



Wzrost troponin sercowych w udarze mózgu Praca pogładowa

Elevation of cardiac troponin in ischemic stroke Review article

Katarzyna Iwańska¹, Grzegorz Piotrowski^{1,2}

¹ Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

² Instytut Nauk o Zdrowiu, Społeczna Akademia Nauk w Łodzi

¹ Department of Cardiology, Nicolaus Copernicus Memorial Hospital, Lodz, Poland

² Institute of Health Sciences, University of Social Science, Lodz, Poland

Streszczenie

Udar mózgu jest jedną z głównych przyczyn śmierci i niepełnosprawności w krajach rozwiniętych. Biomarkery martwicy mięśnia sercowego, takie jak troponina, często ulegają wzrostowi, występując u 1 na 3–4 chorych z udarem mózgu. Patomechanizm uwalniania troponiny obserwowany w ostrym udarze mózgu może się wiązać z współistniejącą chorobą wieńcową i ostrym zawałem serca. Sugeruje się również, że uszkodzenie mięśnia sercowego jest wynikiem aktywacji autonomicznego układu nerwowego po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu z odniesieniem do szkód Insula.

Stężenie troponiny w surowicy u chorych z udarem mózgu stanowi silny prognostyk na temat krótko- i długoterminowych efektów klinicznych oraz śmiertelności. Niestety brak jest informacji i zaleceń w zakresie postępowania u chorych z udarem mózgu z podwyższonym poziomem troponiny, co prowadzi wśród klinicystów do dylematów diagnostycznych i terapeutycznych.

W artykule zestawiono możliwe mechanizmy wzrostu cTn oraz stara-
no się przedstawić kliniczną interpretację wzrostu cTn u chorych z uda-
rem mózgu.

Słowa kluczowe

troponina, udar mózgu, zawał serca, choroby sercowo-naczyniowe
Katarzyna Iwańska

Abstract

Stroke is one of major causes of death and disability in industrial countries. Biomarkers of myocardial necrosis such as troponin are often elevated in patients with stroke occurring in around 1 in 3-4 patients. The pathomechanism of troponin release observed in acute stroke may be associated with coexisting coronary artery disease and acute myocardial ischemia. However, it has also been suggested that myocardial damage is due to autonomic activation after acute ischemic stroke with regards to insula damage.

Cardiac troponin serum concentration in patients with stroke provides strong prognostic information about short- and long-term clinical outcomes and mortality. Unfortunately there is a lack of information and recommendations on management in patients with stroke and cardiac troponin release what leads to diagnostic and therapeutic dilemma for clinicians.

In this article we summarized possible mechanisms of cTn elevation and we tried to provide clinical interpretation of cTn increase in patients with stroke

Key words

troponin, stroke, myocardial infarction, cardiovascular diseases

Wstęp

Choroby sercowo-naczyniowe, a wśród nich udar mózgu i ostre zespoły wieńcowe, są główną przyczyną zgonów i niepełnosprawności na całym świecie. Udar niedokrwienny mózgu może być powikłaniem chorób serca i odwrotnie, powikłania kardiologiczne u chorych z udarem mózgu mogą się przyczynić do wczesnego pogorszenia stanu klinicznego i śmierć pacjenta [1].

Zgodnie z wytycznymi American Heart Association pomiar troponin sercowych (cTn) jest zalecany u wszystkich pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu [2].

Podwyższony poziom cTn jest nierzadko spotykany wśród pacjentów z udarem mózgu, co wiąże się ze złym rokowaniem i zwiększoną śmiertelnością. Patomechanizm uwolnienia troponin w świeżym udarze mózgu może dotyczyć współistniejącego z udarem ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Jako inną przyczynę sugeruje się neurogenne uszkodzenie kardiomiocytów w wyniku aktywacji układu autonomicznego. Podwyższony poziom cTn u pacjentów z udarem mózgu budzi wiele wątpliwości diagnostycznych i terapeutycznych, zwłaszcza że w trakcie udaru mózgu może dojść do zmian w elektrokardiogramie sugerujących ostry zespół wieńcowy. Zastosowanie wysokoczułych testów do pomiaru cTn, które wykrywają nawet niewielki wzrost tych markerów, pogłębia dylemat klinicystów i stawia pytania o dalszą diagnostykę oraz ewentualne leczenie chorych z udarem mózgu i zwiększonym poziomem cTn.

Niniejszy artykuł zawiera przegląd możliwych mechanizmów uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych z udarem mózgu, a także próbę klinicznej interpretacji wzrostu cTn u tych chorych.

Troponiny sercowe

Troponiny stanowią grupę trzech białek regulujących skurcze mięśni poprzecznie prążkowanych i mięśnia sercowego. Wyróżnia się troponinę T, C i I. Tylko troponina T i I (troponiny sercowe cTn) są specyficzne dla serca i zgodnie z aktualnym stanem wiedzy mają podstawowe znaczenie we współczesnych standardach diagnostyki chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi [3].

Według obowiązującej definicji zawału serca progiem decyzyjnym dla rozpoznania martwicy mięśnia sercowego jest wzrost i/lub spadek wartości biomarkera sercowego (najlepiej troponiny sercowej) z co najmniej

jedną wartością przekraczającą 99 centyl górnej granicy przedziału wartości referencyjnych [4].

W związku z coraz szerszym użyciem testów wysokoczułych do pomiaru troponin zwiększa się ich wykrywalność w innych niż zawał serca stanach chorobowych – na przykład takich jak: niewydolność nerek, zatorowość płucna – czy po napadzie padaczkowym. Podwyższony poziom cTn jest często spotykany również wśród pacjentów z udarem mózgu [5-8].

Rozpowszechnienie i przyczyny wzrostu poziomu troponin sercowych u pacjentów z udarem mózgu

W dostępnych badaniach częstość występowania podwyższonego poziomu cTn u pacjentów z udarem mózgu waha się od 5% do 34% [6]. Tak rozbieżne wyniki spowodowane są innymi wartościami odcięcia, czułością testu użytego do oznaczania cTn oraz kryteriami wykluczenia pacjentów (np. ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca, migotaniem przedsionków, niewydolnością nerek) [7]. Użycie wysokoczułych testów do pomiaru troponin (hs cTn) zwiększa odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem cTn nawet do 60%.

Jensen J.K. i wsp. wykazali u 30% pacjentów bez dotychczasowego wywiadu chorób serca w pierwszych dobach udaru mózgu podwyższony poziom hs cTn [8]. Scheitz J. i wsp. uszkodzenie mięśnia sercowego obserwowali u prawie 60% pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu [9]. Natomiast Faiz i wsp. podobną sytuację odnotowali u ponad 50% pacjentów, z których tylko 6,6% spełniało kryteria zawału serca. Niestety jednym z ograniczeń badania jest brak inwazyjnej oceny stanu tętnic wieńcowych u tych pacjentów, a co za tym idzie, brak jednoznacznie określonego typu zawału (typ 1 czy typ 2) [10]. U około 60% pacjentów z udarem mózgu i wzrostem cTn poziom markera jest stabilny, co przemawia raczej przeciwko ostrym zespołom wieńcowym [11].

Wykazano, że podwyższony poziom cTn u pacjentów z udarem mózgu jest związany z następującymi czynnikami: starszy wiek, współistnienie chorób przewlekłych tj. choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca czy nerek, migotanie przedsionków [13,14].

Mimo że dysponujemy licznymi badaniami i dowodami potwierdzającymi wzrost markerów sercowych u chorych z udarem mózgu, to jednak jak dotąd nie wysunięto przekonującej hipotezy patofizjologicznej po-

zwalającej wyjaśnić to zjawisko, a interpretacja wyników jest wciąż niejasna i nie znajduje przełożenia w praktyce klinicznej.

W grę może wchodzić równoległe z udarem ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Podstawą takiej koncepcji jest fakt, że zawał serca i udar mózgu mają te same czynniki ryzyka, a częstość występowania choroby wieńcowej u chorych z udarem mózgu jest wysoka [12]. Jednak dane z badania randomizowanego RANITAS wskazują, że ostre zespoły wieńcowe wiktają tylko 6% hospitalizacji z powodu udarów mózgu [13]. Należy również zaznaczyć, że typowe objawy kliniczne niedokrwienia mięśnia sercowego mogą być często maskowane u chorych z objawami neurologicznymi, co może być przyczyną niedoszacowania częstości ostrych zespołów wieńcowych u chorych z udarem mózgu. Ponad 25% pacjentów z udarem niedokrwionym mózgu bez wcześniejszego wywiadu choroby niedokrwiennej serca wykazuje potwierdzone angiograficznie zwężenia w tętnicach wieńcowych [17]. Jednak częstość współwystępowania zawału serca typu 1 z udarem niedokrwionym mózgu pozostaje wciąż nieznana. Pewnym krokiem do przodu będą wyniki badania TRELAS, w którym podjęto próbę oceny blaszki miażdżycowej u pacjentów z udarem mózgu i towarzyszącym wzrostem stężenia cTn [14].

Prawdopodobnie wzrost cTn u chorych z udarem mózgu związany jest z typem 2 zawału serca, kiedy dochodzi do niedokrwienia z powodu zaburzeń równowagi pomiędzy dowozem a zapotrzebowaniem na tlen. Możliwe powikłania hospitalizacji chorego z udarem mózgu, tj. tachyarytmie, skok ciśnienia tętniczego czy niewydolność oddechowa mogą prowadzić do takiej dysproporcji.

Wyniki większości badań sugerują jednak neurogenne uszkodzenie mięśnia sercowego, tzw. „neurogenic heart syndrome”. Związane jest ono głównie z zaburzeniami funkcji układu autonomicznego [15]. Sytuacja taka najczęściej spotykana jest przy ostrym uszkodzeniu wyspy unaczynionej przez tętnicę środkową mózgu [16,17]. Występują wówczas zaburzenia równowagi między układem współczulnym i przywspółczulnym. Wzmocniona aktywność sympatykomimetyczna powoduje nadmierne uwalnianie katecholamin w mięśniu sercowym. Prowadzi to do indukowanego przez cAMP przeładowania mięśnia sercowego jonami wapnia, a co za tym idzie, zaburzenia czynności kardiomiocytów histopatologicznie określane „band necrosis” [18]. Co ciekawe, podobne uszkodzenie mięśnia sercowego spotyka się w kardiomiopatii Takotsubo [19].

Novitzky i wsp. udowodnili, że całkowita sympatektomia mięśnia sercowego prawie do zera redukuje możliwość powstania zawału serca jako powikłania udaru mózgu [20]. Barber i wsp. wykazali u pacjentów z udarem mózgu i podwyższonym poziomem cTn wyższy poziom epinefryny. Potwierdzałyby to teorię kardiotoksycznego wpływu układu sympatykomimetycznego [21].

Innym sugerowanym mechanizmem neurogennym jest powodowany przez katecholaminy skurcz tętnic podwiesrdziowych bądź tachyarytmia prowadzące do niedokrwienia mięśnia sercowego i wzrostu poziomu cTn [20].

Należy również pamiętać o innych uznanych przyczynach wzrostu poziomu cTn, takich jak niewydolność nerek, zatorowość płucna, ostra i przewlekła niewydolność serca czy ciężka infekcja, które mogą towarzyszyć udarom mózgu [22].

Prawdopodobne mechanizmy wzrostu cTn u pacjentów z udarem mózgu przedstawiono w tabeli 1 [20].

Wartość prognostyczna troponin sercowych w udarze mózgu

Liczne badania pokazują, że niezależnie od mechanizmu wzrost cTn u pacjentów z udarem mózgu jest czynnikiem prognostycznym ciężkości udaru, rokowania oraz śmiertelności zarówno wewnątrzszpitalnej, jak i w obserwacji długoterminowej [10,12,23,24]. Wzrost cTn u pacjentów z ostrym udarem niemal dwukrotnie zwiększa ryzyko śmiertelności w ciągu 5 lat [25]. Poziom cTn jest wyższy u pacjentów z ciężkim udarem ocenianym przy użyciu skali NIHSS [26].

Prospektywne badanie przeprowadzone z udziałem 1016 pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu, u których dokonywano seryjnych pomiarów hs cTn, wykazało, że stopień niesprawności oceniany przy wypisie za pomocą skali Rankina jest tym większy, im wyższy jest poziom cTn.

Pacjenci z dynamicznymi zmianami poziomu cTn w ciągu 24 godzin (>50%) mają wyższe ryzyko wewnątrzszpitalnej śmiertelności niż pacjenci ze stabilnie podwyższonym poziomem markerów [14].

Tabela 1. Mechanizmy wzrostu troponin sercowych u pacjentów z udarem mózgu

Table 1. Mechanisms elevation of cardiac troponin in patients with stroke

etiologia	mechanizm	manifestacja
niedokrwienie mięśnia sercowego	destabilizacja blaszki miażdżycowej	typ 1 zawału serca
	dysproporcja między zapotrzebowaniem na tlen a dowozem	typ 2 zawału serca (migotanie przedsionków, skok ciśnienia tętniczego, niewydolność oddechowa, ciężka niedokrwistość, kardiomiopatia przerostowa, stenoz aortalna)
neurogenna (neurogenic heart syndrome)	pobudzenie układu współczulnego	<ul style="list-style-type: none"> • band necrosis, kardiomiopatia Takotsubo • skurcz naczyń wieńcowych • tachyarytmia
	pobudzenie układu przywspółczulnego	<ul style="list-style-type: none"> • bradyarytmia • asystolia
inna	nie-niedokrwienne uszkodzenie kardiomiocytów	<ul style="list-style-type: none"> • sepsa, ciężka infekcja • ostra lub przewlekła niewydolność serca • ostra lub przewlekła niewydolność nerek • zatorowość płucna • zapalenie mięśnia sercowego

Podsumowanie

Mimo że podwyższony poziom cTn jest częstym zjawiskiem u chorych z udarem mózgu, jak dotąd wciąż nie ma jednoznacznie określonych przyczyn uszkodzenia kardiomiocytów. Budzi to pytania o diagnostykę i sposób leczenia takich pacjentów. W chwili obecnej nie ma przekonujących dowodów, że uwolnienie cTn jest spowodowane neurogennym uszkodzeniem kardiomiocytów. Bezobjawowe zawały serca, niewydolność serca czy niewydolność nerek wydają się najbardziej prawdopodobną przyczyną. Zwłaszcza że pacjenci z udarem mózgu to zwykle populacja osób starszych z częstymi chorobami przewlekłymi tj. niewy-

dolność serca czy niewydolność nerek [27]. Ponadto są to chorzy narażeni na częstsze powikłania hospitalizacji, tj. zaburzenia rytmu serca, niewydolność oddechowa czy zakażenia, co może się przyczyniać również do ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego [28].

Rozpoznanie i leczenie OZW u pacjenta z udarem mózgu stanowi dla wielu klinicystów olbrzymi problem, zwłaszcza że niektóre leki stosowane w OZW są przeciwwskazane w świeżym udarze mózgu.

Jak dotychczas nie ma uznanych rekomendacji na temat postępowania u chorych z udarem mózgu i podwyższonym poziomem cTn. Należy uwzględnić dynamikę zmian markerów sercowych, towarzyszące zmiany ST-T w EKG, wyniki badań obrazowych, zaburzenia kurczliwości ścian lewej komory serca, choroby współistniejące oraz obraz kliniczny.

W typie 1 zawału serca obserwuje się zwykle wyższy poziom cTn z typową dynamiką zmian markera, a zmiany w EKG są bardziej wyrażone [29]. W pozostałych przypadkach rozsądne wydaje się zastosowanie nieinwazyjnych technik, takich jak echokardiografia, rezonans serca czy angio-TK tętnic wieńcowych. Pozwoli to na identyfikację pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym oraz wykluczenie innych chorób serca, którym towarzyszy wzrost cTn. Należy intensywnie poszukiwać wymienionych wcześniej innych niż zawał serca stanów chorobowych, które mogą powodować wzrost cTn i leczyć je zgodnie z przyjętymi standardami. Neurogenic heart syndrome, zwłaszcza u chorych z niedokrwieniem wyspy, powinien zostać uwzględniony w diagnostyce różnicowej. Poziom cTn jest wówczas zwykle niższy niż w zawałe serca. Leczenie neurogenne uszkodzenia serca budzi wciąż wiele wątpliwości. Wydaje się jednak, że zarówno alfa-, beta-blokery, jak i inhibitory konwertazy angiotensyny powinny być wdrożone do terapii.

Piśmiennictwo

1. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 105–118.
2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Va-

scular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.

3. Wu AH. *Cardiac Markers (Pathology and Laboratory Medicine)*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003:193–204.

4. Thygesen K, Alpert, Jaffe AS et al. ESC/ACCF/AHA/WHF Expert Consensus Document Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020–2035.

5. Feher G, Tibold A, Koltai K, Szapary L. The clinical importance of troponin elevation in ischaemic cerebrovascular events: a clinical review. *J Cardiol Therapy* 2014; 7: 141–149.

6. Jensen JK, Atar D, Mickley H. Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2007; 99: 867–870.

7. Scheitz JF, Endres M, Mochmann HC, Audebert HJ, Nolte CH. Frequency. Determinants and outcome of elevated troponin in acute ischemic stroke patients. *Int J Cardiol.* 2012;157:239–242.

8. Jensen JK, Ueland T, Aukrust P. Highly sensitive troponin T in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2012; 68: 287–293.

9. Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol* 2014; 177(3): 886–893.

10. Faiz KW, Thommessen B, Einvik G, Brekke PH, Omland T, Rønning OM. Determinants of high sensitivity cardiac troponin T elevation in acute ischemic stroke. *BMC Neurol* 2014; 14: 96.

11. Anders B, Alonso A, Artemis D et al. What does elevated high-sensitivity troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial

infarction or a marker for high-risk patients? *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 211–217.

12. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J et al. Prevalence of Coronary Atherosclerosis in Patients with Cerebral Infarction. *Stroke* 2010; 42: 22–29.

13. Johnston KC, Li JY, Lyden PD et al. RANTTAS Investigators. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. *Stroke* 1998; 29: 447–453.

14. Scheitz JF, Mochmann HC, Nolte CH et al. Troponin elevation in acute ischemic stroke (TRELAS)-protocol of a prospective observational trial. *BMC Neurol* 2011; 11: 98.

15. Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U, Endres M. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2015; 46(4): 1132–1140.

16. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology* 2006; 66:1325–1329.

17. Christensen H, Boysen G, Christensen AF, Johannesen HH. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(2): 269–271.

18. Baroldi G. Different types of myocardial necrosis in coronary heart disease: a pathophysiologic review of their functional significance. *Am Heart J* 1975; 89: 742–752.

19. Kashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008; 118: 2754–2762.

20. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK, Rose AG, Reichart B. Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *Ann Thorac Surg* 1986 ;41(5):520–524.

21. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 23: 260–266.
22. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 105–118.
23. Faiz KW, Thommessen B, Einvik G, Omland T, Rønning OM. Prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin T in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 241–248.
24. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 2000; 320: 1502–1504.
25. Thålin C, Rudberg AS, Johansson F, et al. Elevated Troponin Levels in Acute Stroke Patients Predict Long-term Mortality. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24(10): 2390–2396.
26. Abdi S, Oveis-Gharan S, Sinaei F, Ghorbani A. Elevated troponin T after acute ischemic stroke: Association with severity and location of infarction. *Iran J Neurol* 2015; 14(1): 35–40.
27. Latini R, Masson S, Anand IS et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242–1249.
28. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 105–118.
29. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J* 2012; 33: 579–586.

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Katarzyna Iwańska

Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika
w Łodzi

ul. Pabianicka 62 91-513 Łódź

tel./fax. 42 689 5371

mail: kiwanska@onet.pl

CCC-BY-SA 3.0 PL