

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 5, Број 1, 2022

- Операция „на горещо“ при инфекциозен ендокардит на митрална клапа
- Левостранна имплантация на двукухинен кардиостимулатор с предсърден електрог, имплантиран в дяснопредсърдното ухо, и деснокамерен електрог, имплантиран чрез “loop and drop-down” методите, при пациент с персистираща лява горна празна вена
- Метамфетамини и сърдечно-съдови заболявания
- Пълен дебранчинг на аортната дъга и TEVAR без екстракорпорално кръвообращение: клиничен случай
- Клиничен случай – синдром на скования човек (Stiff Person Syndrome)
- Ендоваскуларно и хирургично лечение на ятрогенна А-В фистула
- Остра тромбоемболична оклузия на ренална артерия при предсърдно мъждане, третирана с перкутанна транслуминална ангиопластика и локална фибринолиза
- Застрашен от ампутация крайник при остра тромбоза като усложнение на тежка форма на COVID-19
- Ерата на прецизната медицина: клиничен случай за ALK+ негробноклетъчен белодробен карцином и преглед на терапевтичните възможности
- „Като чуеш тропот на копита, мисли за кон, а не за зебра“, или как страхът от COVID-19 затруднява диференциалнодиагностичното уточняване на вече познати заболявания

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 5, Number 1, 2022

- Surgical treatment of infective endocarditis of mitral valve – clinical case
- Left side implantation of dual chamber pacemaker with atrial lead placed in right atrial appendage and right ventricle lead positioned using the “loop and drop-down” technique in patient with persistent left superior vena cava
- Methamphetamine and cardiac disease
- Off-pump hybrid debranching and tevar of the aortic arch: case report
- Clinical case Stiff Person Syndrome
- Endovascular and open-surgery treatment of iatrogenic A-V fistula
- Acute thromboembolic occlusion of the renal artery in atrial fibrillation, treated with percutaneous transluminal angioplasty and local fibrinolysis
- Endangered by amputation limb in acute thrombosis as a complication of severe form of COVID-19
- The era of precision medicine: a clinical case for ALK+ non small cell lung cancer and review of therapeutic options
- “When you hear hoofs, think horse, not zebra” or how the fear of COVID-19 makes the differential diagnosis of well-known diseases difficult

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 5, Број 1 • 2022

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор

Проф. Тони Веков

Заместник-главен редактор

Проф. г-р Яна Симова

Научни секретари

Д-р Мартин Христов

Д-р Денис Николов

Членове

Проф. г-р Снежана Тишева (България)

Проф. г-р Мария Цекова (България)

Проф. г-р Пламен Божинов (България)

Проф. г-р Николай Райнов (България)

Проф. г-р Петр Видимски (Чехия)

Проф. г-р Жан-Пиер Басан (Франция)

Проф. г-р Франческо Бедони (Италия)

Проф. г-р Збинек Страка (Чехия)

Проф. г-р Луиджи Мартинели (Италия)

Проф. г-р Ладислав Грох (Чехия)

Проф. г-р Жири Витовец (Чехия)

Проф. г-р Николай Димитров (България)

Доц. г-р Димитър Харитонов (България)

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 5, Number 1 • 2022

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Prof. Toni Vekov

Deputy editor

Prof. Iana Simova

Scientific Secretaries

Dr. Martin Hristov

Dr. Denis Nikolov

Members

Prof. Snejana Tisheva (Bulgaria)

Prof. Maria Tsekova (Bulgaria)

Prof. Plamen Bozhinov (Bulgaria)

Prof. Nikolay Raynov (Bulgaria)

Prof. Petr Widimsky (Czech Republic)

Prof. Jean-Pierre Bassand (France)

Prof. Francesco Bedogni (Italy)

Prof. Zbyněk Straka (Czech Republic)

Prof. Luigi Martinelli (Italy)

Prof. Ladislav Groch (Czech Republic)

Prof. Jiří Vítovec (Czech Republic)

Prof. Nikolay Dimitrov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dimitar Haritonov (Bulgaria)

Български
Кардиологичен
Институт



Bulgarian
Cardiac
Institute

www.cardiacinstitute.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

<i>М. Христов, Д. Якова-Христова, В. Христов, М. Цекова.</i> Операция „на горещо“ при инфекциозен ендокардит на митрална клапа – клиничен случай	3
<i>Н. Петров, Я. Симова, П. Павлов.</i> Левостранна имплантация на двукухнен кардиостимулатор с предсърден електрод, имплантиран в дяснопредсърдното ухо, и деснокамерен електрод, имплантиран чрез “loop and drop-down” – методите, при пациент с персистираща лява горна празна вена	11
<i>Д. Попова, Н. Дочева, С. Бошнаков, Д. Василков, Я. Симова, Т. Веков.</i> Метамфетамини и сърдечно-съдови заболявания	22
<i>Н. Бончев, А. Георгиев, Й. Красналиев, П. Павлов, О. Матков.</i> Пълен дебранчинг на аортната гъга и TEVAR без екстракорпорално кръвообращение: клиничен случай	36
<i>С. Веселинов, А. Антимова, П. Божинов, И. Димитров.</i> Клиничен случай – синдром на скования човек (Stiff Person Syndrome)	45
<i>И. Костадинова, Т. Самарджиев, О. Матков.</i> Клиничен случай. Ендоваскуларно и хирургично лечение на ятрогенна А-В фистула	54
<i>М. Стойнев.</i> Остра тромбоемболична оклузия на ренална артерия при предсърдно мъжгене, третирана с перкутанна транслуминална ангиопластика и локална фибринолиза	62
<i>Г. Войнов, И. Иванов, В. Генев.</i> Застрашен от ампутация крайник при остра тромбоза като усложнение на тежка форма на COVID-19	74
<i>Н. Чилингирова, М. Цакова, Д. Дамянов.</i> Ерата на прецизната медицина: клиничен случай за ALK+ недребноклетъчен белодробен карцином и преглед на терапевтичните възможности	80
<i>М. Цветкова, И. Иванов, М. Генчева.</i> „Като чуеш тропот на копита, мисли за кон, а не за зебра“, или как страхът от COVID-19 затруднява диференциалнодиагностичното уточняване на вече познати заболявания	92

CONTENTS

CASE REPORTS

<i>M. Hristov, D. Yakova-Hristova, V. Hristov, M. Tsekova.</i> Surgical treatment of infective endocarditis of mitral valve – clinical case	3
<i>N. Petrov, I. Simova, P. Pavlov.</i> Left side implantation of dual chamber pacemaker with atrial lead placed in right atrial appendage and right ventricle lead positioned using the “loop and drop-down” technique in patient with persistent left superior vena cava.....	11
<i>D. Popova, N. Docheva, S. Boshnakov, D. Vasilkov, I. Simova, T. Vekov.</i> Methamphetamine and cardiac disease	22
<i>N. Bonchev, A. Georgiev, Y. Krasnaliev, P. Pavlov, O. Matkov.</i> Off-pump hybrid debranching and TEVAR of the aortic arch: case report.....	36
<i>S. Veselinov, A. Antimova, P. Bozhinov, I. Dimitrov.</i> Clinical case Stiff Person Syndrome.....	45
<i>I. Kostadinova, T. Samardjiev, O. Matkov.</i> Case report. Endovascular and open-surgery treatment of iatrogenic A-V fistula	54
<i>M. Stoynev.</i> Acute thromboembolic occlusion of the renal artery in atrial fibrillation, treated with percutaneous transluminal angioplasty and local fibrinolysis	62
<i>G. Voynov, I. Ivanov, V. Genov.</i> Endangered by amputation limb in acute thrombosis as a complication of severe form of COVID-19	74
<i>N. Chilingirova, M. Tzakova, D. Damyanov.</i> The era of precision medicine: a clinical case for ALK+ non small cell lung cancer and review of therapeutic options	80
<i>M. Tsvetkova, I. Ivanov, M. Gencheva.</i> “When you hear hoofs, think horse, not zebra” or how the fear of COVID-19 makes the differential diagnosis of well-known diseases difficult	92

ОПЕРАЦИЯ „НА ГОРЕЩО“ ПРИ ИНФЕКЦИОЗЕН ЕНДОКАРДИТ НА МИТРАЛНА КЛАПА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

М. Христов¹, Д. Якова-Христова², В. Христов¹, М. Цекова¹

¹СБАЛ по кардиология – Плевен

²МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Поради високата смъртност в резултат на усложненията на инфекциозния ендокардит (ИЕ), необходимостта от навременното им разпознаване и трудното решение кога да се пристъпи към хирургична намеса, подбрахме клиничен случай на пациент с подостър инфекциозен ендокардит на митралната клапа, който се усложни с инфаркт на слезката и е взето трудното решение за оперативна намеса в активната фаза на заболяването. Стремежът ни е да покажем как „ендокардитният тим“, позовавайки се на Европейските ръководства за лечение на ИЕ и на собствения си опит въпреки големия хирургичен риск даде шанс за живот на пациента.

Ключови думи: инфекциозен ендокардит, далачни усложнения, индивидуален подход

SURGICAL TREATMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS OF MITRAL VALVE – CLINICAL CASE

M. Hristov¹, D. Yakova-Hristova², V. Hristov¹, M. Tsekova¹

¹Hospital for Cardiology – Pleven

²MHAT „Heart and Brain“ – Pleven

Abstract. Due to the high mortality of infective endocarditis (IE) because of its complications, the need for timely detection and the difficult decision when to proceed with surgery, we selected a clinical case of a patient with subacute infective endocarditis of the mitral valve, complicated by infarction of the spleen and the difficult decision was made for surgical intervention in the active phase of the disease. Our aim is to show how the „endocardial team“, referring to the European guidelines for the treatment of IE and their own experience, despite the great surgical risk, gave a chance to the patient's life.

Key words: infectious endocarditis, splenic complications, individual approach

ВЪВЕДЕНИЕ

ИЕ е заболяване с висока смъртност и настъпване на тежки усложнения [1]. За верифицирането му се използват модифицираните критерии на Дюк, които се разделят на две групи – големи (позитивни за ИЕ хемокултури и образна находка) и малки (предиспозиция, фебрилитет, съдови и имунологични феномени, микробиологични данни) [2, 3]. За потвърждаването на диагнозата са необходими 2 големи или 1 голям и 3 малки, или 5 малки критерия. Диагнозата е вероятна при 1 голям и 1 малък или 3 малки критерия [3].

INTRODUCTION

infective endocarditis (IE) is a disease with high mortality and severe complications [1]. To verify it, the modified Duke criteria are used, which are divided into two groups – large (positive for IE blood cultures and imaging) and small (predisposition, fever, vascular and immunological phenomena, microbiological data) [2, 3]. 2 major or 1 major and 3 minor or 5 minor criteria are required to confirm the diagnosis. Diagnosis is likely with 1 major and 1 minor or 3 minor criteria [3].

Тежките усложнения, съпътстващи ИЕ, са причина за хирургична намеса в голям процент от случаите [4]. Показанията за ранна хирургия на засегнатата клапа включват развитие на сърдечна недостатъчност (СН), неконтролирана инфекция и превенция на емболичните усложнения. Последните се срещат в 20-50% от случаите, като при левостранния ИЕ най-често засягат мозъка и слезката, а при десностранния – белия гроб. В голяма част от случаите емболичните усложнения могат да се окажат безсимптомни, поради което неинвазивните образни изследвания могат да бъдат полезни [3, 5].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на 34-годишен пациент, без значима медицинска история, с оплаквания с прогресиращ характер през последните около 4 месеца от задух и лесна умора до появата им при леки физически усилия, субфебрилитет до 37.5° C. С редукция на около 20 килограма телесно тегло за 4 месеца. През този период пациентът е развил анемичен синдром и е проведено амбулаторно лечение с антибиотичен и железен препарат. Забелязва подути възли по двата големи крайника, със синкаво-тъмен цвят, изчезнали спонтанно. При амбулаторен преглед от аускултацията на сърцето е чул систолен шум и е насочен за уточняване към кардиологична клиника. Пациентът постъпва в болницата в увредено общо състояние. При насочен разпит той съобщава за проблеми със зъбите през годините, за които не е търсил медицинска помощ. От трансторакалната ехокардиография при постъпването е с данни за лява камера с дилатирани размери и обеми, запазена кинетика в покой, силно мобилна вегетация на задно митрално платно с големи размери, рехава структура, с дилатиран митрален клапен анулус и тежкостепенна митрална клапа недостатъчност (RV – 127 ml, EROA – 0,88 cm², PISA radius – 1,4 cm) (фиг. 1).

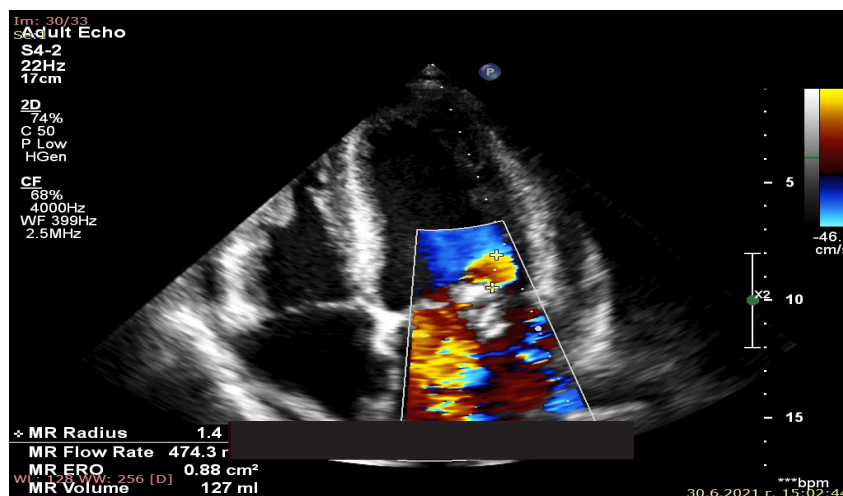
Проведе се трансезофагеална ехокардиография, от която се установиха данни за масивна подвижна вегетация – 2,46 cm, заловена за задното митрално платно, тежкостепенна регургитация, многопосочен джет, окръглена хиперехогенна структура, заловена за предсърдната повърхност на предното митрално платно – вероятно перивалвуларен абсцес (фиг. 2).

Severe complications are the cause of surgery in a large percentage of cases [4]. Indications for early surgery of the affected valve include the development of heart failure (HF), uncontrolled infection, and prevention of embolic complications. The latter occur in 20-50% of cases, with left-sided IE most often affecting the brain and spleen, and right-sided – the lungs. In most cases, embolic complications may be asymptomatic, so non-invasive imaging may be helpful [3, 5].

CLINICAL CASE

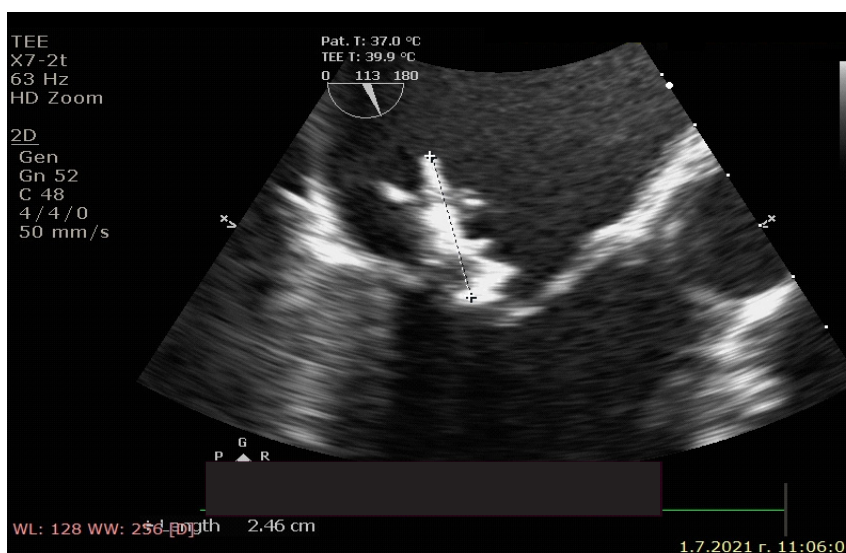
This is a 34-year-old patient with no significant medical history, with progressive complaints in the last 4 months from shortness of breath and easy fatigue to their appearance with light physical exertion, subfebrile up to 37.5° C. With the reduction of about 20 kilograms of body weight in 4 months. During this period, he developed anemic syndrome and underwent outpatient treatment with antibiotics and iron. He noticed swollen nodules on both lower limbs, bluish-dark in colour, that disappeared spontaneously. During an outpatient examination of the auscultation of the heart, a systolic murmur was heard and was referred for clarification to a cardiology clinic. He was admitted to the hospital in a poor general condition. During a targeted interrogation, the patient reported dental problems during the years for which he did not seek medical help. From transthoracic echocardiography on admission – with data for left ventricle with dilated dimensions and volumes, preserved kinetics at rest, highly mobile vegetation of the posterior mitral leaflet with large dimensions, loose structure, with dilated mitral valve annulus and severe mitral valve insufficiency (RV 127 ml, EROA – 0.88 cm², PISA radius – 1.4 cm) (Figure 1).

Transesophageal echocardiography was performed with data for massive mobile vegetation, 1.5 cm, attached to the posterior mitral leaflet, severe regurgitation, multidirectional jet, round hyperechoic structure, captured for atrial surface of anterior mitral leaflet – probable perivalvular abscess (Figure 2).



Фиг. 1. Трансторакална ехокардиография на пациента, представяща тежка митрална регургитация

Fig. 1. Transthoracic echocardiography of the patient presenting severe mitral regurgitation



Фиг. 2. Трансезофагеална ехокардиография, изобразяваща масивна подвижна вегетация, над 2 cm, заловена за задно митрално платно

Fig. 2. Transesophageal echocardiography depicting massive mobile vegetation, over 2 cm, captured for posterior mitral leaflet

От лабораторните изследвания има данни за анемичен синдром – хемоглобин 73 g/l и за възпалителен процес – CRP 73.3 mg/L, СУЕ 103 mm/h.

От взетите хемокултури само в една се изолира микроорганизъм – от групата на *Streptococcus viridans*, спрямо което е съобразена и антибиотичната терапия. Предвид представените клинични критерии се прие диагнозата *инфекциозен ендокардит*.

From laboratory tests with anemic syndrome – haemoglobin 73 g/l and with evidence of inflammatory process – CRP 73.3 mg/L, ESR 103 mm/h.

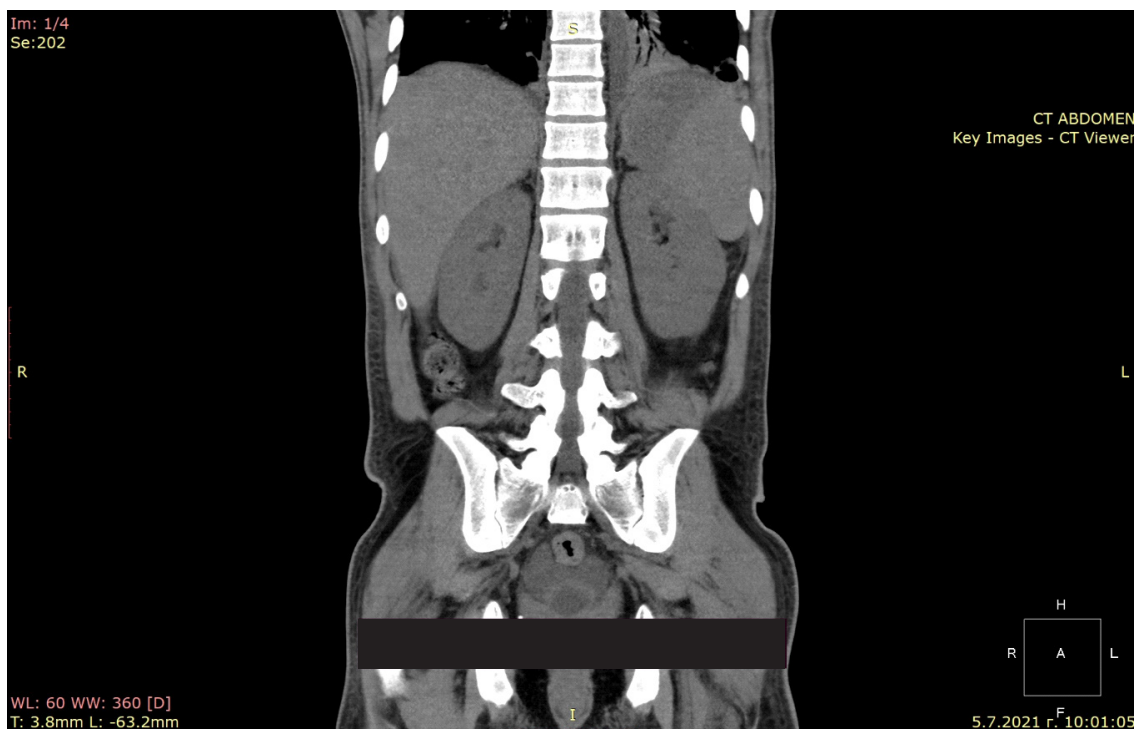
Of the blood cultures taken, from only one a microorganism was isolated – from the group of *Streptococcus viridans*, to which antibiotic therapy was adjusted. Given the presented clinical criteria, the diagnosis of *infective endocarditis* was accepted.

На 8-ия ден от началото на антибиотичната терапия болният е с фебрилитет до 39.2° C, при липса на бактериален растеж от контролните хемокултури, пациентът изяви болка в корема и след консултация с хирург и проведена компютърна томография на корем се установи инфаркт на слезката (фиг. 3). Прие се, че се касае за усложнение на острия инфекциозен ендокардит, настъпило в резултат на системна емболизация.

Пациентът е обсъден със сърдечен тим за кардиохирургично лечение в неотложен порядък. Извършено е митрално клапно протезиране и пластика на предсърдието в зоната на периануларния абсцес (Sorin Carbomedics Standard #33). По отношение на емболичния инфаркт на слезката, при липса на данни за засягане на капсулата и с нисък риск от руптура и последващи усложнения, е предприето изчаквателно поведение. Постоперативният период протече без усложнения. Консултиран е със стоматолог и след дехоспитализацията е насочен за санация на вероятния източник на инфекцията в устната кухина.

On the 8th day from the beginning of antibiotic therapy with fever up to 39.2° C, in the absence of bacterial growth from control blood cultures, the patient showed abdominal pain and after consultation with a surgeon and computed tomography of the abdomen a splenic infarction was diagnosed (Figure 3). It was considered to be a complication of acute infectious endocarditis resulting from systemic embolization.

Discussed with Cardiac Tim for cardiac surgery as a matter of urgency. Mitral valve prosthesis and atrial plasticity were performed in the area of the perianular abscess (Sorin Carbomedics Standard # 33). With regard to the embolic splenic infarction, in the absence of evidence of capsule involvement and a low risk of rupture and subsequent complications, a wait-and-see attitude was taken. The postoperative period passed without complications. Consulted with a dentist and after discharge was directed to remediation of the probable source of infection in the oral cavity.



Фиг. 3. Компютърна томография на корем с данни за инфаркт на слезката

Fig. 3. Computed tomography of the abdomen showing splenic infarction

ОБСЪЖДАНЕ

Инфекциозният ендокардит се причинява от микробна инфекция на ендотела на сърцето, при което се засяга клапната и/или муралната повърхност [1]. Честотата му е сравнително ниска, но общата смъртност е близо 20-25%. За възникването му са необходими предразполагащи фактори, при които е налице структурна увреда на сърцето, в това число и наличие на протези и ендоваскуларни устройства. Тези фактори създават турбулентен кръвоток, водещ до ендотелна увреда. Открити са доказателства за развитие на ендокардит и при структурно здрави клапи. [2]

Диагнозата на ИЕ е предизвикателство и изисква внимателно снемане на анамнеза, подробно физикално изследване с познаване на характерните клинични признаци, вземане на хемокултури преди започване на антибиотичната терапия и качествен анализ на използваните образни методи. Фебрилитетът и сърдечните шумове са най-често срещаните симптоми при заболяването. При пациента ни те също са водеща находка, но прави впечатление и изявата на имунологичния феномен – ослерови възли, срещани в 7-10% от случаите [1, 3]. Водеща роля както в диагнозата, така и в периперативната оценка при ИЕ, имат трансторакалната и трансезофагеалната ехокардиография (Клас IB). В по-голямата част от случаите гореспоменатите са достатъчни за поставяне на диагнозата, но в определени ситуации ядрено-магнитният резонанс, компютърната томография и нуклеарната диагностика оказват помощ. Използването на целия набор от диагностични методи ни дава възможност да изключим редица алтернативни диагнози като ревматологични, автоимунни, неопластични, неврологични заболявания и хронични възпалителни процеси. В разглеждания клиничен случай наличието на един голям клиничен критерий – вегетация, и три малки критерия – фебрилитет, възли на Ослер и микробиологични данни за позитивни хемокултури, които не покриват голям критерий, показват сигурна диагнозата ИЕ.

Емболичните усложнения, причинени от ИЕ, са животозастрашаващи и се дължат на придру-

DISCUSSION

Infective endocarditis is caused by a microbial infection of the endothelium of the heart, which affects the valve and/or mural surface [1]. Its incidence is relatively low, but the overall mortality is close to 20-25%. Predisposing factors are required for its occurrence, in which there is structural damage to the heart, including the presence of prostheses and endovascular devices. These factors create turbulent blood flow leading to endothelial damage. Evidence has been found for the development of endocarditis in structurally healthy valves [2].

The diagnosis of IE is a challenge and requires careful taking of the anamnesis, detailed physical examination with knowledge of the characteristic clinical signs, taking blood cultures before starting antibiotic therapy and proper analysis of the imaging methods used. Fever and heart murmurs are the most common symptoms of the disease. In our patient, they are also a leading finding, but the manifestation of the immunological phenomenon – Osler's nodes, which occurs in only 7-10% of cases, is also impressive [1, 3]. Transthoracic and transesophageal echocardiographs (Class IB) play a leading role in both the diagnosis and perioperative assessment of IE. In most cases, the above are available for diagnosis, but in certain situations, magnetic resonance imaging, computed tomography and nuclear diagnostics are helpful. The use of the full range of diagnostic methods allows us to exclude a number of alternative diagnoses such as rheumatological, autoimmune, neoplastic, neurological diseases and chronic inflammatory processes. In this clinical case, the presence of one large clinical criterion – vegetation and three small criteria – fever, Osler's nodes and microbiological data for positive blood cultures that do not meet a large criterion, indicate a reliable diagnosis of IE.

Embolic complications caused by IE are life-threatening and are due to the movement of

вижване на сърдечната вегетация. Мозъкът и слезката често биват засегнати от септични емболи при левостранен ИЕ, докато при десностранния предилекционно място е белодробният паренхим [3, 5]. При 20-47% от пациентите с левостранен ИЕ настъпва септична емболизация в слезката, което води до нарушаване на кръвоснабдяването с възможно развитие на некроза [3, 6]. Може засягането да е глобално или да е ограничено в една област в зависимост от ангажирания съд. По-големите и по-периферно разположените инфаркти са склонни към образуване на абсцес и развитие на руптура на слезката, докато малките биха могли да останат скрити и да се открият едва при образно изследване [6]. Честотата на далачните абсцеси е сравнително рядка. Лечението се състои в прилагане на антибиотици, но в някои случаи при руптура или голям, неповлияващ се от консервативната терапия абсцес, е необходима спленектомия [7, 8]. Тя се извършва преди кардиохирургичното лечение с цел избягване на повторно инфектиране на протезираната клапа [9]. В нашия клиничен случай пациентът се представя с остра коремна болка на фона на данни за левостранен ИЕ, което ни насочва към осъществяване на компютърна томография на корем и потвърждаване на диагнозата инфаркт на слезката. Поради липсата на абсцес или засягане на капсулата, както и ниския риск от руптура, е предпочетено изчаквателно поведение.

Решението за правилния момент за предприемане на кардиохирургична интервенция е трудно и изисква индивидуален подход. За целта ролята на мултидисциплинарния „ендокардитен тим“, включващ инфекционист, микробиолог, лекар по образна диагностика, кардиолог и кардиохирург, е от първостепенна важност [10]. Предприемането на хирургична интервенция „на горещо“, т.е. в активната фаза на инфекцията преди завършване на антибиотичната терапия, крие сериозен риск за пациента, но, когато ползите надвишават риска, е необходимо да се предприеме [11]. В едно италианско проучване, използвайки осем скали за оценка на риска, е направена стратификация на риска от вътреболнична смъртност. Той е бил най-висок при пациентите с периферно съдово заболяване

cardiac vegetation. The brain and spleen are often affected by septic emboli in left-sided IE, while in the right the predilection site is the lung parenchyma [3, 5]. Septic embolization in the spleen occurs in 20-47% of patients with left-sided IE, leading to impaired blood supply with possible development of necrosis [3, 6]. The impact may be global or limited to one area depending on the vessel involved. Larger and more peripheral infarcts are prone to abscess formation and rupture of the spleen, while small ones may remain hidden and be detected only by imaging [6]. The incidence of splenic abscesses is relatively rare. Treatment consists of antibiotics, but in some cases, splenectomy is required for rupture or a large abscess that does not respond to conservative therapy [7, 8]. It is performed before cardiac surgery in order to avoid re-infection of the prosthetic valve [9]. In our clinical case, the patient presents with acute abdominal pain on the background of data on left-sided IE, which leads us to perform computed tomography of the abdomen and confirm the diagnosis of splenic infarction. Due to the absence of abscess or capsule involvement, as well as the low risk of rupture, waiting behaviour is preferred.

Deciding on the right time to undertake cardiac surgery is difficult and requires an individual approach. To this end, the role of the multidisciplinary „endocardial team“, which includes an infectious disease specialist, a microbiologist, an imaging physician, a cardiologist and a cardiac surgeon, is of paramount importance [10]. Undertaking surgery in the active phase of the infection before the end of antibiotic therapy, poses a serious risk to the patient, but when the benefits outweigh the risks, it is necessary to take action [11]. In an Italian study using eight scales to assess risk, stratified the risk of in-hospital mortality. It was highest in patients with peripheral vascular disease ($p = 0.013$), persistent infection (p

($p = 0,013$), персистираща инфекция ($p = 0,014$) и EuroSCORE II ≥ 10 ($p = 0,0071$). Захарният диабет, тежкото бъбречно заболяване, скорошният инсулт, септичният шок, механичната вентилация, реоперациите върху клапите и перивалвуларните усложнения също влошават прогнозата на пациентите [12]. Интерес представлява и датски регистър, в който са включени пациенти, оперирани по повод на ИЕ. Той показва, че смъртността нараства както с възрастта, така и при хирургия на митралната клапа и интервенции върху повече клапи [13]. При представения от нас пациент се пристъпи към кардиохирургично лечение поради перивалвуларния абсцес, персистиращото фебрилно състояние, наличието на ендокардит на нативна митрална клапа с персистираща вегетации > 10 mm след настъпване на емболичен епизод – инфаркт на слезката, въпреки подходящата антибиотична терапия (Клас I/ниво на доказателственост B според Европейските препоръки).

Изводи

В амбулаторната клинична практика болните с ИЕ често се явяват с изява на усложненията, настъпили в хода на заболяването – консумативен синдром, астено-адинамия, субфебрилитет, анемичен синдром. ИЕ е животозастрашаващо заболяване, изискващо навременно и адекватно лечение. Нововъзникналият сърдечен шум и персистиращият фебрилитет винаги трябва да будят съмнения за това заболяване. Далачните усложнения са чести на фона на ИЕ и при появата на коремна болка вероятността за тях е голяма. Решението за точния момент за предприемане на хирургична интервенция трябва да е строго индивидуално и е необходимо да се вземе, позовавайки се на международно утвърдените препоръки и когато перспективите за повлияване от антибиотичното лечение са малки.

= 0.014) and EuroSCORE II ≥ 10 ($p = 0.0071$). Diabetes mellitus, severe kidney disease, recent stroke, septic shock, mechanical ventilation, valve reoperation, and perivalvular complications also worsen patients' prognosis [12]. Of interest is also a Danish registry, which includes patients operated on for IE. It shows that mortality increases with age as well as with mitral valve surgery and interventions on multiple valves [13]. The patient presented to us underwent cardiac surgery due to perivalvular abscess, persistent febrile condition, the presence of native mitral valve endocarditis with persistent vegetations > 10 mm after the onset of embolic episode – splenic infarction, despite appropriate therapy. (Class I / level of evidence B according to European recommendations).

CONCLUSIONS

In outpatient clinical practice, patients with IE often present with complications of the disease – consumptive syndrome, astheno-adyndamia, low-grade fever, anemic syndrome. IE is a life-threatening disease that requires timely and adequate treatment. Newly emerging heart murmurs and persistent fevers should always arouse suspicion of this disease. Spleen complications are common in the setting of IE and in the presence of abdominal pain they should be expected. The decision on the exact time to undertake surgery should be strictly individual and should be taken based on internationally accepted recommendations and when the prospects for response to antibiotic treatment are low.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Tomov, II.T. Cardiology, Volume III, 2007, 215.
2. Guillermo C, Francesc E, Carlota G, Jordi C. Current Challenges in the Management of Infective Endocarditis. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 641243.
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. European Heart Journal, 2015, 36(44), 3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
4. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. Heart 2005; 91:571-575.
5. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. Clin Infect Dis. 2008;47:23-30.
6. Jasarevic M, Laird C, Widlus DM. Splenic infarction associated with bacterial endocarditis and aortic valve vegetations. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives, 2012, 2(3), 19299.
7. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/29380>
8. Kato K, Gleeson TA, Splenic necrosis requiring ultrasound-guided drainage following meningococcal septicaemia. Oxford medical case reports. 2019 Mar.
9. Lindsey ME, Holley CT, Ramaswamy A, Kelly RF. Infective endocarditis, embolic stroke and splenic abscess: a case report. Journal of Surgical Case Reports, 2017(9).
10. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. Arch Intern Med. 2009 Jul 27; 169(14):1290-8.
11. Rezar R, Lichtenauer M, Haar M, et al. Infective Endocarditis – A Review of Current Therapy and Future Challenges. 2020. Hellenic Journal of Cardiology.
12. Gatti G, Sponga S, Peghin M et al. Risk scores and surgery for infective endocarditis: in search of a good predictive score. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2019, 1-26.
13. Stergaard L, Smerup M, Iversen K et al. Differences in mortality in patients undergoing surgery for infective endocarditis according to age and valvular surgery. BMC Diseases. 2020(20), 705.

✉ Адрес за кореспонденция:
М. Христов
e-mail: m.hristov@heartandbrain.bg

✉ Contact Information:
M. Hristo
e-mail: m.hristov@heartandbrain.bg

ЛЕВОСТРАННА ИМПЛАНТАЦИЯ НА ДВУКУХИНЕН КАРДИОСТИМУЛАТОР С ПРЕДСЪРДЕН ЕЛЕКТРОД, ИМПЛАНТИРАН В ДЯШНОПРЕДСЪРДНОТО УХО, И ДЕСНОКАМЕРЕН ЕЛЕКТРОД, ИМПЛАНТИРАН ЧРЕЗ "LOOP" И "DROP-DOWN" МЕТОДИТЕ, ПРИ ПАЦИЕНТ С ПЕРСИСТИРАЩА ЛЯВА ГОРНА ПРАЗНА ВЕНА

Н. Петров, Я. Симова, П. Павлов

Клиника по кардиология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Персистиращата лява горна празна вена (PLSVC) макар и рядка аномалия представлява съществено препятствие при имплантацията на кардиостимулатор. Стандартните техники за имплантация трудно се използват и често трябва да се модифицират по начин, който ги прави потенциално опасни. Представяме случай на пациент с PLSVC, при когото успешно се осъществи левостранна имплантация на двукухинен кардиостимулатор, използвайки стандартните техники ("loop" и "drop-down") за имплантация на деснокамерния електрод и позиционирайки предсърдния електрод в класическата позиция в дяснопредсърдното ухо. Придържането към стандартните методи за имплантацията на електродите при пациенти с PLSVC е трудно, но възможно. Тези методи минимизират вероятните усложнения и неправилното позициониране на електродите.

Ключови думи: персистиращата лява горна празна вена, имплантация на кардиостимулатор

LEFT SIDE IMPLANTATION OF DUAL CHAMBER PACEMAKER WITH ATRIAL LEAD PLACED IN RIGHT ATRIAL APPENDAGE AND RIGHT VENTRICLE LEAD POSITIONED USING THE "LOOP" AND "DROP-DOWN" TECHNIQUE IN PATIENT WITH PERSISTENT LEFT SUPERIOR VENA CAVA

N. Petrov, I. Simova, P. Pavlov

Heart and Brain, Centre of Excellence, Pleven. Cardiology Clinic

Abstract. Persistent left superior vena cava (PLSVC), even if it's rare, it imposes a difficulty for the implantation of cardiac rhythm devices. Standard implantation techniques are hardly applicable and often should be modified in a way that they become potentially dangerous. We report case of a patient with PLSVC in whom we successfully performed a left sided implantation of dual chamber pacemaker using the "loop" and "drop-down" technique for implantation of the right ventricle lead and successful implantation of the right atrial lead in the right atrial appendage. Adherence to the standard implantation techniques in patients with PLSVC is hard, but possible. The techniques minimize the complication rate and chances of misplacement of the leads.

Key words: persistent left superior vena cava, implantation of cardiac rhythm devices

ВЪВЕДЕНИЕ

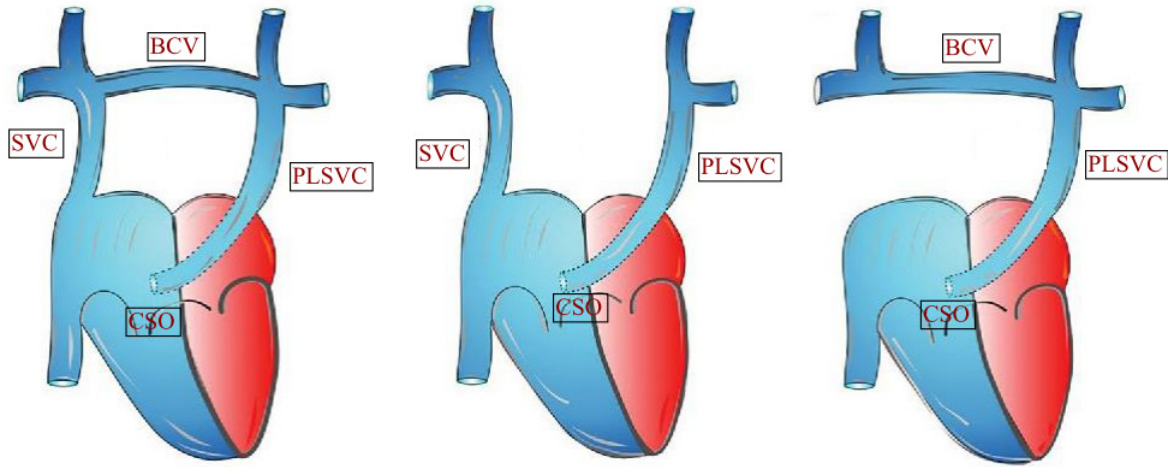
Персистиращата лява горна празна вена (PLSVC) е рядка съдова аномалия, която се наблюдава при около 0.5% от общата популация и по-често при пациенти с други вродени аномалии [1]. Макар и рядка като цяло, тя е най-честата съдова аномалия, която може да се установи по време на имплантацията на ус-

INTRODUCTION

Persistent left superior vena cava (PLSVC) is a rare vascular anomaly that is encountered in about 0.5% of the general population and more often in patients with another anomaly [1]. Even if it is rare, it is the most common vascular anomaly they may be encountered during a cardiac rhythm device implantation. With the lack of the normal embryologic

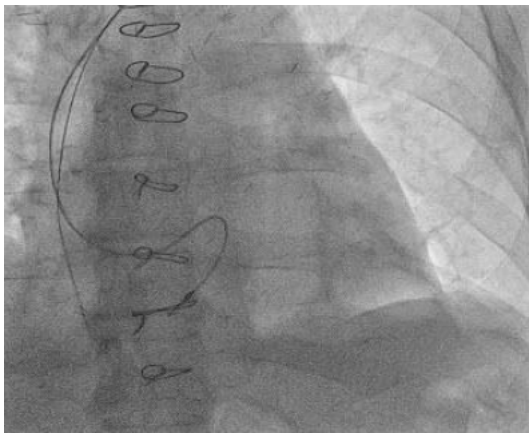
тройства регулиращи сърдечния ритъм. При липсата на нормално ембрионално развитие на венозната система в гръдния кош, лявата предна кардинална вена не става атретична, а продължава да дренира вена брахиоцефаликус и синус венозус. Впоследствие тази вена се развива в персистираща лява горна празна вена, която се дренира директно в коронарния синус. Поради голямото количество кръв, което получава коронарния синус, той често е значително дилатиран (фиг. 1). Възможни са няколко вариации в съдовата аномалия, с персистираща или липсваща комуникация между лявата и дясната горна празна вена, както и атрезия на дясната горна празна вена. По време на имплантацията на пейсмейкърни системи, тя често остава неразпозната, особено при десностранна имплантация. При левостранна имплантация и липса на комуникация между лявата и дясната горна празна вена въвеждането на електрог в дясната камера често пъти е силно затруднено. Често пъти това изисква ръчно или инструментално моделиране на водачите за насочване на електрода в обратна посока – от коронарния синус към дясната камера [4]. Преминването на електрог през трикуспидалната клапа с въведен в него водач докрай е рисково, поради възможността да се нарани трикуспидалната клапа, да се перфорира дясната камера или да се имплантира неосъзнато електрогът в лявата камера при персистираща комуникация на предсърдно или камерно ниво. Въвеждането на електрода в дясната камера чрез „loop“-метода елиминира всички тези рискове, но при левостранна имплантация и наличието на PLSVC, той е изключително трудно приложим. Ние представяме случай на пациент с PLSVC, с успешна левостранна имплантация на пейсмейкърна система, използвайки „loop“ и „drop-down“ методите за имплантация на деснокамерния електрог (фигури 2-9). Както и имплантация на предсърдния електрог в различно място от латералната стена на дясното предсърдие.

development of the venous system of the thorax, the left cardinal vein does not become atretic and continuous to drain the brachiocephalic vein and the sinous venosus. At the end the vein develops in the persistent left superior vena cava, which drains in the coronary sinus. Because of the large amount of blood that drains in the coronary sinus it eventually becomes heavily dilated (Figure 1). Some possible variations in this vascular anomaly, with persistent or absent communication between the left and right superior vena cava, as well as complete atresia of the right superior vena cava. In right sided pacemaker implantation even if present this anomaly goes unrecognized. In left sided procedure, with the absence of communication of the left and right superior vena cava, implantation the pacemaker leads are very difficult. Most of the time manual shaping of the stylets is necessary for navigation of the lead backwards from the coronary sinus ostium into the right ventricle [4]. Traversing the tricuspid valve with the stylet all the way in to lead tip is unwise and dangerous, because of the possibility of damaging the tricuspid valve cusps, to perforate the right ventricle or to misplace the lead in the left ventricle through unrecognized communication between the right and left side of the heart on atrial or ventricular level. Using the “loop technique” eliminates all those risks, but in patient with PLSVC and planned left sided implantation, it is very difficult to be done. We report a case of a patient with persistent left superior vena cava, in whom a successful left sided implantation of dual chamber pacemaker was performed, using the “loop and drop-down” techniques for implantation of the right ventricular lead and implantation of the right atrial lead in a location different of the lateral wall of the right atrium (Figure 2-9).

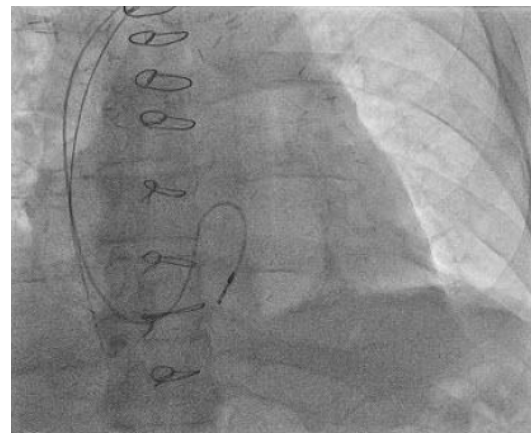


Фиг. 1. Вариации в съдовата аномалия персистираща лява горна празна вена. SVC – горна празна вена, BCV – вена брахиоцефаликус, PLSVC – персистираща лява горна празна вена, CSO – остиум на коронарния синус

Fig. 1. Variations in the vascular anomaly persistent left superior vena cava. SVC – superior vena cava, BCV – brachiocephalic vein, PLSVC – persistent left superior vena cava, CSO – coronary sinus ostium



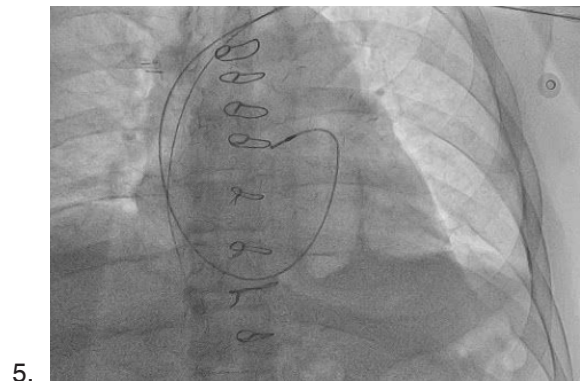
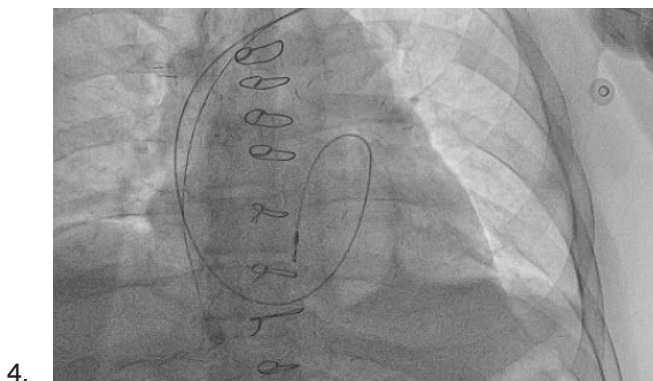
Фиг. 2. "Loop"-метод за въвеждане на електрог през трикуспидната клапа в дясната камера

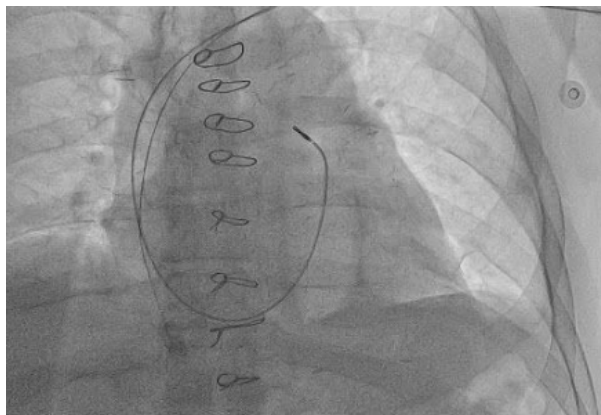


Фиг. 3. "Loop"-метод за въвеждане на електрог през трикуспидната клапа в дясната камера

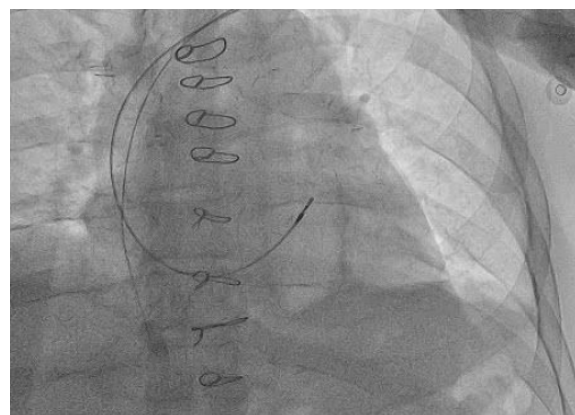
Fig. 2. "Loop" technique for traversing the tricuspid valve with the lead

Fig. 3. "Loop" technique for traversing the tricuspid valve with the lead

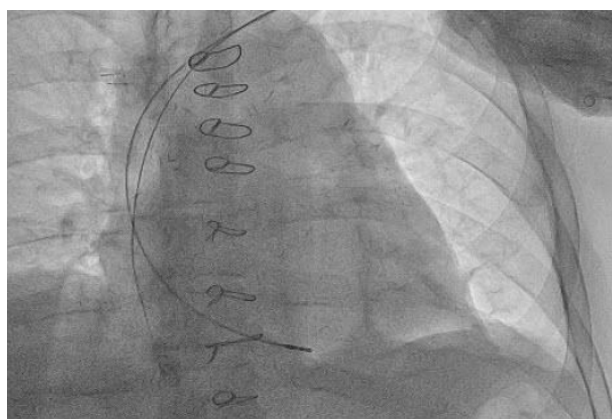




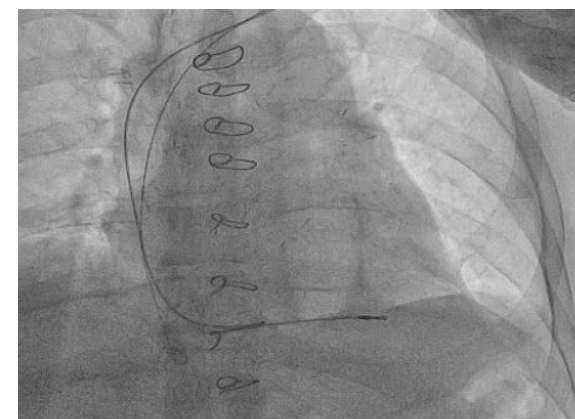
6.



7.



8.



9.

Фиг. 4-9. “Drop-down”-метод за безопасна имплантация на електрог в деснокамерния апекс
Fig. 4-9. “Drop-down” technique for safe implantation of right ventricular lead

ПРЕДСТАВЯНЕ

Представяме случая на 85-годишна пациентката, насочена към Клиниката за имплантация на постоянен кардиостимулатор поради пълен атриовентрикуларен (AV) блок. Пациентката е хоспитализирана в друга болница поради екстремната брадикардия, където е имплантиран временен кардиостимулатор през дясната феморална вена с електрог в дясната камера. Направена е коронарография, при което е установена сигнификантна стеноза на LAD, третирана с имплантация на медикамент-излъчващ стент.

Поради липсата на обратима причина за проводната патология пациентката е транспортирана към нашата клиника за имплантация на постоянен кардиостимулатор. От физикалния статус прави впечатление ниското телено тегло на пациентката. Аускултаторно – без хрипова находка в белите дробове и без шумова находка при аскултация на

CASE

We report a case of an 85-year-old female patient, that war referred to our hospital for permanent pacemaker implantation because of a complete atrioventricular (AV) block. Before that, because of the extreme bradycardia the patient was hospitalized in e different institution, where e temporary pacemaker was implanted though the right femoral vein. A coronary angiography revealed a single vessel coronary artery disease with a significant stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery, that was stented. Because there was no reversible cause for the conduction disturbance, the patient was referred

сърце. От лабораторните изследвания не се установени значими отклонения, маркерите за миокардна увреда са в норма. От направената ехокардиография са установени запазена систолна функция на лявата камера и незначими дегенеративни клапни промени. Не са констатирани суспектни данни за съдова аномалия, ангажираща коронарния синус. Имплантацията на постоянния кардиостимулатор е планирана да се извърши с левостранен достъп, както всички процедури в нашата институция, при липса на противопоказания за това. След безпроблемна пункция на лява вена субклавия, във вензната система е въведен 0.038" водач с J-връх, като при флуороскопията се установи нехарактерен ход на водача. Вместо водачът да прекоси сянката на гръбначния стълб надясно и да се спусне по дясната сърдечно-съдова граница в долната празна вена, водачът поемаше в каудална посока от лявата страна на гръбначния стълб и прекосяваше сянката на гръбначния стълб в каудалната част на сърдечната сянка. Двете възможни обяснения за този нехарактерен ход на водача са неразпознато канюлиране на артерия субклавия вместо на вена субклавия с последващо позициониране на водача в десцендентната аорта или ако се касае за съдовата аномалия персистираща лява горна празна вена (PLSVC), която се дренира в коронарния синус в дясно предсърдие. Въпреки малкия риск да се отнася за артериално въвеждане на водача се направи венография на левия горен крайник през периферно поставена канюла. Венографията ясно показва позиция на водача във вензната система и наличието на PLSVC. По водача е въведен интрогюсер, през който отново се направи венография, чрез която се детайлизира дилатираният коронарен синус и някои от дрениращите се в него коронарни вени. С оглед на обратния завои, който трябва да направи електродът, за да премине от коронарния синус през дясното предсърдие в дясната камера, най-логичният и лесен начин за постигането на това е чрез ръчно моделиране на водача на електрода. По такъв начин електродът би получил извивка, която би го насочила през трикуспидалта капа в дясната камера. С оглед на риска от травмиране на трикуспидалната клапа и възможното премиване на електрода през комуникация между сърдечните кухини, на ниво предсърдия или камери, се взе решение този метод да не се използва. Издърпвайки водача и набутвайки електродът се формира извивка – „loop“, в

to our hospital for permanent pacemaker implantation. From the patient status what remarkable is, is the very low body weight. On examination of the lung there were no crackles and rales and no audible heart murmurs. The echocardiography revealed a left ventricle with preserved ejection fraction and no significant valve problems. No signs of dilated coronary sinus were reported. The pacemaker procedure was planned to be performed from the left as are all pacemaker procedures in our institution, where are no contraindications. After uneventful puncture of the left subclavian vein a 0.038" guidewire was put in. Under fluoroscopy the course of the wire was unusual. Instead of crossing the spine to the right and following down the right border of the thoracic vascular shadow into the inferior vena cava, the wire descends down on the left of the spine and crossed the spine in the inferior part of the cardiac silhouette. There are two explanations of the unusual course of the wire. The first one would be unrecognized cannulation of the subclavian artery and subsequent positioning of the guidewire in the descending aorta and the second one would be that the vascular anomaly persistent left superior vena cava (PLSVC) is present, which drains in the coronary sinus. Even if the risk of arterial placement of the wire was low, we performed venography of the left upper extremity through a peripherally placed vascular cannula. The venography clearly showed the venous course of the wire and the dilated coronary sinus and some of the coronary veins. To get the wire in the right ventricle, backwards from the coronary sinus, the easiest way is to shape the wire manually with acute bend, so it can cross the tricuspid valve. Even that this is possible, crossing the tricuspid

дясното предсърдие, която пролабира през трикуспидалната клапа, електродът се въведе сигурно и безопасно в дясната камера. Въвеждайки правият водачът в електрода, с оглед неговото позициониране в белодробната артерия, напрежението, което се създаде в електрода поради острата извивка от остиума на коронарния синус към дясната камера, дислоцира електрода обратно в дясното предсърдие. Направени бяха още няколко опита за въвеждане на електрода в белодробната артерия по този начин, които бяха неуспешни. Моделиран бе водач с извивка, която да пасва на извивката на електрода, когато би бил в дясната камера и въвеждайки го докрай в електрода се постигна позициониране на електрода в белодробната артерия. Извитият водач бе заменен с прав, който се въведе до край в електрода, позициониран в белодробната артерия. Издърпвайки електрода от белодробната артерия, той се спусна по свободната стена на дясната камера и след като електродът посочи в каудална посока, той беше въведен напред към деснокамерния апекс едновременно с частична ретракция на водача. По такъв начин електродът безопасно се позиционира в деснокамерния апекс, без да се рискува перфорация поради прекалена ригидност на електрода от оставения в него докрай водач. След като чрез анализираща система (pacing system analyzer) се измери адекватна амплитуда на R-вълната и липса на диафрагмална стимулация при тестване с 10 V, водачът се въведе докрай в електрода и се активира хеликсът за активна фиксация. След като се фиксира активно електродът, водачът се изтегли до ниво горна празна вена. Регистрира се "current of injury" – сигурен знак за добра фиксация на електрода. Показателите на сензиране и пейсиране на електрода бяха оптимални. Поради напредналата възраст, ниското телесно тегло и женският пол, предполагащи висок риск от перфорация, се взе решение да се опита имплантация на предсърдния електрод, различна от тази в латералната стена на дясното предсърдие. Чрез собственоръчно моделиран водач, след неколкостепенна промяна на извивката, електродът се позиционира в дяснопредсърдното ухо. Позицията на електрода се провери в проекции RAO 30 градуса и LAO 40 градуса. При краткотрайно прекъсване на временна деснокамерна стимулация се регистрира и характерното „махаловидно“ движение на електрода, когато е позициониран в дяснопредсърдното ухо. Електродът

valve this way is risky to damage the tricuspid valve cusps and for misplacement of the lead in the left ventricle through a communication between an unrecognized communication between the left and right side of the heart. That's why this approach was abandoned. Pulling the wire and simultaneously pushing the lead forward, a loop was created in the right atrium, which prolapsed through the tricuspid valve and the lead was safely advanced in the right ventricle. The stylet was shaped in a such way that it matched the curve of the lead in the right ventricle and with advancing it in the lead body it was pushed in the pulmonary artery. Pulling the lead from the pulmonary artery, it dropped down and in the moment it pointed to the right ventricle apex it was advanced forward while the stylet was pulled back. In such a way the lead was positioned safely in the right ventricle apex without risking cardiac perforation due to the rigidity of the lead with the stylet all the way to the tip. Through a pacing system analyzer, adequate amplitude of the R-wave was recorded, and a phrenic nerve stimulation excluded. The lead was actively fixed with the helix. After the fixation the stylet was retracted to level of the superior vena cava. A "current of injury" was recorded as a sign for good fixation to the myocardium. Because of the female gender, low body weight and advanced age, which are independent risk factor for cardiac perforation, a decision was made to implant the atrial lead in a location different from the lateral wall of the right atrium. After manual shaping of the stylet and multiple attempts the lead was successfully positioned in the right atrial appendage. The correct position was checked in RAO 30 and LAO views. After brief interruption of the temporary ventricular pacing the "windshield wiper" mo-

се фиксира активно с хеликса, след което се модифицираният водач се замени с прав. Чрез PSA се тестваха показателите на електрода, които бяха оптимални. Преди фиксирането на двата електрода за гръдния мускул беше тествана стабилността им при дълбок инспириум и неколкостранно силно кашляне. Цялата процедура бе с продължителност 60 минути, от които 7.2 минути рентгеново време (фиг. 10, 11, 12, 13, 14, 15). На следващия ден след проведените образни изследвания за изключване на усложнения на процедурата, пациентката беше дехоспитализирана. На трите контролни прегледа до третия месец не се установиха данни за дислокация на електрода, верифицирано чрез стабилните интракардиални показатели и контролната рентгенография (фиг. 16, 17).

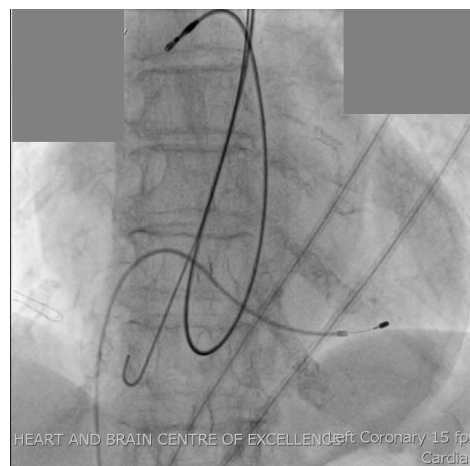
tion of the lead was recorded. The lead was fixed with the helix and optimal sensing and pacing parameters were recorded with PSA. The duration of the procedure was 60 minutes, 7.2 minutes of which were fluoroscopy time (Figure 10, 11, 12, 13, 14, 15). The following day after complications were ruled out with a chest X-ray, echocardiography and device interrogation, the patient was discharged home. At the 90-day outpatient visit the parameters of the leads were stable and in acceptable range. Macro dislodgement was ruled out with a chest X-ray (Figure 16, 17).



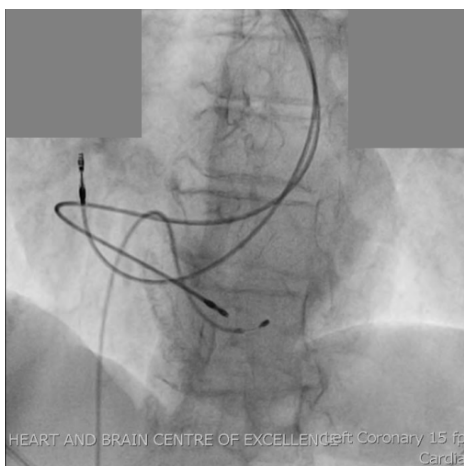
Фиг. 10. Венография на PLSVC
Fig. 10. Venography of PLSVC



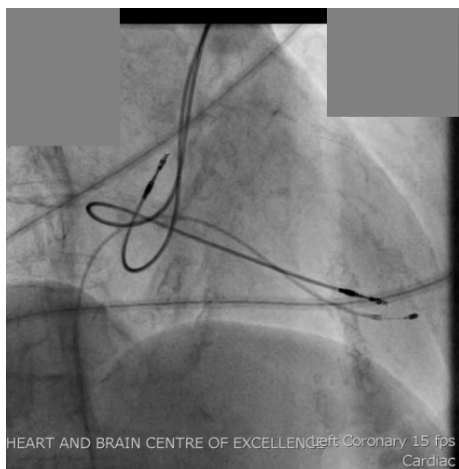
Фиг. 11. Венография на дилатирания коронарен синус
Fig. 11. Venography of the dilated coronary sinus



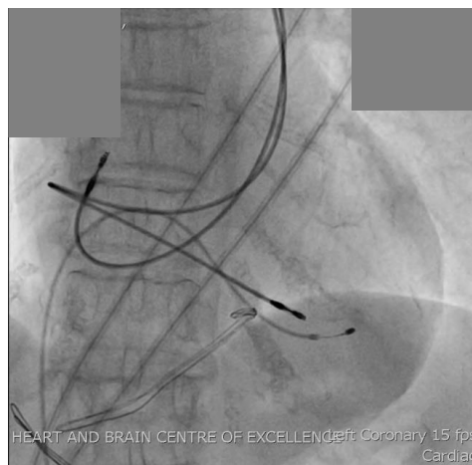
Фиг. 12. Деснокамерният електрод, позициониран в белодробната артерия
Fig. 12. Right ventricular lead positioned in the pulmonary artery



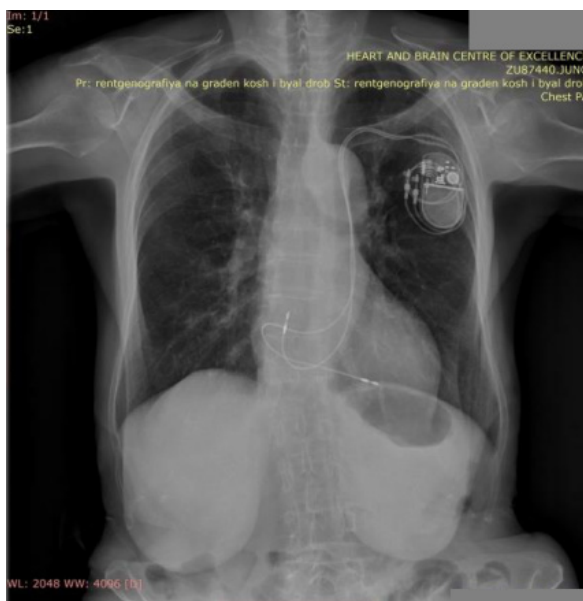
Фиг. 13. Финална позиция на електродите в проекция LAO 40 градуса
Fig. 13. Position of the leads on LOA 40 view



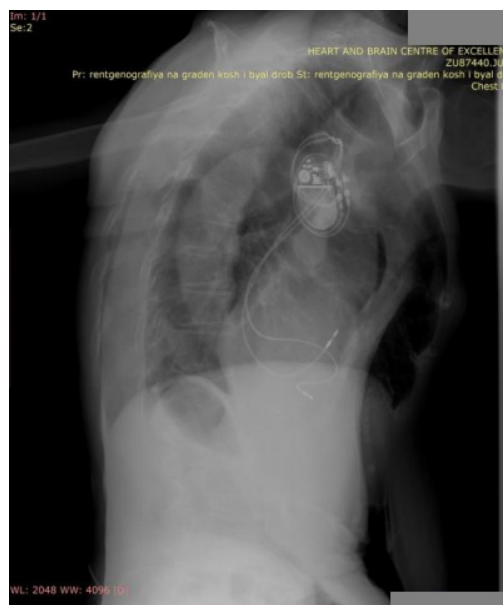
Фиг. 14. Електрогуме в проекция RAO 30 градуса
Fig. 14. Position of the leads in RAO 30 view



Фиг. 15. Електрогуме в проекция PA
Fig. 15. Position of the leads in PA view



Фиг. 16. Рентгенография на гръден кош в проекция PA
Fig. 16. Chest X-ray in PA view



Фиг. 17. Рентгенографиите на гръден кош в проекция LL
Fig. 17. Chest X-ray in LL view

ОБСЪЖДАНЕ

PLSVC като цяло е рядка, но най-честата съдова аномалия, която може да се срещне по време на имплантацията на устройства, контролиращи сърдечния ритъм. В централните, в които имплантациите на кардиостимулатори се осъществяват предимно от лявата страна, тази съдова аномалия, дори и налична, почти никога не се диагностицира. Когато процедурата се извършва от ляво

DISCUSSION

PLSVC is in general a rare anomaly but is the most common vascular anomaly that may be encountered during implantation of cardiac rhythm devices. In the hospitals where the procedures are done most commonly from the right side this anomaly usually goes unnoticed. When the procedure is

и се установи наличие на PLSVC, успешното имплантиране на електродите в сърдечните кухини може да е изключително трудно. Често пъти невъзможността за имплантацията на електродите предполага използването на по-рискови техники и нерядко изоставяне напълно на левостранния достъп и имплантация на системата отдясно [2]. При голяма част от описаните случаи на имплантация на кардиостимулатори при пациенти с PLSVC използваните техники са различни от стандартната техника, прилагана при останалите пациенти, поради променената анатомия и трудното модифициране на техниката към нея. Използваните техники често изискват ръчно моделираните водачите да са докрай в електродите при тяхното позициониране и фиксиране, техника, която е рискова за сърдечна перфорация, особено при електродите с активна фиксация. Ние представяме случай на успешна левостранна имплантация на двукухинна пейсмейкърна система при пациент с PLSVC чрез модификация на стандартния „loop“-метод за въвеждане на електрог в дясната камера и „drop-down“-метод за позициониране на електрог в деснокамерния апекс, както и имплантация на предсърдния електрог в дяснопредсърдното ухо чрез специално извит водач. При проверка на описаните случаи в литературните източници не установихме такъв, при който предсърдния електрог да е имплантиран в дяснопредсърдното ухо. Предсърдните електроди са имплантирани в латералната стена на дясното предсърдие, която е най-тънката стена на предсърдието и трябва да се избягва, когато е възможно. В една от публикациите дори е подчертано, че единственото място в дясното предсърдие, където е възможно да бъде имплантиран предсърдният електрог е латералната стена на дясното предсърдие [4]. Имплантацията на пейсмейкърна система е процедура със сериозни рискове и потенциални усложнения. Използването на максимално безопасни и стандартизирани техники е от изключително значение за тяхното минимизиране. Модифицирането на тези техники ги прави приложими и безопасни и при пациенти със силно променена сърдечно-съдова анатомия и вродени аномалии.

performed from the left side and if PLSVC is encountered, the successful positioning of the lead might be very difficult. Some of the times the procedure is so modified, and the techniques used so risky that the left side approach is abandoned, and new procedure is started from the right side, even if it is inconvenient and embarrassing [2]. In most of the cases of patients with PLSVC requiring pacemaker, the technique is completely from the standard one, that is used in the rest of the patients, because to modify the standard technique is very difficult. Most of the time these methods require the stylet to be all the way to lead tip, while the lead is positioned and fixated, which carry a significant perforation risk especially with the active fixation leads. We report a case of a patient with PLSVC, in whom a successful left sided implantation of a dual chamber pacemaker was performed, using the modified loop technique to cross the tricuspid valve and drop-down technique to position the right ventricle lead. The atrial lead was implanted in the right atrial appendage using a manually shaped stylet. In the literature there is no report of a lead implanted in the right atrial appendage, in patient with PLSVC and left side approach. Most of the leads were implanted on the lateral wall of the right atrium, which is the thinnest part of the chamber and should be avoided whenever possible. In one of the publications the lateral right atrial wall was stated as the only location where atrial lead can be secured in patients with PLSVC [4]. Pacemaker implantation is a procedure with serious potential risk and complications. Using maximally safe technique is essential for minimizing them. Modifying these techniques makes the feasible and safe in patient with vascular anomaly.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съдовите аномалии, диагностицирани при имплантацията на устройствата, регулиращи сърдечния ритъм, не са чести, но когато са налични, те могат да усложнят процедурата неминуемо. Трудностите при позиционирането на електродите предполага използване на рискови техники, различни от стандартните, а понякога дори и неудобството от смяната на оперативната страна по време на процедурата. Придържането към стандартните безопасни техники, с незначителни модификации в тях, е възможно при имплантацията на пейсмейкърни електроди при пациенти с PLSVC, но изисква много сръчност и основно познаване анатомията и възможните аномалии на големите съдове. Във време на увеличаващ се брой имплантации на устройства, регулиращи сърдечния ритъм, използването на техники, минимизиращи потенциалните усложнения, е от първостепенно значение за добрата медицинска практика.

CONCLUSION

Vascular anomaly encountered during cardiac rhythm device implantation are not common, but when present they may impose a significant burden to the implantation process. The difficulties encountered require implementation of new risky techniques for pacemaker leads implantation and sometimes the embarrassing necessity to switch the implantation side. Adherence to the safe techniques, with little modifications is feasible in patients with PLSVC, but it requires considerable dexterity and in-depth knowledge of the standard anatomy and the cardiovascular anomaly that may be encountered. In time of increasing growth of the indications for cardiac rhythm device implantation, using techniques which minimize potential complications is essential for good medical practice.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Morgan LG, Gardner J, Calkins J, The Incidental Finding of a Persistent Left Superior Vena Cava: Implications for Primary Care Providers – Case and Review, Case Reports in Medicine Volume 2015, Article ID 198754, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/198754>
2. Al-Sayegh AH, Al-Kandari F. Successful Implantation of a Permanent Pacemaker through a Persistent Left Superior Vena cava, Case Report Med Principles Pract 2002;11:53-55.
3. Kemal HS, Günsel A, et al. Isolated Persistent Left Superior Vena Cava, Sick Sinus Syndrome, and Challenging Pacemaker Implantation, Case Reports in Cardiology, Volume 2017, Article ID 9842524, 3 pages <https://doi.org/10.1155/2017/9842524>
4. Yildiz O. How to Safely Implant a Dual-Chamber Pacemaker for Right Ventricular Outflow Tract Pacing in a Patient with Persistent Left Superior Vena Cava: A Step by Step Guide, Acta Cardiol Sin 2019;35:430432, doi: 10.6515/ACS.201907_35(4).20190401A
5. Deshmukh A, Wadsworth T, Deshmukh P. Direct His-bundle Pacing in a Patient with a Persistent Left Superior Vena Cava, J Innov Cardiac Rhythm Manage. 2019;10(5):3663-3666, DOI: 10.19102/icrm.2019.100503
6. Sundhu M, Syed M, et al. Pacemaker Placement in Persistent Left Superior Vena Cava, Cureus, DOI: 10.7759/cureus.1311
7. Dems I, Criș D et al. Persistent Left Superior Vena Cava with Absent Right Superior Vena Cava and Discrete Subaortic Stenosis Diagnosed in a Patient with Sick Sinus Syndrome: A Case Report and Brief Review of the Literature, Diagnostics 2020, 10, 847; doi:10.3390/diagnostics10100847
8. Seow S, Agbayani M et al. Left ventricular pacing in persistent left superior vena cava: a case series and potential application, Europace (2013) 15, 845-848, doi:10.1093/europace/eus417

9. Martí nez-Villar M, Gran F et al. Persistent Left Superior Vena Cava With Absent Right Superior Vena Cava, Scientific letters / Rev Esp Cardiol. 2016;69(2):216-228.
10. Guimarães T, Bernardes A et al. Persistent left superior without limitations, Rev Port Cardiol. 2018;37(7):627-628.
11. Menezes MN, Bernardes A et al. Implantation of a cardiac resynchronization therapy defibrillator through a persistent left superior vena cava, Rev Port Cardiol. 2015;34(4):297-298.
12. Silva G, Sousa J et al. Utilisation of the snare technique for left ventricular lead placement in a patient with persistent left superior vena cava

✉ Адрес за кореспонденция:
Н. Петров
e-mail: n.petrov.pn@heartandbrain.bg

✉ Contact Information:
N. Petrov
e-mail: n.petrov.pn@heartandbrain.bg

МЕТАМФЕТАМИНИ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Д. Попова¹, Н. Дочева¹, С. Бошнаков¹, Д. Василков¹, Я. Симова^{1,2,3}, Т. Веков^{2,3}

¹МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас

²Медицински университет – Плевен

³Български кардиологичен институт

Резюме. Метамфетаминът е синтетичен наркотик със стимулиращо действие, известен още като: метиламфетамин, пико, кристал (мет) и гр. Метамфетаминът може да се взема перорално, да се инхалира, да се пуши или да се инжектира. Ефектът от приемането през устата настъпва след 30-40 минути, докато при инжектиране настъпва почти незабавно. Действието на метамфетамин трае между 4 и 8 часа, а емоционалните реакции варират от еуфория до гняв и параноя. Най-честата причина за смърт при употреба на метамфетамини е на първо място свръхдоза, следвана от сърдечно-съдови заболявания, дължащи се на ефекти като вазоконстрикция, образуване на атеросклеротични плаки, аритмии, кардиомиопатии и пулмонална хипертония в следствие на дълготрайната употреба на тези вещества. В настоящия клиничен случай представяме мъж на 29-годишна възраст, постъпващ двукратно по спешност в отделение по кардиология по повод прояви на декомпенсирана сърдечна недостатъчност и на остър коронарен синдром, който съобщава за хронична употреба на метамфетамини от 9 години.

Ключови думи: метамфетамин, „пико“, синтетичен наркотик, сърдечно-съдови заболявания, вазоспазъм, остър миокарден инфаркт, атеросклероза, сърдечна недостатъчност

METHAMPHETAMINE AND CARDIAC DISEASE

D. Popova¹, N. Docheva¹, S. Boshnakov¹, D. Vasilkov¹, I. Simova^{1,2,3}, T. Vekov^{2,3}

¹Heart and Brain Hospital – Burgas

²Medical University – Pleven

³Bulgarian Cardiac Institute

Abstract. The methamphetamine is a synthetic stimulant drug that is also known as: methylamphetamine, 'ice', 'crystal meth' etc. The methamphetamine can be smoked, directly inhaled, taken orally, or injected. Effects after oral intake are evident within 30 to 40 minutes while when injected they begin immediately. These effects last between 4 to 8 hours and the emotional changes vary widely – from euphoria to anger or paranoia. The most common cause of death associated with methamphetamine use is overdose, followed by cardiovascular diseases that are a result of vasoconstriction, atherosclerotic plaques formation, arrhythmias, cardiomyopathies, and pulmonary hypertension due to a prolonged abuse of the drug. In the following clinical case, we present a 29-year-old male, admitted twice to the cardiology department – once with symptoms of congestive heart failure and a second time – with acute coronary syndrome. The patient confessed having a history of methamphetamine abuse for 9 consecutive years.

Key words: methamphetamine, synthetic drug, crystal meth, cardiovascular disease, vasoconstriction, acute myocardial infarction, atherosclerosis, heart failure

ВЪВЕДЕНИЕ

Метамфетаминът е мощен синтетичен наркотик със стимулиращо действие, чиято употреба води до пристрастяване. Още през Втората световна война е широко разпространен сред нем-

INTRODUCTION

The methamphetamine is a synthetic stimulant that leads to addiction. During World War II it was popular among the German troops (as 'Pervitin') due to its long-lasting wakefulness effect. In the

ската армия под търговското име "Pervitin" поради стимулиращите си ефекти и поддържане на будно състояние за дълго време. През 50-те години на XX век в САЩ метамфетаминът е използван за лечение на безитет под наименованието "Obetrol", а по-късно и за лечение на синдрома на хиперактивност с дефицит на вниманието под наименованието "Desoxyn". След като стават ясни страничните му ефекти е добавен в списъка на лекарства, водещи до пристрастяване [3, 4, 5, 6]. Според Европейския доклад за наркотичните вещества от 2021 г. около 83 млн. души, или 28,9% от възрастното население на Европейския съюз (на възраст между 15 и 64 години) са опитвали незаконни наркотици поне веднъж през живота си, като броят на мъжете е значително по-голям от този на жените. Най-употребяваният наркотик е канабисът, следван от кокаин, MDMA (екстази) и метамфетамин. Средната възраст за първа употреба на метамфетамини е 22 години, а за постъпване за лечение на зависимост за пръв път – 30 години [7].

Употребата на метамфетамини оказва влияние върху нервната, сърдечно-съдовата, имунната система, черния гроб и гр., като ефектите им могат да бъдат фатални [8]. Няколко клинични и патоанатомични проучвания ясно свързват употребата на метамфетамини със сърдечно-съдови заболявания [9], като те се явяват втора по честота причина за смърт (на първо място е инцидентна свръхдоза) сред употребяващите ги [10]. Метамфетамините въздействат върху сърдечно-съдовата система, като предизвикват мощен вазоспазм и атеросклероза по съдовете, повишават кръвното налягане, водят до ремоделиране на миокарда със засягане на проводната система на сърцето и по този начин предизвикват различни видове аритмии и сърдечна недостатъчност. Механизмът, по който се осъществяват тези патологични процеси, все още не е напълно изяснен. Смята се, че този вид наркотик може да предизвика сърдечно-съдови заболявания чрез катехоламинава токсичност поради високия си афинитет към транспортерите на допамин и норадреналин [11], предизвиквайки тахикардия, хипертония, вазоконстрикция, водещи до повишен стрес на миокарда или исхемия, или чрез упражняване на директна токсичност вър-

1950s the methamphetamine was used in USA as obesity drug, popular by the brand name 'Obetrol'. Later it was used as medication for treating attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) with the name "Desoxyn". After its adverse effects became evident it was included in the list of addictive drugs [3, 4, 5, 6]. According to the European drug report (2021), about 83 million people or 28.9% of the adult population of the European union (aged 15-64) have tried at least once an illegal drug with a significantly higher proportion of men than women. The most popular addictive drug was cannabis followed by cocaine, MDMA (ecstasy) and methamphetamine. The average age for trying methamphetamine is 22 years of age and the average age for initiating drug abuse treatment is 30 years of age [7].

The use of methamphetamines affects the nervous, cardiovascular, immune system, liver, etc., and their effects can be fatal [8]. Several clinical and pathoanatomical studies have clearly linked the use of methamphetamines to cardiovascular disease [9], being the second most common cause of death (incidental overdose in the first place) among users [10]. Methamphetamines affect the cardiovascular system, causing severe vasospasm and atherosclerosis of the vessels, increase blood pressure, lead to myocardial remodeling by affecting the conduction system of the heart and thus cause various types of arrhythmias and heart failure. The mechanism by which these pathological processes take place is not yet fully understood. It is thought that this type of drug can cause cardiovascular disease through catecholamine toxicity due to its high affinity for dopamine and norepinephrine transporters [11], causing tachycardia, hypertension, vasoconstriction leading to increased myocardial stress or ischemia, or through exercise of direct toxicity to cardiomyocytes. The combination of all these factors leads to chronic myocardial inflam-

ху кардиомиоцитите. Комбинацията от всички тези фактори води до хронично миокардно възпаление, загуба на кардиомиоцити и заместването им с фиброзна тъкан, миокардна контрактилна дисфункция, левокамерна хипертрофия с последваща дилатативна кардиомиопатия, в резултат от която може да се наблюдава и вторична митрална инсуфициенция [12].

Пулмоналната артериална хипертония (ПАХ), свързана с употреба на лекарства и токсини, се класифицира като група I ПАХ според СЗО. Проучване, използващо PET-SCAN с маркиран интравенозен метамфетамин, доказва, че той се натрупва на първо място в белия дроб в сравнение с останалите органи, което обяснява белодробната токсичност и засягането на белодробните кръвоносни съдове при метамфетаминова употреба. Интересен факт е, че не всеки, употребяващ метамфетамини, развива белодробна хипертония. Скорошни проучвания са идентифицирали ген, който се предполага, че играе роля за развитието на ПАХ, свързана с употребата на метамфетамини. В друго проучване е доказано, че пациентите с метамфетамин-асоцирана ПАХ имат по-дилатирана и с нарушена функция дясна камера, и съответно имат по-лоша прогноза в сравнение с пациенти с идиопатична пулмонална хипертония [13, 14].

В литературата са описани няколко аутопсионни проучвания на млади пациенти, починали от остра дисекция на аортата, при които пробите за наркотици са дали положителен резултат за метамфетамини. Механизмът все още не е напълно изяснен, но се свързва с хипертонична криза, иницирана от метамфетамини на базата на споменатите вече ефекти [15].

Метамфетаминовата употреба често се асоциира с ангинозна симптоматика, дължаща се на спазъм на епикардните коронарни артерии или на коронарната микроциркулация. Описан е случай на пациент, приемащ метамфетамини, който се презентира с миокарден инфаркт тип 2, дължащ се на вазоспазм, неотговарящ на лечение с вазодилататори. При провеждането на малко проучване при хора, употребяващи метамфетамини, е установен намален отговор към нитрати [16].

mation, loss of cardiomyocytes and their replacement by fibrous tissue, myocardial contractile dysfunction, left ventricular hypertrophy with subsequent dilated cardiomyopathy, which may result in secondary mitral regurgitation.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with the use of drugs and toxins is classified as Group I PAH according to the WHO. A study using PET-SCAN with labeled intravenous methamphetamine showed that it accumulates first in the lung compared to other organs, which explains the pulmonary toxicity and pulmonary vascular involvement with methamphetamine use. Interestingly, not everyone who uses methamphetamine develops pulmonary hypertension. Recent studies have identified a gene that is thought to play a role in the development of PAH associated with methamphetamine use. In another study, patients with methamphetamine-associated PAH were shown to have more dilated and impaired right ventricular function, and therefore had a worse prognosis than patients with idiopathic pulmonary hypertension [13, 14].

Several autopsy studies of young patients who have died of acute aortic dissection have been reported in the literature, in which drug samples tested positive for methamphetamine. The mechanism is not yet fully understood but is associated with a hypertensive crisis initiated by methamphetamines based on the aforementioned effects [15].

Methamphetamine use is often associated with anginal symptoms due to spasm of the epicardial coronary arteries or coronary microcirculation. A case of a patient taking methamphetamine who presents with type 2 myocardial infarction due to vasospasm not responding to treatment with vasodilators has been reported. A small study in people using methamphetamine found a reduced response to nitrates [16].

Употребата на метамфетамини е свързана с по-висока честота на коронарната артериална болест, по-специално на остър миокарден инфаркт при млади наркозависими хора. В няколко патологични проучвания се наблюдава изявата на тежка коронарна атеросклероза при млади хора, приемащи метамфетамин, в сравнение с техни връстници, които не употребяват наркотици. Интересен е фактът, че е възможно да се наблюдава редукция на обичайните рискови фактори за исхемична болест на сърцето, като затлъстяване и дислипидемия, поради това, че метамфетамините потискат апетита, но въпреки това рискът при тези пациенти остава по-висок в сравнение с лицата, които не приемат подобни вещества. Това се дължи на факта, че метамфетамините водят до ендотелна активация чрез повишаване на пропускливостта на ендотела, експресията на проинфламаторни клетки и оксидативен стрес, а всички тези фактори ускоряват атерогенезата [17].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 29-годишен мъж с дългогодишна употреба на наркотици, постъпващ двукратно в отделение по кардиология. При първата хоспитализация се презентира с прояви на левостранна сърдечна недостатъчност – лесна умора и задух при по-малки от обичайните физически усилия. Установените при приема рискови фактори за исхемична болест на сърцето са новодиагностицирана артериална хипертония III ст., тютюнопушене, хронична употреба на наркотици от 9 години (метамфетамини). Пациентът отрича фамилна обремененост, но впоследствие при индивидуален разговор с майката на болния се разбира, че е осиновен. От физикалния статус се наблюдава астеничен хабитус, лош зъбен статус (фиг. 1 – характерен образ на т.нар. метамфетаминова уста, която се наблюдава при пристрастяване към метамфетамини в комбинация с лошо хранене и лоша хигиена), отслабено везикуларно дишане в белодробните основи и протомезодиастолен шум 4/6 степен с p. maximum на второ междуребриве вдясно.

The use of methamphetamine is associated with higher rates of coronary artery disease (CAD), especially with acute myocardial infarction in young addicts. Several pathological studies of young methamphetamine users revealed higher rates of severe coronary atherosclerosis compared to their peers. Interestingly a possible reduction of cardiovascular risk factors can be observed in those taking methamphetamine since it suppresses their appetite and thereby reducing their weight and blood lipids but still their cardiovascular risk remained higher than the one of their peers. This is triggered by endothelial permeability increase, expression of proinflammatory cells and oxidative stress, all leading to atherosclerosis [17].

CASE STUDY

We present a 29-year-old male with chronic drug abuse admitted twice in the cardiology department. During his first admission he presented with symptoms of congestive heart failure – fatigue and breathlessness provoked by less than usual physical activities. The initially found risk factors for ischemic heart disease included – untreated arterial hypertension, smoking and an on-going drug abuse for the last 9 years (methamphetamine). The patient denied having a family history of heart disease but further discussion with his mother revealed he was actually adopted. The physical examination revealed an underweight male with abnormal dental status (Fig. 1 – typical meth mouth as seen in chronic methamphetamine abuse combined with inappropriate diet and oral hygiene), diminished breath sounds in both of his lungs bases and a protomesodiastolic murmur 4/6 grade with p. maximum located on the right second intercostal space.

От електрокардиограмата (ЕКГ) при постъпването са регистрирани: синусов ритъм, QS-форми във II, III, aVF отв. и волтажни критерии за левокамерна хипертрофия (фиг. 2).

Лабораторните изследвания разкриха хиперхолестеролемия и леко завишени стойности на чернодробните ензими (ALAT – 50.3 U/l, ASAT – 40.2 U/l).

От трансторакалното ехокардиографско изследване се установиха увеличени размери и обеми на лявата камера (ТДР – 66 mm, ТСП – 59 mm, ТДО – 230 ml, ТСО – 180 ml), потисната систолна функция – фракция на изтласкване по Simpson 25%, концентрична левокамерна хипертрофия (размер на междукамерен септум и задна стена на лява камера – 18 mm), диастолна дисфункция III ст. при повишено теледиастолно налягане на лявата камера (E/e' – 26), дилатиран

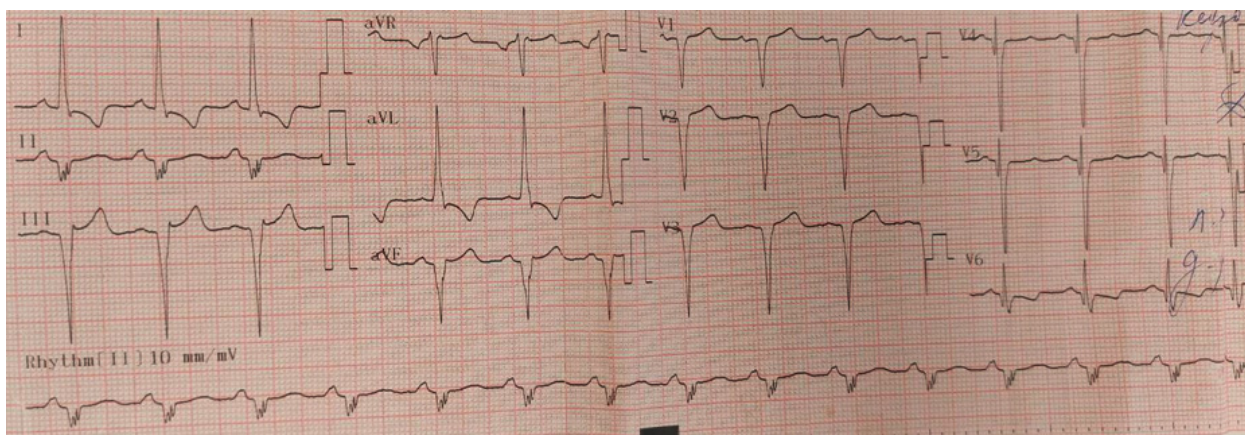
The ECG showed sinus rhythm, with QS in II, III, aVF leads with sufficient voltage criteria for left ventricle hypertrophy (Fig. 2).

His lab results showed hypercholesterolemia and slightly elevated liver enzymes (ALAT – 50.3 U/l, ASAT – 40.2 U/l).

His transthoracic echocardiography demonstrated increased left ventricle diameters and volumes (LVEDd – 66 mm, LVESd – 59 mm, LVEDV – 230 ml, LVESV – 180 ml), reduced systolic function – with ejection fraction of 25% by the Simpson method, concentric left ventricular hypertrophy (IVSd – 18 mm), grade III diastolic dysfunction (E/e' – 26), dilated aortic root and ascending aorta, severe aortic regurgitation with



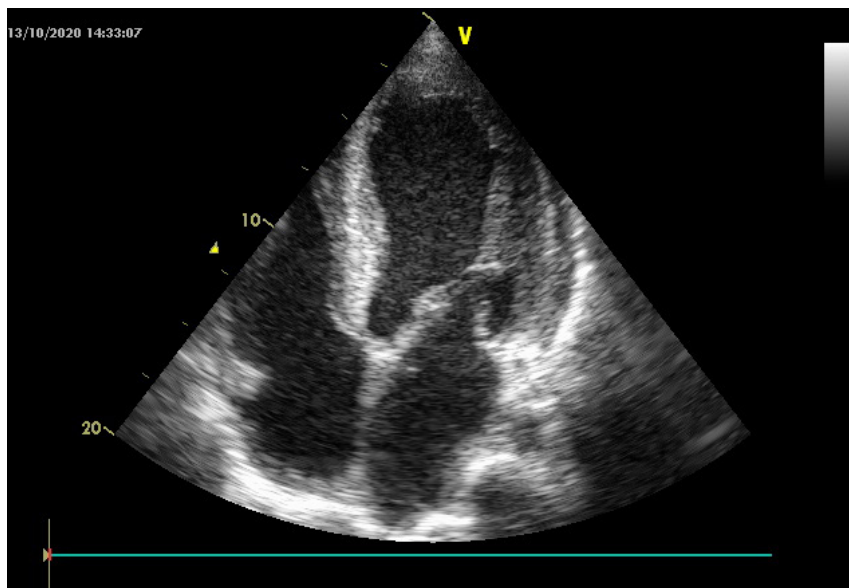
Фиг. 1. Метамфетаминова уста / Fig. 1. Meth mouth



Фиг. 2. ЕКГ при първата хоспитализация / Fig. 2. ECG obtained during his first hospital admission

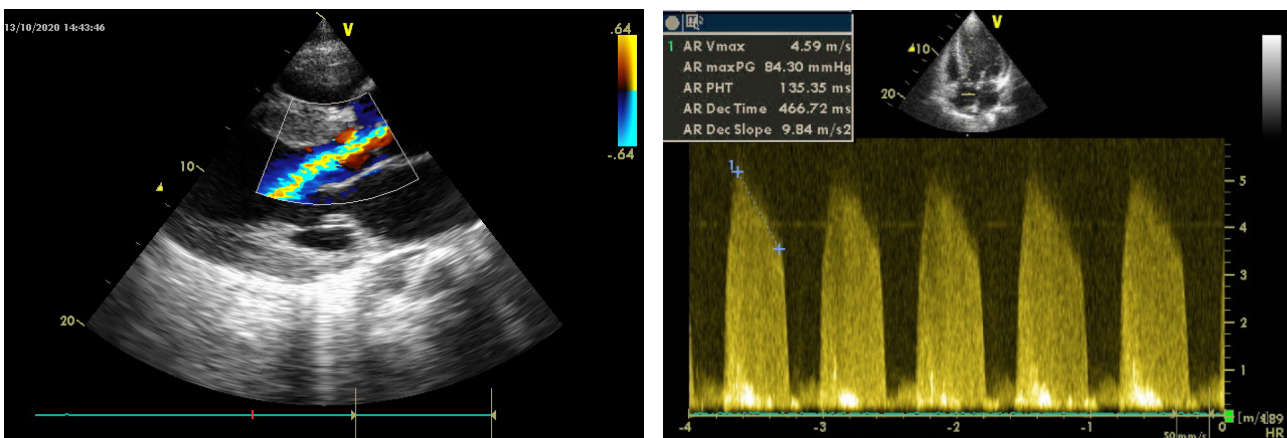
аортен корен и възходяща аорта, високостепенна аортна регургитация с централно разположен регургитационен джет при трикрила клапа, без патологичен трансклапен градиент и без данни за допълнителни структури по платната, тежка пулмонална хипертония при систолно налягане в белодробната артерия 77 mm Hg и циркуферентен малък перикарден излив (фиг. 3-5), В-линии и наличие на двустранни малки плеврални изливи.

a central jet coming out of a tricuspoid aortic valve with no pathological transvalvular gradient and no structural leaflet abnormalities. His pulmonary artery pressure was estimated to be 77 mmHg and was found to have a circumferential pericardial effusion (Fig. 3-5) and pulmonary B-lines with bilateral pleural effusions.



Фиг. 3. Трансторакална ехокардиография – апикален 4C срез, изобразяващ дилатираните сърдечни кухини

Fig. 3. Transthoracic echocardiography – AP4C view – showing the dilated heart chambers



Фиг. 4 и 5. Трансторакална ехокардиография – парастернал срез по дълга ос и апикален 4C образ, показващи тежка аортна регургитация (v. contracta – 9 mm, PHT – 135 ms)

Fig. 4-5. Transthoracic echocardiography – PLAX and a CW-Doppler spectrogram revealing a severe aortic regurgitation (v. contracta – 9 mm, PHT – 135 ms)

Предвид находката и младата възраст на пациента се прецени, че е показан за провеждане на компютърна томография (КТ) на сърце и коронарни съдове.

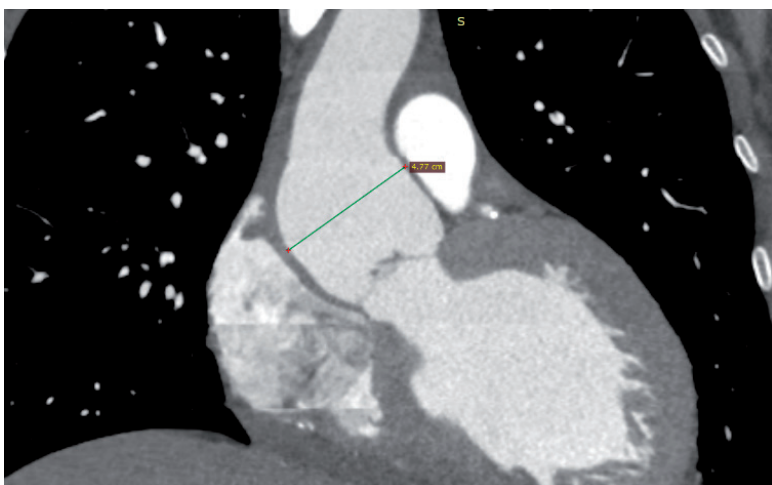
От проведеното неинвазивно изследване се потвърди дилатирания аортен корен (на ниво анулус – 30 mm, синуси на Валсалва – 44-45 mm, синотубуларно съединение, STJ – 45 mm) и висок Agatston калциев скор на коронарните съдове – 1310, поради което се премина към инвазивна коронарна ангиография (фиг. 6).

Резултатът от проведеното инвазивно изследване е многоклонова коронарна болест с дифузно атеросклеротично променени съдове – оклузия на циркумфлексна артерия (LCx) и дистален клон на дясна коронарна артерия (RCA – PD), както и критични стенози на лява коронарна артерия (LAD), RCA и първи маргинален клон (OM1) (фиг. 7 и 8).

Given the above clinical data and the young age of the patient, it was decided to carry out a coronary computed tomography angiography (CCTA).

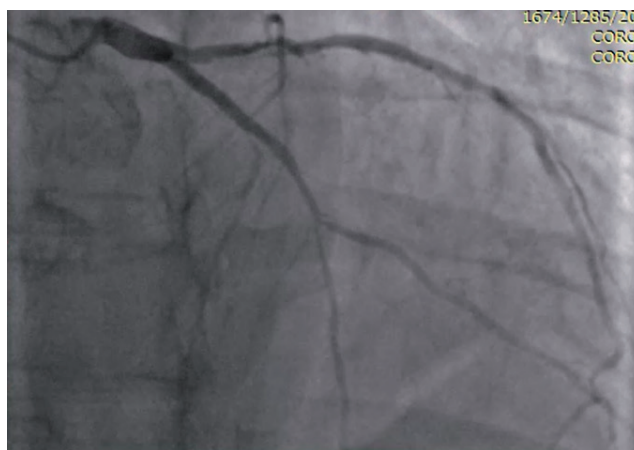
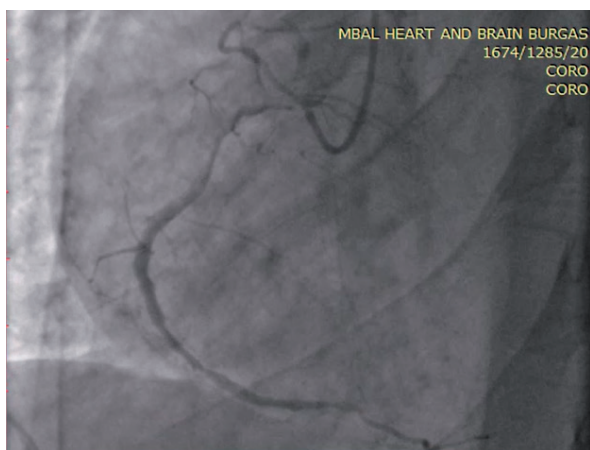
It confirmed the dilation of the aortic root (annulus – 30 mm, sinuses of Valsalva – 44-45 mm, sino-tubular junction/STJ – 45 mm), high Agatston calcium score – 1310 (Fig. 6) and thus a coronary angiography had to be further performed.

The coronary angiography revealed a multivessel heart disease with diffuse atherosclerosis affecting the coronary arteries with an occlusion of LCx and of the posterior descending branch of the right coronary artery, along with critical stenoses of LAD, RCA and OM1 (Fig. 7-8).



Фиг. 6. КТ данни за дилатиран аортен корен

Fig. 6. CT-scan showing the dilated aortic root



Фиг. 7 и 8. Селективна коронарна ангиография (СКАГ) на дясна и лява коронарна артерия

Fig. 7-8. Coronary angiography of left and right coronary arteries

След проведените диагностични изследвания пациентът беше обсъден от сърдечен тим и се прецени, че е показан за оперативно лечение. След дадените подробни разяснения и получено съгласие от негова страна, той беше насочен към отделение по кардиохирургия. Консервативното антиишемично лечение, както и лечението за сърдечна недостатъчност и антибиотичната терапия след изолиране на гърлен патоген продължиха при пролежаването в отделението по кардиохирургия. Предвид лошия орален статус и налична гингивална инфекция при пациент с предстояща оперативна интервенция в голям обем (аортокоронарен байпас и клапно протезиране), както и засилващото се психоемоционално напрежение у болния в следващите няколко дни, и отказа за съдействие и спазване на болничния режим, беше взето съвместно с него и близките му решение за гехоспитализация след компенсирани проявите на сърдечна недостатъчност, и беше насрочена дата за предстоящото оперативно лечение.

По време на престоя в клиниката бяха организирани няколко беседи с психолог и дадени насоки за консултация с психиатър. Подробно беше обсъдена ситуацията и неговото здравословно състояние с приемните му родители, както и необходимостта от съдействие и участие в лечението. Пациентът беше изписан с оптимална медикаментозна терапия (антиагрегант, статин, бета-блокатор, инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим, дихидропиридинов калциев антагонист, бримков диуретик, минералкортикоид-рецепторен блокатор, нитрат, триметазидинов дихидрохлорид), включително и антибиотична такава, с оглед подобряване на оралния статус и редуция на риска от последващ инфекциозен ендокардит. Болният беше планиран за оперативно лечение, но не се яви, както и не се яви на назначените контролни прегледи след гехоспитализацията.

Осем месеца по-късно пациентът постъпва в отделението по инвазивна кардиология за втори път в тежко общо състояние с оплаквания от болка зад гръдната кост на широка площ и задух, проявили се след прием на значително количество алкохол и употреба на обичайната за него доза метамфетамин вечерта преди хоспитализацията. От физикалния статус се наблюдава

After reviewing all clinical data, a Heart team concluded that the patient should undergo surgical treatment. After a careful explanation to the patient regarding his medical condition and obtaining his consent, he was transferred to the cardiothoracic surgery department. There the anti-ischemic and heart failure therapies were continued, and antibiotic treatment was initiated after diagnosing a pharyngeal bacterial infection. After taking into account his worsening gingival infection in the context of an upcoming surgical intervention (with combined CABG and AVR), his steadily increasing anxiety during the hospital stay with the lack of cooperation, a mutual decision for discharge was made after compensating his heart failure symptoms. An upcoming date for a second admission was scheduled.

During the hospital stay, the patient had several talks with the hospital psychologist and was suggested to make a visit to psychiatrist. The gravity of his condition was explained to him and his relatives and so as the importance of cooperation during the treatment process. The patient was discharged with optimal medical therapy consisting of – antiplatelet agent, statin, beta-blocker, ACE-inhibitor, dihydropyridine calcium antagonist, loop diuretic, mineralocorticoid-receptor blocker, nitrate, trimetazidine dihydrochloride and antibiotic therapy to prevent endocarditis. The patient did not however show on the scheduled admission date and neither to the scheduled follow-up visits.

Eight months later he was emergently admitted to the cardiology department in critical state with complains of chest pain and breathlessness that occurred after ingesting a large amount of alcohol and a usual dose of methamphetamine. His physical examination showed a pale moist skin, dyspnea, vesicular breath sounds with bilateral fine crackles on

бледа, изпотена кожа, тахидиспнея, везикулоно дишане с гръбни влажни хрипове в двете белодробни основи, протомезодиастолен шум 4/6 ст. с р. максимум второ дясно междуреброе.

На ЕКГ се визуализираха ST-елевации в I, aVL, V2-V6 отв., редуциран R-зъбец в V1-V4 отв., дълбок и широк Q-зъбец със ST-елевации във II отв. и QS-форми в III, aVF отв. (фиг. 9).

От ехокардиографията е с данни за апикална хипокинезия, без съществена динамика в останалите находки спрямо предходната хоспитализация.

От проведените лабораторни изследвания се регистрираха завишени маркери за миокардна некроза, данни за хиперхолестеролия (общ холестерол – 8.12 mmol/l, LDL холестерол – 5.75 mmol/l), завишени креатинин и трансаминизи.

Премина се към СКАГ по спешност, от която се верифицира многоклонова коронарна болест при тромботична оклузия в среден сегмент на LAD, която беше третирана с перкутанна ангиопластика с имплантация на един медикамент-излъчващ стент (фиг. 10). Без динамика в останалите лезии спрямо предходната коронарна ангиография.

След подробен разговор с пациента стана ясно, че той не е приемал назначената при предходната хоспитализация медикаментозна терапия, нито е следвал препоръките за промяна в начина си на живот и не е осъществил консултация със стоматолог и психиатър. Продължил е с

both of his lungs and a protomesodiastolic murmur 4/6 grade with p. maximum located on the right second intercostal space.

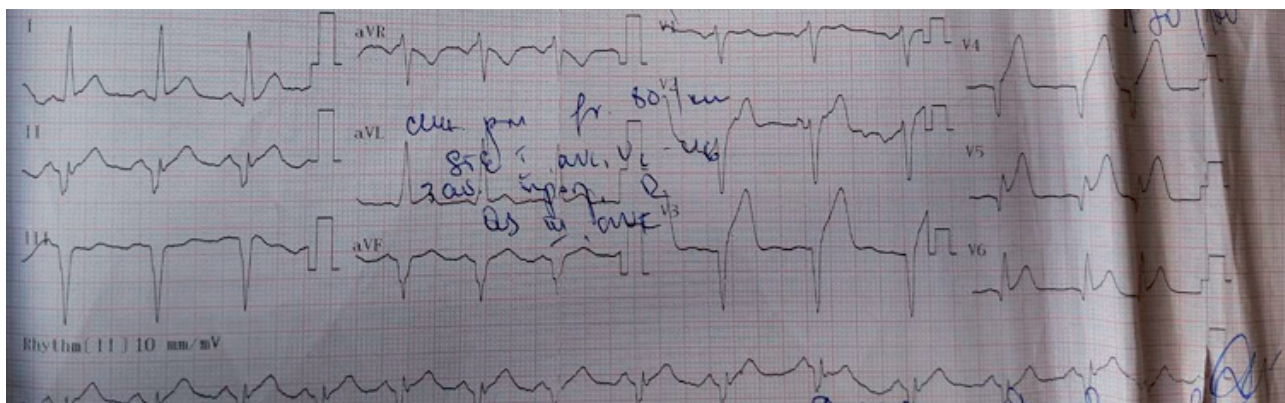
The ECG revealed ST-segment elevations in leads I, aVL, V2-V6 with diminished R-waves in V1-V4 and wide, broad Q-wave with ST-segment elevations in lead II with QS in leads III, aVF. (Fig. 9).

Echocardiography displayed apical hypokinesia, without other significant changes compared to the previous hospital stay.

Blood sample tests registered high myocardial necrosis markers, hypercholesterolemia (total cholesterol – 8.12 mmol/l, LDL-cholesterol – 5.75 mmol/l, elevated creatinine, and liver enzymes.

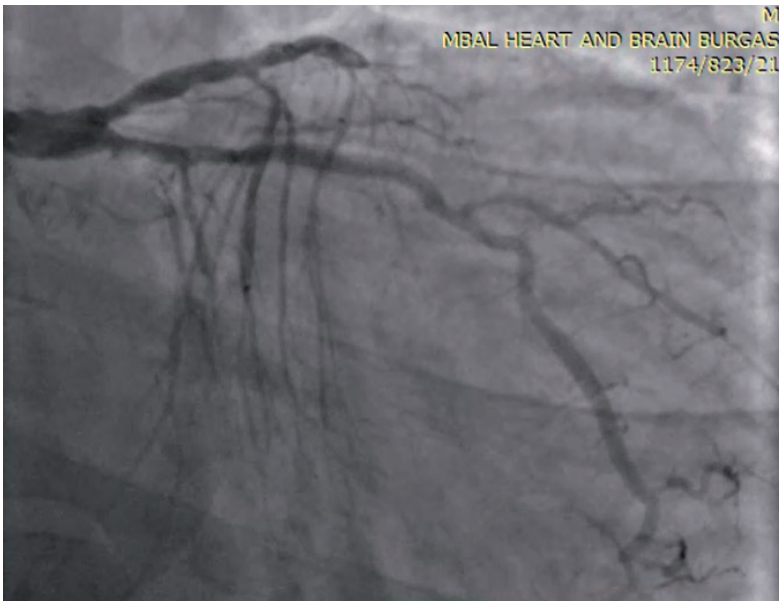
An emergent coronary angiography was performed which verified the multivessel coronary atherosclerosis with a thrombotic occlusion of the mid portion of LAD which was treated by percutaneous coronary intervention and a drug-eluting stent placement. (Fig. 10). The other coronary lesions were identical with their description on the previous angiography.

After a thorough discussion with the patient, it became clear that he had not taken the prescribed medications at home and he had neither changed his lifestyle nor consulted with a dentist or psychiatrist. He continued his daily abuse of tobacco and



Фиг. 9. ЕКГ при повторната хоспитализация в условията на остър коронарен синдром със ST-елевации, изобразяваща ST-елевации в I, aVL, V1-V6 отв., редуциран R-зъбец във V1-V4 отв., QS-форми в III, aVF отв.

Fig. 9. ECG acquired during the patient's second hospital stay – acute coronary syndrome with ST-segment elevations in leads I, aVL, V1-V6 with reduced R-wave in leads V1-V4, QS in III, aVF



Фиг. 10. СКАГ, изобразяваща тромботична оклузия на LAD

Fig. 10. Coronary angiography visualizing the thrombotic occlusion of LAD

ежедневната употреба на цигари и метамфетамини. Като причина за всичко това изтъква лош социален статус.

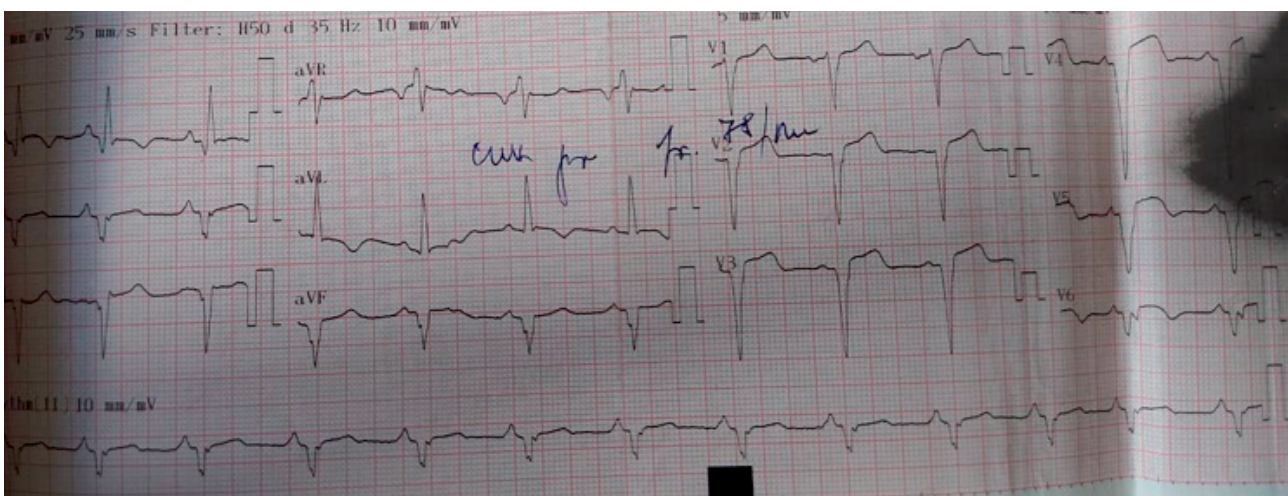
При проследяване на контролните прегледи след последната хоспитализация пациентът отрича гръдна болка, но съобщава за лесна умора на фона на нередовен прием на предписаните медикаменти.

На ЕКГ се изобразяват QS-морфология – II, III, aVF и V1-V6 отв. със задържани елевации на ST-сегмента (фиг. 11).

methamphetamine citing his low social status as a reason.

During the follow-up visits after his second hospital stay the patient denies having any chest pain but had complains of fatigue and shares that he takes the prescribed medications only occasionally.

His ECG showed a QS-morphology in leads II, III, aVF, V1-V6 with preserved ST-segment elevations (Fig. 11).



Фиг. 11. ЕКГ при проследяване на контролен преглед

Fig. 11. ECG obtained at a follow-up visit

Ехокардиографската находка на контролните прегледи включва потисната систолна левокамерна функция, оформена предновърхова аневризма и тежка аортна инсуфициенция. Беше измерен и глобален лонгитудинален стрейн (GLS) с осреднен резултат – 1.6% (фиг. 12), показващ ниски скорости на миокардна деформация във всички сегменти на лявата камера, съответстващи на тежка исхемия.

Предвид вероятното наличие на съпътстваща фамилна хиперхолестеролемия (Dutch Lipid Clinic Network Score, DLCNS – 6 точки), се направи опит за включване на PCSK9 инхибитор към терапията на пациента, което не се осъществи поради липса на сътрудничество от негова страна. Съмнителен остана и амбулаторния прием на двойна антиагрегантна терапия въпреки неколкото беседи по темата за важността на тези медикаменти. Пациентът отказа и оперативно лечение.

ОБСЪЖДАНЕ

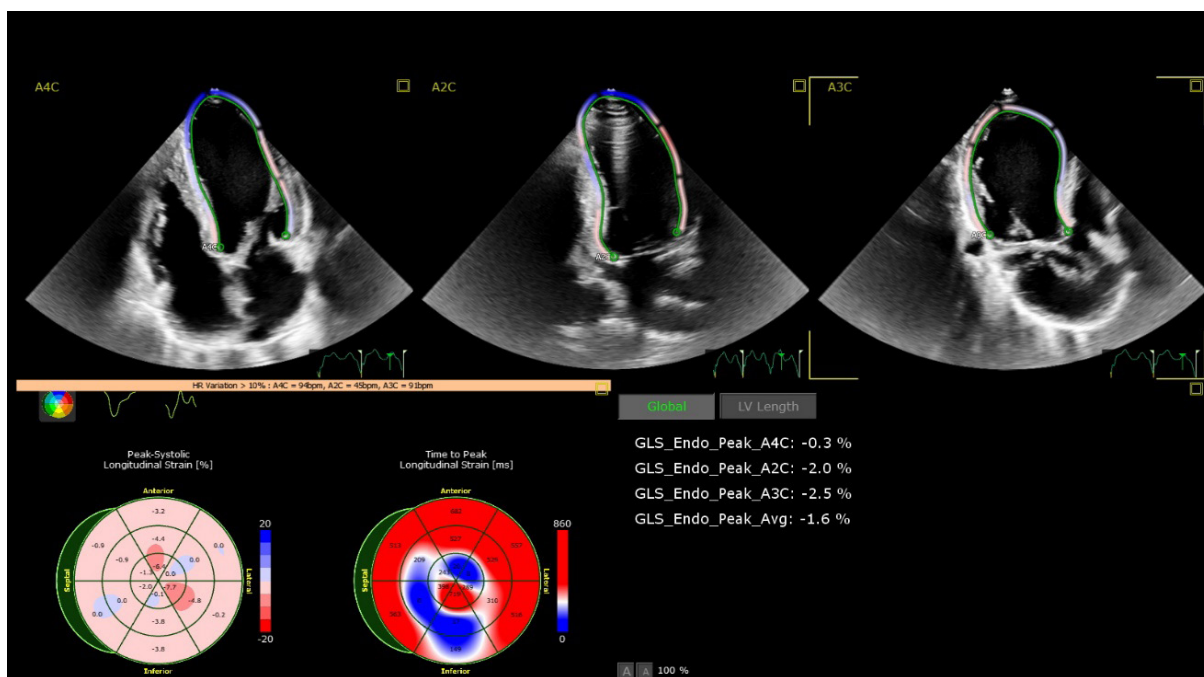
Основна характерна черта на младите хора с дълготрайна зависимост към метамфетамин е появата на сърдечно-съдови заболявания, срещащи се обичайно при по-възрастни и/или

His echocardiogram during the follow-up visit revealed reduced left-ventricular function, apical aneurysm, and severe aortic regurgitation. Global longitudinal strain (GLS) was measured with an average result of – 1.6% (Fig. 12), demonstrating reduced velocities of myocardial deformation in all left ventricle segments.

Considering the probable co-existence of familial hypercholesterolemia (Dutch Lipid Clinic Network Score, DLCNS – 6 points), PCSK9 inhibitor was suggested but the patient did not cooperate with the initiation of the treatment. It was questionable whether the patient did actually take the dual antiplatelet therapy despite the several discourses on the topic regarding the importance of these medications. The patient also refused any surgical treatment in the near future.

DISCUSSION

A typical trait of the young people with chronic methamphetamine abuse is the existence of car-



Фиг. 12. Глобален лонгитудинален стрейн / Fig. 12. Global longitudinal strain (GLS)

полиморбидни пациенти. Най-често срещаните кардиоваскуларни прояви са аритмиите, ангина пекторис или остър миокарден инфаркт в следствие на вазоспазм или коронарна атеросклероза, сърдечна недостатъчност, дилатативна кардиомиопатия с високостепенна митрална регургитация, а по-рядко и остра аортна дисекация.

В литературата няма описани данни за пряка корелация между аортна клапа регургитация и употребата на метамфетамини. В диференциална диагноза при нашия пациент беше дискутирана инсуфициенция в следствие на прекаран в миналото инфекциозен ендокардит на аортна клапа, който обаче не беше доказан и чрез трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ), както и вторична аортна регургитация в следствие на дилатирания аортен корен. Съобщава се за редки случаи на наличие или ускорено нарастване на размера на съществуващи артериални аневризми (по-често на интракраниалните съдове, водещи до интракраниални хеморагии) при млади хора, употребяващи невростимулиращи наркотични вещества като метамфетамин и кокаин. Модифицируеми фактори, като тютюнопушене и артериална хипертония, повишават риска от образуване на аневризма и хеморагии, потенцирайки атеросклерозата на съдовете, която пък от своя страна води до повишен стрес върху съдовата стена и изтъняване на интимата [18, 19, 20]. През 2017 г. е публикуван клиничен случай на пациент с аневризма на аортата и умерена към високостепенна аортна регургитация, индуцирана в следствие на употреба на кокаин [21]. Основавайки се на тези данни и на сходните невростимулиращи свойства на кокаина и метамфетамините ние предполагаем, че дилатацията на аортния корен и високостепенната аортна регургитация се дължат на горепосочения механизъм.

Употребата на наркотични вещества остава сериозен проблем в световен мащаб. Според доклада на Организацията на обединените нации (ООН), публикуван през 2021 г., около 275 млн. души на възраст между 15-64 г. са употребили наркотици, като почти 500 000 души са починали в резултат на това (данните са за 2019 г.). В годишния доклад по проблемите, свързани с наркотиците и наркоманите в България, 9,5% от българите на възраст между 15 и 64 г. посочват, че са употребявали поне

кардиоваскуларна болест, която обикновено се среща при по-възрастни и/или полиморбидни пациенти. Най-честите кардиални прояви са аритмиите, ангина пекторис или остър миокарден инфаркт, следващи вазоконстрикция или коронарна атеросклероза, сърдечна недостатъчност, дилатативна кардиомиопатия с тежка митрална регургитация и рядко – остър аортен дисекция.

Литературата не представя данни за пряка корелация между аортна клапа регургитация и метамфетаминна злоупотреба. За диференциална диагноза бяха предложени аортен клапен ендокардит (доказан от трансезофагеална ехокардиография) и вторична аортна регургитация, причинена от дилатация на аортния корен. Съобщават се за редки случаи на наличие или ускорено нарастване на размера на съществуващи артериални аневризми (по-често на интракраниалните съдове, водещи до интракраниални хеморагии) при млади хора, употребяващи невростимулиращи наркотични вещества като метамфетамин и кокаин. Модифицируеми фактори, като тютюнопушене и артериална хипертония, повишават риска от образуване на аневризма и хеморагии, потенцирайки атеросклерозата на съдовете, която пък от своя страна води до повишен стрес върху съдовата стена и изтъняване на интимата [18, 19, 20]. През 2017 г. е публикуван клиничен случай на пациент с аневризма на аортата и умерена към високостепенна аортна регургитация, индуцирана в следствие на употреба на кокаин [21]. Основавайки се на тези данни и на сходните невростимулиращи свойства на кокаина и метамфетамините ние предполагаем, че дилатацията на аортния корен и високостепенната аортна регургитация се дължат на горепосочения механизъм.

Употребата на наркотични вещества остава сериозен проблем в световен мащаб. Според доклада на Организацията на обединените нации (ООН), публикуван през 2021 г., около 275 млн. души на възраст между 15-64 г. са употребили наркотици, като почти 500 000 души са починали в резултат на това (данните са за 2019 г.). В годишния доклад по проблемите, свързани с наркотиците и наркоманите в България, 9,5% от българите на възраст между 15 и 64 г. посочват, че са употребявали поне

вещество в живота си някакво наркотично вещество. В тези данни се съобщава също и как се отразява пандемията с COVID-19 на употребата и разпространението на тези вещества. Въпреки наложените ограничителни мерки пазарът на наркотици се е увеличил и доставчиците бързо са се адаптирали с предлагане на доставка по домовете без личен контакт или чрез поръчка от интернет. Смята се, че все повече хора се обръщат към вредните субстанции в резултат на безработица, нисък социален статус, отчаяние или страх от вируса [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С настоящия клиничен случай показваме колко сериозни могат да бъдат последствията от хроничната употреба на наркотични вещества и колко важна за успеха на един лечебен процес е колаборацията между лекар и пациент. При подобни ситуации се изискват големи съвместни усилия от страна на лекуващите лекари – кардиолози, общопрактикуващи лекари, психиатри – занимаващи се с лечение на зависимости, както и наметата на психолози, роднини и близки на пациента.

Лечението при подобни случаи е голямо предизвикателство поради факта, че паралелно с третирането на последиците от употребата на наркотични вещества е необходимо да се предприеме и овладяване на самата зависимост към тях. Последната твърде често се оказва особено трудна задача поради факта, че около 61% от пациентите, хоспитализирани за лечение на зависимост от метамфетамин, са с рецидив в рамките на първата година, а още 25% се завръщат към редовната им употреба в следващите 2 до 5 години [24]. Без отстраняване на етиологията за съжаление лечението на последиците е обречено на неуспех.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES:

1. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 10836, Methamphetamine. Retrieved December 5, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methamphetamine>.
2. Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD et al. Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Sep;39(9):1739-1746. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312461. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31433698; PMCID: PMC6709697.
3. Kamienski L. *Shooting Up: A Short History of Drugs and War.* Oxford University Press. 111-13. ISBN 9780190263478. Archived from the original on 23 March 2017. Retrieved 23 October 2016.

substance. In this data are also reported the effects of COVID-19 pandemic on the sales of these drugs. Despite the restrictive orders, the drug market has increased its suppliers and has adapted itself with online sales or with the use of a home delivery organization. It is believed that yet more people are turning to narcotic substances as a result of unemployment, lack of finances, despair or fear of the virus [22, 23].

CONCLUSION

In the current case report, we demonstrate how important is the cooperation between the patient and the medical staff for the treatment success. Such scenarios require a joint effort by cardiologists, GPs, psychiatrists experienced at treating patients with addictions and so as psychologists and the patients' relatives.

The treatment of such patients happens to be a challenge given the fact that parallel to treating the effects of the drugs, a treatment for the addiction itself must take place. The last however is not an easy task, having in mind that 61% of hospitalized for methamphetamine abuse patients relapse during the first year of discharge and more 25% return to chronic abuse in the next 2-5 years [24]. And without eliminating the cause, the treatment is unfortunately doomed to fail.

4. Rasmussen N. On Speed: The Many Lives of Amphetamine (1 ed.). New York University Press. March 2008, 148. ISBN 978-0-8147-7601-8.
5. „Controlled Substances Act“. United States Food and Drug Administration. 11 June 2009. Archived from the original on 5 April 2017. Retrieved 4 November 2013.
6. „Desoxyn Prescribing Information“ (PDF). United States Food and Drug Administration. December 2013. Archived (PDF) from the original on 2 January 2014. Retrieved 6 January 2014.
7. Европейски център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, 2021 г. „Европейски доклад за наркотиците 2021: Тенденции и развития“, Служба за публикации на Европейския съюз, Люксембург
8. Effects of Meth on the Body | What Does Meth Do to Your Body? (drugabuse.com)
9. Won S, Hong RA, Shohet RV et al. Methamphetamine-associated cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2013; 36:737-742. doi: 10.1002/clc.22195
10. Darke S, Duffou J, Kaye S. Prevalence and nature of cardiovascular disease in methamphetamine-related death: a national study. *Drug Alcohol Depend.* 2017; 179:174-179. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.07.001
11. Han DD, Gu HH. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC Pharmacol.* 2006; 6:6. doi: 10.1186/1471-2210-6-6
12. Reddy PK, Ng TM, Oh EE et al. Clinical Characteristics and Management of Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy: State-of-the-Art Review. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016704.* <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/10/26/13/08/methamphetamine-associated-cardiomyopathy-and-pah>
13. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension *Eur Respir J* 2019;53:1801913.
14. De Jesus Perez V. Drug-Induced Pulmonary Hypertension: The First 50 Years. *Adv Pulm Hypertens* 2017;15:133-7.
15. Swalwell CI, Davis GG. Methamphetamine as a risk factor for acute aortic dissection. *J Forensic Sci.* 1999 Jan;44(1):23-6. PMID: 9987866
16. Nabaei G, Oveisgharan S, Ghorbani A, Fatehi F. Impaired arterial smooth muscle cell vasodilatory function in methamphetamine users. *J Neurol Sci.* 2016; 370:107-111. doi: 10.1016/j.jns.2016.09.027
17. Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD et al. Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019;39:1739-1746.
18. Ellamushi HE, Grieve JP, Jager HR, N.D. Kitchen Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms, *J Neurosurg,* 2001,94:728-732.
19. Lappin JM, Darke S, Farrell M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* 2017,88(12): 1079-1091.
20. Backes D, Rinkel GJ, Laban KG et al. Patient- and aneurysm-specific risk factors for intracranial aneurysm growth: a systematic review and meta-analysis, *Stroke,* 2016,47 (4):951-957.
21. Kunwor R, Canelas AM. Rare Case of Cocaine-Induced Aortic Aneurysm: A Near Dissection Event. *Case Reports in Cardiology,* vol. 2017, Article ID 1785410, 3 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1785410>
22. World Drug Report 2021 (United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8)
23. Годишен доклад по проблемите, свързани с наркотиците и наркоманиите в България, 2021.
24. Mary-Lynn B, Herbeck D. Time to relapse following treatment for methamphetamine use: a long-term perspective on patterns and predictors. *Drug and alcohol dependence* vol. 139 (2014): 18-25. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.02.702

✉ Адрес за кореспонденция:
г-р Димитрина Попова
МБАЛ „Сърце и мозък“
бул. „Стефан Стамболов“ No 73
8000 Бургас
тел.: +359 56 703 003
e-mail: didi_0707@abv.bg

✉ Contact Information:
Dr. Dimitrina Popova
„Heart and Brain“ Hospital
73, Stefan Stambolov St.
BG – 8000 Burgas,
tel.: +359 56 703 003
e-mail: didi_0707@abv.bg

ПЪЛЕН ДЕБРАНЧИНГ НА АОРТНАТА ДЪГА И TEVAR БЕЗ ЕКСТРАКОРПОРАЛНО КРЪВООБРАЩЕНИЕ: КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Н. Бончев¹, А. Георгиев¹, Й. Красналиев¹, П. Павлов², О. Матков³

¹Клиника по кардиохирургия, ²Клиника по кардиология, ³Клиника по съдова хирургия,
МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен

OFF-PUMP HYBRID DEBRANCHING AND TEVAR OF THE AORTIC ARCH: CASE REPORT

N. Bonchev¹, A. Georgiev¹, Y. Krasnaliev¹, P. Pavlov², O. Matkov³

¹Cardiac Surgery Department, ²Cardiology Department, ³Vascular Surgery Department,
Heart and Brain Hospital – Pleven

Резюме. Острият аортен синдром е животозастрашаващо състояние, обхващащо няколко нозологични единици. Лечението на заболяванията на аортната гъга остават предизвикателство. Конвенционалният подход включва операция с помощта на ЕКК и хипотермичен сърдечен арест. Представяме случай на пациент с интрамурален хематом в аортната гъга с последващо лечение: хибриден метод на дебранчинг на аортните съдове, екстраанатомичен каротидосуклавиален байпас и TEVAR (ендоваскуларно имплантиране на съдова протеза), изпълнен на биещо сърце без използване на ЕКК. Литературните данни дават съпоставими резултати, смъртност и исхемични усложнение между двата подхода. Хибридният метод без използване на ЕКК при работещ Велизиев кръг на кръвообращение е добра алтернатива при възрастни пациенти с множество рискови фактори.

Ключови думи: дебранчинг, TEVAR, интрамурален хематом

Abstract. Acute aortic syndrome is a life-threatening condition involving several nosological units. The management of aortic arch disease remains a clinical challenge. The standard treatment include surgery with CBP (cardiopulmonary bypass machine) and DHCA (deep hypothermal circulatory arrest). We present a case of patient with intramural hematoma in the aortic arch with subsequent treatment hybrid off-pump aortic vessel debranching, extra-anatomical carotid-subclavian bypass and TEVAR. Studies data provide a comparable mortality and ischemic complication results between two approaches. The hybrid off-pump method with fully functional circle of Willis is a good alternative in adult patients with comorbidities and risk factors.

Key words: debranching, TEVAR, intramural hematoma

ВЪВЕДЕНИЕ

Острият аортен синдром е животозастрашаващо състояние, включващо следните патологични диагнози: аортна дисекция, интрамурален хематом, пенетриращ атеросклеротичен улкус, руптура на аортата, травматична увреда на аортата и псевдоаневризма. Клинично най-често се проявява със симптомите на внезапна, силна болка в гърдите, разпространяваща се към гърба, неврологи-

INTRODUCTION

Acute aortic syndrome is a life-threatening condition involving: acute aortic dissection (acute and chronic), intramural hematoma (IH), penetrating atherosclerotic ulcer (PAU), aortic rupture, traumatic aortic injury and pseudoaneurysm. It is most often manifest by sudden severe chest pain spread to the back, neurological or pulse deficit.

чен или пулсов дефицит. Общата глобална смъртност от аортни заболявания е нараснала от 2,49 на 100 000 до 2,78 на 100 000 души население [1]. Преживяемостта при оперирани пациенти с остра аортна дисекция е 90% за 1 година, 72-77% за 5 години и 53-56% за 10 години [2]. Конвенционалното възстановяване на аорта асценденс и аортната гъга е технически трудно и изисква екстракорпорално кръвообращение (ЕКК) и дълбок хипотермичен арест. Въпреки развитието на хирургичните техники подходът все още има значително висока заболяемост и смъртност. TEVAR, или ендоваскуларното протезиране на гръдната аорта, се превърна в стандартно лечение на болестите на десцендентната аорта [3]. Въвеждането му като възможност за лечение на болести на възходящата аорта и аортната гъга доведе до развитието на хибридна процедура – хирургично възстановяване на супрааортните съдове с лигиране на нативните (дебранчинг) и последващо ендоваскуларно имплантиране на съдова протеза (TEVAR) [2].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на 74-годишен мъж, постъпващ в Отделението със симптоми на остър аортен синдром. Новопоявила се от преди 14 дни гръдна болка с ирадиация към гърба, повлияваща се от аналгетици. След няколко дни болката се увеличила, придружена от обилно изпотяване. От направените лабораторни изследвания – без завишени маркери за миокардна некроза, завишени чернодробни ензими или показатели на бъбречната функция. Направена е КТ с ганни за интрамурален хематом на десцендентната аорта фиг. 1.

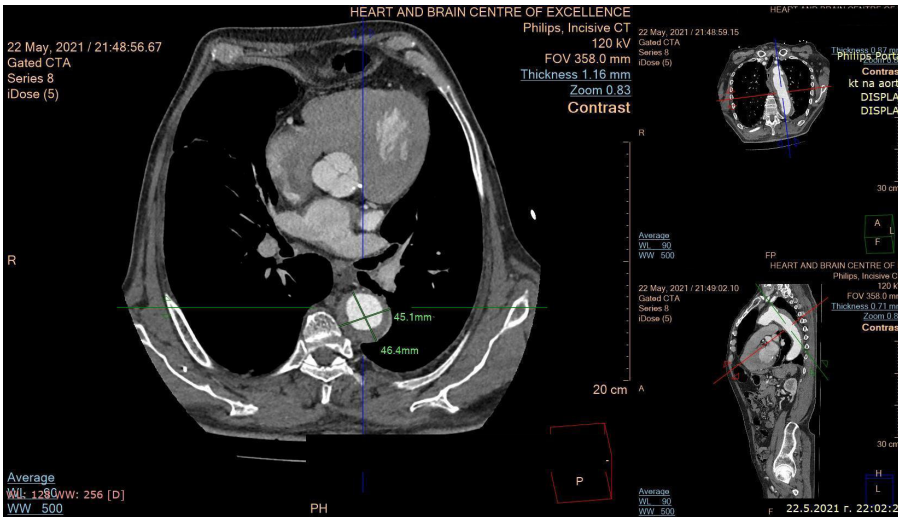
Пациентът беше немотивиран за хирургично лечение и беше дехоспитализиран с оптимална медикаментозна терапия. След 10 дни постъпи отново със задълбочени оплаквания трудно повлияващи се медикаментозно. При проведената отново КТ се установиха: разширение на интрамуралния хематом в аортата с начало след лявата подключична артерия и дотигащ до Th-9, дилатирана аортна гъга с няколко атеросклеротични плаки с характеристиката на пенетриращ аортен улкус (PAU) – фиг. 2 и фиг. 3.

Total global mortality has increased from 2.49 to 2.78 per 100 000 [1]. The surgical procedure has a favourable mid- and long-term prognosis of approximately 90% survival at one year, 72-77% at five years, and 53-56% at ten years [2]. Open total arch procedures can be accomplished using complex CBP (cardiopulmonary bypass machine) and DHCA (deep hypothermal circulatory arrest). Despite recent improvement in surgical technique the method still has significant morbidity and mortality. TEVAR (thoracic endovascular repair) is approval for standard treatment for descending aortic disease [3]. The procedure and device development led to the development of hybrid procedure for aortic arch repair. The common concept is bypass grafting of the supraaortic branches and ligation of the native branches (debranching) followed by TEVAR [2].

CASE REPORT

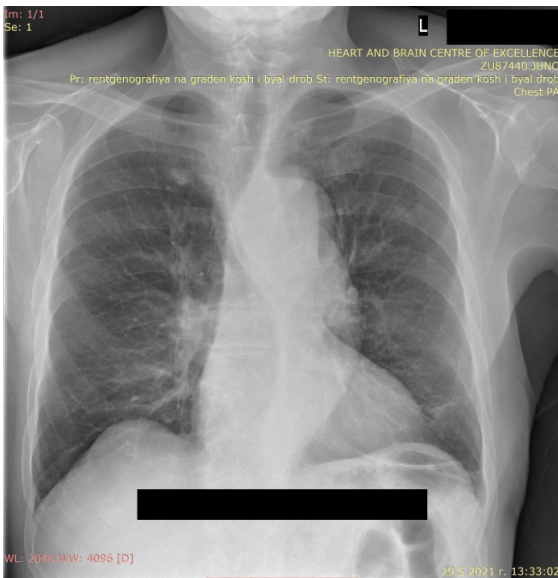
We present a case of 74-year old male admitted to the Department with symptoms of acute aortic syndrome. Patient presented with a history of chest pain irradiating to the back 14 days ago, medically managed with analgesia. After a few days the pain increased, accompanied with profuse sweating. Results from laboratory test were negative for myocardial necrosis, liver and kidney dysfunction. We performed a CT scan which revealed an intramural hematoma in the descending aorta Fig. 1.

The patient refuses surgical treatment and was discharged with optimal medical therapy. After 10 days he came again with increase of the symptoms and don't relief by medications. We performed another CT scan who shows an enlargement of the intramural hematoma beginning after left subclavian artery and propagating the level of Th9, dilated aortic arch with several atherosclerotic plaques with PAU characteristics Fig. 2 and Fig. 3.



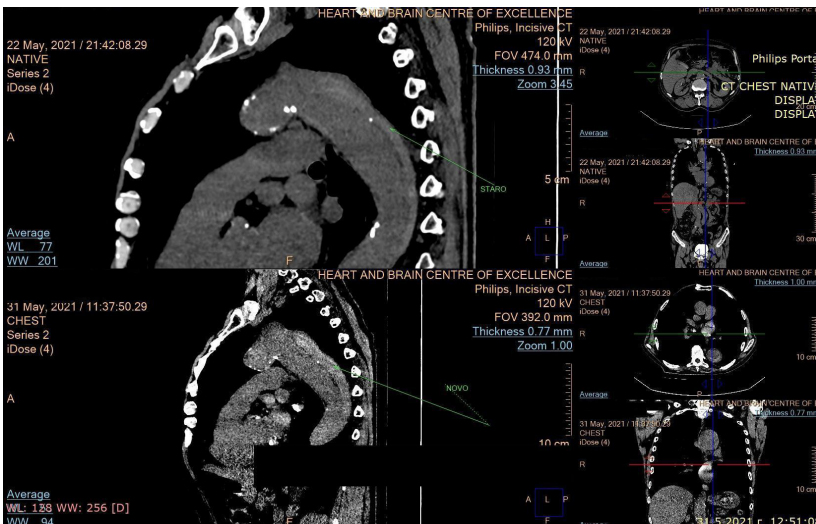
Фиг. 1. КТ на гръден кош – данни за интрамурален хематом в десцендентната аорта и пенетриращ улкус в аортната дъга

Fig. 1. Chest CT scan – intramural hematoma in the descending aorta and a penetrating atherosclerotic ulcer in the aortic arch



Фиг. 2. Прегеративна рентгенография на гръден кош – вижда се увеличен размер на аортата

Fig. 2. Preoperative chest X-ray shows a dilated aorta

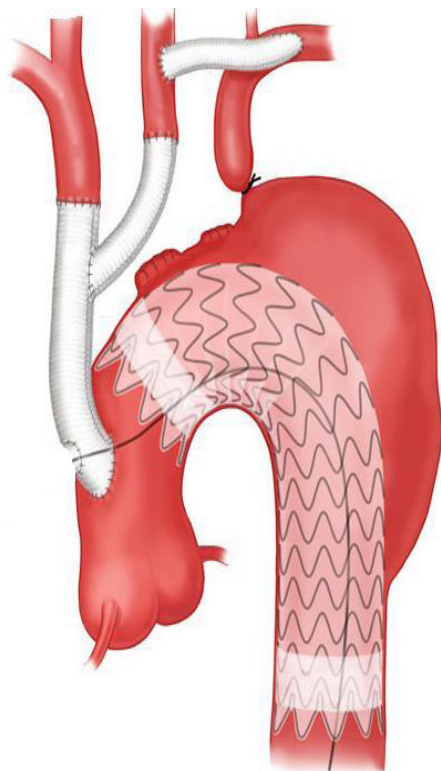


Фиг. 3. Прегеративна КТ на гръден кош – данни за увеличение на интрамуралния хематом, субплеврална формация вдясно, дорзално, в областта на 6-и белодробен сегмент

Fig. 3. Preoperative CT scan – demonstrating enlarged IH, PAU at the aortic arch, subpleural formation on the right, dorsal area of the 6th lung segment

От направената ЕхоКГ има данни за ЛК хипертрофия, диастолна дисфункция на ЛК и ектатична аортна гъга без наличие на флеп. След проведеня кардиологичен консилиум (Heart team), се взе решение за хибридна процедура – пълен дебранчинг на аортната гъга и поставяне на 3 стент-графта в гъгата и десцендентната аорта (фиг. 4).

В условията на обща интубационна анестезия се постави near-infrared spectroscopy (NIRS) за оценка на мозъчния кръвоток. Направи се супраклавикуларен разрез вляво и се осъществи байпас между лявата обща каротидна артерия и лявата артерия субклавия посредством съдова протеза 6 mm (фиг. 5).



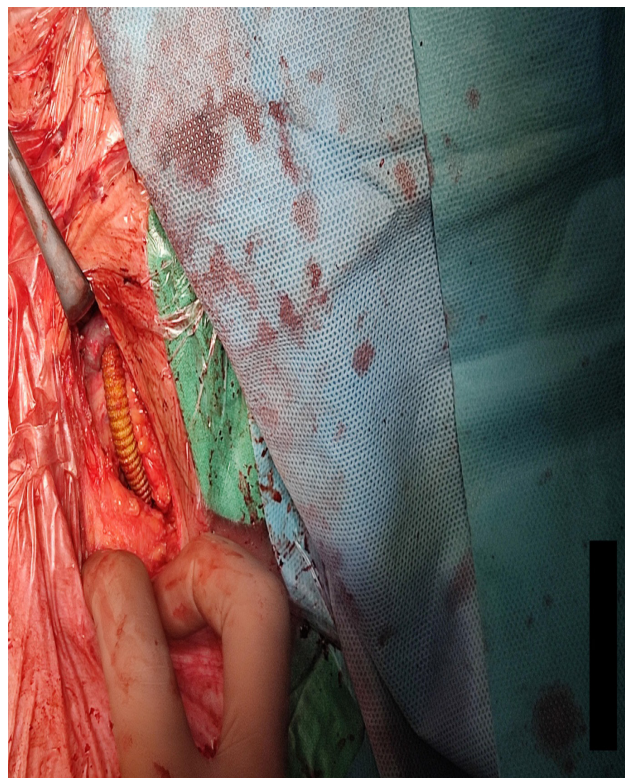
Фиг. 4. Дебранчинг тип I – схематично представяне на извършената операция (модифицирано изображение от Conn Cardiac Surgery in the Adult)

Fig. 4. Debranching type I – schematic representation of the performed operation (modified image from Conn Cardiac Surgery in the Adults)

Последва срединна стернотомия и в условията на биещо сърце с парциално оклудираща клапа, поставена на аортата, се резецира трункус брахиоцефаликус и лявата артерия каротис. По-

Cardiac echocardiography revealed a LV hypertrophy, diastolic dysfunction of the LV and ectatic ascending aorta without intimal flap. After a Heart team consultation, a hybrid procedure was suggested – full debranching of the aortic arch vessels and placement of three stent graft in the aortic arch and descending aorta Fig. 4.

Surgery was performed under general anaesthesia and NIRS (near infrared spectroscopy) monitoring of cerebral blood flow. As a first step, an incision in the left supraclavicular area was made and a bypass between left common carotid artery and left subclavian artery with 6mm vascular prosthesis was performed Fig. 5.



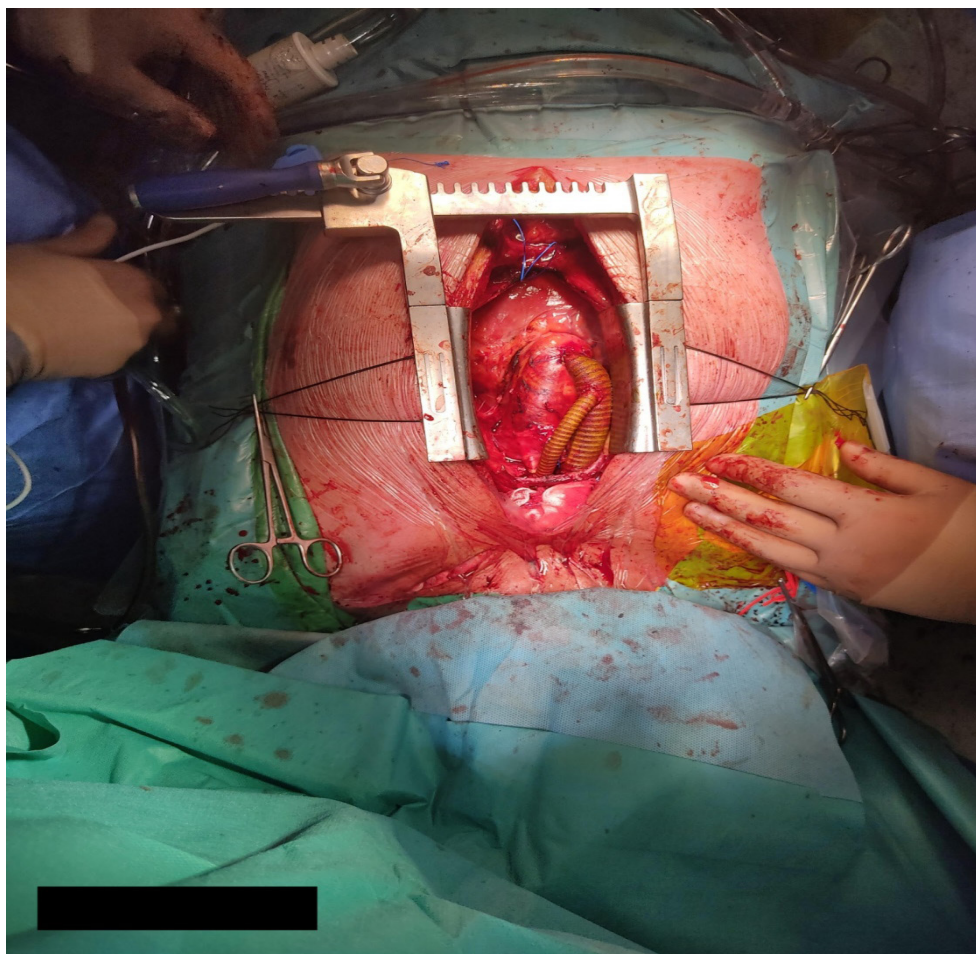
Фиг. 5. Направен байпас между лявата обща каротидна артерия и лявата артерия субклавия

Fig. 5. Bypass between left common carotid artery and left subclavian artery

A midline sternotomy followed. Aortic arch was partially clamped working off-pump on beating heart, and brachiocephalic trunk and left common carotid artery were resected. Due to pre-made shunt

ради предварително направеният шънт между лявата артерия каротис и лявата артерия субклавия и работещ Велizieв кръг на кръвообращение не се наблюдава спад на NIRS стойностите въпреки прекъснатия кръвоток през трункус брахиоцефаликус и общата лява каротидна артерия. Угължи се трункус брахиоцефаликус със съдова протеза 16 mm край в край посредством продължителен обвивен шев 5/0 пролен. Последва имплантиране във възходящата аорта чрез продължителен обвивен шев 4/0 пролен. Направи се Y-анастомоза със съдова протеза 8 mm протезата на трункус брахиоцефаликус посредством продължителен обвивен шев 5/0 пролен. Същата се приши за лявата обща каротидна артерия край в край посредством продължителен обвивен шев 5/0 пролен. Лигираха се чуканите на нативните артерии върху аортата (фиг. 6).

between left common carotid artery and left subclavian artery and fully function of circle of Willis, no decrease of NIRS values was observed despite interrupted blood flow from brachiocephalic trunk and left common carotid artery. The brachiocephalic trunk was elongated with 16 mm vascular prosthesis end to end with circumferential 5/0 prolene suture. The graft was then anastomosed to the ascending aorta with 4/0 prolene suture. A Y-anastomosis was made with 8mm vascular prosthesis to brachicephalic trunk prosthesis by 5/0 prolene suture. The 8mm branch was then anastomosed to the left common carotid artery in end to end side fashion by 5/0 prolene suture. The ostia of the native arteries were ligated Fig.6.



Фиг. 6. Интраоперативно завършен дебранчинг на аортната дъга

Fig. 6. Intraoperative complete aortic arch debranching

Не се наблюдаваха отклонения в кръвното налягане, артериалните криви и NIRS показателите по време на гебранчинга. Последва лигиране на артерия субклавия близо до отделянето и от аортната гъга, с което се изключи възможността за възникване на endoleak тип II.

След направения хирургичен гебранчинг се отпрепарира дясната феморална артерия. Направи се аортография с данни за пенетрираща аортна язва по конкавната повърхност на аортната гъга (фиг. 7).

Въведе се водач в аортата и при ниски стойности на артериалното налягане се позиционираха три съдови протези Valiant Thoracic Captiva #46/42/150, #44/44/200, #44/4/150. За лендинг зона (място на имплантация) се използва Zone 0, или асцендентната аорта след анастомозата на трункус брахиоцефаликус към възходящата аортата (фиг. 8).

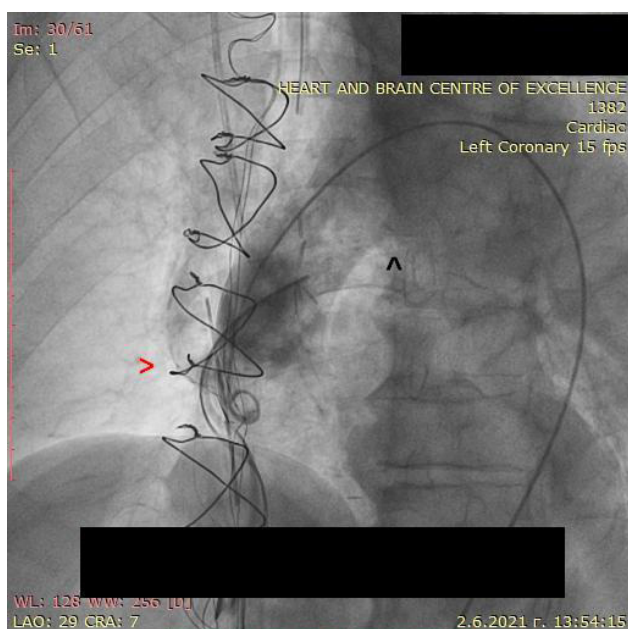
След процедурата ранният постоперативен период премина без усложнения и пациентът бе изведен от Интензивно отделение на втория следоперативен ден. Данните от направената контролна КТ на 7-ия постоперативен ден са представени на фиг. 9 и фиг. 10.

No deviation of the blood pressure, arterial curve and NIRS values was observed during debranching. Left subclavian artery ostium was also ligated to prevent the possibility of endoleak type II.

After the surgical debranching, the right femoral artery was dissected. Aortography was performed with data for PAU on the concave surface of the aortic arch Fig. 7.

A guide wire was introduced in the aorta and three Valiant Thoracic Captiva #46/42/150, #44/44/200, #44/4/150 vascular endoprosthesis were positioned at low arterial pressure values. Zone 0 or ascending aorta after implantation side of brachiocephalic trunk, was used for landing zone (implanting area) – Fig. 8.

Early postoperative period was uneventful and the patient was discharged from ICU on second postoperative day. Control CT scan was performed at 7th postoperative day (Fig. 9 and Fig. 10).



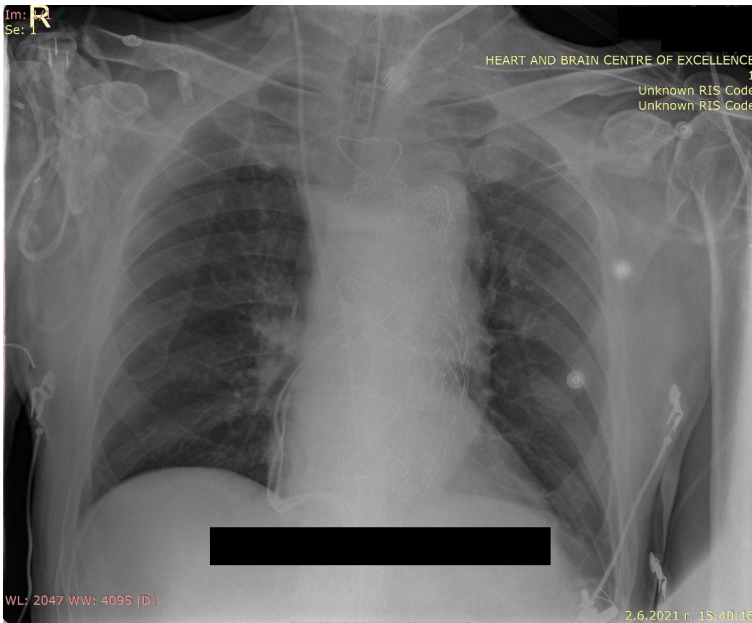
Фиг. 7. Интраоперативна аортография. Червената стрелка – съдовата протеза на преместения проксимално и удължен трункус брахицефаликус. Черна стрелка – пенетриращият улкус по конкавната повърхност на аортната гъга

Fig. 7. Intraoperative aortography. Red arrow – vascular prosthesis on the elongated and proximally displaced brachiocephalic trunk. Black arrow – PAU on the concave surface of the aortic arch



Фиг. 8. Поставените ендопротези и изолиране на дефекта в аортата

Fig. 8. Implanted vascular endoprosthesis and isolated aortic defect



Фиг. 9. Постоперативна рентгенография на гръден кош

Fig. 9. Postoperative chest X-ray



Фиг. 10. Постоперативна КТ реконструкция показва работещият пълен дебранчинг на аортната гъга и поставените ендопротези без данни за endoleak

Fig. 10. Postoperative CT scan reconstruction shows a fully work aortic debranching and vascular endoprosthesis without data for endoleak

На четвъртия ден след операцията пациентът беше психомоторно възбуден, ало- и автотезориентиран със зрителни халюцинации. Направена е КТ на глава с данни за исхемичен малкомозъчен инсулт с неясна давност в басейна на долната задна малкомозъчна артерия.

След проведеното лечение се наблюдава подобрение в общото състояние. Пациентът е дехоспитализиран в добро общо състояние.

On the 4th postoperative day the patient become agitated and disorientated with visual hallucinations. A CT scan of the head revealed an ischemic cerebellar stroke with unclear time of onset in the area of posterior inferior cerebellar artery.

After treatment the general condition improved and neurologic symptoms subsided. The patient was discharged in a good condition.

ОБСЪЖДАНЕ

Заболяванията на аортната дъга остават сериозно предизвикателство, въпреки развитието и постиженията на хирургичната техника. Хибридна техника, без използване на ЕКК, позволява избягване на вредните ефекти от ЕКК и дълбокият хипотермичен циркулаторен арест (DHCA). Скоростни проучвания за протезиране на аортната дъга по повод саксиформени аневризми по конвенционален метод съобщават данни за смъртност от 6,3% до 20% и честота на инсултите от 12% [4]. Y. Willson и сътр. съобщават за проучване от 8 пациента със саксиформени аневризми на аортната дъга, приложен хибриден метод на лечение с данни за един починал пациент и трима с транзиторни неврологични усложнения [4]. R. Milewski и сътр. сравняват конвенционалния с хибридният метод за коригиране на патология на аортната дъга. Болничната смъртност е с незначителна разлика от 11% (3/27) за пациентите с операция и 16% (7/45) за пациенти с хибридна процедура, данните относно исхемичните усложнения също са подобни 1/27 за хибридна група и 4/45 за конвенционалната група. Важно заключение е че в групата с оперирани пациенти има значителна разлика в смъртността на пациенти под 75г. 9%, а при тези над 75г. 36% (P = 0.5) [5]. Това показва предимството на хибридният метод при възрастни пациенти. C. Piergiorgio и сътр. показват данни от литературен обзор при пациенти с направен дебранчинг и TEVAR, при които смъртността е 2-23,7% (95% CI, 9.4-15.1), а неврологичните усложнения 0,8-18,8% (95% CI, 5.7-8.4) без данни за извършена хибридна процедура без ЕКК [6]. K. Brechtel и сътр. съобщават за осъществена хибридна процедура без ЕКК на пациенти с реоперация с добри резултати [1]. M. Czerny и сътр. докладват проучване при 66 пациенти с осъществен TEVAR и дебранчинг на аортата с използване на ЕКК със смъртност 9% и инсулт 5%. Средносрочните резултати демонстрират едногодишна преживяемост 81% и петгодишна преживяемост 72% [7]. G. Lara и сътр. осъществяват дебранчинг на шийно ниво и TEVAR с лендинг зона Zone 1 при 12 пациенти, без данни за починали пациенти или за усложнения от инсулт или инфаркт през 30-дневния постоперативен

DISCUSSION

Aortic arch disease remains a serious challenge, despite the development and achievement of the surgical techniques. The off-pump hybrid technique avoids a harmful effect of CPB and DHCA. Recent series of total arch repair for large saccular atherosclerotic arch aneurysms still report inhospital mortality rates ranging from 6.3% to 20%, and stroke rates up to 12% [4]. Y. Willson et al. report a study of 8 patients with saccular aortic arch aneurism treatment with hybrid method with data of one patient die and three patients with transitory neurological complications [4]. R. Milewski et al. compare a conventional with hybrid method for correcting aortic arch pathology. In-hospital mortality was similar at 11% (3/27) for the hybrid arch cohort and 16% (7/45) for the open aortic arch cohort. The incidence of permanent cerebral neurological deficit was similar at 4% (1/27) for the hybrid arch cohort and 9% (4/45) for the open aortic arch cohort. However, in the open arch group, there was a significant difference in mortality between patients aged less than 75 years at 9% (3/34) and patients aged more than 75 years at 36% (4/11) (P = .05) [5]. This data shows the advantage of hybrid method in adult patients. C. Piergiorgio et al. shows a data from literature review in patient with aortic arch debranching and TEVAR. In the group of 27 studies mortality ranged was from 2.0% to 23.7% (95% CI, 9.4-15.1), perioperative stroke, regardless of severity, ranged from 0.8% to 25.0% (95% CI, 5.7-8.4) but without data of hybrid procedure on off-pump [6]. K. Brechtel et al. performed an off-pump hybrid method to five patients for re-do operation with good results [1]. M. Czerny et al. report a study of 66 patients with TEVAR and aortic debranching on CPB and in-hospital mortality was 9%, stroke complication 5%. Midterm results show one-year survival 81% and five-year survival 72% [7]. G. Lara et al. performed a cervical vessel debranching and TEVAR in lending zone 1 in 12 patients with no patient death, stroke or MI (myocardial infarc-

период и при едногодишно проследяване [8]. Решението за осъществяване на хибридна интервенция е трудно. Според препоръките на ESC от 2014 г. за диагностика и лечение на аортни заболявания индикация за TEVAR е усложнен интрамурален хематом (наличие на повтаряща се болка, разширяване на хематома, периаортен хематом, увреда на интимата) – Class IIa [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургичният пълен дебранчинг на аортната гъга и последващата ендоваскуларна процедура е алтернативен метод за лечение на заболяванията на аортната гъга. Литературните данни сочат за незначителни разлики в следоперативната смъртност и неврологичните усложнения. При работещ Вилизиев кръг на кръвообращение и последователно направени съдови анастомози процедурата може да се извърши без включване към ЕКК и хипотермичен арест, което е препоръчително при възрастни пациенти с множество придружаващи заболявания и риксови фактори.

tion) within the 30-day post-operative period and at 1-year follow up [8]. Decision to perform hybrid intervention is hard to consider at ESC 2014 Guidelines on diagnosis and treatment of aortic disease indication of TEVAR is complicated IH (present of recurrent pain, IH expansion, periaortic hematoma, intimal disruption) Class IIa [9].

CONCLUSION

Surgical complete aortic arch debranching and subsequent endovascular procedure is an alternative method for treatment of aortic arch disease. Study data reveal insignificant difference in mortality and neurological complications. With functioning circle of Willis and consecutive vascular anastomosis the procedure can be performed off-pump with is recommended in adult patients with concomitant disease and high risk factors.

БИБЛИОГРАФИЯ: / REFERENCES:

1. Въжев З., Стоеф Х., Болести на гръдната аорта. 2017; 4-5.
2. Brechtel K, Kalender G, Stock UA et al. Hybrid debranching and TEVAR of the aortic arch off-pump, in re-do patients with complicated chronic type-A aortic dissections: a critical report. J Cardiothorac Surg 2013;8,188. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-188>.
3. Bavaria J, Vallabhajosyula P, Moeller P, et al. Hybrid approaches in the treatment of aortic arch aneurysms: postoperative and midterm outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Mar;145(3 Suppl):S85-90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.044.
4. Szeto W, Bavaria JE, Bowen F, et al. The hybrid total arch repair: brachiocephalic bypass and concomitant endovascular aortic arch stent graft placement. J Card Surg. 2007;22:97-102.
5. Milewski RK, Szeto WY, Pochettino A, et al. Have hybrid procedures replaced open aortic arch reconstruction in high-risk patients? A comparative study of elective open arch debranching with endovascular stent graft placement and conventional elective open total and distal aortic arch reconstruction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Sep;140(3):590-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.055.
6. Cao P, De Rango P, Czerny M, et al. Systematic review of clinical outcomes in hybrid procedures for aortic arch dissections and other arch diseases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Dec;144(6):1286-300, 1300.e1-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.06.013.
7. Czerny M, Weigang E, Sodeck G, et al. Targeting Landing Zone 0 by Total Arch Rerouting and TEVAR: Midterm Results of a Transcontinental Registry. Ann Thorac Surg 2012;94:84-89.
8. Lara G, Nurick H, Biswas S, et al. Hybrid Aortic Arch Debranching and TEVAR Is Safe in a Private, Community Hospital. Ann Vasc Surg. 2019 May;57:41-47. doi: 10.1016/j.avsg.2019.02.002.
9. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Eur Heart J, 2014;35:2873-2926.

✉ Адрес за кореспонденция:

г-р Н. Бончев
e-mail: nikola_bonchev@abv.bg

✉ Contact Information:

Dr. N. Bonchev
e-mail: nikola_bonchev@abv.bg

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ – СИНДРОМ НА СКОВАНИЯ ЧОВЕК (STIFF PERSON SYNDROME)

S. Veselinov¹, A. Antimova², P. Bozhinov², I. Dimitrov¹

¹МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас

²МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен

CLINICAL CASE STIFF PERSON SYNDROME

S. Veselinov¹, A. Antimova², P. Bozhinov², I. Dimitrov¹

¹Multi-Profile Hospital for Active Treatment “Heart and Brain” – Burgas

²Multi-Profile Hospital for Active Treatment “Heart and Brain” – Pleven

Резюме. Представяме клиничен случай на пациент с оплаквания от остро настъпила мускулна скованост, предимно за мускулите на шията, с невъзможност за екстензия на главата, нарушение на походка и значително нарушение на качеството на живот през последните няколко месеца. Проведени са магнитно-резонансна томография на главен мозък с контраст, електроневрография (ЕНГ) и електромиография (ЕМГ), лабораторни изследвания, както и аутоантитела към глутамат декарбоксилазата anti-GAD 65.

Ключови думи: Синдром на скования човек, паранеопластичен, anti-GAD 65 антитела

Abstract. We present a clinical case of a patient with complaints of acute muscle stiffness mainly in the neck muscles, with inability to extend his head, abnormal gait and significant impairment of quality of life in the last few months. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain was performed, electroneurographic (ENG) and electromyographic study (EMG), laboratory tests, as well as autoantibodies to glutamate decarboxylase (anti-GAD 65).

Key words: stiff person syndrome, paraneoplastic, anti-GAD 65 antibodies

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на скования човек (*Stiff Person Syndrome*) е рядко неврологично заболяване с аутоимунна генеза, спадащо и към групата на паранеопластичните синдроми, характеризиращо се с прогресивна мускулна стегнатост. Честотата на заболяването е 1 на 1 000 000, като засяга както мъжете, така и жените и може да започне във всяка възраст, въпреки че началото в детството е рядко [1, 2].

ЕТИОЛОГИЯ

Заболяването засяга 3 пъти по-често жените, въпреки че първоначално е наречено stiff man синдром. Може да бъде с непаранеопластична и паранеопластична етиология. Първата

INTRODUCTION

Stiff Person Syndrome (SPS) is a rare neurological disorder of autoimmune genesis, also belonging to the group of paraneoplastic syndromes, characterized by progressive muscle tightness. The incidence is 1 in 1,000,000 affecting both men and women and can begin at any age, although onset in childhood is rare [1, 2].

ETHIOLOGY

The disease affects women three times as much as men, although initially it was called „stiff man“. It can be of non-paraneoplastic and paraneoplastic etiology. The first one is associated with dia-

форма е свързана с диабет и анти-GAD (гекарбоксилаза на глутаматната киселина) антитела. Паранеопластичната форма възниква при анти-GAD (най-често), антиамфифинин и антигефрин (протеини, свързани с ГАМК рецепторите), анти-Ri и анти-алфа-1 подединицата на глициновия рецептор (GlyR) антитела. Засяга около 5% от пациентите. Най-често се изявява при гребноклетъчен белодробен карцином, тимом, болест на Hodgkin, карцином на гърдата, на бъбреците, на щитовидната жлеза и на колона [2, 3].

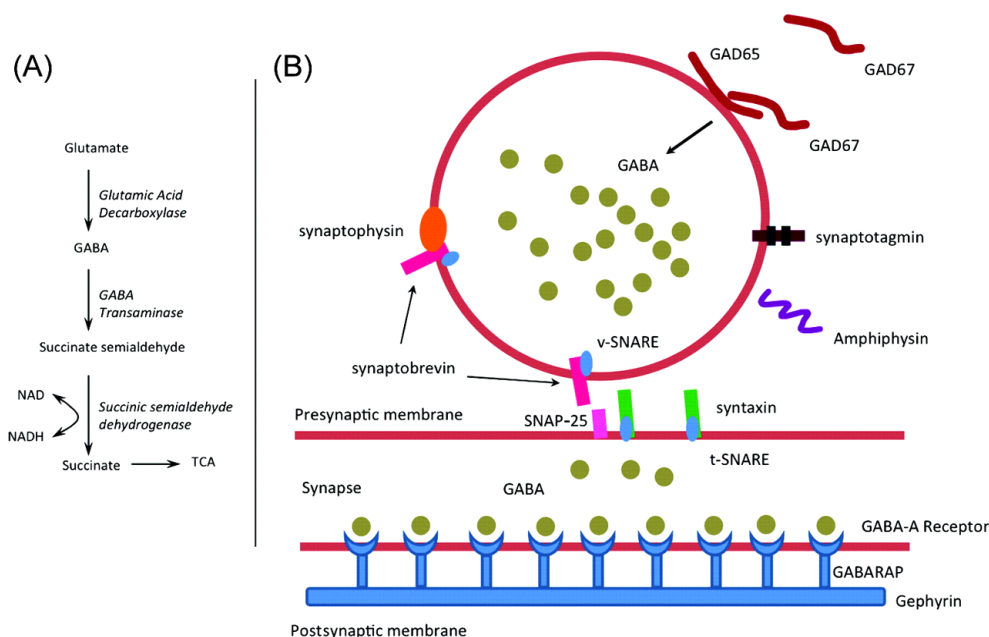
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патогенезата е аутоимунна, с генериране на антитела срещу пресинаптичните (GAD 65, GAD 67, амфифинин) и постсинаптичните неврони. Намалява се централната инхибиция на двигателната активност, поради намалени нива на спиналната ГАМК и на глицинергичната синаптична трансмисия (фиг. 1) [4].

betes and anti-GAD (glutamic acid decarboxylase) antibodies. The paraneoplastic form is presented with anti-GAD (most frequently), anti-amphiphysin and anti-gephyrin (proteins, connected to the GABA receptors), anti-Ri and anti-alfa-1 subunit of the glycine receptor (GlyR) antibodies. It affects 5% of the patients. It is most common with small cell lung cancer, thymoma, Hodgkin's disease, breast cancer, renal cancer, thyroid cancer and colon cancer [2, 3].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

The pathogenesis is autoimmune with the generation of antibodies against the presynaptic (GAD 65, GAD 67, amphiphysin) and postsynaptic neurons. The central inhibition of the motor activity decreases due to low levels of spinal GABA and glycinergic synaptic transmission. GABA's synthesis from glutamate is catalysed by the enzyme glutamic acid decarboxylase (GAD), against which the antibodies are directed. The function of the spinal interneurons and the balance between the inhibitory and excitatory effects on the alpha-motoneurons is disrupted (Fig. 1) [4].



Фиг. 1. Синтезът на ГАМК от глутамат се катализира от ензима гекарбоксилаза на глутаматната киселина (GAD), срещу които са насочени антителата. Нарушена е функцията на спиналните интерневрони и балансът между инхибиторните и възбудните влияния върху алфа-мотоневроните (<http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2011-000071>)

Fig. 1. GABA's synthesis from glutamate is catalysed by the enzyme glutamic acid decarboxylase (GAD), against which the antibodies are directed. The function of the spinal interneurons and the balance between the inhibitory and excitatory effects on the alpha-motoneurons is disrupted. (<http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2011-000071>)

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Клинично синдромът на скования човек се извървява постепенно между 40-60-годишна възраст с болезнени мускулни спазми и стегнатост. Почти винаги се засягат аксиалните, параспиналните, абдоминалните и проксималните мускули на долните крайници. Първоначално симптомите са преходни, но постепенно стават постоянни. Мускулната стегнатост постепенно прогресира от аксиалните към проксималните и дисталните мускули на долните крайници, а по-късно и към горните крайници. Ръцете, шията и лицето се засягат по-слабо. Рядко се ограничава до засягане на един крайник. Пасивното разтягане на мускулите предизвиква силна рефлексна мускулна контракция, която продължава до няколко секунди [2]. Непрекъснатата мускулна контракция намалява по време на сън и изчезва при обща анестезия [5]. Напрежението на паравертебралните мускули води до хиперлордоза (фиг. 2) [6]. Походката се променя и става бавна, предпазлива, на широка основа, наричана още тип „тенекиен войник“ [2].

На фона на непрекъснатата мускулна контракция настъпват и епизоди от тежки и болезнени мускулни спазми, които настъпват спонтанно или след провокация от външен стимул. Много рядко

CLINICAL PICTURE

Clinically stiff person syndrome manifests gradually between the age of 40-60 with painful muscle spasms and stiffness. The axial, paraspinal, abdominal muscles and the proximal muscles of the lower limbs are almost always affected. At first there are intermittent symptoms, but eventually they become permanent. The muscle stiffness gradually advances from the axial muscles to the proximal and distal muscles of the lower extremities and eventually reaches the upper limbs. The arms, neck and face are less affected. It is rarely restricted to only one limb. Passive muscle extension provokes a strong reflexive muscle contraction, which lasts a few seconds [2]. The continuous muscle contraction decreases during sleep and disappears with general anesthesia and leads to abnormal postures.[5] The tension in the paravertebral muscles leads to hyperlordosis (Fig. 2) [6]. The gait changes – it becomes slow, cautious and wide also known as “tin soldier gait” [2].

As the muscle contraction persists, episodes of severe and painful muscle spasms appear spontaneously or as a result to external stimulus. Rarely these episodes continue for days and resemble



Фиг. 2. Хиперлордоза на лумбален отдел на гръбначен стълб, предизвикана от напрежението на паравертебралните мускули (<https://doi.org/10.1038/ncpneuro0259>)

Fig. 2. Hyperlordosis of the lumbar spine caused by the tension of the paravertebral muscles (<https://doi.org/10.1038/ncpneuro0259>)

продължават няколко дни и напობяват тетанус. Спазмите могат да доведат до сублуксация на стави, разкъсване на мускули и фрактури. При напредналите случаи се засягат и лицевите мускули, мускулите на дишането и преглъщането, но никога не възниква тризмус. При някои пациенти се добавят хронични болки, депресия, генерализирана тревожност, панически атаки, пароксизмален страх, агорафобия и фобии към извършване на определени действия. Заболяването има 3 клинични варианта, които включват: гореописания **stiff-person syndrome; stiff limb syndrome** – паранеопластичен синдром със засягане на един крайник или предимно на горните крайници и **прогресивен енцефаломиелит с ригидност и миоклонус (PERM)** – клинично се появява около 50-годишна възраст с постепенно развитие на stiff person синдром, комбиниран с различни стволкови симптоми като диплопия, нистагъм, дисфагия, дизартрия, лицева парализа, епилептични припадъци, атаксия, тризмус, пирамидни белези и тазоворезервоарни нарушения [2]. Вариантът на синдрома може да бъде паранеопластичен, а антителата срещу амфифизин често са налице [6].

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 69-годишен пациент, хоспитализиран в Неврологична клиника, който съобщава, че през последните месеци трудно може да си отдели брадичката от гръдната кост, че главата му е наведена напред и наголу, като успява да я раздвижи само с двете си ръце (фиг. 3). Станал е по-бавен, чувства се скован, не може да извършва активни движения, като описва и известна промяна в почерка. Всички тези оплаквания започват остро, на фона на хипертонична криза при събуждане рано сутрин. В амбулаторни условия, след консултация с невролог, е започната терапия с L-DOPA препарат и Pramipexole, с оглед на наличен паркинсонов синдром, без видим клиничен ефект. Пациентът съобщава за наличие на следните придружаващи заболявания: хипертонично сърце без застойна сърдечна недостатъчност и доброкачествената хиперплазия на простатата.

tetanus. The spasms might lead to a joint subluxation, muscle tears and fractures. In advanced cases the process spreads to the facial muscles, the muscles engaged in breathing and swallowing, but it never leads to trismus. In some patients there might be additional chronic pain, depression, general anxiety, panic attacks, paroxysmal fear, agoraphobia and phobias from specific actions. There are 3 clinical types which include: the described above **stiff-person syndrome; stiff limb syndrome** – paraneoplastic syndrome where mainly the upper limbs (one of them or both) are affected and **progressive encephalomyelitis with stiffness and myoclonus (PERM)** – clinically it manifests around the age of 50 with gradual development of stiff-person syndrome, combined with various brainstem symptoms such as diplopia, nystagmus, dysphagia, dysarthria, facial paralysis, epileptic seizures, ataxia, trismus, pyramidal tract disorders, reservoir incontinence [2]. This variant of the syndrome can be paraneoplastic and amphiphysin antibodies are frequently present [6].

DESCRIPTION OF CLINICAL CASE

69-year-old patient, hospitalized in the Neurological Clinic, reported that in recent months he could hardly separate his chin from his sternum, that his head was bent forward and down, and that he could only move it with both hands (Fig. 3). He had become slower, numb and could not make active movements and also describes a relative change in his handwriting. All of those complaints started after experiencing a hypertensive crisis early in the morning after waking up. In ambulatory conditions, after a neurologist consultation, treatment with L-DOPA and Pramipexole was administered in view of the existing Parkinson's syndrome, although not clinically effective. Other medical conditions he mentioned: hypertensive heart disease without congestive heart failure and benign prostatic hyperplasia.

От неврологичния статус се установи: ригидно повишен мускулен тонус за четирите крайника и шийния отгел на гръбначния стълб, с невъзможна екстензия на главата, както и квадрупирамиден синдром, генерализирана брадикинезия и инконтиненция на урина.

Проведените лабораторни изследвания демонстрират абнормно повишено ниво на общия холестерол. Останалите показатели, вкл. и СК, СК-МВ, PSA, са в нормални граници. Като странична находка от проведената магнитно-резонансна томография се описва цервикална спондилоза (фиг. 4).

На направеното електроневрографско изследване не се откриват неврофизиологични данни за засягане на периферната нервна система (фиг. 5).

The neurological exam revealed: rigidity of the four extremities and the cervical region of the spinal cord, inability to extend his head, quadri pyramidal syndrome with generalised bradykinesia, urinary incontinence.

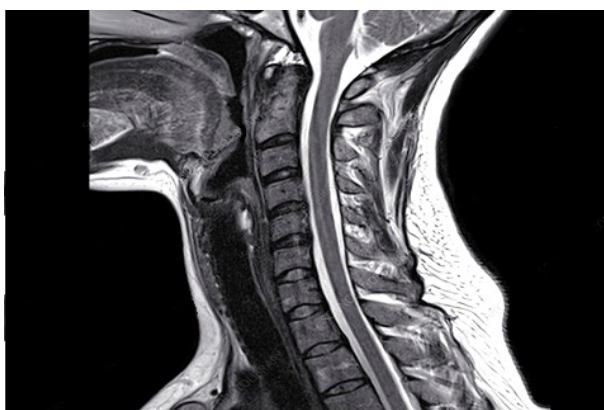
Conducted laboratory tests demonstrated abnormally high levels of total cholesterol. Other results including CK, CK-MB and PSA were in normal range. Cervical spondylosis was described as a side finding on the magnetic resonance imaging (Fig. 4).

There was no neurophysiological data that the peripheral nervous system was affected on the conducted electroneurographic study (Fig. 5).



Фиг. 3. Снимки на пациента – невъзможна екстензия на главата без помощта на ръцете, ригидно повишен мускулен тонус за всички крайници и значително нарушена походка

Fig. 3. Photos of the patient – Impossible extension of the head without the help of hands, rigidity for all limbs and significantly impaired gait



Фиг. 4. МРТ данни за цервикална спондилоза

Fig. 4. MRI data for cervical spondylosis

Общи данни от ЕМГ изследването

Тест	Точка на стимулация	Лат. ms	Ампл. mV	Дълж. ms	Площ mV×ms	Стим. mA	Стим. ms	Раст. mm	Време. ms	Скор. m/s	Скор. норм. m/s	Откл. скор. %
Моторна СП												
десен. Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1												
8	кичка	2.9	8.8	9.48	28.5	27	0.2	80				
	лакът	7.1	8.3	9.44	28.4	32	0.2	230	4.16	55.3	60.0	(N)
десен. Abductor hallucis, Tibialis, I4 L5 S1												
3	медиален малеол	4.6	5.5	6.44	13.2	77	0.2	70				
	задколянна ямка	13.8	4.3	6.8	10.8	100	0.2	350	9.12	38.4	50.0	-23.2
десен. Extensor digitorum brevis, Peroneus, I4 L5 S1												
1	стъпало	4.6	4.6	6.84	13.7	51	0.2	70				
	head of fibula	11.2	5.0	7.76	15.9	51	0.2	350	6.6	53.0	50.0	(N)
Сетивна СП												
десен. n. Ulnaris V dig.												
10	кичка	2.7	13.7	1.7	15.0	18	0.1	150	2.68	56.0	60.0	(N)
ляв. n. Suralis, S1-S2												
7	1	2.9	7.3	1.4	2.4	34	0.1	120	2.94	40.8	50.0	-18.5
десен. n. Peroneus profundus, L5-S1												
6	Ниво на глезена	1.0	6.4	2.6	7.5	21	0.1	110	1.0	110	45.0	+144
Параметри на F-вълната												
Тест	Лат. Fmin, ms	М лат. ms	Fmin-M lat., ms	Макс Vпрокс. m/s								
десен. Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1												
9	26.8	3.48	23.3									
десен. Abductor hallucis, Tibialis, I4 L5 S1												
4	49.0	5.44	43.6									
десен. Extensor digitorum brevis, Peroneus, I4 L5 S1												
2	47.9	4.56	43.4									

General data from the EMG study

Test	Point of stimulation	Lat. ms	Ampl. mV	Length ms	Area mV×ms	Stim mA	Stim ms	Dist. mm	Time ms	Velocity m/s	Vel. norm. m/s	Dev. %
right Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1												
8	wrist	2.9	8.8	9.48	28.5	27	0.2	80				
	elbow	7.1	8.3	9.44	28.4	32	0.2	230	4.16	55.3	60.0	(N)
right Abductor hallucis, Tibialis, I4 L5 S1												
3	medial malleolus	4.6	5.5	6.44	13.2	77	0.2	70				
	popliteal fossa	13.8	4.3	6.8	10.8	100	0.2	350	9.12	38.4	50.0	-23.2
right Extensor digitorum brevis, Peroneus, I4 L5 S1												
1	foot	4.6	4.6	6.84	13.7	51	0.2	70				
	head of fibula	11.2	5.0	7.76	15.9	51	0.2	350	6.6	53.0	50.0	(N)
Test												
right n. Ulnaris V dig.												
10	wrist	2.7	13.7	1.7	15.0	18	0.1	150	2.68	56.0	60.0	(N)
left n.Suralis, S1-S2												
7	1	2.9	7.3	1.4	2.4	34	0.1	120	2.94	40.8	50.0	-18.5
right n. Peroneus profundus, L5-S1												
6	foot level	1.0	6.4	2.6	7.5	21	0.1	110	1.0	110	45.0	+144
Test												
Lat. Fmin, ms												
M Lat. Fmin-M lat., ms												
Max v prox. m/s												
right Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1												
9	26.8	3.48	23.3									
right Abductor hallucis, Tibialis, I4 L5 S1												
4	49.0	5.44	43.6									
right Extensor digitorum brevis, Peroneus, I4 L5 S1												
2	47.9	4.56	43.4									

Фиг. 5. Нормални амплитуди, скорости, латенции за изследваните нерви – без данни за засягане на периферна нервна система

Fig. 5. Normal amplitudes, velocities, latencies of the examined nerves – no evidence of damage to the peripheral nervous system

От проведената излена електромиография от: m.trapezius двустранно, m.biceps brachii врясно, m.deltoides врясно, mm.paraspiniales Th10-L1 и m.gluteus maximus се отвеждат акционни потенциални в покой при нормални амплитуди и латентност, с увеличена честота, която се наблюдава обичайно при максимална мускулна контракция (фиг. 6).

The needle electromyography of both trapezius muscles, right biceps brachii muscle, right deltoid muscle, paraspinal muscles Th10-L1 and gluteus muscle showed action potentials at rest with normal amplitudes and latencies, with an increased frequency that is usually observed at maximum muscle contraction (Fig. 6).



Фиг. 6. Акционни потенциални в покой при нормални амплитуди и латентност, с увеличена честота, която се наблюдава обичайно при максимална мускулна контракция

Fig. 6. Action potentials at rest with normal amplitudes and latencies, with an increased frequency that is usually observed at maximum muscle contraction

Отчетен е висок титър на anti-GAD 65 антителата, потвърждаващи наличието на гореописаните ЕМГ промени.

С оглед на анамнезата и клиничната находка, електромиографските данни за непрекъсната моторна активност, положителния резултат за anti-GAD 65 антитела, както и добротото клинично повлияване от терапията с бензодиазепини, е поставена клиничната диагноза синдром на скования човек. Започнато е лечение с бензодиазепини (Диазепам 15 mg), като още на първия ден се регистрира редукция на повишения мускулен тонус, изразяваща се във възможност за екстензия на главата и подобряване на походката.

В **диференциалнодиагностичен план** се обсъждат: тетанус и интоксикация със strychnine (засягат се предимно краниалните нерви, поради намаленото освобождаване на ГАМК и глицин), синдром на Isaacs и подостър миоклоничен спинален невронит. Синдромите, свързани с продължителна мускулна контракция, обикновено се различават клинично и електромиографски от екстрапирамидни и кортикоспинални лезии като дистония и дискинезии, въпреки че при ранните фази на аксиални дистонични заболявания и при синдрома на скования човек може да се наблюдават подобни промени [7].

Назначена е амбулаторна терапия, включваща: диазепам 30 mg дневно и баклофен 30 mg дневно.

ПРОСЛЕДЯВАНЕ

Един месец след хоспитализацията е извършен повторен преглед на пациента, при който той съобщи за леко подобрене в походката и намаление на ригидно повишения мускулен тонус. Отчетено е и леко влошаване спрямо началното подобрене по време на хоспитализацията. Това налага и увеличаване на дозата на диазепам до 50 mg дневно.

ОБСЪЖДАНЕ

Представен е случай на 69-годишен пациент, без установен захарен диабет и паранеопластични

A high titer of anti-GAD 65 antibodies was reported, confirming the presence of the EMG changes described above.

Considering the complaints and clinical findings, electromyographic data on continuous motor activity, positive result for anti-GAD 65 antibodies, as well as the good clinical response to benzodiazepine therapy, the clinical diagnosis of stiff person syndrome was made. Treatment with benzodiazepines (Diazepam 15mg) was started and on the first day a reduction in rigidly increased muscle tone was registered, resulting in the possibility of head extension and gait improvement.

As **differential diagnosis** we include: tetanus and strychnine intoxication (they affect mainly the cranial nerves due to the decreased liberation of GABA and glycin), Isaacs syndrome and subacute myoclonic spinal neuronitis. Syndromes associated with continuous muscle contraction usually differ clinically and electromyographically from extrapyramidal and corticospinal lesions such as dystonia and dyskinesias, although the early stages of axial dystonic diseases and stiff person syndrome may have similar changes [7].

The following ambulatory therapy was prescribed: Diazepam 30mg daily and Baclofen 30 mg daily.

FOLLOW-UP

One month after hospitalization, the patient was re-examined in which a slight improvement in gait and a decrease in rigidly increased muscle tone was reported, with a slight deterioration compared to the initial improvement during hospitalization. This necessitated increasing the dose of Diazepam to 50 mg daily.

DISCUSSION

We presented a case of a 69-year-old patient without a confirmed diagnosis of diabetes mellitus

чен синдром, с остро настъпили симптоми при наличие на значително влошаване на общото състояние в рамките на няколко месеца. Поради ниската честота (1 на 1 000 000) на това заболяване и широката диференциална диагноза, при наличие на ригидност и брадикинезия, обичайно се назначава антипаркинсонова терапия, която в голяма част от случаите е без ефект. Характерно е също бавното прогресиране с лоша прогноза (над 30% смъртност), както и че при повечето пациенти на бензодиазепинова терапия може да се стигне до тахифилаксия, изискваща увеличаване на дозата до изчерпване на клиничния ефект. Препоръчва се допълнителна терапия с имуноглобулини или високи дози кортикостероиди, както и заместително лечение с Тизанидин. Антителата срещу декарбоксилаза на глутаматната киселина 65 и 67 не са специфични и се установяват и при други органно-специфични аутоимунни заболявания, като инсулинозависим захарен диабет и заболявания на щитовидната жлеза. Затова е необходимо изследването им, както и проследяване за неоплазми в тази възрастова група, поради това, че синдромът може да предшества злокачествен процес с години [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдромът на скования човек е рядко неврологично заболяване с широка диференциална диагноза, което изисква добре проведена електромиография, скрининг за anti-GAD 65 антитела, както и повлияване от бензодиазепиновото лечение (поради ГАМК агонистичното си действие) за поставяне на диагнозата.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES:

1. Simon R, Greenberg D, Aminoff M. Lange Clinical Neurology. 10th Edit., McGraw Hill, 2017, 276-278.
2. Неврология. Под ред. И. Миланов, II изд., [Neurology, Edit.: I. Milanov, 2nd edition], 2021, 1128-1130.
3. González Trujillo F, Parra Cortes K, Barrios Arrazola G, Zapata Jaramillo JG. Síndrome de persona rígida, presentación de un caso clínico y actualidad en el tratamiento. Rev Colomb Reumatol. 2020;27:130-134.
4. Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, et al Stiff person syndrome Practical Neurology 2011;11:272-282.
5. Bradley's Neurology in Clinical Practice: 7th Edit., 1459-1460.

and without established paraneoplastic syndrome, with acute symptoms in the presence of significant deterioration of his general condition within a few months. Due to the extreme rarity of this disease (1:1,000,000) and the wide differential diagnosis, in the presence of rigidity and bradykinesia, anti-parkinsonian therapy is usually prescribed, which in most cases has no effect. Typical for the disease is its slow progression with a poor prognosis (over 30% mortality), and that most patients on benzodiazepine therapy may develop tachyphylaxis, which requires dosage increase until the effect disappears. Additional therapy with immunoglobulin or high-dose corticosteroid, as well as Tizanidine replacement therapy is recommended. Antibodies against glutamic acid decarboxylase 65 and 67 are not specific and are found in other organ-specific autoimmune diseases, such as insulin-dependent diabetes mellitus and thyroid diseases. Therefore, it is necessary to study them, as well as making a follow-up check for neoplasms in this age group, because the syndrome can precede a malignant process for years [8].

CONCLUSION

Stiff person syndrome is a rare neurological disease with a wide differential diagnosis that requires well-performed electromyography, screening for anti-GAD 65 antibodies, and response to benzodiazepine treatment (due to its GABA agonistic action) to make the diagnosis.

6. Netters Neurology, 2nd Edition by H. Royden Jones, Jr., Jayashri Srinivasan, Gregory J. Allam, Richard A. Baker (652-655).
7. Adams And Victor's Principles Of Neurology by Allan H. Ropper, Martin A. Samuels, Joshua Klein, Sashank Prasad 1498-1499
8. Cabrera EES, Enríquez CG. Stiff person syndrome. Clinical case and literature review. Rev Mex Neuroci. 2017;18(4):86-94.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Стелян Юлянов Веселинов
МБАЛ „Сърце и мозък“
ул. „Професор Яким Якимов“ № 3
Северна промишлена зона
8001 Бургас
тел.: 056 703 003
тел.: +359 895019799
e-mail: steliqn.veselinov@abv.bg

✉ Address for coresspondence:
Steliyan Yuliyarov Veselinov MD
MHAT "Heart and Brain"
3 "Professor Yakim Yakimov" Str.
North Industrial Zone
8001 Burgas
tel: +359 56 703 003
tel.: +359 895019799
e-mail: steliqn.veselinov@abv.bg

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ. ЕНДОВАСКУЛАРНО И ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЯТРОГЕННА А-В ФИСТУЛА

И. Костадинова, Т. Самарджиев, О. Матков

Клиника по съдова хирургия, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

CASE REPORT. ENDOVASCULAR AND OPEN-SURGERY TREATMENT OF IATROGENIC A-V FISTULA

I. Kostadinova, T. Samardjiev, O. Matkov

Vascular Surgery Clinic, Heart and Brain Center of Clinical Excellence – Pleven

Резюме. Въведение: Артерио-венозната (А-В) фистула представлява абнормна комуникация между артерия и вена. А-В фистулите могат да са вродени или придобити, като етиологията на придобитите включва травма или ятрогенния. Представяме случай на ятрогенна А-В фистула след извършена оперативна интервенция (микродисектомия) в лумбален отдел на гръбначния стълб. **Клиничен случай.** Жена на 49 години е хоспитализирана в Клиника по съдова хирургия към МБАЛ „Сърце и мозък“ в гр. Плевен с оплаквания от оток, посиняване и чувство за мравучкане в ляв долен крайник след извършени три оперативни интервенции в лумбален отдел на гръбначен стълб. Компютър-томографската ангиография установи наличие на комуникация между общата илиачна артерия вляво и едноименната вена. Пациентката е преценена като подходяща за ендоваскуларно лечение – имплантация на стент-графт в общата илиачна артерия. На първия следоперативен ден при контролна ехография в областта на пункционното място е установено наличие А-В комуникация между общата феморална артерия и повърхностен венозен варикс. С мнение за вторично затваряне на комуникацията, пациентката е дехоспитализирана с клинично подобрение. На първия контролен преглед е констатирано персистиране на наличната комуникация, поради което е рехоспитализирана за оперативно лигиране на А-В фистулата. Оперативната интервенция е извършена с локална анестезия, без реанимационен престой с раздвижване в пълен обем на първия следоперативен ден. Пациентката е изписана на втория следоперативен ден с двойна антиагрегантна терапия за дома. **Заклучение.** А-В фистулите са заболявания, които водят до влошаване на качеството на живот на пациентите. В диференциално-диагностичен план на първо място стои дълбоката венозна тромбоза (ДВТ). Точно поставената диагноза определя метода на лечение. С напредването на ендоваскуларните техники, този вид лечение се е превърнало в метод на избор при поставяне на диагноза А-В фистула.

Ключови думи: А-В фистула, ДВТ, стентграфт, ятрогенна А-В фистула

Abstract. Introduction. Arterio-venous (AV) fistulas represent abnormal communications between arteries and veins. AV fistulas can be congenital or acquired, trauma and iatrogenic are in the base of the etiology in acquired fistulas. We present you a case of iatrogenic AV fistula after a completed surgical intervention (microdissectomy) in the lumbar spine. **Clinical case.** 49-year-old woman was hospitalized in the Vascular surgery clinic at Heart and Brain Center of Clinical Excellence, Pleven with complaints of oedema, cyanosis and tingling sensations in left lower extremity after three completed surgical interventions in the lumbar spine. Computer tomography assisted angiography showed communication between the common iliac artery and common iliac vein on the left side. We assessed that the patient qualified for endovascular treatment – implantation of stent-graft in the common iliac artery. On the first day after surgery, during a control examination with ultrasound in the area of the puncture we found AV communication between common femoral artery and superficial venous varicosity. With thoughts about secondary closing of the communication, the patient was released from the hospital with visible clinical improvement. At the first control exam, we acknowledged that the AV communication still persists, the patient was hospitalized for surgical ligation of the AV fistula. The intervention was done with local anesthesia,

without stay in the reanimation ward and with full range of recovery movements. On the second day, she was released with double antiplatelet therapy. **Conclusion:** A-V fistulas are diseases that lead to lowering the quality of life of the patients. Deep vein thrombosis (DVT) is leading in the differential diagnosis. The accurate diagnosis determinates the method of treatment. With the evolution of endovascular techniques, this type of treatment is becoming a method of choice for A-V.fistulas.

Key.words: AV fistula, DVT, stent-graft, iatrogenic A-V fistula

ВЪВЕДЕНИЕ

Артерио-венозната (А-В) фистула представя аномална комуникация между артерия и вена. Първото описание на А-В фистула е направено от Уилям Хънтър през 1761 г., като същото включва промените, които настъпват в резултат на тази комуникация – нарастване на диаметъра на артерията проксимално от комуникацията и отслабване на артериалния пулс дистално от нея. Промените във вената се характеризират с поява на „трил“ и пулсативен кръвоток в същата. А-В фистулите могат да бъдат вродени или придобити като етиологията на придобитите включва травма или ятрогенния. В съвременното се наблюдава тенденция за увеличаване на броя на ятрогенните А-В фистули. Естественото развитие на тези комуникации е относително бенигнено като от 38 до 81% се затварят спонтанно [1]. Илиачните А-В фистули са редки (от 0,4 до 1,4%), като обикновено са резултат от пенетрираща травма или микродисектомия. Във втория случай лявата обща илиачна артерия и вена са най-често засегнатите съдове [2].

Представяме случай на 49-годишна жена, хоспитализирана в Клиника по съдова хирургия към МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен, и впоследствие поставена диагноза А-В фистула между артерия илиака комунис синистра (АИК син.) и вена илиака комунис синистра (ВИК син.).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на 49-годишна жена, оперирана трикратно в НХО – микродисектомия на лумбални прешлени като последната интервенция е била през месец май 2021 г.

INTRODUCTION

Arterio-venous (A-V) fistulas represent abnormal communications between arteries and veins. First described from William Hunter in 1761 year, the said description contains the changes that come from this variation – enlargement of the diameter of the artery proximal to the communication and weakening of the arterial pulse distally. The changes in the vein are characterized with “thrill” and venous pulsations. A-V fistulas can be congenital or acquired, trauma and iatrogenic are in the base of the etiology in acquired fistulas. In modern times, the number of iatrogenic A-V fistulas show tendency to increase. The natural occurrence of the A-V fistulas is relatively benign, as 38-81% undergo a spontaneous closure [1]. Iliac A-V fistulas are rare (0.4-1.4%), they are usually result of penetrating trauma and microdissectomy. In the latter case, the left common iliac artery and vein are most commonly affected [2].

49-year-old woman was hospitalized in the Vascular surgery clinic at Heart and Brain Center of Clinical Excellence, Pleven with established diagnosis of A-V fistula between left common iliac artery and left common iliac vein.

CLINICAL CASE

We present you a case of 49-year-old woman with three surgeries in the Neurosurgery ward – microdissectomy of the lumbar vertebrae, the last surgery was in the month of May 2021.

След последната процедура се развиват оток, посиняване и чувство за мравучкане в левия голен крайник. Лекувана е двукратно консервативно в СХО в друго лечебно заведение и ѝ е поставена диагноза дълбока венозна тромбоза (ДВТ). Изписана е с терапия за вкъщи, включваща директен орален антикоагулант (ДОАК). Въпреки проведеното лечение, оплакванията ѝ се задълбочават. Появяват се задух и умора при физическо усилие. Отокът на крайника нараства до степен затруднено движение в коленна и глезенна става. Появяват се разширени пулсиращи вени по предна коремна стена.

При физикално изследване е установен напрегнат оток на левия голен крайник, цианоза, варикозно променени повърхностни вени на същия и отслабени периферни пулсации. По предна коремна стена вляво се наблюдава развита повърхностна венозна колатерална мрежа с наличие на палпаторен трил.

При проведеното от нас изследване с ехо-доплер са установени: проходимост на дълбоката венозна система, повишено венозно налягане и пулсативен кръвоток в същата. Пациентката е без данни за преживяна ДВТ.

На проведената КТ ангиография правят впечатление следните находки:

- 1) на нивото на лявата обща илиачна артерия (АИК син.) се визуализира комуникация с еднومنната вена (ВИК син.);
- 2) ВИК. син. се представя контрастирана в артериалната фаза и дилатирана до 37/25 mm;
- 3) размерът на комуникацията в аксиален план е до 6.8 mm;
- 4) визуализират се и множество контрастирани и с тортуозен ход венозни съдове по предната коремна стена (фиг. 1 и 2).

След направените изследвания са обсъдени възможните терапевтични варианти – ендоваскуларно лечение с имплантация на артериален стент-графт за изолиране на А-В фистулата и оперативно лечение – ретроперитонеален достъп и лигиране на А-В фистулата. Предимствата и недостатъците на двата вида лечение са представени в (табл. 1 и табл. 2).

After the last intervention, she develops, oedema, cyanosis and tingling sensations in the lower left extremity. Previously, she had two conservative treatments in another Vascular surgery ward in another hospital, where the established diagnosis was deep vein thrombosis (DVT). The prescribed therapy was a direct oral anticoagulant. After the treatment, the complaints only got worse, dyspnea and tiredness during physical activity, the oedema of the extremity got enlarged to the point where the ankle and knee couldn't perform full range of movements. Dilated and pulsating veins appeared on the abdomen. During the physical exam we acknowledged intense swelling of the lower left extremity, cyanosis, varicose superficial veins and weakened peripheral pulse. On the abdomen, on left, there was a developed collateral network of the superficial veins with thrill on palpation. After a Doppler ultrasound, we saw unobstructed deep veins, raised venous pressure and pulsations. Without data for past DVT.

On the CT angiography we found:

- 1) On the level of the left common iliac artery was a communication with the left common iliac vein.
- 2) The left common iliac vein was contrasted in the arterial phase and was dilated 37/25 mm.
- 3) The size of the communication in axillary view was 6.8 mm.
- 4) Multiple contrasted and tortuous veins on the abdomen (Fig. 1, Fig. 2).

After the completed diagnostics, we laid down the possible options for treatment – endovascular treatment with implantation of arterial stentgraft to isolate the A-V fistula, another was surgical treatment with retroperitoneal access and ligation of the A-V fistula. The advantages and disadvantages of the said methods are described in (Table 1 and Table 2).



Фиг. 1. Развита повърхностна венозна колатерална мрежа по предна коремна стена

Fig. 1. Multiple contrasted and tortuous veins on the abdomen



Фиг. 2. Визуализира се А-В комуникацията между АИК и ВИК син.

Fig. 2. A-V communication between left common iliac vein and artery

Таблица 1. Ендоваскуларно лечение / **Table.1.** Endovascular treatment

Предимства	Недостатъци
Advantages	Disadvantages
<ol style="list-style-type: none"> 1. Микроинвазивна процедура 2. Малка кръвозагуба 3. Липса на престой в реанимация 4. Кратка интервенция 5. Кратък възстановителен период 6. Локална анестезия 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Скъпа апаратура 2. Скъпоструващ консуматив 3. Нерембурсируем имплант 4. Нужда от квалифициран персонал
<ol style="list-style-type: none"> 1. Micro-invasive procedure 2. Low blood loss 3. Without stay in reanimation ward 4. Short intervention 5. Short recovery period 6. Local anesthetic 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Expensive equipment 2. Expensive implant 3. Non-reimbursed implant 4. In need of qualified personnel

Таблица 2. Оперативно лечение / **Table 2.** Surgical treatment

Предимства	Недостатъци
Advantages	Disadvantages
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ниско бюджетна интервенция 2. Избягване на работа с рентгенови лъчи 	<ol style="list-style-type: none"> 1. голяма кръвозагуба 2.необходимост от обща анестезия 3.голям хирургичен достъп 4.необходимост от престой в реанимация 5.дълъг възстановителен период
<ol style="list-style-type: none"> 1. Low-cost intervention 2. No X-ray radiation 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Large blood loss 2. Necessity for general anaesthesia 3. Large surgical access 4. Stay in reanimation ward is necessary 5. Prolonged recovery period

Пациентката е обсъдена на лекарски колегиум като подходяща за ендоваскуларно лечение. По време на процедурата е използвана локална анестезия с 1% разтвор на лидокаин. Чрез ретро-

The doctor team decided the endovascular treatment. For the procedure we used local anaesthesia with 1% Lidocaine solution. With a retro-

рограден пункционен достъп до общата феморална артерия (АФК син.) вляво е поставен водач във външната илиачна артерия (АИЕ син.), след което 6 фр. къс артериален интродюсер. След контролна ангиография е установена точната локация на А-В фистулата. Под рентгенов контрол са въведени: хидрофилен водач в абдоминалната аорта, след което стент-графт Advanta 7 x 59 mm в АИК син. Извършена е постдилатация с балон 8 x 40 mm. След проведената контролна ангиография е установен оптимален ангиографски резултат. Отстранен е интервенционалният набор и е поставена компресивна превръзка за 12 часа (фиг. 3, фиг. 4, фиг. 5).

На първия следоперативен ден при контролна ехография в областта на пункционното място е констатирано наличие на А-В комуникация между АФК син. и повърхностен венозен варикс. Пациентката е дехоспитализирана с мнение за вторично затваряне на комуникацията при редуциран оток на крайника и липса на палпаторен трил в повърхностните вени по предна коремна стена. Наличен е пулс на стъпални артерии.

Десет дни след дехоспитализацията пациентката се явява на първи контролен преглед. Съобщава, че въпреки редуцията на оплакванията персистира отока на левия долен крайник, придружен от усещане за жужене в лявата ингвинална област. Поради това е взето решение за хоспитализация за оперативно лигиране на А-В фистулата.

Оперативната интервенция е извършена с локална анестезия като на първия следоперативен ден пациентката е раздвижена в пълен обем. При направена контролна КТ ангиография, са установени следните находки:

1. Наложен стент на АИК – проходим.
2. Множество венозни съдове с тортуозен ход по предната коремна стена, които в артериалната фаза не се изпълват (фиг. 6, фиг. 7).

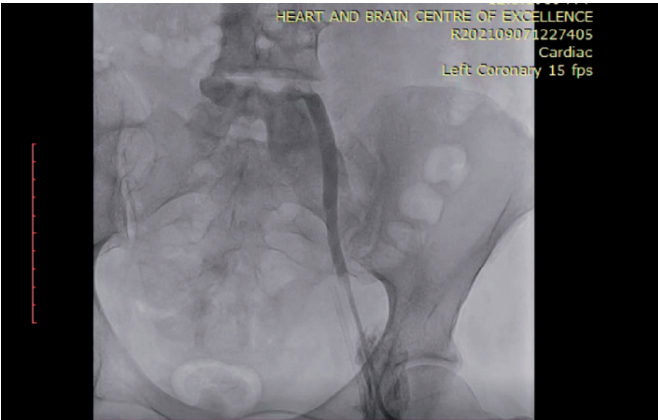
Пациентката е изписана на втория следоперативен ден с двойна антиагрегантна терапия за дома, с препоръка за преминаване на монотерапия на третия месец от дехоспитализацията.

artery where we set up the guide to the left external iliac artery where a 6fr. Short arterial introducer was put. With a control angiography the definite position of the communication was confirmed. Under an X-ray control, a hydrophilic guide was put in the abdominal aorta and after that a stentgraft Advanta 7 x 59 mm was placed. Postdilatation was done with a balloon 8 x 40 mm. We received an optimal angiographic result after the procedure. The interventional equipment was removed, and a compressive dressing was applied for 12 hours. (Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5).

On the first post-operative day, during ultrasound control exam in the area of the puncture, we found A-V communication between left common femoral artery and a superficial venous varicosity. With thoughts about secondary closing of the communication, the patient was released from the hospital with visible clinical improvement – reduced oedema, no thrill on palpation on the superficial varicosities of the abdomen. There was existing pulse of the foot arteries. Ten days after dehospitalization, the patient came in for a control exam, she stated that the complaints have reduced but the swelling was still present accompanied by buzzing in the inguinal region. We came to a decision for surgical ligation of the A-V communication. The intervention was done under local anaesthesia, on the first post-operative day the patient had full range of motions. After a control CT angiography, the following things were found:

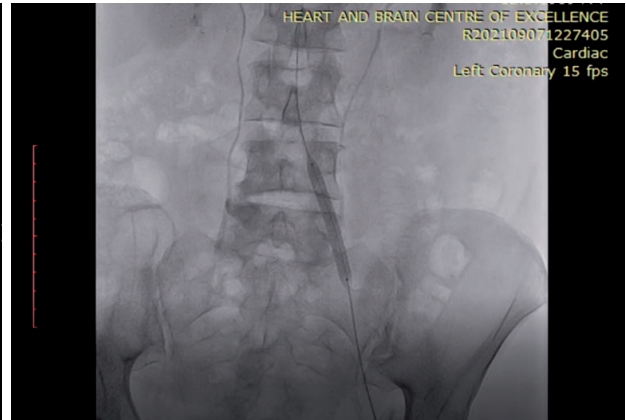
1. The implanted stent in left common iliac artery was unobstructed.
2. Multiple contrasted and tortuous veins on the abdomen that do not fill during the arterial phase of contrasting (Fig. 6, Fig. 7).

The patient was discharged on the second post-operative day with double antiagregant therapy, with recommendations of passing to monotherapy in the third month after discharge.



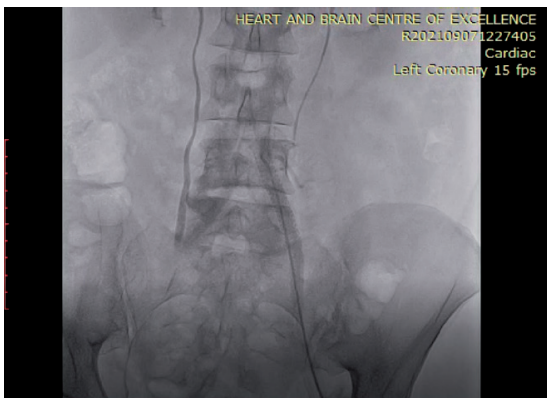
Фиг. 3. Селективна ангиография с контрастиране на А-В фистулата между АИК и ВИК син.

Fig. 3. Selective angiography of the A-V fistula



Фиг. 4. Имплантация на артериален стентграфт в АИК син.

Fig. 4. Implantation of stent-graft in AIC sin



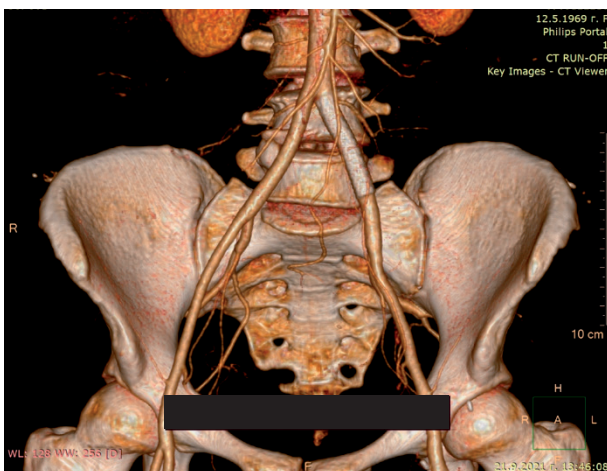
Фиг. 5. Контролна ангиография: покрита А-В комуникация

Fig. 5. Angiography: covered A-V fistula



Фиг. 6. Проходим стентграфт в АИК син.

Fig. 6. Unobstructed stent in common iliac artery



Фиг. 7. Проходим стентграфт в АИК син.

Fig. 7. Unobstructed stent in common iliac Iliac

ОБСЪЖДАНЕ

Артерио-венозните фистули между илиачна артерия и вена са редки (0,4 до 1,4%). Чести клинични находки са наличие на диспнея, тахикардия, оток на долни крайници, сърдечен шум, понижено ниво на хемоглобин, развита подкожна колатерална венозна система по поредна коремна стена [4].

При наличието на такава комуникация, се формира дясно-ляв шънт, в резултат на който се увеличава обемът кръв, постъпващ в долна празна вена (ДПВ), дясно предсърдие и дясна камера. В резултат от дългосрочното обемно претоварване настъпват изменения като пулмонална хипертония, хипертрофия на дясната камера до десностранна сърдечна недостатъчност със системна венозна конгестия.

В диференциално-диагностичен план влизат дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, първична пулмонална хипертония, вродена А-В фистула. Внимателно снетата анамнеза, физикалният преглед и съчетаването на ехо-доплер с минимално инвазивен метод за изобразяване на кръвоносните съдове (КТ-ангиография, ЯМР) са определящи за правилно поставяне на диагноза и избор на метод на лечение.

Традиционната отворена хирургия включва: лигиране, патч-ангиопластика, интерпозиция на протеза, ексцизия, последвана от термино-терминална анастомоза [5].

Вариантите за ендоваскуларно лечение са емболизация, имплантация на артериален или венозен стент-графт или комбинация от тези два подхода. В световен мащаб предпочитаният метод за лечение е ендоваскуларната хирургия поради значително по-малкия процент усложнения, малката кръвозагуба, по-краткото оперативно време и бързото възстановяване на пациентите [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

А-В фистулите са заболявания, водещи до влошаване на качеството на живот при пациентите. Неразпознаването им и ненавременното им лечение повишават риска от развитие на сърдечна, артериална и венозна недостатъчност.

DISCUSSION

A-V fistulas are rare (0.4-1.4%). Usual symptoms are: dyspnea, tachycardia, lower extremity edema, low levels of haemoglobin, heart murmur and developed collateral network of the superficial veins on the abdomen [4].

When such communication is present, right to left shunt is formed which results in higher volume of blood in the inferior vena cava, right atrium and right ventricle. The increased load for prolonged periods results in pulmonary hypertension, hypertrophy of the right ventricle leading to right sided heart failure with systemic venous congestion.

The differential diagnosis contains: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, primary pulmonary hypertension, congenital A-V fistula. Carefully taken anamnesis, physical exam and combination of Doppler ultrasound with minimal invasive imaging method of the blood vessels (CT angiography, MRI) are essential for establishing correct diagnosis and choosing the method of treatment.

The traditional surgery includes: ligation, patch angioplasty, interposition of prosthesis, excision followed by termino-terminal anastomosis [5].

Options for endovascular treatment are embolization, implantation of venous or arterial stent-graft or combination of both. Globally the method of choice is the endovascular surgical treatment because of the significantly lower blood loss and intervention time and the quick recovery of the patients [6].

CONCLUSION

AV fistulas are diseases that lead to lowering the quality of life of the patients. Unrecognizing them or late treatment rise the risk of developing heart failure or arterial or venous insufficiency.

С напредването на ендоваскуларните техники този вид лечение се превръща в метод на избор при поставяне на диагноза А-В фистула. Техниките, които могат да бъдат използвани, са транскатетърна емболизация, имплантация на стент-графт или комбинация между двете [3].

With the evolution of endovascular techniques, this type of treatment is becoming a method of choice for A-V fistulas. The techniques that can be used are transcatheteric embolization, implantation of stentgraft or both combined [3].

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Rutherford Vascular Surgery 8th Edition, Ch. 86; p. 1268.
2. Rutherford Vascular Surgery 8th Edition, Ch. 86; p. 1271.
3. Parodi JC: Endovascular repair of aortic aneurysms, arteriovenous fistulas and false aneurysms. *World J Surg* 20:655-663, 1996.
4. Yan GW, Li HW, Yang GQ, et al. Iatrogenic arteriovenous fistula of the iliac artery after lumbar discectomy surgery: a systematic review of the last 18 years. *Quant Imaging Med Surg*. 2019 Jun;9(6):1163-1175. doi: 10.21037/qims.2019.05.12.
5. Papadoulas S, Konstantinou D, Kourea HP, et al. Vascular injury complicating lumbar disc surgery. A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002;24:189-195.
6. Sch nholz CJ, Uflacker R, De Gregorio MA, Parodi JC. Stent-graft treatment of trauma to the supra-aortic arteries. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2007 Oct;48(5):537-49.
7. Ocal O, Peynircioglu B, Eldem G, et al. Iliac arteriovenous fistulas after lumbar spinal surgery. *Turk J Emerg Med*. 2017;17(3):109-111. Published 2017 Jun 16. doi:10.1016/j.tjem.2017.03.001.
8. Khoudir, M, Aweja, G, Katebi, A, et al. Case Report: Post Lumbar Discectomy Acute Iliac Arteriovenous Fistula; Endovascular Management and Literature Review. *Neuroscience and Medicine*, 2020,11:142-151. doi: 10.4236/nm.2020.114016.

✉ Адрес за кореспонденция:
И. Костадинова
e-mail: ivakostadinova330@gmail.com

✉ Contact Information:
I. Kostadinova
e-mail: ivakostadinova330@gmail.com

ОСТРА ТРОМБОЕМБОЛИЧНА ОКЛУЗИЯ НА РЕНАЛНА АРТЕРИЯ ПРИ ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ, ТРЕТИРАНА С ПЕРКУТАННА ТРАНСЛУМИНАЛНА АНГИОПЛАСТИКА И ЛОКАЛНА ФИБРИНОЛИЗА

М. Стойнев

СБАЛК Мадара – Шумен, Български кардиологичен институт

ACUTE THROMBOEMBOLIC OCCLUSION OF THE RENAL ARTERY IN ATRIAL FIBRILLATION, TREATED WITH PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY AND LOCAL FIBRINOLYSIS

M. Stoynev

SBALK Madara – Shumen, Bulgarian Cardiac Institute

Резюме. Тромбозата на реналните артерии е рядка и често неразпозната патология, но с потенциално сериозни последици, особено при пълна оклузия и засягане на двата бъбрека или на единствения функционален бъбрек. Може да доведе до бъбречен инфаркт, бъбречна недостатъчност, артериална хипертония. Най-често се причинява от емболизиран тромб, произхождащ от лявото предсърдие и апендикс при предсърдно мъждене, но също така е възможна и in-situ генеза. Нетипичната симптоматика често води до закъсняване или неразпознаване на диагнозата. За диагностициране на състоянието се използват скенер с контраст (КАТ), ангиография и повишената лактат дехидрогеназа. Навременното лечение с антикоагуланти, тромболиза, ендоваскуларна, хирургична реваскуларизация водят до съхраняване на бъбречната функция. Профилактиката с антикоагуланти при най-честите причини – емболизация при предсърдно мъждене, допринасят за намаляване на рисковете за бъбречен инфаркт и тромбоемболични рецидиви с бъбречна и друга локализация.

Ключови думи: предсърдно мъждене, тромбоемболия, ренална тромбоза, локална фибринолиза, лактат дехидрогеназа

Abstract. Renal artery thrombosis is a rare and often unrecognized pathology, but with potentially serious consequences, especially in complete occlusion and involvement of both kidneys or the single functional kidney. It can cause renal infarction, renal failure, arterial hypertension. It is most commonly caused by an embolized thrombus originating from the left atrium and appendix in atrial fibrillation, but in-situ genesis is also possible. The atypical symptoms often lead to delayed or unrecognized diagnosis. The contrast-enhanced computer tomography (CT), angiography, and elevated lactate dehydrogenase (LDH) are used to diagnose the condition. On time treatment with anticoagulants, thrombolysis, endovascular or surgical revascularization lead to preservation of the renal function. Prophylaxis with anticoagulants in the most common causes- embolization in atrial fibrillation, contribute to reducing the risk of renal infarction and thromboembolic recurrences with renal and other localization.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolism, renal thrombosis, local fibrinolysis, lactate dehydrogenase

ВЪВЕДЕНИЕ

Най-честите локализации на артериалните тромбози – в коронарни, каротидни и мозъчни артерии, са причина за заболяванията с най-голям дял за смъртност и инвалидизация – миокардния

INTRODUCTION

The most common localizations of arterial thrombosis in the coronary, carotid and cerebral arteries, are the cause of the diseases with the highest share of mortality and disability- the myocardial infarction

инфаркт и мозъчния инсулт. Освен често срещаните тромбози в артериите на долните крайници, интракардиалните тромби след миокарден инфаркт, тромбозите в аортните аневризми, по-редки локализации са в белодробните артерии при белодробен тромбоемболизъм, артериите на горните крайници, мезентериалните артерии, реналните артерии, артерии на слезка, надбъбречни жлези, трункус целиакус и др.

Проучвания демонстрират интракардиални тромбози при 2,7% след миокарден инфаркт със ST-елевация (STEMI), 9,1% след STEMI на предна стена на лявата камера; аортни пристенни тромбози – при 9% от случаите на периферен емболизъм; надбъбречен инфаркт – 2,9% от случаите на надбъбречен тумор; криптогенна остра исхемия на крайниците – 0,1%; остра мезентериална тромбоза – 0,1%; спленален инфаркт – 0,016%; бъбречен инфаркт – 0,003-0,004% [1]. При пациенти с периферна артериална тромбоемболия се регистрира тромбоемболична локализация при 61% в крайниците, 9% в тазовите артерии, 7% в аортата, 2% в реналните артерии [2].

Причините за бъбречен инфаркт могат да се разделят в четири категории: кардиоемболични при 55,7%, като 48,2% от тях с предсърдно мъждене; увреждане на ренална артерия при 7,5% (дисекция, травма, полиартериитис ногоза, синдром на Марфан, фибромускулна дисплазия, Ехлер Данлос синдром, употреба на кокаин); хиперкоагуляционен статус 6,6-16,6% (антифосфолипиден синдром, тромбофилия, нефротичен синдром); идиопатични (криптогенни) причини при 28,7-30,1% [1].

Тотално оклудиране на бъбречна артерия, засягаща и причиняваща инфаркт на целия бъбрек, се среща много рядко и обикновено се дължи на травми, интервенции или патология на аортата – дисекция, аневризма с тромбоза. Най-често е частичното оклудиране на бъбречна артерия или на нейни клонове от емболи при предсърдно мъждене и ендокардити. Други причини могат да са парадоксален емболизъм при персистиращ форамен овале, спонтанна дисекция на бъбречна артерия при фибромускулна дисплазия, сърповидно клетъчна анемия, васкулити, сепсис, антифосфолипиден синдром, нефротичен синдром, употреба на кокаин, пост-COVID-19 идентифициран вирус.

and stroke. In addition to most common thrombosis in the arteries of the lower extremities, intracardiac thrombi after myocardial infarction and thrombosis in aortic aneurysms, more rare localizations are in the pulmonary arteries in pulmonary thromboembolism, arteries of the upper extremities, mesenteric arteries, renal arteries, splenic arteries, adrenal arteries, truncus celiacus, etc.

Studies have shown intracardiac thrombi in 2.7% post ST-elevation myocardial infarction (STEMI), 9.1% post anterior STEMI; aortic wall thrombosis – in 9% of cases of peripheral embolism; adrenal infarction 2.9% in cases of adrenal tumour; cryptogenic acute limb ischemia – 0.1%; acute mesenteric infarction – 0.1%; splenic infarction – 0.016%; renal infarction – 0.003-0.004% [1]. In patients with peripheral thromboembolism, thromboembolic localization was registered in 61% in extremities, 9% in the pelvic arteries, 7% in the aorta, 2% in the renal arteries. [2].

The causes of renal infarction can be divided into four categories: cardioembolic in 55.7%, 48.2% of them with atrial fibrillation; renal artery injury in 7.5% (dissection, trauma, polyarteritis nodosa, Marfan's syndrome, fibromuscular dysplasia, Ehler Danlos syndrome, cocaine use); hypercoagulable states 6.6-16.6% (antiphospholipid antibody syndrome, thrombophilia, nephrotic syndrome); idiopathic (cryptogenic) causes in 28.7-30.1%. [1].

Total occlusion of the renal artery, affecting and causing infarction of the entire kidney is very rare and is usually due to trauma, interventions or pathology of the aorta – dissection, aneurysm with thrombosis. The most common is partial occlusion of the renal artery or its branches by emboli in atrial fibrillation and endocarditis. Other causes may include paradoxical embolism in patent foramen ovale, spontaneous renal artery dissection, fibromuscular dysplasia, sickle cell anaemia, vasculitis, sepsis, antiphospholipid antibody syndrome, nephrotic syndrome, cocaine abuse, post-COVID-19 identified virus.

Клиничната проява не е типична. Включва абдоминална болка, болки в съответната лумбална област, гадене, повръщане, треска, по-рядко хематурия, хипертония, олигоурия (при засягане на двата бъбрека).

В диференциалната диагноза влизат: остър хирургичен корем, апендицит, чревна обструкция или перфорация, дивертикулити, инкарцирала херния, дисекция на аортата или руптурирала аортна аневризма, мезентериална исхемия, нефролитиаза, пиелонефрит, панкреатит. Това води до късно диагностициране, а не рядко и до неразпознаване на диагнозата. От лабораторните изследвания: не винаги – хематурия, протеинурия, повишени левкоцити, С-реактивен протеин (CRP), обикновено незначително покачване на креатинин. Лактат дехидрогеназата (LDH), налична в бъбречните тъкани, се повишава при бъбречен инфаркт и може да се използва за диагностициране на състоянието.

От образните изследвания ехографията на бъбреци с доплер на бъбречни артерии е позитивна в 3% от случаите, КАТ с контраст – при 80%, ангиографията – в 100% [3]. По-рядко се използва сцинтиграфия, ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

Лечение

Поради рядко срещаната патология лечението не е достатъчно проучено и стандартизирано както като дозови режими, така и като подход – медикаментозно/ендоваскуларно/хирургично. Включва:

1. Антикоагулация – хепарин болус и инфузия в началото, с последващ орален антикоагулант (ОАК) с прицелни стойности INR 2,0-3,5 или директни орални антикоагуланти (DOACs) при неклапно предсърдно мъждене, липса на механична клапна протеза, съобразено с креатининовия клирънс (CrCl), постоянен прием особено при предсърдно мъждене.

2. Антихипертензивни медикаменти при необходимост с предпочитане на ACE инхибитори и ARB, поради очакван повишен ренин.

3. Тромболиза/тромбектомия – с предимство на ендоваскуларна локална тромболиза, при дисекция – стентирание и в редки случаи при травма, налагаща оперативна намеса – хирургична реваскуларизация [2]. В някои случаи се налага и нефректомия.

4. При необходимост – хемодиализа.

The clinical manifestation is not typical. It includes abdominal pain, flank pain, nausea, vomiting, fever, rarely haematuria, hypertension, oliguria (when both kidneys are affected).

The differential diagnosis includes acute surgical abdomen, appendicitis, intestinal obstruction or perforation, diverticulitis, incarcerated hernia, aortic dissection or aortic aneurysm rupture, mesenteric ischemia, nephrolithiasis, pyelonephritis, pancreatitis. This leads to late diagnosis, and not infrequently to non-recognition of the diagnosis. From laboratory tests: not always – haematuria, proteinuria, elevated white blood cells, C-reactive protein (CRP), usually a slight elevation in creatinine. Lactate dehydrogenase (LDH) as presented in renal tissues is elevated in renal infarction and can be used to diagnose the condition.

Of the imaging studies, kidney's ultrasound and Doppler of the renal arteries is positive in 3% of cases, contrast enhanced CT in 80%, angiography in 100% [3]. Scintigraphy and magnetic resonance imaging (MRI) are less commonly used.

Treatment

Because of the rare pathology, the treatment is not sufficiently studied and standardized, both as dose regimens and as an approach – medical/endo-vascular/surgical. It includes:

1. Anticoagulation – heparin bolus and infusion at the beginning followed by initiation of oral anticoagulants – vitamin K antagonist coumadin, with target values INR 2.0-3.5, or direct oral anticoagulants (DOACs), in non-valvular atrial fibrillation, lack of mechanical valve prosthesis, and in accordance with creatinine clearance (CrCl), constant intake, especially in atrial fibrillation.

2. Antihypertensive drugs, if necessary. Preferably ACE inhibitors and ARBs, due to expected increased renin.

3. Thrombolysis/thrombectomy – with the advantage of endovascular local thrombolysis, in case of dissection – stenting and in rare cases in trauma requiring surgery – surgical revascularization [2]. In some cases, nephrectomy is required.

4. In case of necessity – haemodialysis.

Прогноза

В повечето случаи бъбречната функция се възстановява или остава частично нарушена. При 8% от случаите е необходима хронична диализа. Възможно е повишаване на артериалното налягане, както и рецидиви на тромбоза в бъбречните артерии и други локализации при 17% [1, 2].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на мъж на 61 г., хоспитализиран за лечение във Вътрешно отделение на МБАЛ – Шумен, по повод изразен задух, ортопное и ЕКГ данни за РПН – тахифреквентно предсърдно мъждене, остра левостранна сърдечна недостатъчност (ОЛСН) II кл. Килип, белодробен застои. Рискови фактори: мъжки пол, възраст, наднормено тегло, тютюнопушене, артериална хипертония, дислипидемия, алкохол.

Има ЕхоКГ данни за дилатирани сърдечни кухини; умерена систолна дисфункция на ЛК и ДК, при дифузно потиснат контрактилитет на ЛК; умерена митрална и трикуспидална регургитация; вторична пулмонална хипертония. ЛК: ТДР/ТСР 56/41.8 mm, ФИ – 43%, ЗСАК – 12 mm, МКП – 12 mm, Ao asc – 37 mm, МК – MR – II cm., TR – II-III cm., ЛП – 53/64/50 mm, 30 cm², ДК ТДР – 35/50 mm, ДП – 48/50 mm, РА – 41 mmHg, VCI – 18/16 mm.

От рентгенографията на белия дроб има данни за белодробен застои.

Лабораторните изследвания показват: бърз Ag тест за SARS-Cov2 – отрицателен; СК, СК-МВ, troponin – в норма, D-dimer – 364, PT – 28%, INR – 2.48, PLT – 148.

Започнато е лечение с диуретик, i.v. Digoxine, Cordarone, Clexane/Sintrom – с регулация на задуха в следващите дни. Два дни по-късно пациентът е със силни болки в корема и в лявата лумбална област. Консултиран е с хирург, който констатира: корем мек, слаба палпаторна болезненост, запазена перисталтика, Блумберг (–), без данни за остро хирургично заболяване. Извършената ехография на коремните органи показва: чернодробна стеатоза, нормална находка на жлъчен мехур, жлъчни пътища, слезка, пикочен мехур, не се визуализира панкреас зад газове, без данни за

Prognosis

In most cases, renal function is restored or remains partially impaired. Chronic dialysis is required in 8% of cases. An increase in blood pressure is possible, as well as recurrences of thrombosis in the renal arteries and other localizations – in 17% [1, 2].

CLINICAL CASE

We present a clinical case of a 61-year-old man, hospitalized for treatment in the Internal Department of MBAL – Shumen, because of severe shortness of breath, orthopnoe and ECG data for tachy frequent atrial fibrillation, Acute left heart failure II class Killip, pulmonary congestion. Risk factors: male gender, age, overweight, smoking, hypertension, dyslipidaemia, alcohol.

With ECHO data for dilated cardiac chambers, moderate systolic dysfunction of the left and right ventricle, diffusely suppressed contractility of the left ventricle, moderate mitral and tricuspid regurgitation, secondary pulmonary hypertension. LV: TDD/TSD 56/41.8 mm, EF – 43%, PWLV – 12 mm, IVS – 12 mm, Ao asc – 37 mm, MV – MR – II deg, TR – II-III deg, LA – 53/64/50 mm, 30 cm², RV: TDD – 35/50 mm, RA – 48/50 mm, PA – 41 mmHg, VCI – 18/16 mm.

Lung radiography – evidence of pulmonary congestion. From laboratory tests: rapid Ag test for SARS-Cov2 – negative; CK, CK-MB, troponin – normal, D-dimer – 364, PT – 28%, INR – 2.48, PLT – 148.

Started treatment with a diuretic, i.v. Digoxine, Cordarone, Clexane/Sintrom – with reduction of the shortness of breath in the following days. Two days later with appearance of severe pain in the abdomen and left lumbar region. Consult from a surgeon with conclusion – soft abdomen, mild palpatory pain, preserved peristalsis, Bloomberg (–), no evidence of acute surgical disease.

Abdominal echography – liver steatosis, normal finding of gallbladder, bile ducts, spleen, bladder, no visible pancreas behind gases, no evidence of free

свободна течност, газ в чревни бримки, десен и ляв бъбрек със запазен паренхим, без конкременти, без дренажни нарушения. Рентгенографията на абдомена е без данни за хидроаерични сенки и Пневмоперитонеума, газ в чревни бримки. Лабораторни изследвания в динамика: Тропонин в норма; D-dimer – 1287, 4825; Creatinine – 148; PT – 92%, INR – 1.11; ApTT – 27.9, 34.7.

Осъществена е КАТ на абдомена, от която има данни за: стеатоза на черния гроб, конкремент в жлъчния мехур – 12 mm, малки дивертикули на сигмата, без данни за аортна дисекция, нормална находка на десния бъбрек, левият е с леко задебелен паренхим с неравни контури, в хода на артериалната фаза липсва контрастиране на паренхима на целия бъбрек, липсва екскреция на контраст в късната фаза. Заключение е, че става въпрос за оклузия на лявата ренална артерия (фиг. 1, 2, 3).

Със засилване на болките в корема и в лявата лумбална област, без да се повлияе от медикаментозната терапия, включваща ОАК, болкоуспокояващи и спазмолитици и при липса на съдова хирургия в град Шумен, след консултация с уролог, хирург и инвазивен кардиолог пациентът е трансфериран в СБАЛК „Магара“ за аортоартериография и преценка за реваскуларизация.

При приема в Кардиологичната болница пациентът е в тежко общо състояние, със силни болки в лявата половина на корема и в лявата

fluid, gas in intestinal loops, right and left kidney with preserved parenchyma, no concretions, no drainage disturbances.

Abdominal radiography: no evidence of hydroaerial shadows and pneumoperitoneum, gas in intestinal loops. Laboratory tests in dynamics: troponin normal; D-dimer – 1287, 4825; creatinine – 148; PT – 92%, INR – 1.11; ApTT – 27.9, 34.7.

CT of the abdomen: liver steatosis, gallstones 12 mm, small diverticula of the sigmoid, no evidence of aortic dissection, normal finding of the right kidney, left kidney – slightly thickened parenchyma with uneven contours, absence of the arterial phase of the parenchyma of the whole kidney, there is no excretion of contrast in the late phase. Conclusion – occlusion of the left renal artery (Fig. 1, 2, 3).

Lately with intensification of the pain in the abdomen and left lumbar region, without response to drug therapy including oral anticoagulants, painkillers and spasmolytics, In the absence of vascular surgery in Shumen, after consultation with a urologist, surgeon and invasive cardiologist, the patient was transferred to our hospital SBALK Madara for aortoarteriography and assessment for revascularization.

On admission to the cardiology hospital the patient was in a severe general condition, with severe pain in the left half of the abdomen and left lumbar



Фиг. 1. КАТ

Fig. 1. CT



Фиг. 2. КАТ – тромбоза на a.renalis sin.

Fig. 2. CT – thrombosis of a.renalis sin.



Фиг. 3. КАТ – оклузия на a.renalis sin.

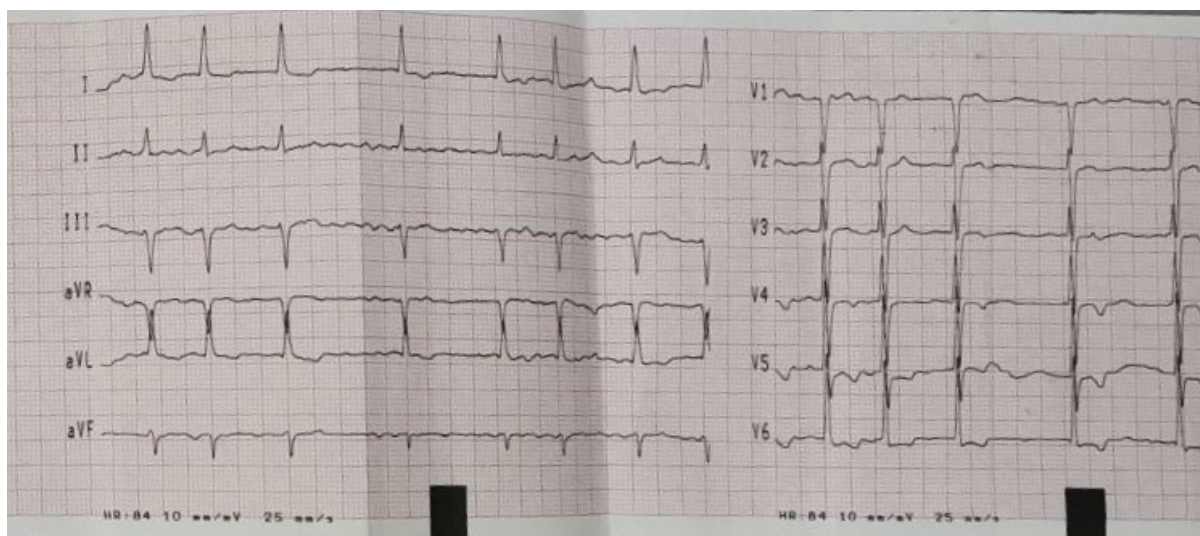
Fig. 3. CT – occlusion of a.renalis sin.

лумбална област, некупиращи се от morphine, с гагене, при респираторно подвижен, мек корем, незасилваща се при палпация болезненост; с аритмична сърдечна дейност – предсърдно мъждане, СЧ 84 уд./min, АН – 139/96 mmHg; със запазени пулсации на периферните артерии.

ЕКГ данните показват: предсърдно мъждане, сърдечна честота 84 уд./min, низходяща ST-депресия до 1 mm в отвеждания I, aVL, V4-V6, с негативни T-вълни – I, aVL, V4-V6, и с левокамерна хипертрофия (фиг. 4).

region, not decreasing by Morphine, nausea, normal movement of the abdominal wall with respiration, soft abdomen, pain that does not increase on palpation. With arrhythmia – atrial fibrillation, heart rate 84/min., BP 139/96 mmHg, preserved pulsations of the peripheral arteries.

ECG: Atrial fibrillation, HR 84/min, descendent ST depression 1 mm – I, aVL, V4-V6, negative T wave in I, aVL, V4-V6, left ventricle hypertrophy (Fig. 4).



Фиг. 4. ЕКГ / Fig. 4. ECG

ЕхоКГ е без данни за тромбоза в сърдечните кухини. Няма ехографски данни за белодробна тромбоемболия (БТЕ).

Данните от проведените изследвания показват: бърз Ag тест за SARS-Cov2 – отрицателен; Leu – 10,0; Er – 4,55; Hb – 149; Tr – 148; PT – 92,3%; INR – 1,11; aPTT – 34.7; creatinine – 148, 137, 146; CrCl – 66 ml/min; D-dimer – 4825, 2408.

Осъществена е ангиография по спешност – реновазография, от която се установи запазена проходимост на a. renalis dextra, остра дистална тромбоемболична оклузия на основния клон на a. renalis sinistra (фиг. 5).

Проведена е консултация със съдов хирург от МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен, и е взето решение за интервенционална процедура с локална фибринолиза.

Echocardiography – no data for intracardiac thrombosis, no data for pulmonary thromboembolism.

Laboratory tests: rapid Ag test for SARS-Cov2 – negative; Leu – 10,0; Er – 4,55; Hb – 149; Tr – 148; PT – 92,3%; INR – 1,11; aPTT – 34.7; creatinine – 148, 137, 146; CrCl – 66 mls/min; D-dimer – 4825, 2408.

Emergency angiography performed – renovasography. Conclusion: preserved patency of a. renalis dextra, acute distal thromboembolic occlusion of the main branch of a. renalis sinistra (Fig. 5).

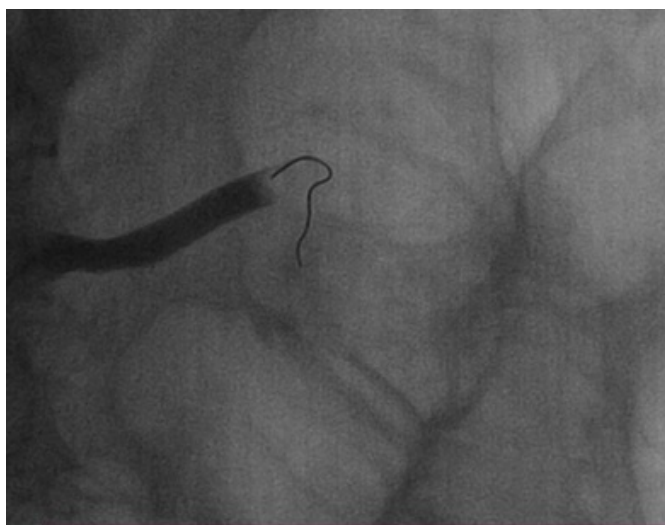
A consult was held with a vascular surgeon from MBAL „Heart and Brain“ – Pleven, and a decision was made for an interventional procedure with local fibrinolysis.

През десен феморален достъп с артериален интродюсер 6 Fr с катетър JR4/6Fr е интубирана а. renalis sin. Апликиран е интраартериално heparin 7000 UI. Пласиран е водач Runthrough в а. renalis sin. Осъществени са: тромбфразментация с водач и балон (фиг. 6); тромбаспирация с аспирационен катетър Capturer и директно с катетър JR 4/6Fr с аспириране на червени тромби (фиг. 7). Локално интраартериално е приложен фибринолитик Actilyse 30 ml. Извършени са дилатации с балони 1,5/20 mm и 2,0/20 mm раздути до 14-18 атм. Финалният непосредствен ангиографски резултат е реканализация към клонове на а. renalis sin. (фиг. 8).

Пациентът е с постепенно редуциране до изчезване на болковата симптоматика. Проведена е терапия с инфузия с хепарин под контрол на АРТТ.

By right femoral approach with arterial introducer 6Fr, JR 4/6 Fr catheter, wire Runthrough was placed in the branches of a. renalis sinistra. Heparin 7000 UI bolus i.a. A thrombus fragmentation was performed with the wire and balloon (Fig. 6). Thromboaspiration with aspiration catheter Capturer and directly through the catheter JR 4/6 Fr was performed with aspiration of red thrombi (Fig. 7). Local intraarterial fibrinolysis with Actilyse 30 ml was made. Dilatations with balloons 1.5/20 mm and 2.0/20 mm inflated to 14-18 atm. Final angiographic result – recanalization of branches of a. renalis sin (Fig. 8).

With gradual reduction until the disappearance of the pain symptoms. Heparin infusion therapy continued according to control of APTT.

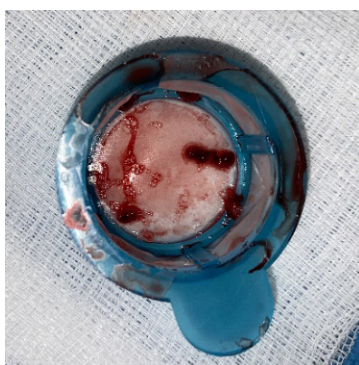


Фиг. 5. Оклузия на а. renalis sin. / Fig. 5. Occlusion of a. renalis sin.



Фиг. 6. Балонна дилатация

Fig. 6. Balloon dilatation



Фиг. 7. Аспирирани тромби

Fig. 7. Aspirated thrombi



Фиг. 8. Реканализация на а. renalis sin.

Fig. 8. Recanalization of a. renalis sin.

Съгласно Европейските препоръки при предсърдно мъждане: ОАК се препоръчва за инсултна превенция при пациенти с предсърдно мъждане с CHA2DS2-VASc скор ≥ 2 при мъже (IA). Пациенти с висок хеморагичен риск са с HAS-BLED скор ≥ 3 (IIa B).

Изчислени са CHA2DS2-VASc скор 3, HAS-BLED скор 2.

Продължена е терапията с DOACs – Apixaban (при CrCl – 66 ml/min), бета-блокери, дигиталис, диуретици, статин и антихипертензивни медикаменти. Консултации и проследяване от съдов хирург и нефролог.

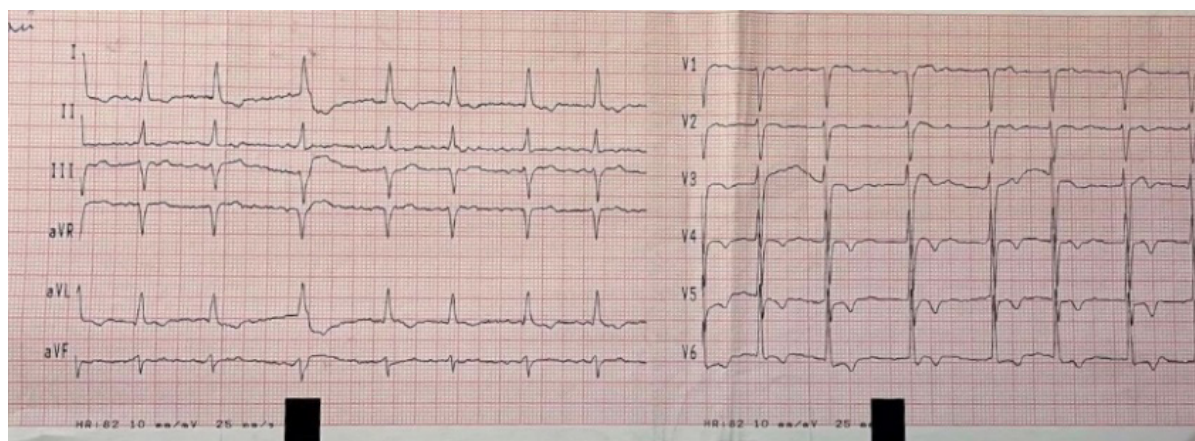
ЕКГ на втория ден от лечението е показана на фиг. 9.

According to the European Guidelines for atrial fibrillation (AF): OAC is recommended for stroke prevention in AF patients with CHA2DS2-VASc score ≥ 2 (IA). Patients at high risk for bleeding are with HAS-BLED score ≥ 3 (IIa B).

Estimated CHA2DS2-VASc score – 3, HAS-BLED score – 2.

The therapy continued with direct oral anticoagulant – Apixaban (CrCl – 66 ml/min), beta blockers, digitalis, diuretics, statin and antihypertensive drugs. Consultations and follow-up by a vascular surgeon and nephrologist.

ECG on the second day is illustrated on Fig. 9.



Фиг. 9. ЕКГ / Fig. 9. ECG

На третия ден от пролежаването – 3 деня, планиран за дехоспитализация, на сутрешна визитация пациентът е с моторна афазия – заваляне на говора до невъзможност да възпроизведе определени думи, с изкривяване на устния ъгъл и изпускане на тазови резервоари. Консултиран е с невролог – с Obs. мозъчен инфаркт – неуточнен.

Пациентът е трансфериран за лечение в Неврологичното отделение на МБАЛ Шумен, като преди приема е осъществена КТ на главен мозък. Заключение от проведеното изследване е, че няма данни за хеморагия и прясно оформена исхемична зона. Налице са данни за стари малки мозъчносъдови инциденти в областта на базалните ядра, цистерни и вентрикули – в норма. Няма данни за пресен исхемичен мозъчен инфаркт (ИМИ). Наблюдава се мултиинфарктна енцефалопатия.

On the third day- the day planned for discharge of the patient at the morning visitation we found him with motor aphasia – speech impairment, inability to reproduce certain words, with distortion of the corner of the mouth and pelvic reservoir incontinence. Consulted a neurologist – with Obs. Cerebral ischemic infarction-unspecified.

The patient was transferred for treatment to the Neurological Department of MBAL Shumen Hospital, and before admission a brain CT scan was performed. Conclusion: no evidence of haemorrhage and freshly formed ischemic area. Data for old small cerebrovascular incidents in the area of the basal ganglia, cisterns and ventricles in the norm. No fresh ischemic cerebral infarction data. Multiinfarction encephalopathy.

При приема в Неврологичното отделение пациентът е с неврологичен статус: отриц. ЧМН – лезия на VII ЧМН вгясно по централен тип, глава и поглед спрегнати наляво, зеници еднакви, съхранена мускулна сила, СНР – общо снижени, симетрични, без нистагъм, ВКФ – моторна афазия. NIHSS5. УЗ на глава и шия: в условия на аритмия – леки атеросклеротични промени на каротидни артерии, стенотичен участък в лява СМА, М1 сегмент, повишена съдова резистентност на двете СМА. Мозъчна атеросклероза.

При наличен огнищен неврологичен дефицит от съдовата територия на ЛСМА (афатични нарушения и лезия на ЧМН). Приета е диагноза: тромбоемболичен исхемичен мозъчен инсулт в басейна на ЛСМА.

Пациентът е без болки в корема и лумбалната област, с нормална диуреза. Данните от лабораторните изследвания показват: бърз Ag тест за SARS-Cov2 – отрицателен; D-dimer – 2408; creatinine – 150, 112; INR – 1.54; CRP – 138. Рентгенографията на белия гроб е без инфилтративни възпалителни промени. НС – Moraxella catarrhalis. Проведено е лечение с Somazina, Lucetam, Eliquis, β -блокър, Digoxin, Reverantza, диуретици, статин.

Дехоспитализиран е със стабилна хемодинамика, редуциране на речевия дефицит, персистираща частична моторна афазия, без моторен дефицит, с отзвучали прояви на бъбречна недостатъчност.

ОБСЪЖДАНЕ

Тромбоемболичните усложнения се срещат често при предсърдно мъжгене. Това определя адекватната антикоагулантна терапия като необходима превенция за мозъчносъдови инциденти и смърт.

Бързото разпознаване на тромбоемболичното усложнение е задължително за осъществяване на правилното и навременно лечение. В случай на персистираща абдоминална и лумбална болка, при повишена лактат дехидрогеназа със или без хематурия, при налични рискове за тромбоемболия трябва да се подозира и бъбречен инфаркт

Upon admission to the Neurological Department with neurological status: negative brain cranial nerves- lesion of VII CN on the right in central type, head and gaze conjugated to the left, pupils identical, preserved muscle strength, DTR generally reduced, symmetrical, without nystagmus, motor aphasia. NIHSS5. Ultrasound of the head and neck: in conditions of arrhythmia – mild atherosclerotic changes of carotid arteries, stenotic area in the left MCA, M1 segment, increased vascular resistance of both MCA. Cerebral atherosclerosis.

In the presence of focal neurological deficits from the vascular territory of the LMCA (aphatic disorders and lesions of the LMCA), accepted diagnosis: Thromboembolic ischemic stroke in the LMCA pool.

The patient had no pain in the abdomen and lumbar region, with normal diuresis, from the lab. tests: Rapid Ag test for SARS-Cov2 – negative; D-dimer – 2408; Creatinine – 150, 112; INR – 1.54; CRP – 138. Radiology of the lungs – without infiltrative inflammatory changes. Nasal sample – Moraxella catarrhalis. Treated with Somazina, Lucetam, Eliquis, b-blocker, Digoxin, Reverantza, diuretics, statin.

Discharged with stable hemodynamics, reduction of speech deficit – still persistent partial motor aphasia, no motor deficit, without manifestations of renal failure.

DISCUSSION

Thromboembolic complications are common in atrial fibrillation. This defines the adequate anticoagulant therapy as a necessary prevention of cerebrovascular accidents and death. Rapid recognition of the thromboembolic complications is essential for the proper and on time treatment.

In case of persistent abdominal and lumbar pain, with elevated lactate dehydrogenase with or without haematuria, if there is a risk of thromboembolism, renal infarction should be suspected and CT scan with contrast (MRI) angiography should be performed [6]. Anticoagulant therapy personalized to individual

и да се направи КАТ с контраст (ЯМР) ангиография [6]. Антикоагулантната терапия, съобразена с индивидуалните нужди във всеки момент от лечението, е условие за намаляване на рисковете от рецидиви и тромбоемболични усложнения в други съдови зони.

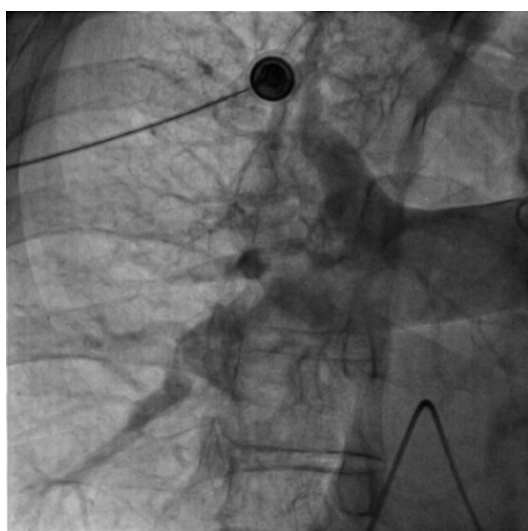
Въпреки че най-често засягат коронарните съдове, мозъчните съдове и артериите на долните крайници, понякога тромбоемболичните инциденти могат да засегнат всяка съдова зона – артерии на горни крайници, мезентериални артерии, трункус целиакус, ренални артерии и др. Тези емболизации зачестяват при пандемията от COVID-19, включително и като пост-COVID-19 усложнения (14 и повече дни след инфектирането). В нашата клиника постъпват нерядко такива пациенти с ОМИ, БТЕ, тромбози на горни и долни крайници (фиг. 10, 11, 12, 13).

Прави впечатление сравнимо по-трудната реваascularизация на тези пациенти с резидуални тромбози, нови емболизации, рецидиви, включително и с балонни дилатации/стентиране, адекватна антикоагулация, тромбаспирации и фибринолиза. Ето защо при болните и преболеуващите COVID-19 е от съществено значение антикоагулантната профилактика.

needs at each time of treatment is a condition for reducing the risks of recurrences and thromboembolic complications in other vascular areas.

Although they most commonly affect coronary vessels, cerebral vessels and arteries of the lower extremities, sometimes the thromboembolic events can affect any vascular area – arteries of upper extremities, mesenteric arteries, celiac trunk, renal arteries and others. These embolizations are more common in the COVID-19 pandemic, including also post-COVID 19 complications (14 days or more after infection). Our Clinic often admits such patients with acute myocardial infarction, pulmonary thromboembolism (PE), thrombosis of the upper and lower extremities (Fig. 10, 11, 12, 13).

It is noticeable the comparatively more difficult revascularization of these patients with residual thrombosis, new embolizations, recurrences, including the use balloon dilatations/stenting, adequate anticoagulation, thromb aspirations and fibrinolysis. Therefore, anticoagulant prophylaxis is essential in patients with COVID-19 and post-COVID-19 patients.



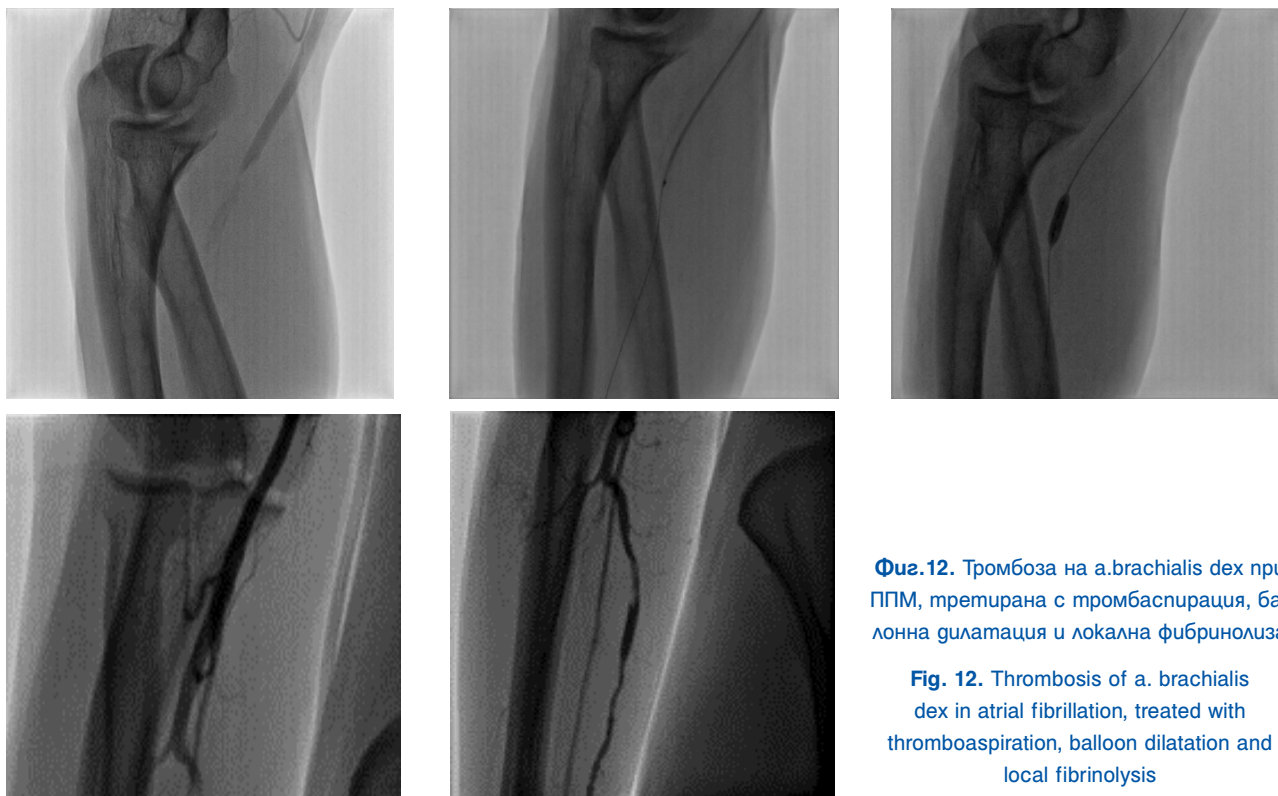
Фиг. 10. БТЕ пост-COVID-19 пневмония

Fig. 10. PE post-COVID-19 infection



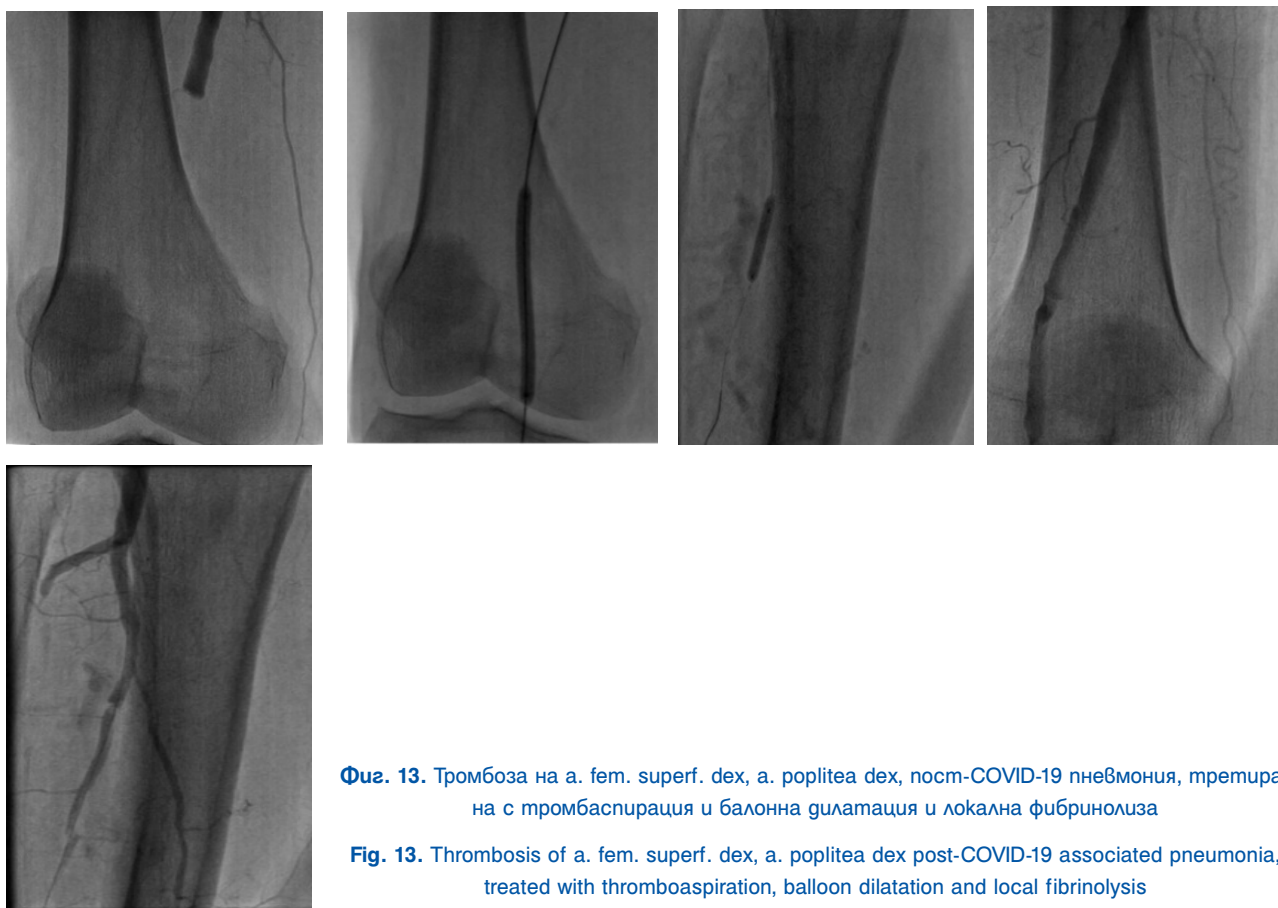
Фиг. 11. След тромбфразментация, тромбаспирация и локална фибринолиза

Fig. 11. After thromboaspiration, thrombfragmentation and local fibrinolysis



Фиг. 12. Тромбоза на а.brachialis dex при ППМ, третирана с тромбаспирация, балонна дилатация и локална фибринолиза

Fig. 12. Thrombosis of a. brachialis dex in atrial fibrillation, treated with thromboaspiration, balloon dilatation and local fibrinolysis



Фиг. 13. Тромбоза на а. fem. superf. dex, а. poplitea dex, пост-COVID-19 пневмония, третирана с тромбаспирация и балонна дилатация и локална фибринолиза

Fig. 13. Thrombosis of a. fem. superf. dex, a. poplitea dex post-COVID-19 associated pneumonia, treated with thromboaspiration, balloon dilatation and local fibrinolysis

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От гледна точка на лечението на тромбоемболичните усложнения – колаборацията на кардиолози, интервенционални кардиолози, ангиолози, невролози, хирурзи и използването при съответните показани случаи на ендоваскуларната реваскуларизация, включваща навременна тромбфразментация, активна тромбаспирация, балонна дилатация/стентирание, агресивна антикоагулация, фибринолиза и хирургичната реваскуларизация, биха дали най-голям шанс за спасяване на живота и съхраняване на качеството на живот на пациентите.

CONCLUSION

From the point of view of the treatment of the thromboembolic complications – the collaboration of cardiologists, interventional cardiologists, angiologists, neurologists, surgeons and the use in the indicated cases of endovascular revascularization, including timely thrombus fragmentation, active thromboaspiration, balloon dilatation/ stenting, aggressive anticoagulation, would give the greatest chance of saving life and preserving the quality of life of the patients.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES:

1. O'Donnell M, Shatzel JJ, Olson SR, et al. Arterial thrombosis in unusual sites: A practical review. *European Journal of Haematology*. December 2018. Volume 101, Issue 6, Pages: 709-806.
2. Lopez VM, Glauser J. A case of renal artery thrombosis with renal infarction. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. 2010 Jul-Sep; 3(3): 302.
3. Hazanov H, Somin M, Attali M, et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:292-299.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
6. Bolderman R, Oyen R, Verrijcken A, et al. Idiopathic renal infarction. *Am J Med*. 2006;119:356. e9-12.

✉ Адрес за кореспонденция:
г-р Мартин Стойнев
СБАЛК Магара
ул. "Васил Априлов" № 63,
9705 Шумен
тел: 054 801 260
e-mail: dr_mstoynev@abv.bg

✉ Contact information:
Dr. Martin Stoynev
SBALK Madara
63, Vasil Aprilov Str.
BG – 9705 Shumen
tel: +359 54 801 260
e-mail: dr_mstoynev@abv.bg

ЗАСТРАШЕН ОТ АМПУТАЦИЯ КРАЙНИК ПРИ ОСТРА ТРОМБОЗА КАТО УСЛОЖНЕНИЕ НА ТЕЖКА ФОРМА НА COVID-19

Г. Войнов¹, И. Иванов², В. Генов¹

¹МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен

²СБАЛК В. Търново

ENDANGERED BY AMPUTATION LIMB IN ACUTE THROMBOSIS AS A COMPLICATION OF SEVERE FORM OF COVID-19

G. Voynov¹, I. Ivanov², V. Genov¹

¹Heart and Brain Hospital – Pleven

²Cardiology Hospital – Veliko Tarnovo

Резюме. Представяме клиничен случай при пациент с остро настъпила тромбоза на ляв голем крайник на фона на тежко протичаща инфекция SARS-CoV-2 вирус. Пациентът нямаше значими рискови фактори за артериална тромбоза, поради което приехме, че е етиологично свързана с протичащата COVID-19 инфекция. С настоящия клиничен случай искаме да подчертаем сложността на лечението на COVID-19 асоциираните тромбози, изискващи амбициран, високоспециализиран човешки и материален ресурс.

Ключови думи: остра артериална тромбоза, COVID-19 инфекция

Abstract. We present a clinical case of a patient with acute thrombosis of the left lower extremity as a complication of severe form of SARS-CoV-2 virus infection. The patient had no significant risk factors for arterial thrombosis, so we accepted etiological connection to ongoing Covid-19 infection. With this clinical case, we want to highlight the complexity of treating Covid-19 associated thrombosis, which requires an ambitious, highly specialized human and material resource.

Key words: acute arterial thrombosis, COVID-19 infection

Увод

Острата исхемия на крайника се характеризира с внезапно намаляване на артериалната перфузия, с потенциална заплахата за оцеляването на крайника, което изисква спешна оценка и лечение [1]. Най-честите причини за остра исхемия са емболия, тромбоза на нативни артерии или реконструкции, периферна артериална аневризма, дисекция и травматично артериално увреждане. Исхемията се класифицира клинично според класификацията на Rutherford (табл. 1).

Клиничната оценка определя дали крайникът е жизнеспособен или необратимо увреден. Разграничението между степен IIa и IIb и между степен IIb и III понякога може да бъде предизвикател-

INTRODUCTION

Acute limb ischemia is characterized by a sudden decrease in arterial perfusion, with a potential threat to limb survival that requires urgent evaluation and treatment [1]. The most common causes of acute ischemia are embolism, thrombosis of native arteries or reconstructions, peripheral arterial aneurysm, dissection and traumatic arterial damage. Ischemia is classified clinically according to Rutherford's classification (tabl. 1).

Clinical evaluation determines whether the limb is viable or irreversibly damaged. Distinguishing between grade IIa and IIb and between grade IIb and III can sometimes be challenging. Rapid diagnosis

Таблица 1. Класификацията на Rutherford / Table 1. Rutherford's classification

Class	Category	Prognosis	Sensory loss	Muscle Weakness	DUS – arterial and venous	
I	Viable	No immediate Limb threat	None	None	Audible	Audible
Ila	Threatened: marginal (salvageable if promptly treated)	Salvageable if treated promptly	Minimal - none	None	Often inaudible	Audible
Ilb	Threatened: immediate (salvageable with immediate revascularisation)	Salvageable if treated immediately	More than just toes	Mild – moderate	Usually Inaudible	Audible
III	Major tissue or Permanent nerve damage inevitable	Limb loss or permanent damage	Profound, anesthetic	Profound, paralysis	None	Inaudible

ство. Бързата диагностика и реваascularизация чрез катетърна тромболиза и/или тромбаспирация или чрез открит хирургия намаляват риска от загуба на крайник и смърт. Първичната ампутация се препоръчва при пациенти с необратима (клас III) исхемия. Въпреки спешната реваascularизация смъртността и големите ампутации са високи.

Причината за тромбозата е многофакторна. Тя се появява, когато има дисбаланс в ендогенната антикоагулация и хемостазата чрез сложен патофизиологичен механизъм. В исторически план три често срещани фактора предразполагат към тромбоза:

- увреждане на ендотелната лигавица на съдовата стена;
- хиперкоагулируемо състояние;
- застой на артериална кръв.

Острото заболяване, причинено от тежка остра респираторна инфекция със SARS-COV-2, е придружено от състояние на хиперкоагулабилитет. Множество публикации описват венозни тромбоемболични събития, свързани с COVID-19, но артериалните тромбоемболични събития все още не са добре проучени [2].

Функцията на ендотела включва регулиране на вазодилатацията, фибринолиза и антиагрегация. Тъй като ендотелът играе значителна роля в тромботичната регулация [3], хиперкоагулационните профили, наблюдавани при пациентите с COVID-19, вероятно показват значително ендотелно увреждане.

and revascularization by catheter thrombolysis and / or thrombaspilation or by open surgery reduces the risk of limb loss and death. Primary amputation is recommended in patients with irreversible (class III) ischemia. Despite urgent revascularization, mortality and major amputations are high.

The cause of thrombosis is multifactorial. It occurs when there is an imbalance in endogenous anticoagulation and haemostasis through a complex pathophysiological mechanism. Historically, three common factors predispose to thrombosis:

- damage to the endothelial mucosa of the vessel wall;
- hypercoagulable state;
- congestion of arterial blood.

The acute disease caused by severe acute respiratory infection with SARS-COV-2 is accompanied by a state of hypercoagulability. Numerous publications describe venous thromboembolic events associated with COVID-19, but arterial thromboembolic events have not yet been well studied [2].

Endothelial function includes regulation of vasodilation, fibrinolysis, and antiaggregation. Because the endothelium plays a significant role in thrombotic regulation [3], the hypercoagulation profiles observed in patients with COVID-19 are likely to show significant endothelial damage.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

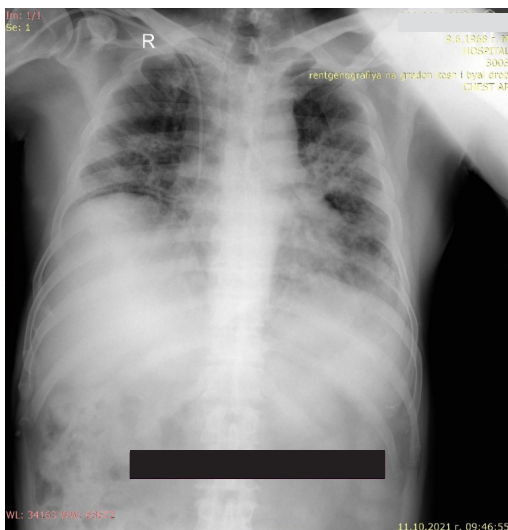
COVID-19 може да доведе до повишен риск от тромботични събития чрез различни патофизиологични механизми [4]:

1. Дисеминирана интраваскуларна коагулация.
2. Възпалителни цитокини.
3. Синдром на активиране на макрофагите.
4. Активиране на системата на комплемента.
5. Свърхактивиране на ренин-ангиотензиновата система.
6. Хипоксия.

В световен мащаб острите артериални тромбози, свързани с COVID-19, представляват терапевтичен проблем поради честите ранни ретромбози, загуби на крайник и в не малко случаи водят до фатален край [5].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 53-годишен пациент, постъпващ за първи път в нашата клиника, преведен от COVID отделение на друго лечебно заведение поради внезапно появила се силна нетърпима болка в левия голем крайник, придружена от загуба на чувствителност и двигателен дефицит. Пациентът постъпва в увредено общо състояние с тежка остра дихателна недостатъчност, последиствие от COVID-19 асоциирана пневмония (фиг. 1). Локалният статус показва: ляв голем крайник с пулс на а. poplitea sinistra и отсъстващ пулс дистално; без сетивност и активни движения в същия крайник. Кожата на ходилото и пръстите е бледа и стугена.



Фиг. 1. Рентгенова снимка на пациента

Fig.1 X-ray of the patient

PATHOPHYSIOLOGY

COVID-19 may lead to an increased risk of thrombotic events through various pathophysiological mechanisms [4]:

1. Disseminated intravascular coagulation.
2. Inflammatory cytokines.
3. Macrophage activation syndrome.
4. Activation of the complement system.
5. Hyperactivation of the renin angiotensin system.
6. Hypoxia.

Globally, acute arterial thrombosis is a big therapeutic problem due to the frequent early thrombosis, limb loss and in many cases fatal ending [5].

CLINICAL CASE

The case is about a 53-year-old patient admitted to our clinic for the first time, transferred from the covid ward of another medical institution, due to sudden severe unbearable pain in the left lower limb accompanied by loss of sensitivity and motor deficit. The patient is admitted with severe acute respiratory failure due to COVID-19 associated pneumonia (Fig. 1). Local status – left lower limb with pulse of a. poplitea sinistra and no pulse distally. No sensitivity and active movements in the same limb. Pale and cold skin of the foot and toes.

От лабораторните изследвания са констатираны:

- WBC – 8,71; Gra – 8,14; Lym – 0,43; RBC – 5,6; HGB – 161,0; HCT – 0,482; PLT – 203,0;
- Протромбиново време PT /s/ – 15,3; протромбиново време – INR – 1,14; aPTT – 30,9 ;
- eGFR – СКД EPI формула – 82;
- Урея – 13,5; креатинин – 92,0;

Индексът на глезенно-брахиалното налягане (ABPI) е: ляв долен крайник – 0; десен долен крайник – 0,91.

С оглед на така установените клинични данни приехме, че се каса за остра артериална недостатъчност II b функционален клас по класификацията Rutherford. Поради факта, че крайникът бе застрашен от необратима исхемия, не се предприе периферна ангиография.

Пациентът е подготвен и насочен за спешна оперативна интервенция – тромбектомия.

Под спинална анестезия и щателно почистено оперативно поле е извършен оперативен достъп до а. поплитеа синистра на ниво П3 (под коляно). Послойно се достига до а. поплитеа, а. тибалис антериор и трункус тибииперонеалис син. Същите са наложени на държалки. Направена е надлъжна томия на а. поплитеа и е открита тромбоза на изброените артерии. Извършена е тромбектомия от а. поплитеа и се появява добър централен кръвоток (фиг. 2). След което е извър-

Laboratory results:

- WBC – 8.71; Gra – 8.14; Lym – 0.43; RBC – 5.6; HGB – 161.0; HCT – 0.482; PLT – 203.0;
- Prothrombin time PT /s/ – 15.3; INR – 1.14; APTT – 30.9;
- eGFR – CKD EPI formula – 82;
- Urea – 13.5; creatinine – 92.0;

We performed ankle-brachial pressure index (ABPI): left lower limb – 0; right lower limb – 0.91.

In view of the clinical data thus established, we assumed that this was Acute Arterial Failure II b functional class according to the Rutherford classification. Due to the fact that the limb was threatened with irreversible ischemia, peripheral angiography was not performed.

The patient was prepared and referred for emergency surgery – thrombectomy.

Under spinal anaesthesia and a thoroughly cleaned operative field, operative access was performed to the a. poplitea sinistra at level P3 (below the knee).

The a. poplitea, a. tibialis anterior and truncus tibioperonealis sin were reached in layers. The same were imposed on ligatures. Good central blood flow appeared. Then the longitudinal tomia



Фиг. 2. Тромботични маси, екстрахираны от артерия поплитеа

Fig. 2. Thrombotic masses extracted from the popliteal artery

шена тромбектомия на подбедрените артерии и са хепаринизирани последователно. Томията е защитена с продължителен шев и 6/0 конец. Щателна хемостаза. Поставени са сържицел и регондренаж. Извършен е послоен шев. И е направена асептична превръзка. Препроцедурно е апликиран хепарин болус доза 5000 IU. Постоперативно е назначена перфузия с хепарин 18 IU/kg за час.

В първия следоперативен ден (20 часа след процедурата) пациентът се оплаква от същите симптоми, с които е дошъл. При прегледа е с данни за ретромбоза с АВПИ синистра 0. Пациентът е с болки в покой, липсващи сетивност и активни движения. Свикан е лекарски колегиум и е обсъдено реоперативно лечение. Поради хепариновата терапия се преминава към обща анестезия. Щателно е почистено оперативното поле и е ревизирана а. поплитеа син. Артериите на подбедриците са наложени на държалки. Направена е напречна томия на а. поплитеа синистра и е открито, че е оклудирана от пресен тромб. Извършена е тромбектомия на а. поплитеа и съдовете на подбедрицата. Проведена е хепаринизация на артериите. Томията е защитена с конец 5/0. Наложени са сържицел и регондренаж. Послоен шев. Асептична превръзка.

Отново след оперативното лечение пациентът е на хепаринова инфузия 18 IU/kg за час.

Поради тежката дихателна недостатъчност заради увредата на белодробния паренхим от вирусната инфекция пациентът не може да се екстубира и е настанен за лечение в Интензивно отделение на механична вентилация. През следващите дни състоянието на пациента постепенно се стабилизира, дихателната недостатъчност се редуцира и се стига до екстубация и закачване на не инвазивна вентилация на CPAP режим. Ежедневно се следи локалният статус на крайника, като налице е възвръната чувствителност, двигателна функция и пулс на а. тибialis постериор, липсващ пулс на а. тибialis антериор и топло ходило и пръсти – vitalен крайник. В дългия постоперативен период локалният статус не се влошава, проведена е адекватна и в голям обем рехабилитация, дихателната недостатъчност е редуцирана до степен да бъде дехоспитализиран при АВПИ синистра – 0,83, дextrа – 0,9. Назначена му е терапия за дома: витамин К-антагонист – аценокумарол по

of the femoral arteries was performed and heparinized sequentially. The tomia was sutured with a long suture and 6/0 thread. Thorough haemostasis. A core and regular drainage were installed. Layered seam. Aseptic dressing. 500 0IU Heparin bolus dose was administered preprocedurally. Postoperatively, heparin perfusion was administered 18 IU / kg per hour.

On the first day after surgery (20 hours after the procedure) the patient complained of the same symptoms with which he came. A medical team was convened and reoperative treatment was discussed. Due to heparin treatment, general anaesthesia was performed. The operational field was thoroughly cleaned and performed an audit of a. poplitea sin was performed. The arteries of the calves were held in place. A transverse tomia of the poplitea sinistra was performed and an occlusion by a fresh thrombus was found. A thrombectomy was performed on the a. poplitea and the vessels of the lower leg. Heparinization of the arteries was performed. The tomia was sutured with a thread 5/0. Again, after surgery he was treated with Heparin infusion 18 IU/kg per hour.

Due to severe respiratory failure due to damage to the lung parenchyma from the viral infection, the patient could not be extubated and was placed for treatment in an intensive care unit. In the following days the patient's condition gradually stabilized, respiratory failure was reduced and extubation and non-invasive ventilation were performed on CPAP mode. The local status of the limb was monitored daily, restoring sensitivity, motor function, with a pulse of a. tibialis posterior, missing pulse of a. tibialis anterior and warm sole and toes – vital limb. In the long postoperative period, the local status did not worsen, adequate and large-scale rehabilitation was carried out, respiratory failure was reduced to the point of being discharged with ABPI sinistra 0.83, dextra 0.9. Assigned therapy at home: vitamin K antagonist

схема. На пациента е препоръчан кратък курс терапия с хидроксихлорохин за профилактика на фиброзните промени от COVID-19 инфекцията.

Месец след дехоспитализацията на контролен преглед е установен витален крайник с пулс на а. тибialis постериор, ABPI синистра – 0,85, декстра – 0,91. Оптимизирана е оралната антикоагулантна терапия.

ОБСЪЖДАНЕ

Острите артериални тромбози като усложнение на COVID-19 инфекция са все още не добре проучен проблем, поради честите ретромбози с бърза загуба на виталност на крайника и не рядко водят до големи по обем ампутации и често до фатален изход. Често острата артериалната недостатъчност се диагностицира в COVID-отделения на лечебни заведения, нямащи ресурс за адекватно оперативно лечение, тъй като лечението изисква висококвалифициран медицински персонал и материална база.

Извод

Лечението на пациенти с тежко протичаща COVID-19 инфекция е терапевтично предизвикателство предвид големия набор от тежки усложнения, които предизвиква вируса. За оптималното лечение на пациентите с оглед на най-добрия изход за тях от изключително важно значение е полагането на максимални медицински грижи, осигурени от висококвалифициран и амбициран медицински персонал.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Acar RD, Sahin M, Kirma C. One of the most urgent vascular circumstances: Acute limb ischemia. *SAGE Open Med.* 2013 Dec 11;1:2050312113516110. doi: 10.1177/2050312113516110.
2. Gold DD, Kurd R, Einav S. Don't forget arterial thrombosis in patients with COVID-19: A case series. *Thrombosis Update*, 2021,5:100065, <https://doi.org/10.1016/j.tru.2021.100065>.
3. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L; Early Career Committee. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Jun;38(6):e90-e95. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310367.
4. Goudarzi E, Yousefimoghaddam F, Ramandi A, Khareshi I. COVID-19 and Peripheral Artery Thrombosis: A Mini Review. *Curr Probl Cardiol.* 2021 Sep 24:100992. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100992.
5. Singh B, Aly R, Kaur P, et al. COVID-19 Infection and Arterial Thrombosis: Report of Three Cases. *Ann Vasc Surg.* 2021 Jan;70:314-317. doi: 10.1016/j.avsg.2020.08.115.

✉ Адрес за кореспонденция:
Г. Войнов
e-mail: g.voynov.pn@heartandbrain.bg

✉ Contact Information:
G. Voynov
e-mail: g.voynov.pn@heartandbrain.bg

onist – acenocoumarol according to the scheme. The patient was recommended a short course of therapy with hydroxychloroquine for the prevention of fibrotic changes from the COVID-19 infection. One month after the hospitalization, the limb was vital with a pulse of a. tibialis posterior, ABPI – sinistra 0.85, dextra 0.91. Oral anticoagulant therapy was optimized.

DISCUSSION

Acute arterial thrombosis as a complication of COVID-19 infection is still a poorly studied problem due to frequent retrombosis with rapid loss of limb vitality and often leading to large amputations and fatal ending. Acute arterial insufficiency is often diagnosed in medical institutions that do not have the resources for adequate surgical treatment because the treatment requires highly qualified medical staff and facilities.

CONCLUSION

The treatment of patients with severe COVID-19 infection is a therapeutic challenge given the wide range of severe complications caused by the virus. For the optimal treatment of patients with a view to the best outcome for them, it is extremely important to provide maximum medical care provided by highly qualified and ambitious medical staff.

ЕРАТА НА ПРЕЦИЗНАТА МЕДИЦИНА: КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ ЗА ALK+ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ И ПРЕГЛЕД НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ ВЪЗМОЖНОСТИ

Н. Чилингирова, М. Цакова, Д. Дамянов

Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен

THE ERA OF PRECISION MEDICINE: A CLINICAL CASE FOR ALK+ NON SMALL CELL LUNG CANCER AND REVIEW OF THERAPEUTIC OPTIONS

N. Chilingirova, M. Tzakova, D. Damyanov

Medical Oncology Clinic, Hospital „Heart and Brain“ – Pleven

Резюме. През последните две десетилетия терапевтичното поведение при авансирания и метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (НДБК) претърпя промени, които белаяха ерата на прецизната медицина в онкологията. Днес приложението на тирозин-киназните инхибитори (ТКИ) на база молекулярно генетични характеристики е стандарт в лечението на НДБК. Откриването на пренареждания в гена на EML4-ALK при ограничена популация пациенти с НДБК ни даде нови иновативни подходи на лечение с по-добри резултати за постигане на оптимална терапевтична стратегия.

Ключови думи: ALK-позитивен НДБК, ТКИ

Abstract. In the last 2 decades the therapeutic approach in advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) was changed, that marked the era of precision medicine in oncology. Today, the use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) based on molecular genetic characteristics is standard in the treatment of NSCLC. The discovery of rearrangements in the EML4-ALK gene in a limited population of patients with NSCLC has given us new innovative treatment approaches with better survival results to achieve an optimal therapeutic strategy.

Key words: ALK-positive NSCLC, TKI

ВЪВЕДЕНИЕ

В началото на 20-ти век карциномът на белия гроб е бил сравнително рядко диагностицирано заболяване, докато днес е едно от най-тежките и чести онкологични заболявания. Като социално значимо заболяване поради широкото разпространение, водещо до икономически, социални и демографски щети, карциномът на белия гроб остава диагностично и терапевтично предизвикателство. Броят на болелите се изравнява почти с този на починалите – над 2,2 милиона нови случая и повече от 1,8 починали. По данни на Глобокан за 2020 г. заболяемостта от рак на белия гроб представлява 11,4% от всички случаи

INTRODUCTION

In the beginning of the 20th century lung cancer was diagnosed as a relatively rare disease, while today it is one of the most severe and common cancers. As a socially significant disease, due to its high incidence, leading to economic, social and demographic damage, lung cancer remains a diagnostic and therapeutic challenge. The number of newly diagnosed patients is almost equal to that of lung cancer deaths – over 2.2 million new cases and more than 1.8 deaths. According to GLOBOCAN data for 2020, the incidence of lung cancer represents 11.4%

и водеща причина за смърт (18% от всички случаи) [1].

България следва световните тенденции за заболяемост и смъртност, но около 70% от пациентите се диагностицират в напреднал трети и четвърти стадий на заболяването, където водеща терапевтична възможност остава лекарственото лечение [2]. В България ракът на белия гроб е най-честото злокачествено заболяване при мъжете и е шесто по честота при жените, като представлява около 19% от всички злокачествени заболявания при мъжете и 5% от тези при жените. Тенденциите в заболяемостта и смъртността показват увеличение и при двата пола и са по-високи от средните за Европа.

Предвид социалната значимост, лошата прогноза и високата смъртност етиологията и патогенезата на белодробния карцином представляват огромен научен интерес в търсенето на ключа към най-точния терапевтичен подход. Карциномът на белия гроб е заболяване с многофакторна етиология, като синергични взаимодействия между рисковите фактори могат да окажат съществено значение върху заболяемостта. Общоприетите рискови фактори могат да бъдат обособени в 4 основни групи: канцерогени на тютюневия дим, радиация, химически канцерогени, азбест и неговите производни, сред които ролята на тютюнопушенето е най-широко дискутирана [3].

Основно ракът на белия гроб се дели на дребноклетъчен и недребноклетъчен (в който се включват останалите хистологични подтипове). През 2015 г. Световната здравна организация (WHO) представи нова класификация на туморите на белия гроб, плеврата, тимуса и сърцето, която добавя редица съществени промени към съществуващата до дотогава класификация от 2004 г. [4].

Генетиката утвърди своята роля при карцинома на белия гроб и логично днес ракът се възприема и като заболяване на генома. Редица генетични и епигенетични промени на молекулно ниво са необходими за трансформиране на нормалния бронхиален епител в рак на белия гроб. Тези молекулни промени възникват в резултат на нарушение в основни регулаторни механизми

of all cases and remains the leading cause of death (18% of all cases) [1].

Bulgaria follows the global trends for morbidity and mortality, but unfortunately about 70% of patients are diagnosed in advanced or metastatic stage, where the leading therapeutic option remains systemic treatment [2]. In Bulgaria, lung cancer is the most common malignancy in men and is the sixth most common in women, accounting for about 19% of all malignancies in men and 5% of those in women. Morbidity and mortality trends show an increase in both men and women and are higher than the average for Europe.

Having in mind the social significance, poor prognosis and high mortality rates, the etiology and pathogenesis of lung cancer are all of huge interest in the search for the key to the most accurate therapeutic approach. Lung cancer is a disease with a multifactorial etiology and the synergistic interactions between risk factors could have a significant impact on morbidity. Common risk factors are divided into 4 main subgroups: carcinogens of tobacco smoke, radiation, chemical carcinogens, asbestos and its derivatives, of which the role of tobacco is widely discussed [3].

Lung cancer is mainly divided into small cell and non-small cell lung cancer (which includes other histological subtypes as well). In 2015, the World Health Organization (WHO) presented a new classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart, which adds a number of significant changes to the existing classification from 2004 [4].

Genetics has established its role in oncology and logically today cancer is also considered a disease of the genome. A number of genetic and epigenetic changes at molecular level are required to transform normal bronchial epithelium into lung cancer. These molecular changes occur as a result of disruption in basic cellular regulatory mechanisms and changes in

на клетката и промени в контрола на регулацията на растежа [5]. Водеща задача на раковия геномен анализ е изясняването на молекулярните механизми, подлежащи в биологията на рака на белия гроб и идентифицирането на онкогени, които по дефиниция носят мутации и могат да бъдат таргети за нови прицелни терапии. Именно концепцията за прецизна медицина върви ръка за ръка с разбирането на генома на рака, който най-точно може да се дешифрира чрез секвениране от следващо поколение (NGS). Диагностичните и терапевтичните способности при негребноклетъчния белогробен карцином превъзхождат тези при гребноклетъчния предвид възможностите за таргетни и имуноterapiи, залегнали в рутинната клинична практика при напреднал и метастазирал негребноклетъчен карцином.

В лечението на напредналия негребноклетъчен белогробен карцином появата на тирозин-киназните инхибитори (ТКИ) е свързана с разкриване ролята на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR). При пациенти с положителни активиращи мутации на EGFR (делеция на екзон 19 и точкова мутация в екзон 21 L858R), лекувани с ТКИ (erlotinib, gefitinib или afatinib) обективно повлияване достига до 70%, което е в пъти по-добър отговор в сравнение с химиотерапия. Сами по себе си ТКИ инхибитори представляват клас високо ефективни противотуморни медикаменти. Въпреки големия терапевтичен ефект и удължената свободна от прогресия преживяемост средно след около 10-12 месеца пациентите развиват резистентност към определения ТКИ, което се изразява в прогресия на заболяването най-често с изява на мозъчни метастази. Най-честите механизми на придобита резистентност включват нова мутация в таргетната киназа (мутация на резистентност, в около 60% от случаите T790M), активиране на байпас сигнални пътища, дисрегулация на ефекторните протеини и фенотипна трансформация. Затова диагностицирането на прогресията и маркерите на резистентност са от ключово значение за последващия терапевтичен подход. Към момента трета генерация тирозин-киназният инхибитор osimertinib се приема за стандарт на терапевтично поведение

the regulation of growth [5]. The main aim of cancer genome analysis is to elucidate the molecular mechanisms underlying the biology of lung cancer and to identify oncogenes that by definition carry mutations and may be targets for new targeted therapies. It is the concept of precision medicine that goes hand in hand with understanding the cancer genome, which can best understood using next-generation sequencing (NGS). The diagnostic and therapeutic methods for non-small cell lung cancer are more than those for small cell lung cancer, considering the potential for targeted- and immunotherapies in the routine clinical practice in advanced and metastatic non-small cell lung cancer.

In the treatment of advanced non-small cell lung cancer, the emerging role of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has been associated with the discovery of the role of the epidermal growth factor receptor (EGFR). For patients with activating EGFR mutations (deletion in exon 19 and point mutation in exon 21 L858R) treated with TKI (erlotinib, gefitinib or afatinib) the objective response reaches 70%, which is better than chemotherapy. TKI inhibitors are a class of highly effective antitumor drugs. Despite the great therapeutic effect and prolonged progression-free survival, on average after about 10-12 months patients develop resistance to certain TKI, which is expressed as progression of the disease mainly with brain metastases. The most common mechanisms of acquired resistance include a new mutation in the target kinase (resistance mutation, T790M in about 60% of cases), activation of bypass signaling pathways, dysregulation of effector proteins, and phenotype transformation. Therefore, the diagnosis of progression and markers of resistance are a key for subsequent therapeutic approach. Currently, the third-generation tyrosine kinase inhibitor osimertinib is considered the standard of therapeutic behavior after progression of first-line TKI in patients who develop resistance due to the T790M mutation

след прогресия на първа линия ТКИ при пациенти, които в хода на лечението си с първа или втора генерация ТКИ развиват резистентност, дължаща се на мутацията T790M, но и в първа линия на лечение за всички пациенти с активирани мутации в EGFR.

Около 85% от пациентите с рак на белия дроб са с недребноклетъчен белодробен карцином (НДБК), като 5% са носители на пренареждане в гена на анапластичната лимфом киназа (ALK) и около 1% на ROS. [6]. Анапластичната лимфома киназа е член на семейството инсулиновите рецепторни протеин-тирозин кинази, първоначално описано като нуклеофосминова (NPM)-ALK фузионна форма в ALCL (anaplastic large cell lymphoma) клетъчна линия. Физиологичната роля на ALK не е напълно изяснена, но някои доказателства потвърждават регулаторната активност на ALK в развитието и функцията на централната и периферната нервна система [7]. През 2007 г. за първи път се съобщава за ALK пренареждане при НДБК при малка група (7%) азиатски пациенти [8]. Най-честите резултати от пренареждане са от междухромозомна инверсия в късото рамо на хромозома 2, която създава сливане между 5' края на EML4 гена и 3' края на ALK гена Inv (2)-(p21p23). В резултат на активирането на сигналния път на ALK, слетиеният ген EML4-ALK насърчава клетъчната пролиферация [9]. Аберациите в ALK гена са най-обичайни при жени с хистология за аденокарцином, при непущачи или умерени пушачи и са взаимно изключващи се с мутациите в EGFR и KRAS. Метастазите в централна нервна система са обичайни при тази субпопулация от пациенти. Пренарежданията в ALK могат да бъдат диагностичирани с *in situ* хибридизация (FISH), имунохистохимия (ИХХ), PCR или секвениране от следващо поколение (NGS).

Наличието на мутации или пренареждане в гена ALK прави тумора чувствителен към тирозин-киназните инхибитори (ТКИ), които се свързват с рецепторните тирозин кинази и инхибират сигналните пътища надолу по веригата [10]. Няколко ТКИ намират приложение в клиничната практика по света: crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, Lorlatinib, ensartinib, entrectinib. В тази статия ще

but also in the first-line setting for all patients with activating mutations in EGFR.

About 85% of patients with lung cancer have non-small cell lung cancer (NSCLC), with 5% of them carrying rearrangements in the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene and about 1% in ROS. [6]. Anaplastic lymphoma kinase is a member of the insulin receptor protein tyrosine kinase family, originally described as a nucleophosmin (NPM) – ALK fusion form in the ALCL (anaplastic large cell lymphoma) cell line. The physiological role of ALK is not fully understood, but some evidence confirms the regulatory activity of ALK in the development and function of the central and peripheral nervous system [7]. In 2007, ALK rearrangement in NSCLC was reported for the first time in a small group (7%) of Asian patients [8]. The most common rearrangement results from chromosomal inversion in the short arm of chromosome 2, which creates a fusion between the 5' end of the EML4 gene and the 3' end of the ALK gene Inv (2)-(p21p23). As a result of activation of the ALK signaling pathway, the EML4-ALK fusion gene promotes cell proliferation [9]. Aberrations in the ALK gene are most common in women with adenocarcinoma histology, in non-smokers or moderate smokers, and are mutually exclusive with mutations in EGFR and KRAS. Central nervous system metastases are common in this subpopulation of patients. ALK rearrangements can be diagnosed by *in situ* hybridization (FISH), immunohistochemistry (IHC), PCR, or next-generation sequencing (NGS).

The presence of mutations or rearrangements in the ALK gene makes the tumor sensitive to tyrosine kinase inhibitors, which bind to receptor tyrosine kinases and inhibit downstream signaling pathways [10]. Several TKIs are used in clinical practice around the world: crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, ensartinib, entrectinib. In this article we will

представим случай за ALK+ аденокарцином на белия дроб, както и кратък преглед на ALK инхибиторите в лечението на белогробния карцином, които в ерата на прецизната медицина са от ключово значение не само по отношение на терапевтичното поведение и преживяемостта, но и по отношение на съотношението цена/полза.

АНАМНЕЗА

Пациентът на 42 години с диспнея бива приет в пулмологично отделение на местната болница след неповлияна от 10-дневно антибиотично лечение пневмония. Пациентът е бивш пушач, преустановил тютюнопушенето през последните няколко месеца, но пушил през последните 21 години по около кутия дневно. Поради суспектна туморна маса на проведената рентгенография в четвърти сегмент на десния бял дроб е насочен към хирургична клиника, където е извършен VATS и атипична резекция с цел биопсия. Хистологията потвърждава слабо диференциран белогробен аденокарцином. Биопсията е изпратена за допълнителни молекулярно генетични изследвания. На база генетичните изследвания е доказан тумор с ALK пренареждане, EGFR негативен, ROS1 негативен и на база имунохистохимия PD-L1 позитивен между 1-49%.

ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Въз основа на хистологичните и молекулярногенетичните резултати пациентът е насочен към Клиниката по медицинска онкология и представен на онкокомитет в болница „Сърце и Мозък“ – Плевен, за определяне на адекватното терапевтично поведение. Кръвните показатели са в норма с незначителни клинично несигнификантни отклонения. Проведена е целотелесна компютърна томография (КТ) с контраст, както и КТ на глава/ЦНС през юни 2021 г. с цел правилно стадиране предвид последващото лечение и проследяване. КТ дава данни за малък плеврален излив вдясно и плеврални адхезии, както и пневмофиброза двустранно. В белогробния паренхим се вижда овална лезия в трети бело-

present a case for ALK+ adenocarcinoma of the lung, as well as a short review on all ALK inhibitors in the treatment of lung cancer, which in the era of precision medicine is of extreme importance regarding not only treatment approach and survival rates, but cost effectiveness at all.

PATIENT HISTORY/EXAMINATION

A 42 years-old male patient with dyspnea was admitted to pneumology department of local hospital for unfavourable evolution of a pneumonia treated by antibiotic therapy for about 10 days. Patient is a former smoker, quitted smoking in the last couple of months but smoked for the last 21 years up to a package of cigarettes daily. Because of a tumour mass on X-ray examination in 4th segment of right lung he was admitted to thoracic surgery department, where VATS and atypical surgical resection for biopsy was performed. Histology confirmed poorly differentiated adenocarcinoma of the lung. Biopsy specimen was further sent for molecular testing. Genetic tests reported tumour is harbouring ALK rearrangement, but is EGFR negative, ROS1 negative and immunohistochemistry for PD-L1 between 1-49%.

DIAGNOSTIC IMAGING

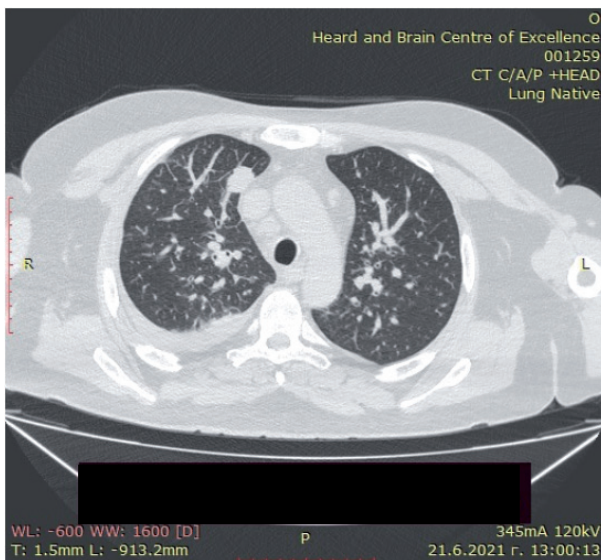
Based on histology and molecular test results patient was admitted to Medical oncology clinic for initial staging and presented to tumour board in Heart and Brain Hospital Pleven for defining the appropriate treatment approach. Haematology results were normal, only a few clinically not significant deviations. Full body CT scan and brain CT scan was performed in June 2021 to accurately stage the patient considering treatment and future follow up. CT scan revealed small pleural effusion and pleural adhesions in the right lung. The pulmonary parenchyma showed pneumofibrous changes bilaterally.

добен сегмент вдясно с аксиални размери 20/15 mm, стенодопирна на плеврата, както и данни за медиастинална и хилусна лимфаденопатия. Няма данни за мозъчни или висцерални метастази. На база първоначалните образни изследвания пациентът е стадирен като T4N3M0, stage IIIC (фиг. 1 и 2).

There was an oval lesion in the 3rd lung segment on the right, with maximum axial dimensions 20/15 mm, communicating with the pleura as well as CT data for mediastinal and hilar lymphadenopathy. No brain mets or other visceral metastasis. Based on initial imaging performed patient was staged T4N3M0, stage IIIC (Fig. 1 and 2).



Фиг. 1. Изходна КТ с цел стадиране, с данни за туморна маса в десен бял гроб, медиастинална и хилусна лимфаденопатия
Fig. 1. Initial CT scan for staging, revealing a tumour mass in right lung and mediastinal and hilar lymphadenopathy



Фиг. 2. Изходна КТ с цел стадиране с данни за туморна маса в десен бял гроб, медиастинална и хилусна лимфаденопатия

Fig. 2. Initial CT scan for staging, revealing a tumour mass in right lung and mediastinal and hilar lymphadenopathy

ЛЕЧЕНИЕ

На база хистологията, молекулярните изследвания и проведената КТ пациентът започва терапия с ALK инхибитор – brigatinib, в адекватната доза – първоначално 90 mg p.o. дневно за първите 7 дни; ако 90 mg на ден се понасят добре, дозата се увеличава допълнително до 180 mg p.o. дневно, като терапията се продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

TREATMENT

Based on histology, molecular and CT scan results patient started treatment with an ALK inhibitor – brigatinib in the appropriate dose – initially 90 mg PO qDay for the first 7 days; if 90 mg/day is well tolerated, dose is further increased to 180 mg PO qDay, considering continuing treatment until disease progression or unacceptable toxicity and good quality of life.

Изход от лечението и проследяване

Мониторингът на лечението се базира на регулярното провеждане на КТ, хематологични и биохимични изследвания, както и клиничен преглед предвид нехематологичната токсичност. До януари 2022 г. пациентът е провел 7 курса на лечение с brigatinib, понасян изключително добре, без сигнификантни странични реакции и при напълно запазено качество на живот.

Първата след започването на терапията КТ с контраст през септември 2021 г. дава данни за частичен отговор към терапията (80% редукция в размерите на първичния тумор) (фиг. 3). Поради повече от добрите резултати е взето решение пациентът да продължи терапията си с brigatinib.

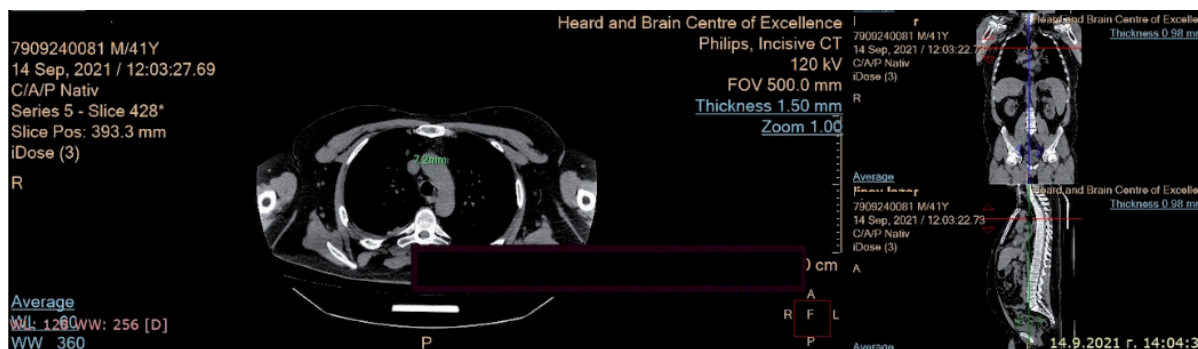
Последващата КТ 3 месеца по-късно през декември 2021 г. доказва липсата на туморна маса в белия дроб, както и няма данни за лимфаденопатия или далечни метастази, което дефинира и пълният отговор на терапията в рамките на 6 месеца от започване на лечението (фиг. 4).

Outcome and follow up

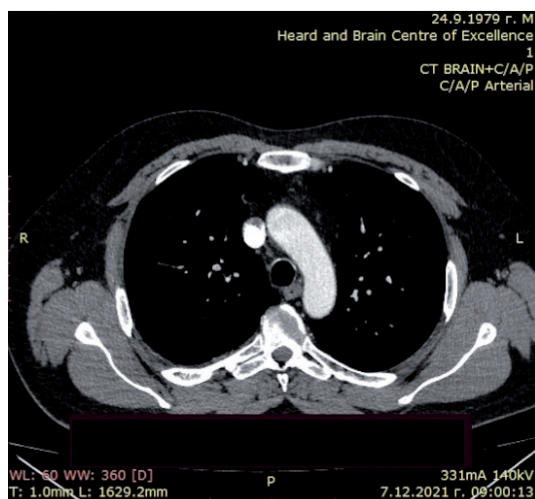
Treatment monitoring was performed by regular CT scans, haematology and biochemistry for haematological toxicity, as well as clinical examination for non-haematological toxicities. Until January 2022 patient had 7 courses of brigatinib treatment, tolerated well with no significant treatment related side effects.

First after treatment initiation contrast enhanced CT scan in September 2021 revealed partial response to therapy (80% reduction in the size of the tumour mass) (Fig. 3). It was therefore decided the patient to continue treatment with brigatinib.

Next CT scan 3 months later in December 2021 showed no data of residual tumour mass in right lung, no data of lymphadenopathy, and no data of distant metastases, which is defined as a complete response to therapy in the time period of 6 months after initiation of treatment (Fig. 4).



Фиг. 3. Частичен отговор на терапията / Fig. 3. Partial response to therapy



Фиг. 4. Пълен отговор на терапията

Fig. 4. Complete response to therapy

ОБСЪЖДАНЕ

Използването на терапия с ALK ТКИ ни дава цял нов терапевтичен подход на база новите и по-добри резултати предвид данните от клинични проучвания за първа, втора и трета генерация ALK инхибитори, сред които можем да изберем за първа линия на лечение.

Crizotinib е перорален ТКИ, първоначално разработен като c-MET инхибитор, одобрен за лечение на пациенти с NSCLC с ALK аберация. Първият в класа инхибитор на тирозин киназата първоначално е одобрен за употреба при ALK-позитивни пациенти с НДБК в САЩ през 2011 г. Въз основа на първоначалните резултати от проучванията фаза I и II (PROFILE 1001 и PROFILE 1005), които съобщават за средна преживяемост без прогресия от 8-10 месеца сред участниците. Последващите рандомизирани проучвания, сравняващи crizotinib с химиотерапия при пациенти след предшестваща терапия (PROFILE 1007) или нелекувани (PROFILE 1014), съобщават за значителни подобрения в преживяемостта без прогресия. Придобитата резистентност към crizotinib е често срещана поради вторични мутации в ALK гена, което ограничава неговата ефикасност до около една година [11]. Освен това crizotinib е показал силна активност и при пренареждане на ROS1 гена, поради което през 2016 г. получава одобрението на FDA за лечение на пациенти с метастатичен НДБК, чиито тумори са ROS1-позитивни.

Втора генерация ALK ТКИ (brigatinib, ceritinib, alectinib) са разработени за преодоляване на резистентността към crizotinib [10], въпреки че те са ефективни и в първа линия на лечение. При терапевтично наивни пациенти, alectinib подобрява свободната от прогресия преживяемост с малко странични ефекти в сравнение с crizotinib [12].

Brigatinib е втора генерация ТКИ за инхибиране на ALK фузии, мутация в EGFR (L858R), както и ROS1 фузии. Brigatinib има действие срещу 17 известни мутации за резистентност при ALK, включително G1202R и L1196M. Освен това brigatinib има над 12 пъти по-голям потенциал за инхибиране от crizotinib. Brigatinib се метабилу-

DISCUSSION

Initiating treatment with ALK TKIs is giving us a whole new treatment approach regarding new better results for response rate and survival, depending on their mechanism of action and response rates based on the several clinical trials for first, second and third generation ALK inhibitors, we could choose from for first line setting.

Crizotinib is an oral TKI originally developed as a c-MET inhibitor approved for the treatment of patients with NSCLC with ALK aberration. The first in class tyrosine kinase inhibitor was originally approved for use in ALK-positive patients with NSCLC in the United States in 2011 based on initial results from phase I and II clinical trials (PROFILE 1001 and PROFILE 1005), which reported a median progression free survival (PFS) of 8-10 months. Subsequent randomized trials comparing crizotinib with chemotherapy in patients after prior therapy (PROFILE 1007) or untreated (PROFILE 1014) reported significant improvements in progression-free survival. Acquired resistance to crizotinib is common due to secondary mutations in the ALK gene, which limits its efficacy to about one year [11]. In addition, crizotinib has shown strong activity in the rearrangement of the ROS1 gene, which is why in 2016 it received FDA approval for the treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumors are ROS1-positive.

Second-generation ALK TKIs (brigatinib, ceritinib, alectinib) have been developed to overcome crizotinib resistance [10], although they are also effective in first-line treatment. In therapeutically naive patients, alectinib improved progression-free survival with less side effects compared to crizotinib [12].

Brigatinib is a second generation TKI for inhibition of ALK fusions, mutations in EGFR (L858R), and ROS1 fusions. Brigatinib acts against 17 known mutations for resistance in ALK, including G1202R and

зира основно от CYP2C8 и CYP3A4 и основният път на екскретирание е през черния гроб [13].

Фаза II проучването ALTA представя резултатите от приложението на brigatinib при над 220 лекувани с crizotinib пациенти с локално авансирал или метастатичен ALK-позитивен НДБК. Резултатите след 2-годишно проследяване по отношение на свободната от прогресия преживяемост (PFS) са 16,7 спрямо 9,2 в полза на brigatinib [14, 15].

Въз основа на тези резултати brigatinib получава ускорено одобрение от FDA за лечение на пациенти с авансирал ALK-позитивен НДБК, които са прогресирали на crizotinib или съответно имат непоносимост към терапията с него. Иницираното фаза 3 проучване ALTA за brigatinib спрямо crizotinib при 275 ALK-позитивни пациенти с НДБК изнася данни за PFS от 24 месеца в рамките с brigatinib и 11 в това с crizotinib. Освен това ORR е 71% за brigatinib спрямо съответно 60% за crizotinib [16]. На база тези данни FDA одобрява brigatinib за първа линия на лечение при пациенти с ALK-позитивен метастатичен НДБК.

Alectinib е втора генерация ALK и RET инхибитор. Alectinib демонстрира и висока ефикасност и спрямо няколко мутации за резистентност към crizotinib като L1196M, G1269A, C1156Y, F1174L, 1151Tins, L1152R, но не и G1202R. Ефикасността на alectinib е оценена в две фаза 2 проучвания в популация от резистентни на crizotinib ALK-позитивни пациенти [18, 19]. Изключителните резултати от тези проучвания дават основание за одобрение за alectinib при пациенти с ALK-позитивен, crizotinib-резистентен НДБК. Впоследствие са иницирани редица групи проучвания и за мястото на alectinib в първа линия на лечение. На база превъзходството си спрямо crizotinib alectinib получава и одобрение за първа линия на лечение при авансирал ALK-позитивен НДБК.

Ceritinib от своя страна също е втора генерация перорален ALK инхибитор, с активност и ефикасност и към ALK мутации, възникнали след приложението на crizotinib – L1196M, G1269A, I1171T, S1206Y [20, 21]. Ceritinib инхибира автофосфорилирането на ALK. Алтернативни потенциални таргети на ceritinib са IGF-1 R, InsR, ROS1. Ceritinib получава първоначално одобрение за лечението на

L1196M. In addition, brigatinib has more than 12 times the potential for inhibition compared to crizotinib. Brigatinib is mainly metabolised by CYP2C8 and CYP3A4 and the major route of excretion is via the liver function [13]. The phase 2 ALTA study reports the results for brigatinib in over 220 crizotinib-treated patients with locally advanced or metastatic ALK-positive NSCLC. The results for PFS after 2 years follow-up were 16.7 versus 9.2 in favor for brigatinib [14, 15]. Based on these results, brigatinib received accelerated FDA approval for the treatment of patients with advanced ALK-positive NSCLC who have progressed on crizotinib or are intolerant to crizotinib. The initiated phase 3 ALTA study for brigatinib versus crizotinib in 275 ALK-positive patients with NSCLC reported 24-month PFS in the brigatinib arm and 11 in the crizotinib arm. In addition, the ORR is 71% for brigatinib versus 60% for crizotinib [16]. Based on these data, FDA approved brigatinib for first-line treatment in patients with ALK-positive metastatic NSCLC.

Alectinib is a second generation ALK and RET inhibitor. Alectinib has also demonstrated high efficacy against several crizotinib resistance mutations such as L1196M, G1269A, C1156Y, F1174L, 1151Tins, L1152R, but not G1202R. The efficacy of alectinib was evaluated in two phase 2 clinical trials in a population of crizotinib-resistant ALK-positive patients [18, 19]. The outstanding results of these trials led to the approval of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant NSCLC. Subsequently, a number of other trials were initiated looking for the role of alectinib in first-line setting. Based on its superiority over crizotinib, alectinib is also approved for first-line treatment in advanced ALK-positive NSCLC.

Ceritinib, on the other hand, is also a second-generation oral ALK inhibitor, with activity and efficacy against ALK mutations that occur after administration of crizotinib – L1196M, G1269A, I1171T, S1206Y [20, 21]. Ceritinib inhibits the autophosphorylation of ALK.

ALK-позитивни пациенти, които са прогресирали или не понасят crizotinib, а като първа линия на терапия впоследствие през 2017 г. Одобрението е на база резултатите от проучванията ASCEND-1 и 2. В последвалото фаза 3 рандомизирано многоцентрово проучване ASCEND-4, нелекувани ALK-позитивни пациенти с НДБК са рандомизирани да получат ceritinib или платина-базирана химиотерапия до прогресия или неприемлива токсичност. Резултатите показват средна свободна от прогресия преживяемост от 16,6 месеца при ceritinib спрямо 8,1 при стандартната химиотерапия при обективна степен на отговор от 73% за ТКИ спрямо 27% за рамото с химиотерапия [22]. Сходни обещаващи резултати са потвърдени и във фаза 3 проучването ASCEND-5 [23]. Няма рандомизирано проучване, което директно да сравнява ceritinib и crizotinib, въпреки че на база редуца метаанализи ceritinib се асоциира с удължена свободна от прогресия и обща преживяемост в сравнение с crizotinib [24].

Ensartinib е също втора генерация ALK инхибитор, чиято цел е да подобри ефективността при метастази в ЦНС. Показва активност MET, Axl, ABL, EPHA2, LTK, ROS1 и SLK. Предклиничните данни демонстрират по-добра ефективност спрямо crizotinib и групи втора генерация ТКИ. Във фаза 3 многоцентровото, рандомизирано проучване eXalt3 средната свободна от прогресия преживяемост при приложение на ensartinib е 25,8 месеца в сравнение с 12,7 месеца при crizotinib. Обективният отговор към лечението от своя страна е 75% спрямо 67% в полза на втора генерация ТКИ. Логично на база тези резултати ensartinib би представлявал и нова опция на лечение в първа линия при ALK-позитивен НДБК [25].

Допълнителни варианти за лечение включват и трета генерация ALK инхибитора lorlatinib и entrectinib.

Lorlatinib е трета генерация ALK- и ROS1-инхибитор, насочен към мутациите, които предизвикват резистентност към crizotinib и останалите генерации ТКИ. Затова lorlatinib представлява реална терапевтична стратегия при тежко претретираны ALK-позитивни пациенти с НДБК. Получава ускорено одобрение от FDA през 2018 г. за ALK-позитивен метастатичен НДБК след

Alternative potential targets of ceritinib are IGF-1 R, InsR, ROS1. Ceritinib received initial approval for the treatment of ALK-positive patients who progressed on or did not tolerate crizotinib, and as first-line therapy thereafter in 2017. Approval is based on the results of studies ASCEND-1 and 2. In the following phase 3 randomized multicenter study ASCEND-4, untreated ALK-positive patients with NSCLC were randomized to receive ceritinib or platinum-based chemotherapy until progression or unacceptable toxicity. The results show a mean progression-free survival of 16.6 months with ceritinib versus 8.1 with standard chemotherapy with an objective response rate of 73% for TKI versus 27% for chemotherapy [22]. Similar promising results were confirmed in the phase 3 study ASCEND-5 [23]. There is no randomized study that directly compares ceritinib and crizotinib, although based on a number of meta-analyses, ceritinib has been associated with prolonged progression-free and overall survival compared to crizotinib [24].

Ensartinib is also a second-generation ALK inhibitor that aims to improve the effectiveness in the presence of CNS metastases. It shows activity for MET, Axl, ABL, EPHA2, LTK, ROS1 and SLK. Based on preclinical data it demonstrated better efficacy than crizotinib and other second-generation TKIs. In the phase 3 multicenter, randomized, eXalt3 study, the mean progression-free survival with ensartinib was 25.8 months compared to 12.7 months with crizotinib. The objective response to treatment is 75% compared to 67% in favor of the second-generation TKI. Logically, based on these results, ensartinib would also be a new first-line treatment option for ALK-positive NSCLC [25].

Additional treatment options include third-generation ALK inhibitors lorlatinib and entrectinib.

Lorlatinib is a third-generation ALK- and ROS1-inhibitor targeting mutations that cause resistance to crizotinib and other generations of TKIs. Therefore, lorlatinib is a viable treatment strategy in severely treated ALK-positive patients with NSCLC. It receives

прогресия на crizotinib и поне един груп ALK ТКИ, както и за пациенти, които са прогресирали след първа линия лечение с alectinib или ceritinib. Във фаза 3 проучването CROWN, което сравнява lorlatinib с crizotinib като първа линия на терапия, първичната крайна цел е свободната от прогресия преживяемост, като при lorlatinib е отчетено статистически значимо клинично подобрение по този показател спрямо crizotinib и съответно може да се приеме като потенциална нова първа линия на лечение за пациенти с ALK-позитивен белодробен карцином [26, 27].

Entrectinib от своя страна е селективен перорален инхибитор на TRKA, TRKB, TRKC, ROS1, ALK, с потенциал да преминава кръвно-мозъчната бариера на база преклиничните изследвания и силна вътречерепна активност. Този ТКИ е изследван в две фаза 1/2 клинични проучвания (basket trials) – Alka-372-001 и STARTRK-1, включващи солидни тумори с ренареждане в TRK, ROS1 или ALK [28, 29].

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можем да твърдим, че ALK ТКИ инхибиторите практически белязаха нова ера в лечението на ALK позитивния белодробен карцином, като дадоха нови иновативни възможности за лечение на тази субпопулация пациенти. Именно изборът на подходяща първа линия на лечение определя и по-добрите терапевтични резултати за всеки конкретен пациентски случай.

accelerated FDA approval in 2018 for ALK-positive metastatic NSCLC after progression on crizotinib and at least one other ALK TKI, as well as for patients who have progressed after first-line treatment with alectinib or ceritinib. In the phase 3 CROWN study the primary endpoint is progression-free survival, with statistically significant clinical improvement observed in lorlatinib arm compared to crizotinib arm and therefore is considered a potential new first-line treatment for patients with ALK-positive lung cancer [26, 27].

Entrectinib, in turn, is a selective oral inhibitor of TRKA, TRKB, TRKC, ROS1, ALK, with the potential to cross the blood-brain barrier based on preclinical studies and strong intracranial activity. This TKI was studied in two phase 1 and 2 clinical trials (basket trials) – Alka-372-001 and STARTRK-1, involving solid tumors with rearrangement in TRK, ROS1 or ALK. [28, 29].

IN CONCLUSION

We could state that ALK TKI inhibitors have practically marked a new era in the treatment of ALK positive lung cancer, giving new innovative opportunities to treat this subpopulation of patients. It is the choice of an appropriate first line of treatment that determines the better therapeutic results for each specific patient case. In the meantime reported progression to ALK inhibitors is addressing the question for resistance to treatment and future therapeutic approach.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, CA ACS J, 2021,71(3),209-249.
2. Български национален раков регистър, Заболеваемост от рак в България 2013.
3. Диагностика, лечение и проследяване на болните със злakahчествени новообразувания, И. Черноземски, З. Валерианова. София 2009.
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol 2015; 10: 1243-1260.
5. Risch A, Plass C. Lung cancer epigenetics and genetics. Int J Cancer 2008; 123: 1-7.
6. A genomics-based classification of human lung tumors. Science translational medicine. 2013;5(209):209ra153. pmid:24174329

7. Hallberg B, Palmer RH. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann. Oncol.* 2016, 27, iii4-iii15.
8. Khan M, Lin J, Liao G et al. ALK Inhibitors in the treatment of ALK positive NSCLC. *Front. Oncol.* 2019, 9, 557.
9. McCusker MG, Russo A, Scilla KA et al. How I treat ALK-positive non-small cell lung cancer. *ESMO Open* 2019, 4, e000524
10. Schrank Z, Chhabra G, Lin L et al. Current Molecular-Targeted Therapies in NSCLC and Their Mechanism of Resistance. *Cancers.* 2018;10(7):224. pmid:29973561
11. Schrank Z, Chhabra G, Lin L et al. Current Molecular-Targeted Therapies in NSCLC and Their Mechanism of Resistance. *Cancers.* 2018;10(7):224. pmid:29973561
12. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2017;377(9):828-38. pmid:28586279
13. Alunbrig® (Brigatinib) Tablets. Крамка хapakмeпyчмyкa.
14. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. *J. Clin Oncol.* 2017, 35, 2490-2498.
15. Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L et al. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ non-small cell lung cancer: 2-year follow-up on systemic and intracranial outcomes in the phase 2 ALTA trial. *J. Thorac. Oncol.* 2020, 15, 404-415.
16. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus Crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: Second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 3592-3603.
17. An Efficacy Study Comparing Brigatinib Versus Alectinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+) Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Who Have Progressed on Crizotinib (ALTA-3).
18. Seto T, Kiura K, Nishio M et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): A single-arm, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2013, 14, 590-598.
19. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: A single-group, multicentre, Phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016, 17, 234-242.
20. Massarelli E, Papadimitrakopoulou, V. Ceritinib for the treatment of late-stage (metastatic) non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer. Res.* 2015, 21, 670-674.
21. Friboulet L, Li N, Katayama R et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2014, 4, 662-673.
22. Soria JC, Tan DSW, Chiari R et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017, 389, 917-929.
23. Shaw AT, Kim TM, Crinò L et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 874-886.
24. Khan M, Lin J, Liao G et al. ALK Inhibitors in the treatment of ALK positive NSCLC. *Front. Oncol.* 2019, 9, 557.
25. Selvaggi, G, Wakelee HA, Mok T et al. ID:1882 phase III randomized study of ensartinib vs crizotinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive NSCLC patients: eXalt3. *J. Thor. Oncol.* 2020, 15, E41-E42.
26. Solomon B, Bauer TM, De Marinis F et al. Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the phase III CROWN study; Presented at ESMO virtual congress 2020, 19 September 2020. *Ann. Oncol.* 2020, 31, S1142-S1215.
27. Akamine T, Toyokawa G, Tagawa T, Seto T. Spotlight on lorlatinib and its potential in the treatment of NSCLC: The evidence to date. *Oncol. Targets Ther.* 2018, 11, 5093-5101.
28. Drlon A, Siena S, Ou SI et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017, 7, 400-409.
29. Patel MR, Bauer T, Liu SV et al. STARTRK-1: Phase 1/2a study of entrectinib, an oral Pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations. *J. Clin. Oncol.* 2015, 33, 2596.

☰ Адрес за кореспонденция:
гоц. г-р Н. Чилингирова, гм
МБАЛ „Сърце и мозък“
ул. Пиер Кюри 2
5800 Плевен
e-mail: n.chilingirova.pn@heartandbrain.bg

☰ Address for coresspondence:
Assoc. Prof N. Chilingirova, MD, PhD
MBAL “Hearth and Brain”
2 Pierre Curie str.
BG – 5800 Pleven
e-mail: n.chilingirova.pn@heartandbrain.bg

„КАТО ЧУЕШ ТРОПОТ НА КОПИТА, МИСЛИ ЗА КОН, А НЕ ЗА ЗЕБРА“, ИЛИ КАК СТРАХЪТ ОТ COVID-19 ЗАТРУДНЯВА ДИФЕРЕНЦИАЛНОДИАГНОСТИЧНОТО УТОЧНЯВАНЕ НА ВЕЧЕ ПОЗНАТИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**М. Цветкова, И. Иванов, М. Генчева**

СБАЛК В. Търново

“WHEN YOU HEAR HOOFS, THINK HORSE, NOT ZEBRA” OR HOW THE FEAR OF COVID-19 MAKES THE DIFERENTIAL DIAGNOSIS OF WELL-KNOWN DISEASES DIFFICULT**M. Tsvetkova, I. Ivanov, M. Gencheva**

Cardiology Hospital Veliko Tarnovo

Резюме. Представяме клиничен случай на млад пациент с анамнестични и клинични данни за белодробна тромбоемболия (БТЕ). В хода на диференциалнодиагностичното уточняване възникна съмнение коя може да е причината за възникване на венозния тромбоемболизъм: протрахираното обездвижване на пациента, COVID-19 инфекция или поствакцинална реакция. Започната бе адекватна и оптимална терапия, на чийто фон се проведеха допълнителни изследвания за уточняване генезата на тромбозата. С този клиничен случай целим да покажем влиянието на световния страх от COVID-19 върху лечението на останалите добре проучени и изяснени заболявания.

Ключови думи: белодробна тромбоемболия, COVID-19 инфекция, дълбока венозна тромбоза, ваксини

Abstract. We present a clinical case of a young patient with anamnestic and clinical data for pulmonary embolism (PE). In the course of the differential diagnostic, there was a doubt as to what could be the cause of the venous embolism: prolonged immobility, Covid-19 infection or post-vaccination reaction. Adequate and optimal therapy was started, while additional studies were conducted to determine the source of the thrombosis. With this clinical case, we aim to demonstrate the impact of global fear of Covid-19 on the treatment of other well-studied and clarified diseases.

Key words: pulmonary embolism, COVID-19 infection, deep vein thrombosis, vaccines

ВЪВЕДЕНИЕ

Венозният емболизъм, проявяващ се като дълбока венозна тромбоза и белодробна тромбоемболия, е третият по честота остър съдов инцидент след миокардния инфаркт и мозъчния инсулт [1]. Заболяването е в пъти по-често при пациенти > 80 г. [2]. БТЕ е с висок леталитет, често в рамките на няколко часа след началото на симптомите, преди да бъде възможно стартиране на подходяща терапия и тя да има някакъв ефект.

Преграразполагащите към БТЕ фактори са както генетични, така и фактори от средата,

INTRODUCTION

Venous embolism, manifested as deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism, is the third most common acute vascular event after myocardial infarction and stroke [1]. The disease is more common in patients > 80 years [2]. Pulmonary embolism is highly lethal, often within a few hours of the onset of symptoms, before appropriate therapy can be initiated and before it has any effect.

Predisposing factors to PE are both genetic and environmental factors, and both groups are usually

като обичайно в етиологията участват и двете групи. Най-често причина за развитието на емболизма е обездвижване на пациента, причинено от големи хирургични интервенции. Други по-чести причини включват малигнени заболявания, прием на перорални контрацептиви, инфекции, хемотрансфузии и др.

Белогробната тромбоемболия е заболяване, при което се влошават както циркулацията, така и газообменът. Причинената от емболията вазоконстрикция, медирана от тромбоксан А2 и серотонин, допринася за началното повишаване на белогробното съдово съпротивление (БСС) след БТЕ [3]. Анатомичната обструкция и хипоксичната вазоконстрикция в засегнатата белогробна зона водят до повишаване на БСС и пропорционално намаление в артериалния към-плайънс [4]. Рязкото повишение на БСС причинява деснокамерна дилатация, което променя контрактилните способности на деснокамерния миокард чрез механизма на Франк-Старлинг [8]. Повишаването на деснокамерното налягане и обем води до десностранина сърдечна недостатъчност, развитие на хиподебитно състояние и хемодинамична нестабилност.

От назряването на световната пандемия със SARS-COV-2 вируса бяха стартирани много проучвания за уточняване на патогенезата на COVID-19 инфекцията и нейните усложнения. Хиперкоагулабилитетът е често срещано усложнение не само на тежък, но и на лек или умерен COVID-19 и се обяснява с директно активиране на тромбоцитите, засилващо коагулацията, директна инфекция и непряко активиране на ендотелните клетки от цитокиновата буря, изместване на ендотела от антитромботично към протромботично състояние и директно активиране на системата на комплемента, насърчавайки генерирането на тромбин [5].

Най-честите клинични прояви на сърдечно-съдово засягане при инфекция с SARS-COV-2 са:

1. Миокардит
2. Остри коронарни синдроми
3. Сърдечна недостатъчност/кардиогенен шок
4. Аритмии
5. Венозен/пулмонален емболизъм
6. Инсулт.

involved in the etiology. The most common cause of embolism is immobilization of the patient due to major surgery. Other more common causes include malignancies, oral contraceptives, infections, blood transfusions, and more.

Pulmonary thromboembolism is a disease in which both circulation and gas exchange deteriorate. Embolism-induced vasoconstriction mediated by thromboxane A2 and serotonin contributes to the initial increase in pulmonary vascular resistance (PVR) after PE [3]. The anatomical obstruction and hypoxic vasoconstriction in the affected lung area lead to an increase in PVR and a proportional decrease in arterial compliance [4]. The sharp rise of PVR causes right ventricular dilatation, which alters the contractile abilities of the right myocardium through the Frank-Starling mechanism [8]. Increased right ventricular pressure and volume lead to right heart failure and the development of systemic hypotension and hemodynamic instability.

Since the onset of the global SARS-COV-2 pandemic, many studies have been launched to clarify the pathogenesis of COVID-19 infection and its complications. Hypercoagulability is a common complication of not only severe but also mild or moderate COVID-19 and is explained by direct platelet activation, enhancing coagulation, direct infection and indirect activation of endothelial cells by the cytokine storm, dysregulation of the endothelium towards direct activation of the complement system, promoting thrombin generation [5].

The most common clinical manifestations of cardiovascular involvement in SARS-COV-2 infection are:

1. Myocarditis
2. Acute coronary syndromes
3. Heart failure/Cardiogenic shock
4. Arrhythmias
5. Venous/Pulmonary embolism
6. Stroke

Високата заболяемост и смъртност от COVID-19 доведоха до нуждата от превенция и защита, които се изразиха в разработването на множество ваксини, като одобрените до момента от ЕМА mRNA BNT-162B2 (Pfizer), mRNA-Moderna, AstraZeneca ChAd0x1 nCoV-19 и Ad26. COV2.S (Johnson & Johnson). След въвеждането на ваксините има съобщения за непровокиран венозен тромбоемболизъм като тромбоза на мозъчни вени, порталните вени и вените на долните крайници, като в литературата съществуват само няколко случая на изолирана белодробна емболия [6]. И все пак Европейската агенция по лекарствата заключи, че „Броят на тромбоемболичните събития при ваксинираните хора не е по-висок от броя, наблюдаван в общата популация“ [7].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 28-годишен пациент, постъпващ за пръв път в Клиниката с оплаквания от задух, остра болка в лявата гръдна половина, събудила го от сън, която не му позволявала да поеме дълбоко въздух, съпроводени от сърцебиене и лесна умора, ограничаваща силно физическия капацитет. Пациентът съобщава, че четири дни преди хоспитализацията има болка в дясната подбедрица, появила се след продължително шофиране (> 13 часа). В деня на хоспитализацията е със силно изразена палпаторна болезненост, оток и зачервяване на дясната подбедрица. Пациентът съобщава и за предхождащи „проблеми с вените“ на долните крайници.

Пациентът е ваксиниран срещу COVID-19 с първа доза mRNA-Moderna, 1 месец преди хоспитализацията.

Пациентът не съобщава за минали сърдечно-съдови инциденти и предшестващи хоспитализации за сърдечно-съдови заболявания, както и за контакт с болни с остри вирусни заболявания. Рискови фактори за ИБС: пол, наднормено тегло, тютюнопушене, дислипидемия.

При хоспитализацията пациентът е в задоволително общо състояние, заема принудително седнало положение, с тахидиспнея и тахикардия. Бело-

The high morbidity and mortality from Covid-19 has led to the need for prevention and protection, which has been reflected in the development of numerous vaccines, such as the approved by the EMA mRNA BNT-162B2 (Pfizer), mRNA – Moderna, AstraZeneca ChAd0x1 nCoV-19 and Ad26. COV2.S (Johnson & Johnson). Unprovoked venous thromboembolism, such as thrombosis of cerebral veins, portal veins, and lower extremity veins, has been reported following the introduction of vaccines, with only a few cases of isolated pulmonary embolism in the literature [6]. However, the European Medicines Agency concluded that „the number of thromboembolic events in vaccinated people is not higher than the number observed in the general population“ [7].

CLINICAL CASE

We present to you a 28-year-old patient entering the clinic for the first time with shortness of breath, sharp pain in the left side of the chest that woke him up from sleep and did not allow him to take a deep breath, accompanied by palpitations and fatigue, severely limiting physical capacity. The patient reported that he had pain in his right lower leg four days before hospitalization, which appeared after prolonged driving (> 13 hours). On the day of hospitalization with severe palpatory pain, swelling and redness of the right lower leg. The patient also reports about „vein problems“ in the lower extremities.

The patient was vaccinated for COVID-19 with the first dose of mRNA-Moderna, 1 month before hospitalization.

The patient did not report past cardiovascular events and previous hospitalizations for cardiovascular disease, as well as contact with patients with acute viral diseases. Risk factors for coronary heart disease: gender, overweight, smoking, dyslipidemia.

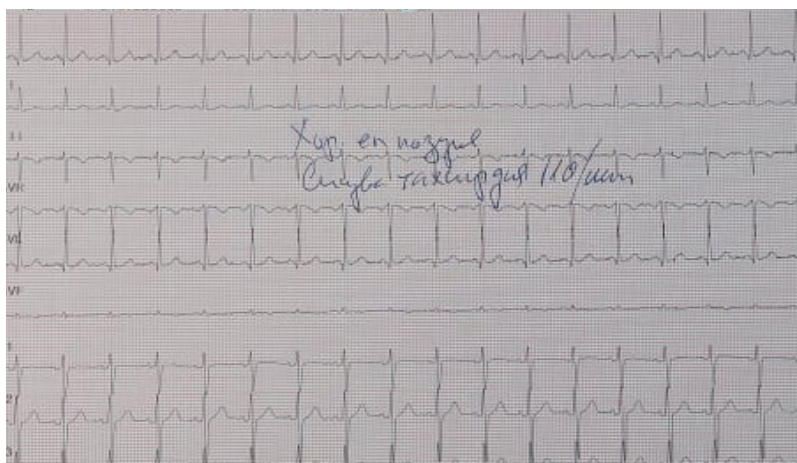
Upon hospitalization the patient was in a satisfactory general condition, occupies an orthopedic position, with tachy-dyspnoea and tachycardia.

добен статус – везикуларно дишане, отслабено в основите. Кислородната сатурация при приема е 89%, без кислородолечение. Сърце – тахиритмична сърдечна дейност, без патологични шумове. Артериалното налягане е 130/80 mmHg. При крайници се наблюдава оток на дясната подбедрица, която е и по-топла и палпаторно болезнена, има запазени пулсации на периферните артерии.

Електрокардиографията показва синусов ритъм, хоризонтална ел. позиция, фреквенция – 120 уд./min (фиг. 1).

Pulmonary status – vesicular respiration, weakened at the base. Oxygen saturation – 89%, without oxygen therapy. Heart – tachyrrhythmic heart activity, without pathological noises. Arterial blood pressure – 130/80 mmHg. Limbs – swelling of the right lower leg, which is warmer and palpably painful, preserved pulsations of the peripheral arteries.

Electrocardiography showed sinus rhythm, horizontal electric position, ventricular rate- 120/min (Fig. 1).



Фиг. 1. / Fig. 1

От лабораторните изследвания се установи:

- Бърз антигенен тест за COVID-19: отрицателен
- ПКК: Leu – 19,16; Er – 5.54; Hb – 158g/l; Hct – 0.49; Tr – 248;
- Коагулация: APTT – 62.0”; INR- 1,11; протромб. време – 14,8 s
- Креатининов клирънс – 185
- Уреа – 6,2 mmol/l
- Креатинин – 73 μmol/l
- Калий – 3.98 mmol/l; натрий – 133 mmol/l; хлориди – 99 mmol/l;
- D-dimer – 5568 (норма < 100)
- CRP – 181.8 mg/l
- АКР: Ph – 7,451; pCO₂ – 33,5; pO₂ – 51.9; HCO₃ – 22,8; O₂ Sat – 88,7%
- КФК – 86 U/l; КК-МБ – 10U/l; hsTnI – 2 pg/ml (норма 35pg/ml)
- Глюкоза – 6,2 mmol/l

The blood test showed:

- Rapid antigen test for COVID-19: negative
- Full blood count: Leu – 19.16; Er – 5.54; Hb – 158 g/l; Hct – 0.49; Tr – 248;
- Coagulation: APTT – 62.0 ”; INR – 1.11; prothrombus. time – 14.8 s
- GFR – 185
- Urea – 6.2mmol/l
- Creatinine – 73 μmol/l
- Potassium – 3.98 mmol/l; Sodium – 133 mmol/l; Chlorides – 99 mmol/l;
- D-dimer – 5568 (norm < 100)
- CRP – 181.8 mg/l
- pH – 7,451; pCO₂ – 33.5; pO₂ – 51.9; HCO₃ – 22.8; O₂ Sat – 88.7%
- CK – 86U/l; CK-MB – 10 U/l; hsTnI – 2 pg/ml (norm 35 pg/ml)
- Glucose – 6.2 mmol/l

- Холестерол – 6,75 mmol/l;
- Триглицериди – 1,39 mmol/l
- HDL – 1,17 mmol/l; LDL – 4,95 mmol/l

От проведената ехокардиография са установени дилатирани десни кухини, лека пулмонална хипертония, запазена сегментна кинетика и систолна функция; фракция на изтласкване – 63%.

С оглед клинично-лабораторната констелация приехме, че се касае за белодробна тромбоемболия и пациентът бе насочен за КТ на бял гроб.

Компютърната томография с контраст на бял гроб показва: в двете белодробни основи и отгясно в средния дял се виждат петнисти засенчвания тип „матово стъкло“ и по-плътни конгломерати, лежащи на плеврата. Висока гясна диафрагма. Много малък плеврален излив вляво. Данни за тромби в артериите на долните дялове и на средния дял с овални задебелявания на плеврата от БТЕ (фиг. 2, фиг. 3).

По време на хоспитализацията се повишиха маркерите на възпаление, пациентът имаше фебрилитет и се наложи включване на широкоспектърен антибиотик към терапията.

От така събраната информация за състоянието на болния, възникна дилема за причината за тромбозата. Въпреки анамнезата за продължително обездвижване, в диференциалнодиагностично отношение започнаха да се обсъждат и COVID-19 инфекция или реакция към ваксината срещу SARS-CoV-2. По този повод се предвидиха консулт със съдов хирург, PCR-тест за COVID-19, въпреки вече направения отрицателен

- Cholesterol – 6.75 mmol/l;
- Triglycerides – 1.39 mmol/l
- HDL – 1.17 mmol/l; LDL – 4.95 mmol/L.

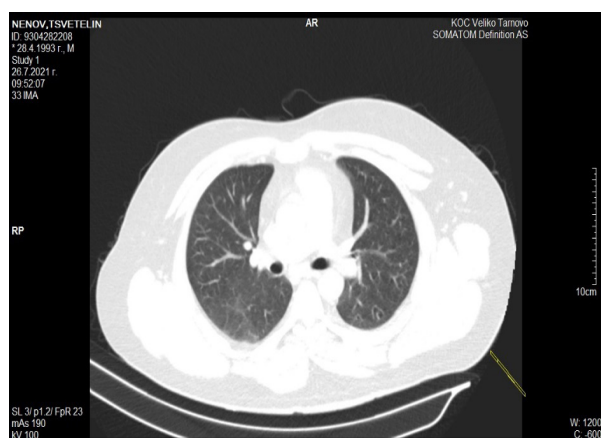
Echocardiography revealed enlarged right cavities, mild pulmonary hypertension, preserved segmental kinetics and systolic function; ejection fraction – 63%.

According to the clinical-laboratory constellation, we assumed that the case was pulmonary thromboembolism and the patient was referred for a CT scan of the lung.

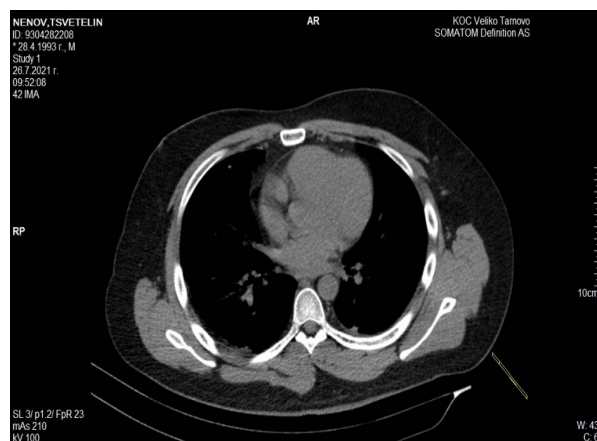
Contrast-enhanced computed tomography of the lungs showed: In both the bases of the lungs and on the right in the middle part, mottled shaded frosted glass and denser conglomerates lying on the pleura were seen. High right diaphragm. Very small pleural effusion on the left. Data on thrombi in the arteries of the lower and middle lobes with oval thickenings of the pleura from PE (Fig. 2, Fig. 3).

During the hospitalization, the markers of inflammation increased, the patient had a fever and it was necessary to include a broad-spectrum antibiotic in the therapy.

From the information gathered up until that moment about the patient's condition, a dilemma arose about the cause of the thromboembolism. Despite the history of prolonged immobility, COVID-19 infection or a reaction to the SARS-CoV-2 vaccine were also considered for differential diagnosis. On this occasion, a consultation with a vascular surgeon was planned, a PCR test for COVID-19, despite the



Фиг. 2 / Fig.2



Фиг. 3 / Fig.3

бърз антигенен тест, изследва се за антитела срещу SARS-CoV-2.

До изясняване на поставения въпрос бяха спазени всички противоепидемични мерки за борба с COVID-19 инфекцията – болният беше изолиран сам, лекуващият го персонал използваше лични предпазни средства. Незабавно се стартира оптимална терапия с нефракциониран хепарин в инфузия (прицелни стойности на aPTT 2,5-3 пъти от изходното), кислородотерапия. Поради това, че пациентът беше хемодинамично стабилен, без прояви на гясна сърдечна недостатъчност, не се премина към фибринолитична терапия [8].

Консултът със съдов хирург потвърди съмнението за дълбока венозна тромбоза феморо-поплитеалис вдясно – остър стадий. Назначи се терапия с нискомолекулярен хепарин, венотоници, антихистамини, нестероидни противовоспалителни, елевация на засегнатия крак. Проведения PCR-тест за COVID-19 бе негативен, а от изследването за антитела се установи наличие на IgG и липса на IgM. От така събраните данни заключихме, че причината за венозния емболус е протрахираното обездвижване, а не съпътстваща COVID-19 инфекция или поствакцинационна реакция.

При така започнатото лечение отчетохме подобрение в състоянието и клинично-лабораторните показатели на пациента. Прекрати се кислородотерапията поради нормализиране на кислородната сатурация. Следвайки европейските препоръки за лечение на БТЕ на пациентът беше назначена терапия с невитамин К перорален антикоагулант в оптимална доза – ривароксабан 2 x 15 mg за 21 дни, след което 20 mg еднократно дневно за 3 месеца и преценка на статуса от съдов хирург.

Поради стабилизиране на състоянието на болния и сигнификантно подобрение в лабораторните му показатели, последния бе постепенно раздвижен до обичайна битова активност и дехоспитализиран с терапия за дома.

На контролните прегледи пациентът беше трайно асимптоматен, съобщи, че е посетил амбулаторен съдов хирург, който обективизира тромб в дясна подбедрица и удължи терапията с ривароксабан 20 mg за 12 месеца. Насочен бил и за тестване за тромбофилия.

negative rapid antigen test already performed, and was being tested for antibodies against SARS-CoV-2.

Until the question above was clarified, all anti-epidemic measures to control COVID-19 infection were performed - the patient was isolated alone, the medical staff used personal protective equipment. Optimal therapy with unfractionated heparin through infusion (target values of aPTT 2.5-3 times the baseline) and oxygen therapy was started immediately. Due to the fact that the patient was hemodynamically stable, without manifestations of right heart failure, no thrombolytic therapy was initiated [8].

The vascular surgeon confirmed the suspicion of deep vein thrombosis femoro-poplitealis dextra -acute stage. Therapy with low molecular weight heparin, venotonics, antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, elevation of the affected leg was prescribed. The PCR test for COVID-19 was negative, and the antibody test revealed positive IgG and absence of IgM. From the data thus collected, we concluded that the cause of venous embolism was the long immobilization and not a concomitant COVID-19 infection or post-vaccination reaction.

With the initiated treatment, an improvement in the patient's condition and clinical and laboratory parameters was observed. Oxygen therapy was discontinued due to normalization of oxygen saturation. Following the European guideline for the treatment of acute PE, the patient was prescribed non-vitamin K oral anticoagulation therapy in the optimal dose – rivaroxaban 2 x 15 mg for 21 days, then 20 mg once daily for 3 months and reassessment of the status by a vascular surgeon.

Due to the stabilization of the patient's condition and a significant improvement in his laboratory parameters, the latter was gradually rehabilitated to normal household activity and discharged with home therapy.

At follow-up, the patient was permanently asymptomatic, reported visiting an outpatient vascular surgeon who objectified a thrombus in his right lower leg and extended the therapy with rivaroxaban 20 mg for 12 months. He was also referred for testing for thrombophilia.

ОБСЪЖДАНЕ

Световната пандемия от COVID-19 се доказва като тежка и обременяваща както поради често усложненото си протичане при пациентите, така и заради заангажирането на голям брой медицински специалисти и финансовото обременяване на болниците. Комбинацията от COVID-19 и тромботични усложнения става все по-наболял въпрос, който трябва да бъде изяснен от кардиолози, съдови хирурзи, невролози и други специалисти.

Въпреки нарастващия страх в населението за връзката между ваксините и тромботичните усложнения все още няма твърди доказателства за връзката между тях. Нужно е пациентите да бъдат информирани обстойно от компетентни специалисти, за да може да се използва максимално потенциала на този вид превенция.

В описания случай пред нас стоеше въпросът дали венозната тромбоемболия е вследствие на продължителната имобилизация, или е свързана с преживяна COVID-19 инфекция или ваксинация? При така създалата се дилема за причината довела до заболяването беше важно да преценим кои изследвания бихме могли да използваме, за да подсигурием диагнозата без да забавяме адекватното лечение, за да няма опасност за живота и здравето на пациента.

Благодарение на бързата и адекватна реакция на екипа, който не се поддаде на масовия страх, се последваха утвърдените методологии и алгоритми. Това доведе до най-добрия възможен изход за нашия пациент.

Извод

С представения клиничен случай искаме да обърнем внимание колко важно е да се следва клиничната логика и световните ръководства, без да се поддаваме на паниката от тежко разразилата се световна пандемия от COVID-19. В противен случай вече проучените ССЗ с висок леталитет, установена етиология и лечение могат да бъдат поставени на заден план в опит да се докаже причинна връзка с COVID-19 инфекция. Това от своя страна води до забавяне на диагнозата и адекватното лечение. В така създалата се ситуация па-

DISCUSSION

The global COVID-19 pandemic has proven to be severe and burdensome, both due to its often-complicated patient history and the involvement of large numbers of medical professionals and the financial burden on hospitals. The combination of Covid-19 and thrombotic complications is becoming an increasingly pressing issue that needs to be clarified by cardiologists, vascular surgeons, neurologists and other professionals.

Despite growing public fears about the link between vaccines and thrombotic complications, there is still no hard evidence of a link between them. Patients need to be thoroughly informed by competent specialists in order to maximize the potential of this type of prevention.

In the case described, the question before us was: Is the venous embolism due to long immobility or is it related to a previous Covid-19 infection or vaccination? Given the dilemma of the cause of the disease, it was important to consider which tests we could use to ensure the diagnosis without delaying adequate treatment so that there is no danger to the life and health of the patient.

Thanks to the quick and adequate reaction of the team, which did not succumb to the mass fear, the established methodologies and algorithms were followed. This led to the best possible outcome for our patient.

CONCLUSION

With the presented clinical case, we want to draw attention to the importance of following clinical logic and global guidelines, without succumbing to the panic of the severe global pandemic of COVID-19. Otherwise, already studied high-lethal cardiovascular diseases, with established etiology and treatment may be put in the background in an attempt to prove a causal relationship with COVID-19 infection. This in turn leads to delayed diagnosis and adequate treatment. In this situation, patients with treatable

центите с лечими и лесно доказуеми заболявания
пагат косвени жертви на COVID-19 инфекцията.

and easily detectable diseases are indirect victims of
COVID-19 infection.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-2371.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-1347.
3. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:2333.
4. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1731-H1737.
5. Steadman E, Fandaros M, Yin W. SARS-CoV-2 and plasma hypercoagulability. *Cell Mol Bioeng*. 2021; 28:1-10.
6. Ifeanyi N, Chinenye N, Oladiran O et al. Isolated pulmonary embolism following COVID vaccination: 2 case reports and a review of post-acute pulmonary embolism complications and follow-up. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021; 11(6): 877-879.
7. European Medicines Agency COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC investigating cases of thromboembolic events – vaccine's benefits currently still outweigh risks – update. 2021.
8. Stavros K, Guy M, Cecilia B et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. 2019; 552, 568-569.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р М. Цветкова
СБАЛК В. Търново
e-mail: tokki951@gmail.com

✉ Contact Information:
M. Tsvetkova, MD
Cardiology Hospital Veliko Tarnovo
e-mail: tokki951@gmail.com

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др). Първите три жанра са обект на рецензиране (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на реколегията.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и декларира, че материалът не е публикуван досега, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените **етични стандарти** относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларацията от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой гуми в основния текст	Брой гуми в резюмето	Брой референци
Оригинална статия	2500-5000	200-300	30
Обзор	3000-6000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма **MS Word**. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със **заглавие** (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови гуми. Статията се подава и преведена на английски език, като английският превод е след българския текст в един общ файл. В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите гуми** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични гуми или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

Цитиранията на **библиографските източници** в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. **Библиографията** се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин (Ванкувър стил):

– **Статии:** Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volume), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– **Публикации от сборник:** Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местопубликуване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местопубликуване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише „и др.“ (за латиница – „et al.“). Настоятелно се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.

Материалите се изпращат през сайта: <https://cardiojournal.eu/index.php/journal>

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The following genre types are accepted for publishing: original articles, re-views, clinical case reports, reference papers, book reviews, short communication papers (letters to the editor, etc.). The first three genres are subject to peer review (with standardized forms), and the rest are submitted to expert evaluation on behalf of the editorship.

Corresponding author shows contact data (e-mail, optionally – postal address and telephone) and declares that the material has not been published previously, except in the form of an abstract for a scientific event, and has not been submitted to other journal. Authors assume the responsibility for the contents of their publications. Presented papers and the studies described in them should comply with the established **ethical standards** on performance of the clinical and/or experimental studies on human subjects (the Helsinki Declaration) and experimental animals. Patients must not be referred by names and initials, and images on which they can be identified must not be presented. Authors must warrant that they submit for publication their own studies and in case different author's data and/or text are used, these are specified by citations. Strict adherence to copyright issues is maintained – texts including more than 10% of literal replication of different publication are returned for reprocessing.

Volume (approximately) of submitted papers:

Type of publication	Word count in the main text	Word count in the abstract	Number of references
Original article	2500-5000	200-300	30
Review	3000-6000	100-200	50
Clinical case report	1000-3000	100-200	20
Short communication, reference paper, review	500-1000	–	10

MS Word files are acceptable. No specific requirements on the font size and type, spacing, margins and other formatting are defined.

An article starts with the title (without abbreviations), the names of authors (without academic or other titles), their workplaces designated by numeric indices, abstract, key words. **Title** of a scientific paper, irrespective of its genre determination, should attract the attention, be understandable, short, and exact – it represents the study object. A subtitle can be prepared for extended informativeness. The article also must be submitted translated into English, as the English translation is after the Bulgarian text (in a common file). **Abstract** contains the specific features of the study in a concise manner – aim/subject matter, methods used, main results and findings. It is distributed also through secondary informational titles (data bases), i.e. it should include the main elements of the scientific contribution. It should not contain either citation or illustrative material, or abbreviations, which can be precluded. **Key words** are used for topical categorization of a paper in data bases (and other secondary titles) and related search in inquiries. The objective of the author is to propose the most significant concepts of his work in a synthetic manner. Key words to any kind of publication range between 3 and 8; they can be single words or short word-groups, which are commonly accepted in the specific area of knowledge.

The list of literature references at the end of the work has to embrace only the publications virtually used and required to delineate the basis, on which the study is designed. Avoid presenting abundant references at the account of their up-to-dateness. Minimize self-citation. Citing (familiarity with) Bulgarian sources is strongly recommended, too.

Citation of bibliographic references within the text is designated by numbers in square brackets following the order of appearance. Bibliography is arranged following the order of appearance of the sources within the text. Each source is written in a new line, with an Arabic number. Sources are structured in the following manner:

– *Articles*: Author(s). The article title. Journal title (abbreviated under the Index Medicus), year, volume, number (issue) in round brackets, pages (from-to). *Example: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– *Papers from an edited book*: Author(s). Title. In: The edited book title. Edition number, editors. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– *Books*. Author(s). Title. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Sheytanov Y. Systemic Vasculitis. Sofia, Medicina i Fizkultura, 2019, 8-11.*

In cases of not more than three authors, their surnames followed by their initials (without periods) are written. In cases of more than three authors, "et al." is written after the name of the third author. For translated books, also the original book language and the translator are written.

The materials have to be sent by site: <https://cardiojournal.eu/index.php/journal>