

FIZIOPATOLOGIE MEDICINĂ an III

LP_09

BIOMARKERII SERICI în afecțiunile cardiovasculare. Explorarea diagnostică în INSUFICIENȚA CARDIACĂ

2021

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

- *Enumere principalele tipuri de biomarkeri serici în afecțiunile cardiovasculare.*
- *Solicite și interpreteze investigațiile paraclinice și de laborator necesare diagnosticului de insuficiență cardiacă.*
- *Solicite și interpreteze modificările proteinei C reactive înalt sensibile și respectiv, ale markerilor instabilității/rupturii plăcii de aterom.*

Clasificarea MARKERILOR SERICI ai B. CARDIOVASCULARE

A. În funcție de MECANISMUL PATOGENIC evaluat

Mecanism PATOGENIC	Biomarkeri
I. Necroza miocitară în ischemia miocardică acută	cTn, hs-cTn, CK-MB, Mioglobina, Copeptina, H-FABP, Albumina modif. de ischemie
II. Insuficiența cardiacă	BNP, NT-proBNP, MR-proANP cTn Gal-3, sST2, GDF-15
III. Inflamația cronică	hs-CRP
IV. Instabilitatea/ruptura plăcii ATS	MPO, MPM, sCD40L

Legendă: cTn = troponine cardiace, hs-cTn = troponine cardiace de înaltă sensibilitate, CK-MB = creatinkinaza - MB, H-FABP = Proteina care leagă acizii grași, de tip cardiac, BNP = peptidul natriuretic de tip B, NT-proANP = N-terminal proBNP, MR-proANP = porțiunea mijlocie a propeptidului precursor al peptidului natriuretic atrial, Gal-3 = galectina -3, sST2 = ST2 solubil (Soluble Suppression of Tumorigenicity 2), GDF-15 = Growth differentiation factor 15, hs-CRP = proteina C reactivă de înaltă sensibilitate, MPO = mieloperoxidaza, MPMs = metaloproteinazele matriciale, sCD40L = ligandul CD4 – solubil.

3

Clasificarea MARKERILOR SERICI ai B. CARDIOVASCULARE

B. În funcție de VALOAREA CLINICĂ

Afecțiune CARDIOVASCULARĂ	Valoare clinică DOVEDITĂ	Valoare clinică POTENȚIALĂ
Boala CORONARIANĂ	Troponinele cardiace: ☞ cTn, hs-cTn	Copeptina Albumina modif. de ischemie H-FABP
Insuficiența CARDIACĂ	Peptidele natriuretice: ☞ BNP, NT-proBNP ☞ MR-proANP	Gal-3 ST2 solubil GDF-15

Legendă: cTn = troponine cardiace, hs-cTn = troponine cardiace de înaltă sensibilitate, BNP = peptidul natriuretic de tip B, NT-proBNP = N-terminal proBNP, MR-proANP = porțiunea mijlocie a propeptidului precursor al peptidului natriuretic atrial (Mid-Regional pro A-type Natriuretic Peptide, MR-proANP) Gal-3 = galectina -3, sST2 = ST2 solubil (Soluble Suppression of Tumorigenicity 2), GDF-15 = Growth differentiation factor 15.

4

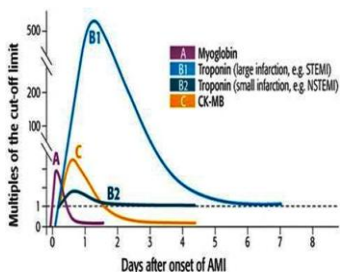
Principalii biomarkeri CARDIACI

Mecanism PATOGENIC	BIOMARKERI
Boala coronariană ↓	Factori de RISC CARDIO-VASCULARI
Sdr. inflamator ↓	hs-CRP
Instabilitatea/ruptura plăcii ↓	MPO, MPMs, sCD40L
Ischemia/Necroza miocardică ↓	Troponine cardiace, CK-MB, Mioglobina
Insuficiența cardiacă	Peptide natriuretice CARDIACE

5

I.Diagnosticul POZITIV al INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT (IMA)

- IMA reprezintă una dintre **cauzele majore de mortalitate** la nivel mondial
- În primele ore de la debutul IMA
 - **Riscul de deces** este MAXIM
 - **Beneficiul revascularizării precoce** este MAXIM
- **Biomarkerii** joacă un rol esențial în DIAGNOSTICUL PRECOCE al IMA, fiind subîmpărțiți în:
 - **markeri cu valoare clinică dovedită** (discutați în cadrul LP 06)
 - **markeri cu valoare clinică potențială** (Copeptina, Albumina modif. de ischemie, H-FABP)



Observație!

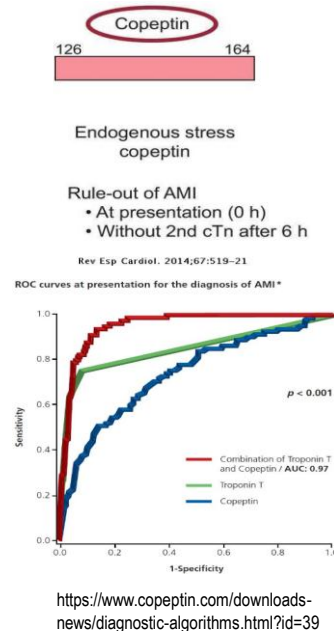
În ultimele decenii numeroși biomarkeri au fost evaluați în vederea stratificării riscului în sindroamele coronariene acute.

Niciunul din aceștia nu este deocamdată introdus în practica clinică în strategiile de evaluare a riscului pacienților cu sindroame coronariene acute.

6

I. Diagnosticul POZITIV al IMA - Copeptina

- **Definiție:** reprezintă porțiunea C-terminală a pre-pro-vasopresinei eliberată din neurohipofiză în concentrații echimolare cu ADH
- **Valoare CLINICĂ:** cuantifică nivelul de *stres acut endogen* indus de evenimente cardiovasculare acute: IMA, insuficiența cardiacă, șoc septic și hemoragic, hemoragii cerebrale, AVC ischemice etc.
 - valori crescute ale copeptinei au fost întâlnite la pacienții cu IMA **imediat după apariția denivelării ST**, chiar și înaintea markerilor clasici (cTn, CK-MB)
 - datorită **lipsei de specificitate** actualmente este utilizată ca **biomarker cu rol aditiv** în **excluderea diagnosticului de IMA** dacă nivelul hs-Tn este normal



II. Investigații de LABORATOR și PARACLINICE în explorarea INSUFICIENȚEI CARDIACE

A) Explorări inițiale ESENȚIALE

1. Peptidele NATRIURETICE CARDIACE

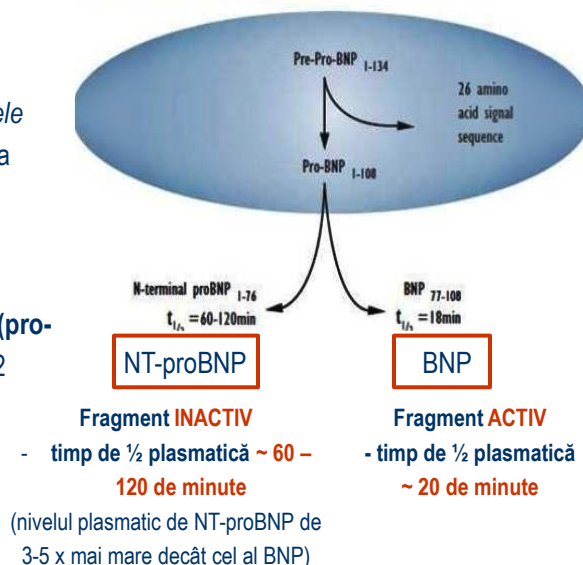
- **Definiție:** peptide cu *valoare de biomarker cardiaci* din familia peptidelor natriuretice care include:
 - peptidul natriuretic atrial (Atrial Natriuretic Peptide, ANP)
 - peptidul natriuretic derivat din creier (Brain Natriuretic Peptide, BNP)
 - peptidul natriuretic de tip C (C-type Natriuretic Peptide, CNP)
- **Roluri:** creșterea presiunilor de umplere/distensia parietală atrială și/sau ventriculară stimulează eliberarea de ANP și BNP:
 - ambele peptide au un efect **antihipertensiv** prin acțiune:
 - **directă** → efect *diuretic, natriuretic, vasodilatator*
 - **indirectă** → *inhibiția sistemului RAA*
 - BNP prezintă efect **protector împotriva fibrozei** și a **remodelării cardiace** care apar în **insuficiența cardiacă progresivă & marker de evaluare a răspunsului terapeutic**

1. Peptidele NATRIURETICE CARDIACE

a) Peptidul natriuretic derivat din creier (BNP)

□ Sursă:

- este eliberat în cantități crescute de către *miocitele ventriculare* ca răspuns la distensie și la creșterea stresului parietal.
- este stocat sub formă de **precursor polipeptidic (pro-BNP)** fiind apoi clivat în 2 fragmente:
 - BNP
 - NT - proBNP



9

1. Peptidele NATRIURETICE CARDIACE - BNP și NT-proBNP

□ Valoare CLINICĂ:

① Predictorii independenți ai mortalității prin IC cronică:

Context CLINIC	Semnificație
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea sau menținerea la valori crescute în prezența tratamentului 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progresia bolii ▪ rezistența la tratament
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scăderea nivelelor peptidelor natriuretice 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ameliorarea prognosticului

② În IC acută:

- Diagnosticul diferențial al dispneei acute

- Lipsa scăderii valorilor în prezența tratamentului → prognostic rezervat

③ BNP este crescut în sindromul cardio-renal:

- acut (IC acută decompensată → Leziunea renală acută, LRA)
- cronic (IC cronică → Boală cronică de rinichi, BCR)

④ BNP crescut în absența IC → reducerea clearance-ului renal

10

1. Peptidele NATRIURETICE CARDIACE

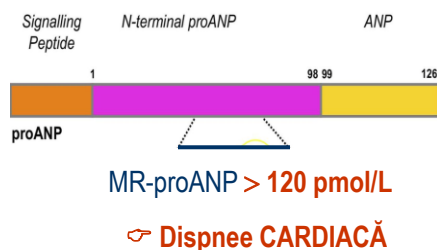
b) Porțiunea mijlocie a polipeptidului precursor al ANP (Mid – Regional proANP, MR-proANP)

□ Sursă:

- este eliberat în concentrație echimolară cu ANP de către *miocitele atriale* ca răspuns la distensia atrială ACUTĂ
- are un timp de înjumătățire mai mare decât ANP !

□ Valoare CLINICĂ:

- biomarker utilizat similar peptidelor natriuretice de tip B (BNP, pro-BNP) în **diagnosticul dispneei acute de cauză cardiacă** (IC decompensată)
- cu sensibilitate superioară acestora în evaluarea **riscului de mortalitate** în IC



11

1. Peptidele NATRIURETICE CARDIACE

De reținut!

Multitudinea de condiții în care pot crește obligă la interpretarea lor în context clinic !

Cauze CARDIACE	Cauze NON-CARDIACE
Insuficiența cardiacă	Vârsta înaintată
Sdr. coronarian acut	AVC ischemic
Embolia pulmonară	Hemoragia subarahnoidiană
Miocardita	Disfuncția renală
Hipertrofia ventriculară stângă	Afectare hepatică (ciroză hepatică cu ascita)
Cardiomiopatia hipertrofică/ restrictivă	Sindrom paraneoplazic
Patologia valvulară cardiacă	Bronhopneumopatie cronică obstructivă
Boli congenitale cardiovasculare	Infecții severe (inclusiv pneumonia) și sepsa
Fibrilația atrială	Arsuri severe
Contuzii cardiace, șoc	Anemia
Chirurgia cardio-vasculară, defibrilator cardiac implantabil	Dezechilibre metabolice și hormonale (ex: cetoza diabetică, tireotxicoza)
HT pulmonară	

12

1. Peptidele NATRIURETICE CARDIACE

- Peptidele cardiace natriuretice sunt utile cu precădere pentru **prezentările non-acute** atunci când ecocardiografia nu este imediat disponibilă.
- **Valori normale:**
 - **BNP:**
 - ❖ Prezentări **acute**: < 100 pg/mL
 - ❖ Prezentări **non-acute**: < 35 pg/ml
 - **NT-proBNP:**
 - ❖ Prezentări **acute**: < 300 pg/mL
 - ❖ Prezentări **non-acute**: < 125 pg/ml
 - **MR-proANP:**
 - ❖ Prezentări **acute**: < 120 pmol/L

Ghidurile actuale recunosc doar **peptidele natriuretice cardiace** drept biomarkeri validați pentru **susținerea diagnosticului și evaluarea prognosticului IC**.

Deși cercetările referitoare la alți biomarkeri de tipul ST2, galectina 3, coceptina sau adrenomedulina sunt ample, iar unele studii susțin valoarea lor de *markeri aditivi ai stratificării riscului*, nu există încă dovezi definitive care să îi recomande pentru introducerea în practica medicală curentă.

13

A) Explorări inițiale ESENȚIALE

2. ECG în 12 derivații

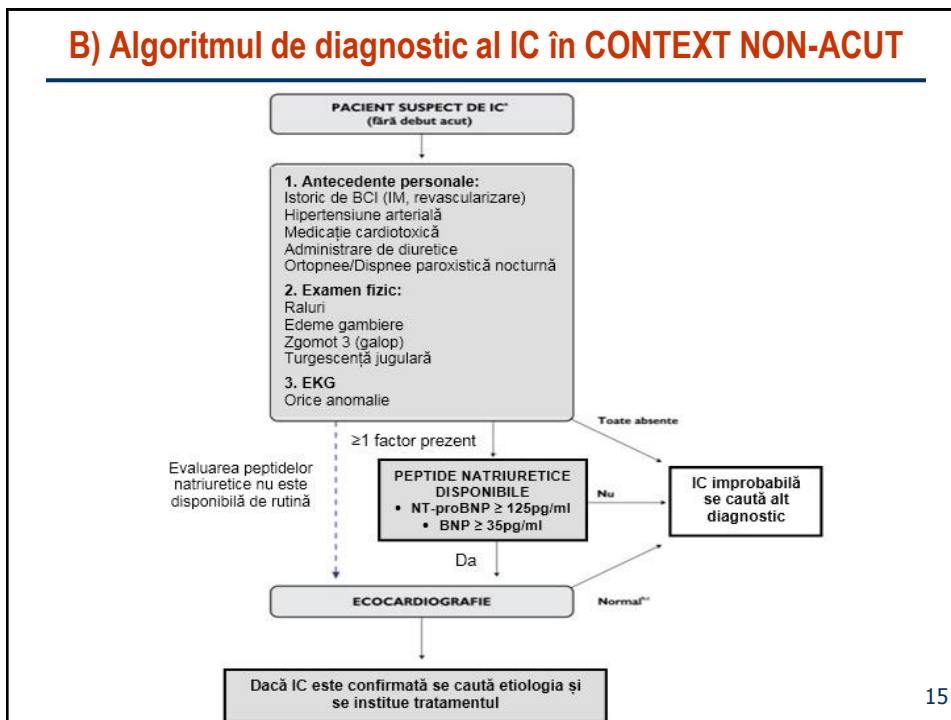
- **Valoare CLINICĂ:** recomandată tuturor pacienților cu IC pentru a determina **ritmul, frecvența cardiacă, morfologia și durata QRS** și pentru a detecta alte anomalii, informația fiind utilă atât pentru a decela *etiologia IC* (ex. postinfarct miocardic) cât și în *stabilirea și monitorizarea tratamentului*.
- ECG are specificitate redusă pentru diagnosticul IC, utilitatea sa majoră constând în **excluderea acestei patologii** (IC e improbabilă la pacienți al căror ECG este normal).

3. ECOCARDIOGRAFIA transtoracică

- **Valoare CLINICĂ:** **cel mai util test** pentru stabilirea diagnosticului de IC
- Oferă informații imediate despre *volumele camerale, funcția sistolică și diastolică ventriculară, grosimea parietală, funcția valvulară și prezența hipertensiunii pulmonare*, informații esențiale pentru stabilirea diagnosticului și a tratamentului.
- Oferă doar informații indirecte despre structura miocardului (fibroză miocardică, depozite patologice), pentru obiectivarea acestui aspect fiind utilă examinarea **RMN cu gadolinium**.

14

B) Algoritmul de diagnostic al IC în CONTEXT NON-ACUT



15

C) ALTE teste diagnostice

1. Investigații de laborator

- **Definiție:** teste diagnostice recomandate/luate în considerare în evaluarea inițială a unui pacient nou diagnosticat cu IC pentru stabilirea indicațiilor pentru anumite terapii, detectarea unei cauze reversibile/tratabile de IC sau decelarea unor comorbidități:
 - **Hemoleucograma**
 - **Ionograma serică:** sodiu, potasiu, clor
 - **Ureea, creatinina serică și rata filtrării glomerulare estimate (RFGe)**
 - **Acidul uric**
 - **Probe hepatice** (bilirubină, ASAT, ALAT, GGT)
 - **Profil lipidic seric:** colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride
 - **Glicemie à jeun și Hb glicată (HbA1c)**
 - **TSH**
 - **Feritina, saturația transferinei, capacitatea totală de legare a fierului**
 - **Procalcitonina** (cu precădere în cazul IC acute de etiologie infecțioasă)
 - **Troponinele I și T cardiace** (în cazul IC acute)

16

C) ALTE teste diagnostice

1. Investigații de laborator

- **Hiperuricemia și guta** sunt frecvente în cadrul populației cu IC
 - pot fi cauzate sau agravate de către **tratamentul diuretic**
 - se asociază cu un prognostic relativ prost, în special în cazul pacienților cu *fracție cardiacă de ejeecție scăzută*.
- **Valori ridicate ale troponinelor cardiace** se regăsesc la marea majoritate a pacienților cu IC acută, sugerând un *proces continuu de injurie și necroză miocardică*, asociat unor cauze de decompensare a IC cum sunt **sindroamele coronariene acute** sau **trombembolismul pulmonar**
 - nivelul crescut al acestor biomarkeri în contextul IC acute are *semnificație prognostică* și este util pentru **stratificarea riscului și stabilirea tratamentului**.

17

C) ALTE teste diagnostice

1. Investigații de laborator

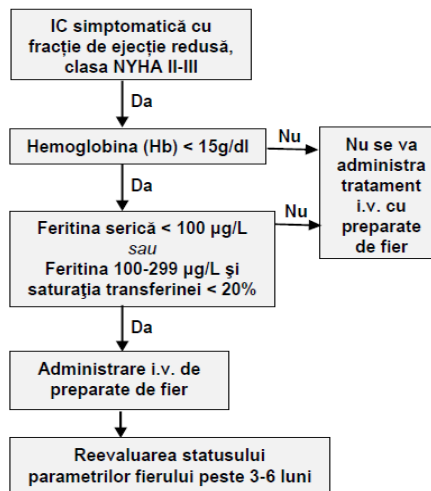
- **Deficitul de fier** este des întâlnit în IC, inducând:
 - Anemie
 - Disfuncții ale musculaturii scheletale
 - Reducerea capacității de efort și a calității vieții
- Se definește ca:
 - **Feritina serică < 100 μg/L** sau
 - **Feritina între 100 și 299 μg/L și saturația transferinei < 20%**
- **Factorii de risc**
 - *sexul feminin*
 - *un grad mai avansat al IC*
 - *nivelul ridicat al proteinei C reactive*
- Se asociază cu un **prognostic mai prost al IC**, fiind recomandate măsuri de prevenție (screening pentru cauze potențial reversibile/tratabile cum sunt sângerile gastro-intestinale) și/sau tratament în funcție de stadiu
- Suplimentele orale de fier au eficacitate limitată la pacienții cu IC, cel mai utilizat și eficace tratament fiind **administrarea intravenoasă de preparate de fier**.

18

C) ALTE teste diagnostice

1. Investigații de laborator

ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL DEFICITULUI DE FIER LA PACIENȚII CU IC



! Siguranța terapiei intravenoase cu fier la o valoare a Hb > 15g/dl nu este cunoscută

C) ALTE teste diagnostice

2. Testele imagistice

• Radiografia toracică

- utilitate limitată pentru diagnosticul pozitiv al IC (cu excepția decelării *congestiei venoase pulmonare sau edemului pulmonar*, în special la pacienții cu *prezentare acută*)
- poate fi relevantă pentru diagnosticul diferențial al IC de alte cauze pulmonare ale manifestărilor clinice (ex. cancer pulmonar, patologie pulmonară interstițială)

• Ecografia transesofagiană

- necesară în cazuri izolate (ex. simptomele pacientului sunt discrepante față de severitatea valvulopatiei mitrale/aortice decelate prin ecografia transtoracică).

• Ecocardiografia de stres

- permite detectarea *disfuncției ventriculare diastolice induse de exercițiul fizic* în cazul pacienților cu dispnee de efort la care ecocardiografia transtoracică în repaus a decelat parametrii diastolici neconcludenți sau fracție de ejeție a ventriculului stâng păstrată.

C) ALTE teste diagnostice

2. Testele imagistice

- **Rezonanța magnetică cardiacă**
 - “**standardul de aur**” pentru evaluarea volumelor, masei și fracției de ejeție a ambilor ventriculi
 - **dezavantaje:**
 - contraindicată în cazul pacienților cu *implanturi metalice* sau *RFG* < 30ml/min/1,73m² – dacă se folosește gadolinium
 - costuri ridicate comparativ cu ecocardiografia
 - valori posibil eronate în cazul prezenței tahiaritmiilor
- **Tomografia computerizată cu emisie de pozitroni (PET)**
 - evaluarea ischemiei și viabilității miocardului
 - **dezavantaje:** expune pacientul la radiații ionizante și prezintă un cost ridicat.
- **Angiografia coronariană**
 - identificarea *bolii coronariene* ca etiologie a IC și stabilirea severității acesteia.
- **Tomografia computerizată cardiacă**
 - evaluarea anatomiei coronariene și decelarea unei posibile stenoze coronariene.

21

III. MARKERII SINDROMULUI INFLAMATOR

Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP)

❑ **Definiție:** test care poate detecta concentrații mici de CRP (< 3mg/L)

❑ **Valoare CLINICĂ:**

① **Marker al riscului cardiovascular în următorii 10 ani**

↳ stratificarea subiecților pe grupe de risc:

- **risc scăzut:** hs-CRP < 1,0 mg/L
- **risc moderat:** hs-CRP = 1,0-3,0 mg/L
- **risc major:** hs-CRP > 3,0 mg/L

Sunt necesare 2 măsurători
la interval de 2 săptămâni!

② **Marker al riscului crescut de evenimente cardiovasculare ACUTE**

- hs-CRP crescută reflectă prezența sindromului inflamator asociat ATS ⇒ risc de **TROMBOZĂ** și **INFARCT MIOCARDIC**

Test Name	Normal	Intermediate	At Risk	Alerts
hs-CRP	<1.0 mg/L	≥1.0 mg/L and ≤3.0 mg/L	>3.0 mg/L	>3.0 mg/L

22

IV. MARKERII INSTABILITĂȚII/RUPTURII PLĂCII

1. Mieloperoxidaza (MPO)

❑ **Definiție:** enzimă lizozomală secretată de macrofage cu rol în generarea de SRO (ex, HOCl) → degradarea plăcilor fibroase de aterom

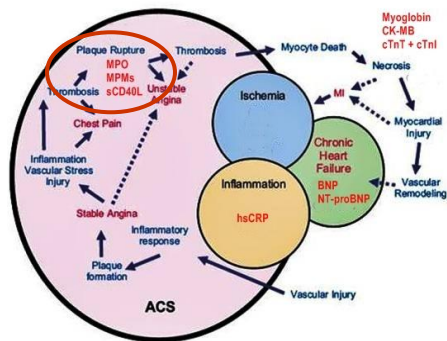
❑ **Valoare CLINICĂ:** marker al **inflamației** și al **instabilității plăcii !**

① Nivelele ↑ de MPO la pacienți cardiaci

se asociază cu:

- remodelarea ventriculară post-IM
- progresiunea IC cronice

② Stratificarea riscului de evenimente cardiace în absența necrozei miocardice, la pacienții cu **dureri toracice !**



23

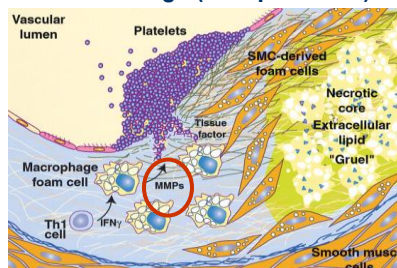
IV. MARKERII INSTABILITĂȚII/RUPTURII PLĂCII

2. Metaloproteinazele MATRICEALE (MPM)

▪ **Definiție:** familie de cel puțin 20 enzime proteolitice înrudite structural și funcțional (rol în reparare și remodelare tisulară):

- sintetizate sub formă de **proenzime de către macrofage (cel.spumoase)**
- activate de **citokinele proinflamatorii**

▪ **Rol:** formele active ale enzimelor **degradează matricea extracelulară** (fibrelle de colagen)



▪ **Valoare CLINICĂ:**

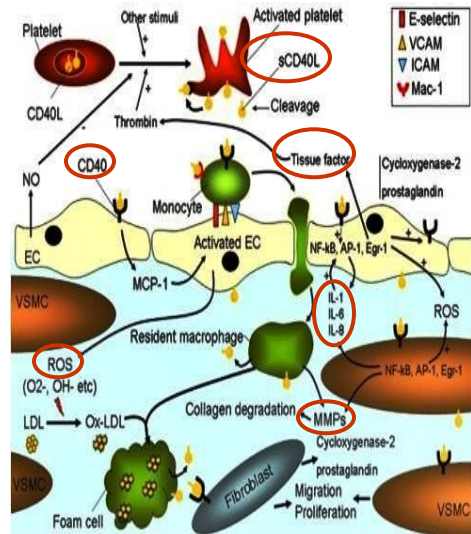
- **MPM-9** este considerat un **marker specific pentru remodelarea cardiacă**
- nivelul crescut al MPM-9 reprezintă un **factor de risc al severității bolii coronariene** în cazul pacienților cu IMA tip STEMI.

24

IV. MARKERII INSTABILITĂȚII/RUPTURII PLĂCII

3. Ligandul CD40 solubil (sCD40L)

- **Definiție:** marker eliberat de la nivelul **granulelor plachetare**
- **Rol:** în urma interacțiunii cu rec. **CD40** de pe suprafața **celulelor endoteliale** determină:
 - **eliberarea mediatorilor inflamației (IL-1, IL-6) și a SRO**
 - **creșterea activității MPM**
 - **activarea cascadei coagulării**
- **Valoare CLINICĂ:**
 - ① prezența sCD40L în plasmă este **marker al activării plachetare**
 - ② factor de **predicție** pentru apariția **sdr. coronariene acute**



25

Studiu de CAZ



26

CAZ CLINIC 1

O pacientă în vârstă de 65 de ani, cunoscută de 10 ani cu hipertensiune arterială grad II, parțial compliantă la tratamentul de specialitate indicat, se prezintă la medicul cardiolog pentru controlul de rutină. În urma ecocardiografiei transtoracice se decelează îngroșarea peretelui ventriculului stâng și o fracție de ejeție scăzută. În continuare pacientei i se recomandă evaluarea BNP seric și a hemoleucogramei. Rezultatele relevă: BNP = 47pg/ml, Hb = 11,8 g/dl.

Ce diagnostic(e) intră în discuție?

Ce investigații suplimentare sunt necesare pentru evaluarea completă a pacientei și stabilirea tratamentului?

27

CAZ CLINIC 2

Un bărbat de 65 de ani se prezintă la medicul cardiolog pentru accentuarea progresivă a stării de oboseală. Pacientul este cunoscut cu stenoză aortică moderată de la vârsta de 45 de ani. BNP = 70 pg/ml.

Analizați traseul ECG, stabiliți ce alte investigații necesită pacientul. Încercați să stabiliți un diagnostic.

