

Akcelerovaná ateroskleróza u mladej ženy

MUDr. Katarína Bobocká, PhD.¹, MUDr. Svetlana Bodíková, PhD. MPH¹, MUDr. Ján Tomka, PhD., MHA, h. doc.², MUDr. Terézia Pázmanová¹, prof. MUDr. Peter Pontúch, CSc.¹

¹IV. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

²Klinika cievnej chirurgie Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, Bratislava

Prezentujeme prípad 43-ročnej ženy fajčiarky, ktorá bola ako 37-ročná v roku 2012 hospitalizovaná pre novodiagnostikovanú artériovú hypertenziu (krvný tlak 210/115 mm Hg) a novozistený diabetes mellitus 2. typu. Pri skríningu sekundárnej hypertenzie bola potvrdená kritická stenóza pravej renálnej artérie, ktorá bola následne ošetrená implantáciou stentu. O rok neskôr bola hospitalizovaná pre akútnu ischémiu pravej dolnej končatiny a zistila sa obliterovaná a. poplitea, ktorá bola ošetrená primárne farmakomechanickou trombektómiou a potom vzhľadom na recidívu ischémiu aj dilatáciou tromba stentmi. V roku 2014 bola hospitalizovaná pre kritickú končatinovú ischémiu tentoraz na ľavej dolnej končatine a vzhľadom na kritickú stenózu a. femoralis communis bola indikovaná na angiochirurgické riešenie. Ďalšia hospitalizácia bola v roku 2016 pre symptomatickú ischémiu ľavej hornej končatiny s potrebou stentingu obliterovanej a. subclavia vľavo pri súčasnej oklúzii truncus brachiocephalicus. V roku 2017 bola hospitalizovaná pre čerstvú ischémiu mozgu fronto-parietálne vpravo, zistený reuzáver a. subclavia vľavo zatiaľ bez indikácie ďalšieho operačného, resp. intervenčného riešenia. Napokon v júni 2018 bola opäť hospitalizovaná pre progresiu klaudikácií pravej dolnej končatiny s CTA nálezom kolateralizovanej obliterácie distálnej a. femoralis superficialis a proximálneho úseku a. poplitea vpravo s plánom reintervencie.

Kľúčové slová: sekundárna artériová hypertenzia, stenóza renálnej artérie, periférne artériové ochorenie horných a dolných končatín, karotická ateroskleróza

Accelerated atherosclerosis in young woman

The authors present a case report of a 37-year old woman, smoker, who was at the age 43 years hospitalized for the newly diagnosed arterial hypertension (blood pressure 210/115 mmHg) and type 2 diabetes mellitus. The critical right renal artery stenosis was identified during the secondary hypertension screening and it was treated by renal artery stenting. One year later she was hospitalized for acute right lower limb ischemia and obliterated popliteal artery was found, which was firstly treated with pharmaco-mechanical thrombectomy and then due to recurrence of ischemia by implantation of three stents. In 2014, she was hospitalized for critical limb ischaemia this time on the left lower limb and due to critical stenosis the common femoral artery was scheduled for vascular surgical procedure. The next hospitalization was due to symptomatic ischemia of the left upper limb in 2016 requiring stenting of subclavia artery, with concomitant obliteration of brachiocephalic trunk. In 2017 she was hospitalized for frontal-parietal right brain cerebral ischemia, and the left subclavian artery was re-obliterated, so far without indication of further surgery treatment. Thereafter in 2018, she was hospitalized due to progression of right lower limb claudication with CTA finding of collateralized obliteration of distal superficial femoral artery and proximal popliteal artery and reintervention is planned in near future.

Key words: secondary arterial hypertension, renal artery stenosis, peripheral arterial and carotid artery disease

Vask. med., 2018,10(2-3):104-106

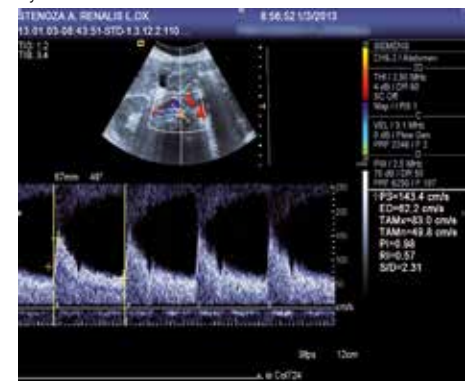
Opis prípadu

43-ročná pacientka, dlhoročná fajčiarka (20 cigariet denne), bola už ako 37-ročná v roku 2012 prijatá na IV. internú kliniku Lekárskej fakulty a Univerzitnej nemocnice v Bratislave pre novozistenú arteriálnu hypertenziu a diabetes mellitus 2. typu. Pri prijatí dominovali vysoké hodnoty krvného tlaku (TK) 210/115 mm Hg na oboch horných končatinách. Napriek gracilnej postave bola prítomná abdominálna obezita (BMI 22 kg/m², obvod pásu 80 cm). Pacientka mala pozitívnu rodinnú anamnézu kardiovaskulárnych ochorení zo strany matky, ktorá zomrela ako 42-ročná po amputácii dolnej končatiny na zlyhanie srdca. Má dve deti, pravidelný cyklus. Nález na EKG a RTG snímke hrudníka bol pri prijatí bez abnormalít, vyšetrením

očného pozadia bola zistená hypertenzická angiopatia s drobnou hemorágiou vpravo. Abdominálnou sonografiou sa zobrazila zmenšená pravá oblička s redukovanou kôrou, farebnou duplexnou sonografiou renálnych artérií sme dokumentovali nízky index rezistencie intrarenálne, predĺžený akceleračný čas, a tým sme vyslovili podozrenie na hemodynamicky závažnú stenózu (obrázok 1).

Vyšetrenie CT angiografiou potvrdilo prítomnosť kritickej stenózy a. renalis vpravo tesne za odstupom z aorty (obrázok 2). Počas hospitalizácie boli zaznamenané vysoké hodnoty TK prislúchajúce 3. stupňu artériovej hypertenzie, potvrdené i 24-hodinovým monitorovaním TK, ktoré preukázalo i nondipping (TS > 150 mm Hg,

Obrázok 1. Farebná duplexná sonografia renálnych artérií



TD > 90 mm Hg). Stav pacientky vyžadoval podávanie 5-kombinácie antihypertenzív.

Pacientku sme konzultovali na intervenčnom pracovisku, kde bola digitálnou subtrakčnou angiografiou (DSA) potvrdená

Obrázok 2. CT angiografické vyšetrenie – kritická stenóza a.renalis vpravo

prítomnosť (post-ostiálnej) trunkálnej stenózy pravej renálnej artérie. Stenóza bola ošetrená endovaskulárne implantáciou stentu (BM – bare-metal). Po intervenčnom výkone sme zaznamenali signifikantný pokles TK s potrebou výraznej redukcie atihypertenzívnej liečby (pokles TS > 30 mm Hg a pokles TD > 15 mm Hg). V auguste 2013 sa ako nový príznak objavili klaudikačné ťažkosti dolných končatín s intervalom 50 m. Pacientka sa taktiež sťažovala na bolesťivú a trpnutie prstov ľavej hornej končatiny. Pri objektívnom vyšetrení sa TK na ľavej ruke opakovane nepodarilo zmerať, palpačne neboli hmatné pulzácie na a. radialis. MR angiografickým vyšetrením aortálneho oblúka a odstupov veľkých ciev sme potvrdili závažnú odstupovú stenózu a. subclavia vľavo, s prítomnými kolaterálami, na dolných končatinách sme potvrdili významné stenózy v povodí a.femoralis superficialis obojstranne, už s dobrým kolaterálnym cievnym zásobením. Vzhľadom na gracilné tepny a dobrý kolaterálny obeh nebola v tom čase intervencia indikovaná. V novembri 2013 bola pacientka pre akútnu ischemiu pravej dolnej končatiny hospitalizovaná na Klinike cievnej chirurgie Národného ústavu srdcovocievnych chorôb (NÚSCH), kde bola verifikovaná výrazne gracilná a. poplitea, s jej obliteráciou trombotickým materiálom a bola realizovaná farmakomechanická trombektómia s dobrým efektom. Napriek poučeniu však pacientka naďalej fajčila. V decembri 2013 bola rehospitalizovaná na Klinike cievnej chirurgie NÚSCH pre recidívu akútnej končatinovej ischemie pravej DK. Angiograficky bola verifikovaná kritická stenóza a.poplitea vpravo ošetrená dilatáciou liekom poťahovanými stentmi s dobrým efektom (obrázok 3), mnohopočetné stenózy na gracilnej a. femoralis vľavo. Suponovaná vaskulitída ako možná etiológia stenotizujúceho tepnového procesu sa pozitronovou emisnou tomografiou vylúčila. Farebnou duplexnou sonografiou karotíd sa

Obrázok 3. Magnetická rezonancia ciev dolných končatín – kritická stenóza a.poplitea vpravo, mnohopočetné stenózy na gracilnej a. femoralis vľavo

výraznejšie aterosklerotické lézie nezobrazili, potvrdil sa subclavian steal syndróm vľavo pri hemodynamicky závažnej stenóze a.subclavia vľavo. V apríli 2014 bola opäť hospitalizovaná na Klinike cievnej chirurgie NÚSCH pre kritickú končatinovú ischemiu, tentoraz na ľavej dolnej končatine. CTAG potvrdila kritickú stenózu AFC – (a.femoralis communis), krátky uzáver proximálnej a. femoralis superficialis (AFS), ktorá bola gracilná s početnými kritickými stenózami, a.poplitea bez stenóz. Vpravo pretrvával dobrý efekt po endovaskulárnej intervencii. Pacientka bola indikovaná na angiochirurgické riešenie – profundo-plastiku vľavo, ktorá bola realizovaná v júni 2014. V marci 2016 bola opäť rehospitalizovaná na Klinike cievnej chirurgie NÚSCH pre symptomatickú ischemiu ľavej hornej končatiny (ruky) a CT vyšetrením tepien aortálneho oblúka bola objektivizovaná oklúzia truncus brachiocefalicus a a.subclavia vľavo (obrázok 4). Realizovaná bola DSA so zavedením stentu do a.subclavia vľavo. Plánovaná bola angiochirurgická revízia obliterovaného truncus brachiocephalicus. V novembri 2017 bola pacientka hospitalizovaná na neurologickom oddelení pre parestézie ľavej ruky, pier a jazyka. Na CT mozgu sa zobrazilo hypodenzné ložisko frontoparietálne vpravo svedčiace pre čerstvú ischemiu, digitálnou subtrakčnou angiografiou sa potvrdil uzáver truncus brachiocephalicus a a.subclavia vľavo, stenóza a.subclavia vpravo, zatiaľ bez indikácie ďalšieho operačného, resp. intervenčného riešenia. Ďalšia progresia neurologického nálezu v zmysle počtu hypodenzných ložísk fronto-parietálne obojstranne sa ob-

Obrázok 4. CT angiografické vyšetrenie aortálneho oblúka – výpadok plnenia kontrastnou látkou v povodí truncus brachiocephalicus vľavo

javila v januári 2018. Pri ďalšej kontrole v júni 2018 bolo realizované CTAG so zameraním na a.renalis – vľavo bol úsek bez zobrazenia stenózy, ale vpravo sa jednoznačne stenóza v stente nedala vylúčiť. Pacientka naďalej zostáva v sledovaní viacerých špecialistov.

V laboratórnych parametroch bola zaznamenaná mierna hyperglykémia (Glc 10,4 mmol/l, HbA1C 5,3), zvýšená hladina celkového cholesterolu (5,67 mmol/l), významná redukcia HDL-cholesterolu (0,74 mmol/l) a apolipoproteínu A (1,12 g/l), hypertriacylglycerolémia (2,34 mmol/l), ale hladina LDL bola napriek hypolipidemickej liečbe opakovane vysoká (4 mmol/l), renálne parametre boli v medziach normy. U pacientky boli realizované i ďalšie vyšetrenia – hladina homocysteínu, protilátky ANCA, rovnako aj laboratórne i genetické vyšetrenia zamerané na trombofilné stavy boli negatívne.

Diskusia

Prezentovali sme prípad 43-ročnej ženy, u ktorej sa pred 6 rokmi zistila závažná stenóza pravej renálnej artérie (RAS) ako príčina sekundárnej renovaskulárnej hypertenzie. Vzhľadom na vek a literárne údaje by sa dala u pacientky očakávať fibromuskulárna dysplázia, ale pri zobrazovacích vyšetreniach CTAG a DSA chýbal jej typický obraz (1). Ostiálna lokalizácia stenózy u našej pacientky je typická pre aterosklerotický pôvod, čomu by nasvedčovali aj aterosklerotické zmeny na aorte. Z uvedeného vyplýva otázka – čo viedlo k takej rýchlej progresii AS?

Aj napriek relatívne nízkemu veku pacientky boli u nej prítomné viaceré ovplyvniteľné aj neovplyvniteľné rizikové faktory predčasnej aterosklerózy: abdominálna obezita, diabetes mellitus 2. typu, dyslipoproteinémia a nikotinizmus. Dĺžka nikotinizmu, ako aj počet vyfajčených cigariet sú úzko späté s prítomnosťou ateroskleroticky podmienenej RAS (2). Rovnako doteraz nepoznaný diabetes mellitus 2. typu podporuje pravdepodobnosť aterosklerotickej lézie RAS. Pacienti s cukrovkou či už 1. alebo 2. typu majú vyšší výskyt aterosklerotických cievnych lézií než nediabetici a v rámci makrovaskulárnych komplikácií cukrovky sú postihnuté aj renálne artérie (3). Práve akcelerovaná ateroskleróza a polyvaskulárne postihnutie u našej pacientky by mohli nasvedčovať pre túto súčinnosť rizikových faktorov pri urýchlení aterosklerotických zmien. Na základe porovnania nálezov CT v relatívne krátkom časovom horizonte dvoch rokov konštatujeme progresiu nálezu v zmysle aterosklerotických lézií na aorte, končatinových tepnách a rozvoja ischemickej nefropatie. Je možné predpokladať, že aj menej významná, ešte nediagnostikovaná RAS na základe hypoperfúzie obličky vplyvom rôznych humorálnych mechanizmov (napr. angiotenzín II, endotelín-1 a iné) sa spolupodieľali na urýchlení progresie AS zmien. Z terapie renovaskulárnej AH vyplýva otázka – voliť konzervatívny prístup alebo indikovať revascularizáciu? Štúdia The Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL) bola jednou z prvých randomizovaných štúdií, ktorá porovnávala vplyv medikamentózneho liečby a renálnu revascularizáciu u pacientov s ateroskleroticky podmienenou stenózou renálnej tepny. Hlavným záverom štúdie bolo, že významné rozdiely medzi uvedenými skupinami pacientov neboli zistené v zmysle zlepšenia kardiovaskulárnych príhod, kontroly TK a renálnych funkcií. Bola však preukázaná sice len mierna, ale štatisticky významná redukcia počtu antihypertenzív v prospech revascularizácie (4). Ďalšou významnou multicentrickou randomizovanou štúdiou je The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL), v ktorej boli na rozdiel od predchádzajúcich štúdií zaradení pacienti s ťažko terapeuticky zvládnuteľnou artériovou hypertenziou, chronickou obličkovou chorobou (do hodnoty S-krea 265 $\mu\text{mol/l}$) a hemodynamicky významnou RAS. Liečba hypertenzie prebiehala podľa štandardizovaného protokolu, čo nebolo pri predchádzajúcich štúdiách a bolo odporučené používanie embolo-

protektívneho inštrumentária (5). Najväčší význam má vykonať intervenciu u pacientov so stenózou renálnej tepny viac ako 80 %, ktorí si vyžadujú viac ako trojkombináciu antihypertenzív (6).

V prípade renovaskulárnej hypertenzie na podklade ateroskleroticky podmienenej RAS sa podľa posledných štúdií nedosahujú intervenčnými postupmi vždy lepšie výsledky ako medikamentóznou liečbou v porovnaní s fibromuskulárnou dyspláziou.

Podľa ostatných odporúčaní ESC z roku 2017 (7) u pacientov s ateroskleroticky podmienenou stenózou renálnej tepny nie je renálna revascularizácia indikovaná, pretože nevedie k úprave TK ani k zlepšeniu renálnych parametrov a kardiovaskulárnej prognóze pacienta. Odporúčaný je konzervatívny postup – antihypertenzívna a protidoštičková liečba a statíny. Výnimkou sú však situácie ako napr. akútny pľúcny edém, ale aj závažná refraktérna hypertenzia spojená s ischemickou nefropatiou, čo je prípad i našej pacientky, ktorá z intervencie profitovala.

Komplexná liečba renovaskulárnej hypertenzie zahŕňa nefarmakologické a farmakologické opatrenia na kontrolu rizikových faktorov aterosklerózy vrátane hypolipidémie, antihypertenzívnu a antiagregačnú liečbu. Pacientke sme verifikovali poruchu lipidového metabolizmu – zistili sme miernu hypercholesterolémiu so zníženými hladinami HDL-cholesterolu a zvýšením LDL-cholesterolu a triacylglyceridov. Opakovanými vyšetreniami lipidového profilu pri liečbe statínom sme potvrdili normalizáciu celkovej cholesterolemie, ale pretrvávala vysoká hodnota LDL a nízka HDL-cholesterolu. Pre pacientov s diabetes mellitus 2. typu je typická aterosklerotická dyslipidémia charakterizovaná hypertriacylglycerolémiou, znížením hladiny HDL-cholesterolu a zastúpením malých denzných častíc LDL. Aday et al. (8) sa vo svojej štúdiu zameranej len na ženy zaoberali súvislosťou medzi hladinami lipidového spektra určeného spektroskopicky s použitím nukleárnej magnetickej rezonancie a periférnym arteriálnym ochorením. Z práce vychádza viacero výstupov, ale jedným z najzaujímavejších je asociácia medzi skorou detekciou periférneho artériového ochorenia a koncentráciou malých denzných častíc LDL-cholesterolu, ale nie s celkovou koncentráciou LDL-cholesterolu.

Koincidencia RAS a periférnej aterosklerózy končatinových artérií bola ďalším závažným nálezom u našej pacientky. Viaceré

práce dokumentujú rôznu stupeň koincidencie RAS a končatinových tepien, dôležité je vylúčiť aj iné zriedkavé príčiny cievneho postihnutia – vaskulitídy, ktoré sme u našej pacientky pomocou PET nepotvrdili. Ako jednou z posledných komplikácií sa u pacientky rozvinula cievna mozgová príhoda, čo len potvrdzuje fakt torpidne akcelerovanej aterosklerózy.

V prípade symptomatickej recidívy príznakov cerebrovaskulárnej insuficiencie (TIA) bude u pacientky taktiež nutné zvážiť indikáciu angiochirurgického rekonštrukčného výkonu na supraaortových vetvách aorty (9).

Záver

Touto kazuistikou chceme poukázať nielen na jej komplikovaný priebeh, ale aj na význam dôsledného klinického vyšetrenia a medziodborovú spoluprácu. Taktiež chceme zdôrazniť vysokoindividuálny prístup a rozhodovanie o ďalšom diagnostickom a terapeutickom postupe. Kľúčová je správna identifikácia pacientov, ktorých môžeme ponechať na medikamentóznej liečbe, a tých, ktorí budú profitovať z revascularizácie.

Literatúra

- Persu AI, Giavarini A, Touzé E, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 2014;32(7):1367-1378.
- Morris PB, Ference BA, Jahangir E, et al. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(12):1378-1391.
- Postma CT, Klappe EM, Dekker HM, et al. The prevalence of renal artery stenosis among patients with diabetes mellitus. *European Journal of Internal Medicine.* 2012;23(7):639-642.
- The Atrial Trial Investigators. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-1962.
- Cooper JC, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370(1):13-22.
- Mohan IV, Bourke V. The management of renal artery stenosis: an alternative interpretation of ASTRAL and CORAL. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2015;49(4):465-473.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *European Heart Journal.* 2018;39(9):763-816.
- Aday AW, Lawler PR, Cook NR, et al. Lipoprotein Particle Profiles, Standard Lipids, and Peripheral Artery Disease Incidence - Prospective Data from the Women's Health Study Circulation. 2018 Jul 18. *CIRCULATIONAHA.118.035432.* doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035432. [Epub ahead of print]
- Tomka J. Chirurgia supraaortových vetiev aorty. In: *Princípy chirurgie V.* Slovak academic Press: 2015. 845-858 s.

MUDr. Katarína Bobocká, PhD.
IV. interná klinika LF UK a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
katarinabobocka@gmail.com