

## Imitacija kliničke slike infarkta miokarda u bolesnika s karcinomom pluća

Marijana Knežević Praveček, Marica Jandrić-Balen, Blaženka Miškić i Pejo Samardžić

Služba za unutarnje bolesti, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod

Prikaz bolesnika

UDK 616.127-005.8:616.24-006.6

Prispjelo: 19. studenoga 2003.

Autori u radu prikazuju klinički tijek bolesti 68-godišnjeg muškarca koji je hospitaliziran pod slikom akutne boli u prsištu i sumnje na akutni infarkt miokarda. U bolesnika su bili prisutni čimbenici rizika za koronarnu bolest, a laboratorijskom obradom dobivene su izrazito visoke vrijednosti izoenzima MB-kreatinin fosfokinaze (MB-CPK), koje su bile značajno više od ukupne vrijednosti kreatinin fosfokinaze (CPK). EKG i vrijednosti troponina I bile su u granicama urednoga. U ostalim laboratorijskim nalazima prisutni su pokazatelji lezije jetre, azotemija i trombocitopenija. U ponavljanim nalazima neprekidno je bila prisutna visoka vrijednost MB-CPK, bez dinamike u EKG-u i uz normalne vrijednosti troponina.

Tijekom hospitalizacije slijedi brzo kliničko propadanje uz pogoršanje jetrenih nalaza, trombocitopenije i bubrežne funkcije, te ulazak u komu koja vrlo brzo završi smrću bolesnika. Obdukcijom se dijagnosticira mikrocelularni karcinom pluća. Visoka vrijednost MB-CPK u ovog bolesnika jest posljedica povišenih vrijednosti izoenzima BB-CPK ili makro-CPK koji su u metodi imunoinhibicije, laboratorijskoj metodi određivanja MB-CPK, uzrokovali lažno visoku vrijednost MB-CPK. Ovo opažanje upućuje na to da u bolesnika koji imaju visoku vrijednost MB-CPK, značajno višu od ukupne vrijednosti CPK, a kliničkom slikom, EKG-om i troponinom se isključujući akutni srčani infarkt, treba pomišljati na druge uzroke povišenja izoenzima CPK i moguću malignu bolest.

**Ključne riječi:** imitacija kliničke slike, infarkt miokarda, karcinom pluća

### UVOD

U dijagnostici infarkta miokarda, osobito u slučajevima boli u prsima kad je zbog atipičnih promjena smanjena vrijednost EKG-a, presudnu ulogu ima određivanje razine troponina T i/ili troponina I u serumu te serumske aktivnosti kreatinin-fosfokinaze (CPK), poglavito izoenzima MB-CPK (1,2). Elektroforezom identificirana su tri izoenzima CPK-a, tzv. izoenzim BB, MM i MB. BB-CPK je izoliran iz mozga, bubrega, prostate, probavnog trakta, pluća, mokraćnog mjehura, uterusa, placente i štitne žlijezde, MM-CPK iz skeletnih mišića i srčanog mišića, a MB-CPK iz srčanog mišića (25% do 46% ukupne vrijednosti CPK) i manjim dijelom iz skeletnog mišića (manje od 5%). Ako je koncentracija MB-CPK veća od 10% ukupne vrijednosti CPK, vjerojatno se radi o akutnom infarktu miokarda, što treba ocijeniti u sklopu anamnestičkih podataka, kliničke slike i promjena EKG-a (3).

Osim u obliku slobodnih izoenzima aktivnost CPK može se naći u obliku kompleksnih makromolekula koje zovemo makro-CPK. To su kompleksi BB-CPK i IgG, te MM-CPK i IgA. Nađeni su prolazno povišeni u 6% bolesnika, koji su rijetko imali abnormalne ukupne vrijednosti CPK (4).

Godine 1985. prvi put je objavljen rad u kojem je prikazan bolesnik s mikrocelularnim karcinomom pluća koji je imao povišenu vrijednost MB-CPK i BB-CPK, a dodatnom obradom je isključena nekroza, upala i tumorska infiltracija miokarda. Analizom tumorskog tkiva na CPK dokazana je predominacija BB-CPK. Tim radom je prvi puta dokazano da visoka vrijednost MB-CPK i BB-CPK u cirkulaciji može nastati i iz tumorskih stanica, a ne kao posljedica infarkta miokarda (5). Godine 1987. na stanicama mikrocelularnog karcinoma pluća potvrđeni su lokusi gena odgovornih za produkciju BB-CPK (6). Tih godina, a i kasnije, sporadično su objavljivani radovi koji prikazuju pojedinačne slučajeve i grupe bolesnika s malignom bolešću pluća,

prostate, uterusa i dojke koji su imali izolirane povišene laboratorijske vrijednosti MB-CPK, a kliničkom slikom i drugim nalazima je isključen akutni srčani infarkt. U tim slučajevima bolesnika dokazana je elektroforezom povišena aktivnost BB-CPK ili makro-CPK u serumu, koji interferiraju u laboratorijskoj metodi imunoinhibicije kojom se određuje izoenzim MB-CPK i odgovorni su za patološko visoki nalaz MB-CPK (7,8,9,10,11,12,13).

Mi smo željeli prikazati slučaj našeg bolesnika s diseminiranom malignom bolešću pluća koji je imao kliničku sliku: bol u prsima i visoki MB-CPK koja je imitirala infarkt miokarda. Isti je brzo bio isključen, a na kraju je dokazan karcinom pluća uz stalno izoliranu visoku vrijednost MB-CPK. Prikazali smo metodu izvođenja laboratorijske pretrage imunoinhibicije kojom se najčešće u našim laboratorijima određuju izoenzimi CPK, te na njenom primjeru dokazali kako poznavanje laboratorijske metode omogućuje bolje razumijevanje laboratorijskog nalaza u okviru kliničke slike. Na primjeru našeg bolesnika željeli smo pokazati da u slučaju patološkog nalaza MB-CPK diferencijalno-dijagnostički treba pomišljati osim na infarkt miokarda, teški mišićni napor i na malignu bolest pluća.

### PRIKAZ SLUČAJA

68-godišnji muškarac iz okoline Slavonskog Broda, hospitaliziran je na internom odjelu Opće bolnice "Dr. J. Benčević" zbog opće slabosti i brzog umaranja, a noć prije prijema imao je u više navrata osjećaj pritiska u prsima koji bi popustio nakon dubljeg udaha. Nije imao povišenu tjelesnu temperaturu i nije kašljao. Bolesnik je u djetinjstvu zadobio traumatsku frakturu desne klavikule s posljedničim deformitetom. Od 1996. godine bolovao je od arterijske hipertenzije. U tri je navrata prebolio cerebrovaskularni inzulat. Godine 2003. ambulantno je liječen zbog lijevostrane pneumonije. Iz heteroanamnestičkih podataka saz-

TABLICA 1.  
Laboratorijske pretrage  
TABLE 1.  
Laboratory Tests

Pretraga Test	Prvi nalaz First Result	Kontrolni nalaz Control Result	Kontrolni nalaz Control Result
CPK (U/L)	167,00	155,00	220,00
MB-CPK (U/L)	196,00	326,00	256,00
LDH (U/L)	1543,00	2785,00	2472,00
Troponin I (ng/mL)	0,7	1,30	0,00

naje se da je konzumirao veće količine alkohola te da je unazad godinu dana teže pokretan, uz pomoć štapa. Bolesnik je bivši pušač. Od terapije je uzimao zadnju godinu dana ACE inhibitor i statin.

Prilikom prijema bolesnik je pri svijesti, kontaktibilan, orijentiran, teže pokretan, slabije osteomuskularne građe, afebrilan, eupnoičan, uredne prokrvljenosti kože i sluznica. Periferni limfni čvorovi nisu palpabilni. Desna klavikula je deformirana. Na plućima bazalno desno čuje se oslabljen šum disanja. Akcija srca je ritmična, 80/min, čujan sistolički šum nad iktusom 2/VI, arterijski tlak 170/80 mmHg. Jetra se palpira za 2 cm, slezena se ne plapira. Udovi su bez edema, slabije palpabilnih perifernih pulsacija.

Vrijednosti serumske aktivnosti CPK bile su 144 U/L, CPK MB 255 U/L, LDH 2411 U/L, troponin I 0.7 ng/L. Vrijednosti ponavljanih nalaza enzima i troponina I prikazani su u Tablici 1.

U EKG-u sinus ritam, 68/min, lijeva električna os. Na rendgenskoj snimci pluća vide se obostrano veće pleuralne kožure koje zatvaraju lateralne frenikokostalne sinuse uz zadebljalu pleuru lateralne torakalne stijenke. Interlobarna adhezija desno. Sjena srca blago uvećana na račun lijeve klijetke. Hilusi vaskularni. Ehokardiografski nalaz ukazuje na koncentričnu hipertrofiju lijevog ventrikula i dijasoličku disfunkciju lijevog ventrikula tipa smanjene aktivne relaksacije, na mitralnu insuficijenciju. Ultrazvučnim pregledom CT-om abdomena prikaže se steatoza jetre, lijevostrana nefrolitijaza i uznapredovale postupalne promjene bubrega. Jetra je u cijelosti uvećana, naročito lijevi režanj i suspektna je tromboza jetrenih vena. CT mozga je nepouzdan zbog slabe suradnje bolesnika.

Gastroskopski nalaz ukazuje na teže upalne promjene korpusa želuca. Nalaz spirometrije upućuje na restriktivno-opstruktivne smetnje ventilacije srednjeg stupnja. Marker za viruse hepatitisa B i C su negativni. Od učinjenih tumorskih markera (CEA, CA 19-9, PSA, AFP) jedino je povišena vrijednost CA 19-9 151.9 U/ml (0.00- 37.00). Nalazi kompletnog koagulograma u granicama su normalnih vrijednosti PV 87%, INR 1.09, APTV 32" trombinsko vrijeme 27", fibrinogen 2.0 g/L fibrinoliza 14.4 ks. Mikroskopski izgled razmaza periferne krvi: anizocitoza, polikromazija, bazofilno punktirani eritrociti, polimorfni, malobrojni, pojedinačni trombociti i nesegmentirani granulociti, segmentirani granulociti, limfociti. Nalaz punktata koštane srži je infiltracija koštane srži slabo diferenciranim tumorskim stanica-

ma, te u obzir dolazi mikrocelularni karcinom pluća ili neuroblastom.

U ponavljanim je nalazima stalno visoka vrijednost MB-CPK, bez dinamike u EKG-u i normalnih vrijednosti troponina I kojima se isključi akutni koronarni incident. U ostalim laboratorijskim nalazima su pokazatelji lezije jetre, azotemija i trombocitopenija. Daljnjom obradom nađu se hepatomegalija i obostrani pleuralni izljevi. Slijedi pogoršanje jetrene, bubrežne funkcije, pogoršanje trombocitopenije i progresivan tijek kliničkog propadanja. Razvija se poremećaj svijesti do kome koja brzo završava egzitusom. Brz klinički tijek bolesti nije omogućio provođenje svih predviđenih dijagnostičkih postupaka.

Obdukcijom se nađe mikrocelularni karcinom pluća lijevo koji je metastazirao u medijastinalne limfne čvorove, jetru i lijevi bubrež, uznapredovala difuzna ateroskleroza, dekompenzirano aterosklerotsko srce, hipertrofično i dilatirano cijelo srce, fragmentacija i fibroza miokarda, akutni edem mozga i pluća, hidroperikard, rezidualni lijevostrani pleuralni izljev uz kronične fibrozne adhezivne promjene, nekroza trupa gušterače, mukozne erozije u želucu i stanje poslije frakture desne klavikule.

## RASPRAVA

Bolesnicima s akutnom boli u prsima gotovo se rutinski određuje CPK i MB-CPK. Postoje tri glavna testa za analizu izoenzima CPK. To su elektroforeza, kromatografija i imunokemijska metoda. Elektroforeza je najspecifičnija metoda za utvrđivanje izoenzima, ali najjednostavnija i najčešće primijenjena jest metoda imunoinhibicije. U testu se koriste anti M-CPK specifična poliklonska protutijela koja inhibiraju M-CPK u MM-CPK i u MB-CPK tako da se mjeri preostala katalitička aktivnost B-CPK koja predstavlja 50% ukupne MB-CPK aktivnosti. Prema tome, MB-CPK u pravilu je jednak dvostrukoj vrijednosti B-CPK (14). Ova metoda, koja se ponajviše primijenjuje u kliničkim laboratorijima za detekciju MB-CPK, podrazumijeva nepostojanje izoenzima BB-CPK i makro-CPK u testiranom serumu. Stoga će ona uvijek pokazati povišenu vrijednost MB-CPK (iako nema nekroze miokarda) ukoliko su u plazmi prisutni BB-CPK i/ili makro-CPK, bez obzira na uzrok (15,16).

S obzirom na postojeće objavljene radove pretpostavljamo da je i u našeg bolesnika s potvrđenim mikrocelularnim karcinomom pluća ponavljano visoka laboratorijska vrijednost MB-CPK bila

posljedica prisutnosti BB-CPK ili makro-CPK koji su interferirali u testu imunoinhibicije i dali lažno visoku vrijednost MB-CPK. Klinički laboratorij u našoj ustanovi metodom imunoinhibicije Vitros CKMB Slides određuje MB-CPK, a elektroforeza CPK nije dostupna u našem kliničkom laboratoriju te nije ni učinjena.

Na primjeru našeg bolesnika s malignom bolešću pluća, čija je klinička slika imitirala kliničku sliku srčanog infarkta, željeli smo ukazati na relativnu vrijednost izoliranog patološkog laboratorijskog nalaza, te na to kako poznavanje metode izvođenja laboratorijske pretrage značajno pomaže u interpretaciji nalaza. Ukoliko se kliničkom slikom, EKG promjenama i urednim vrijednostima troponina isključi akutni srčani infarkt, u slučaju ponavljano nalaza izrazito visokih vrijednosti MB-CPK, diferencijalno-dijagnostički treba pomišljati na druge razloge porasta izoenzima CPK i moguću malignu bolest, ponajprije na mikrocelularni karcinom pluća.

#### LITERATURA

1. Mihатов Š, Šmalcelj A, ur. Kardiovaskularni sustav. U: Božidar Vrhovac, i suradnici. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. str. 589-612.
2. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000;342:1187-95.
3. Puleo PR, Guadagno PA, Roberts R. Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay of subforms of creatine kinase-MB. *Circulation* 1990;82:759-64.
4. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clin Proc* 1993;68:349-54.
5. Lee BI, Bach PM, Horton JD, Hickey TM, Davis WA. Elevated CK-MB and CK-BB in serum and tumor homogenate of a patient with lung cancer. *Clin Cardiol* 1985;8(4):233-6.
6. Kaye FJ, McBride OW, Battey JF, Gazdar AF, Sausville EA. Human creatine kinase-B complementary DNA. Nucleotide sequence, gene expression in lung cancer, and chromosomal assignment to two distinct loci. *J Clin Invest*. 1987;79(5):1412-20.
7. Wang HC, Lu JY, Ting YM. Elevated serum CK-MB and CK-BB isoenzymes in a patient with small cell lung cancer: a case report. *Chin Med J* 1995;55:270-3.
8. Rosa-Jimenez F, Gasso de Campos M, Camacho Reina MV, Vazquez de Castroviejo E, Hernandez Burruezo JJ, Pousibet Sanfeliu H. Macro creatine kinase type 1 as a cause of increase of CK-MB isoenzyme. Apropos of 7 cases. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:166-72.
9. Shu-Jung Tsai, Tsang-En Wang, Shee-Chan Lin, Chi-In Lo, Ching-I Lo, Chi-Yuan Tseng. Extremely high CK-MB levels exceeding total CK levels in a patient with chest pain. *J Intern Med Taiwan* 2003;14:243-7.
10. Stein BS, Dalal FR. Creatine kinase isoenzymes and prostatic carcinoma: metastatic disease or acute myocardial infarction. *J Urol* 1984;132:142-3.
11. Arenas J, Bornstein B, Mayor JJ, Santos I, Levia O, Martinez A. Macro creatine kinase type 2 in a patient with prostatic carcinoma. *Clin Chim Acta* 1991;200:53-6.
12. Jap TS, WU QC, Ho DM, Chiang H. Spuriously high CK-MB isoenzyme activity mimicking acute myocardial infarction in a patient with adenocarcinoma of the rectum. *Chin Med J (Taipei)* 2000;63:413-7.
13. Stefan Agewall. Increases of creatine kinase MB and cardiac troponin T in serum of a patient with uterine leiomyosarcoma. *Clin Chem* 2000;46:2016-7.
14. Mattenheimer H. CK-MB methods and clinical significance. *Proceedings of the CK-MB Symposium, Philadelphia, 1981*;51-9.
15. Wu AH, Bowers GN, Jr. Evaluation and comparison of immunoinhibition and immunoprecipitation methods for differentiating MB from BB and macro forms of creatine kinase isoenzymes in patients and healthy individuals. *Clin Chem* 1982;28(10):2017-21.
16. Loshon CA, McComb RB, Bowers GN. Immunoprecipitation and electrophoresis used to demonstrate and evaluate interference by CK-BB and atypical-CK's with CK-MB determinations by immunoinhibition. *Clin Chem* 1984;30:167-8.

## IMITATION OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH LUNG CARCINOMA

Marijana Knežević Praveček, Marica Jandrić-Balen, Blaženka Miškić and Pejo Samardžić  
Department of Internal Diseases, General Hospital "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod

### ABSTRACT

A 68-year-old man with known coronary artery disease risk factors was admitted to hospital because of acute chest pain, and acute myocardial infarction was initially suspected. Laboratory data showed elevated creatine kinase of MB type values that greatly exceeded the total creatine kinase activity. ECG and Troponin I value were normal. In other laboratory findings there were indicators of liver insufficiency, as well as the presence of azoemia and thrombocytopenia. Repeated laboratory tests showed constantly elevated CK-MB value, without significant ECG findings, and with normal Troponin I values.

During the hospitalization, rapid physical deterioration, along with worsening of liver and renal function, as well as thrombocytopenia was noted. The patient soon entered into coma, and died. Microcellular carcinoma of the lungs was diagnosed during autopsy. Elevated CK-MB value was mostly likely due to presence of CK-BB or macro CK in the plasma. These forms of enzyme interfere with the immunoinhibition methods normally used in laboratories to measure CK-MB and they are reason for false positive increase of CK-MB. It is important to be aware of different causes of CK isoenzyme elevation. When the patient's condition is not compatible with myocardial infarction, malignancy must be considered.

**Key words:** imitation of clinical manifestations, lung carcinoma, myocardial infarction