

## ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΑΝΙΟΥΣΗΣ ΑΟΡΤΗΣ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΤΡΟΧΙΑ ΝΕΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Δ. ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ

**Π**ρώτη προσέγγιση παραδοσιακά στην αναγνώριση της παθολογίας της ανιούσης αορτής και κατέπекταση ενδεχόμενης παθολογίας και της υπολοίπου θωρακικής αορτής στην καρδιολογική πράξη συνιστά η αξιολόγηση του εύρους της. Αν και θεωρείται απλή και άμεση η καταγραφή των μετρήσεων, φαίνεται ότι τελικά χρειάζεται περισσότερη συστηματοποίηση από την ήδη εφαρμοζόμενη.

Παράλληλα έχουν προκύψει νέες απόψεις για ενδεχόμενα γενετικά υποστρώματα πέραν των παραδοσιακών αναφερομένων.

Μετα περίπου 13 έτη από την έκδοση των πρώτων κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (2001) που αφορούσαν την παθολογία της αορτής και που στόχευαν κυρίως στα οξέα ορτικά σύνδρομα και την καινοφανή ταξινόμηση των, εξεδόθησαν οι δεύτερες (2014).

Παράλληλα έχει προκύψει τα τελευταία 5 έτη και μια σειρά εξαιρετών δημοσιεύσεων σε συναφή θέματα που διευκόλυναν τη διασαφήνιση ανοικτών ερωτημάτων περί την παθολογία της αορτής.

### Ποιό πρέπει να είναι το αποδεκτό εύρος της ανιούσης θωρακικής αορτής:

Η ανατομία της ανιούσης αορτής (σχήμα και μέγεθος) καθορίζεται τόσο από ανθρωπομετρικές, δημογραφικές όσο και γενετικές συνιστώσες.

Λόγω των ιδιαιτεροτήτων στην φαινοτυπική έκφραση της ανιούσης αορτής και δεδομένης της συσχέτισης αυτής με τα προγνωστικώς κρίσιμα οξέα σύνδρομα, έχει υπάρξει ιδιαίτερο ενδιαφέρον την τελευταία δεκαετία στον επαναπροσδιορισμό του αποδεκτού εύρους και διακυμάνσεως της ανιούσης αορτής.

Κατά τα τελευταία έτη έχει υπάρξει συστηματική σύσταση αναλογικοποίησης των διαστάσεων της ανιούσης αορτής τόσο με βάση την σωματική επιφάνεια όσο και με την ηλικία με δημοσίευση δεδομένων τόσο από την Ευρωπαϊκή όσο και την Αμερικανική καρδιολογική εταιρεία.

Και στις δύο πλευρές του Ατλαντικού επισημαί-

νεται η ανάγκη αναλογικοποίησης των διενεργούμενων μετρήσεων τόσο στα σωματομετρικά δεδομένα όσο και με βάση την ηλικία.

Είναι χαρακτηριστικό το παράδειγμα του νέου ηλικίας 20 ετών με μέση σωματική επιφάνεια όπου με μέση ενδεικτική τιμή 27mm είναι αποδεκτό εύρος ανιούσης αορτής έως το πολύ 34 mm, ενώ αντίστοιχα σε άνδρα ηλικίας 80 ετών με προβλεπόμενη μέση τιμή 37 mm, εύρος έως και 44 mm θεωρείται αποδεκτό.

Η χρήση του όρου ανεύρυσμα πρέπει να εφαρμόζεται οσάκις το μετρούμενο εύρος υπερβαίνει κατά 50% την μέγιστη αναλογούσα τιμή, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις διατάσεως είναι δόκιμος ο όρος εκτασία.

Ενδεικτικά όρια ανευρυσματικής διατάσεως είναι κατά ηλικία τα ακόλουθα στον ανδρικό πληθυσμό με μέση σωματική επιφάνεια:

1. 20 ετών 40mm
2. 40 ετών 45mm
3. 60 ετών 50mm
4. 80 ετών 55mm

### Ειδική πρόνοια πρέπει να λαμβάνεται στον τρόπο μέτρησης των διαστάσεων της αορτής.

Είναι κρίσιμη τόσο η διατήρηση της καθετότητας κατά την μέτρηση ως προς τις καμπυλότητες του αορτικού τοιχώματος (καθετότητες στις νοτιές εφαιπόμενες του τοιχώματος), όσο και η μέριμνα της συμπερίληψης του πάχους του αορτικού τοιχώματος στην αναφερόμενη μέτρηση.

Το πάχος του αορτικού τοιχώματος δυνατόν να προσθέτει από 2-4mm στην μέτρηση, ενώ η αποκλίνοσα καθετότητα να προσθέτει και να αυξάνει πλασματικά τη διάμετρο κατά το συνημίτονο της γωνίας απόκλισης.

Οι ιδιαιτερότητες αυτές είναι κρίσιμες τόσο για την απόλυτη τιμή της μέτρησης όσο και για την αξιολόγηση ενδεχόμενης προοδευτικής αυξήσεως στον ίδιο επανεξεταζόμενο.

Μάλιστα η αναφορά στις κατευθυντήριες οδηγίες ως κρίσιμη στάθμη μεταβολής ανα έτος προς

απόφαση επεμβάσεως τα 3mm, καθιστά αποφασιστικής σημασίας την ενδεδειχμένη διαδικασία μετρήσεως.

Η ακρίβεια των διενεργούμενων μετρήσεων είναι πανομοιότυπη με όλους τους απεικονιστικούς τρόπους (αξονική – μαγνητική τομογραφία-διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία) εφόσον έχουν διατηρηθεί οι πρέπουσες συμβάσεις στην καταγραφή και ανάλυση.

Μετά την αρχική διαπίστωση παθολογικής ανατομίας της αορτικής ρίζας και ανιούσης αορτής, κρίνεται αναγκαίο όπως διερευνάται το σύνολο της ανατομίας της θωρακικής αορτής άπαξ είτε με τομογραφία μαγνητική είτε αξονική.

Βάσει των κατευθυντηρίων οδηγιών, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν κατά τις διαδοχικές επανεξετάσεις η επιβάρυνση σε ραδιενεργό ακτινοβολία και κατά συνέπεια να αποφεύγεται η συστηματική επαναξιολόγηση με αξονική τομογραφία.

Η σύσταση φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να καθορίζεται από την ανάγκη διατήρησης ελεγχόμενης αρτηριακής πίεσεως τόσο σε ηρεμία όσο και κατά την κόπωση.

Λόγω της διαπιστώσεως στα 2/3 των οξέων διαχωρισμών της αορτής ως προκλητικών αιτιών την έντονη φυσική καταπόνηση είτε συναισθηματική έξαρση με άμεση συνέργεια κατεχολαμινικής διεγέρσεως, υφίσταται ένδειξη επιλεκτικής κατ'αρχήν χρήσεως β αναστολέων.

Η προσθήκη αναστολέων αγγειοτενσίνης είναι επιθυμητή προς συνεπικουρία αλλά δεν έχει αποδειχθεί σε πρόσφατες μελέτες που αφορούσαν το σύνδρομο Marfan ότι υπερτερούν αυτονόμως σε σχέση με τους β αναστολείς. (άμεση σύγκριση ατενολόλης-λοσαρτάνης)

Όσον αφορά τις τυπικές ενδείξεις παρεμβάσεως, διατηρείται και στις πρόσφατες οδηγίες ο γενικός κανόνας της διατάσεως της ανιούσης αορτής πέραν των 55 mm ως το κρίσιμο όριο για τους πληθυσμούς πλην των εκόντων γενετικά σύνδρομα. Στο σύνδρομο Marfan αναφέρεται ως κρίσιμο όριο τα 50mm, ενώ τιμές >45mm για το σύνδρομο Marfan και >50 mm θεωρούνται ικανές για απόφαση παρεμβάσεως οσάκις υφίστανται συμπαρομαρτούσες παράμετροι όπως:

1. στένωση ισθμού αορτής
2. οικογενειακό ιστορικό διαχωρισμού
3. συστηματική υπέρταση
4. καταγραφόμενη ανά έτος αύξηση της διαμέτρου της αορτής σε οιοδήποτε επίπεδο κατά 3mm,

εφόσον αυτό τεκμηριωθεί με αυστηρό τρόπο και με τουλάχιστον δύο διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους.

Ειδικές περιπτώσεις αποφάσεων δυνατόν να υπάρξουν σε μικρότερες σωματικές επιφάνειες, σε ακραία ηλικιακά φάσματα είτε και εν όψει κυήσεως σε περιπτώσεις συνδρόμου Marfan (απαντά τα ανωτέρω με σχετική ένδειξη IIb βάσει των Ευρωπαϊκών κατευθυντηρίων οδηγιών).

Τα ανωτέρω κριτήρια για χειρουργική αποκατάσταση της ανιούσης αορτής με μόσχευμα, στηρίζονται στην αποδοχή αναμενόμενης και αποδεκτής μέσης περιεχειρηπτικής θνητότητας από 2-3%. Ειδικότερα για ηλικίες μικρότερες από 55 ετών, τόσο η περιεχειρηπτική θνητότητα όσο και η συχνότητα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου θεωρείται επιβεβλημένη να είναι μικρότερη από 1.5%.

Όσον αφορά τις δυσπλαστικές αορτικές βαλβίδες (καταχρηστικά αναφερόμενες ως «δίπτυχες» εν συνόλω, καθ' όσον λιγότερες από 10% των δυσπλαστικών είναι αληθώς δίπτυχες), βάσει των τρεχουσών κατευθυντηρίων Ευρωπαϊκών οδηγιών, έχουν πρόγνωση ίδια με τον γενικό πληθυσμό κατά ηλικιακή αναλογία.

Ειδική μέριμνα αφορά σε περιπτώσεις διαμέτρων >45 mm, όπου και συνίσταται ετήσια απεικονιστική αξιολόγηση.

Ένδειξη χορηγήσεως β αναστολέων με κατηγορία IIb υφίσταται βάσει των Ευρωπαϊκών οδηγιών, επι υπάρξεως διατάσεως της ανιούσης αορτής σε υπόστρωμα δυσπλαστικής αορτικής βαλβίδος.

Ενδεχομένως παρουσία αορτικής ανεπαρκείας μέτριας βαρύτητας να συνιστά επίσης λόγω ετήσιας παρακολούθησεως της ανιούσης αορτής.

Ειδική μνεία αξιολογήσεως της ανιούσης αορτής υφίσταται σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με δυσπλαστική αορτική βαλβίδα.

## Μη συνδρομικές οικογενείς διατάσεις αορτής

Δυστυχώς, ανεξαρτήτως των προτεινομένων ανατομικών ορίων για την πρόληψη του αορτικού διαχωρισμού που έχουν επιλεγεί με βάσει τόσο την επιδημιολογία των οξέων αορτικών συνδρόμων αλλά και τις μελετημένες μηχανικές αντοχές – όρια θραύσεως του αορτικού τοιχώματος σε πειραματικές συνθήκες, ικανό ποσοστό των επισυμβαίνοντων διαχωρισμών (έως και 30%) αφορά ανιούσες αορτές

μεγέθους κατά το σύμβαμα μικροτέρου των 55 mm η ακόμη και των 50 mm.

Ωστόσο, λόγω του σημαντικού αριθμού επιπολαζουσών ανιουσών αρτηρών στον γενικό πληθυσμό με μεγέθη κυμαινόμενα από 45-50 mm, τυχούσα γενικευμένη σύσταση πρώιμου χειρουργικής παρεμβάσεως με μειωμένο όριο κάτω από 50 mm, θα οδηγούσε κατ'αναλογία σε μεγάλο απόλυτο αριθμό περιεχειρηπτικών συμβαμάτων (θανάτων και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων) ακόμη και με θεωρούμενες ιδανικά χαμηλές τιμές αυτών (αμφότερα <2%).

Αποτελεί αντικείμενο ειδικού ενδιαφέροντος η σχετικά πρόσφατη διαπίστωση γενετικού υποστρώματος σε υποομάδα διατάσεων ανιούσης αρτηρίας με οικογενή επίπτωση χωρίς αυτό να συνδέεται με τα γνωστά γενετικά σύνδρομα (π.χ. Marfan που συνιστά το 5% του συνόλου των διατάσεων της ανιούσης αρτηρίας).

Η οικογενής επίπτωση είναι δυνατόν να έχει διπεραστικότητα σε υψηλά ποσοστά (τουλάχιστον 20% των συγγενών πρώτου βαθμού).

Είναι ενδιαφέρον ότι η θέση του αρτηριακού συνδέσμου καθορίζει δυο υποομάδες κληρονομούμενου αρτηριακού φαινότυπου (οικογενώς ομοειδής διάταση πριν είτε μετά τον αρτηριακό σύνδεσμο).

Ανθρωπολογικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά ερμηνεύουν διακύμανση έως το πολύ 25-30% της μεταβλητότητας των διαστάσεων της αρτηρίας στον φυσιολογικό γενικό πληθυσμό, ενώ το μεγαλύτερο υπόλοιπο διαφαίνεται ότι προσδιορίζεται από γενετικούς παράγοντες.

Στις περιπτώσεις των οικογενών (μη συνδρομικών) αρτηριακών ανευρυσμάτων, ο ρυθμός εξελισσόμενης διατάσεως είναι πλέον ταχύς σε σχέση ακόμη και με το γενετικό σύνδρομο Marfan (2 mm εναντι 0.5-1 mm/έτος αντιστοίχως), ωστόσο υστερεί ευτυχώς σε σχέση με καταστροφικά γενετικά σύνδρομα όπως το Loëys-Dietz (10 mm/έτος με μέση ηλικία θανάτου τα 25 έτη).

Οι περιπτώσεις των οικογενών (μη συνδρομικών) αρτηριακών ανευρυσμάτων δυνατόν να συσχετίζονται με δυσπλαστική αρτηρική βαλβίδα είτε και βατό αρτηριακό πόρο και χαρακτηρίζονται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις του μέσου χιτώνος της αρτηρίας (κυστική νέκρωση).

Η μετάδοση χαρακτηρίζεται από αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα με ευρεία κλινική ποικιλότητα (ειδικά στις γυναίκες).

Μεταλλάξεις ανευρυσκόμενες στις συνδρομικές

μορφές ανευρυσμάτων αρτηρίας (FBN1, TGFB1, TGFB2), σπανίως ανευρίσκονται στις περιπτώσεις των οικογενών (μη συνδρομικών) αρτηριακών ανευρυσμάτων όπου έχουν ταυτοποιηθεί οι ακόλουθες διακριτές μεταλλάξεις:

1. MYH11: μυοσίνη βαριάς αλύσεως παραγομένη σε λείες μυϊκές ίνες-συσχέτιση με βατό αρτηριακό πόρο.
2. ACTA2: ειδική α-ακτίνη των λείων μυϊκών ινών-συσχέτιση με στεφανιαία νόσο-αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.
3. MYLK: κινάση της μυοσίνης ελαφράς αλύσεως-συσχέτιση με διαχωρισμό με ελάχιστη είτε καθόλου διάταση της αρτηρίας.
4. TGFB2: τύπος 2 β παράγοντα ιστικής ανάπτυξης TGF-συσχέτιση με σκελετικά-δερματικά στίγματα ανάλογα Marfan.
5. PRKG1: κινάση εξηρητημένη από cGMP για την χάλαση των λείων μυϊκών ινών-συσχέτιση με διαχωρισμό σε νεαρή ηλικία.

Συνέπεια των ανωτέρω καθίσταται επιβεβλημένη η γενετική αξιολόγηση σε υπόστρωμα αρτηρικής παθολογίας (διάτασης αρτηρίας) στις ακόλουθες περιπτώσεις και με την αντίστοιχη μεθοδολογία βάσει των τρεχουσών κατευθυντηρίων Ευρωπαϊκών οδηγιών:

1. Έλεγχος απεικονιστικός της θωρακικής αρτηρίας σε συγγενείς πρώτου βαθμού (γονείς-τέκνα)-ένδειξη κατευθυντηρίων οδηγιών ESC: I
2. Επι ταυτοποιήσεως οικογενούς μορφής είτε υψηλής υπόνοιας γενετική ανάλυση (ένδειξη I)
3. Λόγω σημαντικής ηλικιακής μεταβλητότητας στην έναρξη της διατάσεως της αρτηρίας, επανέλεγχος ανά 5 ετία σε κατ'αρχήν «φυσιολογικά» μέλη οικογενειών με διάταση (ένδειξη I)
4. Σε διαπιστωμένη οικογενή μη συνδρομική διάταση αρτηρίας είναι επιβεβλημένος ο έλεγχος των εγκεφαλικών αρτηριών (ένδειξη IIa)

Είναι κατανοητό από τα παρατεθέντα ότι επαναπροσδιορίζεται το κλινικό φάσμα της αρτηρικής παθολογίας τόσο με την αξιοποίηση των απεικονιστικών τεχνικών όσο και με την γενετική ανάλυση.

Είναι προφανές ότι διανοίγονται νέοι ορίζοντες στη συστηματική διαχείριση του προβλήματος της παθολογίας της ανιούσης αρτηρίας που ενδεχομένως να συμβάλει στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των καταστρεπτικών αποτελεσμάτων των οξέων αρτηριακών συνδρόμων και ειδικότερα του διαχωρισμού της ανιούσης αρτηρίας που συνεχίζει και διατηρεί δυστυχώς διεθνώς σταθερά υψηλή περιεχειρηπτική

θνησιμότητα (25-30%) πέραν της ήδη σταθερά υψηλής προνοσοκομειακής.

## Βιβλιογραφία

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873-926.
2. Rodríguez-Palomares JF1, Teixidó-Tura G1, Galuppo V1, Cuéllar H2, Laynez A1, Gutiérrez L1, González-Alujas MT1, García-Dorado D1, Evangelista A3. Multimodality Assessment of Ascending Aortic Diameters: Comparison of Different Measurement Methods *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Sep;29(9):819-826.
3. Forteza A1, Evangelista A2, Sánchez V3, Teixidó-Tura G2, Sanz P3, Gutiérrez L2, Gracia T3, Centeno J3, Rodríguez-Palomares J2, Ruffilanchas JJ3, Cortina J3, Ferreira-González I4, García-Dorado D2. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2016 Mar 21;37(12):978-85.
4. Goldstein SA1, Evangelista A2, Abbara S3, Arai A4, Asch FM1, Badano LP5, Bolen MA6, Connolly HM7, Cuéllar-Calàbria H2, Czerny M8, Devereux RB9, Erbel RA10, Fattori R11, Isselbacher EM12, Lindsay JM1, McCulloch M13, Michelena HI7, Nienaber CA14, Oh JK7, Pepi M15, Taylor AJ1, Weinsaft JW9, Zamorano JL16, Dietz H17, Eagle K18, Elefteriades J19, Jondeau G20, Rousseau H21, Schepens M22. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Feb;28(2):119-82
5. Saura D1, Dulgheru R2, Caballero L1, Bernard A3, Kou S4, Gonjilashvili N5, Athanassopoulos GD6, Barone D7, Baroni M8, Cardim N9, Hagendorff A10, Hristova K11, Lopez T12, de la Morena G1, Popescu BA13, Penicka M14, Ozyigit T15, Rodrigo Carbonero JD16, Van De Veire N17, Von Bardeleben RS18, Vinereanu D19, Zamorano JL20, Gori AS2, Cosyns B21, Donal E22, Habib G23, Addetia K24, Lang RM24, Badano LP25, Lancellotti P26. Two-dimensional transthoracic echocardiographic normal reference ranges for proximal aorta dimensions: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr 3. pii: jew053.
6. Elefteriades JA1, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 2;55(9):841-57.