

Szívkárosodás markerei

Korábbi kórélettan előadások 2018

**Artériás keringési
zavarok: atherosclerosis,
trombózis**



Tordai Attila

Szívelégtelenség



Tornóci László

Aritmiák



Dr. Tornóci László

**Érrendszeri betegségek:
hipertonia, vénás
keringési zavarok**

Tordai Attila

**Perifériás keringési elégtelenség
- Sokk -**



Molnár Miklós

Amit megtanultak

- Pathomechanizmus
- Hajlamosító tényezők
- Klinikai jelek, tünetek, panaszok
- EKG
- Képalkotók szerepe
- Biomarkerek

Kardiovaszkuláris betegségek

- Fontos I: A diagnózis (javarészt) a beteg megvizsgálásán / EKG-n alapul
- Fontos II: A laboratóriumi vizsgálatok kiegészítő jellegűek, a diagnózist támogatják

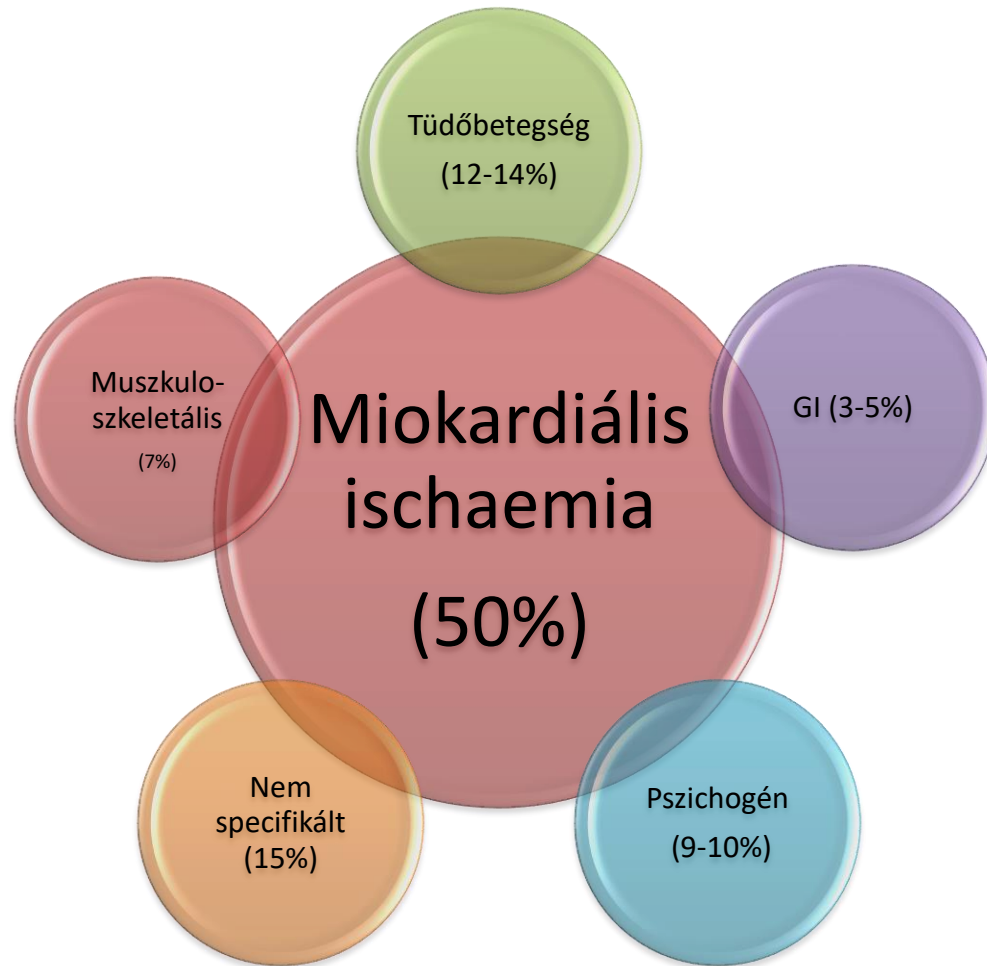
Miért végeztetnek mégis kardiovaszkuláris betegségben laborvizsgálatot?

- Kockázat megállapítása
- Szekunder kórképek
- Differenciál diagnosztika (akut és krónikus esetekben)

Ez előadás arról szól

- Hogyan segíti a labor az akut kardiális kórképekben a differenciál diagnosztikát

Mellkasi fájdalom



A mellkasi fájdalom „vörös zászlói”



- **ABNORMÁLIS VITÁLIS PARAMÉTEREK**
- **HIPOPERFÚZIÓ JELEI**
- **NEHÉZLÉGZÉS**
- **ASZIMMETRIKUS LÉGZÉSI HANGOK**
- **FRISS SZÍVZÖREJ**
- **PARADOX PULZUS > 10 HGMM**

Diagnózis felállítása

EKG + képalkotók

TÜNET-RIZIKÓ

BIOMARKER

GRACE ACS Risk Model
Global Registry of Acute Coronary Events

At Admission (in-hospital/to 6 months) At Discharge (to 6 months)

Age

HR

SBP

Creat.

CHF

☐ Cardiac arrest at admission

☐ ST-segment deviation

☐ Elevated cardiac enzymes/markers

Probability of	Death	Death or MI
In-hospital	--	--
To 6 months	--	--

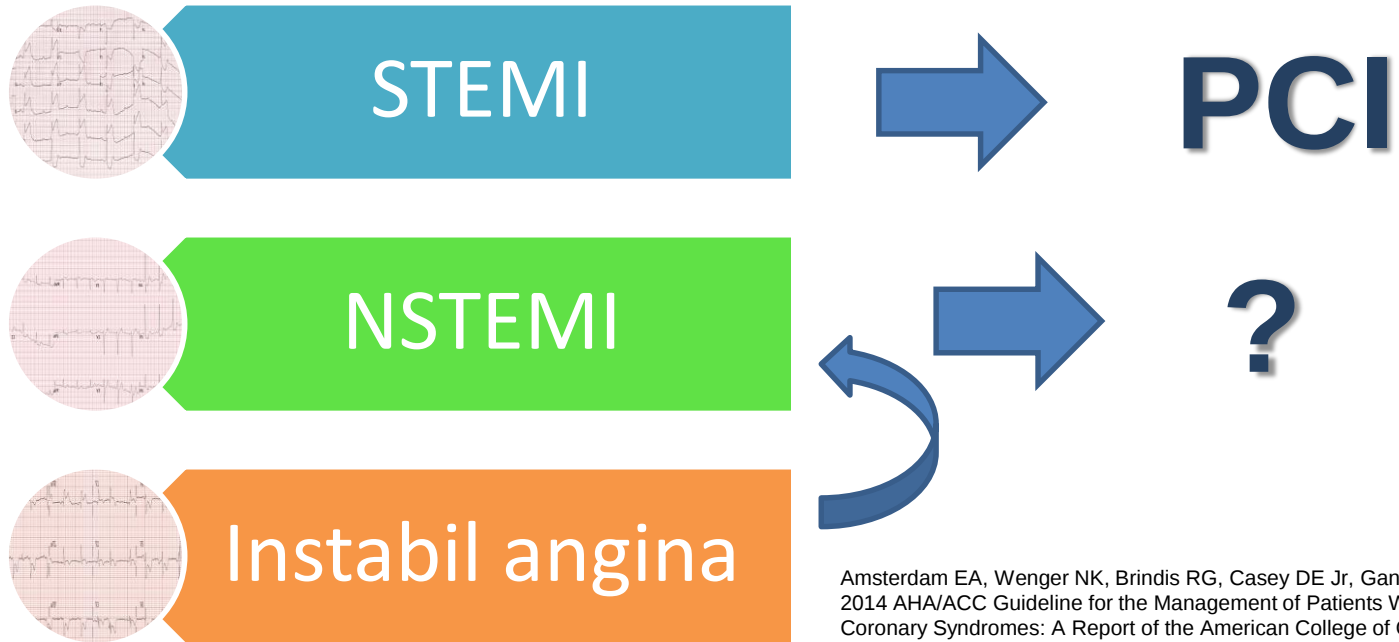
SI Units Reset

Első üzenet: a 3 diagnosztikus 'lábból'
2 elég a diagnózis felállításához

TEHÁT: ha az EKG típusos ÉS a
tünetek jellegzetesek,
NE VÉGEZZENEK LABORVIZSGÁLATOT
(időt veszítenek)

Azonnal intervenció

Akut koronária szindróma



Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. Sep 18 2014

Kardiomarkerek / mellkasi fájdalom /dyspnoe markerek – amikor nem egyértelmű a diagnózis

➡ **TROPONIN (I/T)**

➡ **CK-MB**

➡ **EGYEBEK**

➡ **MYOGLOBIN**

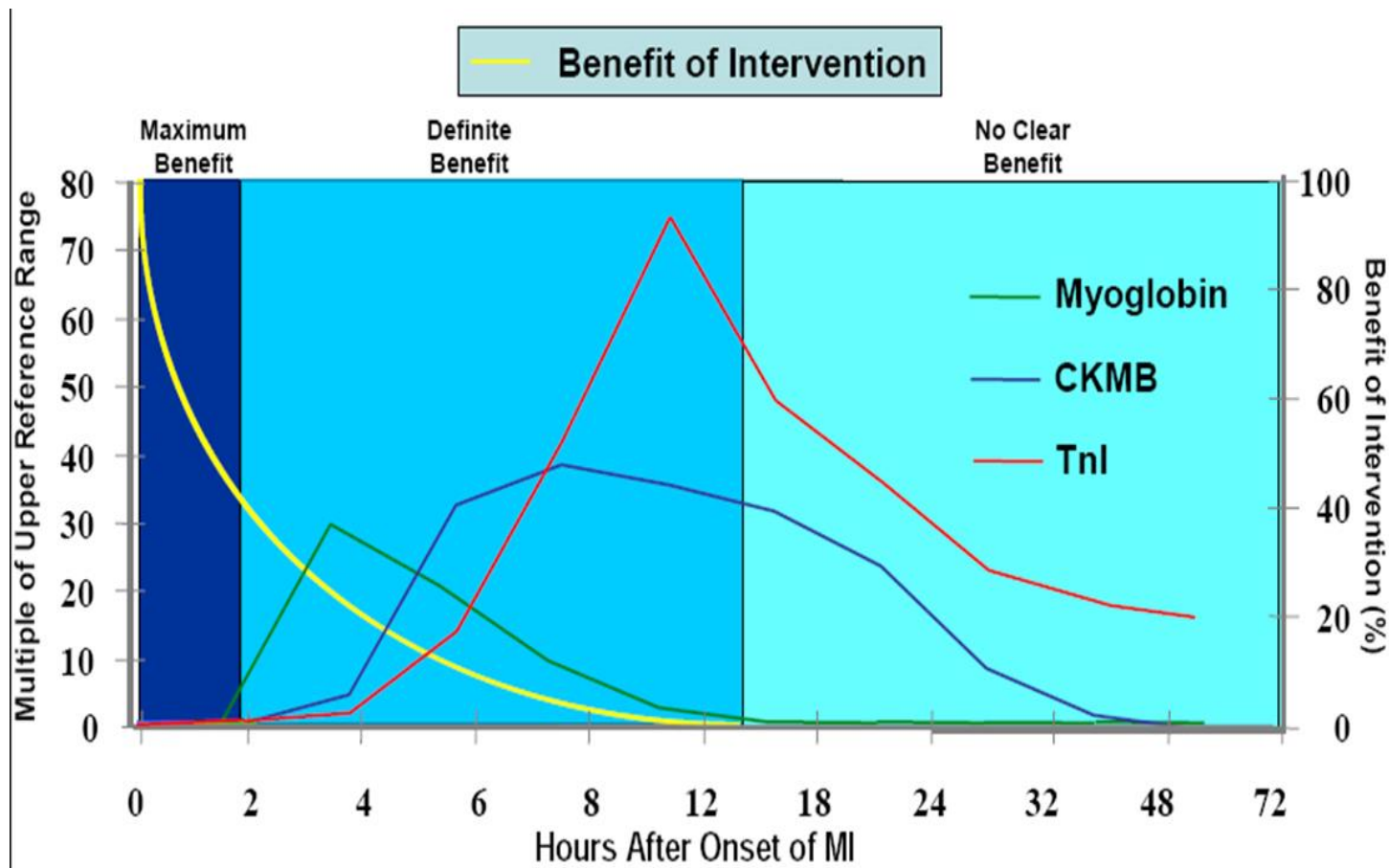
➡ **BNP**

➡ **D-DIMER**





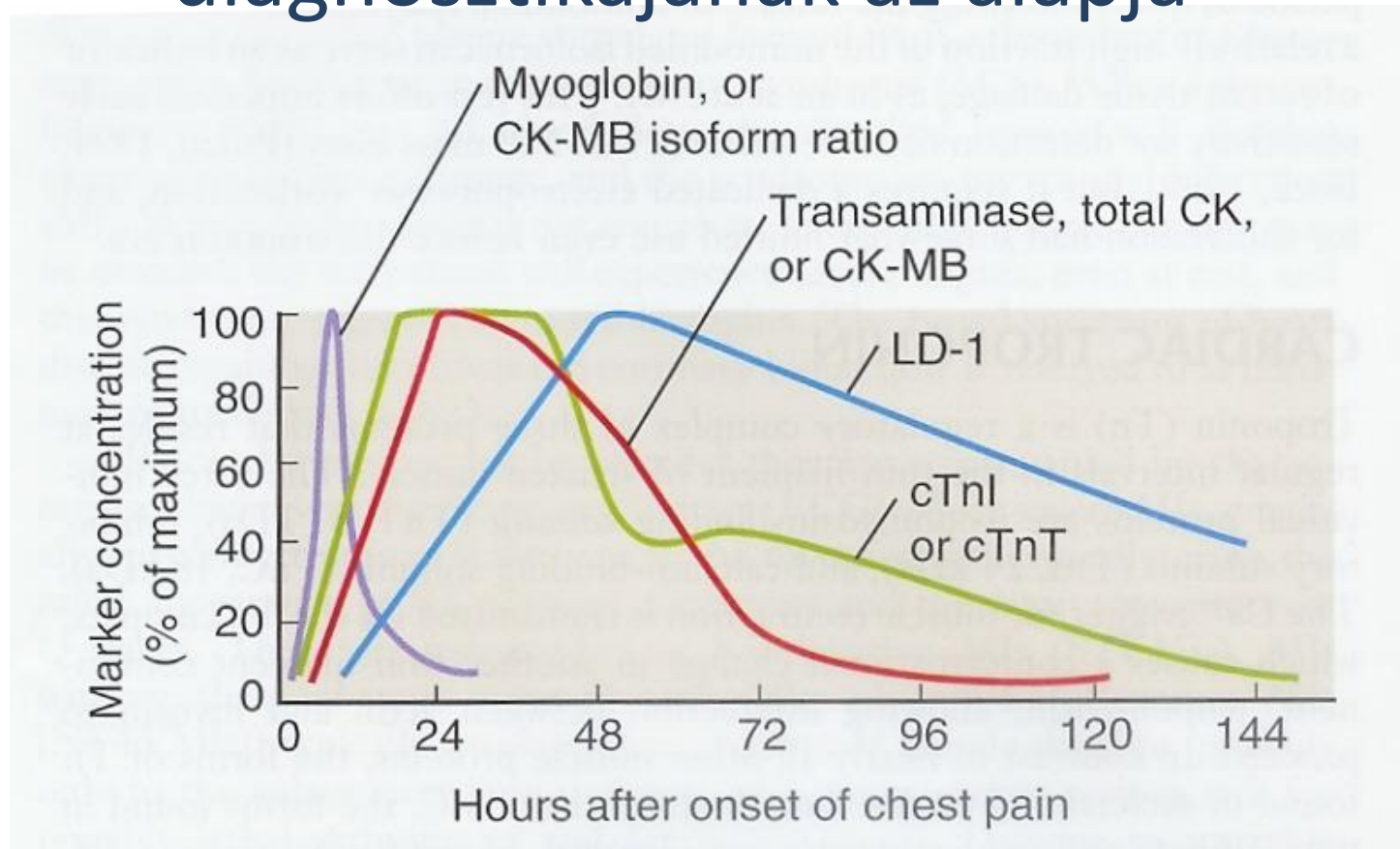
Gyors beavatkozás = maximális haszon



Laboratórium: gyors döntést (kell elősegítse)

Feladat: szenzitív biomarker gyorsan

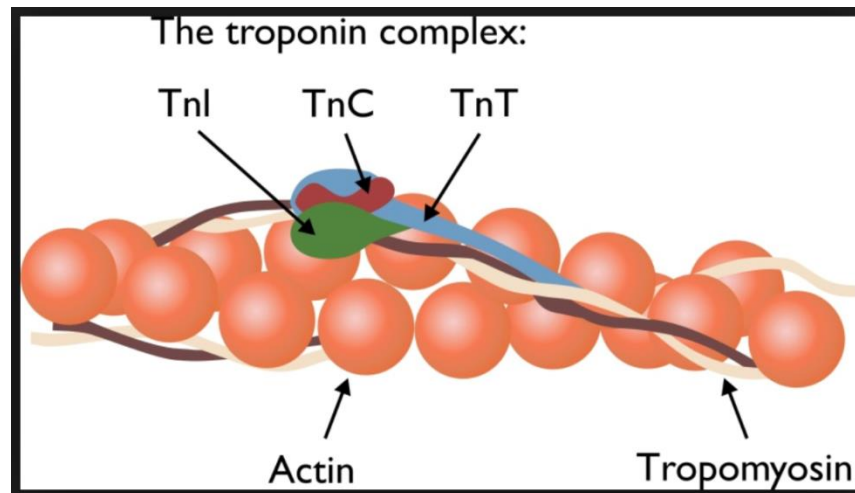
Troponin I / T: az infarktus laboratóriumi diagnosztikájának az alapja



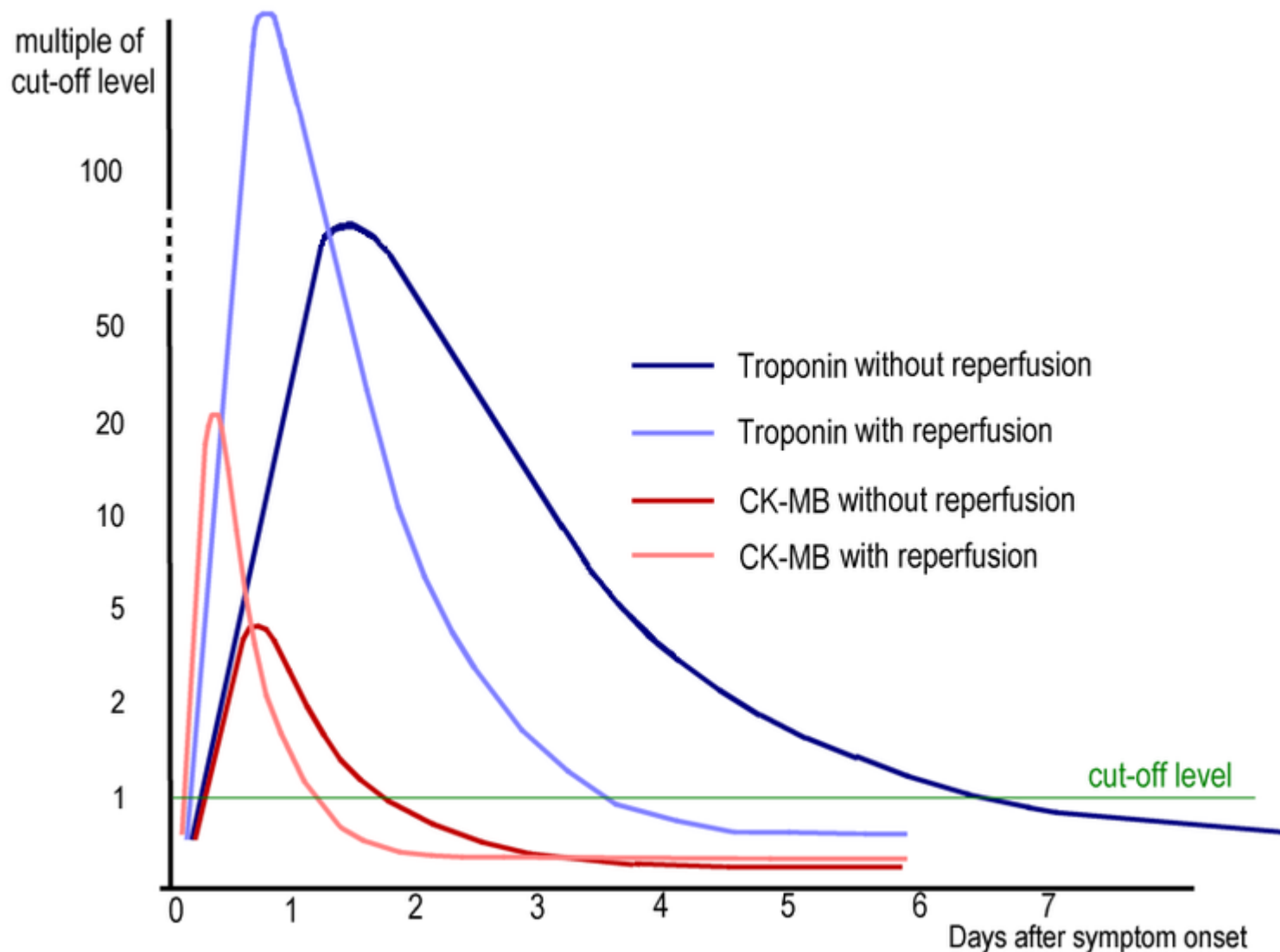
Cardiális Troponin I and T

- A **troponin** egy három fehérje alegységből álló komplex
 - **Troponin C** calcium kötő komponens
 - **Troponin I** az inhibitor komponens
 - **Troponin T** a tropomyosin kötő komponens
- Az alegységeknek számos izoformája létezik
- Ezeknek az izoformáknak a megoszlása változik a szívizom és a gyors valamint lassú összehúzódnású vázizom között

- A troponin az excitáció-kontrakció folyamatát befolyásoló miofibilláris vékony filament szabályozó komplexe.
- A troponinokat három külön gén kódolja, melyek expressziójának eredménye:
 - troponin C (cTnC) (18 kD) Ca^{2+} kötő alegység;
 - troponin I (cTnI) (23kD) inhibitoros alegység, mely Ca^{2+} hiányában akadályozza a kontrakciót;
 - troponin T (cTnT) (35kD) mely a troponin tropomyosinhoz és a miofibrilláris vékony filamentet való csatlakozását akadályozza.
- A troponin felszabadulást miokardiális ischaemia és (sajnos) egyéb faktorok befolyásolják.

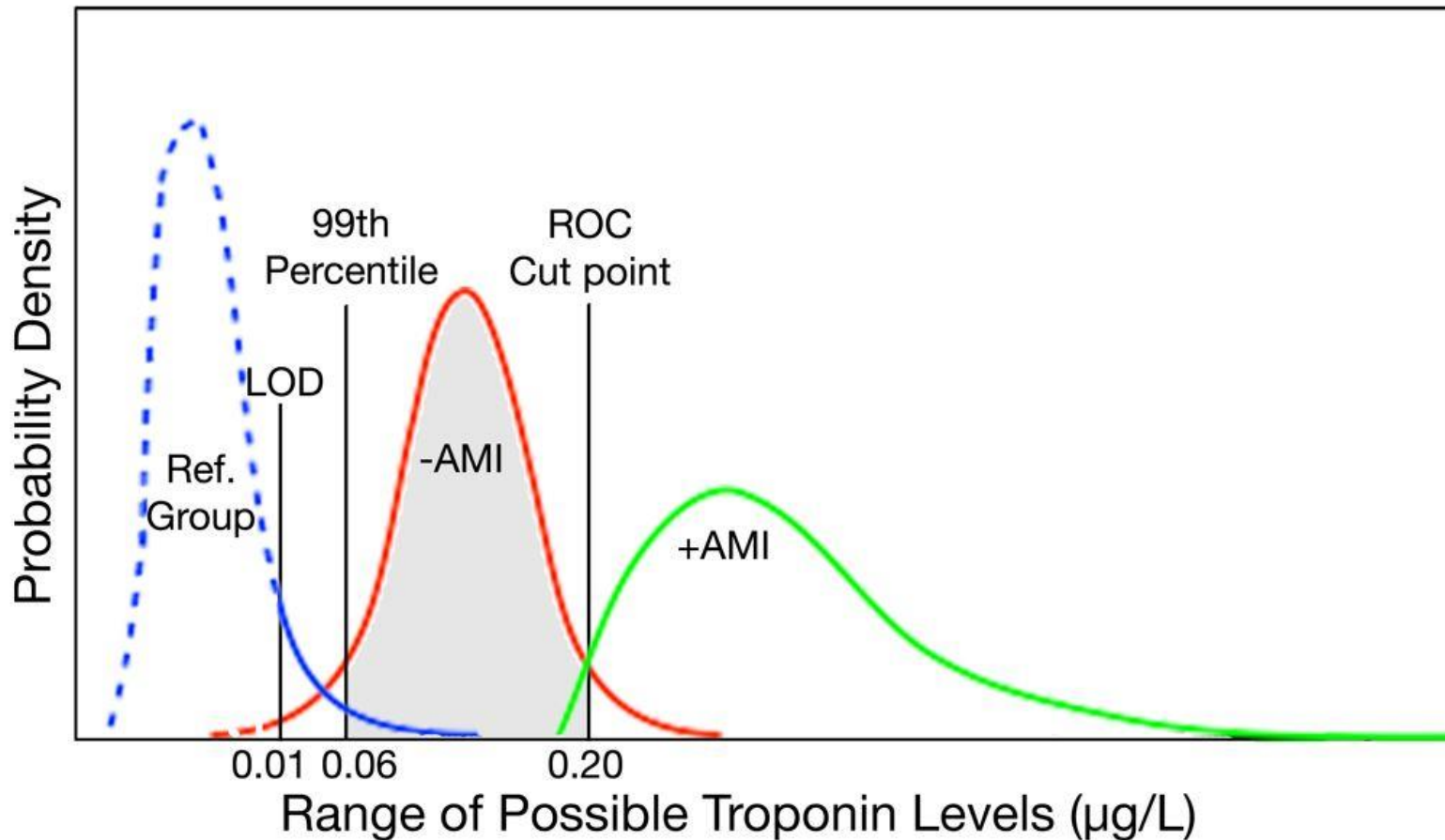


Troponin I / T: az infarktus laboratóriumi diagnosztikájának az alapja



Troponin I / T:

Kismértékű (konstans) emelkedés vagy nagyfokú
(dinamikus emelkedés)



Nemspecifikus troponin emelkedés I.

- Szívritmuszavar, myocarditis
- Szepszis
- Tüdőbetegség
- Agyvérzés, stroke
- Gasztrointesztinális vérzés, bélelzáródás
- Veseelégtelenség

Alcalai R. et al: Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. Arch Intern Med. 2007 Feb 12;167(3):276-81

Nemspecifikus troponin emelkedés II.

Table 2. Elevations of Troponin in the Absence of Overt Ischemic Heart Disease

Trauma (including contusion, ablation, pacing, implantable cardioverterdefibrillator firings including atrial defibrillators, cardioversion, endomyocardial biopsy, cardiac surgery, after interventional closure of atrial septal defects)	Apical ballooning syndrome
Congestive heart failure—acute and chronic	Coronary vasospasm
Aortic valve disease and hypertrophic obstructive cardiomyopathy with significant left ventricular hypertrophy	Inflammatory diseases, e.g., myocarditis, e.g., Parvovirus B19, Kawasaki disease, sarcoid, smallpox vaccination, or myocardial extension of bacterial endocarditis
Hypertension	Post-percutaneous coronary intervention patients who seem to have no complications
Hypotension, often with arrhythmias	Pulmonary embolism, severe pulmonary hypertension
Postoperative noncardiac surgery patients who seem to do well	Sepsis
Renal failure	Burns, especially if total body surface area is >30%
Critically ill patients, especially with diabetes, respiratory failure	Infiltrative diseases including amyloidosis, hemochromatosis, sarcoidosis, and scleroderma
Drug toxicity, e.g., adriamycin, 5-fluorouracil, herceptin, snake venoms	Acute neurological disease, including cerebrovascular subarachnoid bleeds
Hypothyroidism	Rhabdomyolysis with cardiac injury
	Transplant vasculopathy
	Vital exhaustion

Magas érzékenységű troponinok (hsTn)

- Méréshatár: 0.003 - 10 µg/L
- hsTnI vs. hsTnT --- ugyanazon diagnosztikus érték, eltérő gyártók
- Eltérő reagensek, más zavaró tényezők
- Probléma, ha reagenscsere / váltás történik (áthelyezések esetén)

CK és CK-MB

- Nekrotizáló szívizomból kreatin-kináz szabadul fel
- CK-MM, CK-MB és CK-MM: különböző izotípusok, amelyek a vázizomban, szívizomban és az agyban vannak jelen
- CK-MB: hamar jelez, de a változás viszonylag kismértékű

CK izoenzimek meghatározása

- Jelenleg csak a CK-MB meghatározásnak van klinikai jelentősége
- Módszer:
 - Immuninhibíciós assay az összes CK-M subunit immuninhibíciója utáni reziduális aktivitás meghatározása
 - Izoenzim electrophoresis
 - *A CK-MB koncentráció meghatározása ún. „mass” azaz CK-MB tömeg meghatározás*

A 6 % szabály

- Ha a *CK-MB aktivitás* az össz *CK 6 %-a felett* van azt diagnosztikusnak tekintjük myocardialis károsodásra/infarctusra
- A *6 % alatti arány vázizom* károsodásra utal
- Súlyos vázizom sérülés/ károsodás esetén a CKMB emelkedik, de a *CKMB %-a alacsony*
- Extracardialis CKMB!
- Krónikus vázizom betegségek vagy pl. futók esetén a CKMB emelkedik

CK és CK-MB helye a diagnosztikában

- Felezési ideje a troponinénál kisebb (hamarabb 'lecseng')
- Reinfarktus, sztent utáni ischemia monitorozása

További infarktus-markerek

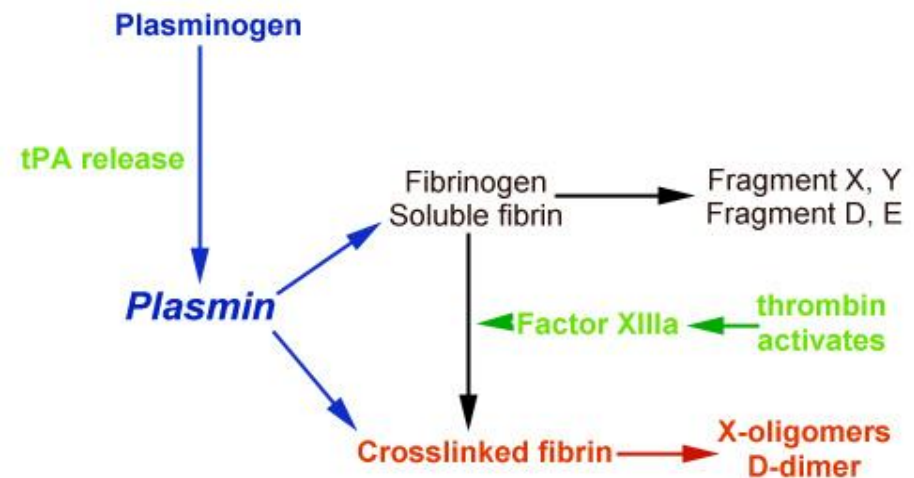
- GOT
- LDH (alfa HBDH)
- Myoglobin (...vizeletben megjelenhet)

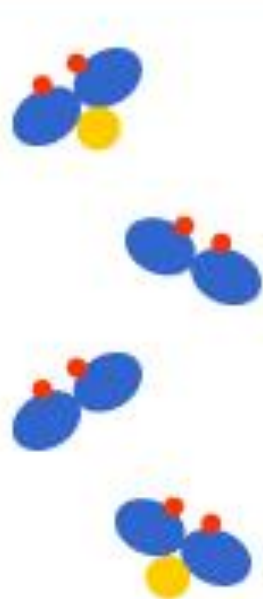
Ezeket ma már nem használják infarktus diagnosztika céljára.

Egyéb okból megmérve azonban értékük változhat

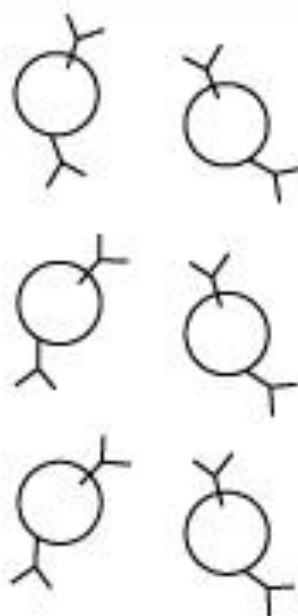
Mellkasi fájdalom esetén gyakran kérlik: D-dimer

- Fibrin degradációs termék (FDP)
- Trombus képződés kezdete után 1 órán belül fibrinolízis
- $T_{1/2}$ D-dimer = 4-6 h
- Magas PE: trombózis, embólia (tüdőembólia)

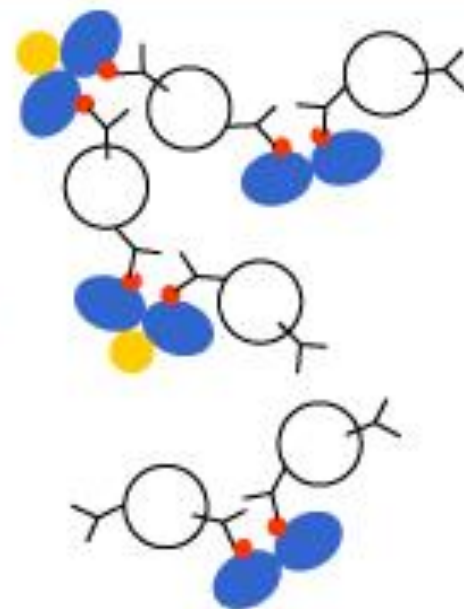




D-dimer (various fractions)



Anti-human D-dimer mouse
Monoclonal antibody sensitization latex



Pozitív a D-dimer

- Vénás tromboembólia
- DIC
- Akut koronária szindróma
- Vasculitis
- Daganat
- Stroke
- GYULLADÁS, súlyos fertőzés, trauma, sepsis
- **A magas D-dimer szintet okozó állapotok maguk is vénás tromboemboliára hajlamosítanak**
- **POZITÍV EREDMÉNY NEM AZONOS A TROMBÓZISSAL**

Pozitív a D-dimer

- Előzőek alapján nem embólia igazolására kell kérni, hanem azért, mert ha negatív (alacsony) a szintje, akkor számos tromboembóliás állapot **kizárható**

Tehát a D-dimer az a teszt, amit azért kérnek, hogy megbizonyosodjanak arról, nincs-e jelen a betegség.

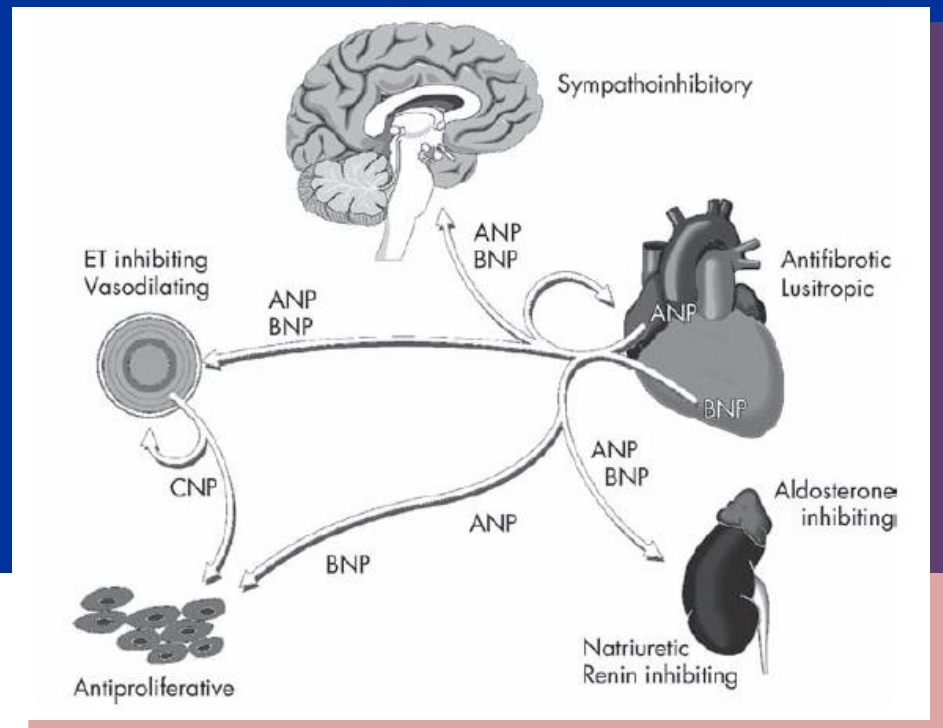
Félreértelmezett magas D-dimer esetén felesleges és drága vizsgálatok

Mikor szabad kérni D-dimer szint mérést?

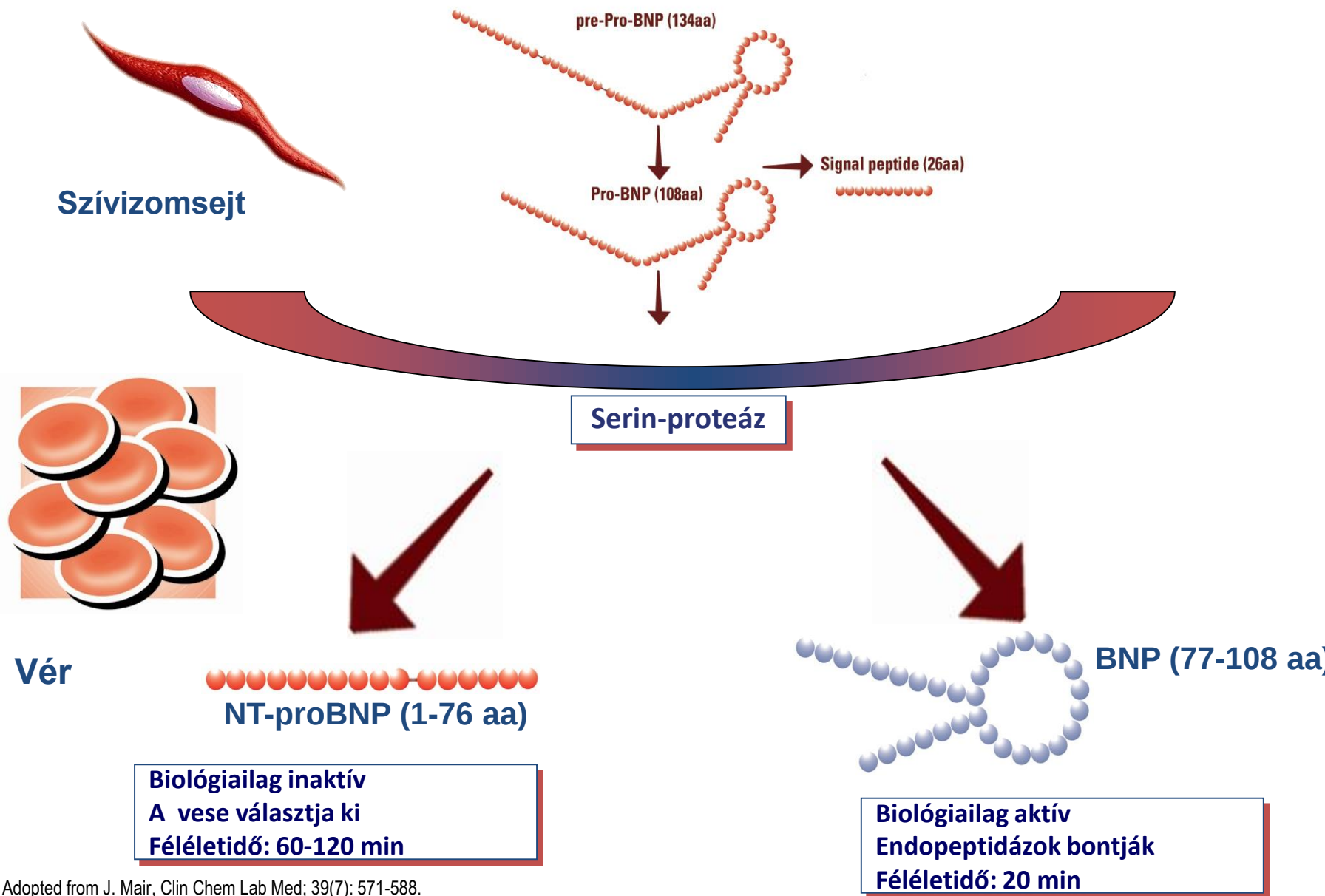
- Wells-kritériumok
- Kockázatértékelő pontrendszer
- Csak akkor, ha a beteg pontszáma alacsony (a tünetek, kockázati tényezők stb. alapján alacsony a tromboembólia kockázata)
- Negatív eredmény esetén a beteg hazaküldhető

BNP: brain natriuretic peptide

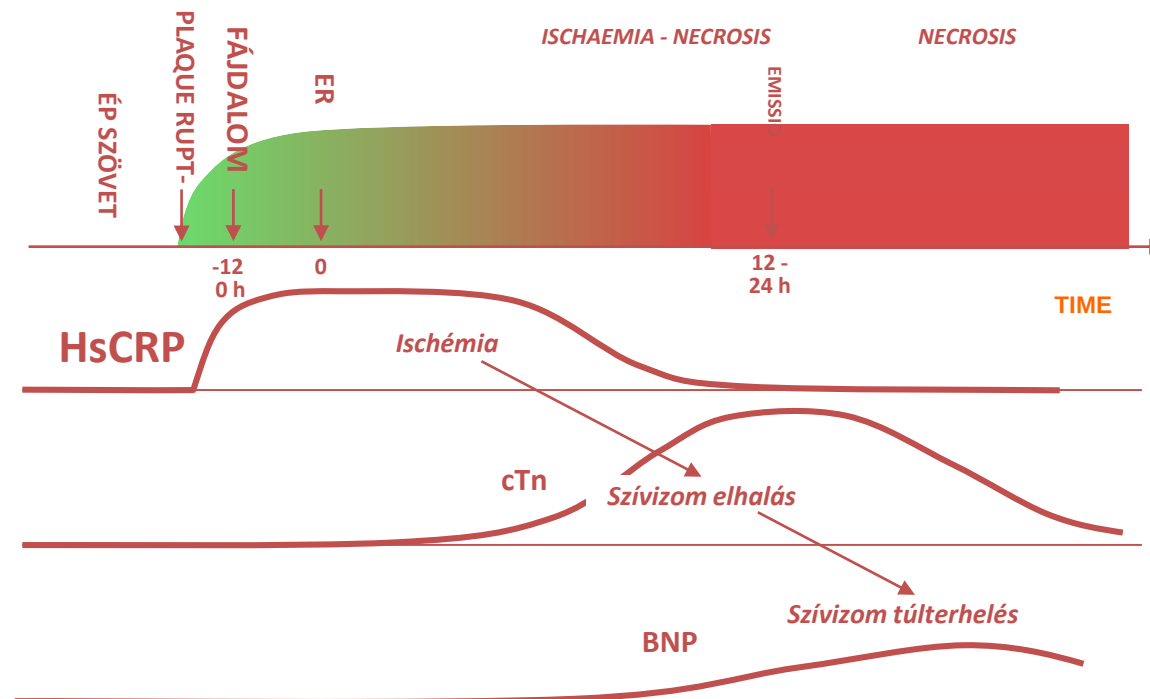
- A bal kamrában (és pitvarban) termelődő hormon, 32 aminosav, gyűrűs szerkezet
- A termelődés ingere: nyomás- vagy volumenterhelés (falfeszülés)
- Hatásai:
 - nátriuretikus
 - diuretikus
 - vaszkuláris simaizom relaxáns (vazodilatáció)
 - RAAS antagonistá



A BNP szintézise és lebontása



AZ ACS KIALAKULÁS – IDŐ - MARKER



A BNP felhasználási területei

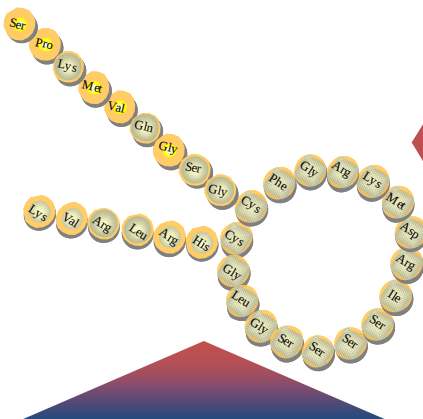
① Szívelégtelenség igazolása és súlyosságának megítélése

② Nehézlégzés differenciáldiagnózisa

⑤ A kezelés hatékonyságának felmérése

③ Magas rizikójú betegcsoportok szűrése

④ A betegek rizikójának megítélése akut coronaria syndromában



Copeptin: újabb biomarker

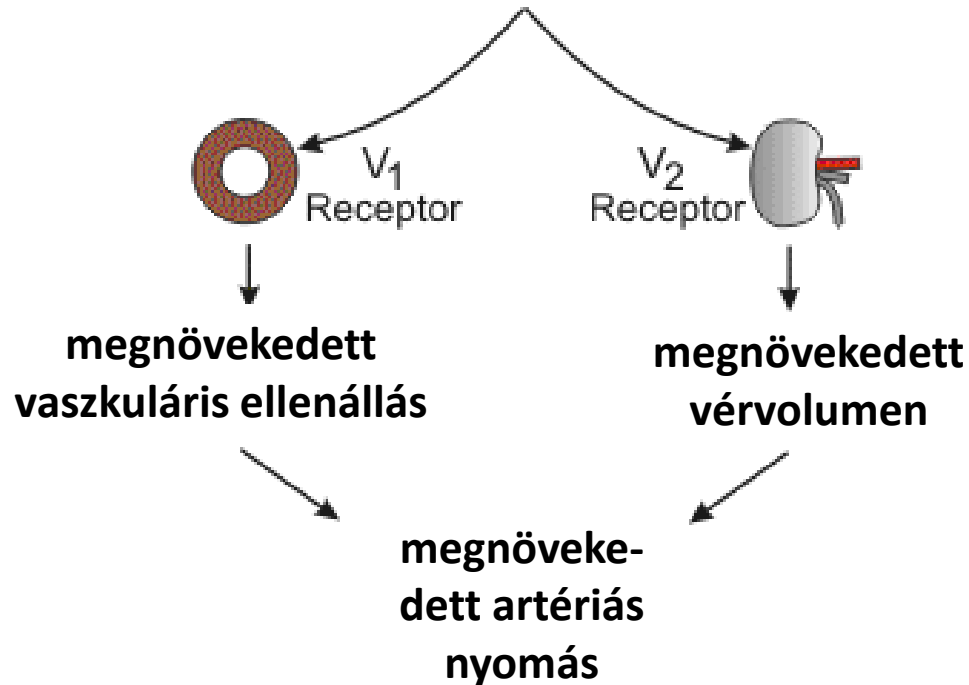
Kardiogén sokk - hipoperfúzió



Baroreceptor aktiváció



Arginine Vasopressin

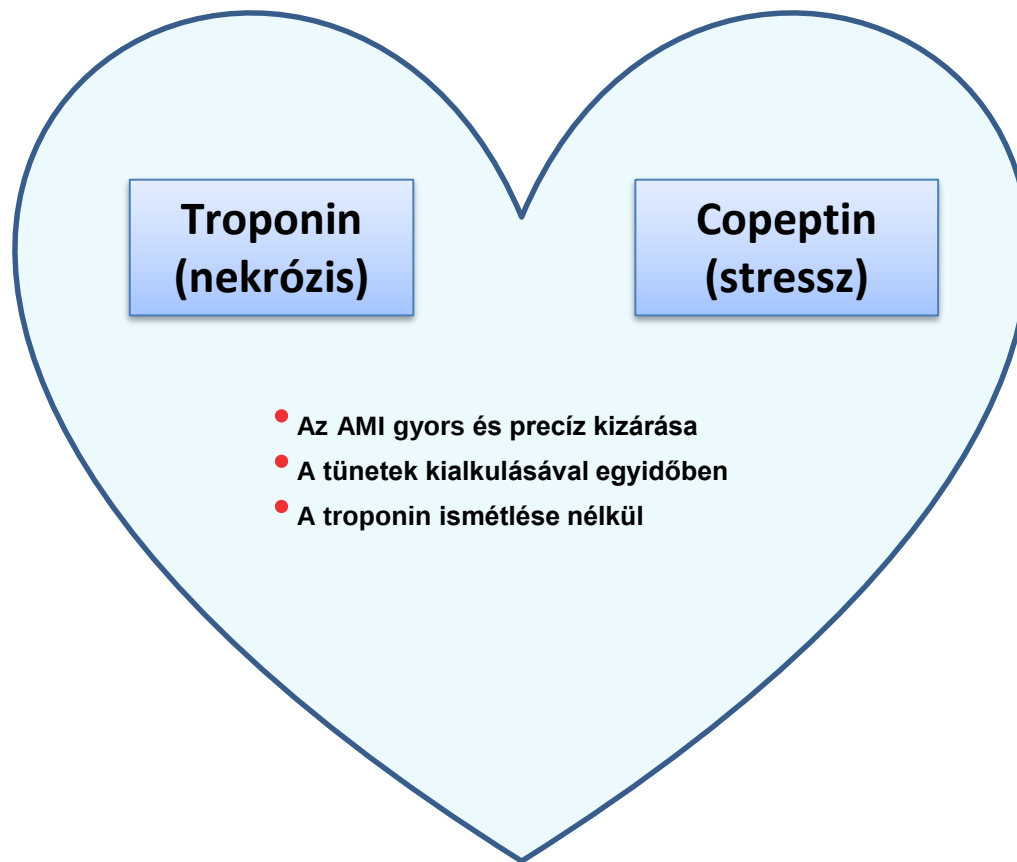


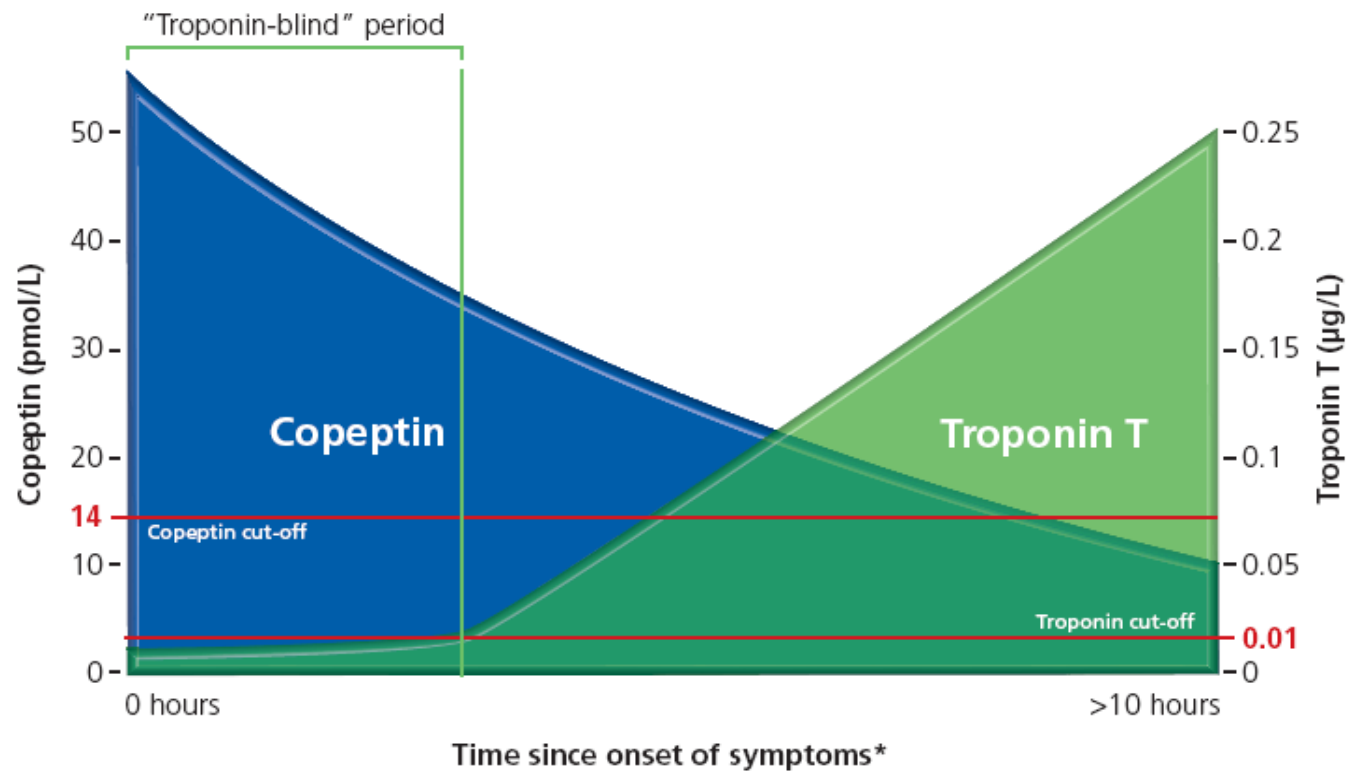
Mi a Copeptin?

- 39 aminosavból álló peptid
- Vazopresszinnel (AVP, ADH) együtt termelődik
- Szerepe nem teljesen tisztázott, AVP korrekt „hajtogatásáért” felelhet (AVP-szerű hatások)
- Referencia értéke 1-12 pmol/L (átlag 5 pmol/L)
- Férfiakban enyhén magasabb, korral szintje nem változik
- Sokkos állapotokban és AMI-ban szintje gyorsan nő

Új megközelítés:

Két különböző természetű biomarker együttes alkalmazása!





Judit, 38 éves 1 napos gyermekágyas

Szülést követően belázasodott

Nehézlégzés

Mellkasi fájdalom

Íránydiagnózisok:

- Tüdőgyulladás?
- Embólia?
- Infarktusz?

Tüdőgyulladást fizikális vizsgálat +
röntgen kizárta

Tüdőembólia EKG (jobb szívfélterhelésre
utaló jelek hiánya) és röntgen alapján
valószínűtlen. D-dimert láz miatt nem
kértek

EKG: nincsenek egyértelmű ischemiás
jelek

2018.09.15 06:35 - (KPLASURG) Központi Labor Sürgös

Fehérvérsejt		12.64	Giga/L	H	4.00-10.00	F
Vörösvértest		3.10	Tera/L	L	4.00-5.20	F
Hemoglobin		86	g/L	L	120-150	F
Hematokrit		0.26	L/L	L	0.34-0.45	F
Kreatinin		89	umol/L	H	45-84	F
GFR-EPI		69.2	ml/min/1.73 m2L		90.0-120.0	F
CK (Kreatin-kináz)		379	U/L	H	<145	F
LDH (IFCC)		328	U/L	H	<248	F
GOT		29	U/L		<35	F
GPT		12	U/L		<35	F
GGT		27	U/L		<38	F
Nátrium		140	mmol/L		135-146	F
Kálium		4.6	mmol/L		3.5-5.1	F
Összfehérje		54.2	g/L	L	66.0-83.0	F
Albumin		27.4	g/L	L	35.0-52.0	F
CRP		63.60	mg/L	H	<5.00	F
Klorid		106	mmol/L		98-107	F
Alkalikus foszfatáz		237	U/L	H	30-120	F

2018.09.16 01:05 - (KPLASURG) Központi Labor Sürgös

	Érték	Egység		Referencia tart.	
CK (Kreatin-kináz)	301	U/L	H	<145	P
CKMB	24	U/L		<24	P

2018.09.16 06:05 - (KPLASURG) Központi Labor Sürgös

	Érték	Egység		Referencia tart.	
Fehérvérsejt	9.97	Giga/L		4.00-10.00	P
Vörösvértest	3.09	Tera/L	L	4.00-5.20	P
Hemoglobin	86	g/L	L	120-150	P
Hematokrit	0.26	L/L	L	0.34-0.45	P
MCV	85.1	fL		80.0-99.0	P
Thrombocyta	251	Giga/L		150-400	P
Glükóz	5.4	mmol/L		4.1-5.9	P
T.bilirubin	5.8	umol/L		5.0-21.0	P
Karbamid	4.2	mmol/L		2.8-7.2	P
Kreatinin	66	umol/L		45-84	P
GFR-EPI	>90.0	ml/min/1.73 m2		90.0-120.0	P
Se Húgysav	366	umol/L	H	154-357	P

CK (Kreatin-kináz)		1787	U/L	H	<145	P
LDH (IFCC)		526	U/L	H	<248	P
GOT		138	U/L	H	<35	P
GPT		28	U/L		<35	P
GGT		31	U/L		<38	P
Nátrium		142	mmol/L		135-146	P
Kálium		4.4	mmol/L		3.5-5.1	P
Összfehérje		54.6	g/L	L	66.0-83.0	P
Albumin		28.2	g/L	L	35.0-52.0	P
CRP		29.90	mg/L	H	<5.00	P
Alkalikus foszfatáz (IFCC)		226	U/L	H	30-120	P
CKMB		218	U/L	H	<24	P
HS Troponin I		77591.4	pg/mL	H	<15.6	P

Sürgősségi katéterezés, sztentbeültetés

Az LAD IVUS vizsgálatát végeztük:

Angiológiailag dissectiot mutató területen kiterjedt alacson UH árnyékot adó terület, mögötte az érfal látható (v.sz. vérrel teli subintimalis terület.).

Az LAD OCT vizsgálatát végeztük Dragonfly OPTIS katéter használatával. Az érintett szakaszon kiterjedt, részben már ürült dissectio talaján kialakult subintimalis haematoma.. A mLAD területén súlyos fokú szűkületet okozó plakk található.

A mLAD intervencióját végeztük.

Guide: VL3 (6F). Vezetődrót: Sion Blue.

A lézióba Cre8 (DES) 3,5x12 mm stentet deponáltunk sikeresen.

Postdilatációt végeztünk Trek (SC) 3x12 ballon használatával.

Vizsgálat dátuma...: 2018.09.16

Mintavételi adatok:

Eredmény:

	Érték	Egység		Referencia tart.	
Fehérvérsejt	9.68	Giga/L		4.00-10.00	F
Vörösvértest	2.96	Tera/L	L	3.50-5.00	F
Hemoglobin	83	g/L	L	120-160	F
Hematokrit	0.26	L/L	L	0.35-0.47	F
MCV	86.5	fL		76.0-100.0	F
MCH	28.0	pg		27.0-33.0	F
MCHC	324	g/L		310-350	F
RDW	14.2	%		11.0-15.0	F
Thrombocyta	243	Giga/L		150-400	F
Prothrombin	120	%		75-125	F
INR	0.90	INR		0.90-1.20	F
APTI	36.1	sec		28.0-40.0	F
D-dimer	2.08	ug/mL	H	<0.50	F
Nátrium	139	mmol/L		136-145	F
Kálium	4.0	mmol/L		3.5-5.1	F
Kreatinin	67	umol/L		44-80	F
	Érték	Egység		Abn. Ref. tart.	
GFR-EPI	>90.0	ml/min/1.73 m2		>90.0	F
	Érték	Egység		Referencia tart.	
Karbamid	3.6	mmol/L		1.0-8.3	F

Glükóz	5.3	mmol/L		4.1-5.9	F
T.bilirubin	2.5	umol/L		1.0-21.0	F
Összfehérje	49.8	g/L	L	66.0-87.0	F
Albumin	28.1	g/L	L	34.0-48.0	F
CRP	18.77	mg/L	H	0.00-5.00	F
Koleszterin (össz)	5.2	mmol/L		0.0-5.2	F
Triglicerid	2.73	mmol/L	H	0.00-2.20	F
HDL-koleszterin	0.94	mmol/L	L	1.15-1.68	F
LDL-koleszterin	3.24	mmol/L		0.10-3.34	F
Se Húgysav	356	umol/L	H	143-339	F
GOT	134	U/L	H	0-32	F
GPT	28	U/L		0-33	F
GGT	23	U/L		5-36	F
Alkalikus foszfatáz	202	U/L	H	35-104	F
CK (Kreatin-kináz)	1441	U/L	H	3-167	F
CKMB	165	U/L	H	0-25	F
ckmb %	11.4	%	H	0.0-6.0	F
LDH	1008	U/L	H	240-425	F
hs Troponin T	5880	ng/L	H	0-14	F

Főbb laboreredmények összefoglalása

Marker (ref. tartomány)	Stent előtt	Stent után
Troponin (<15pg/mL)	77591	5880
CK (<145 U/L)	301-1787	1441
CKMB	(<25 U/L) 218	165
GOT (<40U/L)	29-138	134
LDH (<240U/L)	328-526	1008
D-dimer (0,5 ug/ml)		2,03 (H)
CRP (<5 mg/L)	29,9	18,57