

PROBLEME ACTUALE DE PRACTICĂ MEDICALĂ

Clinica medicală II din Tirgu-Mureş (cond. prof. A. Horváth)

IMPORTANȚA CERCETĂRII ENZIMELOR SANGUINE IN DIAGNOSTICUL INFARCTULUI MIOCARDIC

A. Horváth, Alice Hirsch

Domeniul principal în care se fac cercetări enzimice în cadrul afecțiunilor cardio-vasculare este acela al infarctului miocardic acut. Din 1954, cînd *La Due*, *Wroblewski* și *Karmen* au descris pentru prima oară creșterea transaminazelor serice în infarctul miocardic, studiul enzimelor s-a extins treptat și a pătruns în clinică. Determinarea transaminazelor plasmatică, metoda pe care *Wroblewski* o consideră o adevărată biopsie biochimică, începe să intre abia în ultimul timp în rîndul examinărilor curente de laborator. Mecanismul fiziopatologic al creșterii enzimelor serice în infarctul miocardic nu este încă o problemă complet elucidată. Dacă în această privință mai există controverse, în schimb valoarea diagnostică a testelor enzimice nu se mai discută. Cei mai mulți autori le apreciază ca fiind cele mai valoroase teste în diagnosticul infarctului miocardic.

Țesuturile și organele conțin diferite enzime în proporții variate, mai mult sau mai puțin caracteristice pentru un anumit organ (14). În condiții normale, concentrația plasmatică a acestor enzime este relativ scăzută, variînd între anumite limite, în funcție de natura enzimei. După *Wroblewski* și *La Due*, conținutul în transaminază glutamic-oxalacetică (GOT) într-un gram de țesut proaspăt este de 150.000 de unități în miocard, de 142.000 de unități în ficat, de 99.000 de unități în mușchii striați, în timp ce conținutul în GOT al plasmei variază între 5 și 28 de unități. Transaminaza glutamic-piruvică (GPT) este de 70.000 de unități pe gram în miocard, de 44.000 de unități în ficat, de 4.800 unități în musculatura scheletică, iar concentrația ei plasmatică variază între 4 și 26 de unități. În cantități mai mici, transaminazele se află în toate țesuturile, în hematii, în leucocite, în țesutul nervos etc. (22). În afară de aceste enzime, celulele mai conțin o mare varietate de fermenți.

Mecanismul creșterii enzimelor plasmatică atît în infarctul miocardic, cît și în alte afecțiuni, nu este deocamdată complet clarificat. În infarctul experimental, produs prin ligatura unei ramuri a arterei coronariene la cîini (14, 23), sau prin embolizarea coronarelor cu perle de masă plastică (6,14) s-a pus în evidență creșterea transaminazelor plasmatică concomitent cu scăderea enzimelor din țesutul necrozat. Aceste observații experimentale par să vină în sprijinul supoziției că enzimele apărute în sînge ar fi eliberate de miocardul necrozat. Pe de altă parte însă s-a stabilit prin calcule că valorile cantitative de enzime din ser depășesc considerabil cantitatea pe care porțiunea necrozată a miocardului poate să o conțină. Este, deci, foarte probabil ca cel puțin o parte din enzimele serice să provină din

alte organe. Hess și Bing susțin că valoarea crescută a enzimelor plasmatice în stadiul acut al infarctului se datorește modificării permeabilității membranei celulare (25, 37), în condiții de hipoxie (6). Se pare că reținerea enzimelor în interiorul celulei este un proces activ, legat de prezența unui metabolism celular intact. Dacă acest metabolism este alterat, enzimele pot să părăsească celula și să apară în sânge, chiar înainte de a se produce „moartea celulei” (25). Unii autori (1, 14) sînt de părere că în infarctul acut o parte din GOT provine din ficat, creșterea conținutului fiind mai accentuată în cazurile însoțite de congestie de stază hepatică acută. De altfel, menționăm că în ficatul bolnavilor decedați în urma unei insuficiențe cardiace congestive, s-au găsit necroze în focar. Hauss, Hoff și alți autori consideră creșterea transaminazelor drept un simptom nespecific în cadrul sindromului general acut care însoțește tromboza coronariană (25, 33). Din varietatea enzimelor studiate ne vom opri numai asupra acelor care sînt mai frecvent cercetate.

Transaminaza glutamic-oxalacetică (GOT). Sînt considerate patologice valorile de peste 40 de unități. Curba începe să urce după aproximativ 5—6 ore de la accident, atingînd valorile maxime care depășesc de 2 ori pînă la 20 de ori valorile normale, după 18—48 de ore. (24, 36), cînd se observă o scădere progresivă care va duce la un nivel normal după 4—6 zile (4,14). Cei mai mulți autori sînt de părere că în 90—99% din infarctele recente se constată o creștere a GOT plasmatic (1, 14, 19). Rezultate pozitive se pot obține după recoltări repetate, pentru a avea astfel posibilitatea să surprindem momentul oportun.

Transaminaza glutamic-piruvică (GPT). Sînt considerate patologice valorile de peste 40 de unități. Creșterea GPT în infarctul miocardic nu este atît de constantă și de accentuată ca aceea a GOT, iar valorile maxime sînt atinse ceva mai tîrziu, în ziua a treia (4, 14). O valoare supraunitară a raportului GOT/GPT se consideră ca fiind caracteristică infarctului miocardic (22).

Lactodehidrogenaza (LDH). Valorile plasmatice normale ale acestei enzime variază în limite foarte largi, așa cum au fost stabilite de diferiți autori. După Hess, de ex., ele oscilează între 11—120 de unități, iar după Wroblewski și La Due între 260—850 de unități. În astfel de condiții, numai urmărirea curbei enzimatică ne poate furniza indicații. LDH începe să crească după 12 ore, atingînd valori maxime în ziua a 3-a—4-a, cînd se constată o depășire de 1,5 ori pînă la 10 ori a valorilor inițiale. Normalizarea se produce destul de tîrziu, după 16—12 zile. Din această cauză LDH este un test de importanță majoră în diagnosticul „tardiv” al infarctului (4, 27, 40, 41, 50, 5).

Creatinofosfokinaza, fiind o enzimă specifică a țesutului muscular, creșterea ei în ser este considerată ca un test foarte sensibil al necrozei mușchiului cardiac (22, 23). Valorile încep să crească după 2—4 ore, iar între 18—38 ore se înregistrează o depășire de trei ori pînă la 20 de ori a valorilor inițiale. După 3—5 zile, valorile plasmatice revin la normal (12). Această metodă nu a intrat încă în uzul curent al laboratoarelor.

În afară de enzimele amintite pînă acum, au mai fost studiate și altele, ca aldolaza (5, 15, 18, 31, 32, 51, 52), dehidrogenaza acidului malic (19, 30), a acidului butilic (16), a acidului succinic (29), fosfohexoizomeraza etc. Studiul acestora depășește însă limitele și intențiile lucrării de față.

În ultimul timp se fac încercări pentru separarea izoenzimelor în vederea stabilirii originii lor. Astfel de ex., lactodehidrogenaza este formată din 5 izoenzime, dintre care numai 2 sînt prezente în mușchiul cardiac; în celelalte organe ele apar

în alte proporții, avînd un spectru caracteristic (31). Fără îndoială că aceste cercetări deschid perspective noi.

Pentru a obține curbe caracteristice în infarctul miocardic, în practica clinică trebuie să se cerceteze mai multe enzime, în repetate rînduri. Astfel, dacă există posibilitatea să examinăm GOT, GPT și LDH, se recomandă ca recoltarea sîngelui să fie executată de cel puțin trei ori: la 6—36 ore după accidentul acut și apoi în ziua a treia și în ziua a șasea. În cazuri neclare, repetarea examinării lor se va face în primele trei zile, din 12 în 12 ore (22). În felul acesta vom putea să obținem elemente de orientare în stadiul precoce al infarctului, chiar în primele ore după apariția lui pînă în ziua a 8-a—12-a. Ținînd seama de faptul că limitele valorilor normale depind de metodele de laborator și de materialul folosit, fiecare laborator trebuie să tindă la standardizarea metodelor (2) în așa fel, încît rezultatele să fie comparabile. Trebuie să se respecte în mod riguros normele pentru recoltarea și păstrarea materialului. Acolo unde împrejurările nu permit cercetarea mai multor enzime, se va efectua ca examen de rutină punerea în evidență a GOT, acesta fiind cel mai sensibil dintre testele enzimice ale infarctului miocardic.

La interpretarea rezultatelor va trebui să ținem seama de faptul că nici una din enzimele studiate nu este absolut specifică miocardului, astfel că eliberarea lor se poate produce și în alte afecțiuni. Cunoașterea acestui fapt și urmărirea atentă a tabloului clinic ne vor scuti de riscul interpretărilor false.

Atît cercetările experimentale, cît și numeroase observații clinice arată că ar exista o oarecare corelație între durata și gradul de creștere a enzimelor serice pe de o parte, și mărimea necrozei pe de altă parte (14, 22, 31, 36, 37, 52). Necrozele întinse apar de obicei în prezența unui nivel ridicat al enzimelor, spre deosebire de necrozele în focar, mai puțin extinse, cînd nivelul enzimatic nu crește decît pentru puțin timp peste valorile normale, fiind vorba de o ascensiune moderată și trecătoare. Cei mai mulți autori interpretează creșterea extremă a transaminazelor ca fiind semnul unui pronostic grav. În infarctele grave, creșterea masivă a enzimelor serice este cauzată nu numai de necroza întinsă a mușchiului cardiac, ci și de staza acută a ficatului ca și de prelungirea stării de șoc (4, 14, 26, 33). În astfel de cazuri, cînd șocul se prelungește peste 24 ore, la autopsie s-au pus în evidență procese de necrobioză centrolobulară în ficat.

Repetarea epizodului dureros în cursul evoluției unui infarct miocardic, urmată de o nouă ascensiune a valorilor enzimice, denotă producerea unui nou focar necrotic și implicit extinderea zonei necrozate (22, 23).

Sintem îndreptățiți așadar, să afirmăm că urmărirea curbelor enzimice ne furnizează indicații în legătură, atît cu evoluția bolii, cît și cu pronosticul (4, 22, 36, 37, 45). În cazul infarctelor cu o electrocardiografie atipică, neconcludentă, mascată de alte tulburări electrocardiografice (infarcte multiple sau repetate), blocuri de ramură, sindrom WPW, tulburări de ritm), intensificarea activității enzimice are o deosebită valoare diagnostică (14, 23, 37). Această constatare este valabilă și pentru infarctele al căror tablou clinic atipic evoluează fără sindrom du-

teros sau cu dureri retrosternale moderate, ori cu dureri localizate atipic.

Pentru clinician problemele de diagnostic diferential ce se pun în legătură cu infarctul miocardic, se prezintă sub două aspecte: în primul rând diferențierea accesului de angină pectorală de infarctul miocardic și în al doilea rând, o problemă mai dificilă, diferențierea infarctului miocardic de alte afecțiuni acute care pot să îmbrace o formă clinică asemănătoare.

În ceea ce privește primul aspect al problemei, datele din literatură sînt concludente în sensul că în angina pectorală toate examenele de laborator rămîn negative. Creșterea enzimelor serice, după un acces stenocardiac, indică prezența necrozei mușchiului cardiac.

Vorbind despre diagnosticul diferențial al infarctului miocardic față de alte afecțiuni, ne vom referi numai la acelea care pot fi însoțite și ele de valori enzimatic ridicate.

În cadrul afecțiunilor cardio-vasculare, amintim mai întii carditele (3, 14) și miocarditele (1, 12), care pot evolua cu dureri, fiind însoțite în unele cazuri de o oarecare creștere a transaminazelor. În unele pericardite au fost relateate valori mărite, fapt care se atribuie necrozelor subepicardice însoțitoare (12, 22).

Instalarea bruscă a unei insuficiențe circulatorii poate constitui singura manifestare clinică a unui infarct miocardic atipic. În asemenea cazuri însă, la interpretarea rezultatelor de laborator trebuie să luăm în considerare faptul că valorile enzimatic crescute din plasmă pot fi cauzate de însăși insuficiența circulatorie acută (12, 17, 43, 56), chiar dacă lipsește necroza miocardului. Creșterea enzimelor a fost observată mai ales în cazurile cu stază acută a ficatului, cînd s-au descris necroze hepatice în focar (11, 14, 26, 38, 55). Acest fenomen se întâlnește mai rar în insuficiența acută a ventriculului sting. În cazuri dubioase, confruntarea curbelor enzimatic cu rezultatul celorlalte examene de laborator poate contribui la elucidarea situației.

Creșterea transaminazelor plasmatic după un acces de tahicardie paroxistică cu alură ventriculară extremă, așa cum a fost descrisă de unii autori (1, 12, 14) trebuie interpretată cu cea mai mare prudență, deoarece însuși accesul de tahicardie poate fi declanșat de tromboza coronariană.

În aneurismul disecant al aortei (2, 35, 38, 41) care îmbracă uneori un aspect clinic foarte asemănător cu cel al infarctului miocardic, s-a observat creșterea inconstantă a enzimelor serice. Enzimele cresc dacă se instalează o insuficiență cardiacă acută gravă sau dacă este serios compromisă circulația unor viscere cu un conținut mare în enzime.

Dintre afecțiunile celorlalte organe, embolia și infarctul pulmonar (1) constituie cele mai spinoase probleme de diagnostic diferential. Datele relatate în literatură cu privire la comportarea enzimelor plasmatic în tromboemboliile pulmonare nu sînt concordante. Unii autori susțin că enzimele rămîn în limite normale, în timp ce alții au observat o creștere a lor mai mult sau mai puțin marcată. Încercările de a diferenția aceste afecțiuni pe baza raportului GOT/GPT sau I.DH GOT nu au dat rezultate convingătoare.

Pancreatita (1, 9) sau necroza acută a pancreasului poate fi însoțită și ea de un nivel crescut al transaminazelor plasmatic. Trebuie să remarcăm însă, că în cazurile dubioase, o valoare mai ridicată a transaminazelor nu confirmă infarctul miocardic, după cum nu exclude nici pancreatita.

În bolile ficatului creșterea transaminazelor, mai ales a GPT, indicatorul cel mai sensibil al leziunii hepatice, este un fenomen cunoscut datorită cercetărilor lui Wroblewski și La Due. Hepatita virotică toxică, sau de altă natură, nu constituie o afecțiune care ar putea genera probleme de diagnostic diferential față de infarctul miocardic. Cu toate acestea prezența unei afecțiuni hepatice la un bolnav

aterosclerotic poate da naștere la o falsă interpretare a unui acces anginos. Cercetarea curbelor enzimatică (predominarea creșterii GPT) și confruntarea rezultatelor cu celelalte date de laborator sînt elemente care ne ușurează orientarea.

În general, trebuie să avem în vedere faptul că în organismul bolnavului anginos pot avea loc concomitent și alte procese patologice în care creșterea enzimelor este posibilă. Printre aceste procese amintim afecțiunile tromboembolice cu necroză tisulară (tromboze cerebrale, mezenterice), afecțiunile musculaturii scheletice, leucozele, crizele hemolitice, necrozele osoase, fracturile grave etc. (1, 10, 22).

Rezultă prin urmare că principiile generale care trebuie respectate la interpretarea rezultatelor de laborator își păstrează valabilitatea și în cazul investigațiilor enzimatică, fapt care nu scade însă valoarea lor diagnostică.

Concluzii.

1. În cardiologie domeniul principal în care se fac cercetări enzimatică este acela al infarctului miocardic. Dintre enzimele studiate, cele care se aplică mai mult în practica medicală, sînt transaminaza glutamic-oxalacetică, transaminaza glutamic-piruvică și lactodehidrogenaza.

2. Creșterea enzimelor poate fi pusă în evidență în 90—99% a cazurilor de infarcte recente. Nivelul enzimatic începe să crească în general după 4—6 ore, pentru a atinge valorile maxime între 24—48 ore. Revenirea la normal se face după 4—6 zile, cu excepția LDH a cărei normalizare survine mai tîrziu.

3. Se recomandă ca mai multe enzime să fie determinate în mod treptat, deoarece fiecare are o curbă specifică. Dacă împrejurările nu permit acest lucru, atunci se preconizează analiza repetată a GOT.

4. Între gradul și durata creșterii enzimelor pe de o parte, și gravitatea afecțiunii pe de altă parte, există un anumit paralelism. Studierea curbelor enzimatică furnizează indicații și cu privire la pronostic. Repetarea episodului dureros în evoluția unui infarct miocardic, urmată de o nouă ascensiune a curbei enzimatică, denotă o recidivă.

5. Nici o enzimă studiată în mod curent nu este specifică pentru miocard. Întrucît enzimele sînt prezente și în alte țesuturi, ele pot să prezinte o anumită creștere în procesele patologice ale acestora.

Sosit la redacție: 12 octombrie 1963.

Bibliografie

1. ABDERHALDEN R.: Klinische Enzymatologie, Thieme, Stuttgart (1958), 80 88;
2. ADAMS P., JAKOBY E. M.: Brit. Med. J. (1960), 43, 6, 1;
3. BAKULEV A. N., STEPANIAN E. P.: Klin. Med. Moskva (1960), 83, 3;
4. BANG N. U., LA DUE. Mem. Cent. for Cancer and Allied. Dis. Chest. (1962), 41, 4, 384, Ref. Exp. Med. (1963), 2, 307;
5. BERTONI J., BONAZZI J. I.: Ref. Med. (1960), 741, 31, Ref. Exp. Med. (1961), 2659, 10;
6. BING R. J.: Über den Stoffwechsel des Intakten Herzens. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung. Dietrich Steinkopff Verlag. Darmstadt. (1961), 162;
7. BUSTONE M. S., MILLER F. N.: Amer. J. Clin. Fath. (1961), 35, 2, 118;
8. BÜTTNER H.: Dtsch. Med. Wschr. (1963), 88, 20, 1050;
9. CHINSKY R. I., WOLFF R. I., SHERRY S.: Am. Med. J. Sc. (1957), 4, 401; 10. CIAMPI G., RUGGIERI S.: Minerva Med. (1960), 52, 14, Ref. Exp. Med. (1961), 1, 30;
11. COGGIN C. I., WAREHAM E. E., BREWER L. A.: Bull. Soc. Int. Chir. (1967), 19, 4, 440;
12. COLTMAN C. A.: J. Am. Med. (1962), 180, 3, Ref. Exp. Med. (1963), 3, 511;
13. DE GROOT I. W. C., GILLMANN H., DE BALSCAE H., TURNER R. W. D.: Voice of Med. (1960), 1, 4;
14. DEMAYO A., GALEA GH.: Viața Med. (1958), 5, 9, 777;
15. DOBROVOLSKAIA T. I.: Klin. Med. (1963), 44, 1, 67—73; 16

ELLIOT B. A., WILKINSON I. H.: Lancet (1962), II, 71; 17. FRAGGE R. G., KOPEL F. B., IGLAUER A.: Ann. Intern. (1960), 52, 5, 1042—1050; Ref. Exp. Med. (1961), 2, 356; 18. GLAZOVA O. I., IZRAELIT S. S.: Klin. Med. (1963), 1, 3—7; 19. GROH J. I.: Sborn. ved. Praci lek. Karlovy Univ. Hradec Kralove (1960), 3, 2, 389. Ref. Exp. Med. (1962), 1, 98; 20. HAMOLSKY M., KAPLAN N. O.: Circulation (1961), 23, 1, Ref. Exp. Med. (1961), 7, 2003; 21. Handbuch der Inn. Med. I. Springer (1960), Bd. IX 3. SCHIMMER G., SCHIMMLER W., SCHIWBAB H. S. 1148; 22. HESS B.: Enzyme im Blutplasma. Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1962), X, 142. 23. ILIESCU C. C., ROMAN L., SOIMU I., GEORGETA ORGHIDAN: Medicina Internă (1958), 10, 1, 77—83; 24. KERPOLA W., NIKKILA E. A., PITKANEN E.: Acta Med. Scand. (1960), 166, 1, 17; 25. KERTESZ T., KREMMER T. și colab.: Orvosi Hetilap (1960), 45, 1596; 26. KILLIP T., PAYNE M. A.: Circulation (1960), 21, 5, 1, 646; 27. KING J., WAIND A. P. B.: Brit. Med. J. (1960), 5209, 1361; 28. KOSICKI G. W., SWAIN H. H., SPERE P. A.: Circulat. Res. (1960), 8, 5, 999. Ref. Exp. Med. (1961), 5, 1594; 29. KOLIN A.: Cardiologia, Basel (1961), 39, 2, 114; 30. KRASKA T., GOLAWSZAWSZKI T.: Kardiol. Pol. (1961), 4, 2, 111; 31. JUKOMSKI P. E.: Kardiologia (1962), 3, 3; 32. JUKOMSKI P. E.: Plenum problemia vseroiskovo naucinovo obcestva terapevtov (1962), I, 21—22; 33. MAASSEN J. H., BROU H.: Münch. Med. Wschr. (1962), 104, 51, 2497; 34. MANZOLI U.: Am. J. Cardiol. (1961), 8, 6, 829; 35. MASUMBAR R. K., COVO S. A.: J. of Med. (1960), 60—20, 3313; 36. McCALL M., HERTZ A., RAPPAPORT I., NELSON Y.: Am. J. Cardiol. (1961), 8, 5, 673; 37. MIHAILESCU V. V.: Medicina Internă (1958), 10, 6, 881; 38. NORDOY A.: Nord. Med. (1961), 65, 14, 481. Ref. Exp. Med. (1962), 1, 156; 39. OLENDORF P.: Köbenhava Ugeskr. Laeg. (1960), 122, 13, 438, Ref. Exp. Med. (1961), 1, 65. 40. PALLA I.: Orv. Hetilap (1963), 14, 649; 41. POSER J., NINGER E., TOVAREK J.: Cas. Lek. Ces. (1960), 99, 18, 558. Ref. Exp. Med. (1961), 1, 2734; 42. RESNIK W. H.: Amer. Heart J. (1962), 63, 290; 34. RICHMAN S. M., DELMAN A. J., GROB D.: Amer. J. Med. (1961), 30, 2, 211; 44. ROSENMAN R. H., FRIDMAN N.: Circulation (1961), 24, 5, 1173; 45. RULLI V., CONCINA B.: Cuore e Circol. (1960), 44, 3, 156. Ref. Exp. Med. (1961), 11, 3068; 46. RUPPERT: Artz. Lab. (1961), 7, 4, 907. Ref. Exp. Med. (1962), 1, 97; 47. SEPAHA G. C., BHANDARI G. R., VISAYVAEGIYA R.: Indian J. Med. (1961), 49, 1, 68. Ref. Exp. Med. (1961), 11, 3060; 48. SCHOENFELD M. R.: Science (1963), 139, 51; 49. SCHMIDT E., SCHMIDT W. F., WILKURT E.: Klin. Wschr. (1957), 35, 842; 50. STEWART T. W., WARBURTON T.: Brit. Heart J. (1961), 23, 3, 236; 51. THEODORESCU B.: Cardiologia (1960), 1, 52. TENYI M.: Orvosi Hetilap (1958), 35, 1207; 53. TYRTYSHNIKOV I. M.: Trudy Vorezhnsk. Med. Inst. (1961), 43, 99; 54. WACKER V. E. C., SNODGRASE P. I.: J. Am. Med. Ass. (1960), 174, 14, 2142; 55. WENGER R.: Dtsch. Med. Wschr. (1963), 88, 1, 25—32.