

ELEVAÇÃO DA ISOENZIMA MB DA CREATINAQUINASE FORA DE UM CONTEXTO DE ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO

J. E. FONSECA, LISETTE CALADO, M^a JOSÉ METRASS
Serviço de Medicina IV. Hospital de Santa Maria, Lisboa.

RESUMO

A elevação sérica da isoenzima MB da creatinaquinase é um teste muito útil para o diagnóstico do enfarte agudo do miocárdio. No entanto existem várias situações de falsa positividade que estão escassamente revistas na literatura médica. Apresentamos um caso de carcinoma da próstata com um síndrome de hiperprodução da isoenzima BB da creatinaquinase. A utilização do método da imunoinibição causa neste tipo de situação uma medição falsamente elevada da creatinaquinase MB, que no contexto clínico do doente colocou a hipótese diagnóstica de enfarte agudo do miocárdio. Discutimos o diagnóstico do doente, os métodos laboratoriais de doseamento da creatinaquinase e da isoenzima MB e as limitações técnicas do método que justificam a falsa positividade.

SUMMARY

Increased Serum Level of MB Isoenzyme of Creatin Kinase out of the Context of Acute Myocardial Infarction

The increased serum level of the MB isoenzyme of creatine kinase is a very useful test for the diagnosis of acute myocardial infarction. However, there are several situations of false positives for this test that are scarcely mentioned in the standard medical references. We report a case of prostate carcinoma with a high serum creatine kinase BB fraction. The immunoinhibition method may cause a false increase in creatine kinase MB in this situation, which in the case presented suggested the diagnosis of myocardial infarction. We discuss patient diagnosis, laboratory methods for the determination of creatine kinase and the technical reasons for the false positives.

INTRODUÇÃO

A determinação sérica da isoenzima MB da creatinaquinase é um teste laboratorial efectuado com enorme frequência, tendo uma importância decisiva no diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio. Embora seja bem conhecido na prática médica o aparecimento de falsos positivos e mesmo determinações da isoenzima MB que excede em mais de 100% a actividade enzimática da creatinaquinase total, o seu esclarecimento etiológico é dificultado pelo carácter técnico do problema e pela raridade de referências bibliográficas sobre este tema.^{1,2}

As causas de elevação sérica da creatinaquinase MB sem existência de enfarte agudo do miocárdio são numerosas, embora a maioria cause essencialmente elevação da creatinaquinase total, sendo raros os casos em que existem grandes elevações da isoenzima MB. Excluindo os falsos positivos associados a outras patologias cardíacas (cirurgias, traumas, choque, doenças inflamatórias, angina instável) e a patologias musculares esqueléticas (distrofias, miopatias, polimiosite, dermatomiosite, delirium tremens, rabdomiólise, trauma), as restantes causas são de etiologia sistémica e menos

frequentes. As lesões do sistema nervoso central (neoplasias primitivas ou metástases, traumatismos e acidentes vasculares cerebrais), o alcoolismo crónico e o hipotiroidismo são sem dúvida as causas mais clássicas, mas outras situações como a hipertermia maligna, o síndrome de Reye, a acromegalia, a bronquite crónica, a insuficiência renal, a febre tifóide e intoxicações pelo monóxido de carbono e solventes devem ser consideradas³. No entanto, a causa sistémica que nos parece mais interessante pelo seu potencial valor auxiliar de diagnóstico e de prognóstico relaciona-se com a produção da isoenzima BB por células tumorais malignas⁴.

Apresentamos um caso clínico em que a elevação sérica da creatinaquinase MB colocou a hipótese diagnóstica inicial de enfarte agudo do miocárdio. Após exclusão desta patologia demonstrou-se que esta alteração laboratorial foi na realidade devida à hiperprodução da isoenzima BB associada a uma neoplasia prostática.

CASO CLÍNICO

C.C., 87 anos, sexo masculino, natural de Lisboa, residente em Lisboa, reformado, internado no Hospital de Santa Maria por apresentar melenas e anemia. Aparentemente sem sintomas significativos até cerca de dois meses antes do internamento, altura em que refere início de emagrecimento (não quantificado), astenia e anorexia. Nos quinze dias que precederam o internamento descreve múltiplos episódios compatíveis com melenas. Antecedentes pessoais e familiares não relevantes.

O exame objectivo revelava um doente muito emagrecido, com palidez acentuada da pele e mucosas. Tensão arterial sistólica 130 mmHg e diastólica 70 mmHg. Pulso radial 100 ciclos por minuto. Auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações valorizáveis. A entubação nasogástrica não revelou conteúdo hemático. Restante exame objectivo normal para o sexo e idade do doente.

Os exames laboratoriais iniciais revelaram uma anemia normocítica normocrómica (Hemoglobina - 5,5 g/dl; Volume Globular Médio - 88,8 fl; Hemoglobina Globular Média - 29,2 pg), elevação muito acentuada da velocidade de sedimentação (111 mm, 1ª hora), elevação do fibrinogénio (981 mg/dl), prolongamento do tempo de protrombina (15/11 s) e do tempo de tromboplastina parcial activado (50/26 s), produtos de degradação da fibrina positivos. Existia ainda elevação da fosfatase alcalina (1010 UI/l), sem elevação concomitante da gamaglutamiltranspeptidase ou da bilirrubina. Particularmente preocupante para o prognóstico a curto prazo e para as atitudes diagnósticas e terapêuticas face a este doente foi o perfil enzimático compatível com enfarte agudo do

miocárdio (transaminase glutâmico oxalacética-40 U/l; desidrogenase láctea - 848 U/l; creatinaquinase - 475 U/l com fracção MB - 680 U/l). Os restantes parâmetros analíticos encontravam-se dentro da normalidade.

Apesar de semiologicamente não existir evidência de isquémia coronária aguda foi adiada a endoscopia alta até esclarecimento do quadro clínico. O electrocardiograma seriado não apresentava alterações sugestivas de isquémia aguda e a avaliação em dias sucessivos da enzimologia revelou um padrão sobreponível ao anterior, não existindo, por isso, um quadro compatível com enfarte agudo do miocárdio. Fica, no entanto, por explicar o motivo desta elevação sustentada da creatinaquinase e, particularmente, o efeito paradoxal de uma fracção MB aparentemente superior à creatinaquinase total.

Após a exclusão da situação cardiológica que contraindicaria a endoscopia alta, este exame foi realizado tendo mostrado uma formação polipóide de +/- 1 cm, sangrando ao toque, na região cárdica, e um espessamento de aspecto polipóide da mucosa pilórica. A biópsia destas duas lesões evidenciou uma mucosa gástrica com hiperplasia faveolar, criptas quísticas, glândulas ramificadas, feixes de muscular da mucosa e fibrose da lamina própria, com ligeiro infiltrado inflamatório por mono e polimorfonucleados, reconhecendo-se alguns agregados linfóides e depósitos de hemossiderina. Estes aspectos foram interpretados como pólipos hiperplásicos.

A ecografia abdominal e pélvica demonstrou a presença de adenopatias junto ao hilo hepático (9 a 14 mm), um quisto simples do rim esquerdo (5 cm) e uma próstata heterogénea, com calcificações, mas com limites bem definidos. Restantes estruturas anatómicas sem alterações significativas.

Os marcadores tumorais entretanto disponíveis foram cruciais no esclarecimento da situação: antigénio prostático específico - 540 ng/ml (normal 0-4) e fosfatase ácida prostática - 53 ng/ml (normal 0-5); restantes marcadores tumorais dentro dos valores normais.

Face ao quadro clínico até agora exposto é muito sugestiva a hipótese diagnóstica de neoplasia da próstata com provável metastização óssea. Para confirmação diagnóstica e estadiamento foi fundamental o pedido de TAC abdominal, radiografia do esqueleto, cintigrafia óssea e biópsia transrectal.

A TAC abdominal confirmou os aspectos já observados na ecografia abdominal. A radiografia do esqueleto e a cintigrafia óssea foram compatíveis com disseminação óssea metastática. A biópsia transrectal não foi realizada devido às alterações graves da coagulação existentes

neste doente.

O diagnóstico final foi equacionado nos seguintes parâmetros:

1 - Neoplasia da próstata com metastização óssea (estadio D2 de Whitmore); 2 - Síndrome paraneoplásico de coagulação intravascular disseminada; 3 - Pólipo hiperplásico gástrico sangrante. Conforme será demonstrado na discussão poder-se-á acrescentar um quarto tópico correspondente a um síndrome paraneoplásico de hiperprodução da fracção BB da creatinaquinase.

O doente foi orientado para a consulta de oncologia urológica do Hospital de Santa Maria para eventual terapêutica antiandrogénea. Manteve concomitantemente omeprazole 20 mg/d PO. O doente faleceu alguns meses depois do diagnóstico no decurso de uma infecção respiratória.

DISCUSSÃO

Parece-nos interessante destacar o aspecto curioso deste caso em que uma hemorragia digestiva alta acaba por revelar uma neoplasia da próstata. Este fenómeno é no fundo o reflexo do carácter iminentemente silencioso e com pouca tradução imageológica da neoplasia prostática, traduzindo-se por vezes, apenas por uma elevação do antígeno prostático específico e por heterogeneidade ecográfica da próstata.⁵ A importância deste marcador tumoral reflecte-se bem no dramático aumento dos diagnósticos de neoplasia da próstata nos últimos anos⁶. Este teste não só aumentou a sensibilidade da detecção desta doença como forneceu elementos importantes para o estadiamento⁷, parecendo já razoavelmente seguro afirmar que valores de antígeno prostático específico superiores a 20 ng/ml implicam doença metastática óssea⁸, valor largamente excedido neste caso clínico.

No entanto, o que nos parece mais relevante discutir neste doente é a origem da manutenção de uma creatinaquinase sérica elevada associada a uma fracção MB paradoxalmente mais elevada do que a creatinaquinase total. Para o esclarecimento deste fenómeno é necessário rever resumidamente algumas peculiaridades bioquímicas desta enzima. A creatinaquinase (CK) sérica provem do *turnover* tecidual, constituindo o somatório de três isoenzimas: CK-MM, com origem no músculo esquelético; CK-MB, com origem no músculo cardíaco; CK-BB, com origem no cérebro. Existe um predomínio claro da CK-MM, secundário à maior massa muscular esquelética, mas também devido à incapacidade da CK-BB atravessar a barreira hematoencefálica e às semi-vidas séricas mais curtas da CK-MB e CK-BB. O doseamento da

actividade da CK é realizado pelo método da CK NAC-activada que se baseia na reacção da creatina fosfato com a adenosina difosfato, que origina creatina e adenosina trifosfato, sob o efeito enzimático da CK. (No Hospital de Santa Maria o método é realizado pelo BM/Hitachi System 717, Boehringer Mannheim Automated Analysis)⁹. O doseamento sérico da isoenzima CK-MB é realizado pelo método da imunoinibição (Figura 1) e depende da neutralização prévia através de um anticorpo específico das moléculas M das fracções circulantes (MM e MB). Após este passo é doseado a

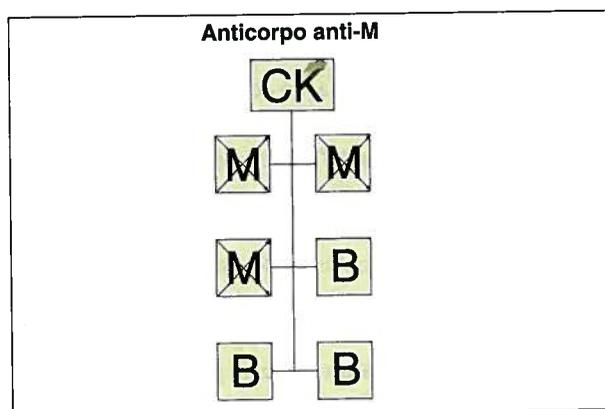


Fig. 1 - Método de doseamento da isoenzima creatinaquinase por imunoinibição.

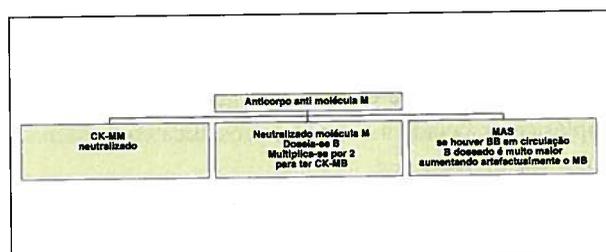


Fig. 2 - Elevação artefactual da creatinaquinase MB.

actividade da CK-B circulante (BB e MB) através do método da CK NAC-activada (CK-MB NAC-activada)¹⁰. Partindo do princípio que não existe CK-BB em circulação toda a molécula B doseada é atribuída à isoenzima CK-MB. A actividade da CK-B remanescente determinada corresponde a metade da CK-MB, por isso, para se obter a actividade total deste número o valor obtido é multiplicado por dois (na realidade nos métodos de quantificação automática este cálculo é introduzido no factor de calibração do aparelho que é no sistema já referenciado de cerca de 7000 por cada unidade/litro na determinação da CK e de cerca de 12000 por cada unidade/litro no caso da CK-MB, em condições de igual volume de reagente e amostra). Mas, se houver CK-BB em circulação a molécula B doseada é em maior quanti-

dade, aumentando falsamente, através do cálculo citado, a isoenzima CK-MB. Em particular, em doentes idosos e desnutridos este valor de CK-MB pode mesmo ser superior ao CK total, devido a um reduzido contributo da isoenzima CK-MM.¹¹ O achado laboratorial no caso clínico por nós exposto fica assim explicado por uma falsa determinação de CK-MB (elevação da CK-MB acima do CK total) secundária a um síndrome de hiperprodução de CK-BB.

A elevação sérica da isoenzima CK-BB tem estado implicada em várias situações neoplásicas. Com particular interesse salienta-se a sua correlação com a resposta à terapêutica e com a sobrevivência no tumor da pequenas células do pulmão.¹² Existe aumento sérico do CK-BB, sempre com uma conotação de mau prognóstico, em várias outras neoplasias, como por exemplo nos tumores do sistema nervoso central¹³, metástases no sistema nervoso central¹⁴ e tumores de células gigantes do osso¹⁵. Curiosamente os níveis séricos mais elevados de CK-BB têm sido atribuídos a neoplasias do estômago e os níveis tecidulares mais elevados a neoplasias da próstata¹⁶ (recordamos que no caso clínico apresentado o doente tinha, além da neoplasia prostática, pólipos hiperplásicos exuberantes no estômago, aparentemente benignos). A elevação do CK-BB sérico nos tumores prostáticos poderá ser útil para a monitorização e despiste de metástases.¹⁷ Conforme já sugerido no diagnóstico final a hiperprodução de CK-BB verificada no doente estudado parece ser claramente enquadrável num síndrome paraneoplásico associado a neoplasia prostática com extensa metastização óssea.

Em resumo, o CK-BB sérico surge elevado em diversas neoplasias sendo geralmente um marcador de mau prognóstico e de metastização. No entanto, actualmente, é principalmente um factor indutor de erro laboratorial, salientando-se a importância de uma valorização adequada dos dados clínicos e uma adequada correlação com os dados laboratoriais de forma a prevenir falsos diagnósticos.^{1,2}

BIBLIOGRAFIA

- 1 DICKEY W, CARSON CA, ANDREWS WJ et al: Apparent elevation of serum CK-MB not due to acute myocardial infarction. *Br J Clin Pract* 46: 149-150, 1992
- 2 MARTINEZ-COMPADRE GJ, ORTEGA B, RUEDA-GUTIERREZ M: Can a prostatic adenocarcinoma simulate an acute myocardial infarction? *Med Clin Barc* 99: 538-540, 1992
- 3 LOTT JA, WOLF PL: Creatine kinase. *In* *Clinical Enzymology: A case-oriented approach*. New York, Field, Rich and Associates, 1986, p 149.
- 4 GAZDAR AF, ZWEIG MH, CARNEY DN et al: Levels of creatine kinase and its BB isoenzyme in lung cancer specimens and cultures. *Cancer Res* 41:2773-2777, 1981
- 5 STORMONT TJ, FARROW GM, MYERS RP et al: Clinical stage B0 or T1c prostate cancer: nonpalpable disease identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 41:3-8, 1993
- 6 Cancer statistics 1994. *CA Cancer J Clin* 44: 7-26, 1994
- 7 PARTIN AW, YOO J, CARTER HB et al: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 150:110-114, 1993
- 8 OESTERLING JE, MARTIN SK, BERGSTRALH EJ et al: The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 269: 57-60, 1993
- 9 SZASZ G, GRUBER W, BERNT E. *Clin Chem* 22: 650, 1976
- 10 STEIN W. *MED WELT* 36: 572, 1985
- 11 LOTT JA, STANG JM: Differential diagnosis of patients with abnormal serum creatine kinase isoenzymes. *Clinics in Laboratory Medicine* 9: 627-642, 1989
- 12 JAQUES G, BEPLER G, HOLLE R et al: Prognostic value of pre-treatment carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and creatine kinase BB levels in sera of patients with small cell lung cancer. *Cancer* 6: 125-134, 1988
- 13 SCHWARTZ JG, BAZAN C, GAGE CL et al: Serum creatine kinase isoenzyme BB is a poor index to the size of various brain lesions. *Clin Chem* 35: 651-654, 1989
- 14 BACH F, BACH FW, PEDERSEN AG et al: Creatine kinase BB in the cerebrospinal fluid as a marker of CNS metastases and leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 1703-1709, 1989
- 15 FUKODA J, YAGISHITA S, YAMAOKA K et al: Creatine kinase isoenzyme BB increased in serum and tumor tissue of patients with giant cell tumor of bone. *Clin Chem* 40: 2064-2065, 1994
- 16 ROGULJIC A, SAFWAN T, SEPAROVIC V: Creatine kinase BB activity in malignant tumors and in sera from patients with malignant diseases. *Tumori* 75: 537-541, 1989
- 17 SCARAZATTI E, LINO S, MARTINOLI F et al: Isoenzymes of creatine kinase and prostate specific antigen in the monitoring of prostatic carcinoma. *Boll Soc Ital Biol Sper* 66: 581-585, 1990