КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Том 6, Брой 1 • 2023

Volume 6, Number 1 • 2023

Български Кардиологичен Институт

Bulgarian Cardiac Institute

www.cardiacinstitute.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

CONTENTS

CASE REPORTS

ISSN 2738-702X

Volume 5, Number 4 • 2022
CARDIOLOGY& CARDIAC SURGERY

ВАРИАЦИЯ НА СИНДРОМ НА REINHOLD И СИНДРОМ НА ПИРАМИДНОТО КРЪСТОВИЩЕ ПРИ ПАЦИЕНТ С МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

С. Веселинов[1], А. Ковачева[1], И. Димитров[1,2]

[1]Клиника по нервни болести, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас
[2]Медицински факултет, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас

Резюме. Представен е клиничен случай на неописан досега в литературата синдром, който е комбинация между изключително редкия хемимедуларен синдром на Reinhold и синдрома на пирамидното кръстовище. Проведени са: магнитно-резонансна томография на главен мозък с контраст, лабораторни изследвания, доплерова сонография. Този случай има за цел да подчертае значението на подробния неврологичен преглед за идентифициране на лезии, обхващащи задната мозъчна циркулация, провеждането на образни методи за верификация на диагнозата и бързото започване на лечението. Познаването на различните синдроми при инсулт е толкова необходимо в клиничната практика поради своята предизвикателност с оглед голямата вариабилност в представянето на симптомите.

Ключови думи: синдром на пирамидното кръстовище, синдром на Reinhold, исхемичен мозъчен инсулт

CLINICAL CASE (VARIATION OF REINHOLD SYNDROME AND HEMIPLEGIA CRUCIATA IN A STROKE PATIENT

S.Veselinov[1], A.Kovacheva[1], I.Dimitrov[1,2]

[1]Multi-Profile Hospital for Active Treatment “Heart and Brain” – Burgas
[2]Faculty of medicine, University „Prof. Dr. Asen Zlatarov“ – Burgas

Abstract. We present a clinical case of a syndrome previously undescribed in the literature, which is a combination between the extremely rare Reinhold’s hemimedullary syndrome and hemiplegia cruciata. Magnetic resonance imaging of the brain with contrast, laboratory studies, and Doppler sonography were performed. This case is intended to emphasize the importance of a detailed neurologic examination to identify lesions involving the posterior cerebral circulation, the conduct of imaging methods to verify the diagnosis and rapid initiation of therapy. Knowledge of the different syndromes in stroke is so necessary in clinical practice because of its challenging nature, considering the great variability in symptom presentation.

Key words: hemiplegia cruciata, Reinhold’s syndrome, ischemic stroke

Въведение

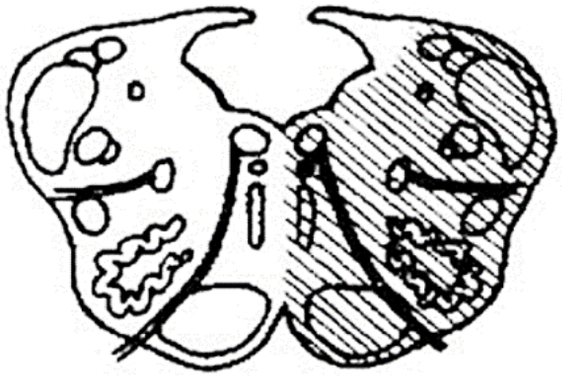
Стволовите синдроми, познати още като алтернират, възникват в резултат на лезии в мозъчния ствол, породени най-често от исхемичен инсулт. Всеки стволов синдром има характерна клинична картина въз основа на засегнатата зона, но класически се представят от ипсилатерално засягане на краниалните нерви и контралатерален сетивен или двигателен дефицит [1, 2].

Introduction

Brainstem syndromes, also known as alternating, arise as a result of lesions in the brainstem, most commonly caused by ischemic stroke. Each brainstem stroke syndrome has a characteristic clinical picture according to the involved area, however, generally, there is ipsilateral cranial nerve palsy and contralateral hemiplegia/hemiparesis and/or hemisensory loss [1, 2].

Хемимедуларният синдром, известен също като синдром на Reinhold, е описан за първи път от немския лекар Heinrich Reinhold през 1894 г. и е изключително рядък [3]. Възниква в резултат на оклузия на ипсилатералната вертебрална артерия, проксимално от отделянето на задната долна малкомозъчна артерия и съответното клонче за предната спинална артерия. Това причинява едновременно латерален и медиален медуларен мозъчен инфаркт [4, 5] (фиг. 1).

Hemimedullary syndrome, also known as Reinhold syndrome, was first described by the German physician Heinrich Reinhold in 1894 and is extremely rare [3]. It occurs as a result of the occlusion of the ipsilateral vertebral artery proximal to the posterior inferior cerebellar artery and its anterior spinal artery branches. This situation causes lateral medullary infarct and medial medullary infarct simultaneously [4, 5] (Figure 1).



Фиг. 1. Зона, засегната при хемимедуларния синдром (защрихована) (по Kumar E., Chavalla K., IAIM, 2021; 8(3): 34-44)

Fig. 1. Area affected in hemimedullary syndrome (shaded) (Kumar E., Chavalla K., IAIM, 2021; 8(3): 34-44)

Клинично класическият синдром на Reinhold се изразява в ипсилатерална загуба на усета за болка и температура на лицето, синдром на Хорнер, пареза на небцето, фаринкса, ларинкса, слабост за езика и малкомозъчна атаксия, съчетано с контралатерална хемипареза и хемихипестезия. Като всеки друг стволов синдром могат да се наблюдават различни съчетания на описаните симптоми поради индивидуалните анатомични вариации във вертебро-базиларното кръвообращение. През 2005 г. е описан клиничен случай на доказан с образни и функционални изследвания синдром на Reinhold с ипсилатерална хемипареза и хипестезия в резултат на дисекация на ипсилатералната вертебрална артерия [6]. Литературна справка показва, че са описани само два клинични случая с адекватно анатомично и образно потвърждение [7].

Синдромът на пирамидното кръстовище е добре известен в нашата, но противоречив за англоезичната литература. Лезии в едноименната анатомична зона (по-често травматични, метаболитни нарушения или усложнения при опе-

Clinically, classic Reinhold's syndrome is manifested by ipsilateral loss of facial pain and temperature sensation, Horner's syndrome, palatal, pharyngeal, and laryngeal paresis, tongue weakness, and cerebellar ataxia, combined with contralateral hemiparesis and hemihypesthesia. Like any other brainstem syndrome, different combinations of the described symptoms can be seen due to individual anatomical variations in the vertebrobasilar circulation. In the year 2005, a clinical case of Reinhold syndrome, backed up with imaging and functional studies with ipsilateral hemiparesis and hypoesthesia, as a result of dissection of the ipsilateral vertebral artery was described [6]. A literature review shows that only two clinical cases with adequate anatomical and imaging confirmation have been described [7].

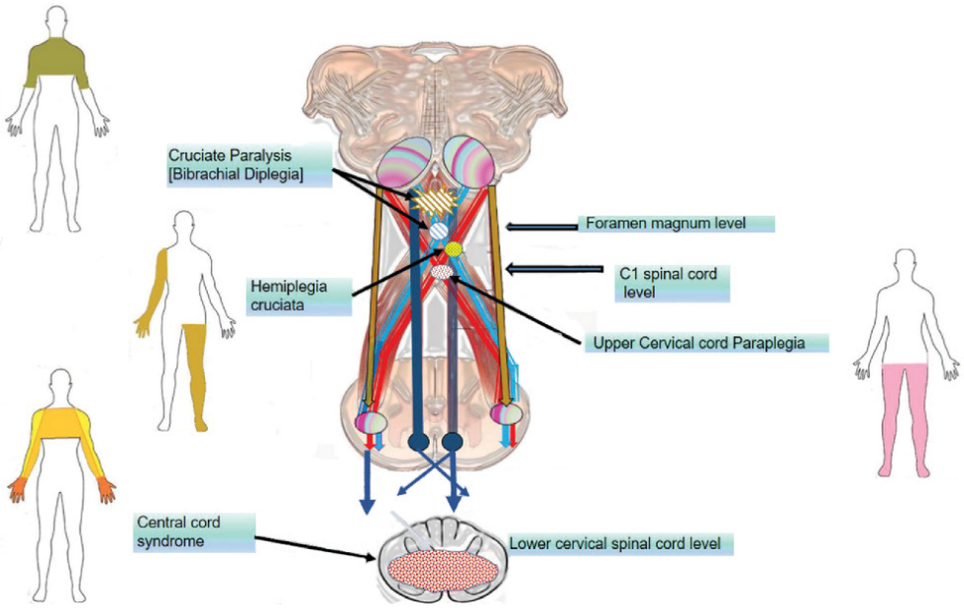
Hemiplegia cruciata is well known in our, but controversial to the English literature. Lesions in the eponymous anatomical zone (more often traumatic, metabolic disorders or complications of surgical

ративни интервенции, отколкото инсулти) представляват много рядко срещана патология, която се изразява в кръстосана хемиплегия (hemiplegia cruciata) – на ипсилатералната ръка и на контралатералния крак [8] (фиг. 2).

Съществуват над 45 различни етиологични рискови фактора за развитието на остър исхемичен инсулт. Ендогенните са: атеросклеротични промени на аортата, екстра- и интракраниалните мозъчни съдове, артериална хипертония, дислипидемии, захарен диабет, вродени съдови аномалии, хематологични заболявания, васкулити, генетични дефекти във факторите на кръвосъсирването и др. Екзогенните фактори включват: тютюнопушене, алкохолизъм, травми, медикаменти и наркотични вещества [9]. Най-честата причина за стволовите инсулти в частност са атеросклероза, тромбоемболизъм, липохиалиноза, тумори, артериална дисекация или травма. В продълговатия мозък 73% от инсултите са в резултат на стеноза на вертебралната артерия, 26% – на артериална дисекация, като останалите са резултат от други причини като кардиоемболизъм [10]. Броят на инсултите в резултат на кардиоемболизъм нараства проксимално, съответно 8% в понса и от 20 до 46% в средния мозък [11].

interventions rather than strokes) represent a very rare pathology that manifests in cruciate hemiplegia – of the ipsilateral arm and of the contralateral leg [8] (Figure 2).

There are over 45 various etiological risk factors for the development of acute ischemic stroke. The endogenous ones are: atherosclerotic changes of the aorta, extra- and intracranial cerebral vessels, arterial hypertension, dyslipidemias, diabetes mellitus, congenital vascular anomalies, hematological diseases, vasculitis, genetic defects in coagulation factors, etc. Exogenous factors include: smoking, alcoholism, trauma, medications and narcotics [9]. The most common cause of strokes in particular are atherosclerosis, thromboembolism, lipohyalinosis, tumors, arterial dissection or trauma. In the medulla oblongata 73% of strokes result from vertebral artery stenosis, 26% from arterial dissection, with the remainder resulting from other causes such as cardioembolism [10]. The number of strokes resulting from cardioembolism increases proximally, 8% in the pons and 20 to 46% in the midbrain [11].



Фиг. 2. Представени са четири различни синдрома на мозъчния ствол и гръбначния мозък, възникващи в цервико-медуларния сегмент, и техните различни анатомични локализации. Горната лезия, защрихована в жълто, е съвременното обяснение на кръстосана хемиплегия (по Maramattom B., Joseph S., Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2018;48(4):328-331)

Fig. 2. Four different brainstem and spinal cord syndromes arising in the cervico-medullary segment and their different anatomical localisations are presented. The lesion above, shaded in yellow, is the modern explanation of crossed hemiplegia (Maramattom B., Joseph S., Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2018;48(4):328-331)

Описание на клиничен случай

Касае се за 75-годишна пациентка, хоспитализирана в Неврологична клиника поради оплаквания от остро настъпил силен световъртеж, главоболие, гълтателни и говорни нарушения, в съчетание със слабост на десния горен и левия долен крайник. Оплакванията са се появили на фона на хипертонична криза с неустановен точен час от започването им. Пациентката има следните придружаващи заболявания: артериална хипертония и претърпяна тиреоидектомия преди 5 години (на субституираща терапия с L-тироксин). Липсват данни за прекаран мозъчносъдов инцидент в миналото.

При хоспитализацията болната е в тежко общо състояние, ориентирана за собствена личност, дезориентирана за време и място, вертикален нистагъм при поглед напред и надясно, ипсилатерален синдром на Хорнер, десностранна централна пареза на n. hypoglossus, централна пареза на десния горен и левия долен крайник – лека степен, дискоординационен синдром, ипсилатерална загуба на усета за болка и температура на лицето и контралатерално за тялото.

С оглед на анамнезата и клиничната находка е започната терапия с невропротектор, дехидратиращо лечение, гастропротектор предвид антиагрегантна терапия, последвана от антикоагулантното лечение с нискомолекулен хепарин, приложен субкутанно – 48 часа от началото на хоспитализацията.

Проведените лабораторни изследвания демонстрират: левкоцитоза с гранулоцитоза. От направената компютърна томография на главен мозък и доплерова сонография не се установяват данни за патология. Рентгенова снимка на белия дроб показва хилусен интерстициален едем. Поради видими клинични белези за остър мозъчносъдов инцидент е извършена магнитно-резонансна томография – с данни за стволов исхемичен мозъчен инсулт, обхващащ продълговатия мозък и моста (фиг. 3).

В хода на болничния престой е отчетено допълнително влошаване на гълтателните нарушения, което налага поставянето на назогастрална сонда. За сметка на това се подобряват

Description of clinical case

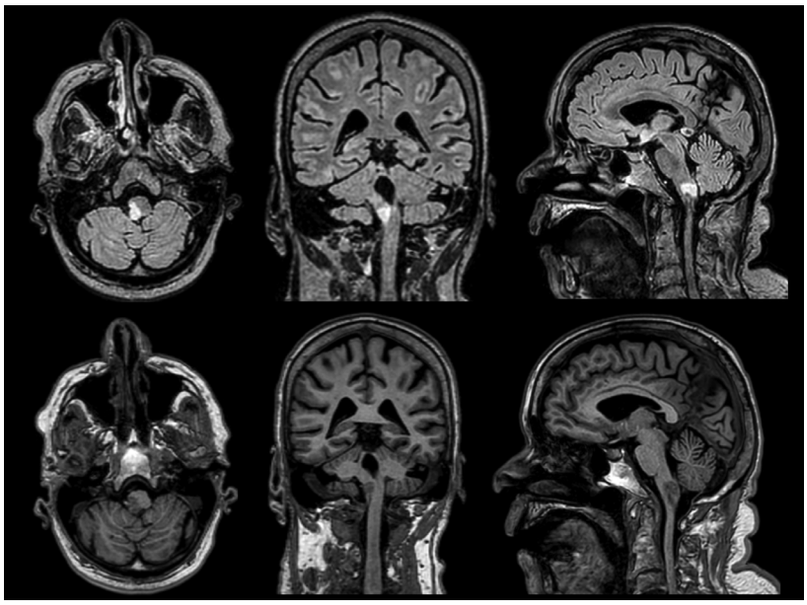
75-year-old female patient hospitalized in the Neurology Clinic for complaints of acute onset of severe vertigo, headache, swallowing and speech disorders, combined with weakness of the right upper and left lower extremity. The complaints occurred amidst a hypertensive crisis with an unknown time of onset. The patient has the following comorbidities – arterial hypertension and a history of thyroidectomy 5 years ago (on l-thyroxine replacement therapy). There is no evidence of a past cerebrovascular accident.

Upon hospitalization, the patient was in poor general condition, self-oriented, disoriented to time and place with vertical nystagmus when looking forward and to the right, ipsilateral Horner's syndrome, right-sided central paresis of the hypoglossal nerve, central paresis of the right upper and left lower extremity – mild degree, discoordination syndrome, ipsilateral loss of pain and temperature sensation of the face and contralateral to the body.

Neuroprotective, dehydrating, gastroprotective, antiplatelet followed by anticoagulant treatment with low molecular weight heparin administered subcutaneously – 48 hours from the onset of hospitalization was initiated according to the history and clinical findings.

The conducted laboratory tests revealed: leukocytosis with granulocytosis. Computed tomography of the brain and Doppler sonography showed no evidence of pathology. X-ray of the lung showed hilar interstitial edema. Due to obvious clinical signs of an acute cerebrovascular accident, an MRI was performed – with evidence of a brainstem ischemic stroke involving both the medulla oblongata and pons (Figure 3).

In the course of the hospitalization, a worsening of the swallowing disorders was observed, necessitating the placement of a nasogastric tube. In con-



Фиг. 3. МРТ на гл.мозък, представени са аксиален, коронарен, сагитален срез. Инфратенториално в мозъчния ствол се вижда високосигнална при FLAIR (горе) – лезия с аксиални размери 13/9 mm, обхващаща продълговатия мозък и моста. Същата с хипоинтензна сигнална характеристика и при T1 (долу)

Fig. 3. MRI of the brain, axial, coronal, sagittal sections are presented. Infratentorially in the brainstem a high-signal at FLAIR (above) – lesion with axial size 13/9 mm is seen, involving the medulla oblongata and pons. Same with hypointense signal pattern at T1 (bottom)

дискоординационният синдром и парезата на крайниците, като на седмия ден болната е изписана с терапия за дома в стабилно състояние, с препоръка за последваща рехабилитация.

В рамките на 1 месец след дехоспитализацията са извършени два контролни прегледа с установено значително подобрение на общото състояние на пациентката, пълно обратно развитие на двигателния дефицит, дискоординационния синдром и булбарната пареза.

Обсъждане

Демонстриран е клиничен случай на 75-годишна пациентка със симптоми на неописан до сега в литературата синдром, съчетаващ две сами по себе си изключително редки стволови патологии: синдром на Reinhold със същестранно засягане на ръката и контралатерално засягане на крака. Подобно кръстосано засягане на крайниците се среща при синдрома на пирамидното кръстовище. Въпреки че hemiplegia cruciata е идентифицирана за първи път в началото на XX век, през годините клиничното ѝ значение постепенно е било пренебрегнато [12].

Други причини за възникване на синдрома могат да са: тракция или директна компресия на гръбначния стълб, тумори, хеморагия, аберант-

trast, the discoordination syndrome and limb paresis improved, and the patient was discharged on the seventh day with home therapy in stable condition, with a recommendation for further rehabilitation.

Two follow-up examinations were performed within 1 month after dehospitalization, revealing a significant improvement in the patient's general condition, complete reversal of motor deficits, discoordination syndrome, and bulbar paresis.

Discussion

We demonstrate a case of a 75-year-old female patient with symptoms of a syndrome previously undescribed in the literature, combining two extremely rare brainstem pathologies: Reinhold syndrome combined with ipsilateral arm and contralateral leg involvement. A similar cross-limb involvement occurs in hemiplegia cruciata. Although the syndrome was first identified in the beginning of the 20th century, hemiplegia cruciata's clinical significance has gradually been overlooked over the years [12].

Other causes of the syndrome may include traction or direct compression of the spine, tumors, hemorrhage, aberrant changes in cerebrospinal flu-

ни промени в динамиката на цереброспиналната течност и усложнения при неврохирургични интервенции, които са по-чести от описаната в нашия клиничен случай и трябва да се вземат предвид в диференциално-диагностичен план. Wallenberg е първият, който описва подробно сложните невроанатомични нарушения на кортикоспиналния път в цервикомедуларния регион и предлага становището, че клиничната картина, отнасяща се за тази конкретна област, може да варира в зависимост от местоположението на лезиите. Според него пирамидните влакна за горните крайници се пресичат по-краниално, отколкото тези за долните крайници, като тези, обхващащи проксималната част на пирамидното кръстовище, могат да засегнат и свързаните с тях структури на мозъчния ствол като IX, X, XI и XII краниални нерви [13]. В допълнение, стволовите патологии могат да доведат до още разнообразни симптоми, вариращи от увреждане на краниални нерви III–XII до дихателна и сърдечна дисфункция, locked-in синдром, промяна на цикъла сън–бодърстване, количествени промени в съзнанието.

Заключение

Този случай има за цел да подчертае значението на подробния неврологичен преглед за идентифициране на лезии, обхващащи задната мозъчна циркулация, провеждането на образни методи за верификация на диагнозата и бързото започване на лечението. Ранната диагноза е от изключително значение, тъй като инфарктът на мозъчния ствол е свързан с висока смъртност. Познаването на различните синдроми при инсулт е изключително важно в практиката, тъй като клиничната картина на заболяването представлява предизвикателство с оглед голямата вариабилност в представянето на симптомите.

id dynamics, and complications from neurosurgical interventions, which are more common than the one described in our case and should be considered in the differential diagnosis. Wallenberg was the first to describe in detail the complex neuroanatomical disorder of the corticospinal tracts at the cervicomedullary junction, and suggested that the neurological presentation pertaining to the neural compromise in this particular region may vary according to the location of the lesions. According to him, the pyramidal fibers for the upper limbs cross more cranially than those for the lower limbs, and those involving the proximal part of the pyramidal junction may also affect associated brainstem structures such as the IX, X, XI, and XII cranial nerves [13]. In addition, brainstem pathologies can lead to a variety of other symptoms ranging from damage to cranial nerves III-XII to respiratory and cardiac dysfunction, locked-in syndrome, altered sleep-wake cycles, and quantitative changes in consciousness.

Conclusion

This case is intended to emphasize the importance of a detailed neurologic examination to identify lesions involving the posterior cerebral circulation, the conduct of imaging methods to verify the diagnosis and rapid initiation of therapy. Early diagnosis is of utmost importance as brainstem infarction is associated with high mortality. Knowledge of the different syndromes of stroke is essential in practice, as the clinical presentation of the disease is challenging given the great variability in symptom presentation.

Библиография // References

1. Abdrabou A, Sharma R, Deng F et al. Brainstem stroke syndromes. Reference article, doi.org/10.53347/rID-32265.
2. Milanov I. Brainstem syndromes. Bulgarian Neurology, 2022, 23(1), 1-13.
3. Reinhold H. Beiträge zur Pathologie der acuten Erweichungen des Pons und der Oblongata. Journal of Neurology. 1894 Jul 1;5(4):351-74.
4. Milanov, I. Neurological syndromes. Varna: Steno, 2022, 632 стр.
5. Di Muzio B, Gaillard F, St-Amant M, et al. Hemimedullary syndrome. https://doi.org/10.53347/rID
6. Hemimedullary Syndrome with Ipsilateral Sensorimotor Deficits. Eur Neurol 2006;55:46-48.
7. Mossuto-Agatiello L, Kniahynicki C. The hemimedullary syndrome: case report and review of the literature. J Neurol. 1990 Jun;237(3):208-212. doi: 10.1007/BF00314596.
8. Yayama, T., Uchida, K., Kobayashi, S. et al. Cruciate paralysis and hemiplegia cruciata: report of three cases. Spinal Cord, 2006, 44, 393-398.
9. Kameda W, Kawanami T, Kurita K, et al., Study Group of the Association of Cerebrovascular Disease in Tohoku. Lateral and medial medullary infarction: a comparative analysis of 214 patients. Stroke, 2004 Mar;35(3):694-699.
10. Gowda SN, De Jesus O. Brainstem Infarction. [Updated 2022 Aug 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL).
11. Burger KM, Tuhrim S, Naidich TP. Brainstem vascular stroke anatomy. Neuroimaging Clin N Am. 2005 May;15(2):297-324.
12. Shin, HY, Kim, B-J, Kim Y-H et al. Hemimedullary Syndrome with Ipsilateral Sensorimotor Deficits. Eur Neurol 2006;55:46-48.
13. Yayama, T., Uchida, K., Kobayashi, S. et al. Cruciate paralysis and hemiplegia cruciata: report of three cases. Spinal Cord2006, 44: 393-398.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Стелиян Веселинов
МБАЛ „Сърце и Мозък“
ул. „Професор Яким Якимов“ № 3
8001 Бургас
тел.: +359 56 703 003
e-mail: steliqn.veselinov@abv.bg

Contact Information:
Steliyan Yuliyanov Veselinov MD,
MHAT “Heart and Brain”, 3
„Professor Yakim Yakimov“ Str.
BG – 8001 Burgas
tel: +359 56 703 003
e-mail: steliqn.veselinov@abv.bg

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ МЕНИНГЕАЛНА КАРЦИНОМАТОЗА

В. Димитрова, А. Антимова, Пл. Божинов

МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Представяме кратък литературен обзор на менингеалната карциноматоза и клиничен случай на пациентка с оплаквания от двустранна лицева пареза, двустранна загуба на слуха, световъртеж и невъзможна самостоятелна походка. Проведени са КТ мозъчна ангиография, електроневрография, лабораторни изследвания, лумбална пункция, цитологично изследване на ликвор.

Ключови думи: менингеална карциноматоза, цереброспинална течност, неопластичен менингит

CLINICAL CASE OF MENINGEAL CARCINOMATOSIS

V. Dimitrova, A. Antimova, P. Bozhinov

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

Abstract. We present a brief literature review and clinical case of a female patient with complaints of bilateral facial paresis, bilateral hearing loss, vertigo, and inability to walk independently. CT cerebral angiography, electroneurography, laboratory tests, lumbar puncture, cerebrospinal fluid cytology were performed.

Key words: meningeal carcinomatosis, cerebrospinal fluid, neoplastic meningitis

Въведение

Лептоменингеалните метастази или неопластичен менингит, представляват разпространение на раковите клетки в ликвора, пиа матер и арахноидеята от солидни тумори или онкохематолоични забялавания. При болни, диагностицирани със системен карцином, се наричат карциноматозен менингит или менингеална карциноматоза. Различават се два вида лептоменингеални метастази: 1) дифузни, или неадхезивни, представляващи свободно плаващи туморни клетки в субарахноидалното пространство, и 2) нодуларни метастази, характеризиращи се като контраст-покачаващи дензитета си адхезивни туморни нодули.

Неопластичният менингит се характеризира с мултифокални неврологични признаци и симптоми. В допълнение към тях, клиничната диагноза се основава още на невроизобразително и цитологично изследване на цереброспинална течност. Лечението зависи от вида на лептоменингеалните метас-

Introduction

Leptomeningeal metastases are also known as neoplastic meningitis and represent the spread of cancer cells into the cerebrospinal fluid, pia mater, and arachnoid from solid tumors or oncohematologic malignancies. In patients with systemic carcinoma, they are called carcinomatous meningitis or meningeal carcinomatosis. There are two types of leptomeningeal metastases: 1) diffuse or non-adhesive, representing free-floating tumor cells in the subarachnoid space, and 2) nodular metastases, characterized as tumor nodules contrast-enhancing their density.

Neoplastic meningitis is characterized by multifocal neurological signs and symptoms, and in addition to them, clinical diagnosis is also based on imaging and cytological examination of cerebrospinal fluid. Treatment depends on the type of leptomeningeal metastases, the presence or absence of parenchy-

тази, от наличието или липсата на паренхимни мозъчни метастази и от системното заболяване. Възможностите за лечение са приложение на интратекални и системна химиотерапия [1].

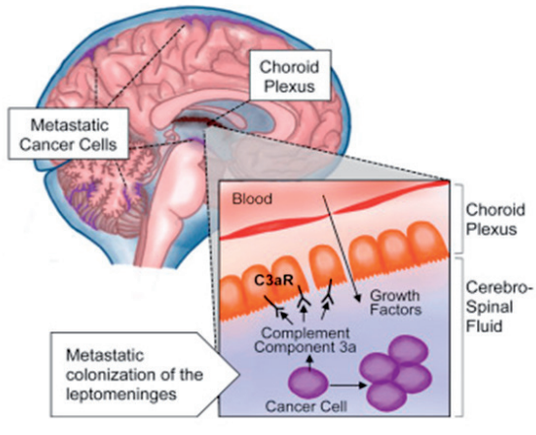
Етиология, патофизиология и клинична картина

Менингеалната карциноматоза е третото по честота неврологично метастатично усложнение и почти винаги е индикатор за терминално състояние при онкологично болни. Варира в различен процент при различните видове тумор: 5% от случаите с аденокарцином на гърдата, 6% при бял дроб, около 1% при тумори на гастроинтестинален тракт и изключително рядко при рак на яйчниците [4, 5]. Обикновено се появява 3 месеца до 5 години след поставянето на диагнозата на тумора, но може и да го предшества. Патогенетично се свързва с хематогенно разсейване през плексуса на Batson или артериалната система, инвазия по съседство, миграция на туморните клетки през перивентрикуларното или периваскуларното пространство, проникване по хода на лимфните съдове или разпространение по ликворен път. Едно проучване от 2017 г. показва, че туморните клетки в цереброспиналната течност повишават производството на С3 комплемента, което води до разрушаване на кръвомозъчната бариера и навлизане на плазмени растежни фактори и стимуларане растежа на раковите клетки. Инвазия на лептоменингите може да доведе до локално възпаление и нарушена резорбция на ликвор, което да възпрепятства потока му и да доведе до хидроцефалия и/или повишено вътречерепно налягане [6] (фиг. 1).

mal brain metastases, and the systemic disease. Treatment options are intrathecal and systemic chemotherapy [1].

Etiology, pathophysiology, clinical findings

Meningeal carcinomatosis is the third most frequent neurological metastatic complication and is almost always an indicator of a terminal condition in cancer patients. It varies in different percentages for different types of tumors: 5% of cases with adenocarcinoma of the breast, 6% with lung, about 1% with gastrointestinal tract tumors and extremely rarely with ovarian cancer [4, 5]. It usually appears 3 months to 5 years after the diagnosis of the tumor, but it can also precede it. Pathogenetically, it is associated with hematogenous spread through Batson's plexus or the arterial system, adjacent invasion, migration of tumor cells through the periventricular or perivascular space, penetration along the course of the lymphatic vessels, or spread via the cerebrospinal fluid. A study in 2017 showed that tumor cells in the cerebrospinal fluid increase the production of C3 complement, which causes the blood-brain barrier to break down and plasma growth factors to enter and stimulate the cancer cells' growth. Invasion of the leptomeninges can lead to local inflammation and impaired resorption of cerebrospinal fluid, impeding cerebrospinal fluid flow and leading to hydrocephalus and/or increased intracranial pressure [6] (Fig. 1).



***Leptomeningeal metastatic cell supregulate complement component 3**

***Cancer cells frompatients'cerebrospinal fluid (CSF) produced C3**

***C3a receptor activation allowsentry of plasma growth factors into CSF**

***Interruption of C3a receptor signaling blocks leptomeningeal metastasis in mice**

Фиг. 1. Туморни клетки в цереброспиналната течност и действието им върху С3 комплемента при мишки

Fig. 1. Tumor cells in cerebrospinal fluid and their effect on C3 complement in mice

Клинично повечето болни се представят с мултифокален дефицит, което често прави диагнозата трудна. Разграничават се следните симптоми и синдроми:

– Енцефалопатия – нарушено ментално състояние (объркване, промени в личността, нарушени концентрация и памет, летаргия и загуба на съзнание).

– Краниалниневропатии – диплопия, нарушено зрение, промени в обонянието, вкуса и слуха, лицева слабост, дизартрия, дизфагия, дисфония, др.

– Радикулопатия – радикулерни болки в шията и гърба, парестезии, намалена чувствителност, мускулна слабост.

– Повишено краниално налягане поради обструкция на ликворния поток – главоболие, гадене, повръщане, промени в поведението и нарушено съзнание.

– Инсултоподобни симптоми поради обструкция или компресия на мозъчни съдове – огнищен неврологичен дефицит (зрителни, двигателни, сетивни, координационни нарушения).

– Нарушения, свързани с мозъчни метастази: главоболие, новопоявили се епилептични пристъпи и неврологични огнищни белези в зависимост от туморната локализация [1].

Описание на клиничен случай

58-годишна пациентка, хоспитализирана в Неврологична клиника, по повод двустранна слабост на лицевата мускулатура и нарушена походка. Оплакванията започнали от няколко месеца със световъртеж, двойно виждане и намален слух в лявото ухо, с последващо засягане на слуха и в дясно ухо, лекувана в неврологично отделение и поставена диагноза исхемичен инсулт във вертебро-базиларната съдова система (ВБСС). След три месеца настъпва влошаване в състоянието на пациентката, изразяващо се в тежки дискоординационни смущения и двустранна загуба на слуха, проведено стационарно лечение в УНГ клиника. Впоследствие пациентката развива слабост на лявата лицева половина, като два месеца по-късно се засяга и дясната половина на лицето, с невъзможност за задържане на храна и течности. Появили се главоболие, болка и изтръпване в

Clinically, most patients present are with a multifocal deficit, which often makes the diagnosis difficult. The following symptoms and syndromes are distinguished:

– Encephalopathy – disturbed mental state (confusion, personality changes, impaired concentration and memory, lethargy and loss of consciousness)

– Cranial neuropathies – diplopia, impaired vision, changes in smell, taste and hearing, facial weakness, dysarthria, dysphagia, dysphonia, etc.

– Radiculopathy – radicular pain in the neck and back, paresthesias, reduced sensitivity, muscle weakness

– Increased cranial pressure due to CSF flow obstruction – headache, nausea, vomiting, behavioral changes and impaired consciousness

– Stroke-like symptoms due to obstruction or compression of cerebral vessels – focal neurological deficit (visual, motor, sensory, coordination disorders)

– Disorders associated with brain metastases: headache, new-onset epileptic seizures and neurological focal signs depending on tumor location [1].

Description of a clinical case

A 58-year-old female patient hospitalized in the Neurological Clinic due to bilateral weakness of the facial muscles and impaired gait. Complaints began several months ago with vertigo, double vision and reduced hearing in the left ear, with subsequent hearing loss in the right ear as well, she was treated in the neurological department and diagnosed with Ischemic Stroke in the vertebrobasilar vascular system. After three months, the patient's condition worsened, resulting in severe discoordination disturbances and bilateral hearing loss; inpatient treatment was carried out in an ENT clinic. Subsequently, the patient developed weakness on the left side of the face, and two months later the right side of the face was also affected with the inability to retain food and liquids. Headaches, pain and numbness in the lower limbs and severe difficulty in walking appeared. An MRI of the brain was performed in an outpatient setting – with

долните крайници и силно затруднена походка. В амбулаторни условия е проведен ЯМР на главен мозък – с данни за давностна исхемия в територията на вертебро-базиларната система.

Пациентката е с диагностициран нискодиференциран аденокарцином на ляв яйчник от 2020 г., с инфилтрация на лява маточна тръба и дисеминационни лезии в регионални, извънрегионални лимфни възли и слезка. Извършена е хистеректомия и аднексектомия, и проведени 6 курса химиотерапия.

От неврологичния статус се установи: леко изразена вратна стегнатост, положителен сипмтом на Кернинг, анакузис вляво, хипакузис вдясно, хоризонтален нистагъм при поглед надясно, изгладени бръчки на челото двустранно, слабост на m. orbicularis oculi двустранно, изгладени двустранно назолабиални гънки, невъзможно показване на зъби, дискоординационен и квадрипирамиден синдром, тежка дизартрия.

От проведените параклиничи изследвания се намери абнормно повишено ниво на холестерол, чернодробни трансаминази и D-димер. Останалите показатели бяха в референтни граници. От КТ – мозъчната ангиография – с данни за пунктиформена кръвноеквивалентна зона в дясна малкомозъчна хемисфера (фиг. 3). Проведе се електроневрография – с данни за хронична демиелинизираща полиневритна увреда. Осъществи се лумбална пункция и се взе материал за лабораторно, микробиологично и цитологично изследване. Резултати показват наличие на протеинорахия, плеоцитоца, предимно за сметка на лимфоцити и ниска ликворна глюкоза. Липса на бактериален растеж от микробиологичното изследване. От цитологичното изследване – данни за туморни клетки от нискодиференциран аденокарцином (наподобяващи представените клетки на фиг. 2).

В диференциално диагностичен план се включват мозъчни метастази, менингити (бактериални, вирусни или от гъбични инфекции), енцефалопатии (токсични или метаболитни), спинални метастази (епидурални или екстрамедуларни), паранеопластини синдроми и саркоидоза [1].

Проведе се терапия с манитол и кортикостероиди 120 mg на ден, антибиотично лечение с

data of long-standing ischemia in the territory of the vertebrobasilar system.

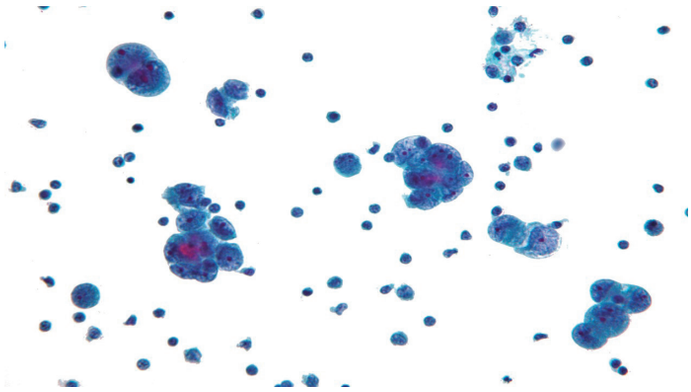
The patient was diagnosed with low-differentiated adenocarcinoma of the left ovary since 2020, with infiltration of the left fallopian tube and dissemination lesions in regional, extra-regional lymph nodes and spleen. Hysterectomy and adnexectomy were performed, and 6 courses of chemotherapy were performed.

From the neurological status, it was established: Slightly pronounced neck stiffness, positive Kerning's symptom, left anacusis, right hypocusis, horizontal nystagmus when looking to the right, smoothed wrinkles on the forehead bilaterally, weakness of m. orbicularis oculi bilaterally, bilaterally smoothed nasolabial folds, impossible to show teeth, dyscoordination and quadripyramidal syndrome, severe dysarthria.

Abnormally elevated cholesterol, liver transaminases, and D-dimer were found on paraclinical tests. The rest of the indicators were within reference limits. From the CT scan – cerebral angiography – with data on a punctiform blood-equivalent zone in the right cerebellar hemisphere. An electroneurogram was performed – with evidence of a chronic demyelinating polyneuritis damage (Fig. 3). Lumbar puncture was performed and material was taken for laboratory, microbiological and cytological examination. Results show the presence of proteinorrhagia, pleocytosis, mainly at the expense of lymphocytes and low CSF glucose. Absence of bacterial growth on microbiological examination. From the cytological examination – data on tumor cells from poorly differentiated adenocarcinoma (resembling the cells shown in Fig. 2).

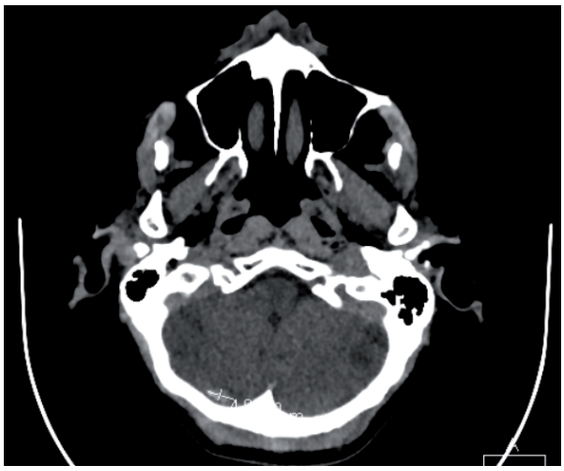
The differential diagnosis includes brain metastases, meningitis (bacterial, viral, or fungal infections), encephalopathies (toxic or metabolic), spinal metastases (epidural or extramedullar), paraneoplastin syndromes, and sarcoidosis.

Treatment with Mannitol, corticosteroids 120 mg/day, antibiotic treatment with III generation cephalo-



Фиг. 2. Туморни клетки от нискодиференциран аденокарцином

Fig. 2. Tumor cells from poorly differentiated adenocarcinoma



Фиг. 3. Кръвноеквивалентна зона в дясна малкомозъчна хемисфера

Fig. 3. Blood Equivalent zone in right cerebellar hemisphere

цефалоспорини III генерация 4 g дневно, водно-солеви разтвори, витамини от гр. В, на фона на което се стационира състоянието на болната.

С оглед на анамезата, клиничната находка и цитологичното изследването на ликвор – с данни за туморни клетки от нискодиференциран аденокарцином, се постави клиничната диагноза менингеална карциноматоза. Беше назначена терапия в амбулаторни условия с дексаметазон табл. 8 mg дневно и оксиконтин 10 mg дневно при нужда. Бяха проведени консултации с инфекционист, който отрича възможността за инфекция на ЦНС и онколог, насочващ пациентката към онкологичин кабинет по местоживеене.

Две седмици след дехоспитализацията е настъпило прогресивно влошаване в соматичното и неврологичното състояние на пациентката и екзитус.

Обсъждане

Менингеалната карциноматоза (неопластичен менингит) е опасана за първи път от Еберт през 1870 г. и е смятана за рядко заболяване, поради диагностицирането ѝ след смъртта. През последните три десетилетия метастазите в лептоменингите се разпознават с нарастваща честота. Това очевидно повишаване на заболя-

sporins 4 g/day, water-salt solutions, vitamins from group B were included, against the background of which the patient was stabilized.

In view of the history, the clinical findings and the cytological examination of cerebrospinal fluid – with data on tumor cells from poorly differentiated adenocarcinoma, the clinical diagnosis of Meningeal Carcinomatosis was made. Outpatient therapy with Dexamethasone tablets 8 mg daily and Oxycontin 10 mg daily when needed was prescribed. Consultations were held with an infectious disease specialist, who denied the possibility of a CNS infection, and an oncologist, who referred the patient to an oncology office at her place of residence.

Two weeks after discharge, there was a progressive deterioration in the patient's somatic and neurological condition and exitus.

Discussion

Meningeal carcinomatosis (neoplastic meningitis) was first reported by Ebert in 1870 and was considered a rare disease due to its diagnosis after death. Over the past three decades, leptomeningeal metastases have been recognized

емостта е в резултат от наличието на нови диагностични методи и подобрена терапия на системните злокачествени заболявания, което позволяват на пациентите да живеят достатъчно дълго, за да развият клинично изявена лептоменингеална болест. Химиотерапевтичните медикаменти с висока ефективност не преминават кръвномозъчната бариера в адекватни концентрации, за да унищожат туморните клетки. Нарастващата честота на това заболяване и наличието на нови образни изследвания карат клиницистите да оценяват пациентите по-внимателно за възможно менингеално засягане. Въпреки това лептоменингеалната карциноматоза остава недостатъчно диагностицирана. Макар че някои пациенти имат менингеални симптоми като първа проява на злокачествено заболяване, неопластичният менингит обикновено се появява при пациенти с широко разпространен и прогресиращ системен рак. Най-често срещани солидни тумори, метастазиращи в менингите, са аденокарциномите [7].

В представения случай първичното огнище на тумора е в яйчника, като неврологичните прояви се изявяват две години след диагностициране на тумора и прогресират за няколко месеца.

Неврологичните симптоми като главоболие и болки в гърба и кръста са чести, но не задължителни. Полирадикулопатии, множествено засягане на черепномозъчните нерви и промените в съзнанието са основни прояви, като често пъти тези прояви се ограничават само до една и в повечето случай лечението е насочено изцяло симптоматично. Комбинацията от краниална невропатия с едностранна лицева слабост, загуба на слуха, парализа на очедвигателните нерви, с двустранна асиметрична слабост на долните крайници е често характерна. Развитието на всички тези синдроми обикновено е подостро в продължение на седмици, като с напредване на заболяването се наблюдава бърза прогресия. Диагнозата може да бъде установена чрез идентифициране на туморни клетки в ликвор чрез цитологично изследване и флоуцитометрия. Повишено налягане в субарахноидалното пространство, повишено количество протеин, ниски нива на глюкоза и лимфоцитна плеоцитоза са

with increasing frequency. This apparent increase in morbidity is the result of the availability of new diagnostic methods and improved therapy of systemic malignancies, which allow patients to live long enough to develop clinically apparent leptomeningeal disease. Many effective chemotherapy drugs do not cross the blood-brain barrier in adequate concentrations to kill tumor cells. The increasing incidence of this disease and the availability of new imaging studies are prompting clinicians to evaluate patients more carefully for possible meningeal involvement. However, the leptomeningeal carcinomatosis remains underdiagnosed. Although some patients have meningeal symptoms as first manifestation of malignancy, neoplastic meningitis usually occurs in patients with widespread and progressive systemic cancer. The most common solid tumors that metastasize to the meninges are adenocarcinomas [7].

In the case presented, the primary tumor focus was in the ovary, and the neurological manifestations appeared two years after diagnosing the tumor and progressed for several months.

Neurological symptoms such as headache and back and lower back pain are common but not required. Polyradiculopathies, multiple involvement of cranial nerves and changes in consciousness are the main manifestations, and often these manifestations are limited to only one and in most cases the treatment is directed entirely symptomatically. The combination of cranial neuropathy, such as unilateral facial weakness, hearing loss, optic nerve palsy, with bilateral asymmetric weakness of the lower limbs is often characteristic. The development of all these syndromes is usually subacute over weeks, with rapid progression as the disease progresses. The diagnosis can be established by identifying tumor cells in the cerebrospinal fluid by cytological examination and flow cytometry. Increased pressure in the subarachnoid space, increased protein, low glucose levels, and lympho-

друга честа ликворна находка. Измерването на някои биохимични маркери на тумора в цереброспиналната течност, като лактатдехидрогеназа, р-глюкуронидаза, р2-микроглобулин, карциноембрионален антиген (CEA), са друг метод за поставяне на диагнозата и проследяване на отговора към терапия. Тези маркери могат да са абнормни както при хематологични заболявания, така и при интракраниални инфекции и паренхимни метастази. Затова в такива случай е необходимо провеждане на образна диагностика и допълнителни лабораторни изследвания. След потвърждаване на диагнозата може да бъде проведено лечение чрез интратекална (чрез лумбална пункция или катетърна система) или системна химиотерапия и радиотерапия или протонна терапия, които са предназначени за облекчаване и забавяне прогресията на симптомите [2, 3].

Заключение

Менингеалната карциноматоза е рядко метастатично усложнение с лоша прогноза. Диагностицирането и навременното започване на лечение могат да увеличат продължителността на живота до 6-10 месеца, като без лечение преживяемостта е 2-4 месеца.

cytic pleocytosis are other common CSF findings. Measurement of some biochemical markers of the tumor in the cerebrospinal fluid, such as lactate dehydrogenase, p-glucuronidase, p2-microglobulin, carcinoembryonic antigen (CEA), are another method for making the diagnosis and monitoring the response to therapy. These markers can be abnormal both in hematological diseases and in intracranial infections and parenchymal metastases. Therefore, in such cases, it is necessary to carry out imaging diagnostics and additional laboratory tests. Once the diagnosis is confirmed, treatment may be given by intrathecal (via lumbar puncture or catheter system) or systemic chemotherapy and radiotherapy or proton therapy, which are designed to relieve and slow the progression of symptoms [2, 3].

Conclusion

Meningeal carcinomatosis is a rare metastatic complication with a poor prognosis. Diagnosis and timely initiation of treatment can increase life expectancy to 6-10 months, without treatment the survival is 2-4 months.

Библиография // References

1. Миланов И. Неврология 2021. 1114-1115. // Milanov I., Neurology 2021. 1114-1115.
2. Adams and Victor Principles of Neurology 10th Edition. 662-663.
3. Lange Clinical Neurology 10th Edition. 99.
4. Martins SJ, Azevedo CR, Chinen LT, Cruz MR, Peterlevitz MA, Gimenes DL. Meningeal carcinomatosis in solid tumors. Arq Neuropsiquiatr. 2011 Dec;69(6):973-80. doi: 10.1590/s0004-282x2011000700024. PMID: 22297890.
5. Miller E, Dy I, Herzog T. Leptomeningeal carcinomatosis from ovarian cancer. Med Oncol. 2012 Sep;29(3):2010-5. doi: 10.1007/s12032-011-0076-9. Epub 2011 Oct 8. PMID: 21983859.
6. Boire A, Zou Y, Shieh J, Macalinao DG, Pentsova E, Massagué J. Complement Component 3 Adapts the Cerebrospinal Fluid for Leptomeningeal Metastasis. Cell. 2017 Mar 9;168(6):1101-1113.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.025. PMID: 28283064; PMCID: PMC5405733.
7. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. Cancer Treat Rev. 1999 Apr;25(2):103-19. doi: 10.1053/ctrv.1999.0119. PMID: 10395835.

ПЪРВА ДЪЛГОСЕГМЕНТНА 3D НАВИГИРАНА MIS СПИНАЛНА РЕКОНСТРУКЦИЯ ПРИ РЕВИЗИОННА ХИРУРГИЯ НА ЛУМБАЛЕН СЕГМЕНТ В БЪЛГАРИЯ

Д. Харитонов

Клиника „Неврохирургия и гръбначна хирургия“, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен

Резюме. В последното десетилетие гръбначната хирургия претърпя изключително бурно развитие и не случайно проф. Бензел – един от основоположниците на съвременната гръбначна хирургия нарече десетилетието „Decade of the spine“. Въвеждането на ендоскопската хирургия, навигационните системи, интраоперативните 3D образи, роботи за гръбначна хирургия промениха коренно концепцията на гръбначната хирургия. Тези технологии предоставят възможността за комплексна изцяло минимално инвазивна хирургия, която беше немислима допреди 10 години или постигането на целта на хирургията е било свързано с продължително възстановяване и много следоперативни усложнения. Представяме клиничен случай на пациент с многократни (над 10) оперативни интервенции на лумбален сегмент на гръбначния стълб, с настъпили следоперативни усложнения като инфекции, малфункция на гръбначна инструментация, неврологичен дефицит, довели до тежка инвалидизация и силно намалено качество на живот. След завършване на диагностичния процес се установиха тежка деформираща спондилоартроза, нарушен сагитален и коронарен баланс на лумбален сегмент на гръбначен стълб, съчетан с тежка нестабилност на три нива. Предоперативното планиране включва корекция на сагитален и коронарен баланс, стабилизиране на нестабилните сегменти.

Ключови думи: хирургия/гръбначен стълб лумбален сегмент, ревизия, спинална реконструкция/дългосегментна 3D навигирана

FIRST LONG-SEGMENT 3D NAVIGATED MIS SPINAL RECONSTRUCTION FOR REVISION LUMBAR SURGERY IN BULGARIA

D. Haritonov

Department of Neurosurgery and Spine surgery, MHAT "Heart and Brain" – Pleven

Abstract. In the last decade, spinal surgery has undergone an extremely rapid development, and it is no coincidence that Prof. Benzel – one of the founders of modern spinal surgery called it the “Decade of the spine”. The introduction of endoscopic surgery, navigation systems, intraoperative 3D imaging, and robotic surgery have fundamentally changed the concept of spine surgery. These technologies provide the possibility of a complex completely minimally invasive surgery, which was unthinkable until 10 years ago, or the achievement of the goal of surgery was associated with a long recovery and many postoperative complications. We present a clinical case of a patient with multiple (more than 10) operative interventions on the lumbar segment of the spine, with post-operative complications such as infections, spinal instrumentation malfunction, neurological deficits, which led to severe disability and greatly reduced quality of life. Upon completion of the diagnostic process, severe deformiting spondyloarthrosis, impaired sagittal and coronal balance of the lumbar spine, combined with severe three-level instability were found. Preoperative surgical planning includes correction of sagittal and coronal balance, stabilization of unstable segments.

Key words: surgery/spine, lumbar segment, revision, spinal reconstruction/long segment 3D navigated

Въведение

В последното десетилетие гръбначната хирургия претърпя изключително бурно развитие и не случайно проф. Бензел – един от основоположниците на съвременната гръбначна хирургия нарече десетилетието „Decade of the spine“. Въвеждането на ендоскопската хирургия, навигационните системи, интраоперативните 3D образи, роботи за гръбначна хирургия промениха коренно концепцията на гръбначната хирургия. Тези технологии предоставят възможността за комплексна изцяло минимално инвазивна хирургия, която беше немислима допреди 10 години или постигането на целта на хирургията е било свързано с продължително възстановяване и много следоперативни усложнения.

Описание на клиничен случай

Представяме случай на пациентка на 64 г., 60 kg, 150 cm, която постъпва в МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен, в тежко общо състояние, с хронична неповлияваща се медикаментозно болка в лумбалния отдел на гръбначния стълб. Преживяла е менингоенцефалит с изолиран причинител листерия. Впоследствие развива тежък полиневритен синдром. Последващите години са извършени многократни оперативни интервенции на гръбначен стълб – опит за задна корпородеза, микродискектомия на L5-S1, ламинектомия на L3-L4, транспедикуларна стабилизация на L3, L4, L5, S1 с последващо отстраняване на инструментацията, ламинектомия на Th6 и парциална такава на Th7. Установява се долна парапареза със силно изразена мускулна атрофия и контрактури на двете стъпала. Жената е на постелен режим от три години и невъзможност да стои седнала поради тежкия болков синдром в лумбална област и гръбначната нестабилност.

От образната диагностика се откриват дегенеративно-дистрофични промени по целия лумбален отдел на гръбначния стълб, с патологични фрактури на L3, L4, L5 и S1 тела. Като на L5-S1 се наблюдава уплътняване на меките тъкани в съседство, вдясно се установява добре организирана течно-еквивалентна колекция с характеристика

Introduction

In the last decade, spinal surgery has undergone an extremely rapid development, and it is no coincidence that Prof. Benzel – one of the founders of modern spinal surgery called it the “Decade of the spine”. The introduction of endoscopic surgery, navigation systems, intraoperative 3D imaging, and robotic surgery have fundamentally changed the concept of spine surgery. These technologies provide the possibility of a complex completely minimally invasive surgery, which was unthinkable until 10 years ago, or the achievement of the goal of surgery was associated with a long recovery and many postoperative complications.

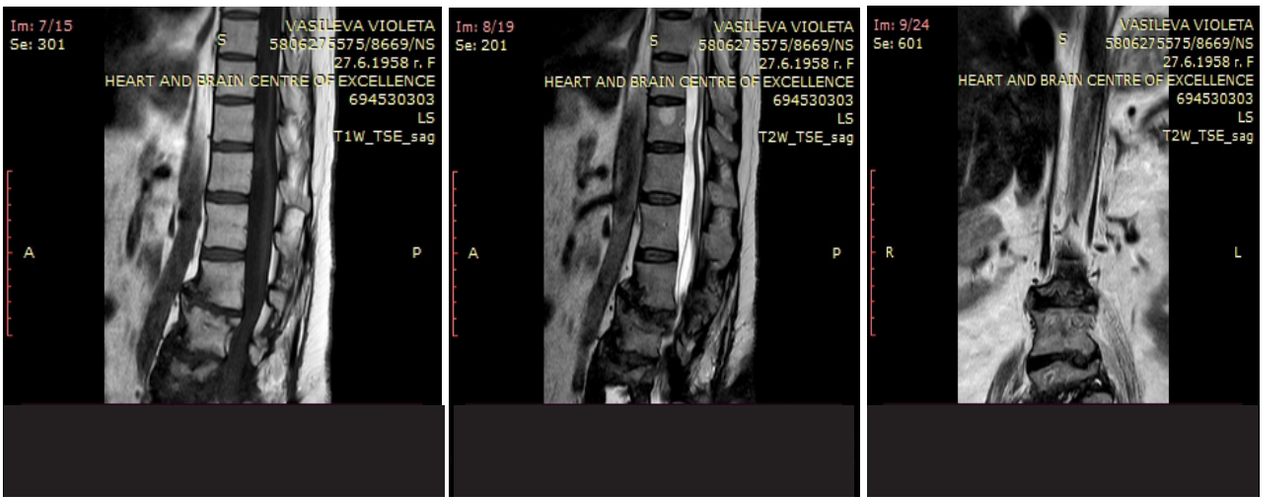
Clinical case

We present a clinical case of a 64-year-old patient, 60 kg, 150 cm. She was admitted to the “Heart and Brain” Hospital in Pleven in a badly general condition, with intractable chronic pain in the lumbar spine that was unresponsive to medication. She experienced meningoencephalitis due to causative listeria. Subsequently, she developed a severe polyneuritis syndrome. In the following years, repeated operative interventions on the spine were performed – attempted posterior corporodesis, microdiscectomy of L5-S1, laminectomy of L3-L4, transpedicular instrumentation of L3, L4, L5, S1 with subsequent removal of the implants, laminectomy of Th6 and partial on Th7. A lower paraparesis with pronounced muscle atrophy and contractures of both feet is established, the woman has been on bed rest for three years and is unable to sit up due to the severe pain syndrome in the lumbar region and spinal instability.

The imaging diagnostics revealed degenerative-dystrophic changes along the entire lumbar spine, with pathological fractures of L3, L4, L5 and S1 bodies. As at L5-S1, adjacent soft tissue compaction was observed, a well-organized fluid-equivalent collection characteristic of spondylodiscitis was found on the

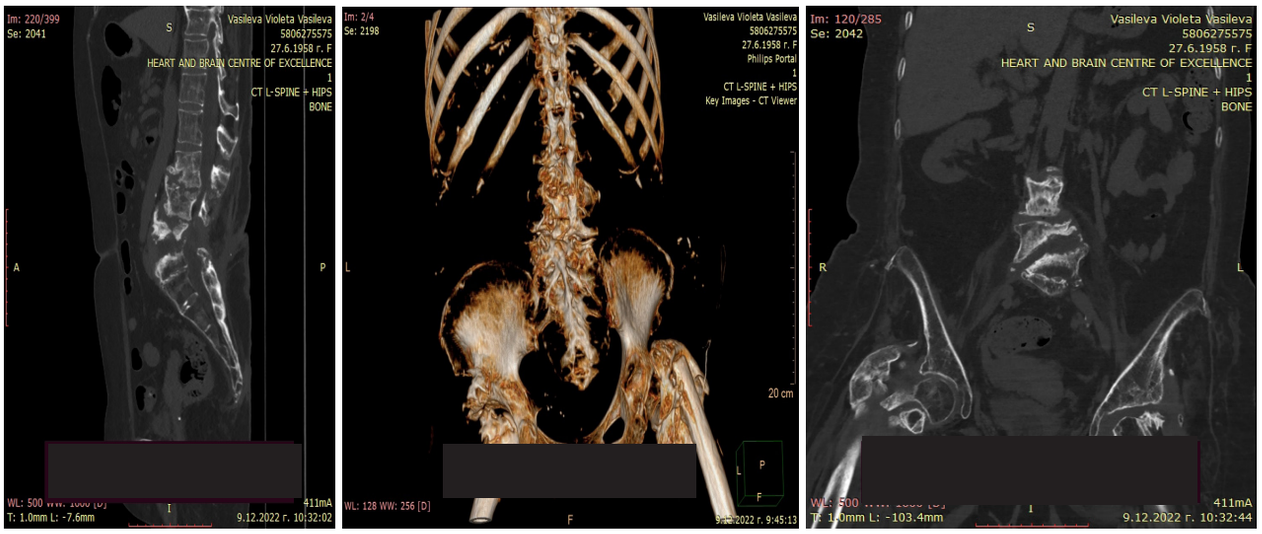
на спондилодисцит, както и диспластични промени на левия ацетабулум и патологична фрактура на двете бедрени кости (фиг. 1, фиг. 2). От параклиниката не се установяват отклонения.

right, as well as dysplastic changes of the left acetabulum and pathological fracture of both femurs (Fig. 1, Fig. 2). No deviations are detected from the blood tests.



Фиг. 1. МРТ – лумбален сегмент – сагитална реконструкция T1 и T2 секвенция; коронарна реконструкция

Fig. 1. Magnetic resonance tomography – lumbar segment – sagittal reconstruction T1 and T2 sequence. Coronal reconstruction



Фиг. 2. СТ реконструкция – лумбален сегмент е ТБС

Fig. 2. Computer tomography reconstruction – lumbar segment and hip joints

Метод

OLIF, или ATP е изключително авангарден предно страничен достъп към лумбалния сегмен на гръбначния стълб. Този достъп се явява мощен инструмент в ръцете на опитен спинален

Method

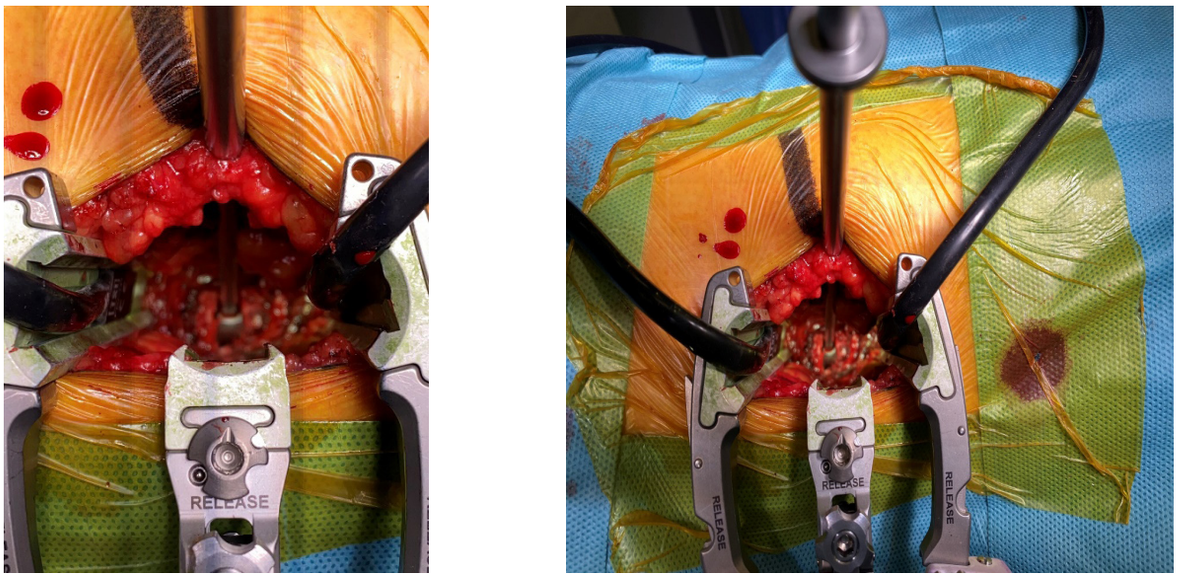
OLIF or ATP is an extremely advanced anterolateral approach to the lumbar spine segment. This access is a powerful tool in the hands of an expe-

хирург, даващ пълна свобода на действие при корекция на тежки деформитети и нестабилност на лумбалния сегмент. Оперативната техника е минимално инвазивна и дава достъп до дисковото пространство посредством оперативен коридор между перитонеума и м. псоас майор. При тази процедура не се налага извършването на скелетиране на параспинална мускулатура, ламинектомия, фасетектомия или разслояване на м. псоас. Пациентът е позициониран латерално, наляво или надясно, според предпочитанията на хирурга и улеснение на достъпа. Извършва се инцизия на латерална коремна стена, след реферииране на дисковите пространства и оценка на ангулацията и позицията на пациента според рентгенографските образи. Индикациите за OLIF включват всички дегенеративни заболявания на гръбначния стълб. Постигат се отлични резултати при корекция на сагитални и коронарни деформитети, особено при лумбални дегенеративни сколиози, придружени с латеро-листеза или при пациенти, при които се налага ревизионна хирургия (фиг. 3).

Предимствата на хирургичната техника OLIF са миниинвазивния характер на достъпа (оперативният разрез е едва 2-3 cm и на практика няма кръвозагуба), който позволява изключително кратко следоперативно възстановяване [1, 4]. При OLIF се отчита бърза

rienced spine surgeon, giving complete freedom of action in the correction of severe deformities and instability of the lumbar segment. The operative technique is minimally invasive and provides access to the disc space through an operative corridor between the peritoneum and the psoas major muscle. This procedure keep paraspinal muscles intact and require only gentle dissection of psoas muscle. The patient is positioned laterally, left or right, according to surgeon preference and targeting problem. A lateral abdominal wall incision is made, after referencing the levels and assessing the patient's angulation and position according to radiographic images. The indications for OLIF include all degenerative diseases of the spine, excellent results are achieved in the correction of sagittal and coronal deformities, especially in lumbar degenerative scoliosis accompanied by latero-listhesis or in patients requiring revision surgery (Fig. 3).

The advantages of the OLIF surgical technique are the minimally invasive nature of the access (the surgical incision is only 2-3 cm and there is practically no blood loss), which allows extremely short postoperative recovery [1, 4]. OLIF involves rapid bone fusion, aggressive correction of deformities



Фиг. 3. OLIF техника – визуализация на дисково пространство

Fig. 3. OLIF technique – visualization of disk space

костна фузия, агресивна корекция на деформитети поради поставянето на по-голям имплант. Дисекция и ретракция на предния ръб на м. псоас майор позволява лумбалния плексус да остане изцяло извън оперативното поле, което елиминира нуждата от интраоперативен невромониторинг. Предоперативното планиране включва щателна преценка на позицията на големите магистрални съдове (аорта и долна празна вена). Перфектната оперативна техника на хирурга премахва риска от засягане на трункус симпатикус, с проявяваща се дисфункция, или съдова увреда на магистрален съд, както и преходен неврологичен дефицит [9-12].

Материал

Пациентката постъпва за първи път в Клиниката, на постелен режим, с долна парапареза и тежък болков синдром с давност. Извършвани са многократни спинални оперативни интервенции, довеждащи до инвалидизирането ѝ и до настъпване на синдром на неуспешно опериран гръбнак – FBSS. След завършване на диагностичния план, клинично обсъждане и оценка на оперативния риск се предприе извършване на спинална реконструкция и фузия – OLIF техника на три нива. Осъществяването на спиналната инструментация бе немислимо без наличието на невронавигационен триизмерен контрол – интраоперативен 3D скенер „O-arm" и навигационна система Stealth Station S8 (фиг. 4, фиг. 5) поради абсолютно променена и заличена анатомия [13, 14, 15].

Поставени са три артифициални интервертебрални спейсъра "Oracle DePuy Synthes", изпълнени с автоложна костномозъчна матрица, след което е извършена задна перкутанна (минимално инвазивна) инструментация от L2 до S1 и аугментация на винтовете с костен цимент поради ниската костна плътност (фиг. 6).

Оперативното време е значително съкратено благодарение на интраоперативния 3D скенер – O-рамо при поставянето на графтовете и транспедикулярните винтове.

due to the placement of a larger implants. Dissection and retraction of the anterior edge of the psoas major muscle allows the lumbar plexus to remain completely outside the operative field, which eliminates the need for intraoperative neuromonitoring. Preoperative planning includes as well careful assessment the position of the major vessels (aorta and inferior vena cava). The surgeon's perfect operative technique eliminates the risk of sympathetic trunk involvement, with manifest dysfunction, or vascular damage to a major vessel, as well as transient neurological deficit [9-12].

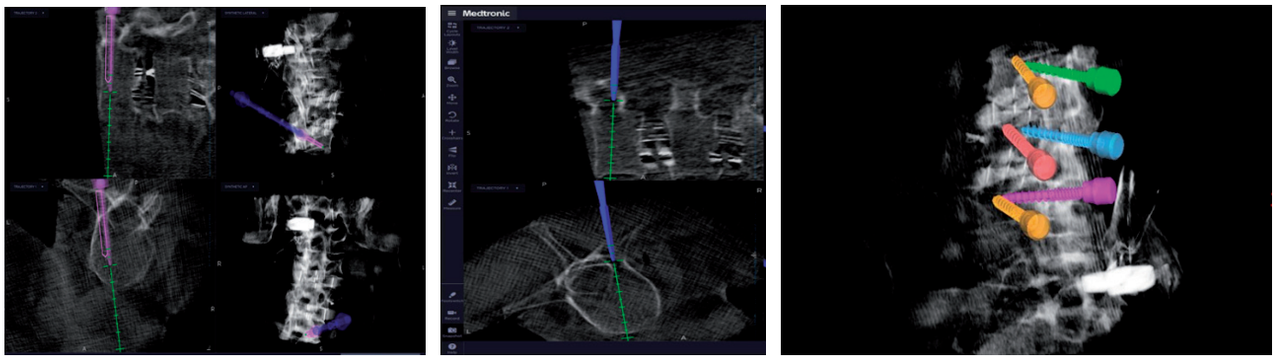
Material

The patient was admitted in the clinic for the first time, on bed rest, with lower extremities paraparesis and intractable long-standing pain syndrome. Multiple spinal surgical interventions led to patient disability and occurrence of failed back surgery syndrome – FBSS. After completion of the diagnostic plan, clinical discussion and assessment of operative risk, spinal reconstruction and fusion – OLIF technique at three levels – was undertaken. The implementation of spinal instrumentation was unthinkable without the presence of neuronavigation and three-dimensional control – intraoperative 3D scanner "O-arm" and navigation system Stealth Station S8 (Fig. 4, Fig.5) due to absolutely changed and obliterated anatomy [13, 14, 15].

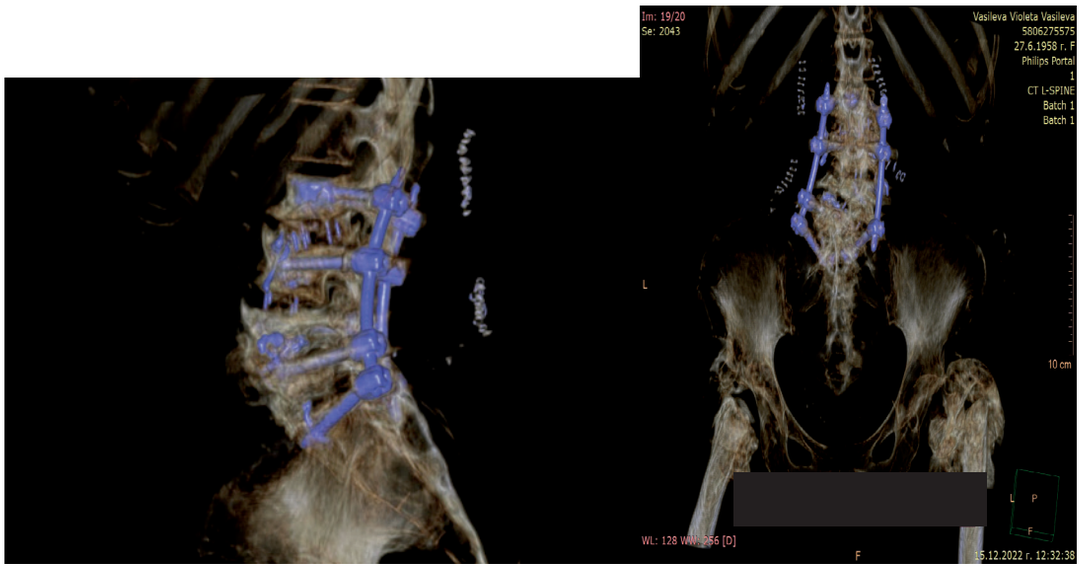
Three "Oracle DePuy Synthes" artificial intervertebral spacers filled with autologous bone marrow matrix were placed, followed by posterior percutaneous (minimally invasive) instrumentation from L2 to S1 and screw augmentation with bone cement due to low bone density (Fig. 6).

Operative time was significantly shortened thanks to intraoperative 3D scanner – O-arm during the placement of cages and transpedicular screws.

Фиг. 4. О-рамо (вляво), 3D навигирано имплантиране на винтова инструментация – MIS техника (вдясно)
Fig. 4. O-arm (left), 3D navigated screw placement – MIS technique (right)



Фиг. 5. Образи от 3D навигация, вляво се визуализира импланта в реални размери и време и неговата посока на имплантиране
Fig. 5. Images from 3D navigation, on the left the implant is visualized in real time and dimensions and its direction of implantation



Фиг. 6. Следоперативни резултати
Fig. 6. Postoperative results

С помощта на интраоперативна невронавигация Stealth Station S8 и 3D O-рамо бе реализиран OLIF L2-L3, L3-L4, L4-L5, както и спинална инструментация L2-S1 без усложнения. На постоперативен контролен скенер се визуализира оптимален резултат на алиенация и реконструкция на спиналната колона в лумбалния отдел. Пациентът се възстанови бързо с отчетена частична редукция на неврологичния дефицит, като бе изписана в добро общо соматично състояние и насочена към отделение по ортопедия и травматология.

Обсъждане

Преди 2-3 години провеждането на подобна оперативна интервенция би била невъзможна или би била свързана със сериозна продължителност на оперативното време, значителен риск от малфункция и малпозиция на имплантите, значително интраоперативно лъчево натоварване на целия операционен екип и пациента, поради екстензивен флуороскопски контрол, необходим в процеса на имплантиране и оценка на положението на интервертебралните и транспедикулярните импланти. Горепосочените рискове се свеждат до минимум чрез използването на ново поколение интраоперативна 3D визуализация – O-рамо, която увеличава акуратността за сметка на съкратено оперативно време и лъчево натоварване. При конкретния пациент тежестта на дегенеративните промени и нарушената архитектоника на лумбалния сегмент правят провеждането на хирургията без тези технологии невъзможна или високорискова [2, 5].

Конвенционалната 2D рентгенова образна диагностика е основен интраоперативен метод за оценка позицията на поставените интервертебрални импланти и перкутанни транспедикулярни винтове. Навлизането на високо технологичната 3D навигирана хирургия в лечението на спинални патологии, особено при ревизионна хирургия и деформитети е с многобройни преимущества пред класическите оперативни методи, използващи конвенционална 2D рентгенова образна диагностика.

With the help of Stealth Station S8 – intraoperative neuronavigation and 3D O-arm, OLIF L2-L3, L3-L4 and L4-L5 was realized as well as L2-S1 spinal instrumentation without any kind of complications. An optimal result of alienation and reconstruction of the spinal column in the lumbar segment was achieved on a postoperative control scan. The patient recovered quickly with a reported partial reduction of the neurological deficit, being discharged in a good general somatic condition and referred to the department of orthopedics.

Discussion

2-3 years ago, performing such operative intervention would have been impossible or would have been associated with a serious length of operative time, significant risk of malfunction and malposition of the implants, significant intraoperative radiation load of the entire operating team and the patient, due to extensive fluoroscopic control, necessary in the process of implantation and assessment of the position of intervertebral spacers and transpedicular screws. The above-mentioned risks are minimized by the use of a new generation of intraoperative 3D visualization – O-arm, which increases accuracy of implants placement and shortened extremely operative time and radiation load of the team and patient. In this patient, the severity of the degenerative changes and disturbed architectonics of the lumbar segment make performing the surgery without these technologies impossible or high-risky [2, 5].

Conventional 2D radiography is the main intraoperative method for assessing the position of placed intervertebral spacers and percutaneous transpedicular screws. The introduction of high-tech 3D navigated surgery in the treatment of spinal pathologies, especially in revision surgery and deformities, has numerous advantages over classical operative methods using conventional 2D X-ray diagnostics.

При проследяването на пациентката се отбелязва сигнификантна редиукция на болковия синдром, който заедно със спиналната нестабилност, беше основна индикация за хирургичното лечение. VAS преди хирургичната лечение – 7-8 от 10, VAS след хирургичното лечение – 1-2 от 10.

Заключение

Поради липсата на директна визуализация, както при традиционните открити оперативни достъпи, минимално инвазивната спинална хирургия разчита изцяло на рентгенографски образи и компютърно генерирани реконструкции. Развитието на 3D навигационните технологии позволява оперативна намеса при тежки спинални патологии чрез MIS (минимално инвазивни) оперативни техники.

Опитът на нашата клиника показва, че въвеждането на тези технологии в минимално инвазивната неврохирургия води до отлични резултати в корекцията на тежкостепенни спондилолистези, сколиози и други патологии на гръбначния стълб и с гордост представяме този клиничен случай, тъй като това е първата 3D навигирана дългосегментна MIS реконструкция на лумбален сегмент в България. В допълнение към това – авангардната оперативна техника OLIF рутинно се прилага единствено в Клиниката по неврохирургия и гръбначна хирургия на МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен. Минимално инвазивната 3D навигирана хирургия се превръща в незаменим метод, с който засега разполагат само най-високо специализираните центрове за гръбначна хирургия в света. Тя придобива все по-голяма популярност в сферата на спиналната хирургия, като демонстрира безпрецедентна акуратност на поставените импланти, много по-кратък възстановителен период, съответно намален болничен престой и намалени разходи за лечение.

Използвани съкращения: OLIF – предна коса интервертебрална фузия, ATP – предпсоасен достъп

Follow up the patient showed significant reduction of pain syndrome, which was the main indication together with spinal instability. VAS before surgery 7-8 out of 10 and VAS after surgery 1-2 out of 10.

Conclusion

Due to the lack of direct visualization, as in traditional open operative approaches, minimally invasive spinal surgery relies entirely on radiographic images and computer-generated reconstructions. The development of 3D navigation technologies allow surgical intervention in severe spinal pathologies through MIS (minimally invasive) surgical techniques. The experience of our clinic showed that the introduction of these technologies in minimally invasive spine surgery leads to excellent results in the correction of severe spondylolisthesis, scoliosis and other pathologies of the spine and we are proud to present this clinical case, as it is the first 3D-navigated long-segment MIS reconstruction of a lumbar segment in Bulgaria. The other very important point is that this avant-garde and powerful surgical technique – OLIF is performed routinely only in the Clinic of Neurosurgery and Spinal Surgery – “Heart and Brain” Hospital Pleven. The minimal invasive 3D navigated surgery become a cutting-edge technique which is available only in the most specialized centers for spine surgery in the world. It is gaining more and more popularity in the field of spinal surgery by demonstrating unprecedented accuracy of the placed implants, a much shorter recovery period, correspondingly reduced hospital stay and reduced treatment costs.

Abbreviations used: OLIF – Oblique lumbar interbody fusion, ATP – Anterior to psoas

Библиография // References

1. Tian W, Xu YF, Liu B, et al. Computer-assisted minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion may be better than open surgery for treating degenerative lumbar disease. J Spinal Disorders Tech. 2017;30(6):237-242.
2. Funao H, Ishii K, Momoshima S, et al. Surgeons' exposure to radiation in single- and multi-level minimally invasive transfo- raminal lumbar interbody fusion; a prospective study. PLoS One. 2014;9(4):e95233.
3. Bindal RK, Glaze S, Ognoskie M, et al. Surgeon and patient radia- tion exposure in minimally invasive transforaminal lumbar inter- body fusion. Journal of neurosurgery. Spine. 2008;9(6):570–573.
4. Cho JY, Chan CK, Lee SH, et al. The accuracy of 3D image naviga- tion with a cutaneously fixed dynamic reference frame in minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. Comput Aided Surg. 2012;17(6):300–309.
5. Taher F, Hughes AP, Sama AA, et al. 2013 Young Investigator Award winner: how safe is lateral lumbar interbody fusion for the surgeon? A prospective in vivo radiation exposure study. Spine. 2013;38(16):1386–1392.
6. Clark JC, Jasmer G, Marciano FF, et al. Minimally invasive transfo- raminal lumbar interbody fusions and fluoroscopy: a low-dose proto- col to minimize ionizing radiation. Neurosurg Focus. 2013;35(2):E8.
7. Strong EB TT. Intraoperative use of CT Imaging. Otolaryngol Clinic North Am. 2013;46(5):719–732.
8. Fraser J, Gebhard H, Irie D, Parikh K, Hartl R. Iso-C/3-dimensional neuronavigation versus conventional fluoroscopy for minimally invasive pedicle screw placement in lumbar fusion. Minim Invas Neurosurg. 2010;53(4):184–190.
9. Molloy S, Butler JS, Benton A, et al. A new extensile anterolateral retroperitoneal approach for lumbar interbody fusion from L1 to S1: a prospective series with clinical outcomes. Spine J. 2016;16:786–791.
10. Phan K, Rao PJ, Scherman DB, et al. Lateral lumbar interbody fusion for sagittal balance correction and spinal deformity. J Clin Neurosci. 2015;22(11):1714-1721.
11. Phan K, Mobbs RJ. Oblique lumbar interbody fusion for revision of non-union following prior posterior surgery: a case report. Orthop Surg. 2015;7(4):364-367.
12. Medtronic OLIF51 Procedure [Internet]. Memphis, TN: Medtronic Sofamor Danek USA, Inc; 2015.
13. Gonschorek O, Hauck S, Spiegl U, Weiß T, Pätzold R, Bühren V. O-arm(®)-based spinal navigation and intraoperative 3D-imaging: first experiences. Eur J Trauma Emerg Surg
14. 2011 Apr;37(2):99-108. doi: 10.1007/s00068-011-0089-2. Epub 2011 Mar 31.
15. Rahmathulla G, Nottmeier EW, Pirris SM, Deen HG, Pichelmann MA. Intraoperative image-guided spinal navigation: technical pitfalls and their avoidance. Neurosurg Focus. 2014 Mar;36(3):E3. doi: 10.3171/2014.1.FOCUS13516.
16. Adamczak SE, Bova FJ, Hoh DJ. Intraoperative 3D Computed Tomography: Spine Surgery. Neurosurg Clin N Am. 2017 Oct;28(4):585-594. doi: 10.1016/j.nec.2017.06.002. Epub 2017 Aug 10.

Адрес за кореспонденция:
Д. Харитонов
e-mail: d.haritonov@heartandbrain.bg

Contact Information:
D. Haritonov
e-mail: d.haritonov@heartandbrain.bg

НАСЛЕДСТВЕНА ТОРАКАЛНА АОРТНА БОЛЕСТ – ЗНАЧЕНИЕ НА РАЗПОЗНАВАНЕТО НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Е. Бечева-Крайчир, П. Ангелова-Христова, Т. Василев

Лаборатория по медицинска генетика, Център по молекулярна патология, Многопрофилна болница за активно лечение „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Наследствената торакална аортна болест (НТАБ) е група от вродени състояния с развитие на слабост на стената на гръдната част на аортата, асоциирана с предразположеност към аортна дилатация, аневризма и остри усложнения като дисекация и руптура. Близо 20% от пациентите с ТАБ имат генетично обусловена предразположеност към това състояние, като допълнителни рискови фактори през индивидуалния живот (например артериална хипертония) водят до изява на болестта. НТАБ може да бъде синдромна или несиндромна, като са известни поне 16 асоциирани гена. Ранното разпознаване на фамилната (наследствена) форма на заболяването позволява идентифициране на други, потенциално рискови лица в семейството, като в част от случаите наследствеността може да се докаже дефинитивно и молекулярно-генетично. Индивидите с повишен риск от аортопатия подлежат на редовно проследяване и навременно протезиране преди възникване на остро усложнение и смърт.

Ключови думи: наследствена торакална аортна болест; дилатация на аортата; аневризма на торакалната аорта; дисекация на аортата; синдромна наследствена торакална аортна болест; несиндромна наследствена торакална аортна болест

HEREDITARY THORACIC AORTIC DISEASE – SIGNIFICANCE OF DISEASE IDENTIFICATION

E. Betcheva-Krajcir, P. Angelova-Hristova, T. Vassilev,

Laboratory of Medical Genetics, Center of Molecular Pathology, Multiprofile Hospital for Active Treatment “Heart and Brain”, Pleven, Bulgaria

Abstract. The hereditary thoracic aortic disease (HTAD) is a group of conditions of congenital aortic chest wall weakness, associated with a predisposition to aortic dilatation, aneurysm and their acute complications – aortic dissection and rupture. Nearly 20% of all patients with TAD have a genetic predisposition and additional lifetime risk factors (e.g., arterial hypertension) provoke clinical manifestation of the disease. HTAD can be syndromic or non-syndromic; there are at least 16 genes, known to be associated with it. Identification of the familial (hereditary) form of the disease enables early detection of other family members at-risk for aortic accidents. In some families, the exact genetic defect can be identified, thus definitively confirming the diagnosis, and sought for in further relatives. Individuals at an increased risk of aortopathy are subject to regular follow-ups and timely aortic replacement before lethal acute complication occur.

Key words: Hereditary thoracic aortic disease (HTAD); aortic dilatation; thoracic aortic aneurysm; aortic dissection; syndromic HTAD; non-syndromic HTAD

Въведение

Торакалната аортна болест (ТАБ), или аортопатия, е сборно понятие, включващо патологични изменения, които засягат стената на гръдната част на най-големия артериален съд в тялото –

Introduction

Thoracic aortic disease (TAD) or aortopathy is an umbrella term for different pathological changes that affect the wall of the thoracic aorta – from its origin at the aortic root, through the sinotubular junction, the

аортата, от началната ѝ част – аортния корен, през синотубуларната връзка, асценденттната аорта, аортната дъга и десценденттната аорта до мястото на преминаването ѝ през диафрагмата. В това понятие се включват аортна дилатация, аневризма, дисекация и руптура [1].

Дилатацията на аортата най-общо представлява увеличение на диаметъра на напречното сечение на аортата – средно над 40 mm (макар че в момента се предлагат по-прецизни стойности за всеки отделен аортен сегмент, според възрастта на пациента, общата му телесна повърхност и др.) и z-score[1] над 2 единици [1]. **Аневризма** на торакалната аорта представлява още по-значително, трайно разширение на гръдната част от аортата, при което нейният напречен диаметър става с 50% по-голям от нормата. Най-голямо клинично значение имат аневризмата на аортния корен и асценденттната аорта [2]. За идентифициране на аортна аневризма е необходимо измерване на диаметъра на аортата в края на диастолата с помощта на ехокардиография (за корена на аортата), компютърна томография или изследване с ядрено-магнитен резонанс (за възходящата аорта) [1, 3, 4]. Аневризмата остава безсимптомна за дълго време и представлява рисков фактор за възникване на животозастрашаваща **дисекация на аортата** [2]. За разлика от дисекацията, при която се наблюдава разкъсване на двата вътрешни слоя на стената на аортата (интима и медия), задържане на кръвта в увредения съд по неговата дължина и разделяне на слоевете на стената един от друг, **руптурата** на аортата е свързана с разкъсване и на третия външен слой на стената на аортата (адвентиция) с изтичане на кръв извън сърдечно-съдовата система [1].

ТАБ по-често е **ненаследствена**, а в около 20% от случаите – **наследствена** (НТАБ). Пациентите с НТАБ имат генетично обусловена предразположеност към аортопатия, като до-

ascending aorta, the aortic arch, and the descending aorta, up to the point of the aortic hiatus of the diaphragm. TAD includes the aortic dilatation, aneurysm, dissection and rupture [1].

Aortic **dilatation** is defined by an increase in aortic cross-sectional diameter above the norm for a given age and total body surface area (on average > 40 mm in diameter at the aortic root) and with a z-score[1] > 2 [1]. The aortic **aneurysm** represents a more significant, persistent enlargement (bulging) of the aorta, which transverse diameter exceeds 50 % of the normal size. Aneurisms of the aortic root and ascending arch have the greatest clinical significance [2]. The aortic root aneurysm is detected by echocardiographic measurement of the aortic diameter at the end of the diastole, whereas the aneurysm of the ascending aorta should be evaluated by CT or MRI imaging [1, 3, 4]. An aneurysm might remain asymptomatic for a long period of time but is a major risk factor for an abrupt occurrence of a life-threatening **aortic dissection** [2]. In contrast to a dissection, which involves **rupture** of the two inner layers of the aortic wall (*intima and media*), retention of blood between the inner and middle layers and separation of the aortic tissue layers along the aorta, aortic rupture is a complete tear through all three layers of the aortic wall (*the third being the adventitia*) and causes acute extravascular hemorrhage within the thoracic cavity [1].

Most TAD cases are sporadic or **non-hereditary** and only about 20% are **hereditary** (HTAD). Patients with HTAD inherit genetic variants that confer predisposition to aortopathy, but additional lifetime risk factors trigger disease manifestation [2]. Risk factors include persistent untreated arterial hyper-

[1]Величина, показваща степента на отклонение на даден измерим показател (в случая площ на аортния лумен при синуса на Валсалва) от специфичната за дадена възраст, популация, пол, ръст, тегло и т.н. средна стойност. Изчислен е с помощта на онлайн калкулатор на Асоциацията за синдром на Марфан, достъпен на https://marfan.org/dx/z-score-adults/

[1]The z-score demonstrates the degree of deviation from an average value of a measurable index – the aortic lumen area at the sinus of Valsalva, for a given age, population, gender, height, weight, etc. Calculated with the Marfan Syndrome Association's online calculator, available at https://marfan.org/dx/z-score-adults/

пълнителни рискови фактори през индивидуалния живот водят до развитието на някоя от формите ѝ [2]. Такива рискови фактори са дългогодишна артериална хипертония, тютюнопушене, хиперхолестеролемия и атеросклероза, патологичен процес на аортната клапа (например вроден дефект като бикуспидална аортна клапа), васкулити, травми на гръдния кош и други [1, 2]. Генетичните рискови фактори най-често са свързани с различни вродени дефекти на основни структурни протеини или важни ензими в съединителната тъкан в организма. Патогенни варианти в няколко от гените от тази група са доказано асоциирани с НТАБ [2].

НТАБ може да бъде синдромна и **несиндромна** [1, 2]. Несиндромната форма на НТАБ се характеризира само с аортопатия, без засягане на други системи. Около 20% от индивидите с несиндромна НТАБ имат поне още един засегнат родственик (позитивна фамилна анамнеза), а при около 30% от несиндромните случаи може да се докаже генетичният дефект [2]. Обикновено аортна дисекация при несиндромна НТАБ настъпва при до около 40% от индивидите на средна възраст 43 години. За съжаление, много често липсват данни за предходна дилатация на аортата, като само от 10 до около 45% от тях може да са имали такава. Това прави дилатацията ненадежден белег за скрининг за рискови индивиди, като все още се търси друг прогностичен маркер за клинично приложение. Като подвид на несиндромната НТАБ се разглеждат и пациентите с вродена бикуспидална аортна клапа, при които обаче дисекацията на аортата е много рядка (до 0,2%) [1]. При **синдромната** форма на заболяването освен ТАБ се наблюдават симптоми със засягане и на други органи и системи [2, 5-8]. Различни патогенни варианти в едни и същи гени могат да са отговорни и за синдромните, и за несиндромните форми на болестта. Известни са поне 16 гена, мутации в които са асоциирани с НТАБ [1, 2].

Ранното разпознаване на рисковите лица с НТАБ, редовното им проследяване и навременното профилактичното заместване на увредения аортен сегмент са критични за спасяване от внезапна сърдечна смърт както на пациентите, така и на техни роднини [1, 2, 9]. Според нашия опит

tension, tobacco consuming, hypercholesterolemia and atherosclerosis, aortic valve pathology (e.g. congenital defects such as bicuspid aortic valve), vasculitis, chest trauma, and other [1, 2]. Common genetic risk factors are deleterious genetic variants in genes, encoding key structural connective tissue proteins or enzymes. Some pathogenic variants in those genes have been identified to be associated with HTAD [2].

HTAD can present clinically in two forms: syndromic or **non-syndromic** [1, 2]. The non-syndromic form of HTAD is characterized by isolated aortopathy, without systemic involvement. About 20% of the individuals with non-syndromic HTAD have at least one affected relative (e.g. have a positive family history), and in about 30% of the non-syndromic familial cases, a deleterious genetic variant can be identified [2]. In non-syndromic HTAD patients, aortic dissection occurs in up to 40% of the affected individuals by an average of 43 years. Regrettably, there is often no evidence of prior aortic dilatation in those patients (in 55% to 90% of the cases). Thus, an aortic dilatation remains an unreliable marker for individuals-at-risk screening; alternative prognostic markers for clinical application are being extensively researched. Some authors consider the congenital bicuspid aortic valve as a subclass of non-syndromic HTAD, although aortic dissection is very rare in this group (up to 0.2%) [1]. The **syndromic** HTAD involves both TAD and systemic disease [2, 5-8]. Different pathogenic variants in the same gene might cause syndromic or non-syndromic form of HTAD. Up to date, the association of at least 16 genes with HTAD has been demonstrated [1, 2].

Early identification of individuals at-risk for HTAD, their consistent follow-up, and timely prophylactic replacement of the damaged aortic segment are critical measures to lower mortality rates from sudden cardiac death among patients and their relatives [1, 2, 9]. In our experience, almost all pa-

в най-честия случай пациентите с аортопатия попадат в специализирана кардиологична клиника или клиника за интензивно лечение в спешен порядък поради внезапно настъпила остра ретростернална болка. Доказването на аортопатия при тях се основава преди всичко на данни от образна диагностика (ехокардиография, компютърна томография, аортография). Когато при поставяне на диагнозата за първи път пациентът е сравнително млад (около и под 50 г.) и има позитивна фамилна анамнеза за аортопатия или внезапна сърдечна смърт, клиницистите предполагат НТАБ, като най-честата водеща диференциална диагноза е синдром на Марфан. В съгласие с литературните данни [1, 2] нашият опит от последната година показва, че в повечето случаи НТАБ се проявява като несиндромна форма.

В тази статия представяме обобщени данни за пациентите с несиндромна форма на НТАБ, получили медико-генетична консултация през изминалата година в нашата практика, с цел да повишим осведомеността за това животозастрашаващо състояние. **Целта** е да насочим вниманието на специалистите, че според съвременните насоки при предположение за наличие на НТАБ, дори тя да не е доказана молекулярно-генетично, препоръките за проследяване и профилактика трябва да се разширят и да обхванат не само пациента, но и неговите родственици от първа и втора степен.

Клинични случаи

Лична и фамилна анамнеза

В таблица 1 са представени обобщени данни за пет пациенти, насочени през изминалата година за медикогенетична консултация от клиницисти кардиолози по повод съмнение за наследствена форма на торакална аортна болест (НТАБ).

Всички пациенти са приети по спешност във връзка с ретростернална опресия и болка в прекордиалната област, задух и/или обща слабост. Всички пациенти са от мъжки пол. Възрастта при първоначално поставяне на диагнозата аортопатия (I712 Остър аортен синдром) е между 33 и 55 години. При един пациент е установена дилатация на възходящата аорта, при двама – дисекация на аортата тип A по Stanford (от тях за единия е уточнено, че се касае за De Bakey тип I), при

tients with aortopathy are being recognized only after they are admitted to an emergency unit or cardiology due to severe, acute retrosternal pain. The clinical diagnosis of aortopathy is confirmed by imaging, e.g. echocardiography, computed tomography, aortography. A young age of onset (before or around 50 years of age) and a positive family history of aortopathy or sudden cardiac death are suggestive findings for the physicist for a HTAD, with Marfan syndrome being the most common differential diagnosis. In agreement with the literature [1, 2] our experience over the last year has shown that the most common form of HTAD is the non-syndromic form.

In this article, we summarize the clinical findings of patients with suspected non-syndromic HTAD in our hospital in the past year and referred to genetic counselling. Our **aim** is to raise awareness of this life-threatening condition and current guidelines, which recommend follow-up and surveillance for all patients with clinically suspected HTAD, as well for all their first- and second-degree relatives.

Clinical cases

Personal and family history

Table 1 summarizes the clinical findings in five patients referred to genetic counseling in the past year due to suspected hereditary thoracic aortic disease (HTAD).

All patients were admitted to the emergency unit because of acute retrosternal oppression and precordial pain, shortness of breath and/or fatigue. All patients were male. Their age at initial diagnosis of aortopathy (I712 Acute aortic syndrome, ICD-10) was between 33 and 55 years. One patient had dilatation of the ascending aorta, two patients had Stanford type A aortic dissection (one of whom was specified as De Bakey type I), one had aneurysm

един пациент е установена аневризма на възходяща аорта и аортна дисекация тип II по De Bakey, а при друг – дисекация на аортата тип Stanford B (DeBakey III). Двама от пациентите са със съпътстващо заболяване – хронична застойна сърдечна недостатъчност (II ФК по NYHA) и двама – с артериална хипертония III ст., като единият от тях има и двете заболявания. Един от пациентите почина малко след провеждане на генетичната консултация от "внезапна сърдечна смърт".

Нито един от пациентите не показа белези за системно засягане на съединителната тъкан, като не бяха наблюдавани значителни скелетни изменения, не се установи лицев дизморфизъм и системната оценка при всички пациенти беше далеч под граничната стойност от 7 единици [10, 11] – по един пациент има съответно 1, 2 или 3 точки, а двама – 0 точки. За нито един пациент не се установиха данни за луксация на очната леща или друга специфична за съединителнотъканно заболяване офталмологична симптоматика. При трима от пациентите се констатира оклонение в стойността на Z-score ≥ 2, но при другите двама, които са без отклонение, вече е проведено протезиране и не са налични данни за размера на диаметъра при синуса на Валсалва преди оперативната намеса.

Позитивна фамилна анамнеза за аортопатия има при двама от пациентите, а при още един – силно вероятно майката е починала от релевантен остър инцидент, но липсва документация.

Обсъждане

Торакалната аортна болест (ТАБ), или аортопатия, е сборно понятие, включващо патологични изменения, които засягат стената на гръдната част на аортата и се изразяват в аортна дилатация, аневризма, дисекация или руптура, като тук не се включват атеросклеротични изменения [1, 2]. Дилатацията и аневризмата на торакалната аорта остават безсимптомни за дълго време и представляват рисков фактор за възникване на животозастрашаващи остри усложнения като дисекация и руптура. В зависимост от ангажираната част на гръдната аорта – възходяща (асцендентна), низходяща (десцендентна) или и двете, аортопатиите се класи-

of the ascending aorta and De Bakey type II aortic dissection, and one had Stanford type B aortic dissection (DeBakey III). Two of the patients had a comorbid condition, chronic congestive heart failure (NYHA class II) and two had stage III hypertension, one of them having both conditions. One patient died of a “sudden cardiac death” shortly after the genetic counseling.

None of the patients showed signs of systemic connective tissue involvement, nor had significant skeletal alterations or facial dysmorphism; the systemic score of all patients was well below the cutoff value of 7 points [10, 11]: two patients had 0 points; one had 1, one had 2, and one had 3 points. No signs of ectopia lentis or other connective tissue associated ophthalmopathies were identified.

Three patients had abnormal Z-scores greater than 2; however, the rest of the patients (two) had already had aortic root replacement and no information on the Valsalva sinus size prior to operation was available.

A positive family history of aortopathy was found for two of the patients, and a sudden cardiac death of the mother was suspected in a third one.

Discussion

Thoracic aortic disease (TAD) or aortopathy is a collective term involving various pathological alterations of the wall of the thoracic part of the aorta besides atherosclerotic alterations; it includes the aortic dilatation, aneurysm, dissection, and rupture [1, 2]. The thoracic aortic dilatation and aneurysm remain generally asymptomatic for a long time but are a considerable risk factor for life-threatening acute complications such as dissection and rupture. Depending on the part of the thoracic aorta involved – the ascending, the descending or both, aortopathies are being classified according to two systems – the DeBakey

Таблица 1. Обобщени данни от личната и фамилна анамнеза на пациентите с предполагаема НТАБ, получили медико-генетична консултация през последната година

Пациент	АО1 (г.) Актуална възраст (г.)	Пол	Водеща диагноза и лечение	Други диагнози	Фамилна анамнеза	Лицев дизморфизъм	Системна оценка	Z-score, Валсалва D	Очи	Инструментални изследвания
I	44 49	M	I71.2 Остър аортен синдром. Начална ектазия на асцендентната аорта. Дилатация на дясно предсърдие и аорта асценденс	–	– Брат – ВСП, на 37 г. Ао клапно протезиране. † 47 г. – Ао дисекация. – Баща † 63 г. ОМИ – Майка ХБН † 53 г.	Не	1 т. = торакална асиметрия	2,27 4,13 cm	Не	ЕКГ: б.о. ЕхоКГ: Валсалва > 4 cm. КТа: няма данни за аортна дисекация. Установена е начална ектазия на асцендентната аорта. Аортография: б.о.
II	33 41†	M	Състояние след протезиране на асцендентна аорта по повод дисекация тип А по Stanford, De Bakey тип I, високостепенна аортна регургитация 2013 г. Аневризми на торакална аорта, без белези за заплашваща руптура 2022 г.	Артерия лузория с Комерелов дивертикул	– Майка † 20 г. от сърдечна смърт	Не	3 т. = pectus carinatum (2) + gibbus (1)	-1,18 3,29 cm*	Миопия до 2 Dpt.	ЕКГ: б.о. ЕхоКГ: ЛКХ. St. post протезиране Ао асценденс след дисекация Станфорд А. St. post AVR с механична протеза с добра функция. Ектазия на възходяща аорта. КТа: Аневризми на торакална аорта, без белези за заплаваща руптура, Аортография: без данни за аортна дисекация.
III	55 58	M	I71.2. Остър аортен синдром. Състояние след операция по повод дисекация на аортата тип А по Stanford 2019 г.	I50.0 ХЗСН II ФК по NYHA	– Баща на 80 г. пролапс МК	Не	0 т.	6,63 5,40 cm	Пресбиопия	ЕКГ: б.о. ЕхоКГ, КТа, Аортография: St. post протезиране Ао асценденс след дисекация Станфорд А. Дилатирана аорта на ниво синуси на Валсалва. Фалшив лумен в абдоминална аорта.
IV	38 63	M	I71.2 Остър аортен синдром. Състояние след протезиране на възходяща аорта и аортна дъга с протеза Униграфт № 32 по повод аневризма на възходяща аорта и аортна дисекация тип II по De Bakey (10/1996). Лекостепенна аортна регургитация	I11.9. АХ III ст. I50.0 ХЗСН II ФК по NYHA.	– Брат - † ок. 50 г. – Ао аневризма с дисекация. – Баща †60 г. СН – Бащин чичо † на 29 г. и синът му на 40 г. от "сърце" – Бащин дядо † на 54 г. от „сърце“	Не	2 т. = pectus carinatum (2)	2,20 4,10 cm	Пресбиопия	ЕКГ и Холтер ЕКГ: б.о. ЕхоКГ: St. post протезиране Ао асценденс и дъга след дисекация DeBakey II. Дилатирани ЛП и ДП. КТа: Дилатирани лява главна белодробна артерия, трункус брахиоцефаликус и дясна субклавия в проксималния сегмент. Ексцентрична тромбоза в проксимална трета на лява обща каротидна артерия и лява артерия субклавия, без хемодинамично значими стенози. Аортография: б.о.
V	51 51	M	I71.0. Дисекация на аортата тип Stanford B (DeBakey III).	I11.9. АХ III ст. Артерия лузория	– Майка – ХБН	Не	0 т.	-1,426 3,3 cm	Пресбиопия	ЕКГ: ЛКХ. ЕхоКГ: Дилатирана аорта. Суспекция за флеп в абдоминална аорта. КТа, Аортография: дисекация на десцедентна Ао тип Stanford B (DeBakey III), интимален флеп от Ао дъга до аа. Iliacae.

1 – Age of onset, възраст при първото диагностициране. * – Няма данни за стойностите преди оперативното лечение, посочени са актуалните стойности. † – починал.

ВСП – вроден сърдечен порок. Ао – аортен. ОМИ – остър миокарден инфаркт. ХБН – хронична бъбречна недостатъчност. МК – митрална клапа. СН – сърдечна недостатъчност. ХЗСН – хронична застойна сърдечна недостатъчност. АХ - артериална хипертония. ЛКХ – левокамерна хипертрофия. ЕКГ – електрокардиограма. ЕхоКГ – ехокардиография. КТа – компютърна томография, аортография. ЛП – ляво предсърдие. ДП – дясно предсърдия.

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ
Том 6, Брой 1 • 2023

Table 1. Summary of the personal and family history of patients with suspected HTAD, referred to our genetic counselling for one year

Patient	AO1 and Current age (yr)	Gender	Principal diagnosis and treatment	Other diagnoses	Family history	Facial dysmorphism	Systematic score	Z-score, Valsalva D	Eyes	Immaging and other tests
I	44 49	M	I71.2 Acute aortic syndrome. Initial ectasia of the ascending aorta. Dilatation of right atrium and ascending aorta.	–	– Brother – CHD, 37 yrs. † 47 yrs - Ao dissection. – Father † 63. AMI – Mother CRF † 53 yrs.	No	1 pt. = thoracic asymmetry	2,27 4.13 cm	No	ECG: no pathological findings. EchoCG: Valsalva > 4 cm. CTa: no evidence of aortic dissection. Initial ectasia of the ascending aorta identified. Aortography: no pathological findings.
II	33 41†	M	Status post replacement of the ascending aorta due to Stanford type A dissection, De Bakey type I, high-grade aortic regurgitation 2013. Aneurysms of the thoracic aorta, no rupture risk 2022.	Arteria Lusoria with Kommerell's diverticulum	– Mother † 20 yrs, heart-related death	No	3 pt. = pectus carinatum (2) + gibbus (1)	-1,18 3.29 cm*	Mio-pia (2 Dpt.)	ECG: no pathological findings. EchoCG: LVH. St. post Ao ascendens dissection Stanford A. St. Post AVR with good functioning mechanical prosthesis. Ectasia of ascending aorta. CTa: thoracic aortic aneurysms, no evidence of rupture risk, Aortography: no evidence of aortic dissection.
III	55 58	M	I71.2. Acute aortic syndrome. Status post surgery for Stanford type A aortic dissection 2019.	I50.0 NYHA CCHF II FC	– Father – 80 yrs MV prolapse	No	0 pt.	6,63 5.40 cm	Presbiopie	ECG: no pathological findings. EchoCG, CTa. Ao ascendens after dissection Stanford A. Dilated aorta at Valsalva sinus. False lumen in the abdominal aorta.
IV	38 63	M	I71.2 Acute aortic syndrome. Status post prosthesis of ascending aorta and aortic arch with Unigraft prosthesis #32 for ascending aortic aneurysm and aortic dissection type II according to De Bakey (10/1996). Mild aortic regurgitation.	I11.9. AH III. I50.0 NYHA CCHF II.	– Brother – † c. 50 – Ao aneurysm with dissection. – Father †60 yrs – Father's uncle † 29 yrs and his son † 40 yrs – "heart-related" – Paternal grandfather † 54 yrs from "heart-related"	No	2 pt. = pectus carinatum (2)	2,20 4.10 cm	Presbiopie	ECG and Holter ECG: no pathological findings. EchoKG. Ao ascendens and arc after DeBakey II dissection. Dilated LA and RA. CTa: Dilated left main pulmonary artery, truncus brachiocephalicus and right subclavian artery in proximal segment. Eccentric thrombosis in proximal third of left common carotid artery and left subclavian artery, without hemodynamically significant stenosis. Aortography: no pathological findings.
V	51 51	M	I71.0. Stanford type B aortic dissection (DeBakey III).	I11.9. AH III st. Arteria Lusoria	– Mother – CRF	No	0 pt.	-1,426 3.3 cm*	Presbiopie	ECG: LVH. Dilated aorta. Suspected flap in abdominal aorta. CTa, Aortography: dissection of descending Stanford type B Ao (DeBakey III), intimal flap from Ao arch to aa. Iliacae.

1 – Age of onset, age at first diagnosis. M – Male. * – No data on values before surgery, current values are given. † – deceased.

CHD – congenital heart disease. Ao – aortic. AMI – acute myocardial infarction. CRF – chronic renal failure. MV – mitral valve. HF – heart failure. CCHF – chronic congestive heart failure. AH – arterial hypertension. LVH – left ventricular hypertrophy. ECG – electrocardiogram. EchoCG – Echocardiography. CTa – computer tomography, aortography. LA – left atrium. RA – right atrium

фицират съгласно две системи – по DeBakey и по Stanford. При засягане на възходящата и низходящата част на аортата аортопатиите се определят като тип I по DeBakey; при засягане само на възходящата аорта ТАБ се класифицира като тип II по DeBakey; при засягане само на низходящата – като тип III по DeBakey. Тип I и тип II по DeBakey се групират като тип А по класификацията на Stanford, а тип III по DeBakey – като тип В по Stanford [1, 3].

ТАБ може да бъде по-често ненаследствена и в около 20% от случаите наследствена (НТАБ), при която на фона на генетично обусловена предразположеност, допълнителни външни рискови фактори водят до развитието на аортопатия. НТАБ може да бъде синдромна и несиндромна. Несиндромната форма на НТАБ се характеризира с изолирана аортопатия. Възникваща на средна възраст около 40-45 години, без системно засягане на съединителната тъкан и фенотипна изява от страна на други органи, като в около 1/5 от случаите има и позитивна фамилна анамнеза. В някои от случаите се касае за вродена бикуспидална аортна клапа, която се отнася към несиндромната НТАБ. Идентифициране на конкретен генетичен вариант, отговорен за НТАБ е възможно в по-малко от 1/3 от несиндромните случаи [1, 2].

При синдромната форма на НТАБ освен аортна патология има и явни белези на засягане на други органи и системи поради фундаментален дефект на изграждащата съединителна тъкан. Често се наблюдава обща слабост на стената на артериалните съдове, на кожата, на стените на кухите вътрешни органи, лесно възникване на хернии, пневмоторакс. Ставите са халтави и показват свръхекстензия и свръхротация, в някои случаи има черепни и гръбначни деформации, смъкване на ходилото и др. Синдромните форми на НТАБ са значително по-редки от несиндромните. Най-честата от тях е синдромът на Марфан [1, 2].

Като цяло аневризмата на гръдната аорта и нейните акутни усложнения възникват при повечето форми на НТАБ в областта на аортния корен и на възходящата аорта (най-често са тип II по DeBakey и А по Stanford) [3]. Макар и по-редки

and the Stanford classification. If both the ascending and the descending thoracic aorta are involved, the aortopathy is categorized as DeBakey type I; if only the ascending aorta is involved – it is classified as DeBakey type II; the isolated involvement of the descending aorta is named DeBakey type III. The DeBakey types I and II comprise the Stanford type A, and DeBakey type III overlaps with the Stanford type B [1, 3].

Most TAD cases are non-hereditary, sporadic findings. Perhaps about 20% of the affected have a hereditary form of the condition (HTAD). Those patients inherit major predisposing genetic variants but have no signs or symptoms of the disease during their childhood or young adulthood. However, due to the additional deleterious effect of various environmental risk factors, they develop aortopathy with clinical onset earlier than the general population.

The HTAD can be syndromic and non-syndromic, i.e. the clinical manifestation can correspondingly involve aortopathy without or with systematic involvement. The average age of onset of the non-syndromic HTAD is 40-45 years; about 1/5 of the patients have a positive family history. Recently, the isolated congenital bicuspid aortic valve has been referred to the group of the non-syndromic HTAD. A deleterious causative genetic variant can be found in less than 1/3 of the non-syndromic cases [1, 2].

Besides the alterations of the aortic wall, the syndromic form of the HTAD is marked by an essential connective tissue defect, involving other organs and systems of the body. General weakness of the wall of various blood vessels and hollow internal organs, laxative skin, susceptibility to herniation and pneumothorax, hypermobile joints and overall skeletal deformities are commonly found. Syndromic HTADs, the most common of which is the Marfan syndrome, are found rather rarely [1, 2].

Usually, the aortic aneurysm and its acute complications in HTAD occur limited to the aor-

аневризмата и дисекацията на низходящата част на гръдната аорта също са описвани и при синдромна, и при несиндромна НТАБ [12-14]. В светлината на тези научни данни не може да се изключи развилата се при един от пациентите клинична картина с дисекация на аортата тип Stanford B (DeBakey III) да е изява на несиндромна НТАБ и поради това той също е включен в този обзор.

Известни са поне 16 гена, мутации в които са асоциирани със синдромна или с несиндромна НТАБ: ACTA2, FOXE3, LOX, MYH11, MYLK, PRKG1, COL3A1 и други колагенови гени, FBN1, SMAD3, TGFB2, TGFBR1, TGFBR2. Повечето от известните гени са свързани със синтеза на важни компоненти на стената на аортата (фибрилин, колаген, лизил оксидаза, мускулните влакна, протеин кинази) или със сигналната трансдукция. В табл. 2 са представени някои гени и тяхната честота при различни форми на НТАБ (синдромни и несиндромни).

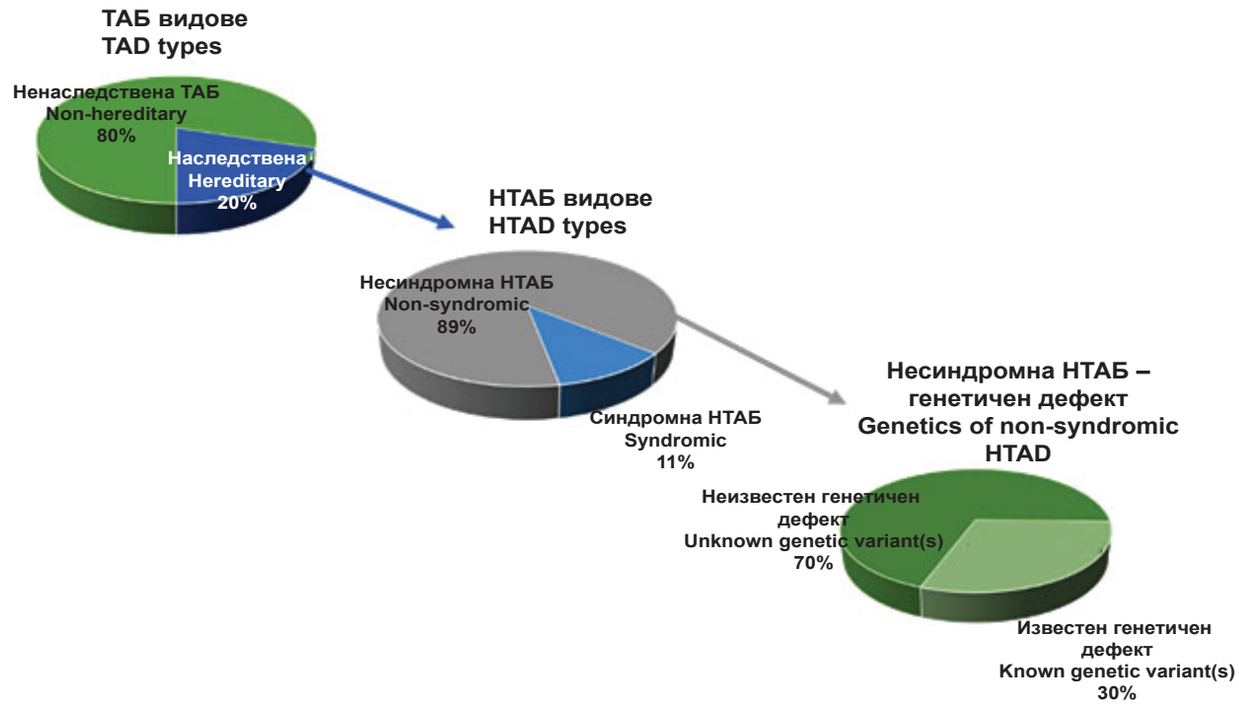
Към синдромните форми на НТАБ се отнасят:

• **Синдром на Marfan** – синдромът засяга съединително-тъканните структури в цялото тяло и се проявява освен с аортна патология (аневризма и дисекация) и недостатъчност на

tic root and the ascending part, thus being most commonly DeBakey type II and Stanford type A [3]. However, rare cases of aneurysm and dissection of the descending thoracic aorta – Stanford B or DeBakey III type, have also been described in both syndromic and non-syndromic HTAD [12-14]. To date, there are at least 16 known genes associated with syndromic and non-syndromic HTAD. Some of them are ACTA2, FOXE3, LOX, MYH11, MYLK, PRKG1, COL3A1 and other collagen genes, FBN1, SMAD3, TGFB2, TGFBR1, and TGFBR2. Most of them are responsible for the synthesis of essential aortic wall components, such as fibrillin, collagen, lysyl oxidase, muscle fibers, protein kinases, or of signal transduction factors. Some syndromic and non-syndromic HTAD associated are depicted in Table 2.

Some syndromic forms of HTAD are:

• **Marfan syndrome** – it affects the connective tissue of many organ systems of the entire body; the clinical manifestation includes aortopathy (aneurysm, dissection); mitral valve insufficiency;



Фиг. 1. Видове торакална аортна болест (ТАБ), видове наследствена торакална аортна болест (НТАБ)
Fig. 1. Types of thoracic aortic disease (TAD); types of hereditary thoracic aortic disease (HTAD)

Таблица 2. Асоциирани със синдромна и несиндромна НТАБ гени [1, 2]

Table 2. Syndromic and non-syndromic HTAD associated genes [1, 2]

Ген Gene	Несиндромна НТАБ Non-syndromic HTAD	Синдромна НТАБ Syndromic HTAD	Други симптоми при синдромна НТАБ Other syndromic HTAD symptoms	Честота на сНТАБ Frequency of sHTAD
ACTA2	Да (14% от случаите с мутация) Yes (14% of cases with mutation)	Синдром на мултисистемна гладкомускулна дисфункция Multisystem smooth muscle dysfunction syndrome	Преждевременна коронарно-съдова болест, исхемичен инсулт, болест тип Моямоя, вродени аортни дефекти и други Premature coronary artery disease, ischemic stroke, Moyamoya disease, congenital aortic valve defects	12- 21%
TGFBR2 TGFBR1 SMAD3 TGFB2 TGFB3	Възможно Възможно Да, (35% от случите с мутация) Възможно Possible Possible Yes, (35% of mutations) Possible	- Loeys-Dietz синдром - Loeys-Dietz синдром - Loeys-Dietz синдром; Синдром аневризма – остеоартрит. - Loeys-Dietz синдром - Loeys-Dietz синдром тип 5; Rienhoff синдром - Loeys-Dietz syndrome - Loeys-Dietz syndrome - Loeys-Dietz syndrome; aneurysm-osteoarthritis syndrome. - Loeys-Dietz syndrome - Loeys-Dietz syndrome type 5	Аневризма на коремната аорта, други съдови аневризми, вкл. интракраниални; раздвоена увела, цепка на небцето, краниосиностози; марфаноподобен хабитус. Abdominal aortic aneurysm, other vascular aneurysms, including intracranial; bifurcated uvula, cleft palate, craniosynostoses; Marfan-like habitus.	5 % 3 % 2 % 1 % Мн. рядко Very rarely
FBN1	Много от тях Very common	Синдром на Marfan Marfan syndrome (Marfan)	Дилатация на аортния корен, ектопия на очната леща с миопия и скелетни изменения (системна оценка ≥ 7) Aortic root dilatation, lens ectopia, myopia and skeletal deformities (systemic score ≥ 7)	3%
LOX	Да / Yes	-	Аневризма на коремната аорта и чернодробната артерия, бикуспидална аортна клапа Aneurysm of abdominal aorta and hepatic artery, bicuspid aortic valve	1,5%
FOXE3	Да / Yes	-		1,4%
MAT2A	-	-	Бикуспидална аортна клапа Bicuspid aortic valve	1%
MYH11	Да / Yes	-	Персистиращ ductus arteriosus Ductus arteriosus persistens	1%
MYLK	Да / Yes	-		1%
PRKG1	Да / Yes	-	Аневризма на коронарна артерия/дисекация и усукване Coronary artery aneurysm/dissection and torsion	1%
MFAP5	-	-	Предсърдно мъждене, пролапс на митралната клапа, усукване на артерии Atrial fibrillation, mitral valve prolapse, arterial torsion	0.25%
BGN	-	Meester-Loeys синдром / syndrome (OMIM 300989)		рядко rarely
COL3A1	Възможно Possible	Елерс-Данлос тип IV (васкуларен тип) Ehlers-Danlos type IV (vascular type)	Прозираща кожа, атипично лице, лесна наранимост на кожата и поява на синини; аортна дилатация; артериална чупливост; руптура на стената на вътрешни органи Translucent skin, atypical face, easy skin wounding and bruising; aortic dilatation; arterial fragility; internal organ wall rupture	рядко rarely
ROBO4 GATA5 NOTCH1	С бикуспидална аортна клапа With bicuspid aortic valve	-		рядко rarely
COL1A1 COL1A2	-	Osteogenesis imperfecta		
Други	Неизвестни Unknown	Неизвестни / Unknown		

митралната клапа, още и с типични мускулно-скелетни промени (висок ръст, изключително подвижни стави, гръбначни деформации, смъкване на ходилото и др.), специфичен фенотип (вид на лицето) и ектопия на очната леща. Той се дължи най-вече на мутации в гена FBN1 (за фибрилин). Това е най-честата диференциална диагноза на клиницистите при установяване на аортопатия в гръдния сегмент при млади хора и основен повод за медико-генетична консултация. Аортна дилатация се наблюдава в до около 50% от случаите, а дисекация – в до 12% на средна възраст 37 години (данните тук са за патология тип А по Stanford) [1, 4, 6, 10, 11].

• **Синдром на Loeys-Dietz** – този синдром също е съединително-тъканно заболяване, при което се установяват вродени аномалии на сърцето и големите съдове, вкл. аневризма и дисекация на аортата и на други артериални съдове; лицев дизморфизъм; засягане на очите, небцето и увулата; лесно ранима, променена кожа; костни промени (череп, гръбнак, крайници) и деформитети. С този синдром са свързани мутации в различни гени – TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3, SMAD2, SMAD3. Аортна дилатация се наблюдава при до около 20% от случаите, а дисекация – в до 16% на средна възраст 26 години [1, 4, 8, 10, 15].

• **Синдром на Елерс-Данлос съдов тип** (Ehlers-Danlos syndrome IV) е съединително-тъканно заболяване, при което кожата е прозрачна, тънка, изключително лесно ранима; при минимални травми се получават синини и охлузвания; има характерни лицеви изменения; рискът за възникване на спонтанен пневмоторакс е висок; ставите са изключително подвижни и разтегливи, възможни са ставни дислокации и деформация на ходилото, разкъсвания на мускули и сухожилия; възможни са руптури на стените на вътрешни органи; засяга се очната роговица. Силно раними са и стените на кръвоносните съдове, които по-лесно руптурират. Синдромът се свързва с мутации в гена COL3A1, като са описвани и редки случаи на мутации и в други колагенови гени (COL1A1 и COL1A2). Аортна дисекация се наблюдава в до около 6% от случаите на средна възраст 36 години [1, 4, 5, 10, 11].

musculoskeletal system abnormalities – spine, foot and pectus deformities, tall stature, hypermobile joints; a specific facial features (phenotype); ectopy (subluxation) of the eye lens. Causative for the syndrome are pathogenic variants in the FBN1 (fibrillin) gene. The Marfan syndrome is the most common referral clinical diagnosis of the cardiologists to the genetic counselor upon identifying early onset aortopathy. Aortic dilatation is found in up to 50% of the cases; aortic dissection – in up to 12% by average 37 years of age (these data apply for Stafford type A pathology) [1, 4, 6, 10, 11].

• **Loeys-Dietz syndrome** – a connective tissue disorder, characterized by congenital heart defects (CHDs) and congenital malformations of great arteries (incl. aneurysm and dissection of various arteries); dysmorphic facial features with involvement of the eyes, the palate and the uvula; easily bruised skin; skeletal abnormalities and deformities involving the skull, the spine, the extremities. Mutations in various genes – TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3, SMAD2, SMAD3 – are associated with this syndrome. Aortic dilatation is found in up to 20% of the cases and dissection in up to 16%; mean age – 26 years [1, 4, 8, 10, 15].

• **Ehlers-Danlos syndrome IV, vascular type** – a connective tissue disorder in which the skin is transparent, thin, and extremely easily damaged; bruising and contusions occur after minimal trauma; there is characteristic facial phenotype; there is a susceptibility to spontaneous pneumothorax, skeletal deformities and tendon-muscular ruptures; joints are hypermobile and easily dislocated; hollow organ and arteries wall ruptures are possible and a life-threatening complication. The syndrome is most commonly associated with COL3A1 gene mutations, and rarely – with pathogenic variants in other collagen genes (COL1A1 and COL1A2). Aortic dissection is seen in up to 6%, with average age of onset 36 years [1, 4, 5, 10, 11].

• **MASS** е подобен на синдрома на Marfan и се дължи на мутации в същия ген (FBN1), като при този синдром водещи са марфаноиден хабитус, тежка миопия, пролапс на митралната клапа, кожни стрии, скелетни деформитети и гранични стойности на размера на аортния корен [14].

• **Синдромът на Shprintzen-Goldberg** (SGS) е много рядко съединителнo-тъканно генетично заболяване (под 50 случая в света), което наред с марфаноидния хабитус и сърдечно-съдовите аномалии, се характеризира с лицев дизморфизъм, краниални синостози, неврологично засягане и интелектуален дефицит [1, 4, 15].

• **Синдром на Turner** – това е сравнително често срещана хромозомна аберация, при която липсва цялата или част от втората полова хромозома и в клетките на индивида се установява само една пълноценна Х-хромозома. Като правило в класическата форма[2] на болестта фенотипът и вторичните полови белези на индивида са на жена. Аортна дилатация се наблюдава в до около 35% от случаите, а дисекация – в до 5% на средна възраст 33 години [1, 4, 16].

• **Синдром остеогенезис имперфекта** (osteogenesis imperfecta) – синдромът се характеризира с тежки патологични фрактури на костите. Заболяването има няколко форми, които се дължат на патогенни варианти в различни гени, но най-често се установяват мутации в гените за колаген COL1A1 и COL1A2. Аортна дилатация се наблюдава при до около 30% от случаите, а дисекация – много рядко, на средна възраст 51 години [1, 4].

• **Синдром на артериалната усуканост** (arterial tortuosity syndrome – ATS), с тежка патология (удължаване и склонност към усукване) на аортата, пулмоналните и други средно големи артерии, което ги прави склонни към аневризми и стенози, с възникване на остри исхемични инциденти или дисекация. Характерна е и системна съединителнo-тъканна симптоматика, със ставна хипермобилност, разтеглива и къслива кожа, контрактури, хер-

• **MASS** is similar to Marfan syndrome and caused as well by mutations in the FBN1 gene; phenotype includes Marfan-like habitus, severe myopia, mitral valve prolapse, skin stretch marks (striae), skeletal deformities and a borderline aortic root size [14].

• **Shprintzen-Goldberg syndrome** (SGS) is a very rare connective tissue congenital disorder with less than 50 cases worldwide. Along with Marfan-like habitus and cardiovascular anomalies, it is characterized by facial dysmorphism, cranial synostoses, neurological involvement, and intellectual disability [1, 4, 15].

• **Turner syndrome** – it is a relatively common chromosomal aberration with a complete or partial X-chromosome loss. The classical[2] disease phenotype includes female secondary sex characteristics with primary infertility due to congenital agonadism. Aortic dilatation is found in about 35% and dissection in up to 5% of the cases with average age of onset 33 years [1, 4, 16].

• **Osteogenesis imperfecta syndrome** is characterized by susceptibility to severe pathological bone fractures after minor trauma. The disease has several forms and is caused by pathogenic variants in different genes, most commonly – the collagen genes COL1A1 and COL1A2. Aortic dilatation is found in up to 30% of the cases, but dissections are very rare; the mean age of onset is 51 years [1, 4].

• **Arterial tortuosity syndrome** (ATS) is characterized by a widespread elongation and tortuosity of the aorta, the pulmonary and other mid-size arteries, making them prone to aneurysms and stenosis, associated with acute ischemic events

[2]Освен пълната форма на синдром на Търнър, често срещани са мозаични форми, при които известен процент от клетките на индивида са с нормален каритип 46,XX или 46,XY, а друга част от клетките нямат пълноценна втора полова хромозома; процентът аберантни клетки определя степента на изява на фенотипа, като в редки случаи е възможен и мъжки фенотип.

[2]Besides the complete form of Turner syndrome (monosomy X), mosaic forms are also common, in which a certain percentage of the individual's cells have a normal karyotype of 46,XX or 46,XY, and another proportion of cells lack a complete second sex chromosome; the percentage of aberrant cells determines the extend of phenotype expression; rarely, a male phenotype is described.

нии и други. Заболяването е автозомно-рецесивно и се дължи на мутации в гена SLC2A10 [17].

Унаследяване

Почти всички известни форми на НТАБ (и синдромни, и несиндромни) се унаследяват по а**втозомно[3]-доминантен[4]** механизъм, т.е. дефектът е в ген, разположен върху някоя от неполовите хромозоми (автозоми) и има вероятност от 50% за предаването му в потомството, независимо от пола. При автозомно-доминантното унаследяване е достатъчно да се унаследи мутация само в едно от двете генни копия, за да се развие клинична картина на болестта. Част от засегнатите индивиди, носители на патогенна мутация, имат и един засегнат родител, също носител на мутация, но това не е задължително. В известен процент от случаите, първият засегнат член в семейството не е унаследил мутацията от своите родители, а тя е възникнала при него ***де ново***, като случайно събитие или пък е резултат от т.нар. гонаден или гонозомален мозаицизъм (наличие на различни в генетично отношение полови клетки при родителя, едни от които са в гонадите (половите органи)). Възникването на де ново мутации е много характерно за разглежданите синдроми, например при синдрома на Марфан явлението се описва в 25% от случаите, при синдрома на Ehlers-Danlos – в 50%, а при синдрома на Loeys-Dietz този процент е 75% [5, 6, 8]. Много по-рядко се наблюдават случаи на автозомно-рецесивно унаследяване. При него, наличието на едно генно копие с мутация не е достатъчно, за да се развие заболяването – необходимо е да има мутация и в двете генни копия. Всяко мутантно генно копие индивидът получава от един от своите родители, който, макар да "носи" мутация, в действителност не е болен. Тъй като и двамата родители на пробанда в този случай са носители на едно мутантно и едно нормално генно копие, рискът да се роди следващо дете в семейството, което също да унаследи и двете мутантни копия, е 25% за всяка бременност [17].

or dissections. Systemic connective-tissue symptoms are also typical: joint hypermobility, stretchy and tortuous skin, contractures, hernias, etc. The disease is inherited as an autosomal recessive trait and is associated with mutations in the SLC2A10 gene [17].

Inheritance

Most forms of HTAD (both syndromic and non-syndromic) are inherited by an **autosomal[3]–dominant[4]** manner with a 50% chance of mutation transmission in the next generation. In contrast to classical autosomal dominant traits, not all HTAD affected individuals have an affected parent. Relatively often the proband's condition is a result of a ***de novo*** occurring mutation or of a parental gonosomal mosaicism. The arising of de novo mutations is very common for the HTAD syndromes; for example, in Marfan syndrome it is estimated to cause 25%, in Ehlers-Danlos syndrome – 50% and in Loeys-Dietz syndrome – 75 % of the cases [5, 6, 8].

Autosomal recessive inheritance in HTAD is very rare. All affected individuals inherit one pathogenic variant form each of their parents, who – being carriers are personally not affected by the disease. The risk for all siblings of the proband from the same parents is 25% for each pregnancy [17].

Turner syndrome in its classic form is a non-hereditary chromosomal aberration. The condition of the affected individual results from a de novo event during gametogenesis or embryogenesis. The proband himself is usually infertile and cannot transmit the condition to next generation [16].

[3]Автозомен означава, че генът, определящ даден белег, се намира върху някоя от неполовите хромозоми (автозоми).
[4]Доминантен означава, че е достатъчно да има мутация само в едното от двете генни копия в клетката, за да има клинична изява или проява на белега.

[3]Autosomal means that the trait-defining gene is located on one of the non-sex chromosomes (autosomes).
[4]Dominant are traits for which a mutation in only one of the two gene copies is sufficient for clinical manifestation of a trait.

Синдромът на Turner в класическата му форма е хромозомна аберация, свързана с липса на първични полови органи и невъзможност за създаване на потомство. При частичните аберации на Х-хромозомата или при мозаицизъм у родителя е възможно създаване на потомство в изключително редки случаи. По принцип заболяването възниква спонтанно и не се предава в потомството [16].

Препоръки

Физикалното изследване при нито един от пробандите не позволи идентифициране на специфични белези и симптоми, които да позволяват категоризирането на заболяванията към някоя от горепосочените синдромни форми на НТАБ, но несиндромна форма не може да бъде отхвърлена. Личната анамнеза за аортна дисекация в млада възраст, както и позитивната фамилна анамнеза са достатъчна индикация за молекулярно-генетичен анализ. Тъй като не е възможно само въз основа на клиничната презентация да се определи дали болестта се дължи на генетичен дефект, и ако да – на кой от всички известни, се препоръчва изследване, което да позволява анализ на голям набор от гени. Такова изследване се основава на т.нар. технология за секвениране от следващо поколение (next generation sequencing, NGS) с мултигенен таргетен панел. Приемлива алтернатива са и цялостно екзомно или цялостно геномно секвениране. При негативен резултат изследването продължава с анализ на броя копия (делеции и дупликации) [4].

Молекулярно-генетично изследване за идентифициране на патологична мутация, която е причина за заболяването при пробанда, има освен диагностична и прогностична стойност за него (при мутации в различните гени, рискът за възникване на усложнения е различно висок и профилактиката започва от различна възраст), а също така има и важно значение за близките родственици. Правилният подход при съмнение за наследствена форма на заболяване е да се изследва първо засегнатият член на семейството – пробандът. Идентифицирането на патогенен вариант при пробанда би позволило каскаден анализ и сред другите родственици. Всички носители на патогенен вариант имат

Recommendations for the HTAD affected

The physical examination of the probands included in this summary did not confirm the presence of any systemic signs and symptoms and syndromic forms of HTAD was ruled out. However, the early age of onset of aortopathy and a positive family history in some cases are suggestive findings for non-syndromic HTAD and indicative for molecular genetic analysis. The lack of typical genotype-phenotype correlations makes it impossible to preselect the best candidate gene for testing. Therefore, the best diagnostic approach is a targeted multigene sequence and deletion-duplication analysis. Acceptable but costly alternatives are whole exome or whole genome analyses [4].

The identification of the molecular background of proband's condition has important diagnostic, prognostic and predictive value for the proband and for proband's first- and second-degree relatives. After a pathogenic genetic variant is found in the affected family member, cascade testing of further relatives coupled with genetic counseling is recommended. Knowing the exact type of gene alteration is important for estimating the relative risk for complications and average age of onset of disease manifestation. This enables personalised clinical decision-making for other mutation-carriers in the family and a psycho-emotional relieve for the non-carriers [4, 9].

Since Bulgarian patients must cover molecular genetic testing expenses with personal funds and only a few can afford it, many suspected HTAD individuals cannot undergo the necessary testing. Current guidelines recommend Cardiological follow-up of all patients with suspected HTAD and their first- and second-degree relatives, irrespective of their unknown mutational status [4].

възможност за превенция на тежки усложнения и внезапна сърдечна смърт чрез интензивно проследяване и профилактична терапия (медикаментозна, хирургична). В същото време на роднините без мутация ще бъде спестено чувството на страх от тежки усложнения и от предаване на варианта в потомството [4, 9]. Пациентите в България често нямат възможност да проведат молекулярно-генетична диагностика за ТАБ по финансови съображения. Когато се предполага фамилна форма на ТАБ, но патологичната мутация не е известна (не е търсена или не е идентифицирана), лекарят е длъжен да препоръча превантивни мерки не само за пробанда, но и за неговите роднини [4].

При пробанди със съмнение за фамилна ТАБ, се препоръчват редовни образно диагностични изследвания на сърцето и големите прилежащи съдове (ехокардиография, КАТ, ЯМР) на всеки 3 до 12 месеца, с цел проследяване на динамиката на известното заболяване. Ако няма промяна в диаметъра на аортното разширение, се продължава с ежегодни прегледи. Ако дилатацията е с над половин сантиметър (0,5 cm) за година, както и при диаметър на възходящата аорта и аортния корен над 4 cm, се препоръчва по-често (на всеки 3 месеца) образна диагностика [1, 2, 4].

Роднините от първа степен на пациенти с ТАБ (братя, сестри, родители, деца) трябва също да участват в ежегоден скрининг за заболявания на торакалната част на аортата (особено корена и асценденттната част). Препоръчва се, близките роднини на засегнат индивид при неизвестен генетичен дефект да се подлагат на ежегодни контролни прегледи с ехокардиография – при аневризма на корена на аортата при пробанда, или с компютърна аксиална томография/ядрено-магнитен резонанс (КАТ/ЯМР) – при аневризма във възходящата аорта при пробанда. Обикновено първото изменение, което се установява, е аортна дилатация, но тя не винаги е наличен и следователно самостоятелно ненадежден маркер [1, 2, 4].

Необходим е стриктен контрол на артериалното кръвно налягане при засегнатите и рисковите индивиди и своевременно медикаментозно лечение. Като първа линия на терапия при всички случаи на аневризма на торакалната аорта ACC/AHA[5] препоръчват бета-блокери [18], включително и обсъжда-

Guidelines for patients with suspected familial TAD recommend intensive cardio-vascular monitoring and dynamic follow-up by imaging studies, e.g. echocardiography, CT, and/or MRI, every 3 to 12 months. If there is no change in the diameter of the aortic dilatation, annual examinations are continued. If dilatation is more than half a centimeter (0.5 cm) per year, and the ascending aorta/aortic root diameter is greater than 4 cm, more frequent (every 3 months) imaging is recommended [1, 2, 4].

First-degree relatives of TAD patients (brothers, sisters, parents, and children) should also undergo an annual imaging screening for pathology of the thoracic aorta (especially at the root and the ascending arch). It is recommended that close relatives of an affected individual with an unknown (not found or not tested) genetic defect should undergo annual monitoring by echocardiography of the aortic root and by computer axial tomography/magnetic resonance imaging (CAT/MRI) for the ascending aortic. The first identified alteration is usually an aortic dilatation; however, as mentioned above, this trait is not always present prior major complications and therefore is unreliable independent marker [1, 2, 4].

Stringent control of arterial blood pressure in affected and at-risk individuals and timely medical treatment is highly recommended. The ACC/AHA[5] recommend beta-blockers as first-line therapy in all cases of thoracic aortic aneurysm [18] and consideration of such therapy in case of dilated only, non-aneurysm findings. Alternative angiotensin-1-receptor inhibitor therapy in case of beta-blocker intolerance is under investigation. There is solid evidence that calcium antagonists and fluoroquinolones have deleterious effect on aneurysm development, however, de-

не на започване на терапията само при дилатация, без аневризма. Все още се проучва възможността за терапия с ангитензин-1-рецепторни инхибитори при непоносимост към бета-блокери. Има данни, че калциеви антагонисти и флуорхинолонът имат патогенен ефект върху развитието на аневризми, като това зависи от подлежащия генетичен дефект. ESC/ESH[6] препоръчват стриктно поддържане на стойности на артериалното кръвно налягане под 130/80 mmHg [19]. Освен артериалната хипертония е необходимо избягване и контролиране и на други рискови фактори като хиперхолестеролемия, тютюнопушене. Трябва да се избягват контактни спортове и изометрични упражнения [1, 3, 4, 9, 18, 19].

Заключение

Несиндромната форма на наследствена ТАБ е сравнително непозната в клиничната практика диагноза. Осведомеността на лекуващите кардиолози как да разпознават белезите на заболяването има важно значение при планирането на профилактичните и превантивни мерки не само за пациентите, но и за техните близки роднини, които са индивиди с висок риск за остри сърдечносъдови инциденти.

Благодарим на пациентите за доверието и съдействието!

pending on underlying genetic defect. ESC/ESH[6] recommend strict maintenance of arterial blood pressure values below 130/80 mmHg [19]. Apart from arterial hypertension, prevention and control of other risk factors such as hypercholesterolemia, tobacco consume and others is highly recommended as well. Contact sports and isometric exercises should be avoided [1, 3, 4, 9, 18, 19].

Conclusion

The non-syndromic form of hereditary TAD is a relatively unknown and under-recognized clinical diagnosis. Awareness of referral cardiologists on recognizing the condition is essential for surveillance, follow-up and clinical decision-making for both the affected index patients and for their first- and second-degree relatives, who might as well be at risk for acute cardiovascular events.

We acknowledge the patients and their families!

Библиография // References

1. Fletcher AJ, Syed MBJ, Aitman TJ, et al. Inherited Thoracic Aortic Disease: New Insights and Translational Targets. Circulation, 2020, 141(19):1570-1587.
2. Milewicz DM, Regalado E. Heritable Thoracic Aortic Disease Overview in GeneReviews((R)), M. P. Adam et al., Eds. Seattle (WA), 1993.
3. Isselbacher EM et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation, 2022146(24):e334-e482.
4. Roman MJ, De Backer J. Hereditary thoracic aortic disease: How to save lives. J Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 163(1):39-45.

[5]ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association – Американски колеж по кардиология и американска кардиологична асоциация
[6]ESC = European Society of Cardiology; ESH = European Society of Hypertension – Европейско кардиологично дружество и европейско дружество по хипертония

[5]ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association
[6]ESC = European Society of Cardiology; ESH = European Society of Hypertension

5. Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. in GeneReviews((R)), M. P. Adam et al., Eds. Seattle (WA), 1993.
6. Dietz H. "FBN1-Related Marfan Syndrome," in GeneReviews((R)), M. P. Adam et al., Eds. Seattle (WA), 1993.
7. Greally M. T. "Shprintzen-Goldberg Syndrome," in GeneReviews((R)), M. P. Adam et al., Eds. Seattle (WA), 1993.
8. Loeys B. L, Dietz H. C. "Loeys-Dietz Syndrome," in GeneReviews((R)), M. P. Adam et al., Eds. Seattle (WA), 1993.
9. Poninska J. K. et al. "Good performance of the criteria of American College of Medical Genetics and Genomics/ Association for Molecular Pathology in prediction of pathogenicity of genetic variants causing thoracic aortic aneurysms and dissections," J Transl Med, 2022,20(1), 42.
10. Foundation T. M. The Marfan Foundation: A Diagnostic Tool for Healthcare Professionals [Online] Available: https://marfan.org/dx/
11. Loeys B. L. et al. "The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome," J Med Genet, 2010, 47(7), 476-85.
12. Hagerty T., Geraghty P., Braverman A. C. "Abdominal Aortic Aneurysm in Marfan Syndrome," Ann Vasc Surg, 2017, 40, 294 e1-294 e6.
13. Mimoun L. et al. "Dissection in Marfan syndrome: the importance of the descending aorta," Eur Heart J, 2011, 32(4), 443-9.
14. Tran-Fadulu V. et al. "Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: three families with early-onset ascending and descending aortic dissections in women," Am J Med Genet A, 2006, 140(11), 1196-202.
15. Almpani K. et al. "Loeys-Dietz and Shprintzen-Goldberg syndromes: analysis of TGF-beta-opathies with craniofacial manifestations using an innovative multimodality method," J Med Genet, 2022, 59(10), 938-946.
16. Kesler S. R. "Turner syndrome," Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2007, 16(3), 709-22I.
17. Callewaert B., De Paepe A., Coucke P. "Arterial Tortuosity Syndrome," in GeneReviews((R)), M. P. Adam et al., Eds. Seattle (WA), 1993.
18. Whelton P. K. et al. "2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines," Hypertension, vol. 71, no. 6, pp. 1269-1324, Jun 2018.
19. Williams B. et al. "2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension," Eur Heart J, 2018, 39(33), 3021-3104.

Адрес за кореспонденция:
д-р Елица Бечева-Крайчир, дм
доктор по генетика
МБАЛ „Сърце и мозък"
ул. Пиер Кюри № 2
5800 Плевен
тел: +359 2 960 37 20
e-mail: e.betcheva.pn@heartandbrain.bg

Contact Information:
Dr. Elitsa Becheva-Krajchir, PhD
Doctor of Genetics
„Heart and Brain" Medical Center
2 Pierre Curie Street
5800 Pleven
тел: +359 2 960 37 20
e-mail: e.betcheva.pn@heartandbrain.bg

„ЯЙЦЕТО ИЛИ КОКОШКАТА“ – ТАХИКАРДИОМИОПАТИЯ ИЛИ КАРДИОМИОПАТИЯ С ТАХИКАРДИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

М. Христов[1], Д. Якова-Христова[2], В. Христов[1]

[1]СБАЛ по кардиология – Плевен
[2]МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Продължителните и рецидивиращите надкамерни тахикардии, както и честите камерните екстрасистоли, бедрените блокове, камерното пейсиране, могат да станат причина за развитие на миокардна дисфункция, провокираща дилатативна кардиомиопатия. Пациентите търсят помощ едва при наличие на клинични симптоми, въпреки че аритмията може да е персистирала месеци или години преди изявата им. Диагностичният процес често е предизвикателство поради липсата на ретроспективни данни за пациента и неясните критерии за поставяне на диагнозата тахикардно-индуцирана кардиомиопатия. Навременното разпознаване, задълбоченият й анализ и лечение могат да доведат до частично или пълно обратно развитие. Поради тези факти ние избрахме да представим клиничен случай на пациент с постигане на пълно възстановяване на сърдечната функция след животозастрашаваща кардиомиопатия, настъпила в резултат на предсърдно трептене.

Ключови думи: тахикардно-индуцирана кардиомиопатия, предсърдно трептене, застойна сърдечна недостатъчност, обратно развитие

„THE EGG OR THE HEN“ – TACHYCARDIOMYOPATHY OR CARDIOMYOPATHY WITH TACHYCARDIA – A CLINICAL CASE

M. Hristov[1], D. Yakova-Hristova[2], V. Hristov[1]

[1]SBAL in Cardiology – Pleven
[2]„Heart and Brain“ Center of Clinical Excellence – Pleven

Abstract. Prolonged and recurrent supraventricular tachycardias, as well as frequent ventricular extrasystoles, bundle branch blocks, ventricular pacing, can cause the development of myocardial dysfunction, provoking dilated cardiomyopathy. Patients seek help only when clinical symptoms are present, although the arrhythmia may have persisted for months or years before their appearance. The diagnostic process is often challenging due to the lack of retrospective patient data and unclear criteria for making the diagnosis of tachycardia-induced cardiomyopathy. Timely recognition, thorough analysis and treatment can lead to partial or complete reversal of development. Due to these facts, we selected a clinical case of a patient with full recovery of cardiac function after life-threatening cardiomyopathy resulting from atrial fibrillation.

Key words: tachycardia-induced cardiomyopathy, atrial fibrillation, congestive heart failure, reversal

Въведение

Клинична изява на тахикардно-индуцираната кардиомиопатия (ТИК) е развитието на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), настъпваща в резултат на увеличаване на предсърдна-

Introduction

The clinical presentation of tachycardia-induced cardiomyopathy (TIC) is congestive heart failure (CHF), occurring as a result of an increase in atrial or ventricular rate [2, 3]. Patients seek help

та или камерната честота [2, 3]. Пациентите търсят помощ едва при наличие на клинични симптоми, въпреки че аритмията може да е персистирала месеци или години преди изявата им [1]. Първият модел на бивентрикуларна дисфункция в експериментални условия е представен през 60-те години на XX век от Уипъл и съавт. В днешно време ЗСН, заедно с диабета и предсърдното мъждене, биха могли да се приемат за трите сърдечно-съдови епидемии на нашето хилядолетие. Поради това ранното диагностициране и лечение на обратимите причини за ЗСН са от съществено значение. Предвид бързата прогресия, трудното повлияване на ЗСН при ТИК и съответно необходимостта от своевременно разпознаване и терапевтична намеса, избрахме да представим клиничен случай на пациент с високочестотно предсърдно трептене (ПТ), довело до възникването на кардиомиопатия (КМП).

Клиничен случай

57-годишен пациент постъпва за първи път в кардиологично отделение по повод на оплаквания от задух с давност от 3-4 седмици, първоначално при обичайни физически усилия, до постепенна прогресия и в покой през последните два дни. Забелязал е отоци по долни крайници, в началото около глезените, а впоследствие и по подбедриците, както и подуване на корема със същата давност. Три дни преди хоспитализацията е посетил амбулаторен кардиолог, който му назначава лекарствена терапия с бизопролол 10 mg и 0,25 mg дигоксин.

Не съобщава за значима медицинска история, вредности или фамилна обремененост. Обективното му състояние при постъпването показа увредено общо състояние, с диспнея в покой, дихателна честота (ДЧ) – 19-20/min, ортопноично положение в леглото, бледа кожа, с иктер, данни за шиен венозен застой – 6-10 cm над ключиците. Установиха се везикуларно дишане, с дребни влажни хрипове в белодробните основи, тахиритмична сърдечна дейност, сърдечна честота – 130 уд./min, приглушени сърдечни тонове, артериално налягане (АН) – 100/70 mm Hg. Коремът бе напрегнат, с перкуторни данни за асцит,

only when clinical symptoms are present, although the arrhythmia may have persisted for months or years before their appearance [1]. The first model of biventricular dysfunction in experimental conditions was presented in the 1960s by Whipple et al. Nowadays, HF, along with diabetes and atrial fibrillation, could be considered the three cardiovascular epidemics of our millennium. Therefore, early diagnosis and treatment of reversible causes of CHF are essential. Given the rapid progression, the difficult treatment of HF in TIC and, accordingly, the need for timely recognition and therapeutic intervention, we chose to present to you a clinical case of a patient with high-frequency atrial flutter (AF), which led to the occurrence of cardiomyopathy (CM).

A clinical case

A 57-year-old patient presented for the first time to the cardiology department with complaints of dyspnea of three to four weeks' duration, initially with usual physical exertion, until gradual progression and at rest over the last two days. He noticed swellings on the lower extremities, at first around the ankles and later on the lower legs, as well as abdominal swelling of the same age. 3 days before hospitalization, he visited an outpatient cardiologist, who prescribed bisoprolol 10 mg and digoxin 0.25 mg.

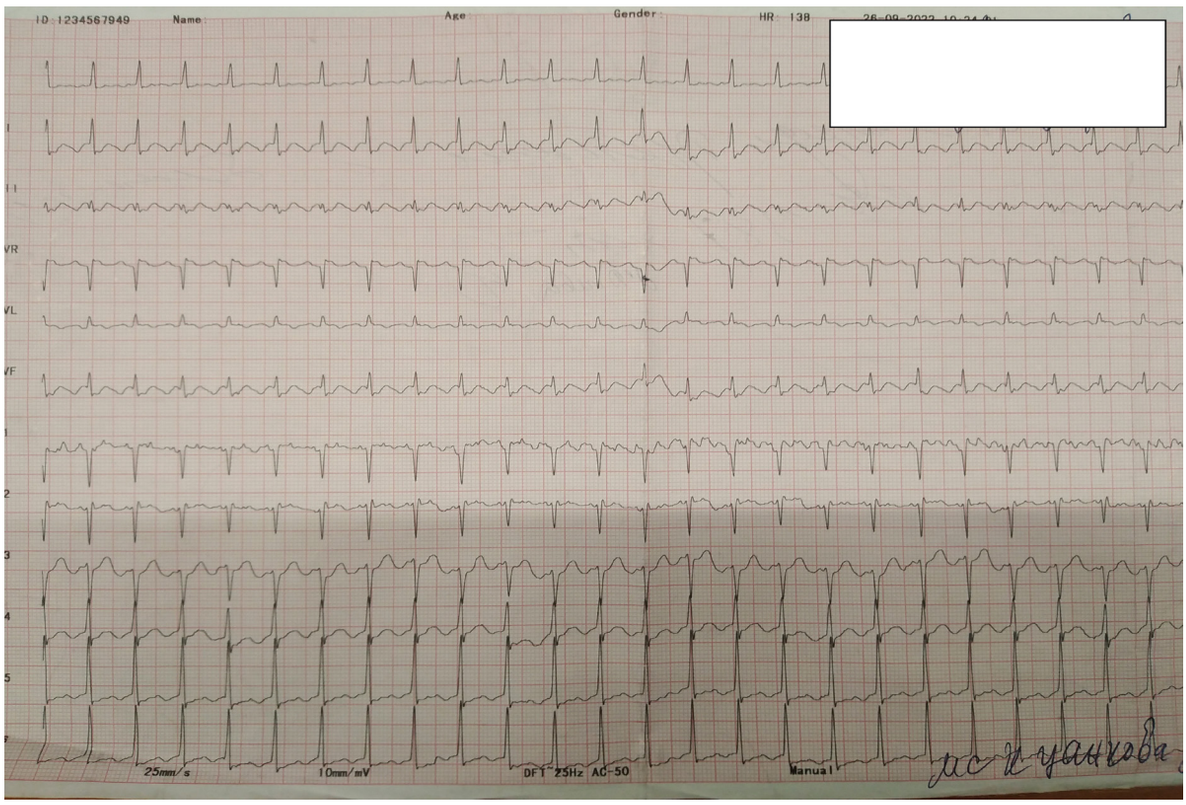
He reported no significant medical history, adverse events, or family history. The objective condition on admission showed a damaged general condition, with dyspnea at rest, respiratory rate – 19-20/min, orthopneic position in bed, pale skin, with jaundice, evidence of cervical venous stasis – 6-10 cm above the collarbones. Vesicular breathing, with small moist rales in the lung bases, tachyrhythmic heart activity, heart rate – 130/min, muffled heart sounds, arterial pressure (BP) – 100/70 mmHg were found. The abdomen was tense, with percussion data for ascites,

черен дроб – на 3-4 см под ребрена дъга. Наблюдаваха се отоци по подбедриците, при запазени пулсации на периферните артерии.

Направената електрокардиограма (ЕКГ) показа типично ПТ с блок 2:1, с отрицателни F-вълни във II, III, aVF и положителни във V1 (фиг. 1).

liver – 3-4 cm below the costal arch. Swellings were observed on the lower legs, with preserved pulsations of the peripheral arteries.

An electrocardiogram (ECG) performed showed a typical AF with 2:1 block, with negative F-waves in II, III, aVF and positive in V1 (Figure 1).



Фиг. 1. 12-канално ЕКГ на пациента с типично предсърдно трептене с блок 2:1

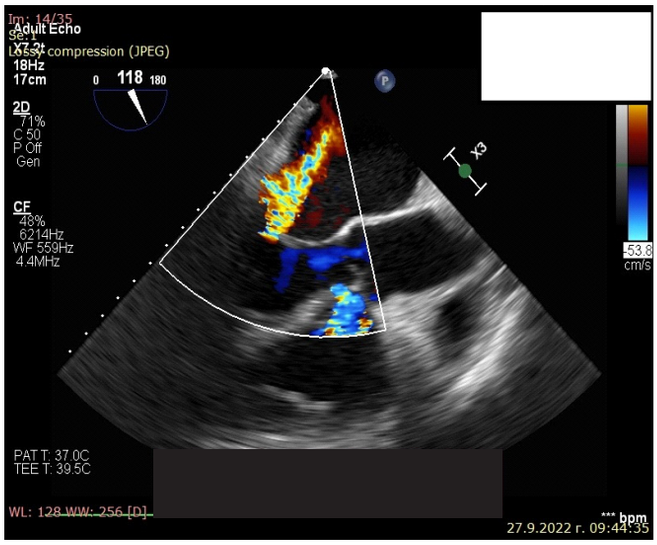
Fig. 1. 12-lead ECG of the patient with typical atrial flutter with 2:1 block

На следващ етап се осъществи ехокардиография (трансторакална и трансезофагеална) със следните данни: лява камера (ЛК) – дилатирана и ремоделирана, с нарушена кинетика и тежка систолна дисфункция, теледиастолен/телесистолен размер (ТДР/ТСР) – 55/43 mm, теледиастолен/телесистолен обем (ТДО/ТСО) – 160/88 ml, фракция на изтласкване (ФИ) по Симпсън – 28%, междукамерна преграда (МКП) – 11 mm, задна стена на лява камера (ЗСЛК) – 11 mm, умерена митрална, високостепенна трикуспидална регургитации, пулмонална хипертония в покой (средно налягане в белодробната артерия (СНБА) – 55 mm

At the next stage, echocardiography (transthoracic and transesophageal) was performed with the following data: left ventricle (LV) – dilated and remodeled, with impaired kinetics and severe systolic dysfunction, end-diastolic/end-systolic size (EDD/ESD) – 55/43 mm, end-diastolic/ end-systolic volume (EDV/ESV) – 160/88 ml, ejection fraction (EF) – 28%, interventricular septum (IVS) – 11 mm, left ventricular posterior wall (LVPW) – 11 mm, moderate mitral, high-grade tricuspid regurgitation, pulmonary hypertension at rest (mean pulmonary artery pressure – 55 mmHg),

Hg), дилатирани предсърдия, дилатирани десни сърдечни кухини, намалена систолна функция на дясна камера (ДК), левопредсърно (ЛП) ухо – дилатирано, спонтанен ехоконтраст (СЕК) 2 степен, V max – 24 cm/s. (фиг. 2).

dilated atria, dilated right heart cavities, reduced systolic function of the right ventricle (RV), left atrial (LA) appendage – dilated, spontaneous echocontrast 2 degree, V max – 24 cm/s (Figure 2).



Фиг. 2. Трансезофагеална ехокардиография с данни за умерена митрална регургитация

Fig. 2. Transesophageal echocardiography with evidence of moderate mitral regurgitation

От лабораторните изследвания се наблюдават: ASAT – 38.5 U/L, ALAT – 35.5 U/L, хемоглобин – 150 g/L, креатинин – 96 umol/L, INR – 1.54, тироид-стимулиращ хормон (ТСХ) – в норма.

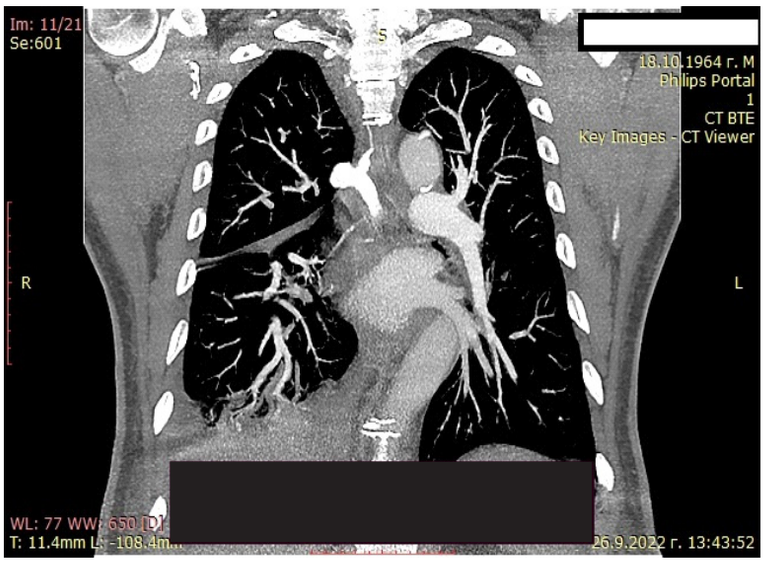
От получените първоначални данни се заключи, че става въпрос за пациент с картината на тотална сърдечна недостатъчност на фона на предсърдно трептене с блок 2:1, с ехографски данни за дилатирани сърдечни кухини, тежка левокамерна систолна дисфункция, умерена митрална и високостепенна трикуспидална регургитация. На този етап се проведе консилиум, като в диференциално-диагностичен план се обсъдиха две хипотези. Едната бе за ТИК, при което терминиране на аритмията би довело до възстановяване на сърдечната функция. Другата бе за първично засягане на сърдечния мускул и/или клапния апарат, в хода на което се е развила тахикардията. При тази теза опити за възстановяване на ритъма не биха имали съществен ефект за задържането на синусовия ритъм и контрол на честотата и биха изложили пациента единствено на допълнителен риск при анестезията и кардиоверзиото. Поради ясното начало на разви-

Laboratory tests showed AST – 38.5 U/L, ALAT – 35.5 U/L, hemoglobin – 150 g/L, creatinine – 96 umol/L, INR – 1.54, thyroid-stimulating hormone (TSH) – normal.

From the initial data obtained, it was concluded that this was a patient with the picture of total heart failure on the background of atrial flutter with block 2:1, with sonographic evidence of dilated cardiac cavities, severe left ventricular systolic dysfunction, moderate mitral and high-grade tricuspid regurgitation. At this stage, a concilium was held, and two hypotheses were discussed in terms of differential diagnosis. One was for TIC, where termination of the arrhythmia would lead to recovery of cardiac function. The other one was for primary heart muscle and/or the valvular apparatus disease, in the course of which the tachycardia developed. In this thesis, attempts to restore rhythm would have no significant effect on maintaining sinus rhythm and rate control and would only expose the patient to additional risk of anesthesia and cardioversion. Because of the clear onset of development, the patient's good functional capacity, and

тие, добрия функционален капацитет на пациента и липсата на оплаквания преди това приехме за по-вероятна първата диагноза. Започната бе медикаментозна терапия с бизопролол 2 по 5 mg през устата, венозна инфузия с амиодарон (1200 mg за 24 часа) за контрол на камерния отговор, 3 по 40 mg фуроземид венозно дневно и профилактична доза антикоагулант подкожно с цел превенция на емболичните усложнения. На фона на тази терапия на втория ден настъпи постепенно влошаване на задуха в покой, без динамика на сърдечната честота – около 130 уд./min, АН – 90-95 mmHg систола. Предвид критичното влошаване на пациента, липсата на повлияване от приложената терапия и суспекцията за тромб в ЛП ухо, се проведе контрастна компютърна томография (КАТ) на бял дроб със следните резултати – десностранен плеврален излив, асцит, ЛП ухо – не се визуализира тромбоза (фиг. 3).

the absence of previous complaints, we considered the first diagnosis more likely. Medical therapy was started with bisoprolol 2 times 5 mg orally, intravenous infusion of amiodarone (1200 mg in 24 hours) to control the ventricular response, furosemide 3 times 40 mg intravenously daily and a prophylactic dose of anticoagulant subcutaneously to prevent embolic complications. Against the background of this therapy, on the second day, there was a gradual worsening of shortness of breath at rest, without dynamics of the heart rate – about 130 beats/min, BP – 90-95 mmHg systole. Given the critical deterioration of the patient, the lack of response to the applied therapy and the suspicion of a thrombus in the LA appendage, a contrast computed tomography (CT) of the lung was performed with the following results – right-sided pleural effusion, ascites, LA appendage – no thrombosis was visualized (Figure 3).



Фиг. 3. Контрастна КАТ на бели дробове

Fig. 3. Contrast-enhanced CT scan of the chest

Въпреки ехографското описание на левопредсърдното ухо, липсата на отговор на медикаментозната терапията, влошаващото се състояние и данните от контрастна КАТ на бели дробове, доведоха до вземането на решение посредством кардиологичен тим за синхронизирано електрокардиоверзио с краткотрайна венозна анестезия. При шок с 50 J бифазен прав ток пациентът възстанови синусов ритъм. В рамките на следващите пет дни

Despite the sonographic description of the left atrial appendage, the lack of response to drug therapy, the worsening condition, and the contrast-enhanced CT data led to the decision by the cardiology team for synchronized electrocardioversion with short-term intravenous anesthesia. With a 50 J biphasic direct current shock, the patient recovered sinus rhythm. Within the next five days, there was a significant improvement in the condition, with no shortness of breath at rest, including when lying down, and a

настъпи значително подобрение в състоянието, без задух в покой, включително при заемане на легнало положение, редукция на оточния синдром. Направена бе коронарна ангиография с цел оценка на коронарната анатомия и възможна исхемична генеза на КМП – без данни за значими стенози. На контролния преглед след 2 седмици пациентът бе без оплаквания, в синусов ритъм. От ехокардиографията – значително редуцирани обеми на сърдечните кухини, ФИ на ЛК – 53% (фиг. 4). На следващ етап при пациента се проведе електрофизиологично изследване и аблация на каво-трикуспидалния истмус. На последващи контролни прегледи е с пълно възстановяване на нормална помпена функция и размери на кухините.

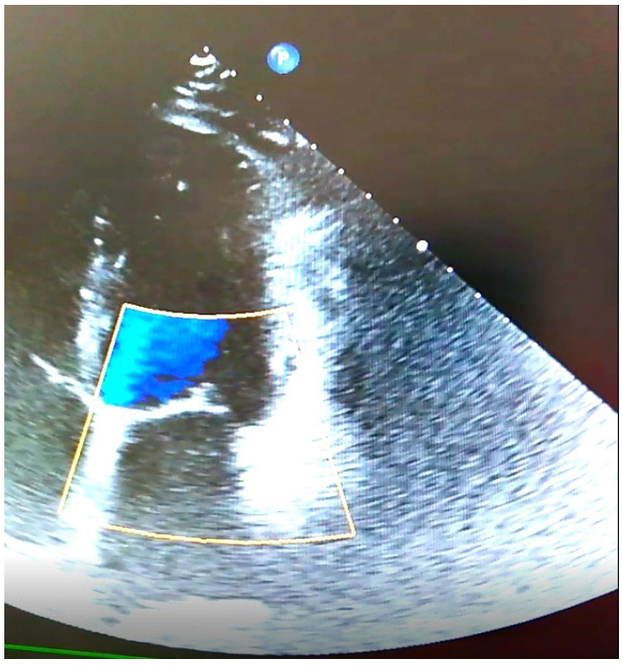
Обсъждане

ТИК се наблюдава обичайно при пациенти без структурна сърдечна увреда, но тя може допринесе и за влошаване на левокамерната функция на фона на подлежаща сърдечна увреда [4]. Настъпва при сърдечна честота над 100 уд./min, като е възможно да се развие в рамките на месеци и години. Колкото е по-

reduction in edema syndrome. Coronary angiography was performed in order to evaluate the coronary anatomy and possible ischemic genesis of CM – without evidence of significant stenoses. At the control examination after 2 weeks, the patient was without complaints, in sinus rhythm. From echocardiography – significantly reduced volumes of heart cavities, EF of LV – 53% (Figure 4). At the next stage, the patient underwent electrophysiological examination and ablation of the cavo-tricuspid isthmus. At subsequent control examinations – with full restoration of normal pump function and cavity dimensions.

Discussion

TIC is commonly seen in patients without structural heart damage, but it can also contribute to worsening left ventricular function in the setting of underlying heart disease [4]. Occurs with a heart rate above 100 beats/min and may develop over months and years. The higher the heart rate, the faster the manifestation. The underlying heart damage, the type of tachycardia,



Фиг. 4. Контролна трансторакална ехокардиография на пациента 2 седмици след възстановяване на синусовия ритъм

Fig. 4. Follow-up transthoracic echocardiography of the patient 2 weeks after restoration of sinus rhythm

висока сърдечната честота, толкова по-ускорена е проявата ѝ. Подлежащата сърдечна увреда, видът на тахикардията, възрастта на пациента и коморбидитетът са фактори, скъсяващи времето за поява на ТИК, което се оказва и недостатъчно проучено заболяване [4, 5]. Донгуа и съавт. изследват кохорта от 625 пациенти, насочени за радиофреквентна аблация поради тахиаритмия, от които 2,7% са с ТИК [6]. Налице са доказателства, че честотата на кардиомиопатии, дължащи се на предсърдно мъждене (ПМ), е между 10 и 50%, на предсърдно трептене – 25%, на камерна тахикардия – от 9 до 34% [7]. Наблюдава се по-често настъпване на ТИК в хода на суправентрикуларни тахикардии в сравнение с вентрикуларните [7, 8]. Все още остава неизвестен фактът, защо при някои пациенти настъпва ТИК в резултат на продължителна тахикардия, а други я толерират и поддържат нормална систолна функция за дълъг период от време [7, 9]. В ранната фаза на развитие на ТИК (пред първите 3 до 7 дни) се наблюдава бърза сърдечна честота, водеща до левокамерна дилатация и понижение на ЛК фракция на изтласкване. До втората седмица към описаните промени се включват и повишено белодробно капилярно налягане, системно съдово съпротивление и централно венозно налягане [10]. Предполага се, че повишеното натрупване на калций и свръхизползването на клетъчна енергия стоят в основата на механизмите за настъпване на ТИК. Всички тези процеси водят до възникване на ЗСН и до развитие на миокардно ремоделиране [11]. Въпреки че не са установени ясни диагностични критерии за ТИК, се смята, че съществено за поставянето ѝ е откриването на патологична тахиаритмия или персистираща камерна ектопия на фона на необяснима КМП. От друга страна, остава клинично предизвикателство да се изясни, дали аримията е причина или следствие на КМП [7, 11]. Гупта и съавт. предлагат по-ясни диагностични критерии за определянето на една КМП като тахикардно-индуцирана (табл. 1) [12].

the patient's age and comorbidity are factors that shorten the time to the appearance of TIC, which also happens to be an understudied disease [4, 5]. Dongua et al studied a cohort of 625 patients referred for radiofrequency ablation for tachyarrhythmia, of whom 2.7% had TIC [6]. There is evidence that the frequency of cardiomyopathies due to atrial fibrillation (AF) is between 10 and 50%, of atrial flutter – 25%, of ventricular tachycardia – from 9 to 34% [7]. TICs occur more often in the course of supraventricular tachycardias compared to ventricular ones. [7, 8] It is still unknown why some patients develop TIC as a result of prolonged tachycardia, while others tolerate it and maintain normal systolic function for a long period of time [7, 9]. In the early phase of TIC development (in the first 3 to 7 days), a rapid heart rate is observed, leading to left ventricular dilatation and a decrease in LV ejection fraction. By the second week, the described changes include increased pulmonary capillary pressure, systemic vascular resistance and central venous pressure [10]. Increased calcium accumulation and overutilization of cellular energy have been suggested to underlie the mechanisms of TIC onset. All these processes lead to the occurrence of HF and the development of myocardial remodeling [11]. Although clear diagnostic criteria for TIC have not been established, the detection of pathologic tachyarrhythmia or persistent ventricular ectopy in the setting of unexplained cardiomyopathy is believed to be essential for staging. On the other hand, it remains a clinical challenge to clarify whether the arrhythmia is a cause or a consequence of cardiomyopathy [7, 11]. Gupta and co-authors propose clearer diagnostic criteria for defining a CM as tachycardia-induced (Table 1) [12].

Таблица 1. Диагностични критерии за ТИК според Гупта и съавт. [12]

Стъпки	Клинични белези или изход от заболяването
1.	Липса на данни за неисхемична КМП като хипертрофична, алкохолна, в резултата на употреба на опиати и др.
2.	Липса на ЛК хипертрофия
3.	Релативно нормални ЛК размери като ТДР < 5.5 cm
4.	Възстановяване на ЛК функция след постигане на честотен контрол, радиофреквентна аблация или кардиоверсия в рамките на 1 и 6 месеца
5.	Бързо понижаване на ЛК фракция на изтласкване след повторна поява на тахикардията при пациенти с възстановена ЛК функция

Table 1. Diagnostic criteria for TIC according to Gupta et al [12]

Steps	Clinical signs or outcome of the disease
1.	Lack of data on non-ischemic CM such as hypertrophic, alcoholic, as a result of the use of opiates, etc.
2.	Absence of LV hypertrophy
3.	Relatively normal LV dimensions such as EDD < 5.5cm
4.	Recovery of LV function after achieving rate control, radiofrequency ablation or cardioversion within 1 and 6 months
5.	Rapid decrease in LV ejection fraction after recurrence of tachycardia in patients with restored LV function

Сърдечната образна диагностика дава ценна информация за разграничаване на ТИК от идиопатична КМП. Крайните диастолни размери и обеми са по-малки при ТИК. Освен това проследяването на натриуретичните пептиди, в частност NT-proBNP, може да спомогне в диференциалната диагноза на тези две състояния. Налице е значимо понижение на пептида след успешна електрокардиоверсия на ПМ при обратимата КМП [13]. В описания клиничен случай правят впечатление данните за обща сърдечна дилатация, но след постигане на ритъмен контрол се наблюдава възстановяване на нормалните обеми и размери.

Смята се, че ПМ е една от най-честите причини за възникване на ТИК и поведението при него ръководим спрямо Европейските препоръки. Те включват разпознаване на възможните причини за тахиаритмия, лечение на ЗСН, честотен и ритъмен контрол, превенция на емболичните усложнения [14]. Проучвания сочат, че възстановяването на синусовия ритъм играе ключова роля в лечението на ТИК, което би могло да бъде постигнато по медикаментозен път, аблация на AV възела, изолация на белодробните вени. Установено е, че при проследяване в рамките на 14 месеца посочените методи за лечение са довели до подобряване на ЛК фракция на изтласкване от 35,4% до 45,8%. [7, 15] В описания клиничен

Cardiac imaging provides valuable information for distinguishing TIC from idiopathic CHD. End-diastolic dimensions and volumes are smaller in TIC. Furthermore, monitoring of natriuretic peptides, in particular NT-proBNP, may aid in the differential diagnosis of these two conditions. There was a significant decrease in the peptide after successful electrocardioversion of AF in reversible CM [13]. In the described clinical case, the data on general cardiac dilatation are impressive, but after rhythm control is achieved, recovery of normal volumes and dimensions is observed.

It is believed that atrial fibrillation is one of the most common causes of TIC and its treatment is guided by the European recommendations. They include recognition of the possible causes of tachyarrhythmia, treatment of HF, frequency and rhythm control, prevention of embolic complications [14]. Studies indicate that the restoration of sinus rhythm plays a key role in the treatment of TIC, which could be achieved by medication, AV-node ablation, pulmonary vein isolation. It was found that at 14-month follow-up, the indicated treatment methods resulted in an improvement in LV ejection fraction from 35.4% to 45.8% [7, 15]. In the described clinical case, we assumed that it was a TIC that occurred

случай приехме, че се касае за ТИК, възникнала в резултат на високочестотно ПТ, при което поведението е като при ПМ. Поради липсата на ефект от приложената медикаментозна терапия, в условията на влошаваща се ЗСН, се предприе синхронизирана нискоенергийна кардиоверсия с прав ток (Клас I на препоръка, ниво на доказателственост – B). В представения случай решението за осъществяване на електрокардиоверзио беше изключително затруднено поради ехокардиографските данни за вероятна тромбоза в левопредсърното ухо, която бе отхвърлена от направената контрастна КАТ на бял дроб. Последващата терапия при пациента беше реализирана посредством катетърна аблация на каво-трикуспидалния истмус, която според Европейските препоръки е необходима при пациенти с персистиращо ПТ или при наличие на потисната ЛК систолна функция поради ТИК (Клас I на препоръка, ниво на доказателственост – B) [16]. Описаните ЕКГ промени за типично ПТ в избрания клиничен случай корелират с резултатите от електрофизиологичното изследване, които потвърждават, че каво-трикуспидалният истмус е част от макрориентри кръга, създаващ тази предсърдна тахиаритмия и е извършена аблацията му [17].

Прогнозата при ТИК е благоприятна, ако се постигне ритъмен или честотен контрол. Тя зависи от два фактора – честотата на самата аритмия и каква е продължителността ѝ [18]. Възрастта на пациентите също оказва ефект върху възстановяването на камерната функция. Изследвания доказват, че най-съществено подобрение се постига за 1 месец след копиране на тахиаритмията. Пълно възстановяване на камерната функция е описано за около година [7, 19]. Проучвания върху животински модели сочат, че въпреки наличието на привидно възстановяване на камерната функция, се откриват персистиращи микроструктурни промени. Поради това при изява на нова аритмия, се наблюдава по-бързо влошаване на ЛК функция [2, 20].

Ключовото в така представения от нас случай е решението за възстановяване на ритъма на фона на прогресиращо влошаващо се състояние на пациента на базата на тезата, че се касае as a result of high-frequency AF, in which the behavior is like that in atrial fibrillation. Due to the lack of effect of the applied drug therapy, in the conditions of worsening HF, synchronized low-energy direct current cardioversion was undertaken. (Class I of recommendation, level of evidence – B). In the presented case, the decision to perform electrocardioversion was extremely difficult due to the echocardiographic data of probable thrombosis in the left atrial appendage, which was rejected by the performed contrast-enhanced chest CT scan. Subsequent therapy in the patient was performed by means of catheter ablation of the cavo-tricuspid isthmus, which according to European recommendations is necessary in patients with persistent AF or in the presence of suppressed LV systolic function due to TIC. (Class I of recommendation, level of evidence – B) [16]. The described ECG-changes for a typical AF in the selected clinical case correlate with the results of the electrophysiological study, which confirm that the cavo-tricuspid isthmus is part of the macroenteric circuit creating this atrial tachyarrhythmia and its ablation was performed [17].

The prognosis for TIC is favorable if rhythm or rate control is achieved. It depends on two factors – the frequency of the arrhythmia itself and its duration [18]. The age of the patients also has an effect on the recovery of ventricular function. Research shows that the most significant improvement is achieved within 1 month after terminating the tachyarrhythmia. Full recovery of ventricular function has been described in about a year [7, 19]. Studies in animal models indicate that despite apparent recovery of ventricular function, persistent microstructural changes are found. Therefore, when a new arrhythmia appears, a faster deterioration of LV function is observed [2, 20].

The key in the case presented by us is the decision to restore the rhythm against the background of a progressively worsening condition of the patient

сае за ТИК, което се явява етиологично лечение. Благоприятният ход на развитие и пълното възстановяване на пациента впоследствие потвърждават коректността на взетото решение. Приемането на противната хипотеза – за първична КМП и забавянето на терапия за контрол на ритъма, биха били с потенциално фатални последици.

Изводи

ТИК е дилатативна кардиомиопатия, която търпи частично или пълно обратно развитие. Навременното ѝ диагностициране и лечение биха довели до предотвратявана на сериозни усложнения за пациентите, включително и внезапна сърдечна смърт. Лекарят винаги остава със съмнението – коя е първопричината – дали аритмията, или подлежаща КМП. Критериите за ТИК все още не са обобщени и са налице недостатъчно рандомизирани проучвания в тази област. Това налага и по-задълбочени изследвания при бъдещо проследяване на пациентите с ТИК.

based on the thesis that it is TIC, which is an etiological treatment. The favorable course of development and the complete recovery of the patient subsequently confirm the correctness of the decision made. Accepting the opposite hypothesis of primary CM and delaying rhythm control therapy would have potentially fatal consequences.

Conclusions

TIC is a dilated cardiomyopathy that undergoes partial or complete reversal. Timely diagnosis and treatment would prevent serious complications for patients, including sudden cardiac death. The doctor is always left with the doubt – which is the root cause – whether the arrhythmia or an underlying CM. The criteria for TIC are not yet generalised, and there are insufficient randomized trials in this area. This calls for more in-depth research in the future follow-up of patients with TIC.

Библиография // References

1. Simantirakis EN, Koutalas EP, Vardas P. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: the riddle of the chicken and the egg still unanswered? Europace, 2012 Apr; 14(4):466-73.
2. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2328–2344.
3. Do Young K., Sung Hea K., Kyu-Hyung R., Tachycardia induced Cardiomyopathy, Korean Circ J. 2019 Sep; 49(9): 808-817.
4. Perez-Silva A. , Merino J. L., Tachycardia-induced cardiomyopathy, -Journal of the ESC Council for Cardiology Practice, Vol. 7, N° 16 - 13 Jan 2009
5. Quiniou G, Chevalier JM, Barbou F, Bire F, Clementy J. Tachycardia-induced cardiomyopathy, unusual and reversible cause of left ventricular dysfunction: Report of 9 cases. Ann Cardiol Angeiol 2000; 49(5):301-308.
6. Donghua Z, Jian P, Zhongbo X, et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with congestive heart failure secondary to tachycardia. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2013, 36: 27-32.
7. Albakri A. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management method. Integr Mol Med, 2018. Volume 5(1): 1-13
8. Perez-Silva A, Merino JL. Tachycardia-induced cardiomyopathy: An article from the E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice. European Society of Cardiology. 2009.
9. Mohamed HA. Tachycardia-induced cardiomyopathy (Tachycardiomyopathy). Libyan Journal of Medicine. 2007, 2: 26-29.

10. Tomita M, Spinale FG, Crawford FA, Zile MR. Changes in left ventricular volume, mass, and function during the development and regression of supraventricular tachycardia-induced cardiomyopathy. Disparity between recovery of systolic versus diastolic function. Circulation. 1991 83: 635-644.
11. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, Spinale FG, Lakkireddy D, et al. (2015) Arrhythmia-induced cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management. J Am Coll Cardiol 66: 1714-1728
12. Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. International Journal of Cardiology. 2014. 172:40-46.
13. Martin, C. A., Lambiase, P. D. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. Heart, 2017, 103(19), 1543–1552.
14. Theresa A. McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2021) 42, 3599–3726.
15. Lishmanov A, Chockalingam P, Senthilkumar A, Chockalingam A. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy: Evaluation and Therapeutic Options. Congestive Heart Failure, 2010, 16: 122-126.
16. Brugada J., Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). European Heart Journal, Volume 41, Issue 5, 1 February 2020, Pages 655–720.
17. Балабански Т. Клинична електрофизиология и лечение на сърдечните аритмии. 2016, София, Просвета, 73
18. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. Pacing and Clinical Electrophysiology. 1996, 19: 95-106.
19. Ellis ER, Josephson ME. What about tachycardia-induced cardiomyopathy? Arrhythm Electrophysiol Rev. 2013;2:82–90.
20. Dandamudi G, Rampurwala AY, Mahenthiran J, Miller JM, Das MK. Persistent left ventricular dilatation in tachycardia-induced cardiomyopathy patients after appropriate treatment and normalization of ejection fraction. Heart Rhythm. 2008;5:1111–1114.

Адрес за кореспонденция:
д-р Диляна Якова-Христова
e-mail: dilyana_yakova@abv.bg

Contact Information:
Dilyana Yakova-Hristova, MD
e-mail: dilyana_yakova@abv.bg

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 редколегията.

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 описаните 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 думи в основния текст	Брой думи в резюмето	Брой референции
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 думи. 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 думи за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи 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 (volumen), 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. Местоиздаване (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. Местоиздаване (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 фамилиите, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише „и др.“ (за латиница – „et al.“). Настойчиво 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 is 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, papers (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