

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Adama Gębki pt. „*The role of troponin and the N-terminal pro B-type natriuretic peptide in the pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy*”

(„*Rola troponiny i N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B w patofizjologii kardiomiopatii przerostowej*”)

Wstęp

Kardiomiopatie to grupa chorób, które są definiowane jako strukturalne i funkcjonalne zaburzenia czynności komórek, przy jednoczesnym wykluczeniu choroby wieńcowej lub nieprawidłowych warunków hemodynamicznych jako pierwotnej przyczyny zaburzeń. W przypadku kardiomiopatii przerostowej (HCM) dochodzi do odcinkowego bądź uogólnionego, pogrubienia ścian lewej komory, którego nie można wytłumaczyć patologicznym obciążeniem mięśnia. W 60% przypadków za chorobę odpowiedzialne są mutacje genów kodujących sercowe białka sarkomeru, które dziedziczone są w sposób autosomalny dominujący. Oprócz ustalenia rozpoznania badanie echokardiograficzne pozwala na ocenę następstw hemodynamicznych HCM, oraz zalecane jest do monitorowanie chorych. W przypadku przerostu dotyczącego segmentów podstawnych przegrody międzykomorowej może dochodzić do zawężania w drodze odpływu lewej komory (LVOTO), co objawia się dusznością wysiłkową, pogorszeniem tolerancji wysiłku lub stenokardią a w skrajnych przypadkach omdleniami. Dla rozpoznania zawężania drogi odpływu lewej komory konieczne jest wykazanie w badaniu echokardiograficznym, z wykorzystaniem funkcji Dopplera, istotnego gradientu (>30 mmHg) w drodze odpływu. W ostatnich badaniach na grupie chorych z kardiomiopatią przerostową, wykryto, że u około 50% pacjentów występuje podwyższony poziom biomarkera niedokrwienia mięśnia serca – troponiny sercowej, przy oznaczeniu z wykorzystaniem metody wysokiej czułości (hsTnI). Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NTpro-BNP) jest podwyższone u większości pacjentów z kardiomiopatią przerostową, a co ważne, zakres podwyższonych wartości jest znaczny.

Cel

Celem badań opartych na 3 publikacjach oryginalnych było poszukiwanie nieznanych dotychczas powiązań pomiędzy biomarkerami a objawami i zaburzeniami hemodynamicznymi u chorych z kardiomiopatią przerostową. W trakcie badań oceniano zależności pomiędzy występowaniem objawów a stężeniami wysokoczułej troponiny I oraz N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B. Ponadto oceniano zależność stężeń biomarkerów od określonych parametrów echokardiograficznych.

Metodyka

Badanie miało charakter prospektywny, jednośrodkowy, liczebność grupy w poszczególnych badaniach wynosiła od 64 do 72 pacjentów. W badanej populacji chorych z HCM przeprowadzono dwie wizyty ambulatoryjne na podstawie których określono szczegółową charakterystykę kliniczną, wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne oraz pobrano krew celem oznaczenia poziomów kreatyniny, NT-proBNP oraz wysokoczułej Troponiny I (hs-TnI). Do obliczeń wykorzystano standardowe metody statystyczne. Normalność rozkładu poszczególnych zmiennych została sprawdzona za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Zmienne ilościowe przedstawiono jako średnią i odchylenie standardowe (SD) lub jako medianę i rozstęp międzykwartyłowy (IQR). Poziom istotności statystycznej ustalono na $p \leq 0.05$.

Wyniki

Stężenie wysokoczułej troponiny (hs-TnI) znajdowało się w przedziale 1,5-40000 ng/l, podwyższony poziom, definiowany jako >99. percentyla zgodnie z zaleceniem producenta, stwierdzono u 35 pacjentów (47,9%), u pozostałych chorych stężenie mieściło się w granicach normy dla testu. Wśród pacjentów z podwyższonym poziomem troponiny u 17 (48,5%) chorych występowały objawy dławicy piersiowej w ciągu poprzedzających 24 godzin (grupa AP+), u pozostałych 18 pacjentów nie obserwowano objawów dławicowych (grupa AP-). Poziom hs-TnI był istotnie wyższy w podgrupie AP+ vs. AP- (mediana, IQR: 100,2 ng/l, 60,1–

1640,0 ng/l vs. 36,4 ng/l, 20,5–70,1 ng/l; $p = 0,027$). Wartość bezwzględna NT-proBNP była istotnie wyższa w podgrupie z objawami dławicowymi (hsTnI-/AP- vs. hsTnI+/AP- vs. hsTnI+/AP+: 502 (174-833) vs. 969 (363-1346) vs. 2053 (323-3283) pg/ml; $p = 0,0178$). Wykazano stopniowy, istotny wzrost wartości standaryzowanej NT-proBNP (hsTnI-/AP- vs. hsTnI+/AP- vs. hsTnI+/AP+: $3,59 + 0,63$ vs. $6,90 + 1,31$ vs. $9,35 + 1,87$; $p=0,001$). W badanej grupie, mniejszy wymiar przednio-tylny lewego przedsionka (LAD) korelował z niższym ilorazem NT-proBNP/ULN ($p = 0,001$), natomiast w przypadku stężenia NT-proBNP nie obserwowano zależności względem wymiaru przednio-tylnego lewego przedsionka ($p = 0,42$). W grupie chorych z powiększeniem pola powierzchni lewego przedsionka (LAA), obserwowano istotnie podwyższone poziomy NT-proBNP ($p < 0,001$) oraz NT-proBNP/ULN ($p = 0,002$). Podwyższone wartości biomarkera, zarówno w wartościach bezwzględnych jak i standaryzowanych, wykazują zależność z prawdopodobieństwem nadciśnienia płucnego ($p < 0,001$), w przeciwieństwie do wymiaru prawej komory w projekcji koniuszkowej, w przypadku, którego nie wykazano związku.

Podsumowanie

Wykazano wiarygodność oraz użyteczność oznaczeń poziomu wysokoczułej troponiny I (hs-TnI) w monitorowaniu pacjentów objawowych oraz bezobjawowych z kardiomiopatią przerostową. Wskazano na wyższą wartość diagnostyczną oznaczeń standaryzowanego poziomu NT-proBNP (NT-proBNP/ULN) w monitorowaniu pacjentów z kardiomiopatią przerostową z objawami dławicowymi oraz z niemyim niedokrwieniem, w porównaniu do wartości bezwzględnej NT-proBNP. Wykazano, że oznaczenie standaryzowanego poziomu NT-proBNP (NT-proBNP/ULN) u pacjentów z kardiomiopatią przerostową pozwala przewidywać występowaniem powiększenia lewego przedsionka oraz zwiększonego prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego w badaniu echokardiograficznym.

Abstract

Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary disease of the heart muscle that leads to segmental or diffuse thickening of the left ventricular walls. In 60% of cases, mutations in the genes encoding cardiac sarcomere proteins, which are inherited in an autosomal dominant pattern, are responsible for the disease. In addition to establishing the diagnosis, echocardiographic examination allows to assess the hemodynamic consequences of HCM, and it is recommended to monitor patients. In the cases of hypertrophy involving the basal segments of the ventricular septum, obstruction of the left ventricular outflow (LVOTO) may occur, which is manifested by exertional dyspnea, deterioration of exercise tolerance or stenocardia and in extreme cases - syncope. Diagnosis of obstruction of the left ventricular outflow tract, requires to indicate significant gradient (> 30 mmHg) in the outflow path. Recent studies in a group of patients with HCM found that about 50% of patients have elevated levels of the biomarker of myocardial ischemia - cardiac troponin (hsTnI). The level of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is significantly increased in most patients with hypertrophic cardiomyopathy

Aim

The aim of the study was to search for previously unknown connections between biomarker levels and hemodynamic disorders in patients with HCM. It was prospective, single-center study. During the study, the relationship between the occurrence of symptoms and the concentration of high-sensitivity troponin I and the N-terminal fragment of the type B natriuretic propeptide was assessed. In addition, the relationship of biomarker concentrations with specific echocardiographic parameters was assessed.

Methods

It was prospective, single-center study and the group size in individual studies ranged from 64 to 72 patients. Among enrolled patients, two outpatient visits were carried out, during which clinical data was gathered, a transthoracic echocardiography was performed, and blood samples were collected to determine the levels of creatinine, NT-proBNP and high-sensitivity Troponin I (hs-TnI). Standard descriptive statistical methods were used in the analysis. The normality of the data was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables were described using means and standard deviations (SD) or medians and interquartile ranges (IQR). All tests were two-tailed, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Hs-TnI was detected in all patients (range: 1.5–40.000 ng/l). Increased levels were revealed in 35 patients (troponin- positive group), and “normal-low” levels in 38 patients (troponin-negative group). A total of 17 patients from the troponin-positive subgroup had perceptible angina pectoris (AP+) and the remaining 18 patients were without angina pectoris (AP-). The level of troponin was significantly higher in the AP+ subgroup in comparison with the AP- subgroup (median, IQR: 100.2 ng/l, 60.1– 1640.0 ng/l vs. 36.4 ng/l, 20.5–70.1 ng/l; $p = 0.027$). The absolute value of NT-proBNP was significantly higher in the painful ischemia subgroup (hsTnI-/AP- vs. hsTnI+/AP- vs. hsTnI+/AP+: 502 (174-833) vs. 969 (363-1346) vs. 2053 (323-3283) pg/ml; $p = 0.0178$ for the whole model. The standardized value of NT-proBNP/ULN showed a gradual significant increase (hsTnI-/AP- vs. hsTnI+/AP- vs. hsTnI+/AP+: $3.59 + 0.63$ vs. $6.90 + 1.31$ vs. $9.35 + 1.87$; $p=0.001$). Smaller LAD was associated with a lower NT-proBNP/ULN level ($p = 0.001$). In contrast, smaller vs. larger LAD subgroups did not differ in NT-proBNP level ($p = 0.42$). Both NT-proBNP/ULN and NTproBNP were significantly elevated in the subgroup with larger LAA. Elevated biomarker levels, both in absolute and standardized values, show a correlation with the probability of pulmonary hypertension ($p <0.001$), in contrast to the right ventricular dimension in the apical projection, in the case of which no relationship was demonstrated.

Summary

Based on the conducted tests, the reliability of hs-TnI level tests in monitoring symptomatic and asymptomatic patients was indicated, moreover a higher diagnostic value of the standardized NT-proBNP (NT-proBNP / ULN) level tests was pointed out, compared to the absolute value of NT-proBNP in monitoring patients with HCM with both, angina and with silent ischemia. Elevated NT-proBNP / ULN in patients with HCM has been shown to predict the presence of left atrial enlargement and increased likelihood of pulmonary hypertension in echocardiography.