDIAC MUSCLE.

Keywords: acute myocardial infarction; chronic renal failure; creatine kinase; high sensitive troponin T

Napjainkban a kardiális troponin (Tn) az akut miokardiális infarktus diagnosztikájában az elsőként választandó biokémiai marker (1, 2). Arra azonban egyetlen Tn-eredmény alapján nem kapunk választ, hogy a szívizom-károsodás

a laboratóriumi vizsgálathoz képest mikor következett be. Az első generációs, kevésbé érzékeny Tn-tesztek a korai, kisfokú károsodásokat még nem voltak képesek detektálni. Az új, nagy érzékenységű reagensek azonban a legkisebb szívizomsejt-lézió ese-

tén is kimutatják a Tn jelenlétét a vérben, így az eredmények helyes értékelése nem egyszerű feladat. A probléma tisztázására számos tanulmány született, amelyek szerint heveny szívizom-károsodás esetén a 3-6 óra elteltével megismételt Tn-teszt jelentős

emelkedést mutat az első értékhez képest, míg krónikus szív- és keringési problémánál a két időpontban mért Tn között nincs jelentős különbség (3–5). Az európai, illetve amerikai kardiológus társaságok ezek alapján azt állapították meg, hogy a Tn-szint a szívizom károsodásával együtt dinamikusan változik, és egyetlen Tn-érték alapján nem lehet elkülöníteni a szívizom akut és krónikus károsodását (6). Diagnosztikai célra többféle Tn-tesztet forgalmaznak, azonban helyes alkalmazásuk azon is múlik, hogy a vizsgálatot kérő személy ismeri-e a fehérje funkcióját, metabolizmusának dinamikáját és a reagens érzékenységét (1).

A KARDIÁLIS TROPONIN ÉRTÉKELÉSE AZ AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUS DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Akut miokardiális infarktus lehetősége akkor vetődik fel, ha a vérben a Tn-szintje meghaladja az egészséges populációban mért Tn-érték 99. percentiliséit. Diagnosztikai célra ma akkor elfogadható egy Tn-módszer, ha a 99. percentilis értékénél az analitikai bizonytalanság (variációs koefficiens, CVa) 10% alatti (1). Azonban a mai nagy érzékenységű Tn-tesztek értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a Tn-szint emelkedésének az akut miokardiális infarktuson kívül számos egyéb oka is lehet (1). A Tn-szint időbeli változását akkor észlelhetjük és követhetjük a legkönnyebben, ha a beteg a tünetek fellépését követően a lehető legrövidebb időn belül orvoshoz fordul. *Zarich és munkatársai* 2004-ben négy kockázati csoportot jelöltek meg miokardiális iszkémia tüneteivel jelentkező 420 beteg kezdeti troponin T-értékei alapján (7):

- átlagos kockázat hsTnT-értéke: <30 ng/l
- kissé emelkedett kockázat: 30–66 ng/l
- közepes kockázat: 67–99 ng/l
- nagy kockázat: >100 ng/l

A normál csoportban végül az esetek 17%-ában, a kissé emelkedett kockázatú csoportban 29%-ban, a közepes kockázatú csoportban 64%-ban, a nagy kockázatú csoportban 85%-ban igazolódott akut miokardiális infarktus.

Idült veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében a helyes diagnózis felállítása még nagyobb kihívás (8–11). A myoglobin, CK-MB (koncentráció vagy aktivitás) és a TnT is emelkedett lehet anélkül, hogy bármilyen akut szívizom-károsodás bizonyítható lenne. *Musso és munkatársai* (12) kimutatták, hogy krónikus veseelégtelenségben szenvedőkben igen gyakori a mérsékelt emelkedett TnT, azonban ez nem érte el az akut miokardiális infarktusos betegekben mérhető szinteket.

A hazai laboratóriumokban – és a nemzetközi gyakorlatban is – lényeges változás

1. TÁBLÁZAT: TnT, TnI-KONCENTRÁCIÓ ÉS KREATIN-KINÁZ AKTIVITÁS ÉRTÉKEK (ÁTLAG±SD) FELVÉTELKOR (1. MINTA), MAJD 3-6 ÓRÁN BELÜL (2. MINTA)

AMI NÉLKÜL (N:10)	1. MINTA	2. MINTA	AMI ESETÉN (N:10)	1. MINTA	2. MINTA
ÉLETKOR (ÉV)	74±13		ÉLETKOR (ÉV)	61±19	
SZÉRUM KREATININ (MMOL/L)	253±337	201±205		95±40	95±47
GFR (ML/PERC/1,73M ²)	43±31	45±30		50±25	41±15
CK (U/L)	526±1321	530±1275		243±150	1177±1161
CK-MB (U/L)	68±67	47±47		47±14	116±85
hsTnT (NG/L)	139±106	224±160		267±282	1594±1997
TnI (NG/L)	128±179	391±577		1229±1326	11470±15812

2. TÁBLÁZAT: KRÓNIKUS VESÉBETEGEK (CKD2-5) hsTn-ÉRTÉKE (ÁTLAG±SD) FÜGG A GFR-TŐL

	N	KOR (ÉV)	hsTnT (NG/L)	CK (U/L)	GFR (MDRD-175) (ML/PERC/1,73 M ²)	KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉG RIZIKÓJA TnT SZERINT
FELNÖTT KRONTROLL	40	37±11	4±1	<195	>60	ÁTLAGOS KOCKÁZAT: TnT<30 NG/L
CKD2-3	56	70±12	33±33	116±130	62±15	KISSÉ EMELKEDETT KOCKÁZAT: TnT: 30-66 NG/L
CKD4-5	31	73±14	96±78	188±244	18±7	KÖZEPES KOCKÁZAT: 67-99 NG/L

volt, hogy 2010 közepétől a korábbi troponin T-teszteket felváltotta a nagy érzékenységű TnT (hsTnT).

Jelen tanulmányunk egy hazai vizsgálat tapasztalatait és az eredmények értelmezését mutatja be, különös tekintettel a nagy kardiiovaszkuláris rizikóval rendelkező krónikus vesebetegekre.

Az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

- hogyan különíthető el az akut miokardiális károsodás a krónikus szívizom-károsodástól?
- Krónikus vesebetegségben a krónikus szívizom-károsodás milyen mértékű Tn-emelkedést okoz?
- Vesebetegek tartósan emelkedett Tn-értéke hogyan függ az életkortól és a vesefunkciótól?
- Vesebetegség alapján az individuális Tn-szint lehet-e a kardiiovaszkuláris rizikó markere?

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Intézetünkben 2010 márciusa óta alkalmazzuk a hsTnT-tesztet, amelynek széles mérési tartománya lehetővé teszi, hogy a normál tartományon belüli kisfokú szívizom-károsodást is kimutassuk. Korábbi vizsgálatunkban (14) az akut miokardiális infarktus diagnosztizálásához kétféle nagy érzékenységű Tn-tesztet értékeltünk (TnT Cobas e411, Roche és TnI pathfast, Mitsubishi Kagaku Iatron). Mivel mindkét módszer azt mutatta, hogy akut szívizom-

károsodásnál a kiindulási értékhez képest a Tn-szint néhány órán belül legalább kétszeresére emelkedik, a továbbiakban a vesebetegek krónikus szívizom-károsodását már csak a TnT-tesztel követtük.

Jelen tanulmányunkban krónikus vesebetegek két csoportjában vizsgáltuk a szérums TnT-értéket hsTnT STAT ECLIA reagenssel (Cobas e411, Roche) a GFR (MDRD-175) függvényében, amelyet a szérums kreatininből számítottunk ki (kompenzált Jaffe-módszer, Modular P800, Roche) két betegcsoportban: 87 vesebeteg (CKD2-5) esetén, akiknél nem volt akut szívbetegségre utaló klinikai adat, illetve akiknél a 3-6 óra különbséggel mért Tn-szint nem változott lényegesen. Vizsgáltuk továbbá 97 hemodializált beteg (CKD-5) troponinszintjét, illetve annak életkorral való összefüggését.

EREDMÉNYEK

Korábbi vizsgálatunk eredményei (14) alátámasztották azokat a nemzetközi tapasztalatokat, amelyek szerint akut szívizom-károsodás esetén a kiindulási értékhez képest a Tn-szint néhány órán belül legalább kétszeresére emelkedik mind a TnT, mind a TnI esetén. A szívinfarktuson átesett betegek és infarktus nélküli csoport TnT- és TnI-eredményeit az 1. táblázat mutatja. Szembetűnő, hogy a troponin változása nagyságrendekkel több lehet infarktus esetén mint AMI nélkül (<2x). A TnT legalább kétszeres emelkedése az akut miokardiális infarktus 19-szeres esélyét jelenti, míg a TnI

megduplázódása 8-szoros esélyhányadost jelent (Fisher exact 1-sided próba). Bár a mai ajánlások nem tekintik a CK-t AMI markernek, követés során a differenciáldiagnosztikát segítheti, ha a CK-, illetve a CK-MB-aktivitás időbeli változása nem jelentős. Ez utóbbi az infarktus nélküli csoportban vagy a szívinfarktus kései fázisában jellemző. A további részletekért utalunk az Orvosi Hetilapban 2011-ben megjelent közleményünkre (14).

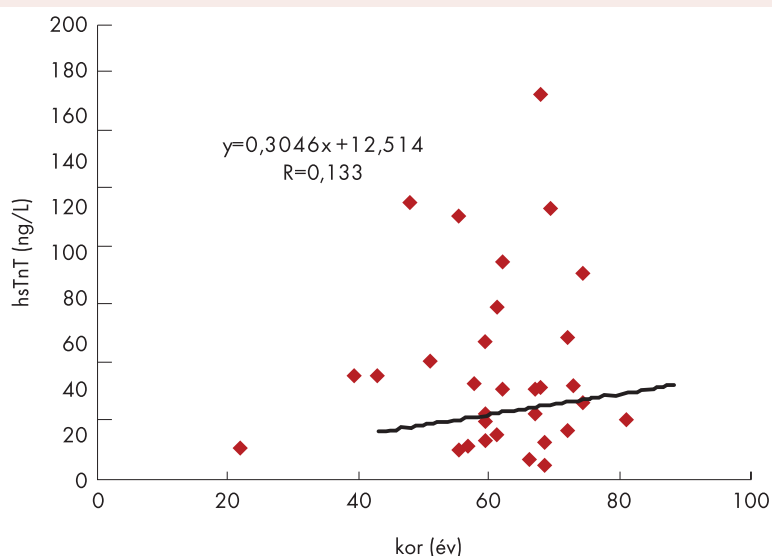
A krónikus vesebetegek 54%-ában kapunk emelkedett CV rizikóra utaló, 30 ng/l-nél magasabb TnT-t. A GFR csökkenésével a vártan megfelelően nőtt a TnT, de igen nagy egyéni különbségekkel. Míg a CKD 2-3 kategória (GFR 30-90 ml/perc) átlagos Tn-értéke 32 ng/l, a CKD 4-5-esetén (GFR <30 ml/perc) ez 96 ng/l-re nő, szemben a kontrollcsoport 4 ng/l Tn-átlag értékével (2. táblázat, 1. ábra).

A hemodializált betegekben a troponin hasonló mértékű emelkedést mutatott, mint a nem dializált betegekben, de az életkorral való kapcsolata szorosabb. A hemodializált betegek vesefunkciója (CKD-5, GFR: 6-8 ml/perc) tovább már lényegesen nem befolyásolja a Tn kiválasztását, a Tn életkorral való folyamatos növekedése a krónikus szívizom-károsodás jelének tekinthető (2. ábra).

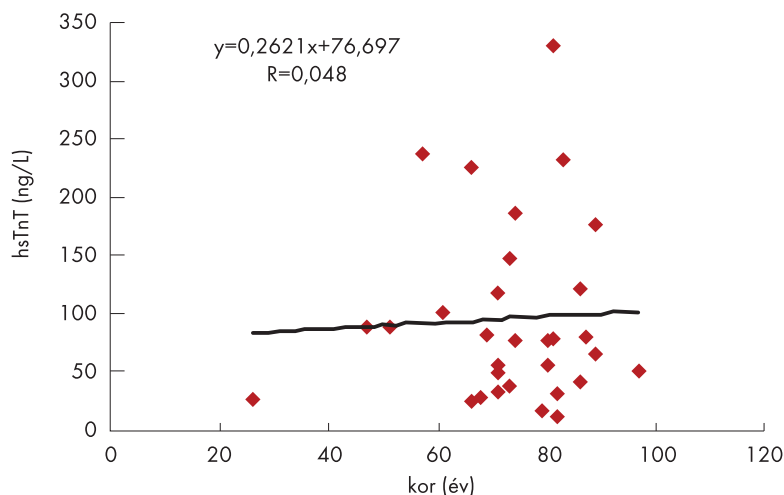
MEGBESZÉLÉS

A nagy érzékenységű Tn-teszteknél nem jelölhető ki egy vagy több olyan határérték, amellyel egyértelműen diagnosztizálható a szívizom akut károsodása, ugyanis a TnT és TnI kiáramlása a szívizomból dinamikusan változik a károsodás mértékétől és az eltelt időtől függően. Az akut és krónikus szívizom-károsodás úgy különíthető el, ha a klinikai tünetek fennállása esetén 3-6 óra után megismételjük a Tn-meghatározást, és a változás mértékét vesszük figyelembe. A kezdeti Tn-érték egyéb okból létrejött szívizom-károsodás miatt (10, 13) is lehet emelkedett. Ilyen esetben a 3-6 óra elteltével kapott második Tn-szint valószínűleg nem fog jelentősen különbözni az első értéktől. Ha a Tn legalább kétszeresére nő, és az EKG-eltérések (pl. ST-eleváció kialakulása), illetve a klinikai tünetek súlyosbodása is alátámasztja, az akut miokardiális infarktus valószínű, és a beteget ennek megfelelően kell ellátni. A nagy érzékenységű TnT vagy TnI mellett végzett CK, CK-MB, és a korai stádiumban végzett myoglobin-meghatározás segíthet a differenciáldiagnosztikában. Tachycardia esetén is gyorsan nőhet a TnT és TnI, de a CK-, illetve a CK-MB-aktivitás ilyen esetben kevésbé vagy egyáltalán nem nő (14). A Tn-szint változásának mértéke természetesen attól is függ, hogy az AMI milyen stádiumában történik a vérvétel. Ha korai stá-

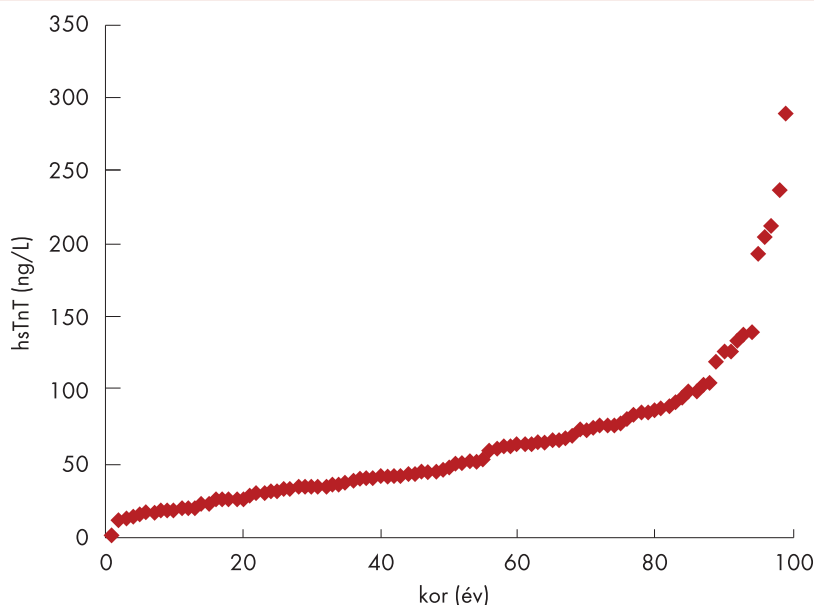
1. A) ÁBRA: HS-TnT ÉRTÉKEK CKD2-3 VESEBETEGEKBEN. CKD2-3 ESETÉN A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT KISSÉ EMELKEDETT (TnT: 34-66 ng/L) VAGY KÖZEPES (TnT: 67-99 ng/L)



1. B) ÁBRA: HS-TnT-ÉRTÉKEK CKD4-5 VESEBETEGSÉGEKBEN. CKD4-5 ESETÉN JÓVAL GYAKORIBB A NAGY KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT (TnT > 100 ng/L)



2. ÁBRA: HEMODIALIZÁLT BETEGEK HS-TnT-ÉRTÉKE FOLYAMATOSAN NŐ AZ ÉLETKORRAL



diumban jelentkezik a beteg, a második mintában a Tn-szint akár nagyságrendekkel magasabb lehet, mint kiinduláskor. Ritkán előfordulhat, hogy az első mintavétel az AMI késői stádiumában (esetleg napokkal a tünetek kezdete után) történik, így az első, magas Tn-érték már nem nő tovább (14). Ilyen esetben a CK-MB már teljesen használhatatlan a miokardiális károsodás kimutatására.

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő, illetve már dialízisre szoruló betegek kardiovaszkuláris kockázata mindenképpen magasabb, mint a hasonló életkorú,

egészséges populációé, ugyanis a veseelégtelenség kialakulásáért felelős leggyakoribb kórképek (magas vérnyomás, cukorbetegség) a koszorúerek állapotát és a szívizomzat vérkeringését is jelentősen rontják. A különféle kardiális markerek emelkedése tehát ilyen betegekben igen összetett hátterű lehet, a krónikus szívizomkárosodás súlyosbodása és a kiürülés lassulása meghatározó szerepet játszik. Stabil állapotú vesebetegben a Tn-értéke néhány óra alatt nem változik jelentősen, ha mégis, az akut szívizom-károsodásra utal.

Összefoglalásképpen az mondható, hogy a troponinok igen szenzitív és meglehetősen specifikus infarktus diagnosztikai tesztek, azonban a változás dinamikájának ismerete nélkül az eredmények nem értékelhetők helyesen. A hsTn-vizsgálatok bevezetése óta jelentősen megemelkedett azon betegek száma, ahol a laboratóriumi vizsgálatok és a klinikum is egyértelműen miokardiális infarktust igazolt teljesen normál CK-aktivitással. Azonban az emelkedett hsTn-értéket AMI nélkül is komolyan kell venni, mivel a tartósan magas érték a kardiovaszkuláris betegségek kockázati markere.

Rövidítések

AMI: akut miokardiális infarktus; **CK:** kreatin-kináz; **CK-MB:** kreatin-kináz muscle-brain izoenzim; **EKG:** elektrokardiogram; **eGFR:** számított glomeruláris filtrációs ráta; **MDRD-175:** Modified Diet in Renal Disease study group formulája; **hs:** nagy érzékenyséű (high sensitive); **TnT:** troponin T; **TnI:** troponin I

IRODALOM

1. Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal* 2010; 31: 2197–2206.
2. Penttilä I, Penttilä K, Rantanen T. Laboratory Diagnosis of Patients with Acute Chest Pain. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38 (3): 187–197.
3. Omland T. Troponin assays increase demands on clinical judgement. *Journal of Norwegian Medical Association* 2010; 130: 260.
4. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Eng J Med* 2009; 361: 858–867.
5. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2009; 361: 868–877.
6. Thygesen K, Alpert JS, Harvey D, et al. Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–2538.
7. Zarich SW, Bradley K, Mayall ID, et al. Minor Elevations in Troponin T Values Enhance Risk Assessment in Emergency Department Patients With Suspected Myocardial Ischaemia: Analysis of Noval Troponin T Cut-Off Values - *Clinica Chimica Acta* 2004; 343: 223–229.
8. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the Biomarker of Choice for the Detection of Cardiac Injury. *Journal of Canadian Medical Association* 2005; 173 (10): 1191–1202.
9. Jacobs L, van de Kerkhof J, Mingels AM, et al. Hemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 283–290.
10. Goicoechea M, Garca de Vinuesa S, Gómez-Campderá F, et al. Clinical significance of cardiac troponin T levels in chronic kidney disease patients: predictive value for cardiovascular risk. *American Journal of Kidney Diseases* 2004; 43: 846–853.
11. Marcinkowska E, Flisiński M, Manitius J. Diagnostic and prognostic value of cardiac troponins in patients with chronic kidney disease. *Pol Merkuri Lekarski* 2007; 137 (23): 375–381.
12. Musso P, Cox I, Vidano E, et al. Cardiac Troponin Elevations in Chronic Renal Failure: Prevalence and Clinical Significance. *Clin Biochem* 1999; 32 (2): 125–130.
13. Hadarits F, Iván A, Márkus Cs, et al. Kardiális troponin mérésrel szerzett tapasztalatunk. *Orvosi Hetilap* 2009; 150 (43): 1988–1993.
14. Szánthó E, Szabó Z, Varga J, et al. Nagy érzékenyséű troponin-teszték értékelése: akut vagy krónikus szívizomkárosodás? *Orvosi Hetilap* 2011; 152 (38): 1528–1534.

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.