

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 7, Број 1, 2024

- Кардиоонкология в реалната практика: факти и предизвикателства в лечението на метастатичен белодробен карцином
- Спинален инсулт при пациентка с предшестваща транспедикулярна винтова стабилизация по повод компресионна фрактура на торакален прешлен
- Обратно развитие на пейсмейкър-индуцирана кардиомиопатия след стимулация на проводната система – стимулация на ляво бедро
- EDTA зависима псевдотромбоцитопения при пациент, насочен за клапно протезиране – клиничен случай от лабораторната практика
- Рядък клиничен случай на ангина на Принцметал, усложнена с пълен AV блок и камерно мъждене

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 7, Number 1, 2024

- Cardio-oncology in real practice: facts and challenges in the treatment of metastatic lung cancer
- Spinal stroke in a patient with prior transpedicular screw stabilization for a compression fracture of a thoracic vertebra
- Reversal of pacemaker-induced cardiomyopathy after conduction system pacing – left bundle stimulation
- A case of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient referred to surgical valve replacement
- A rare clinical case of Prinzmetal's angina complicated with complete AV block and ventricular fibrillation



КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 7, Број 1 • 2024

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор

Проф. Тони Веков

Заместник-главен редактор

Проф. г-р Яна Симова

Научни секретари

Д-р Мартин Христов

Д-р Денис Николов

Членове

Проф. г-р Пламен Божинов (България)

Проф. г-р Николай Райнов (България)

Проф. г-р Петр Видимски (Чехия)

Проф. г-р Жан-Пиер Басан (Франция)

Проф. г-р Франческо Бедони (Италия)

Проф. г-р Збинеk Страка (Чехия)

Проф. г-р Луиджи Мартинели (Италия)

Проф. г-р Ладислав Грох (Чехия)

Проф. г-р Жири Витовец (Чехия)

Проф. г-р Веселин Петров (България)

Доц. г-р Димитър Харитонов (България)

Доц. г-р Владимир Корновски (България)

Доц. г-р Анатоли Карашмалков (България)

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 7, Number 1 • 2024

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Prof. Toni Vekov

Deputy editor

Prof. Iana Simova

Scientific Secretaries

Dr. Martin Hristov

Dr. Denis Nikolov

Members

Prof. Plamen Bozhinov (Bulgaria)

Prof. Nikolay Raynov (Bulgaria)

Prof. Petr Widimsky (Czech Republic)

Prof. Jean-Pierre Bassand (France)

Prof. Francesco Bedogni (Italy)

Prof. Zbyněk Straka (Czech Republic)

Prof. Luigi Martinelli (Italy)

Prof. Ladislav Groch (Czech Republic)

Prof. Jiří Vítovec (Czech Republic)

Prof. Veselin Petrov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dimitar Haritonov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Vladimir Kornovsky (Bulgaria)

Assoc. Prof. Anatoli Karashmalakov (Bulgaria)

СЪДЪРЖАНИЕ

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- Н. Чилингирова, М. Самарджијева, В. Петрушева, М. Сираков, Я. Симова.* Кардиоонкология в реалната практика: факти и предизвикателства в лечението на метастатичен белодробен карцином3
- Р. Маркова, И. Димитров.* Спинален инсулт при пациентка с предшестваща транспедикуларна винтова стабилизация по повод компресионна фрактура на торакален прешлен21
- Ст. Димов, М. Протич, М. Миразчийски, Е. Анастасов, Л. Мирчева, Д. Симонов.* Обратно развитие на пейсмейкър-индуцирана кардиомиопатия след стимулация на проводната система – стимулация на ляво бедро29
- Н. Китова, И. Иванова, Т. Дончева.* EDTA зависима псевдотромбоцитопения при пациент, насочен за клапно протезиране – клиничен случай от лабораторната практика37
- В. Павлова, Ю. Евтимова, О. Янчев.* Рядък клиничен случай на ангина на Принцметал, усложнена с пълен AV блок и камерно мъждене49

CONTENTS

CASE REPORTS

- N. Chilingirova, M. Samardzieva, V.Petrusheva, M. Sirakov, I. Simova.* Cardio-oncology in real practice: facts and challenges in the treatment of metastatic lung cancer3
- R. Markova, I. Dimitrov.* spinal stroke in a patient with prior transpedicular screw stabilization for a compression fracture of a thoracic vertebra21
- S. Dimov, M. Protich, M. Mirazchiiski, E. Anastasov, L. Mircheva, D. Simonov.* Reversal of pacemaker-induced cardiomyopathy after conduction system pacing – left bundle stimulation29
- N. Kitova, I. Ivanova, T. Doncheva.* A case of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient referred to surgical valve replacement37
- B. Pavlova, Yu. Evtimova, O. Yanchev.* A rare clinical case of Prinzmetal's angina complicated with complete AV block and ventricular fibrillation49

КАРДИООНКОЛОГИЯ В РЕАЛНАТА ПРАКТИКА: ФАКТИ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА В ЛЕЧЕНИЕТО НА МЕТАСТАТИЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Н. Чилингирова^{1,4}, М. Самарджиева², В. Петрушева², М. Сираков², Я. Симова^{2,3,4}

¹Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

²Клиника по кардиология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

³Български кардиологичен институт

⁴Медицински университет – Плевен

Резюме. Иновациите в онкологията практически дадоха нови възможности за лечението на пациентите с онкологична диагноза. Това важи и за карциномът на белия дроб, който все още се приема за водеща причина за смърт, свързана с онкологично заболяване, и дълго време е бил предизвикателство както за изследователите, така и за клиницистите. Последното десетилетие се определя като време за научен и клиничен прогрес, който на практика промени лечебния подход при рака на белия дроб и пренаписа терапевтичните парадигми, като представи нови лечебни подходи, а именно таргетните и имунотерапии. На този фон своето място утвърждава е едно ново направление в медицината, а именно кардиоонкологията. Тя отразява важността от сътрудничество между кардиолози и онколози в съвместното лечение на пациенти с онкологични заболявания, а водещ принцип е персонализираният подход в лечението на пациента. Основната роля на кардиолога е ранно откриване на субклинична кардиотоксичност, своевременно профилактика и лечение, което налага стриктно проследяване спрямо базово определена риск за развитие на кардиотоксичност и с цел по-добър резултат от онкологичната терапия и по-добра преживяемост. Тази статия има за цел да опише накратко някои от основните и най-важни постижения на имунотерапията в лечението на белодробния карцином и практически да онагледя ключовата роля на кардиоонкологията за реализирането на ефекта от иновативните терапии.

Ключови думи: белодробен карцином, имунотерапия, кардиоонкология, кардиотоксичност

CARDIO-ONCOLOGY IN REAL PRACTICE: FACTS AND CHALLENGES IN THE TREATMENT OF METASTATIC LUNG CANCER

N. Chilingirova^{1,4}, M. Samardzieva², V. Petrusheva², M. Sirakov², I. Simova^{2,3,4}

¹Department of Cardiology, Heart and Brain Center of Excellence – Pleven

²Department of Oncology, Heart and Brain Center of Excellence – Pleven

³Bulgarian Cardiac Institute

⁴Medical University Pleven

Abstract. Innovations in oncology practically gave new possibilities for treatment of patients with cancer. This also applies to lung cancer, which is still considered to be a leading cause of cancer-related death and has long been a challenge for both researchers and clinicians. The last decade is defined as a time of scientific and clinical progress that practically changed the treatment approach in lung cancer and rewrote therapeutic paradigms by introducing innovative treatment approaches, including targeted therapies and immunotherapies. Cardio-oncology is a new direction in medicine focused on monitoring and treatment of cancer patients. It reflects the importance of cooperation between cardiologists and oncologists in the joint treatment of patients with cancer, and the leading principle is personalized approach in the treatment of patient. The main role of the cardiologist is early detection of subclinical cardiotoxicity, timely prevention and treatment, which requires strict follow-up according to the baseline risk of developing cardiotoxicity. The aim is achieving better outcome, better quality of life and better survival. This article aims to briefly describe some of the main and most important advances of immunotherapy in the treatment of lung cancer and to practically visualize the key role of cardio-oncology teamwork.

Key words: lung cancer, immunotherapy, cardio-oncology, cardiotoxicity

Ракът на белия гроб е на второ място по заболяемост и водеща причина за смърт от онкологично заболяване. В началото на ХХ век е сравнително рядко диагностицирано заболяване, докато в края на века се превръща в едно от най-тежките и чести онкологични заболявания. Като социално значимо заболяване, поради широкото разпространение, водещо до икономически, социални и демографски щети при рака на белия гроб броят на болелите се изравнява почти с този на починалите – над 2 млн. нови случая и 1,7 починали като всяка година повече хора умират от рак на белия гроб, отколкото от колоректален, рак на гърдата и на простатата взети заедно. Честотата на новите случаи и смъртността от рак на белия гроб видимо се увеличава от 1930 г. насам [1, 2].

В България тенденциите в заболяемостта и смъртността показват увеличение и при двата пола и са по-високи от средните за Европа. Около 70% от пациентите все още се диагностицират в напреднал (III, IV) стадий на заболяването [3], което неминуемо извежда ключовата роля на лекарственото лечение като терапевтичен подход на избор.

Докато преди 10 години средната преживяемост на пациент с метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином е около година, то днес с наличните иновативни терапии бихме могли да се похвалим с напредък. Опитите на съвременната медицина да се подобри прогнозата доведоха не само до по-добро разбиране на етиологията му, но и на подлежащите генетични и имунологични механизми за развитие и резистентност към лечение на всеки отделен тумор. Логично в терапевтичен аспект редом с конвенционалната химиотерапия и таргетна такава, все по-голямо внимание се обръща на ролята на имуноterapia в лечението на белодробния карцином.

Имуноterapia може да се дефинира като широк клас терапевтични подходи, целящи да повишат имуномедираното унищожаване на туморните клетки и сега се приема като третото основно направление в терапията на белодробния карцином. От исторически аспект, се приемало, че имуноterapia има минимален ефект при рака на белия гроб, в резултат на което се наложило схващането, че белодробният карцином е неиму-

Lung cancer is the second leading cause of cancer death. At the beginning of the twentieth century, it was a relatively rarely diagnosed disease, while by the end of the century it had become one of the most severe and common cancers. As a socially important disease, the widespread incidence leading to economic, social, and demographic damage in lung cancer almost equals the number of deaths – over 2 million new cases and 1.7 deaths, with more people dying each year from lung cancer than from colorectal, breast and prostate cancers combined. The incidence of new cases and deaths from lung cancer has been increasing markedly since 1930 [1, 2].

In Bulgaria, trends in morbidity and mortality show an increase in both sexes and are higher than the European average. Approximately 70% of patients are still diagnosed at advanced (stage III, IV) stages of the disease [3], which inevitably highlights the key role of drug treatment as the therapeutic approach of choice.

Whereas 10 years ago the average survival of a patient with metastatic non-small cell lung cancer was about a year, today with the innovative therapies available we could boast of progress. Modern medicine's attempts to improve prognosis have led not only to a better understanding of its etiology, but also of the underlying genetic and immunologic mechanisms of development and treatment resistance of each individual tumor. Therapeutically, alongside conventional chemotherapy and targeted therapy, the role of immunotherapy in the treatment of lung cancer is receiving increasing attention.

Immunotherapy can be defined as a broad class of therapeutic approaches aiming to enhance immune-mediated destruction of tumor cells and is now accepted as the third main line of therapy for lung cancer. Historically, immunotherapy was assumed to have minimal effect in lung cancer, resulting in the notion that lung cancer is nonimmunogenic [4]. However, such a thesis was refuted a few years ago

ногенен [4]. Подобна теза обаче бива опровергана преди няколко години, когато на базата на многоцентрови рандомизирани проучвания и продължи дълго преди това научни разработки се доказва, че имунотерапията всъщност има място в лечението на белодробния карцином и би могла да промени терапевтичните възможности и перспективи.

Именно затова през последните години имунотерапията се развива като обещаваща област на научни изследвания и в частност с потенциални ползи за претретираны пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином. Има различни начини да се активира имунната система и те се класифицират в следните категории: модификатори на биологичния отговор (напр. цитокини, колонии стимулиращи фактори), моноклонални антитела, ваксини и клетъчна имунотерапия (дендритни клетки (DC), NK-клетки, T-клетки). По настоящем в терапевтичен аспект освен стандартните химиотерапевтични режими разполагаме с таргетна терапия (моноклонални антитела – bevacizumab, ramucirumab и necitumumab) и checkpoint инхибитори (atezolizumab, nivolumab, и pembrolizumab, като pembrolizumab е показан и за първа линия на лечение).

Anti-CTLA-4: Моноклоналните антитела срещу CTLA-4 пречат на връзката между CTLA-4 и неговите лиганди (CD80/CD86), в резултат на което се блокира сигнала за инхибиране от CTLA-4 и последващото увеличаване на активацията и пролиферацията на туморно специфичните T-клетки, което позволява да се осъществи ефективен имунен отговор срещу тумора [5]. С този механизъм на действие на база на няколко клинични проучвания ipilimumab е одобрен за лечението на меланом [6], а впоследствие и за белодробния карцином. При checkpoint инхибиторите при част от пациентите първоначално се наблюдава прогресия на заболяването в образните изследвания съгласно Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), след което отговор към терапията (наблюдавано в проучванията с меланом) [7], което извежда използването и на модифициран RECIST. По отношение на токсичността се наблюдават най-често диария, колит, хипофизарна дисфункция – реакции, свързани с инхибирането на CTLA-4 [8].

when, on the basis of multicentre randomised trials and long prior research, it was shown that immunotherapy actually has a place in the treatment of lung cancer and could change therapeutic options and perspectives.

This is why in recent years immunotherapy has developed as a promising area of research and in particular with potential benefits for pretreated patients with non-small cell lung cancer. There are different ways to activate the immune system and they are classified into the following categories: biological response modifiers (e.g. cytokines, colony stimulating factors), monoclonal antibodies, vaccines, and cellular immunotherapy (dendritic cells (DC), NK cells, T cells). Currently, therapeutically, in addition to standard chemotherapy regimens, we have targeted therapy (monoclonal antibodies – bevacizumab, ramucirumab and necitumumab) and checkpoint inhibitors (atezolizumab, nivolumab, and pembrolizumab, with pembrolizumab also indicated as first-line treatment).

Anti-CTLA-4: Monoclonal antibodies against CTLA-4 interfere with the binding between CTLA-4 and its ligands (CD80/CD86), resulting in blocking of the inhibitory signal from CTLA-4 and subsequent increase in activation and proliferation of tumor-specific T cells, allowing an effective immune response against the tumor to take place [5]. With this mechanism of action based on several clinical trials, ipilimumab was approved for the treatment of melanoma [6] and subsequently for lung cancer. With checkpoint inhibitors, some patients initially show disease progression on imaging according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), then response to therapy (observed in melanoma studies) [7], which also suggests the use of a modified RECIST. In terms of toxicity, diarrhea, colitis, and pituitary dysfunction are the most commonly observed reactions associated with CTLA-4 inhibition [8].

Anti-PD-1 u anti-PD-L1: PD-1 (programmed death receptor 1) е рецептор на повърхността на Т-клетките, част от B7-CD28, експресиран на Т-клетки, В-клетки, NK клетки, активирани моноцити и дендритни клетки. Ролята на PD-1 е да ограничи аутоимунитета като съинхибира контролните пунктове, експресираны върху Т клетките и групи имунни клетки, включително тумор инфилтриращи лимфоцити [9]. Има два лиганда: PD-L1/B7-H1 (programmed death receptor ligand 1) и PD-L2/B7-DC (programmed death receptor ligand 2) [10].

На база на наличните научни и данни от клиничната практика към момента биха могли да се направят няколко извода по отношение на приложението на имуноterapia:

Имуноterapia във втора линия на лечение: Имуноterapia гемонстрира сигнификантна полза по отношение на общата преживяемост при авансирания НДРБД. Инхибирането на PD-1 оста първоначално показва успехи при претретираны пациенти с напреднал белодробен карцином, както и при меланом, и реално постави началото на ерата на имуноterapia в това онкологично направление. Бива одобрен nivolumab както и групи PD-1 и PD-L1 инхибитори като втора линия на терапия при авансирал и метастатичен белодробен карцином. Чекпойнт инхибиторите доказват значими ползи и терапевтично предимство в сравнение с крайъгълния камък на лечение до онзи момент във втора линия, а именно docetaxel. От 2016 те са общодостъпни за ежедневната клинична практика (nivolumab, pembrolizumab), впоследствие и atezolizumab. По-добрият отговор на лечение при тежко претретираны пациенти, които гемонстрират изнесените първоначално данни за имуноterapia при група пациенти с НДРБД на редица научни събития през 2012 и 2013 г., логично повдигат въпроса за ползата от този терапевтичен подход в първа линия на лечение.

Имуноterapia в първа линия на лечение: Pembrolizumab доказва значителна полза при пациенти с НДРБД и висока PD-L1 експресия (> 50%) като резултатите са изнесени в проучването KEYNOTE-024, където pembrolizumab е сравнен спрямо одобрения за гадената хистология платина базиран режим при пациенти с висока PD-L1

Immunotherapy in second-line treatment: immunotherapy demonstrated a significant benefit in terms of overall survival in advanced NSCLC. Inhibition of the PD-1 axis initially showed successes in pretreated patients with advanced lung cancer as well as melanoma, and effectively ushered in the era of immunotherapy in this oncologic field. Nivolumab as well as other PD-1 and PD-L1 inhibitors have been approved as second-line therapy in advanced and metastatic lung cancer. Checkpoint inhibitors have demonstrated significant benefits and therapeutic advantage over the cornerstone of treatment up to that point in the second line, namely docetaxel. Since 2016 they have been generally available for daily clinical practice (nivolumab, pembrolizumab), subsequently also atezolizumab. The improved treatment response in severely pretreated patients, as demonstrated by the initial immunotherapy data presented in a group of patients with NDRBD at a number of scientific events in 2012 and 2013, logically raise the question of the utility of this therapeutic approach in first-line treatment.

Immunotherapy in first-line treatment: pembrolizumab demonstrated significant benefit in patients with NSCLC and high PD-L1 expression (> 50%) with results reported in the KEYNOTE-024 study, where pembrolizumab was compared against the histology-specific approved platinum-based regimen in patients with high PD-L1 expression and no evidence of activating EGFR mutations or ALK rearrangement. As of July 2017, at a median patient follow-up of 25.2 months, 73 patients in the pembrolizumab arm and 96 in the chemotherapy arm had died. The median OS was 30 months (95% CI, 9.8 to 19.0 months) in the chemotherapy arm (HR, 0.63; 95% CI, 0.47 to 0.86). 82 patients in the chemotherapy arm crossed over to the pembrolizumab arm. Taking this into account as well, the HR for OS for pembrolizumab versus chemotherapy

експресия и без данни за активиращи EGFR мутации или ALK пренареждане. Към юли 2017 при средно проследяване на пациентите от 25.2 месеца, 73 пациенти в рамото с pembrolizumab и 96 рамото с химиотерапия са починали. Средната OS е 30 месеца (95% CI) при pembrolizumab и 14.2 месеца (95% CI, 9.8 до 19.0 месеца) при химиотерапията (HR, 0.63; 95% CI, 0.47 до 0.86). 82 пациенти от рамото с химиотерапия преминават в това с pembrolizumab. Като се вземе в предвид и това HR за OS за pembrolizumab спрямо химиотерапия е 0.49 (95% CI, 0.34 до 0.69). Свързани с лечението странични реакции от 3 до 5 степен са по-редки в рамото с pembrolizumab сравнено със стандартната химиотерапия (31.2% спрямо 53.3% респективно) [11]. Резултатите на проучването по всички първични и вторични цели практически променят подхода на лечение при така селектираната група от пациенти с авансирал или метастатичен белогробен карцином. Логично се постави въпроса за идентифицирането на маркери за отговор към имунотерапия като акцентът е поставен върху тестването за PD-L1 експресия. Обръща се внимание и на други маркери като TMB, MSI, като е трудно да се определи универсален такъв, който да отговори на всички критерии, по-скоро съвкупността от изследване на няколко маркера би имала най-голяма стойност за отговор към терапията. Важно е да се отбележи, че при пациенти с активиращи мутации или ALK пренареждане препоръчителният избор на първа линия терапия е таргетната, като внимателно се мониторира терапевтичния отговор.

Комбиниран режим: Комбинацията на имуно-/химиотерапия е супериорна спрямо химиотерапия, независимо от нивото на PD-L1 експресия. Резултатите са от проучването KEYNOTE-189 – първа линия комбинация carboplatin-pemetrexed със или без pembrolizumab при пациенти, негативни за EGFR и ALK, неплоскоклетъчен НДРБД, независимо от експресията на PD-L1. Към септември 2018 при средно време на проследяване на пациентите от 23.1 месеца, актуалната средна OS (95% CI) е 22.0 (19.5 до 25.2) месеца в рамото на комбинация с pembrolizumab спрямо 10.7 (8.7 до 13.6) месеца в рамото с комбинация на химиотерапия и плацебо (HR, 0.56; 95% CI, 0.45 до 0.70). Средната (95% CI)

was 0.49 (95% CI, 0.34 to 0.69). Treatment-related grade 3 to 5 side effects were less frequent in the pembrolizumab arm compared with standard chemotherapy (31.2% versus 53.3%, respectively) [11]. The results of the study on all primary and secondary endpoints practically change the treatment approach in the group of patients with advanced or metastatic lung cancer selected in this way. The identification of markers of response to immunotherapy was logically raised, with an emphasis on testing for PD-L1 expression. Other markers such as TMB, MSI have also been addressed, and it is difficult to identify a universal one that meets all criteria; rather, the aggregate of testing several markers would be of greatest value for response to therapy. It is important to note that in patients with activating mutations or ALK rearrangement, the recommended choice of first-line therapy is targeted therapy, with careful monitoring of therapeutic response.

Combination regimens: The combination of immunochemotherapy is superior to chemotherapy regardless of PD-L1 expression level. The results are from the KEYNOTE-189 trial, a first-line carboplatin-pemetrexed combination with or without pembrolizumab in EGFR- and ALK-negative, non-small cell lung cancer (NSCLC) patients regardless of PD-L1 expression. As of September 2018, with a median patient follow-up time of 23.1 months, the actual median OS (95% CI) was 22.0 (19.5 to 25.2) months in the pembrolizumab combination arm versus 10.7 (8.7 to 13.6) months in the chemotherapy plus placebo combination arm (HR, 0.56; 95% CI, 0.45 to 0.70). The median (95% CI) PFS was 9.0 (8.1 to 9.9) months and 4.9 (4.7 to 5.5) months, respectively (HR, 0.48; 95% CI, 0.40 to 0.58). OS and PFS benefits in the pembrolizumab arm were observed regardless of PD-L1 expression or the presence of liver or brain metastases. The incidence of grade 3-5 side effects was similar in the two arms, the pembrolizumab

PFS е 9.0 (8.1 до 9.9) месеца и 4.9 (4.7 до 5.5) месеца респективно (HR, 0.48; 95% CI, 0.40 до 0.58). Ползи за OS и PFS в рамото с pembrolizumab са наблюдавани независимо от PD-L1 експресията или наличието на чернодробни или мозъчни метастази. Честотата на странични ефекти степен 3-5 е сходна в двете рамена – комбинация с pembrolizumab (71.9%) и в рамото с плацебо (66.8%) [12]. Супериорни са резултатите на комбинацията carboplatin-taxane със или без pembrolizumab при авансирал плоскоклетъчен НДРБД независимо от експресията на PD-L1 (KEYNOTE-407). Тези проучвания демонстрират сигнификантно подобрене в свободната от прогресия преживяемост (PFS), общата преживяемост (OS), степенята на отговор при комбинацията на химио и имунотерапия при сравнително ниско увеличение на общата токсичност на проведеното лечение. Логично остава дискутабилен въпроса дали пациенти с висока PD-L1 експресия могат да започнат с комбинация имуно-/химиотерапия или само имунотерапия. Аналогично IMpower 130 също показва сигнификантно клинично подобрене в OS и в PFS за комбинацията atezolizumab с chemotherapy спрямо само химиотерапия в първа линия на лечение за пациенти в IV клиничен стадий неплюскоклетъчен НДРБД и без активиращи EGFR мутации или ALK пренареждане [13]. Комбинираните режими определено се налагат като подход и насочват вниманието и към други дори тройни комбинации – напр. проучването IMpower150, което утвърждава приложението на atezolizumab bevacizumab palitaxel carboplatin в първа линия на лечение на пациенти с неплюскоклетъчен НДРБД, където отново е отчетено подобрене в преживяемостта при приложението на тройната комбинация [14].

Консолидираща терапия: Консолидиращата терапия с durvalumab сигнификантно подобрява преживяемостта и дефинира нов стандарт за терапевтичен подход при пациенти в III стадий нерезектабилен НДРБД след отчетен ефект от проведената химио-лъчетерапия. В проучването PACIFIC пациенти в нерезектабилен III стадий НДРБД, независимо от PD-L1 експресията, получават durvalumab или плацебо на всеки 2 седмици, ако нямат прогресия след приключването на химио-лъчетерапията. Консолидиращата терапия с

combination arm (71.9%) and the placebo arm (66.8%) [12]. The results of the carboplatin-taxane combination with or without pembrolizumab in advanced squamous cell NSCLC were superior regardless of PD-L1 expression (KEYNOTE-407). These studies demonstrated significant improvement in progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and response rate with the combination of chemotherapy and immunotherapy, with a relatively low increase in overall toxicity of the treatment delivered. Logically, it remains debatable whether patients with high PD-L1 expression can start with combination immunotherapy or immunotherapy alone. Similarly, IMpower 130 also showed a significant clinical improvement in OS and PFS for the combination of atezolizumab with chemotherapy versus chemotherapy alone in first-line treatment for patients with clinical stage IV non-squamous NSCLC and no activating EGFR mutations or ALK rearrangement [13]. Combination regimens are definitely gaining ground as an approach and are drawing attention to other even triple combinations – e.g., the IMpower150 trial, which validated the use of atezolizumab bevacizumab palitaxel carboplatin in the first-line treatment of patients with non-small cell NSCLC, where again an improvement in survival was reported with the use of the triple combination [14].

Consolidation therapy: durvalumab consolidation therapy significantly improves survival and defines a new standard for therapeutic approach in patients with stage III unresectable NSCLC after reported effect of chemoradiotherapy. In the PACIFIC trial, patients in unresectable stage III NSCLC, regardless of PD-L1 expression, received durvalumab or placebo every 2 weeks if they had no progression after completion of chemoradiotherapy. Consolidation therapy with durvalumab initially received FDA approval because of improved PFS; and later data were reported of improvement in OS without significant impairment in

durvalumab първоначално получава одобрение от FDA поради подобренията PFS; а по-късно са изнесени и данни за подобрение в OS без значително нарушаване на качеството на живота. Средната PFS при приложението на Durvalumab е 17.2 месеца, сравнена с 5.6 месеца в рамото с плацебо (HR за прогресия на заболяването или смърт 0.51; 95% CI, 0.41 до 0.63). Средното време до поява на далечни метастази или смърт е 28.3 месеца в рамото с durvalumab спрямо 16.2 месеца в това с плацебо (HR 0.53; 95% CI, 0.41 to 0.68) [15].

Потенциални маркери: Навлизането на имуноterapiaта утвърди безпрецедентни за реалната клинична практика, но все още остава нуждата от биомаркери за точна преценка на клиничния отговор. Въпреки че определени маркери вече са валидирани за потенциалната полза от лечение (PD-L1, mismatch repair, микросателитна нестабилност – MSI), други все още се обсъждат предвид нуждата от ясни предиктори за отговор и резистентност към терапията: мутационен индекс, полимеразни мутации, ракови неоантигени, тумор-инфилиращи лимфоцити, транскрипционни сигнатури за имунен отговор, маркери за резистентност, както и микробиома.

Имуномедирирани нежелани реакции (irAEs): Нов тип терапия дефинира нова група странични ефекти. Петдесет и повече процента от пациентите, лекувани с чекпойнт инхибитори имат определени нежелани реакции от обрив или локално възпаление до тежки такива като диабет тип 1, тиреоидити и кардиологични проблеми. Докато честотата на странични реакции е голяма, тежестта им варира, като само малък процент от пациентите реално имат сериозни и животозастрашаващи такива. irAEs зависят от таргетирувания сигнален път [16, 17].

Имайки в предвид прогресът на имуноterapiaта през последните години, очакванията са този терапевтичен подход да продължи да се развива и да изследва своите възможности не само при авансирания и метастатичен НДРБД, но и в по-ранните стадии на заболяването, както и в различни режими на комбинация, където трябва да се търси златната среда между ползата и качеството на живот на пациента и токсичността от приложеното лечение.

quality of life. The median PFS with durvalumab administration was 17.2 months, compared with 5.6 months in the placebo arm (HR for disease progression or death, 0.51; 95% CI, 0.41 to 0.63). The median time to distant metastasis or death was 28.3 months in the durvalumab arm versus 16.2 months in the placebo arm (HR, 0.53; 95% CI, 0.41 to 0.68) [15].

Potential markers: the advent of immunotherapy has validated unprecedented for real-world clinical practice, but the need for biomarkers to accurately assess clinical response remains. Although certain markers have already been validated for potential treatment benefit (PD-L1, mismatch repair, microsatellite instability – MSI), others are still debated given the need for clear predictors of response and resistance to therapy: mutation index, polymerase mutations, cancer neoantigens, tumor infiltrating lymphocytes, immune response transcriptional signatures, resistance markers, and the microbiome.

Immune-mediated adverse events (irAEs): A new type of therapy defines a new group of side effects. Fifty percent or more of patients treated with checkpoint inhibitors have certain side effects from rash or local inflammation to severe ones such as type 1 diabetes, thyroiditis, and cardiac problems. While the incidence of side effects is high, their severity varies, with only a small percentage of patients actually having serious and life-threatening ones. irAEs depend on the signaling pathway targeted [16, 17].

Considering the progress of immunotherapy in recent years, it is expected that this therapeutic approach will continue to evolve and explore its possibilities not only in advanced and metastatic NSCLC, but also in earlier stages of the disease, as well as in different combination regimens, where a happy medium between the benefit and quality of life of the patient and the toxicity of the administered treatment should be sought.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме 74-годишен мъж, диагностициран 07.2022 с аденокарцином на белия дроб в IV клиничен стадий, олигометастатично заболяване – проведен ПЕТ КТ с данни за голяма метаболитно активна туморна формация 65 x 52 x 70 mm (SUV 15.9) в десен белодробен хилус, метастатични ипсилатерални хилусни лимфни възли и костни метастази в 8-о ребро и L5 (SUV 7.5) – cT4cN1cM1c. От изследваните молекулярно генетични маркери е установено: EGFR – негативен, ALK – негативен, ROS – негативен, PD-11 чрез ИХХ – негативен.

Предвид стадия на заболяването и изследваните маркери пациентът е преценен за първа линия имуно-/химиотерапия по схема Pemetrexed + Carboplatin в комбинация с Pembrolizumab след необходимата подготовка, Denosumab за костопротективна терапия, както и за радиохирургия на костните лезии в прешлена и реброто в хода на лечението.

От медицинската анамнеза става ясно, че пациентът е с известна исхемична болест на сърцето (ИБС); осъществена кардиохирургична операция през 2009 г. – аортокоронарен байпас – АКБ x 3 (LIMA-LAD; s.v.g. – RCA; OM2); с дългогодишна артериална хипертония; хронична артериална недостатъчност на крайниците (ХАНК) IIA клас; хронична оклузия на а. profunda femoris sinistra, аневризма на абдоминална аорта; гоброркачествена хиперплазия на простатата; кисти на бъбреците; холелитиаза; еритемо-ексудативен гастрит. На терапия е с amlodipin 5 mg 2 x 1 табл., bisoprolol 5 mg x 1 табл. сутрин, atorvastatin 10 mg x 1 табл. вечер, doxazosin 2 mg x 1 табл. вечер, pentoxifyllin 100 mg x 1 табл. вечер.

Кардиотоксичността в онкологията бива асимптомна (субклинична) и симптомна, а те от своя страна се делят на лека, умерена и тежка степен. Субклинична кардиотоксичност се определя на базата на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) и стойността на биомаркерите (тропонин и NT-proBNP). Сред най-честите прояви на клинична кардиотоксичност са развитие на сърдечна недостатъчност (СН), артериална хипертония (АХ), ритъмно проводни нарушения (РПН), съдова токсичност (исхемична болест на сърцето – ИБС, мозъчносъдова болест – МСБ,

CLINICAL CASE

We present a 74-year-old man diagnosed 07.2022 with clinical stage IV adenocarcinoma of the lung, oligometastatic disease – a PET-CT was performed with evidence of a large metabolically active tumor 65 x 52 x 70 mm (SUV 15.9) in the right lung hilus, metastatic ipsilateral hilar lymph nodes and bone metastases to the 8th rib and L5 (SUV 7.5) – cT4cN1cM1c. The molecular genetic markers tested were EGFR negative, ALK negative, ROS negative, PD-11 negative by IHC.

Considering the stage of the disease and the investigated markers, the patient was considered for first-line immunochemotherapy with Pemetrexed + Carboplatin in combination with Pembrolizumab after the necessary preparation, Denosumab for bone-protective therapy, and radiosurgery of the bony lesions in the vertebra and rib during the course of treatment.

From the medical history it is also clear that the patient has ischemic heart disease – a cardiac surgery was performed in 2009; coronary artery bypass grafting – CABG x 3 (LIMA-LAD; s.v.g. – RCA; OM2). He is with long-standing arterial hypertension; peripheral artery disease; chronic occlusion of a. profunda femoris sinistra; abdominal aortic aneurysm; benign prostatic hyperplasia; kidney cysts; cholelithiasis; gastritis. His cardiology therapy was: amlodipine 5 mg 2 x 1 tabl., bisoprolol 5 mg x 1 tabl. in the morning, atorvastatin 10 mg x 1 tabl. in the evening, doxazosin 2 mg x 1 tabl. in the evening, pentoxifyllin 100 mg once daily in the evening.

Cardiotoxicity can be asymptomatic (subclinical) and symptomatic, manifested with symptoms of heart failure, and is divided into mild, moderate and severe. Subclinical cardiotoxicity depends on the global longitudinal strain (GLS) and the value of cardiac biomarkers (troponin and NT-proBNP). Among the most common manifestations of clinical cardiotoxicity are symptoms of heart failure (HF), arterial hypertension, rhythm or conduction disorders (arrhythmia), vascular toxicity (ischemic heart disease, cerebrovascular dis-

периферно-съдова болест – ПСБ, артериален и венозен тромбоемболизъм), миокардит, перикардит. Превантивни стратегии за намаляване риска от развитие на кардиотоксичност са контрол на рисковите фактори и лечение на сърдечносъдови заболявания (ССЗ) спрямо препоръките от актуалните насоки за поведение, при пациентите с висок риск – намаляване дозата на прилаганите кардиотоксични агенти или временно преустановяване на приема им, включване на блокери на ренин-ангиотензиновата система (ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери – ACEi/ARB), бета-блокери и статини към терапията.

При постъпването в отделение по онкология пациентът съобщава за сърцебиене, недостиг на въздух и лесна умора. На ЕКГ регистриран първи епизод на предсърдно трептене (ПТ) с неясна гавност с КЧ 151 уд./min, индиферентна ел. ос, волтажни критерии за левокамерна хипертрофия (ЛКХ), чести камерни екстрасистоли (КЕС) с морфология на десен бедрен блок (ДББ).

От ехокардиографията (ЕхоКГ): лява камера със запазени размери и обеми, запазена фракция на изтласкване (ФИ) 52%, намален глобален лонгитудинален стрейн (GLS – 11,1%), намалена систолна функция на дясна камера (TAPSE 10 mm), лекостепенни клапни лезии (фиг. 1 и фиг. 2). Преведен е в Клиника по кардиология за диагностично уточняване и лечение преди стартиране на противотуморната терапия.

От проведен 24-часов холтер-ЕКГ запис: основен ритъм от ПТ, редуващ се с краткотрайни епизоди на предсърдно мъждене (ПМ), минимална СЧ 72 уд./min, максимална 155 уд./min, средна 104 уд./min, чести мономорфни КЕС с морфология на ДББ, на места би- и тригеминия.

От лабораторните изследвания прави впечатление повишени стойности на NT-proBNP 5369 pg/ml, тропонин 0,026 ng/ml.

Сърдечен тим прецени пациента като високорисков, поради което се предприе инвазивна оценка на коронарните съдове с данни за: десен тип циркулация; лява коронарна артерия (LCA): ствол – без стенози; LAD (left anterior descending artery) – остиална хронична оклузия; LCx (left circumflex artery) – неравности; дясна коронарна артерия (RCA) – остиална хронична оклузия; LIMA-LAD (left internal mammary artery to

ease, peripheral vascular disease, arterial and venous thromboembolism), myocarditis, pericarditis. Preventive strategies to reduce the risk of developing cardiotoxicity include control of risk factors and treatment of cardiovascular diseases (CVD) according to the ESC Guidelines, and in patients with high risk – reduce the dose of administered cardiotoxic agents or temporarily discontinuing it, starting cardioprotective treatment with blockers of the renin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers – ACEi/ARB), beta-blockers and statins.

In the oncology department, the patient reports palpitations, shortness of breath and fatigue. The first episode of atrial flutter was detected on ECG – the duration of the arrhythmia was unclear. The ECG shows atrial flutter with HR 151 beats/min, indifferent electrical axis, voltage criteria for left ventricular hypertrophy (LVH), frequent ventricular extrasystoles with morphology of right bundle branch block (RBBB).

From echocardiography: left ventricle with normal dimensions and volumes, preserved ejection fraction (EF) 52%, reduced global longitudinal strain (GLS – 11.1%), reduced right ventricular systolic function (TAPSE 10 mm), mild valvular lesions (Fig. 1 and Fig. 2). He was transferred to Cardiology Clinic for diagnostic clarification and treatment, also for baseline risk assessment before initiation of the antitumor therapy.

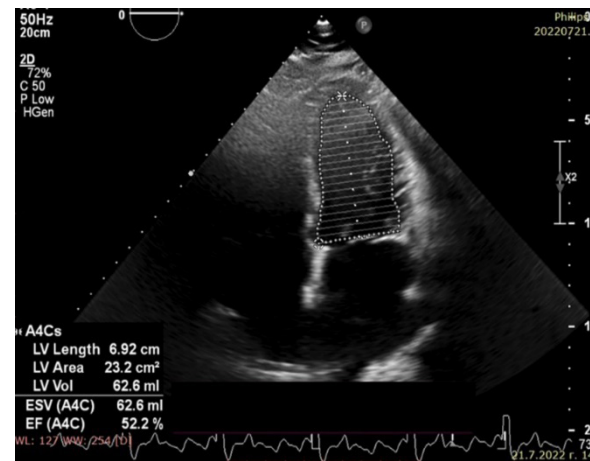
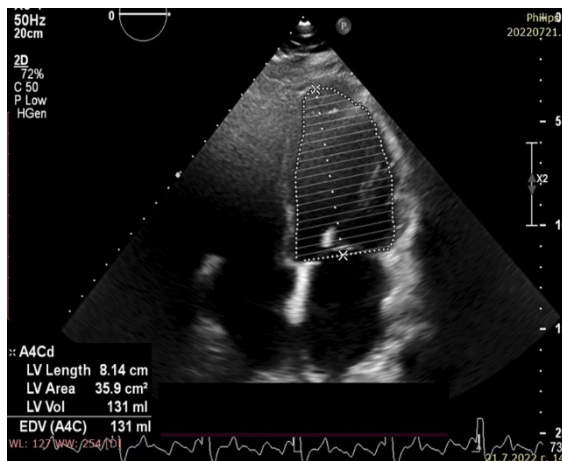
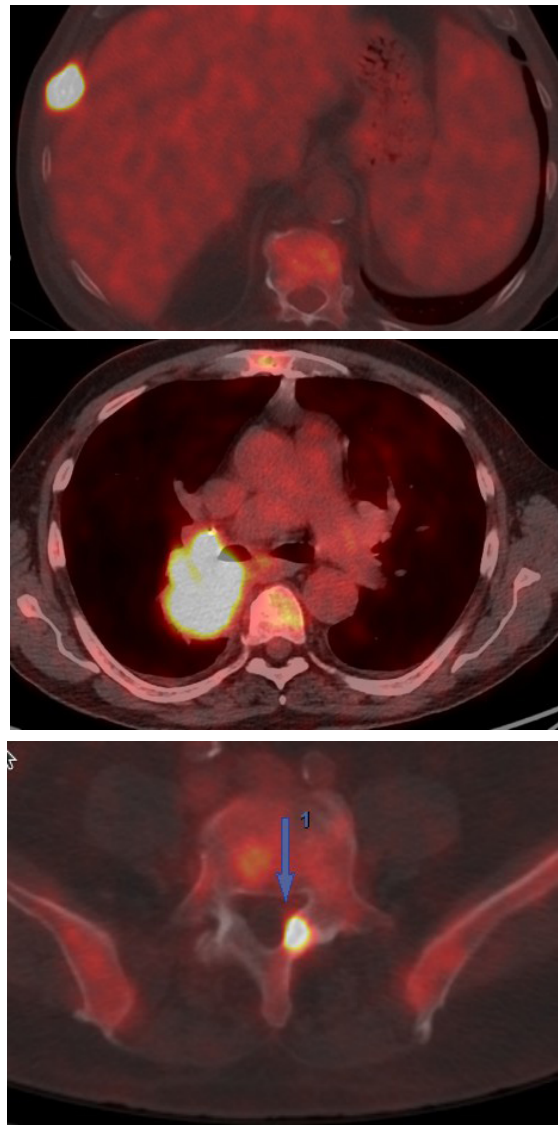
From a 24-hour Holter ECG recording: main rhythm of atrial flutter, alternating with short episodes of atrial fibrillation (AF), minimum heart rate (HR) 72 beats/min, maximum HR 155 beats/min, mean HR 104 beats/min, frequent monomorphic ventricular premature complexes with RBBB morphology, episodes of bi- and trigeminy. From the laboratory exams, it is noticeable that the values of NT-proBNP are elevated to 5369 pg/ml, troponin was 0.026 ng/ml.

The laboratory tests showed elevated values of NT-proBNP 5369 pg/ml, troponin 0,026 ng/ml.

The cardiac team assessed the patient's risk of developing cardiotoxicity as high-risk and that's why an invasive evaluation of the coronary arteries was performed. The result was: right type of circulation; left coronary artery (LCA): LM – with no stenoses; LAD (left anterior descending artery) – ostial chronic occlusion; LCx (left circumflex artery) – plaques; right coro-



Фиг. 1. Изходно стадиране на пациента чрез ПЕТ КТ // **Fig. 1.** Baseline staging of the patient by PET-CT



Фиг. 2. Оценка на фракцията на изтласкване на лява камера чрез biplane Simpson метод от апикален 4- и 2-кухнен образ (на фигурата е даден 4-кухнен срез в теледиастола и телесистола)

Fig. 2. Estimation of left ventricular ejection fraction by biplane Simpson method from apical 4- and 2-cavity images (the figure shows a 4-cavity slice in both tele diastole and tele systole)

LAD) – проходим графт; отделят се колатерали към RCA; SVG-RCA (saphenous vein graft to RCA) – проходим графт; SVG-OM (saphenous vein graft to obtuse marginal branch) – остиална оклузия. Обсъден като показан за консервативна терапия.

Увеличи се дозата на бета-блокера (bisoprolol 5 mg 2 x 1 табл.) с оглед контрол на честотата и се включи антикоагулант към терапията (apixaban 5 mg 2 x 1 табл.) при изчислени CHA2DS2-VASc Score* – 5 точки, и HAS bled score** – 3 точки. Добави се натриево-глюкозен котранспортен инхибитор (SGLT2i) (empagliflozin 10 mg), поради прояви на сърдечна недостатъчност и повишени стойности на NT-proBNP. Дадена препоръка за опит за възстановяване на синусовия ритъм след 1 месец стриктен прием на антикоагулант. Изчислен висок риск от развитие на кардиотоксичност при стартиране на химиотерапия и имунотерапия поради възрастта на пациента, подлежаща ИБС, АХ, ритъмна патология, прояви на СН, повишени стойности на биомаркерите, изходно понижен GLS. С препоръка за ЕхоКГ проследяване на 3-ти, 6-и, 9-и и 12-и месец след стартиране на противотуморната терапия.

Прег следващия месец (август 2022 г.) пациентът постъпва в отделение по онкология за стартиране на противотуморна терапия – прилага се химиотерапия и имунотерапия (Carboplatin 300 mg, pembrolizumab 200 mg, Pemetrexed 700 mg, dexamethasone, антиеметична профилактика). Курсът е проведен с добра поносимост, но оплаквания от страна на сърдечно съдовата система – сърцебиене и тежест. Проведена контролна ЕхоКГ, от която се установява спад в стойностите на ФИ 45% и GLS – 7,1%. От лабораторните изследвания: силно повишени стойности на **NT-proBNP 10475 pg/ml**, тропонин 0,028 ng/ml, поради което с оглед препоръките на европейското дружество по кардиология, се замени приема на bisoprolol с carvedilol 12,5 mg 2 x 1 т. поради доказани по-добри кардиопротективни свойства на последния с оглед препоръките на европейското дружество по кардиология.

nary artery (RCA): ostial chronic occlusion; LIMA-LAD (left internal mammary artery to LAD): passable graft; collaterals to RCA are released; SVG-RCA (saphenous vein graft to RCA): passable graft; SVG-OM (saphenous vein graft to obtuse marginal branch): ostial occlusion. A conservative approach was recommended.

The dose of the beta-blocker was increased (bisoprolol 5 mg 2 x 1) in order to control the HR and an anticoagulant was added to the therapy (apixaban 5 mg 2 x 1) with calculated CHA2DS2-VASc Score* 5 points and HAS bled score** 3 points. Sodium-glucose cotransport inhibitor was added (SGLT2i) (empagliflozin 10 mg) due to manifestations of heart failure and increased values of NT-proBNP (signs of subclinical cardiotoxicity). We recommended a strict anticoagulant intake for at least 1 month after that we would try to convert the sinus rhythm. The risk of developing cardiotoxicity before starting the chemotherapy and immunotherapy was defined as high-risk because of the advanced age, ischemic heart disease, hypertension, rhythm pathology, manifestations of HF, increased values of biomarkers, decreased GLS. We recommended a strict follow-up with control echocardiography at the 3rd, 6th, 9th and 12th months after starting antitumor therapy.

Next month (August 2022), the patient was admitted to the department of oncology to start anti-cancer therapy – chemotherapy and immunotherapy are started (Carboplatin 300 mg, pembrolizumab 200 mg, Pemetrexed 700 mg, dexamethasone, antiemetic prevention). The course was carried out with good tolerance, but with complaints from the cardio-vascular system – palpitations and angina. A control echocardiography was performed and a decrease in the systolic function of left ventricle was detected with EF 45% and GLS – 7.1%. From laboratory tests: highly elevated values of **NT-proBNP 10475 pg/ml**, troponin 0.028 ng/ml, therefore according to the ESC recommendations, bisoprolol was replaced by carvedilol 12.5 mg 2 x 1 tabl. due to its better cardioprotective properties.

*CHA2DS2-VASc score: (Congestive heart failure; Hypertension; Age > 75 years; Diabetes Mellitus, Prior TIA or Stroke; Vascular disease (prior MI, peripheral vascular disease, aortic plaque), Age 65 to 75, female or male)

0 points – low thromboembolic risk, 1 point – moderate risk, > 1 point – high thromboembolic risk

0 т. – нисък риск от инсулт, 1 т. – умерен риск от инсулт, > 1 т. – висок риск от инсулт

**HAS-BLED score: (Uncontrolled hypertension, Renal disease, Liver disease, Stroke history, Prior major bleeding or predisposition to bleeding, labile INR, Age > 65 years, Medication usage predisposing to bleeding, Alcohol use)

0 points – low bleeding risk, 1-2 points – moderate bleeding risk, > 3 points – high bleeding risk

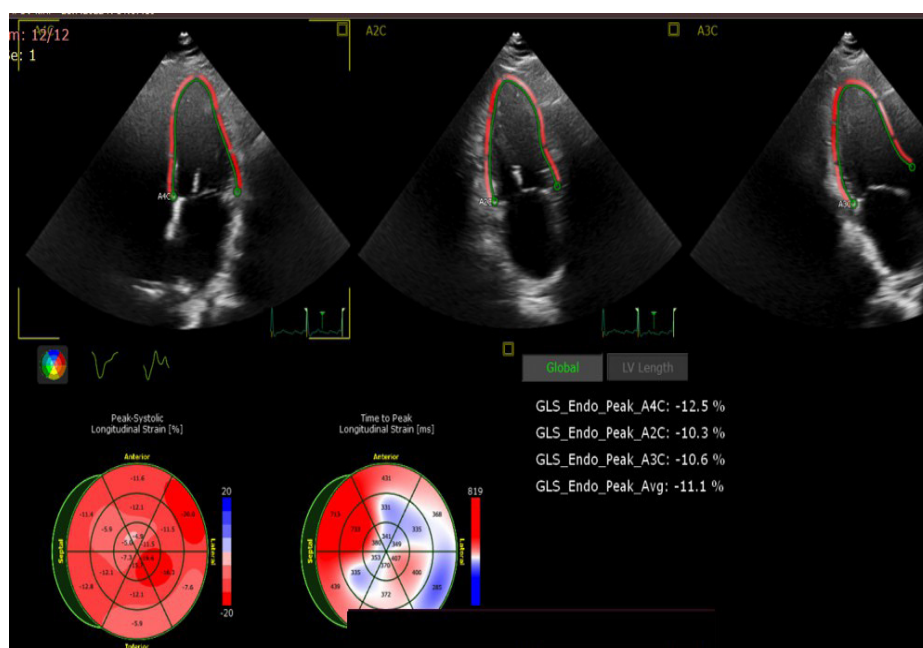
0 т. – нисък риск от кръвене, 1-2 т. – умерен риск от кръвене, > 3 т. – висок риск от кръвене

Пациентът постъпва в Клиника по кардиология за втори път за планово провеждане на електрокардиоверзио (ЕКВ). **Входяща терапия:** carvedilol 12,5 mg 2 x 1, apixaban 5 mg 2 x 1, magnesium 500 mg 3 x 1, empagliflozin 10 mg 1 табл. дневно, ramipril 5 mg при АН над 105/50 mm Hg, pantoprazole 20 mg вечер, rosuvastatin 20 mg вечер, clopidogrel 75 mg за 1 месец, фолиева киселина 0,4 mg 3 x 1 табл. **ЕКГ при постъпването:** предсърдно трептене с променлив блок и камерна честота 128 уд./min, индиферентна електрическа ос, коригиран QT-интервал (QTc) 491 ms. **От ЕхоКГ:** ФИ 44%, GLS-12,1%. Проведе се трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) с данни за левопредсърдно ухо без тромбоза, запазени скорости на кръвотока. **От лабораторните изследвания** NT-proBNP 4368 pg/ml, наблюдава се **панцитопения** лека степен (левкоцити $2,59 \times 10^9/L$, хемоглобин 87 g/l, тромбоцити $107 \times 10^9/L$), вероятно резултат от проведената химиотерапия с карбоплатина и пеметрексег.

На този етап бяхме изправени пред терапевтично предизвикателство, свързано с терапията за възстановяване и задържане на синусовия ритъм. Поради горнограничен QTc интервал 491 ms и предстоящ курс на химиотерапия се прецени, че пациентът не е подходящ за инфузия с amiodarone. Поради наличие на ИБС propafenon

The patient enters the Cardiology Clinic for the second time for the planned procedure electrocardioversion (ECV). **Incoming therapy** include carvedilol 12.5 mg 2 x 1, apixaban 5 mg 2 x 1, magnesium 500 mg 3 x 1, empagliflozin 10 mg once daily, ramipril 5 mg only when BP is over 105/50 mm Hg, pantoprazole 20 mg in the evening, rosuvastatin 20 mg in the evening, clopidogrel 75 mg for 1-month, folic acid 0.4 mg 3 x 1. **ECG on admission shows** atrial flutter with variable block and ventricular rate 128 beats/min, indifferent electrical axis, prolonged corrected QT interval (QTc) 491 ms. From Echocardiography: **EF 44%**, GLS -12.1%. A transesophageal echocardiography (TEE) was performed to exclude left atrial appendage thrombosis – there was no thrombosis, and the blood flow velocities were preserved. **From the laboratory exams**, NT-proBNP was 4368 pg/ml, mild **pancytopenia** was observed (leukocytes $2.59 \times 10^9/L$, hemoglobin 87 g/l, platelets $107 \times 10^9/L$), probably as a result from the chemotherapy with carboplatin and pemetrexed.

At this point, we were faced with a therapeutic challenge related to therapy to restore and maintain the sinus rhythm. Due to upper-limit QTc interval 491 ms and an upcoming course of chemotherapy the patient was deemed unsuitable for amiodarone infusion. Due to the presence of CAD, propafenone and flecainide are also contraindicated. Due to hypoten-



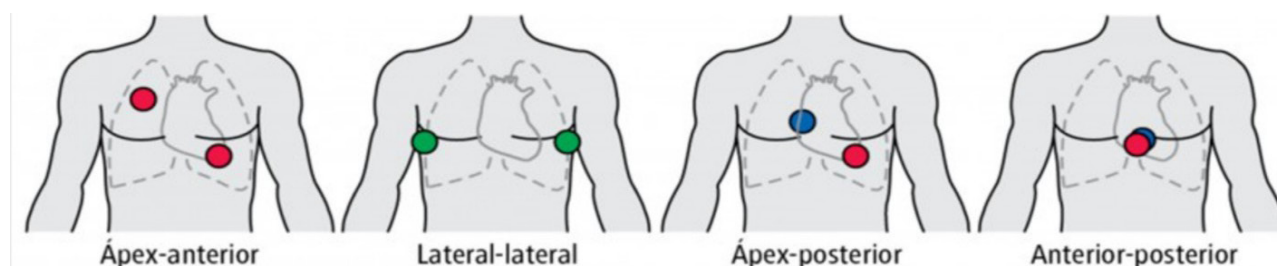
Фиг. 3. Оценка на глобален лонгитудинален стрейн на ЛК // Fig. 3. Estimation of global longitudinal strain of LV

и flecainide също са противопоказани. Поради хипотонията максимално толерираната доза на carvedilol е 2 x 12,5 mg. В крайна сметка се взе решение за провеждане на ЕКВ без антиаритмик, увеличи се дозата на бета-блокера и се приложи интравенозно Cormagnesin. От друга страна, пациентът е с имплантиран порт-катетър във вена брахиоцефалика за химиотерапия, поради което стандартната позиция за провеждане на ЕКВ (apex-anterior) не е подходяща. Обсъдиха се възможните алтернативни варианти – apex-posterior, anterior-posterior, lateral-lateral (фиг. 4). Като най-подходяща се прие позицията apex-posterior. Под краткотрайна венозна анестезия се предприе синхронизирано електрокардиоверзио – успешно възстановен синусов ритъм с приложение на 50 J енергия. Поради данни за анемичен синдром от параклиничните изследвания се осъществи хемотрансфузия – преустановена поради фебрилитет до 38,5° C. С повишени маркери за възпаление, взети хемокултури от порта за химиотерапия с оглед изключване на възможността за инфектирането му, което би довело до системна инфекция при следващ курс противотуморна терапия – отрицателен резултат. Проведени са КТ на бял дроб и консултация с пулмолог. Поради данни за възпалителен процес от образните изследвания, параклиниката и клиниката е назначена антибиотична терапия.

До 28 дни по-късно предвид предходните данни за неутропения и тежката поносимост на първия курс (септември 2022 г.) е хоспитализиран в Отделение по онкология за провеждане на втори курс химио- и имунотерапия. Добавени са препарати за лечение на анемичния синдром -darbepoetin alfa, и препарат за пациенти с неутропения и повишен риск от инфекции – pegfilgrastim.

sion, the maximum tolerated dose of carvedilol is 2 x 12.5 mg. Therefore, we decided to perform electrocardioversion without an antiarrhythmic drug. The dose of the beta-blocker was increased and Cormagnesin was administered intravenously. On the other hand, the patient has an implanted port-catheter in the brachiocephalic vein for administration of chemotherapy, therefore the standard position for electrocardioversion (apex-anterior) is not suitable. Possible alternative options were discussed – apex-posterior, anterior-posterior, lateral-lateral (Fig. 4). The apex-posterior position was accepted as the most appropriate. Under short-term intravenous anesthesia, a synchronized electrocardioversion was performed– the sinus rhythm was successfully restored with application of 50 J of energy. Due to severe anemic syndrome from the paraclinical studies, a hemotransfusion was carried out – it was discontinued because of fever up to 38.5° C. Because of increased markers of inflammation, blood cultures were taken from the port for chemotherapy in order to exclude the possibility of port infection, which would lead to a systemic infection during the next course of antitumor therapy – the result was negative. A CT scan of the lungs was performed showing an inflammatory process and then the patient was consulted with pulmonologist – antibiotic therapy was prescribed.

28 days later (in September 2022 y) the patient was hospitalized in the Oncology Department for the second



Фиг. 4. Схематично представени възможните позиции за осъществяване на електрокардиоверзио

Fig. 4. Schematic representation of possible positions for electrocardioversion

Последва хоспитализация в Отделение по лечение за провеждане на радиохирургия поради ПЕТ-КТ данните за костни метастази на ниво L5. От параклиниката се регистрира сериозен спад в стойностите на тромбоцитите $50 \times 10^9/L$, хемоглобин 82 g/l , левкоцитите $2,78 \times 10^9/L$, което налага хемотрансфузия – 3 сака еритроцитна маса и 5 сака тромбоцитна маса. Не се постига съществено повлияване на хематологичните показатели. От контролни изследвания се регистрира задълбочаване в спада на тромбоцитите – $26 \times 10^9/L$, Hb 87 g/l , WBC $2,83 \times 10^9/L$, поради което е насочен към хематолог в спешен порядък за овладяване на тромбоцитопенията. Приложен е растежен фактор.

След консултация с кардиолог временно е преустановен приемът на антикоагулант поради много висок риск от кървене. Off-label се взе решение последният да бъде заменен с натокиназа поради доказания ѝ ефект при пациенти с повишен риск от тромбоза каквито са онкологично болните, но от друга страна, значително по-малък риск от кървене. В хода на провежданата противотуморна терапия неколкратно се налагаше преустановяване приема на перорален антикоагулант и замяната му с нискомолекулен хепарин или пълното преустановяване в зависимост от стойността на тромбоцитите съгласно препоръките в последните клинични ръководства.

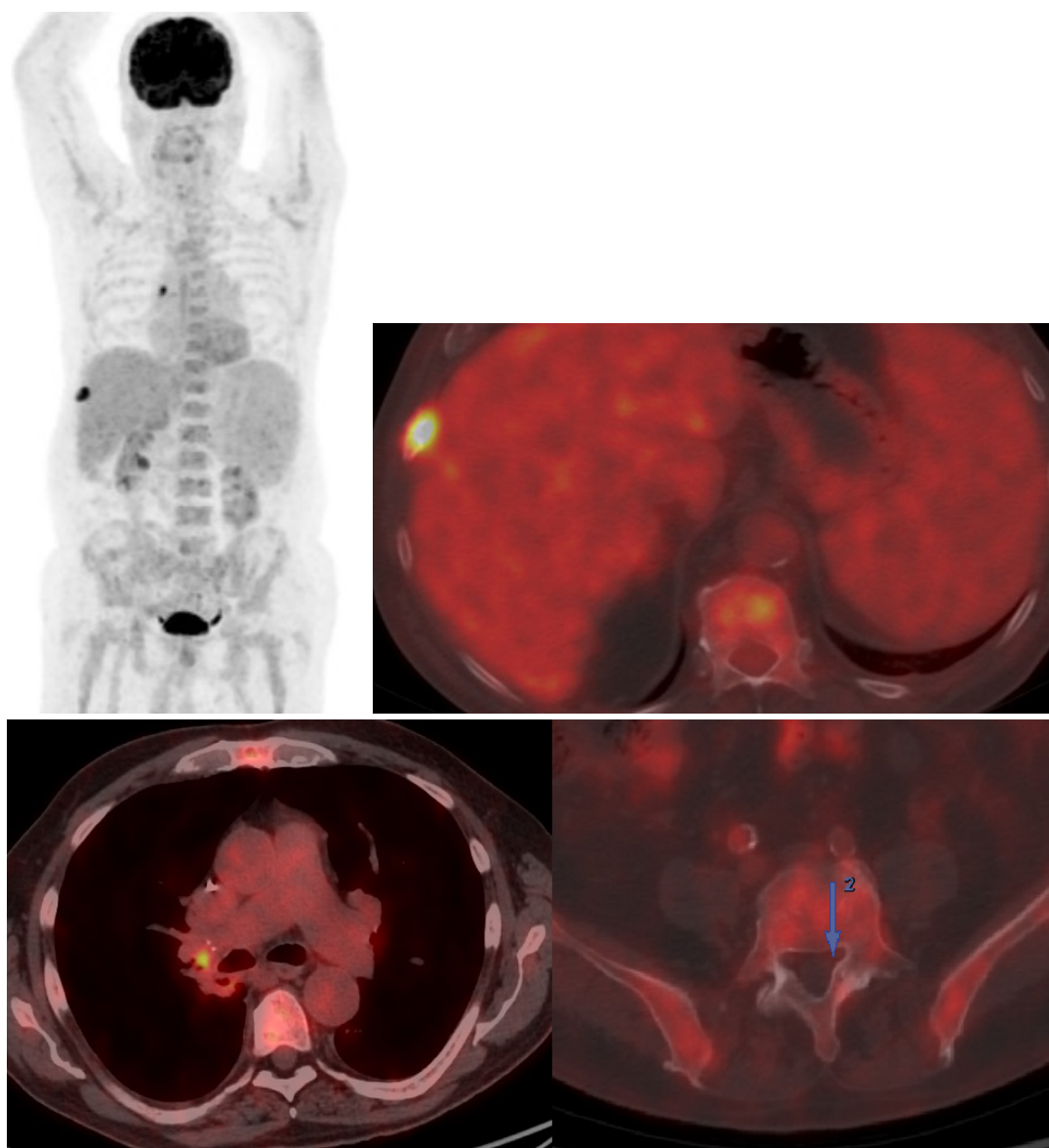
Пациентът провежда при тежка обща поносимост и изява на неутропения 4 курса по утвърдената схема, като при последния е направена редукция на дозата. От проведена ПЕТ КТ декември 2022 г. е с данни за метастатичен метаболитно активен хилусен лимфен възел вгясно, метастатична лезия в 8-о ребро вгясно със значително намалена активност (SUV 4.8) (фиг. 5). Известната първична белодробна туморна формация в десен хилус е претърпяла значително обратно развитие и не се идентифицира ясно. Облъчваната лезия в L5 е претърпяла склеротична трансформация и вече е с много ниска активност. Пациентът е рестадиран като uTxN1cM1b – със солитарна костна лезия, тази в 8-о ребро и частичен отговор от проведеното лечение до момента (PR). Тъй като при пациента е отчетен много добър терапевтичен отговор (и в момента метаболитно активни са само хилусен лимфен възел и лезията в реброто е уместно обсъждането на локорегионален контрол,

course of chemotherapy and immunotherapy. Medications for treatment of the anemic syndrome – darbepoetin alfa, and for the neutropenia and increased risk of infection – pegfilgrastim were added to the therapy.

This is followed by hospitalization in the Radiotherapy Department for radiosurgery of bone metastases at the L5 level, which were visualized by PET-CT. A serious drop in platelet values $50 \times 10^9/L$, hemoglobin 82 g/l , leukocytes $2.78 \times 10^9/L$, required hemotransfusion – 3 bags of erythrocyte mass and 5 bags of platelet mass were transfused. A significant impact on hematological indicators was not achieved. The control exams showed a significant decrease of platelets – $26 \times 10^9/L$, Hb was 87 g/l and WBC $2.83 \times 10^9/L$. The patient was urgently referred to hematologist for management of thrombocytopenia- a growth factor was applied.

After consultation with cardiologist, the anticoagulant was temporarily discontinued because of a very high risk of bleeding. Off-label, it was decided to replace the anticoagulant with nattoxinase because of its proven effect in patients at increased risk of thrombosis such as cancer patients, but on the other hand this medication is with a significantly lower risk of bleeding. During the ongoing anticancer therapy, the oral anticoagulant had to be replaced with low molecular weight heparin or completely discontinued depending on the value of platelets.

The patient underwent 4 courses according to the established regimen in case of severe general tolerance and neutropenia, with dose reduction in the last course. A December 2022 PET scan showed a metastatic metabolically active right hilar lymph node, metastatic lesion in the right 8th rib with significantly reduced activity (SUV 4.8) (Fig. 5). The known primary lung tumor in the right hilus has undergone significant regression and is not clearly identifiable. The irradiated lesion at L5 has undergone sclerotic transforma-



Фиг. 5. Контролна ПЕТ КТ след проведена терапия // Fig. 5. Control PET CT after therapy

т.е. пациентът е насочен са лъчелечение на белодробната хилусна формация, лимфни възли и радиохирургия за лезията в реброто.

Проведена е радиохирургия в края на декември 2022 г. за лезията в 8-о ребро и през януари 2023 г. лъчелечение в дефинитивна доза за белия гроб. Пациентът отново понася тежко провеждането на лъчелечението с гадене, позиви за повръщане, трудности при преглъщането и отново неутропения. Само по себе си провеждането на лъчелечение за централни тумори на белия гроб е потенциално кардиотоксично и изисква прецизиране на кардиопротективната терапия

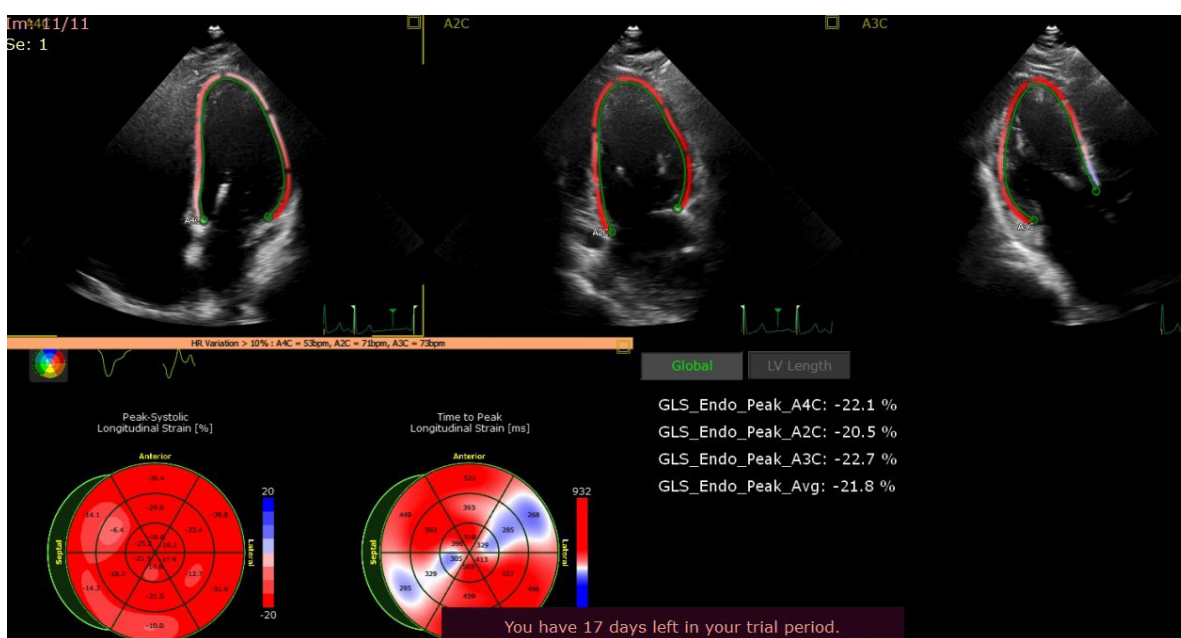
tion and now has exceptionally low activity. The patient has been restaged as ycTxcN1cM1b – with a solitary bone lesion, this one in the 8th rib, and a partial response (PR) from the treatment performed to date. As the patient was reported a particularly good therapeutic response and only the hilus lymph node and the lesion in the rib are currently metabolically active, discussion of locoregional control is appropriate, i.e. the patient is referred for radiotherapy of the pulmonary

и внимателно мониториране на пациента с цел да може да бъде реализирана пълната доза на лъчелечението и да бъдат отчетени максимални ползи по отношение на онкологичното лечение.

Предвид потенциалната токсичност на имуно- и химиотерапията, добавената лъчелечението и подлежащия усложнен сърдечно-съдов статус на пациента той е проследяван стриктно от кардиолог, като се регистрира значително подобрение в стойностите на ФИ (52%), GLS (-21,8%) (фиг. 6), спад в стойностите на NT-proBNP до 785 pg/ml на фона на съответната кардиопротективна терапия.

hilus formation, lymph node and radiosurgery for the lesion in the rib.

Because of the potential toxicity of immune- and chemotherapy, as well as radiotherapy and the patient's underlying complicated cardiovascular status, he was followed-up closely by a cardiologist, and a significant improvement in values of EF (52%) and GLS (-21.8%) was registered (Fig. 6), also a drop in NT-proBNP values to 785 pg/ml on the background of a strict cardioprotective therapy.



Фиг. 6. Глобален лонгитудинален стрейн на лява камера

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаният клиничен случай демонстрира отличната колаборация между кардиолози, медицински онколози и лъчелечители в кардио-онкологичен екип, при пациент с изходно висок риск за развитие на кардиотоксичност и изява на такава в хода на химио- и имунотерапия. Кардиоонкологът в този екип трябва да има широк спектър от познания в областта на кардиологията, онкологията и хематологията. Необходимо е прилагане на индивидуален подход в лечението на пациента. Рискът от развитие на кардиотоксичност е гу-

CONCLUSION

The described clinical case demonstrates the excellent collaboration between cardiologists, medical oncologists, and radiation therapists in a cardio-oncology team, in a patient with a high baseline risk of developing cardiotoxicity. The cardio-oncologist in this team should have a wide range of knowledge in the field of cardiology, oncology, and hematology. It is necessary to apply an individual approach in the treatment of the

намичен и трябва да се преоценява периодично и според него да се определя стратегията за лечение. От първостепенно значение е сътрудничеството между специалистите и взаимното доверие, за да се постигнат максималните терапевтични резултати при пациента. В конкретния случай метастатичен белодробен карцином получава в адекватен обем цялата необходима иновативна терапия и резултатите при пациента по отношение ефект от нея са фантастични и реално можем да коментираме подобрена преживяемост. Именно възможността за практическо приложение на кардиоонкологията и работа в екип са разковничето на комплексната грижа и по-добрите резултати.

patient. The risk of developing cardiotoxicity is dynamic and should be reassessed periodically and, according to it, to determine the treatment strategy. The cooperation between specialists and their mutual trust is of great importance in order to achieve the maximum therapeutic results. In this case metastatic lung cancer receives an adequate innovative therapy and the results for the patient are fantastic and there is really improved survival. Teamwork in cardio-oncology team is the key to complex care and better results for cancer patients.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Carole A. Ridge, Aoife M. McErlean, FFRRCSI, Michelle S. Ginsberg, Epidemiology of Lung Cancer Semin Intervent Radiol. 2013 Jun; 30(2): 93-98.
2. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020 , Globocan data 2020
3. Valerianova Z, Atanasov T, Vukov M. Cancer Incidence in Bulgaria, 2014 & 2015, Volume XXV 2017=
4. Holt GE, Podack ER, Raez LE. Immunotherapy as a strategy for the treatment of non-small-cell lung cancer. Therapy 2011;8:43-54.
5. Pentcheva-Hoang T, Corse E, Allison JP. Negative regulators of T-cell activation: potential targets for therapeutic intervention in cancer, autoimmune disease, and persistent infections. Immunol Rev 2009;229:67-87.
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-723.
7. Pennock GK, Waterfield W, Wolchok JD. Patient responses to ipilimumab, a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: how different are these from conventional treatment responses? Am J Clin Oncol 2012;35:606-611.
8. Di Giacomo AM, Biagioli M, Maio M. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications. Semin Oncol 2010;37:499-507.
9. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti- tumor immunity. Curr Opin Immunol 2012;24:207-12.
10. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med 2002;8:793-800.
11. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol, 2019 Mar 1;37(7):537-546. doi: 10.1200/JCO.18.00149.
12. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2020 May 10;38(14):1505-1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150489.
13. West H, McCleod M, Hussein M et al= Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab- paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, Lancet Oncol. 2019 Jul;20(7):924-937.
14. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378(24):2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.

15. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
16. Young A, Quandt Z, Bluestone JA. The Balancing Act between Cancer Immunity and Autoimmunity in Response to Immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(12):1445-1452. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0487.
17. June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med.* 2017;23(5):540-547. doi: 10.1038/nm.4321. Erratum in: *Nat Med.* 2017;23 (8):1004.

✉ Адрес за кореспонденция:
доц. г-р Наталия Чилингорова, гм
e-mail: n.chilingirova.pn@heartandbrain.bg

✉ Correspondence address:
Assoc. Prof. Nataliya Chilingirova, MD, PhD
e-mail: n.chilingirova.pn@heartandbrain.bg

СПИНАЛЕН ИНСУЛТ ПРИ ПАЦИЕНТКА С ПРЕДШЕСТВАЩА ТРАНСПЕДИКУЛАРНА ВИНТОВА СТАБИЛИЗАЦИЯ ПО ПОВОД КОМПРЕСИОННА ФРАКТУРА НА ТОРАКАЛЕН ПРЕШЛЕН

R. Маркова¹, И. Димитров^{1,2}

¹Клиника по нервни болести, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас

²Катедра по неврология, психиатрия и психология, Медицински факултет,
Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас

Резюме. Представен е клиничен случай на 61-годишна пациентка с рядко срещаната в клиничната практика спинална локализация на исхемичен инсулт. Клиничната картина включва болков синдром, ангажиращ долните крайници; парапареза и установено при прегледа нарушение на повърхностната сетивност. Диагнозата е подкрепена от съответна магнитно-резонансна находка. Подчертава се значението на подробно и насочено снетата анамнеза, задълбоченото изследване на неврологичния статус, подходящите инструментални изследвания и диференциално-диагностичното мислене за идентифициране на заболяването.

Ключови думи: спинален инсулт, магнитно-резонансна томография, диференциална диагноза

SPINAL STROKE IN A PATIENT WITH PRIOR TRANSPEDICULAR SCREW STABILIZATION FOR A COMPRESSION FRACTURE OF A THORACIC VERTEBRA

R. Markova¹, I. Dimitrov^{1,2}

¹Clinic of Neurology, Heart and Brain Center of Clinical Excellence – Burgas

²Department of Neurology, Psychiatry and Psychology, Faculty of Medicine, Prof. Dr. Assen Zlatarov University – Burgas

Abstract. We present a clinical case of a 61-year-old female patient with a rare spinal localization of ischemic stroke. The clinical picture comprises pain involving the lower extremities, paraparesis, and disturbance of pain and temperature sensation found on examination. The diagnosis is supported by corresponding magnetic resonance findings. The importance of the detailed and focused clinical history, the thorough neurological examination, the appropriate instrumental studies and differential diagnostic thinking for identifying the disease is emphasized.

Key words: spinal stroke, magnetic resonance imaging, differential diagnosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Случаите на инфаркт на гръбначния мозък обхващат около 1-2% от всички инсулти, а според някои автори дори по-малко – 0,3-1% [1, 2]. Сред причините за по-ограниченото разпространение са наличието на силно развито колатерално кръвообращение и по-малката степен на засягане на артериите от атеросклероза или емболизация [1, 3]. Машабните епидемиологични проучвания, фокусирани върху инсултите, по-рядко разглеждат инцидентите със засягане на гръбначния мозък, а стратегиите за поведение

INTRODUCTION

Cases of spinal cord infarction comprise about 1-2% of all strokes, and even less according to some authors, 0.3-1% [1, 2]. Among the reasons for the limited spread are the presence of highly developed collateral blood circulation and the lesser degree of involvement of spinal arteries by atherosclerosis or embolization [1, 3]. Large-scale epidemiological studies focusing on stroke have less often considered cases with spinal cord involvement, so strategies for behavior and prevention concerning the latter are cre-

и превенция при последните се формират на основата на докладвани отделни клинични случаи или малки серии от тях [4].

В зависимост от причините за възникване на инфарктите на гръбначния мозък се различават първични съдови поражения (атеросклероза, исхемична болест на сърцето, патология на периферните съдове и др.) и вторични (патология на гръбначния стълб, заболявания на обвивките на гръбначния мозък, тумори и др.) [1]. Описани са случаи на спинален инсулт, възникнали след различни неинвазивни или инвазивни процедури [5]. Често обаче причината за появата на заболяването остава неизвестна [6].

Според Romi и Ness [2] традиционните мозъчносъдови рискови фактори са по-слабо свързани с инфарктите на гръбначния мозък, но от друга страна, младата възраст, мъжкият пол, артериалната хипертония, захарният диабет и повишената кръвна захар могат да доведат до по-тежко протичане на заболяването. Становището, че съдовите рискови фактори се свързват с по-лоша прогноза се подкрепя и от други автори [6].

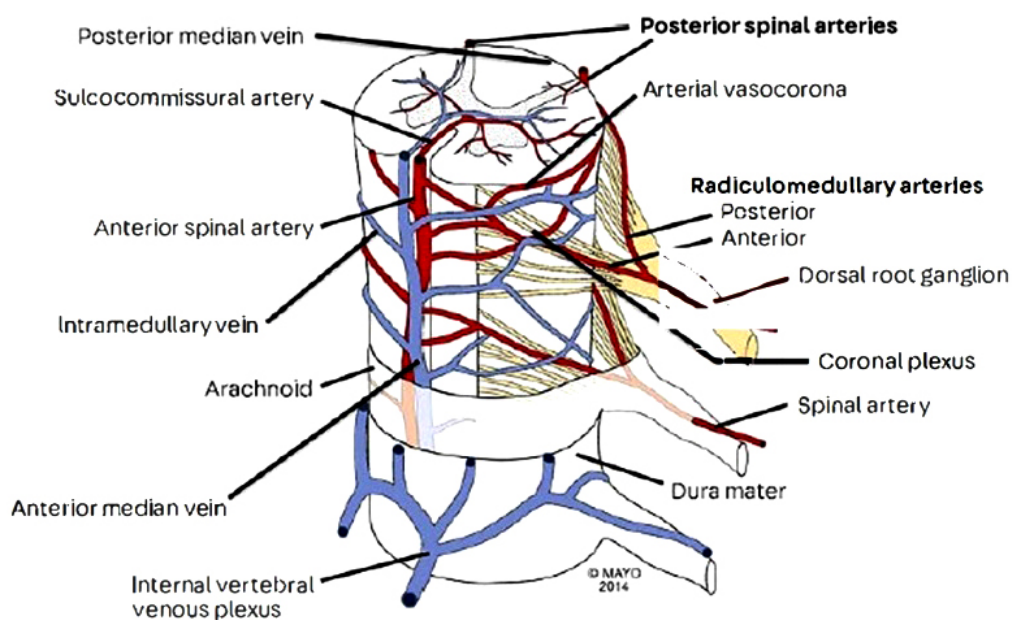
Инфаркти се развиват по-често в басейна на предната спинална артерия, която кръвоснабдява предните две трети на гръбначния мозък, отколкото в този на задните спинални артерии, които кръвоснабдяват задната трета [7] (фиг. 1).

ated on the basis of reported individual clinical cases or small series [4].

Causes of spinal stroke include primary vascular lesions (atherosclerosis, ischemic heart disease, pathology of peripheral vessels, etc.) and secondary (spine pathology, diseases affecting the spinal cord sheaths, tumors, etc.) [1]. Cases of spinal stroke occurring after various non-invasive or invasive procedures have been described [5]. However, the cause of the disease often remains unknown [6].

According to Romi and Ness [2], traditional cerebrovascular risk factors are less associated with spinal cord infarctions, but on the other hand, young age, male sex, arterial hypertension, diabetes mellitus and elevated blood glucose may lead to a more severe course of the disease. The association of vascular risk factors with a worse prognosis is also supported by other authors [6].

Infarctions develop more frequently in the territory of the anterior spinal artery, which supplies blood to the anterior two-thirds of the spinal cord, than in that of the posterior spinal arteries, which supply blood to the posterior third [7] (Fig. 1).



Фиг. 1. Артериално и венозно кръвоснабдяване на гръбначния мозък (източник: Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2014)

Fig. 1. Arterial and venous blood supply of the spinal cord (source: Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2014)

При инфаркт в територията на предната спинална артерия класическата клинична находка е долна парапареза или парапарезия, придружена от загуба на усета за болка и температура при запазена дълбока сетивност [8]. Клиничното протичане е остро в повечето случаи и подостро в останалите [9]. Неврологичният дефицит се проявява дистално от нивото на инсульта, предвид анатомичното разпределение на засегнатите пътища на гръбначния мозък. Други находки могат да включват например болки в гърба или автономна дисфункция, представена с хипотония, неврогенни тазово-резервоарни и сексуални нарушения [10].

Образната диагностика е на преден план сред изследванията в подкрепа на диагнозата. Метод на избор е магнитно-резонансната томография (МРТ) – в голяма част от случаите T2 изображенията показват хиперинтензитет в територията на предната спинална артерия [11]. Все пак специфичността на изследването не е абсолютна. Ota et al. [12] представят случай на 75-годишен мъж с анамнеза за съдови рискови фактори и остро настъпила квадриплегия. Проведената МРТ показва изменения в миелона, като не може да изключи напълно миелит. Започнатата пулсова стероидна терапия не подобрява неврологичния дефицит и диагнозата спинален инсульт се приема по метода на изключване. Селективната спинална ангиография е друго полезно образно изследване – тя може да определи точната локализация на процеса, но е травматична и трудна за изпълнение. Лабораторните изследвания могат да включват серумни нива на цинк, мед, витамин B₁₂, серология за Лаймска болест, варицела-зостер вирус, HIV, сифилис и др. Ликворното изследване може да покаже до умерена белтъчно-клетъчна дисоциация. Електромиографията (ЕМГ) е от полза за диференциалната диагноза с остра възпалителна полирадикулоневропатия. Обсъждайки диагнозата спинален исхемичен инсульт, в диференциално-диагностичен план трябва да се имат предвид също множество други съдови (венозен спинален инсульт, хематомиелия, хематоррахия) и несъдови заболявания (тумори, травми, демиелинизации, паразитози, аутоимунен трансверзален миелит, епидурален абсцес или епидурален хематом и др.) [1, 7].

In the case of a stroke in the territory of the anterior spinal artery, the typical clinical finding is paraparesis or paraplegia, accompanied by loss of pain and temperature sensation with preserved proprioception [8]. The clinical course is acute in most cases and subacute in the rest [9]. The neurological deficit occurs distal to the level of the stroke, given the anatomical distribution of the affected spinal cord tracts. Other findings may include back pain or autonomic dysfunction represented by arterial hypotension, neurogenic bowel/bladder, and sexual disorders [10].

Imaging is of crucial importance for the diagnosis. The method of choice is magnetic resonance imaging (MRI). In most cases T2 sequences show hyperintensity in the territory of the anterior spinal artery [11]. However, the specificity of the method is not absolute. Ota et al. [12] present a case of a 75-year-old man with history of vascular risk factors and acute quadriplegia. MRI shows pathologic changes in the spinal cord, and cannot completely rule out myelitis. Pulse steroid therapy does not improve the neurological deficit and the diagnosis of spinal stroke is accepted by the method of exclusion. Selective spinal angiography is another useful imaging study. It can determine the exact location of the process, but is traumatic and difficult to perform. Laboratory tests may include serum levels of zinc, copper, vitamin B₁₂, serology for Lyme disease, varicella-zoster virus, HIV, syphilis, and more. Cerebrospinal fluid examination may show up to moderate albuminocytologic dissociation. Nerve conduction studies (NCS) are useful in the differential diagnosis with acute inflammatory polyradiculoneuropathy. When discussing the diagnosis of spinal stroke, many other vascular (venous infarction, hematomyelia, hematorrachia) and non-vascular diseases (tumors, trauma, demyelination, parasitosis, autoimmune transverse myelitis, epidural abscess or epidural hematoma, etc.) should be considered [1, 7].

По отношение на лечението на инфарктите на гръбначния мозък липсват ясни препоръки. Утвърдени при други локализации методи на лечение като например тромболизата тук нямат доказан ефект [6]. Поради това фокусът обикновено се поставя върху рехабилитацията, но резултатите и от нейното провеждане не са еднозначни [13].

Прогнозата на заболяването е вариабилна. В проучване, включващо 17 пациенти, 9 от които са проследени, четирима имат благоприятен изход и се възстановяват до самостоятелно ходене, един ходи с подкрепа, двамата се нуждаят от инвалидна количка, а двамата завършват летално [14].

Спиналният инсулт е рядко заболяване, но той трябва да се има предвид от лекарите, работещи в спешната помощ, когато оценяват пациенти с внезапна загуба на сетивност и/или мускулна сила в долните крайници [3]. Това е така дори да не са налице съдови рискови фактори. Клиничната картина, съответстваща на спинален съдов синдром, трябва да е водеща за диагностичните и терапевтични решения, дори при негативни данни от МРТ [15].

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за пациентка на 61 г., хоспитализирана в неврологична клиника по повод остро настъпила болка по предната и задната повърхност на двете бедра и изразена слабост в двата крака, повече дистално. Малко преди началото на симптомите пациентката е измерила високо артериално налягане до 180 mmHg за систола и е приела антихипертензивната си терапия. Съобщила е за проведена винтова стабилизация на гръбначния стълб след пътно-транспортно произшествие 8 години по-рано.

При приема в клиниката пациентката е в съзнание, контактна, ало- и автопсихично ориентирана. От неврологичния статус е с редуцирани по обем и сила активни движения за долни крайници поради болезненост и слабост, с невъзможност за извършване на флексия и екстензия на стъпалата, както и с арефлексия за долните крайници. Сетивните нарушения включват нарушен усет за болка и температура за долните

There are no clear recommendations regarding the treatment of spinal cord stroke. Treatment methods approved for cerebral stroke, such as thrombolysis, have no proven effect here [6]. Therefore, the focus is usually placed on rehabilitation, but the results of its implementation are ambiguous [13].

The prognosis of the disease is variable. In a study involving 17 patients, 9 of whom were followed up, four had a favorable outcome and recovered to independent walking, one walked with support, two required a wheelchair, and two died [14].

Spinal stroke is a rare disease, but it should be considered by emergency physicians when evaluating patients with sudden loss of sensation and/or muscle strength in the lower extremities [3]. This should be the case even in the absence of vascular risk factors. The clinical picture corresponding to a spinal vascular syndrome should be the guiding factor for diagnostic and therapeutic decisions, even when MRI data are negative [15].

CLINICAL CASE DESCRIPTION

We present a 61-year-old female patient, hospitalized in the neurological clinic due to acute pain affecting the front and back surface of both thighs and weakness of both legs, more pronounced in the distal parts. Shortly before the onset of symptoms, the patient had high systolic blood pressure of 180 mmHg and took her antihypertensive medication. She reported having undergone screw stabilization of the spine after a road traffic accident 8 years earlier.

When admitted to the clinic, the patient was conscious and oriented. The neurological examination revealed reduced volume and strength of active movements of the lower limbs, inability to perform flexion and extension of the feet, as well as lower limb areflexia. Sensory disturbances included impaired sensation of pain and temperature in the lower extremities. Walking was impossible, and bladder retention was present.

крайници. Походката е невъзможна, а тазово-резервоарните нарушения са по типа на ретенция.

От лабораторните изследвания се установяват хипокалиемия и хипокалциемия. Проведени са компютърна томография на главен мозък и рентгенография на бял гроб – без данни за патология. Компютърната томография на тораколумбалния отгел (фиг. 2) показва компресионна фрактура на Th12 и 4-винтова метална стабилизация (Th10-L2), известни от анамнезата. Винтът през левия педикул на L2 се визуализира счупен, но без данни за разместване. Установяват се медианна дискова протрузия на L4-L5 и субартикуларна протрузия вдясно на ниво L5-S1, водещи до рецесуални и фораминални стенози, релативна стеноза на гръбначномозъчния канал на същите нива, както и двустранен сакроилиит.

С оглед изобразяване на гръбначния мозък е проведена магнитно-резонансна томография (фиг. 3), като на ниво L1-L2 се наблюдава изразен хиперинтензитет на T2 секвенциите, засягаща субстанцията предимно вентрално и отговаряща на промени при остър инфаркт на дисталния миелон.



Фиг. 2. Компютърна томография на тораколумбалния отгел на гръбначния стълб. Компресионна фрактура на Th12 и 4-винтова метална стабилизация

Fig. 2. Computed tomography of the thoracolumbar spine. Th12 compression fracture and 4-screw metal stabilization

Laboratory tests revealed hypokalemia and hypocalcemia. Computed tomography of the brain and X-ray of the lungs were performed, showing no pathology. Computed tomography of the thoracolumbar spine (Fig. 2) showed the compression fracture of Th12 vertebra and 4-screw metal stabilization (Th10-L2), known from the history. The screw through the left L2 pedicle was broken but with no evidence of displacement. Median disc protrusion of L4-L5 and subarticular protrusion were noted to the right at the level of L5-S1, leading to recessus and foraminal stenosis, relative stenosis of the spinal canal at the same levels, as well as bilateral sacroiliitis.

MRI was performed in order to image the spinal cord (Fig. 3). Marked hyperintensity at the T2 sequences was observed at the L1-L2 level, affecting the cord ventrally and corresponding to an acute distal infarction.



Фиг. 3. Магнитнорезонансна томография на торакален и лумбален сегмент, сагитална равнина, T2. Хиперинтензитет на ниво L1-L2, отговарящ на промени при остър спинален инфаркт

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the thoracic and lumbar cord, sagittal plane, T2. Hyperintensity at the level of L1-L2 corresponding to an acute infarction of the distal cord

По време на престоя си в клиниката пациентката е консултирана със съдов хирург, като е изключена патология на магистрални артериални съдове, консултирана е също с неврохирург и кардиолог.

Проведено е лечение с антиагрегант и гастропротектор, дехидратираща терапия с манитол, кортикостероид, обезболяване с парацетамол, НСПВС и габапентин, както и корекция на електролитния дисбаланс. Отчетено е стабилизиране на състоянието. Пациентката е дехоспитализирана и насочена за провеждане на рехабилитация.

ОБСЪЖДАНЕ

Представен е клиничен случай на 61-годишна пациентка с рядко срещаната в клиничната практика спинална локализация на исхемичен инсулт. Клиничната картина включва болков синдром, ангажиращ долните крайници, парапареза и установено при прегледа нарушение на повърхностната сетивност. По време на стационарния престой са проведени редица изследвания и консултации с оглед потвърждаване на точната диагноза. В диференциалнодиагностичен план е обсъден миелополирадикулоневрит, разгледана е и потенциалната роля на известната при пациентката патология на гръбначния стълб. В тази връзка е проведена консултация с неврохирург, а също със съдов хирург – за изключване на заболяване на магистралните артериални съдове.

Подобен на представения случай, но с шийна локализация, е този на пациент със спинален инсулт, представящ се със силна болка във врата и пареза на лявата ръка [16]. Първоначално като причина за симптомите се подозира компресия на шийно коренче, но прогресията на симптомите и резултатите от МРТ спомагат за установяването на етиологията.

В литературата са публикувани данни за пациенти, претърпели шийни декомпресивни операции и развили персистиращ постоперативен неврологичен дефицит, съвместим с инфаркт на гръбначния мозък. В тази връзка се препоръчва провеждане на невроизобразяващо изследване за търсене на съдова патология след декомпресивна

During her stay in the clinic, the patient was consulted with a vascular surgeon and pathology of main arteries was excluded; she was also consulted with a neurosurgeon and a cardiologist.

Treatment comprised an antiplatelet agent and proton pump inhibitor, dehydration therapy with mannitol, corticosteroid. Analgesia was carried out with paracetamol, NSAIDs and gabapentin. Correction of electrolyte levels was performed. The condition of the patient was stable. She was discharged from the hospital and referred for rehabilitation.

DISCUSSION

A clinical case of a 61-year-old female patient with the rarely encountered in clinical practice spinal localization of ischemic stroke is presented. The clinical picture comprises pain involving the lower extremities, paraparesis, and a disturbance of pain and temperature sensation found on examination. A number of tests and consultations were carried out during the hospital stay in order to confirm the correct diagnosis. In terms of differential diagnosis, myelopolyradiculoneuritis was discussed, and the potential role of the patient's known spine pathology was also considered. In this regard, consultations were carried out with a neurosurgeon, and also with a vascular surgeon, the latter to rule out a disease of the main arteries.

Similar to the presented case, but with cervical localization, is that of a patient with a spinal stroke presenting with severe neck pain and paresis of the left arm [16]. Cervical root compression was initially suspected as the cause of the symptoms, but their progression and the MRI findings helped to reveal the etiology.

Data have been published in the literature on patients who had undergone cervical decompressive surgery and developed persistent postoperative neurologic deficits consistent with spinal cord infarction. In this regard, it is recommended to conduct a neuroimaging study to look for vascular pathology after decompressive surgery [17]. Zalewski

хирургия [17]. Zalewski et al. [5] идентифицират 75 пациенти със спинален инсулт, свързан с различни инвазивни и неинвазивни интервенции, проведени за период от 19 г. в Mayo Clinic, САЩ. Интервенциите включват такива по повод аортни аневризми (49%), други операции на аортата (15%), различни други процедури като сърдечни операции, спинална декомпресия, ангиография, емболизация, гръдна хирургия и др. (36%). Установеният неврологичен дефицит е тежък при 81% от пациентите. В описания от нас случай също има анамнеза за интервенция, предшестваща инсулта, въпреки че тя е значително отдалечена във времето. Все пак може да се обсъди нейната роля, макар и индиректна, за възникването му. Би трябвало обаче да се обърне внимание и на възможността в подобна спешна ситуация да се пропусне съдовата диагноза, отдавайки симптоматиката на известната патология на гръбначния стълб, без да се извършат достатъчно детайлен неврологичен преглед и насочени изследвания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният клиничен случай има за цел да покаже значението на подробно и насочено снета анамнеза, задълбоченото изследване на неврологичен статус и подходящите инструментални изследвания за откриване на заболявания като спиналния инсулт, които се срещат рядко в практиката, но водят до значителен неврологичен дефицит и инвалидизация. Подчертава се ролята на диференциалнодиагностичното мислене за избягване на неточности в диагнозата и лечението в случаите, когато често срещана патология може да маскира по-рядка при един и същи пациент.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Масларов Д. Съдови заболявания на гръбначния мозък. В: Миланов И, (Ред.). Неврология. Варна: Стено; 2021. // Maslarov D. Vascular diseases of the spinal cord. In: Milanov I, (Ed.). Neurology. Varna: Steno; 2021
2. Romi F, Naess H. Spinal Cord Infarction in Clinical Neurology: A Review of Characteristics and Long-Term Prognosis in Comparison to Cerebral Infarction. *European neurology*. 2016;76(3-4):95-8.
3. Pigna F, Lana S, Bellini C, Bonfanti L, Creta M, Cervellin G. Spinal cord infarction. A case report and narrative review. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*. 2021;92(S1):e2021080.
4. Thomas G, Alakbarzade V, Sammaraiiee Y, Cociasu I, Dalton C, Pereira AC. Spontaneous spinal cord infarction: a practical approach. *Practical neurology*. 2022;22(6):497-502.

et al. [5] identified 75 patients with spinal stroke associated with various invasive and noninvasive interventions performed over a 19-year period at Mayo Clinic, USA. Interventions included such for aortic aneurysms (49%), other aortic surgery (15%), various other procedures such as cardiac surgery, spinal decompression, angiography, embolization, thoracic surgery, etc. (36%). The neurological deficit was severe in 81% of patients. Our patient had history of an intervention preceding the stroke as well, although it was back in time. However, its role for the occurrence of the stroke, albeit indirect, can be discussed. Attention should also be paid to the possibility of missing the vascular diagnosis in emergency situations, attributing the symptoms to the known spinal pathology, without performing a detailed neurological examination and targeted assessments.

CONCLUSION

The clinical case aims to show the importance of the detailed and focused clinical history, the thorough neurological examination, and the appropriate instrumental studies for the detection of diseases such as spinal stroke, which are rarely encountered in practice, but lead to significant neurological deficit and disability. The role of differential-diagnostic thinking is emphasized as it could help avoiding diagnostic and therapeutic inaccuracies in cases where the presence of a common pathology may mask a rarer one in the same patient.

5. Zalewski NL, Rabinstein AA, Krecke KN, Brown RD, Wijdicks EFM, Weinschenker BG, et al. Spinal cord infarction: Clinical and imaging insights from the periprocedural setting. *Journal of the neurological sciences*. 2018;388:162-7.
6. Ros Castelló V, Sánchez Sánchez A, Natera Villalba E, Gómez López A, Parra P, Rodríguez Jorge F, et al. Spinal cord infarction: aetiology, imaging findings, and prognostic factors in a series of 41 patients. *Neurologia*. 2023;38(6):391-8.
7. Hanna Al-Shaikh R, Czervionke L, Eidelman B, Dredla BK. Spinal Cord Infarction. *StatPearls*. Treasure Island (FL) with ineligible companies. StatPearls Publishing 2024.
8. Sandoval JI, De Jesus O. Anterior Spinal Artery Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. 2024.
9. Ogawa K, Akimoto T, Hara M, Morita A, Fujishiro M, Suzuki Y, et al. Clinical Study of Thirteen Patients with Spinal Cord Infarction. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2019;28(12):104418.
10. Pearl NA, Dubensky L. Anterior Cord Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. StatPearls Publishing 2024.
11. Weidauer S, Nichtweiss M, Lanfermann H, Zanella FE. Spinal cord infarction: MR imaging and clinical features in 16 cases. *Neuroradiology*. 2002;44(10):851-7.
12. Ota K, Iida R, Ota K, Sakaue M, Takashima S, Taniguchi K, et al. Atypical spinal cord infarction: A case report. *Medicine*. 2018;97(23):e11058.
13. Patel S, Naidoo K, Thomas P. Spinal cord infarction: a rare cause of paraplegia. *BMJ case reports*. 2014;2014.
14. Yadav N, Pendharkar H, Kulkarni GB. Spinal Cord Infarction: Clinical and Radiological Features. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. 2018;27(10):2810-21.
15. Costamagna G, Meneri M, Abati E, Brusa R, Velardo D, Gagliardi D, et al. Hyperacute extensive spinal cord infarction and negative spine magnetic resonance imaging: a case report and review of the literature. *Medicine*. 2020;99(43):e22900.
16. Jacob IL, Ringstad GA, Enriquez BA, Jusufovic M. Spinal artery infarction. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2023;143(4).
17. Kalb S, Fakhran S, Dean B, Ross J, Porter RW, Kakarla UK, et al. Cervical spinal cord infarction after cervical spine decompressive surgery. *World neurosurgery*. 2014;81(5-6):810-7.

✉ Адрес за кореспонденция:
г-р Иван Димитров
e-mail: i.dimitrov.bs@heartandbrain.bg

✉ Correspondence address:
Ivan Dimitrov, MD
e-mail: i.dimitrov.bs@heartandbrain.bg

ОБРАТНО РАЗВИТИЕ НА ПЕЙСМЕЙКЪР-ИНДУЦИРАНА КАРДИОМИОПАТИЯ СЛЕД СТИМУЛАЦИЯ НА ПРОВОДНАТА СИСТЕМА – СТИМУЛАЦИЯ НА ЛЯВО БЕДРО

Ст. Димов, М. Протич, М. Миразчийски, Е. Анастасов, Л. Мирчева, Д. Симонов

Български кардиологичен институт,
Клиника по кардиология, МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас

Резюме. Деснокамерната ендомиокардна стимулация се асоциира с риск от развитие на пейсмейкър-индуцирана кардиомиопатия при пациентите с висок процент на пейсиране. Според настоящите европейски препоръки възможните методи на лечение са надграждане до система за ресинхронизация или стимулация на проводната система, в частност стимулация на снопа на Хис. Представяме пациентка с пейсмейкър-индуцирана кардиомиопатия, при която след имплантация на електрод за стимулация на ляво бедро се постигна стимулация на проводната система. При проследяване се регистрира подобрение в систолната функция на лява камера и обратно развитие на симптоматиката.

Ключови гуми: пейсмейкър-индуцирана кардиомиопатия

REVERSAL OF PACEMAKER-INDUCED CARDIOMYOPATHY AFTER CONDUCTION SYSTEM PACING – LEFT BUNDLE STIMULATION

S. Dimov, M. Protich, M. Mirazchiiski, E. Anastasov, L. Mircheva, D. Simonov

Bulgarian Cardiac Institute,
Cardiology Clinic, MBAL Heart and Brain – Burgas

Abstract. Right ventricular endomyocardial stimulation is associated with the risk of developing pacemaker-induced cardiomyopathy in patients with a high pacing percentage. According to current European guidelines, possible treatment options include upgrading to a cardiac resynchronization system or His bundle pacing. We present a patient with pacemaker-induced cardiomyopathy, in whom after implantation of a left bundle branch pacing lead, conduction system pacing was achieved. Follow-up revealed improvement in left ventricular systolic function and reversal of symptoms.

Key word: pacemaker-induced cardiomyopathy

ВЪВЕДЕНИЕ

Имплантацията на деснокамерен ендомиокарден пейсмейкър е метод на избор за лечение на симптоматични брадикардии. Хроничната деснокамерна стимулация крие риск от развитие пейсмейкър-индуцирана кардиомиопатия (PICM) особено при по-възрастни пациенти с висок процент на пейсиране (повече от 20-40% камерна стимулация) [1]. Според различни източници честота на това състояние варира между 11 и 14% [2]. Пейсмейкър-индуцираната кардиомиопатия се дефинира като спад на фракцията на изтласкване под 50%, или с 10% от изходната

INTRODUCTION

Implantation of a right ventricular endomyocardial pacemaker is a preferred treatment method for symptomatic bradycardia. Chronic right ventricular pacing poses the risk of developing pacemaker-induced cardiomyopathy (PICM), especially in older patients with a high pacing percentage (more than 20-40% ventricular pacing) [1]. According to various sources, the frequency of this condition ranges from 11% to 14% [2]. Pacemaker-induced cardiomyopathy is defined as a decrease in ejection fraction below 50% or by 10% from the baseline absolute value before implantation of a permanent pacemaker [1].

абсолютна стойност преди имплантацията на постоянен електрокардиостимулатор [1].

Стимулацията на лявото бедро (LBP) е алтернативен метод на деснокамерния ендомиокарден пейсинг. Към момента липсват достатъчно доказателства, че LBP може да предотврати или да доведе до обратно развитие PICM [3].

Представяме клиничен случай на 80-годишна жена с клиника на сърдечна недостатъчност и пейсмейкър-индуцирана кардиомиопатия, при която след имплантация на LBP се постигна обратно развитие на заболяването и възстановяване на физическия капацитет на пациентката.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме 80-годишна жена, презентиреща се с прояви на сърдечна недостатъчност, прогресиращи през последния месец – пароксизмална нощна диспнея и намален физически капацитет с невъзможност за извършване на обичайните за нея ежедневни физически дейности. В миналото е диагностицирано персистиращо предсърдно мъждане. Преди четири години по повод на високостепенна митрална клапна insuficienция е проведено протезиране с механична протеза, като три години по-късно е имплантиран еднокухинен деснокамерен пейсмейкър по повод на пълен атриовентрикуларен блок.

От проведената електрокардиография (ЕКГ) се установи предсърдно мъждане и камерна стимулация с QRS-комплекс с продължителност от 180 ms (фиг. 1).

Ехокардиографията разкри понижена систолна функция на лявата камера с фракция на изтласкване 30% при интервентрикуларна дисинхрония и съхранена функция на механичната протеза на митрална позиция. При интерограгане на устройството се установи висока честота на камерна стимулация – 98%, и задоволителни показатели, като липсваха данни за епизоди на камерна тахикардия и ектопия.

По данни на медицинската документация регистрираната фракция на изтласкване на лявата камера варира между 50 и 54%.

Left bundle branch pacing (LBP) is an alternative method to right ventricular endomyocardial pacing. Currently, there is insufficient evidence that LBP can prevent or lead to the reversal of PICM [3].

We present a clinical case of an eighty-year-old woman with symptoms of heart failure and pacemaker-induced cardiomyopathy, in whom after implantation of LBP, there was a reversal of the disease and restoration of the patient's physical capacity.

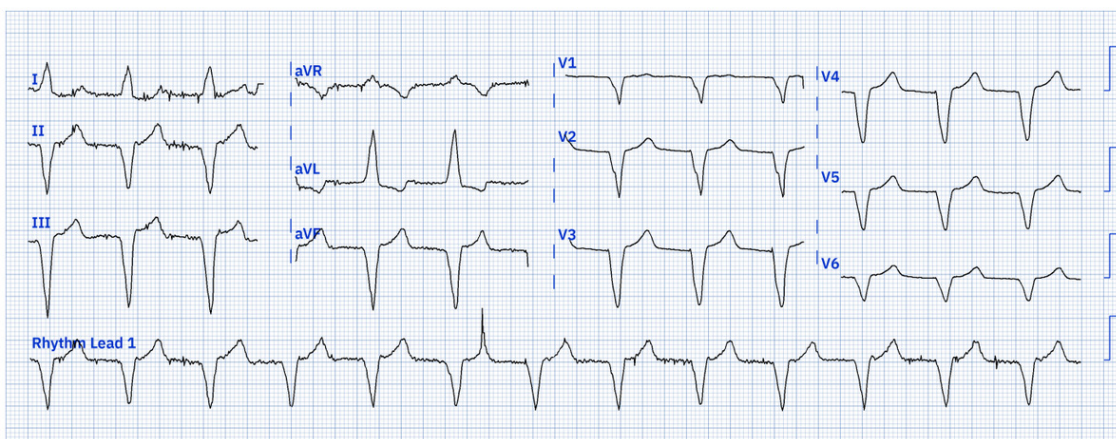
CLINICAL CASE

We present an eighty-year-old woman presenting with symptoms of heart failure, progressing over the past month – paroxysmal nocturnal dyspnea and decreased physical capacity with an inability to perform her usual daily activities. In the past, she was diagnosed with persistent atrial fibrillation. Four years ago, due to severe mitral valve insufficiency, she underwent mechanical valve replacement, and three years later, a single-chamber right ventricular pacemaker was implanted due to complete atrioventricular block.

We present an eighty-year-old woman presenting with symptoms of heart failure, progressing over the past month – paroxysmal nocturnal dyspnea and decreased physical capacity with an inability to perform her usual daily activities. In the past, she was diagnosed with persistent atrial fibrillation. Four years ago, due to severe mitral valve insufficiency, she underwent mechanical valve replacement, and three years later, a single-chamber right ventricular pacemaker was implanted due to complete atrioventricular block.

Electrocardiography (ECG) revealed atrial fibrillation and ventricular pacing with a QRS complex duration of 180 msec (Fig. 1).

Echocardiography showed reduced left ventricular systolic function with an ejection fraction of 30% in the presence of interventricular dyssynchrony and preserved mechanical function of the mitral valve prosthesis. Device interrogation revealed a high percentage of ventricular pacing – 98% and satisfactory parameters, with no evidence of ventricular tachycardia or ectopy. According to medical documentation, the left ventricular ejection fraction varied between 50 and 54%.



Фиг. 1. ЕКГ преди процедурата: предсърдно мъжгено с камерна стимулация (QRS 180 ms)

Fig. 1. ECG before the procedure: atrial pacing with ventricular stimulation (QRS 180 ms)

Предвид клиничните и инструментални резултати се предприе провеждане на селективна коронарна ангиография, която изключи наличие на коронарна атеросклероза и исхемична генеза на установената кардиомиопатия. Въпреки максимална оптимизация на медикаментозната терапия за сърдечна недостатъчност, симптоматиката персистира, с ниска толерантност от страна на пациентката и води до частична инвалидизация.

Високият процент на камерна стимулация и продължителност на QRS-комплекса при липса на значима коронарна и клапна болест даде основание да приемем диагнозата пейсмейкър-индуцирана кардиомиопатия.

Според настоящите препоръки за пейсинг и ресинхронизираща терапия при пациенти с фракция на изтласкване под 35% и имплантиран конвенционален пейсмейкър, със значителен процент на стимулация, трябва да се обсъди награждане до система за ресинхронизация (IIaB индикация), а като алтернатива може да се има предвид стимулация на проводната система, като се посочва стимулация на снопа на Хис [4].

След обсъждане с пациентката избрахме стимулация на лявото бедро като алтернативен метод за постигане на стимулация на проводната система. Взе се решение и за имплантация на деснопредсърден електрод, поради регистриран спонтанно възстановен синусов ритъм.

Стимулацията на лявото бедро се постигна чрез имплантация на конвенционален електрод

Considering the clinical and instrumental findings, selective coronary angiography was performed, excluding coronary artery disease and ischemic etiology of the established cardiomyopathy. Despite maximal optimization of medical therapy for heart failure, symptoms persisted, with low tolerance from the patient leading to partial disability.

The high percentage of ventricular pacing and prolonged QRS duration in the absence of significant coronary or valvular disease provided grounds to diagnose pacemaker-induced cardiomyopathy.

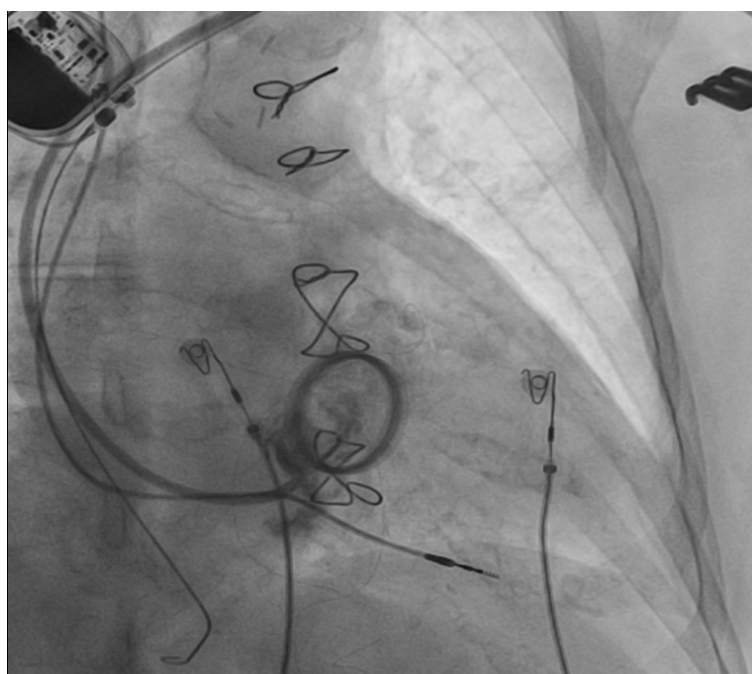
According to current pacing and resynchronization therapy guidelines, in patients with ejection fraction below 35% and implanted conventional pacemaker with a significant pacing percentage, upgrading to resynchronization therapy should be discussed (IIaB indication), and alternatively, consideration may be given to conduction system pacing, specifically His bundle pacing [4].

After discussion with the patient, we opted for left bundle branch pacing as an alternative method to achieve conduction system pacing. Additionally, a right atrial lead was implanted due to spontaneously restored sinus rhythm.

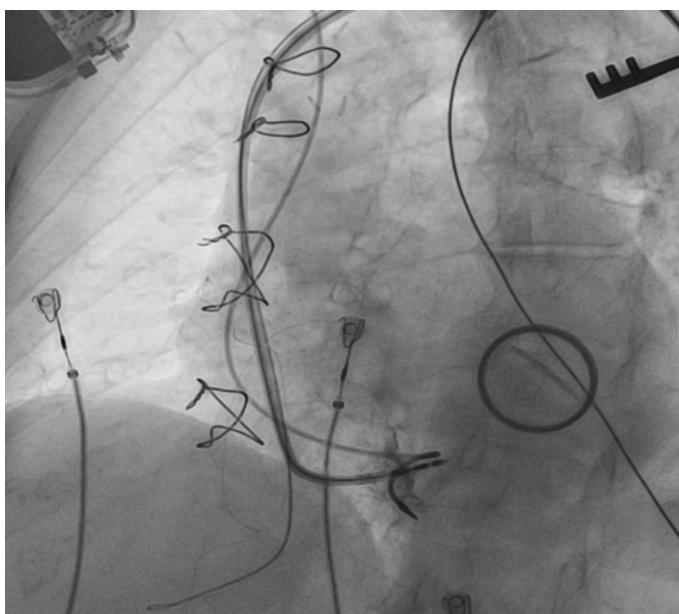
Left bundle branch pacing was achieved by implanting a conventional lead (stylet-driven lead, Solia S 63, Biotronik, Berlin, Germany)

(stylet – driven lead, Solia S 63, Biotronik, Berlin, Germany) посредством гедукиран за LBP интрагюсер Selectra 3D – 55-39 (Biotronik, Berlin, Germany). Посредством инжектиране на контрастно вещество през интрогюсера, пласиран в дясна камера (фиг. 2), електрода се позиционира в областта на базален деснокамерен септум и чрез ротация на електрода по оста му се постигна пенетрация и достигане до ляво бедро (фиг. 3 и 4). При униполарна стимулация се регистрира QRS-комплекс с продължителност от 110 ms, време на активация на лява камера (LVAT) – 85 ms и интервентрикуларно време (RWPT V1-V6) – 35 ms, доказващи селективна стимулация на лявото бедро. Предвид данните за пароксизмално предсърдно мъждене се имплантира и деснопредсърден електрод. Измериха се задоволителни параметри на праг на стимулация и сенсинг. Постпроцедурният период протече гладко, без данни за усложнения. Пациентката се изписа на втори постпроцедурен ден, като от ЕКГ се регистрира QRS-комплекс с продължителност 110 ms (фиг. 5) – 70 ms по-кратък спрямо препроцедурно. Ехокардиографски липсваха данни за остро хемодинамично значимо повишение във функцията на лявата камера. Започна се антиаритмично лечение с амиодарон.

using a dedicated intraduodenal Selectra 3D-55-39 introducer (Biotronik, Berlin, Germany). By injecting contrast medium through the introducer placed in the right ventricle (Fig. 2), the lead was positioned in the area of the basal right ventricular septum, and through rotation along its axis, penetration and reaching the left bundle branch were achieved (Fig. 3 and 4). Unipolar pacing revealed a QRS complex duration of 110 ms, left ventricular activation time (LVAT) of 85 ms, and interventricular time (RWPT V1-V6) of 35 ms, demonstrating selective pacing of the left bundle branch. Considering the diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation, a right atrial lead was also implanted. Satisfactory pacing threshold and sensing parameters were measured. The post-procedural period was uneventful, without complications. The patient was discharged on the second post-procedural day, with an ECG showing a QRS complex duration of 110 msec (Fig. 5) – 70 ms shorter than pre-procedure. Echocardiographically, there were no signs of acute hemodynamically significant improvement in left ventricular function. Amiodarone therapy was initiated for antiarrhythmic management.

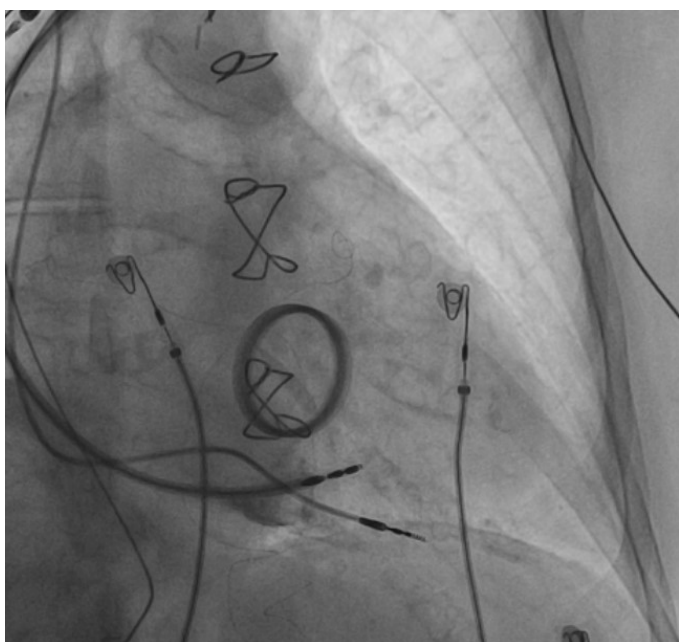


Фиг. 2. Вентрикулография, изобразяваща базални сегменти на интервентрикуларния септум
Fig. 2. Ventriculography depicting basal segments of the interventricular septum



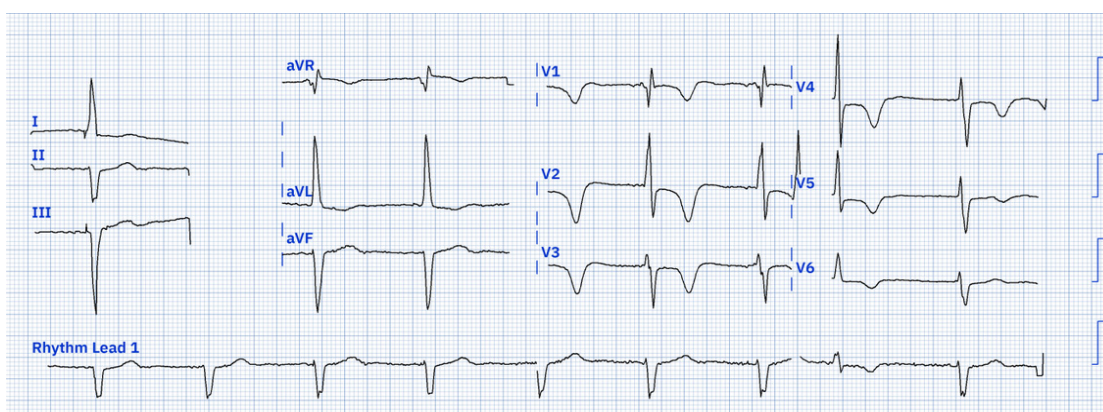
Фиг. 3. Лява латерална проекция (LAO), изобразяваща пенетрацията на електрода за LBP в междукамерния септум, демаркирана посредством контрастно вещество

Fig. 3. Left anterior oblique projection (LAO), showing the penetration of the LBP electrode into the interventricular septum, demarcated by contrast material



Фиг. 4. Дясна латерална проекция: изобразяваща пенетрацията на електрода за LBP демаркирана посредством контрастно вещество

Fig. 4. Right lateral projection showing the penetration of the LBP electrode demarcated by contrast material



Фиг. 5. ЕКГ след процедурата: атриовентрикуларна стимулация с морфология на непълен десен бедрен блок (QRS 110 ms)

Fig. 5. ECG after the procedure: atrioventricular pacing with morphology of incomplete right bundle branch block (QRS 110 ms)

При проследяване на пациентката на първия месец след дехоспитализацията, ехокардиографски се регистрира подобрение в систолната функция на лявата камера с фракция на изтласкване до 40% и значимо подобрение във физическия капацитет. Интерогацията на устройството установи висока честота на атриална и камерна стимулация със задоволителни показатели.

На контролен преглед на третия месец от имплантацията на антибрадикардното устройство, пациентката сподели за пълно обратно развитие на симптоматиката, връщане към нормалния си начин на живот с възможност за извършване на ежедневните си дейности и липса на епизоди на задух по време на сън. Ехокардиографското изследване показва липса на интервентрикуларна дисинхрония и отчете подобрение на фракцията на изтласкване до 45%.

ОБСЪЖДАНЕ

Основните рискови фактори за развитие на PICM са продължителността на QRS-комплекса и честотата на камерно пейсиране [5]. Продължителността на QRS-комплекса над 150 ms, особено при висок процент на камерна стимулация (повече от 20-40%), се асоциира с висок риск от развитие на PICM, като риска нараства с повишаване на продължителността на QRS-комплекса [6, 7]. Други рискови фактори са възраст, мъжки пол, нативна продължителност на QRS-комплекса и фракция на изтласкване преди имплантация на пейсмейкър [5].

Моментът на развитие на PCIM сред рисковите пациенти все още е сфера на проучвания, като най-ранният съобщен случай е 24 часа след имплантация. Повечето проучвания посочват най-често между първа и четвърта година [8]. При нашата пациентка изявата на симптоматика дебютира една година след имплантацията.

Интер- и интравентрикуларната дисинхрония корелират с продължителността на QRS-комплекса и съпътстват деснокамерната ендомиокардна стимулация. При последната активацията на лявата камера се осъществява по работния миокард с най-ранна активация на антеро-апикалните сегменти на дясната камера, последвани от меж-

Upon follow-up of the patient at one-month post-discharge, echocardiography revealed improvement in left ventricular systolic function with an ejection fraction of up to 40% and significant enhancement in physical capacity. Device interrogation identified a high rate of atrial and ventricular pacing with satisfactory parameters.

At the three-month follow-up examination after implantation of the anti-bradycardia device, the patient reported complete reversal of symptoms, returning to her normal lifestyle with the ability to perform her daily activities, and no episodes of nocturnal dyspnea. Echocardiographic examination revealed the absence of interventricular dyssynchrony and noted an improvement in the ejection fraction to 45%.

DISCUSSION

The main risk factors for the development of PICM are the duration of the QRS complex and the frequency of ventricular pacing [5]. A QRS complex duration over 150 milliseconds, especially with a high percentage of ventricular pacing (more than 20-40%), is associated with a high risk of developing PICM, with the risk increasing as the duration of the QRS complex increases. Other risk factors include age, male gender, native QRS complex duration, and ejection fraction before pacemaker implantation[5].

The timing of PCIM development among high-risk patients is still an area of investigation, with the earliest reported case being 24 hours post-implantation. Most studies indicate occurrence typically between the first and fourth year [8]. In our patient, symptom onset occurred one year after implantation.

Inter- and intraventricular dyssynchrony correlates with the duration of the QRS complex and accompanies right ventricular endomyocardial stimulation. In the latter, left ventricular activation occurs through the working myocardium with earlier activation of the antero-apical segments of the right ventricle, followed by the interventricular septum and the lateral wall of

гупресърдната презграда и латерална стена на лявата камера. Асинхронната активация на лявата камера нарушава миокардния контрактилитет и релаксация, като води до ремоделиране и повишен риск от развитие на PICM [9, 10].

Стимулацията на лявото бедро е иновативен метод за стимулация на проводната система, който се свързва с по-голям процедурен успех спрямо стимулацията на снопа на Хис, по-добри параметри както в острия, така и в хроничната фаза след имплантация [11]. В някои проучвания се съобщава за добър ефект и обратно развитие на PICM след LBP [12]. В други проучвания се съобщават по-добри резултати при стимулацията на проводната система спрямо ресинхронизираща терапия при пациенти с PICM [13]. Въпреки това LBP не се посочва като метод на лечение в настоящите препоръки за имплантация на антибрадикардни устройства на Европейското кардиологично дружество поради липса на достатъчно доказателства.

Въпреки трудностите за диагностициране на PICM в настоящия случай бяха изключени други причини за развитие на сърдечна недостатъчност, която персистираше и след оптимална терапия. Предвид данните от проучванията решихме да пристъпим към имплантация на електрод за стимулация на ляво бедро, като по този начин постигнахме физиологична камерна стимулация и значително по-кратка продължителност на стимулирания QRS-комплекс (с до 70 ms). Регистрирането на синусов ритъм даде възможност за имплантация на деснопредсърден електрод, като по този начин постигнахме и атриовентрикуларна синхронност на стимулация и възможност за антиаритмично лечение.

При проследяване, в рамките на три месеца отбелязахме обратно развитие в редуцираната систолна левокамерна функция, персистирание на синусов ритъм и значително подобряване на качеството на живот на пациентката с връщане към ежедневните ѝ дейности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стимулацията на лявото бедро може да бъде метод на лечение на пациентите, развили PICM след

the left ventricle. The asynchronous activation of the left ventricle disrupts myocardial contractility and relaxation, leading to remodeling and an increased risk of developing PICM [9, 10].

Stimulation of the left bundle branch (LBP) is an innovative method for stimulating the conduction system, which is associated with greater procedural success compared to His bundle stimulation, with better parameters both in the acute and chronic phases following implantation [11]. Some studies report a good effect and reversal of PICM after LBP [12]. In another study, better results are reported with conduction system stimulation compared to resynchronization therapy in patients with PICM [13]. However, LBP is not mentioned as a treatment method in the current recommendations for implantation of anti-bradycardia devices by the European Society of Cardiology due to insufficient evidence.

Despite the difficulties in diagnosing PICM, in the present case, other causes of heart failure were ruled out, which persisted despite optimal therapy. Given the data from studies, we decided to proceed with the implantation of a left bundle branch stimulation electrode, thus achieving physiological ventricular stimulation and a significantly shorter duration of stimulated QRS complexes (up to 70 milliseconds). The detection of sinus rhythm allowed for the implantation of a right atrial electrode, thereby achieving atrioventricular synchronization of stimulation and the possibility of antiarrhythmic treatment.

During follow-up, within three months, we noted a reversal in the reduced systolic left ventricular function, persistence of sinus rhythm, and significant improvement in the patient's quality of life, with a return to her daily activities.

CONCLUSION

Stimulation of the left bundle branch can be a treatment method for patients who devel-

имплантация на конвенционален електрокардиостимулатор. Постпроцедурно се очаква обратно развитие на потисната левокамерна систолна функция и подобряване на качеството на живот. При пациенти с индикации за имплантация на постоянен електрокардиостимулатор (конвенционален) и рискови фактори за развитие на PICM, LBP може да бъде алтернативен метод с цел избягване на развитие на пейсмейкър-индуцирана кардиомиопатия.

op PICM following implantation of a conventional cardiac pacemaker. Post-procedurally, reversal of suppressed left ventricular systolic function and improvement in quality of life are expected. In patients with indications for implantation of a permanent cardiac pacemaker (conventional) and risk factors for developing PICM, LBP may be an alternative method aimed at avoiding the development of pacemaker-induced cardiomyopathy.

БИБЛИОГРАФИЯ/REFERENCES

1. Gavaghan C. Pacemaker Induced Cardiomyopathy: An Overview of Current Literature. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(3):e010921196020. doi: 10.2174/2772432816666210901111616.
2. Somma V, Ha FJ, Palmer S, et al. Pacing-induced cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm.* 2023;20(2):282-290. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.09.019.
3. Kwon, S., Lee, SR., Choi, EK. et al. Reversal of pacing-induced cardiomyopathy after left bundle branch area pacing: a case report. *Int J Arrhythm* 24, 5 (2023). <https://doi.org/10.1186/s42444-023-00087-1>
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
5. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014 Sep;11(9):1619-25. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.040.
6. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al.; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288(24):3115-23. doi: 10.1001/jama.288.24.3115. PMID: 12495391.
7. Somma V, Ha FJ, Palmer S et al. Pacing-induced cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm.* 2023;20(2):282-290. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.09.019.
8. Zhang H, Zhou YJ, Zeng YJ. Prognostic factors of pacing-induced cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl).* 2020 Jul 5;133(13):1533-1539. doi: 10.1097/CM9.0000000000000856.
9. Wyndham CR, Smith T, Meeran MK et al. Epicardial activation in patients with left bundle branch block. *Circulation.* 1980 Apr;61(4):696-703. doi: 10.1161/01.cir.61.4.696.
10. Varma N. Left ventricular conduction delays induced by right ventricular apical pacing: effect of left ventricular dysfunction and bundle branch block. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(2):114-22. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00995.x.
11. Zhuo W, Zhong X, Liu H et al. Pacing characteristics of his bundle pacing vs. left bundle branch pacing: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:849143. doi: 10.3389/fcvm.2022.849143.
12. Shan Y, Lin M, Sun Y, et al. The specific value of upgrading to left bundle branch area pacing in patients with pacing-induced cardiomyopathy or non-pacing-induced cardiomyopathy related upgrade status: A retrospective study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2023 Jul;46(7):761-770. doi: 10.1111/pace.14723.
13. Gardas R, Golba KS, Soral T et al. The effects of his bundle pacing compared to classic resynchronization therapy in patients with pacing-induced cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2022;11:5723.

✉ Адрес за кореспонденция:
г-р Стоян Димов,
e-mail: stoyan.dimov.1994@gmail.com

✉ Correspondence address:
Stoyan Dimov, MD
e-mail: stoyan.dimov.1994@gmail.com

EDTA ЗАВИСИМА ПСЕВДОТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТ, НАСОЧЕН ЗА КЛАПНО ПРОТЕЗИРАНЕ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ ОТ ЛАБОРАТОРНАТА ПРАКТИКА

Н. Китова, И. Иванова, Т. Дончева

Отделение по клинична лаборатория, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. EDTA зависимата псевдотромбоцитопения (EDTA-PTCP) е често срещан *in vitro* феномен, чието разпространение варира между 0,1-2% сред хоспитализирани пациенти и достига 15-17% при амбулаторни пациенти, оценени за изолирана тромбоцитопения [1]. Съобщава се както при здрави индивиди, така и при пациенти с различни заболявания, включително колагеново-съдови заболявания и неоплазми [2]. Доброто познаване на патофизиологията на EDTA-PTCP и ранното откриване на състоянието, е от решаващо значение както за пациента, така и за лекуващия лекар. Диагностичното гоуточняващо поведение се състои в оценката на апаратните клетъчни хистограми и визуализирането на тромбоцитни аглутинати на натрипка от пробата с антикоагулант EDTA. Предприема се вземане на нова кръв с алтернативен антикоагулант и установяване апаратно реалния тромбоцитен брой, което предотвратява клинични последици с потенциални животозастрашаващи събития – ненужна трансфузия на тромбоцити, прием на кортикостероиди, дори спленектомия. Представяме клиничен случай на EDTA-PTCP, при който се установиха значителни разлики в броя на тромбоцитите, измерени от хематологичните анализатори (Sysmex XN-1000, Sysmex XN-350) от кръв, взета във вакутейнер с EDTA и вакутейнер S-Monovette® ThromboExact с магнезиев сулфат. Целта на нашето изложение е успешното и навременно установяване на EDTA-PTCP в лабораторната практика, което ще повлияе взимането на правилни терапевтични решения и ще доведе до успешно проведени хирургични интервенции и подобряване качеството на живот на пациента.

Ключови думи: EDTA зависима псевдотромбоцитопения, тромбоцитна аглутинация, анти-тромбоцитни автоантитела

A CASE OF EDTA-DEPENDENT PSEUDOTHROMBOCYTOPENIA IN A PATIENT REFERRED TO SURGICAL VALVE REPLACEMENT

N. Kitova, I. Ivanova, T. Doncheva

Department of Clinical Laboratory, "Heart and Brain" Hospital – Pleven

Abstract. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia (EDTA-PTCP) is a common *in vitro* phenomenon with prevalence rate ranging from 0.1-2% among hospitalised patients to 15-17% among outpatients evaluated for isolated thrombocytopenia [1]. It is reported both in healthy individuals and in patients with various diseases, including collagen vascular diseases and neoplasms [2]. Understanding the pathophysiology aspects of EDTA-PTCP and early detection of the condition are crucial for both the patient and the treating physician. Diagnostic clarification involves evaluating the instrument cell histograms and visualising platelet agglutinates in blood smears with EDTA anticoagulant. The recommendation to repeat the platelet count in a new blood collection by using alternative anticoagulant, prevents clinical consequences with potential life-threatening conditions – unnecessary transfusion of platelets, inappropriate high doses of corticosteroids, even splenectomy. This report outlines a clinical case of EDTA-PTCP in which significant differences in platelet counts were observed between hematology analyzers (Sysmex XN-1000, Sysmex XN-350) of blood samples in EDTA vacutainer and a S-Monovette® ThromboExact tubes containing magnesium sulfate. The purpose of this presentation is to focus on the successful and timely detection of the EDTA-PTCP phenomenon in laboratory practice, which plays an essential role in making correct therapeutic decisions and leads to successfully performed surgical interventions and improvement of the patient's quality of life.

Key words: EDTA-dependent pseudothrombocytopenia, platelet agglutination, antiplatelet autoantibodies

ВЪВЕДЕНИЕ

Тромбоцитопенията представлява лабораторна находка, която създава известни затруднения в диференциално-диагностичен план. Като причини за възникване се смятат увеличената тромбоцитна деструкция (имунна тромбоцитопения), намаленото образуване на тромбоцити в костния мозък (HIV, левкемия), хемодилуцията, както и употребата на някои медикаменти (валпроева киселина, метотрексат и пантопразол) [3].

Псевдотромбоцитопенията от своя страна се определя като фалшиво понижен брой на тромбоцитите, без признаци или симптоми на кръвоизлив. EDTA зависимата РТСР възниква *in vitro* при взаимодействие на EDTA и кръвта при стайна температура и не води до клинични изяви при пациента.

Още в началото на 50-те години на XX век хематолозите препоръчват калиевата сол на EDTA (етилендиаминтетраоцетната киселина) като най-подходящия антикоагулант по вътрешната повърхност на вакутейнерите, използвани при определяне на показателите на пълна кръвна картина (CBC), включително и броя на тромбоцитите, изготвяне на кръвни натривки за диференциално броене на бели кръвни клетки и определяне еритроцитна морфология, брой ретикулоцити и др. Основни предимства са запазването на клетъчните компоненти и морфологията на кръвните клетки. По-късно EDTA става златен стандарт в това отношение с въвеждането на автоматизираните хематологични броячи.

Използвана като активна съставка, K2 EDTA предотвратява процеса на съсирване на кръвта, блокирайки калциевите йони в кръвта.

При някои пациенти, предимно със студови аглутинини, е причина за значително по-нисък тромбоцитен брой при изброяването им от хематологичен анализатор, във връзка с образуваните тромбоцитни аглутинати при стайна температура от реакцията на антитела с тромбоцитите или сателитизъм на тромбоцитите около левкоцитите (тип „розетка“) [6].

Катионното хелиране от EDTA води до конформационна промяна в комплекса GpIIb/IIIa на тромбоцитната мембрана, демаскирайки скрити епитопи, които стават достъпни за кръс-

INTRODUCTION

Thrombocytopenia, as a laboratory finding, creates some difficulties in terms of differential diagnosis. It is commonly associated with increased platelet destruction (immune thrombocytopenia), reduced production of platelets from the bone marrow (HIV, leukaemia), haemodilution, and also the use of certain medications (valproic acid, methotrexate, and pantoprazole) [3].

Pseudothrombocytopenia, on the other hand, is characterised by spuriously low platelet number without any bleeding tendency. EDTA-PTCP occurs *in vitro* due to blood reaction to EDTA at room temperature and it doesn't lead to any clinical manifestations in the patient.

In the early 1950s, hematologists recommended ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) as the most suitable anticoagulant on the inner surface of tubes used for complete blood count (CBC), including platelet count, WBC differential count on peripheral blood smear, RBC morphology, and reticulocyte count. The main advantage of EDTA is associated with stabilisation of the blood components as well as blood cells morphology for particle counting. Later on, EDTA became the standard anticoagulant for estimating cell numbers with the introduction of automated cell counters.

As a main component, K2 EDTA has blocking effects on calcium ions in the blood, which are essential for the coagulation process. In some patients with cold agglutinins, it causes a decrease in platelet count performed by automated analyzers, due to produced platelet agglutinates at room temperature by antibodies' reaction with platelets or platelet "satellitism" to leukocytes, imparting a rosette-like appearance [6].

The chelating effect of anticoagulant EDTA leads to conformational change in platelet membrane GP IIb/IIIa complex, which unmasks hidden platelet receptor epitopes and makes them available for cross

тосана реакция с автоантитела, предимно от тип IgG, действащи като студови аглутиници и реагиращи с тромбоцитите *in vitro* (фиг. 1).

Честотата на EDTA-PTCP варира между 0,09-0,11%, достигайки до 2% сред хоспитализирани пациенти. За разлика от сериозните и потенциално животозастрашаващи причини за тромбоцитопения, EDTA-PTCP се предизвиква от нормално циркулиращи автоантитела с антитромбоцитна активност и е без клинично значение.

Като алтернативни антикоагуланти се използват магнезиев сулфат, натриев цитрат, литиев хепарин.

Натриевият цитрат, използван главно за изследване на плазмена коагулация, обратимо свързва необходимите за процеса калциеви йони. За разлика от EDTA изчерпването на калция не предизвиква необратими конформационни промени на тромбоцитната мембрана [4, 5] (фиг. 1).

В литературата са описани най-често случаи на EDTA зависима PTCP, но присъстват данни и за такива, възникващи при изследване с два (EDTA, натриев цитрат), дори три (EDTA, натриев цитрат, литиев хепарин) антикоагуланта. Магнезиевият сулфат не предизвиква агрегация на тромбоцитните, което го прави най-добрия антикоагулант за изследване в тези случаи [7].

В нашата лабораторна практика при съмнение за K2 EDTA-PTCP, след като се изключи наличието на съсиреци и се извърши проверка на хистограмите и скатеграмите на кръвните клетки

reaction with autoantibodies, majority of IgG class, act as cold agglutinins in *in vitro* reaction with platelets [Figure1].

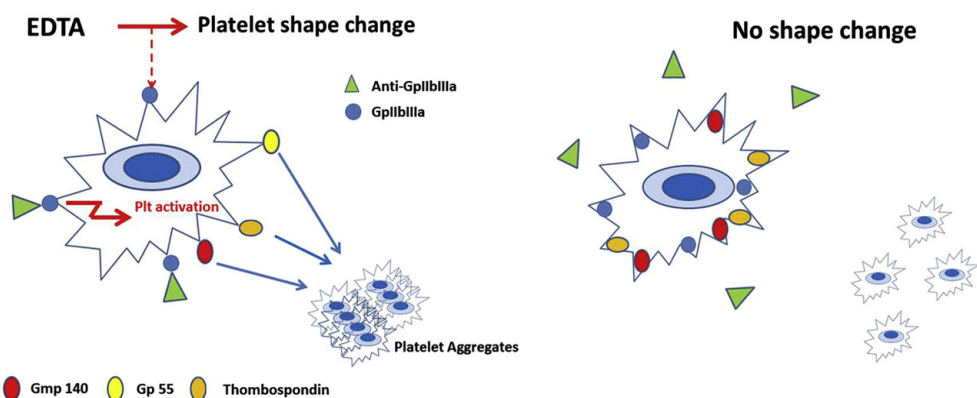
EDTA-PTCP frequency is considered to be within the range of 0.09-0.11%, ranging up to 2% in hospitalised patients. Unlike serious and potentially life-threatening conditions causing thrombocytopenia, EDTA-PTCP is induced by non-pathogenic antiplatelet autoantibodies, and it doesn't have any clinical relevance.

Examples of commonly used alternative anticoagulants are: magnesium sulfate, sodium citrate, lithium heparin.

Sodium citrate, generally used for plasma coagulation tests, reversibly binds the necessary for the process calcium ions. Unlike EDTA, lack of calcium doesn't cause any conformation changes in platelet membrane [5, 6] (Fig. 1).

In scientific literature the majority of reported cases are of EDTA- dependent PTCP. There are loads of evidence for cases occurring by testing with two (EDTA, sodium citrate) and even three (EDTA, sodium citrate, and lithium heparin) anticoagulant-dependent PTCPs. Magnesium sulfate effectively avoids spontaneous *in vitro* platelet aggregation, so it is the anticoagulant of choice in these cases [4].

In our routine laboratory practice, when EDTA-PTCP is suspected, after hematology analyzers generated histograms and scattergrams assessment has been finished, next step is ex-



Фиг. 1. Опростена схема на механизма на *in vitro* агрегация на тромбоцитите, предизвикана от EDTA (вляво) и липса на конформационни промени по тромбоцитната мембрана при антикоагулант натриев цитрат (вдясно)

Fig. 1. Simplified scheme of the mechanism of *in vitro* platelet aggregation, elicited by EDTA (left) and absence of a platelet conformational change in response to sodium citrate (right)

от хематологичните анализатори, се предприема како следваща стъпка изследване на крѳв, взета в специална епруветка S-Monovette® ThromboExact с антикоагулант магнезиев сулфат, предназначен за броене само на тромбоцити (фиг. 2). Получавањето на нормален тромбоцитен број при анализа, потврђувава наличието на EDTA-PTCP.

Хематологичните анализатори отчитат получените тромбоцитни агрегати како единични големи тромбоцити или како малки лимфоцити в белия крѳвен ред, индикуирајќи тромбоцитопения [1].

EDTA-PTCP е времезависима, како нашият опит показва, че прагът на тромбоцитопения (< 150 x 10⁹/L), измерен от хематологичния анализатор, се достига след около половин до 1 час съхранение на стайна температура в сравнение с началните нормални стойности във високия ранг (фиг. 3). Това обяснява използването на термина «псевдотромбоцитопения» въпреки възможността стойностите все още да надвишават 150 x 10⁹/L тромбоцита [5].

amination of blood with magnesium sulfate as an anticoagulant in S-Monovette® ThromboExact tube, intended for automated platelet count (Fig. 2). Platelet counts within the normal range, confirms EDTA-PTCP.

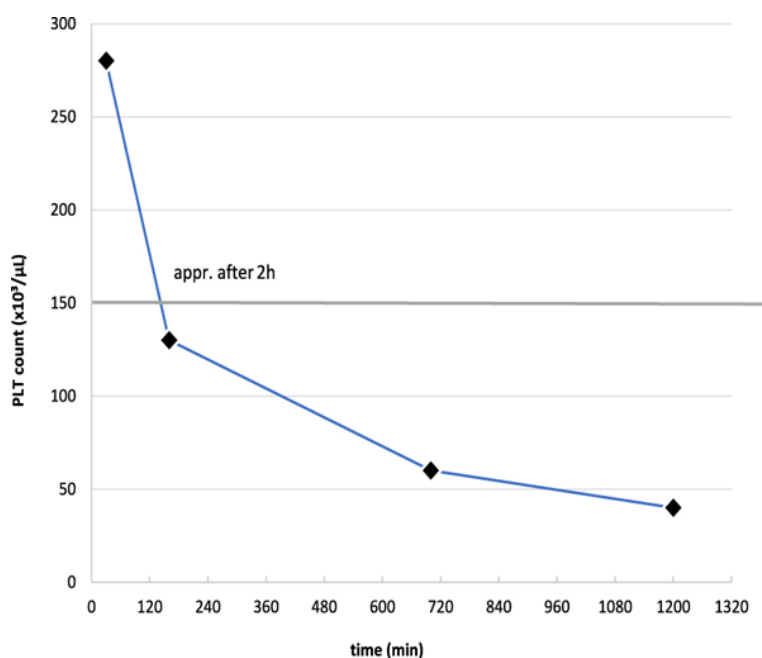
Hematology analyzers count the resulting platelet clumps as single large platelets or small lymphocytes in the white blood cell gate, indicating thrombocytopenia [1].

EDTA-PTCP is time dependent and according to our own experience, the threshold of thrombocytopenia (< 150 x 10⁹/L) measured by hematology analyzer is reached after approximately half to one hour of storage at room temperature compared to the initial normal values in the high range (Fig. 3). This explains the use of the term “pseudo-thrombocytopenia”, even though the values are still above counts of 150 x 10⁹/L [5].



Фиг. 2. Епруветка S-Monovette® ThromboExact с антикоагулант магнезиев сулфат

Fig. 2. S-Monovette® ThromboExact tube contains magnesium sulfate as an anticoagulant



Фиг. 3. EDTA-индуцирана спонтанна агрегация на тромбоцитите с последователно намалување на бројот им во времето

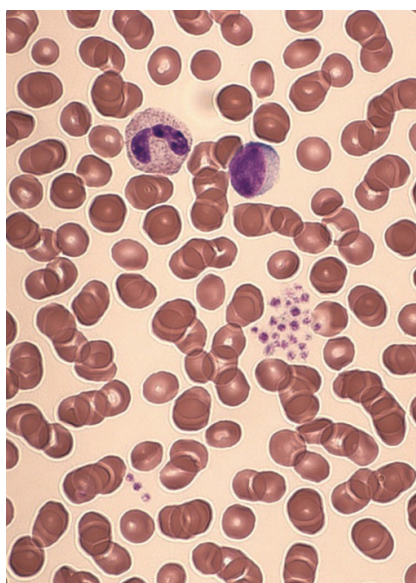
Fig. 3. EDTA-induced spontaneous platelet aggregation with consecutive decrease of platelet count with time

EDTA-PTCP се оценява рутинно чрез микроскопско визуализиране на тромбоцитите на кръвна натривка (фиг. 4), като доказването ѝ може да спести значителни разходи и дискомфорт за пациента поради назначаване на ненужни диагностични тестове и трансфузии.

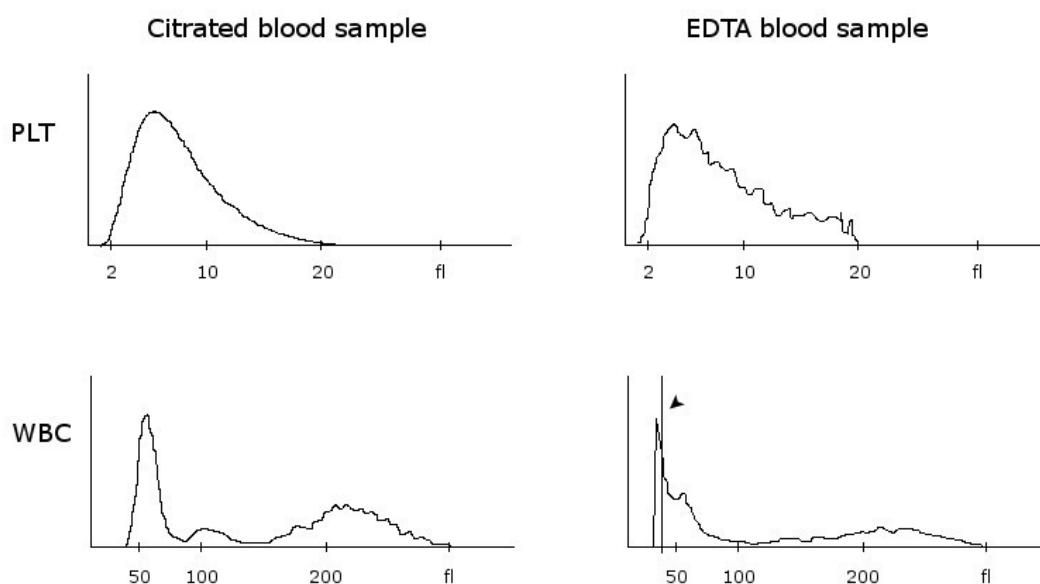
Важно е и правилното интерпретиране на хистограмите на хематологичните анализатори (фиг. 5).

EDTA-PTCP routine evaluation includes microscopic examination of the platelets on peripheral blood smear (Fig. 4). Proving its presence can avoid significant costs and discomfort to the patient due to needless diagnostic testing and unnecessary transfusions.

Histograms of hematology analyzers have to be interpreted correctly (Fig. 5).



Фиг. 4. Групи от тромбоцитни агрегати на кръвна натривка от проба с антикоагулант EDTA
Fig. 4. Blood smear of an EDTA sample showing platelet aggregates



Фиг. 5. Типични хистограми на псевдотромбоцитопения в EDTA проба (вдясно) спрямо нормални хистограми от вакуетейнер с натриев цитрат на същия пациент (вляво). Кривата на разпределение на тромбоцитите показва ход, подобен на зъбци на трион [1]

Fig. 5. Typical histograms of pseudothrombocytopenia in an EDTA sample (right) in contrast to normal histograms of a citrated sample of the same patient (left). In the PLT histogram, aggregated platelets are plotted as a serrated ("saw-teeth") curve [1]

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЈ

Представяме клиничен случай на 70-годишен пациент, постъпил в Клиниката по кардиология през октомври 2023 г. с оплаквания от гръдна болка с давност няколко дни, с известна ревматична митрална стеноза и дългогодишно предсърдно мъждане. Към момента на прием съобщава за прояви на сърдечна недостатъчност в последните 3 месеца, изразяващи се в умора и задух при обичайни физически усилия и в покой, както и отоци по долните крайници. При проведено през август 2023 г. TEE има данни за пресен тромб в левопредсърдно ухо (8/6 mm) и са дадени препоръки за контролна TEE след 2 месеца.

При приема на пациента в нашата болница се направиха рутинни изследвания, посочени в таблиците по-долу (табл. 1, табл. 2 и табл. 3), заедно със съответните референтни стойности. Установиха се $180 \times 109/L$ тромбоцити при изследването на пълната кръвна картина от вакутейнер с K2 EDTA, извършено на хематологичен анализатор SYSMEX XN-350 (Sysmex, Cobe, Japan).

CASE PRESENTATION

A 70-year-old male patient was hospitalised in our Cardiology department in October of 2023 with chest pain for few days and a previous history of rheumatic mitral stenosis and long-standing atrial fibrillation. During the last 3 months he has been experiencing signs of heart failure, consisting of fatigue, shortness of breath on exertion or at rest, and leg oedema.

The transoesophageal echocardiography (TEE) from August 2023 shows a left atrial appendage thrombus (8/6 mm) and the recommendation was to get a follow-up TEE after 2 months.

Routine tests, shown in the tables below (Table 1, Table 2, Table 3), with the following reference range, were performed to the patient at the time of hospital admission.

A platelet count of $180 \times 109/L$ was determined in the complete blood count measurement using an EDTA tube and an automated hematology analyzer SYSMEX XN-350 (SYSMEX, Cobe, Japan).

Таблица 1. Стойности на показателите от ПКК при прием на пациента и референтни граници

Table 1. Values of CBC parameters at patient admission and reference ranges

ПКК с автоматично броене - показатели	Стойности при прием на пациента	Долна граница	Горна граница	Мерна единица
Automated CBC-parameters:	Values at patient admission	Low reference range	High reference range	Units
Левкоцити (WBC) White cell count (WBC)	10.2	4,0	10,0	$\times 10^9/L$
Еритроцити (RBC) Red cell count (RBC)	4.71	♂-4.5 ♀-3.5	6.5 5.5	$\times 10^{12}/L$
Хемоглобин (HGB) Haemoglobin (HGB)	143.0	♂-130 ♀-120	180 165	g/L
Хематокрит (HCT) Haematocrit (HCT)	0.45	♂-0.41 ♀-0.35	0.55 0.49	1/1
Среден обем на еритроцитите (MCV) Mean corpuscular volume (MCV)	95.5	82	95	fL
Средно съдържание на хемоглобин в еритроцита (MCH) Mean corpuscular haemoglobin (MCH)	30.4	27	31	pg
Средна концентрация на хемоглобин в еритроцита (MCHC) Mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC)	318	320	360	g/L
Тромбоцити (PLT) Platelets (PLT)	180	150	400	$\times 10^9/L$

Таблица 2. Стойности на показателите от коагулационния статус при прием на пациента и референтни граници
Table 2. Values of coagulation parameters at patient admission and reference ranges

Коагулация – параметри	Стойности при прием на пациента	Долна граница	Горна граница	Мерна единица
Coagulation – parameters	Values at patient admission	Low reference range	High reference range	Units
Протромбиново време Prothrombin time	2.11 27.1	0.8 11	1.15 18	INR Sec
Активирано парциално тромбoplastиново време (APTT) Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)	38.0	28,0	36,0	Sec.
D-гимер D-dimer (DD)	590	0	500	ng/ml

Таблица 3. Стойности на показателите от биохимичното изследване при прием на пациента и референтни граници
Table 3. Values of biochemistry parameters at patient admission and reference ranges

Биохимия – параметри	Стойности при прием на пациента	Долна граница	Горна граница	Мерна единица
Biochemistry-parameters	Values at patient admission	Low reference range	High reference range	Units
AcAT (AST)	26.0	0	34	U/L
AlAT (ALT)	10.6	0	♂-45 ♀-34	U/L
CRPHS	16.67	0	3	mg/l
Глюкоза Glucose	7.13	3.5	6.1	mmol/L
Креатинин Creatinine	72.0	♂-71 ♀-53	115 106	umol/L
Урея (BUN) Urea (BUN)	64.0	21-60 г. 2,14 > 60 г. 2,86	7,14 8,21	mmol/L

Вирусологичният скрининг за HBV, HCV и HIV е отрицателен.

Рентгенографията показва данни за десностранен плеврален излив, хилусен застои, без инфилтративни засенчвания в белодробния паренхим.

Пациентът се насочи към отделието по Кардиохирургия за планово оперативно лечение (MVR + TVP), като поради анамнестични данни за лекувана пневмония преди 5 дни, се наложи първоначално отхвърляне на данни за продължаващ възпалителен процес.

През следващите два дни броят на тромбоцитите показва понижени спрямо стойностите при приема (съответно $58 \times 10^9/L$ и $32 \times 10^9/L$). Пълната кръвна картина бе изследвана гвукратно, съ-

HBV, HCV and HIV serological screening was negative.

The chest X-ray shows a right-side pleural effusion, hilar congestion without infiltrative shadows at the lung parenchyma.

The patient was referred to the department of Cardiac Surgery for planned operation (MVR + TVP), and due to the history of treated pneumonia 5 days prior, it was necessary to exclude an ongoing inflammatory process.

The platelet count showed a decrease from admission values ($58 \times 10^9/L$ and $32 \times 10^9/L$, respectively) over the next two days. The complete blood count

ответно на хематологични анализатори SYSMEX XN-1000 и SYSMEX XN-350, кдегто едновремено с промени в тромбоцитните хистограми, се установиха и апаратни „флагове“ за тромбоцитни аглутинации („Platelet Clumps?“) (фиг. 6).

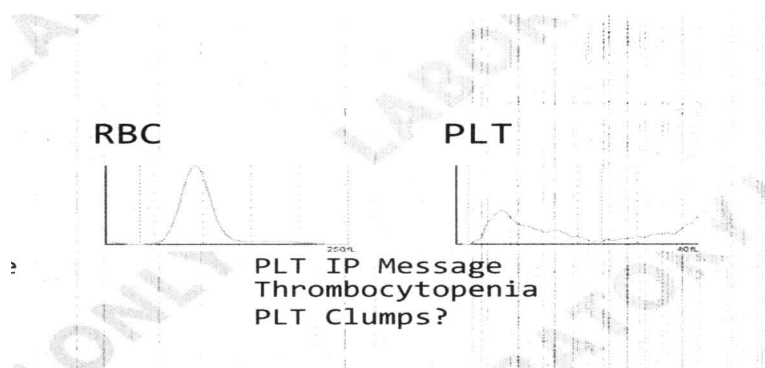
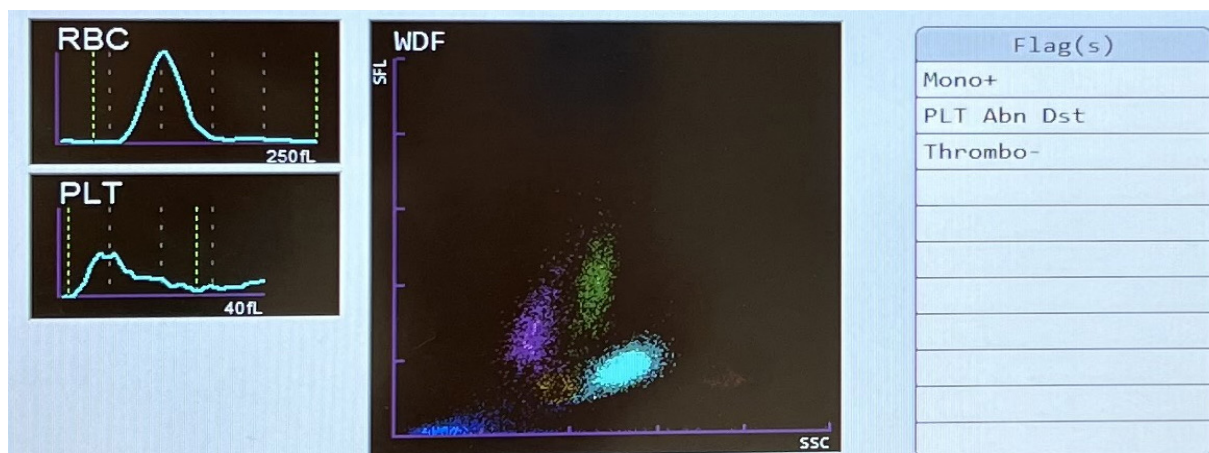
Липсват анамнестични данни за наследствени или придобити заболувања, асоцирани с тромбоцитопениа. Не се наблюдават и клинични симптоми на тромбоцитопениа (кожни петехии и крвоуизливи). Чрез ехографско изследвање е исклучена спленомегалиа. Пациентът е консултиран с хематолог по повод забелазаниа спад в тромбоцитниа број и започнатоо лечение с Heparin, како е дадена препорука да се спре провежданото лечение до нормализирање на тромбоцитниа број и при неопходност от антикоагулантно лечение да се вклучи Arixtra 2,5 мг.

След смяна на антикоагуланта с магнезиев сулфат, апаратно измерениа (SYSMEX XN350) број на тромбоцитите е $207 \times 10^9/L$, без наличие на промени в тромбоцитните хистограми и апаратни „флагове“ за тромбоцитни аглутинации (фиг. 7).

was performed twice on SYSMEX XN-1000 and SYSMEX XN-350 hematology analyzers, where changes in the platelet distribution histograms and “flags” for platelet agglutination („Platelet Clumps?“) were simultaneously detected (Fig. 6).

There is no history of inherited or acquired disorders related to thrombocytopenia. Clinical symptoms of thrombocytopenia (skin petechiae and hemorrhages) were also not observed. The ultrasound ruled out splenomegaly. The patient was consulted with a hematologist regarding the observed drop in the platelet count and the initiation of Heparin treatment. A recommendation was given to stop the treatment until the platelet count normalises, and if anticoagulant therapy is needed, Arixtra 2.5 mg should be included.

After changing to magnesium sulfate anticoagulant, automatically measured (SYSMEX XN-350 analyzer) platelet count was $207 \times 10^9/L$, without platelet histograms distribution shifts and analyzer’s “flag” for platelet agglutinates (Fig. 7).



Фиг. 6. Апаратен „флаг“ за тромбоцитна аглутинација и распределение в хистограмата при крвна проба на пациента с антикоагулант K2 EDTA

Fig. 6. Platelet agglutination hematology analyzer’s “flag” and platelet distribution in the histogram of a patient’s blood sample with K2 EDTA anticoagulant

На изготвените натривки от периферна кръв, взета с антикоагулант K2 EDTA и оцветени по Giemsa, се откриха големи групи от аглутинирани тромбоцити (фиг. 8).

В натривките, изготвени от кръвта с магнезиев сулфат, се видяха свободни тромбоцити, без наличие на аглутинати.

Проследяването на ПКК през следващите дни показва нормален тромбоцитен брой ($205 \times 10^9 / L$). Установи се пълна редукция на възпалителните белодробни промени врясно базално.

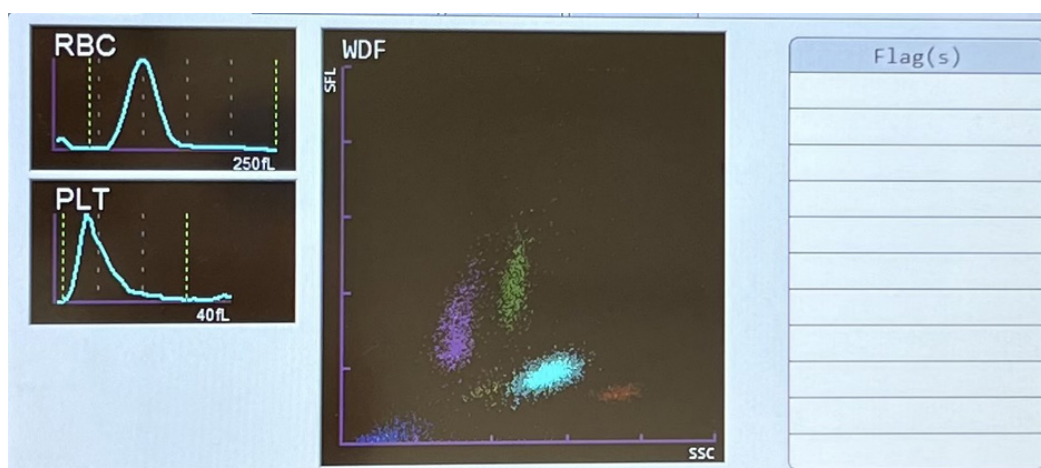
След обсъждане на клиничния случай от мултидисциплинарен екип от кардиохирурзи, анестезиолози и реаниматолози,

Visual evaluation of the smears coming from peripheral blood with K2 EDTA anticoagulant and stained with Giemsa, showed large groups of platelet agglutination (Fig. 8).

In the smears prepared from the blood sample with magnesium sulfate, free platelets were found. Platelet agglutination was not present.

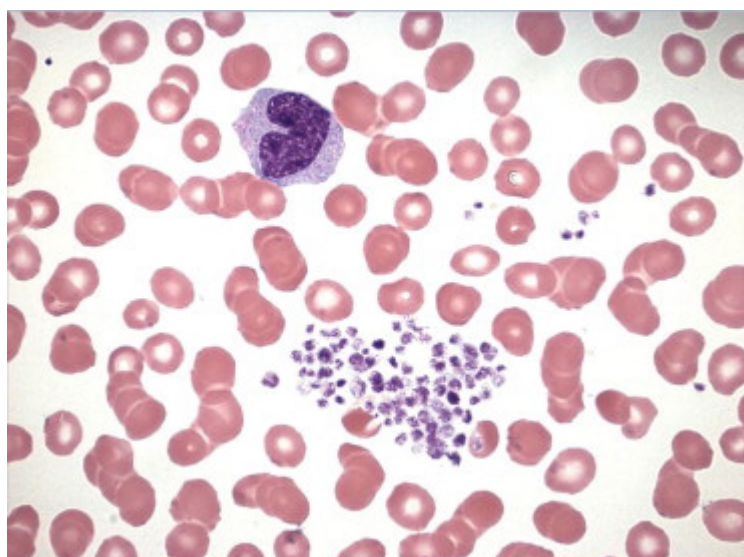
Follow-up of complete blood count tests over the next few days indicated a normal platelet count ($205 \times 10^9 / L$). There was a complete reduction of the right-sided basal inflammatory pulmonary changes.

After discussion of the clinical case by a multidisciplinary team of cardiac surgeons, anaes-



Фиг. 7. Липса на апаратен „флаг“ за тромбоцитна аглутинация и разпределение в хистограмата при кръвна проба на пациента с антикоагулант магнезиев сулфат

Fig. 7. Lack of a hematology analyzer's "flag" for platelet agglutination and platelet distribution in histogram of a patient's blood sample with magnesium sulfate anticoagulant



Фиг. 8. Микроскопски образ на тромбоцитни аглутинати при антикоагулант K2 EDTA

Fig. 8. Microscopic image of platelet agglutinates in the K2 EDTA -anticoagulated blood

зиолози, кардиолози, хематолози и лабораторни лекари, бе решено, че при установения нормален број на стойностите на тромбоцитите от изследвания вакутейнер с $MgSO_4$, при пациента не се установяват противопоказания за провеждане на MVR и TVP. В резултат на това оперативните интервенции се осъществиха успешно.

Следоперативно е изследвана пълна кръвна картина в епруветка с магнезиев сулфат, като е установен обичайно настъпващия при подобни интервенции спад в броя тромбоцити ($146 \times 10^9/L$), понякога достигащ до 50%. В рамките на четири дни, те отново достигат нормални стойности ($219 \times 10^9/L$).

На втори контролен преглед пациентът е с редуцирани отоци по долните крайници, не съобщава за наличие на задух и умора.

Обсъждане

Калиевата сол на EDTA е най-често използваният антикоагулант в лабораторната практика, когото има значение за запазването на клетъчните компоненти и морфология при определяне показателите на пълната кръвна картина. При някои пациенти възниква EDTA-PTCP при свързването на калциевите йони от EDTA поради конформационни промени и взаимодействието на циркулиращи в плазмата автоантитела с рецепторния комплекс Gp IIb/ IIIa върху тромбоцитната мембрана [8].

EDTA-PTCP е явление, представляващо предизвикателство както за лабораторния специалист, така и за лекуващия лекар. За нейното доказване могат да се използват алтернативни антикоагуланти като натриев цитрат, литиев хепарин или установения като най-подходящ за определяне броя на тромбоцитите магнезиев сулфат. В нашата лабораторна практика при съмнение за EDTA-PTCP се взима кръв във вакутейнер S-Monovette® ThromboExact с $MgSO_4$.

От изключително важно значение е при всички пациенти с тромбоцитопения, които нямат клинична изява (прояви на кървене или рецидивиращ хематом) или анамнеза за придобито или наследствено хематологично заболяване, да се изключи наличието на EDTA-PTCP.

thesiologists, cardiologists, hematologists and laboratory doctors, it was decided that due to established normal platelet count from vacutainer containing $MgSO_4$, there were no contraindications for performing MVR and TVP. As a result, operational interventions were carried out successfully.

Postoperatively, an automated CBC from a tube with magnesium sulfate showed a drop in the platelet count ($146 \times 10^9/L$), usually occurring in these interventions, sometimes with a rate up to 50%. Within four days, platelets returned back to normal range ($219 \times 10^9/L$).

At the second follow-up examination, the patient had reduced leg oedema and did not report any shortness of breath or fatigue.

Discussion

Potassium salt of EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid) is gaining widespread use as an anticoagulant for automated complete blood count testing because it allows the preservation of cell morphology and components. There are some patients that manifest EDTA-PTCP when a bond occurs with calcium ions from EDTA due to conformational modifications and interaction of antibodies circulating in the plasma with the Gp IIb/IIIa receptor complex on the platelet membrane [8].

EDTA-PTCP is a significant phenomenon that challenges both the laboratory specialist and the treating physician. In order to be determined, alternative anticoagulants can be used, for example sodium citrate, lithium heparin and the one that has been assessed as the most appropriate – magnesium sulfate. As a regular practice in our laboratory, every blood sample ambiguous for EDTA-PTCP is examined from a vacuum tube S-Monovette ThromboExact with $MgSO_4$.

Excluding EDTA-PTCP in every patient with thrombocytopenia that hasn't reported clinical manifestation (bleeding or recurrent hematoma) or medical history for acquired and congenital hematologic disease is critically important.

Наличието на нисък брой на тромбоцитите предполага по-сложно, комплексно лечение на пациента поради повишения риск от кървене. В таблица 4 са дадени типични примери за погрешно тълкуване на EDTA-PTCP. Най-често неточната диагноза идва от съмнението, че във връзка с предписано лекарство, е настъпил спад в броя на тромбоцитите, водещо от своя страна до решението за неговото спиране [5].

В конкретния случай, псевдотромбоцитопенията бе уловена в кратък срок като преданалитична грешка, за което спомогна работата на висококвалифицираните лабораторни специалисти и високотехнологичните ни хематологични анализатори SYSMEX XN-1000 и SYSMEX XN-350 (със съответните апаратни хистограми и флагове, представлящи ни характеристиките на разпределението на тромбоцитите). Визуалната оценка на изготвената кръвна натрипка и наблюдаваните групи от тромбоцитни аглутинати, изигра решаващо значение при потвърждаване на диагнозата.

The presence of low platelet count suggests more integrated treatment due to increased risk of bleeding. Some representative examples of mistakenly interpreted EDTA-PTCP are given in the Table 4. In most cases, the decrease of the platelet count is considered to be related to a prescription medicine therefore physicians discontinue the treatment [5].

In this particular case, the patient's pseudothrombocytopenia was promptly detected post examination and was considered to be a preanalytical error. Our high quality hematology analysers – SYSMEX XN-1000 и SYSMEX XN-350 contributed to the accurate diagnosis (histograms and the flags, representing the platelets characteristics and distribution). The microscopic review of a stained peripheral blood smear played a significant role in determining the diagnosis.

Таблица 4. Избрани примери за подвеждащи диагнози и погрешни терапевтични решения поради предполагаема тромбоцитопения, във връзка с неидентифицирана псевдотромбоцитопения (PTCP) [5]

Table 4. Selected examples for misleading diagnoses and false therapeutic decisions because of alleged thrombocytopenia due to unidentified pseudothrombocytopenia (PTCP) [5]

Свързана с EDTA- PTCP погрешна диагноза	Погрешно терапевтично решение
Misdiagnosis due to EDTA-PTCP	Incorrect therapeutic decision
Лекарствено индуцирана тромбоцитопения	Спиране приема на лекарството
Drug-induced thrombocytopenia	Discontinuation of medication
Тромбоцитопения с неизяснена причина	<ul style="list-style-type: none"> • Неизпълнение на планирана инвазивна кардиологична интервенция • Забавяне на антикоагулантната терапия и/или фибринолизата при остър МИ или инсулт • Ненужна тромбоцитна трансфузия
Thrombocytopenia of unknown origin	<ul style="list-style-type: none"> • Failure to perform planned invasive cardiological intervention • Delay in anticoagulation therapy and/or fibrinolysis in acute myocardial infarction or stroke • Unnecessary platelet transfusion
Антивирусно лечение	Спиране приема на лекарството
Antiviral therapy	Discontinuation of medication
Съмнение за HIT	Прекратяване на лечението с хепарин
Suspicion of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)	Discontinuation of heparin therapy
Имунна тромбоцитопения (ITP)	Кортикостероиди
Immune thrombocytopenia (ITP)	Corticosteroids
Резистентна на терапия ITP	Спленектомия
Therapy-resistant ITP	Splenectomy

ЗАКЛУЧЕНИЕ

EDTA-PTCP е лабораторен феномен, чието рано откривање е искључително важно за последвајуће стџпки в дијагностиката и лечење то на пациента.

След обсъждане на клинични случај от мултидисциплинарен екип от кардиохирурзи, анестезиолози, кардиолози, хематолози и лабораторни лекари, бе решено, че при установења нормален број на стойностите на тромбоцитите от изследвања вакутејнер с $MgSO_4$, при пациента не се установяват противопоказания за провеждане на MVR и TVP. В резултат на това оперативните интервенции бяха осъществени успешно.

Навремебно установењата PTCP от лабораторните изследвања и колаборацијата на лабораторни лекар с останалите звена, играе клучова роля за бързото разрешавање на клинични случај и искључвање на погвеждащи клинични дијагнози и неправилни терапевтични решења.

CONCLUSION

EDTA-PTCP is a laboratory phenomenon and it's on time detection is critical for the subsequent diagnosis and treatment of the patient.

Upon discussing this clinical case our multidisciplinary team of cardiac surgeons, anaesthesiologists, cardiologists, hematologists and laboratory doctors, noted that the platelet count, examined with vacuum tube with $MgSO_4$ was in a reference interval and concluded that the patient has no contraindications to undergo the medical interventions – MVR and TVP.

Timely detection of EDTA-PTCP through laboratory results and collaboration between laboratory doctors and other medical professionals plays a key role in the prompt resolution of the clinical case and excludes other misleading diagnosis and unnecessarily prescribed therapies.

БИБЛИОГРАФИЈА / REFERENCES

1. Nagler M, Keller P, Siegrist D, Alberio L. A case of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: simple recognition of an underdiagnosed and misleading phenomenon. *BMC Clin Pathol*. 2014 May 1;14:19. doi: 10.1186/1472-6890-14-19.
2. Wahed A, Dasgupta A. Sources of Errors in Hematology and Coagulation. – In: *Hematology and Coagulation. A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice*. Chapter 17. Elsevier, 2015, 277-293.
3. Velizarova M, Raykovska M, Hadjiev E et al. A case report of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia, associated with influenza vaccine. *Medical examination*, 2019, 55(1):
4. Kovacs F, Varga M, Pataki Z, Rigo E. Pseudothrombocytopenia with multiple anticoagulant sample collection tubes. *Interv Med Appl Sci*. 2016 Dec; 8(4): 181-183.
5. Schuff-Werner, P., Mansour, J. & Gropp, A. (2020). Pseudo-thrombocytopenia (PTCP). A challenge in the daily laboratory routine? *Journal of Laboratory Medicine*, 44(5), 295-304. <https://doi.org/10.1515/labmed-2020-0099>
6. Zandeki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. *Int J Lab Hematol*. 2007 Feb;29(1):4-20. doi: 10.1111/j.1365-2257.2006.00870.x..
7. Lyun Ahn. H., Jo.Y., Suk Choi. Y, Yeon Lee. J. EDTA- dependent pseudotrombocytopenia confirmed by supplementation of Kanamycin: A case report. *Korean J Intern Med*. 2002 Mar; 17 (1): 65-68.
8. Gowland E, Kay HE, Spillman JC, Williamson JR. Agglutination of platelet by a serum factor in the presence of EDTA. *J Clin Pathol* 1969; 22: 460-464.

✉ Адрес за кореспонденција:
г-р Наталија Китова
e-mail: n.kitova@heartandbrain.bg

✉ Correspondence address:
Nataliya Kitova, MD
e-mail: n.kitova@heartandbrain.bg

РЯДЪК КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА АНГИНА НА ПРИНЦМЕТАЛ, УСЛОЖНЕНА С ПЪЛЕН AV БЛОК И КАМЕРНО МЪЖДЕНЕ

В. Павлова, Ю. Евтимова, О. Янчев

СБАЛК „Магара“ – Шумен

Резюме. Ангината на Принцметал, описана за пръв път през 1959 г. от американския кардиолог д-р МайрЪн Принцметал, е рядко срещана клинична форма на ангина пекторис, която възниква в резултат на коронарен ангиоспазм. Пациентите са млади и нямат типичните рискови фактори за исхемична болест на сърцето (ИБС) с изключение на тютюнопушене. Представеният клиничен случай е на 44-годишна пациентка, постъпила по спешност с клинични и електрокардиографски (ЕКГ) данни за остър коронарен синдром (ОКС) със ST-елевация в долните отвеждания. От проведената по спешност селективна коронарна ангиография (СКАГ) се установи спазъм на стволът на лявата коронарна артерия (LM) и е поставена диагноза вазоспастична ангина на Принцметал.

Ключови гуми: ангина на Принцметал, пълен AV-блок, вазоспазм

A RARE CLINICAL CASE OF PRINZMETAL'S ANGINA COMPLICATED WITH COMPLETE AV BLOCK AND VENTRICULAR FIBRILLATION

B. Pavlova, Yu. Evtimova, O. Yanchev

Hospital „Madara“ – Shumen

Abstract. Prinzmetal Angina, described for the first time in 1959 by the American cardiologist Myron Prinzmetal, is a rare form of angina pectoris, which is caused by a coronary angiospasm. The patients are usually young with little risk factors for ischemic heart disease except smoking. We present a case of a young, 44-year-old woman, which was admitted to our clinic with severe onset of chest pain. Admission ECG demonstrated ST-segment elevation in the inferior leads. We performed emergency coronary angiography and found a spasm in the left main artery (LM), while the other arteries had no stenosis, and so the patient was diagnosed with – Vasospastic angina pectoris also known as Prinzmetal's Angina.

Key words: Prinzmetal angina, vasospasm, AV-block III degree

ВЪВЕДЕНИЕ

Ангината на Принцметал се характеризира с епизоди на силна гръдна болка в покой, най-често през нощта или в ранните сутрешни часове, по време на които се наблюдава и временна ST-елевация на ЕКГ. Болните са на възраст между 30 и 50 години, като техен общ рисков фактор е тютюнопушенето. Емоционалният стрес, прекомерния прием на алкохол и кофеин, както и излагането на силен стуг, също могат да провокират появата на оплаквания. Ритъмнопроводните нарушения са често срещани при

INTRODUCTION

Prinzmetal angina presents with recurrent manifestations of chest pain, generally at rest, more common at night or early in the morning, unrelated to physical exercise, and transient elevations in the ST segment evidenced on an electrocardiogram. It can be a life-threatening condition with complications reaching from malignant arrhythmia, high degree AV-block to death. Patients are usually between 30 and 50 years old with one risk factor in common smoking. Emotional stress, excessive alcohol, and caffeine

Вазоспастичната ангина и могат да бъдат животозастрашаващи.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представеният случай е на 44-годишна жена със следните рискови фактори – артериална хипертония, тютюнопушене, прием на алкохол и висококофеинови напитки. Пациентката съобщава за рецидивиращи ангинозни оплаквания през последните 2-3 месеца, които тя отгавала на емоционален стрес и до момента не е потърсила лекарска помощ. На 14.07.2023 г. тя постъпва в Клиниката по спешност, с оплаквания от силна болка в гърдите, гадене и повръщане от около 30 минути, започнали по време на извършване на рутинни физически дейности. Лабораторните изследвания показаха нормални стойности на креатинфосфокиназа (КФК) и тропонин, и повишена стойност на МВ-фракция на КФК до 38U/L. От физикалния преглед не се установиха патологични изменения. Измереното артериално налягане (АН) при прием бе 130/80 mmHg. По време на снемане на анамнезата пациентката внезапно стана неконтактна и беше без ефективно собствено дишане. От направената ЕКГ (фиг. 1) се установи: синусов ритъм, индиферентна електрическа позиция, камерна честота около 30 уд./min, ST-елевация във II, III, aVF и ST-депресия I, aVL, V2-V4, пълен атриовентрикуларен (AV) блок.

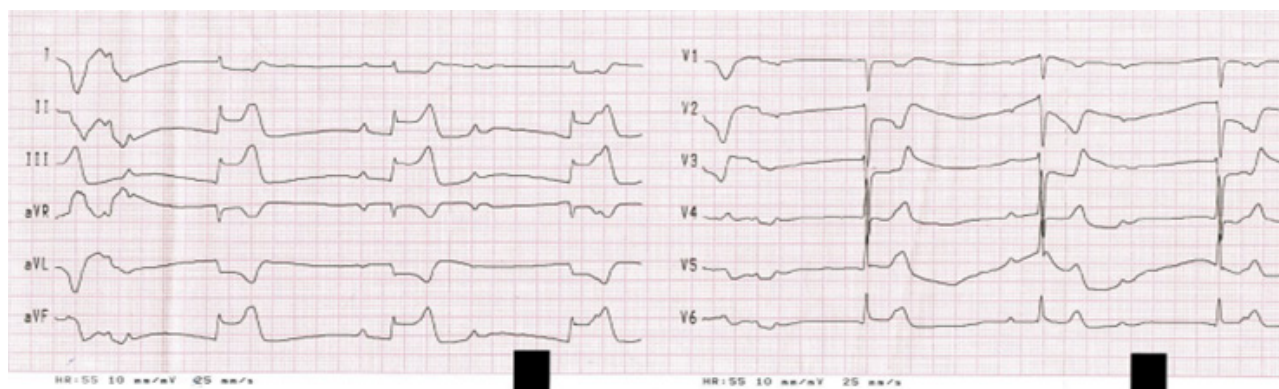
Започна се кардиопулмонална ресусцитация и след апликация на 1/2 ампула атропин и 3000 U хепарин интравенозно, пациентката възстанови съзнание и беше с редукция на стенокардните

consumption, being exposed to cold can also trigger an attack.

CLINICAL CASE

We present the case of 44-year-old woman with the following risk factors – hypertension, smoking and alcohol and caffeine consumption. The patient shares about recurrent chest pain, in the precordium, generally starting at rest for the past 2-3 months. She didn't seek medical help because the pain spontaneously stopped and she thought it was nothing serious. On the 14th of July 2024 she was admitted in our clinic with intense pain in the chest, nausea and vomiting for about 30 minutes, that stated during routine physical activities. Physical examination found no pathological changes. The laboratory results showed normal levels of creatine phosphokinase (CK) and troponin and elevated serum level of CK-MB 34 U/L. Her blood pressure upon administration was 130/80 mmHg. During examination the patient became unresponsive and stopped breathing. The ECG (Fig 1) we made showed – Sinus rhythm with ventricular rate around 30bps, ST-elevation in II, III, aVF and ST-depression in I, aVL, V2-V4 and 3rd degree AV-block.

We started immediate cardiopulmonary resuscitation (CPR) and after administering 1/2 ampule Atropine and 3000E Heparin intravenously the patient regained consciousness and didn't have any



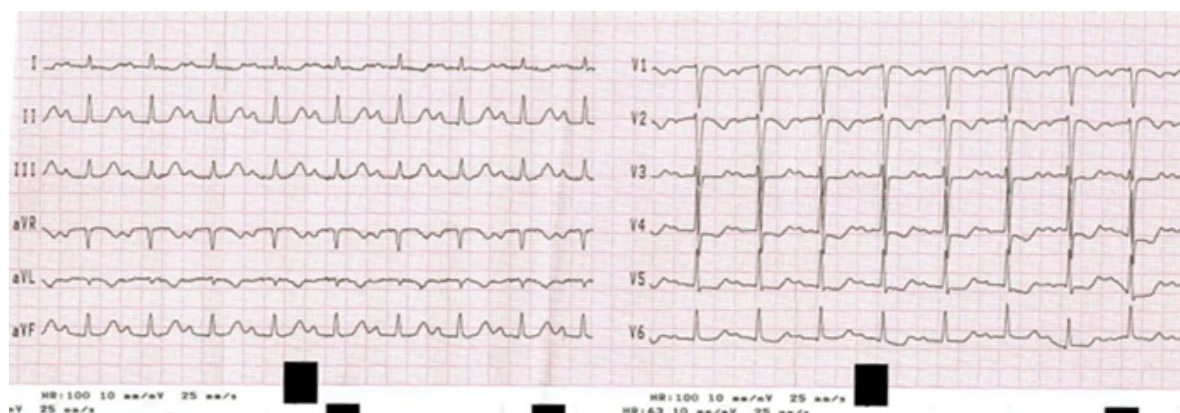
Фиг. 1. ЕКГ по време на болката // Fig. 1. ECG during pain

оплаквания. От направената нова ЕКГ (фиг. 2) се установиха: синусов ритъм, сърдечна честота 100 уд./min, индиферентна ел. позиция, AV блок I ст., ST-депресия I, AVL, V4-V6, а измереното АН бе 137/75 mmHg. След като пациентката беше хемодинамично стабилна се проведе ехокардиография. Установиха се запазени размери и систолна функция на ЛК (фракция на изтласкване по Simpson 57%), като липсваха сегментни нарушения в кинетиката и клапни патологии.

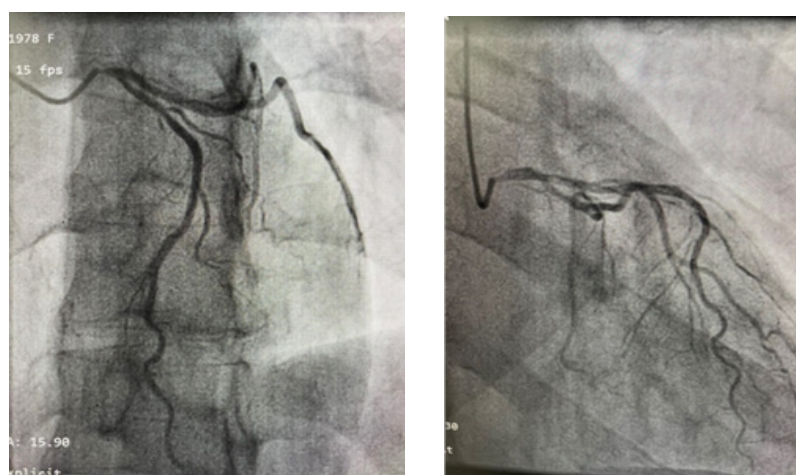
При направеното инвазивно изследване установихме спастичен ствол на лявата коронарна артерия LM – остиопроксимално с редукция до 50%, LAD – без стенози, LCX – без стенози, RCA – без стенози (фиг. 3 и 4). По време на процедурата се регистрира първично камерно мъждене, което се преодоля с КПР и еднократна дефибрилация с 360 J. Постпроцедурно пациентката бе хемодинамично стабилна и без стенокардни оплаквания.

chest pain. The new ECG (Fig. 2) showed Sinus rhythm with heart rate 100 bps, AV-block 1st degree, ST-depression in I, aVL, V4-V6 and the blood pressure was 137/75 mm Hg. After the patient was hemodynamically stable we performed an echocardiography and found normal sizes of the left ventricle and normal ejection fraction (57% by the Simpson method). There were no valve and wall motion pathologies.

The emergency coronary angiography we performed found an ostioproximal spasm in the left main artery (LM) (Fig. 3 and 4), LAD – no stenosis, LCx – no stenosis and RCA – no stenosis. During the invasive procedure the patient experienced ventricular fibrillation which was resolved with cardiopulmonary resuscitation and defibrillation with 360 J. After the procedure she was hemodynamically stable and with no chest pain.



Фиг. 2. ЕКГ след редукция на оплакванията // Fig. 2. Electrocardiogram after pain in the ward



Фиг. 3 и фиг. 4. Коронарен спазъм в остиопроксималния сегмент на LM
Fig. 3 и Fig. 4. Coronary spasm in the ostioproximal segment of the LM

Пациентката се обърнува от сърдечен тим, състоящ се от кардиолог, инвазивен кардиолог и кардиохирург и се взе решение да бъде транспортирана по спешност към МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен, за продължаване на лечението ѝ. Предвид успешното ресусцитиране от камерно мъжгено и интермитентен пълен AV блок на 17.07.2023 г. е имплантиран кардиовертер-дефибрилатор (ICD) в режим DDD. Ден по-късно пациентката е дехоспитализирана като за дома е назначено лечение с недихидропиридинов калциев антагонист, розувастатин и ацетилсалицилова киселина.

След 3 месеца, пациентката отново постъпва в Клиниката с оплаквания от болка в гърдите, придружена от гадене и изпотяване. Направената ЕКГ при приема показва: синусов ритъм, сърдечна честота 67 уд./min, индиферентна ел. позиция, ST-депресия и отрицателни T-вълни във V2-V6. Лабораторните изследвания показаха нормални стойности на креатинфосфокиназа и на МВ фракцията и повишен тропонин – 1,33 ng/mL. След добавяне на дългодействащ нитрат към терапията пациентката е с подобрение в общото състояние и без нови стенокардни оплаквания, поради което е дехоспитализирана с коригирана терапия за дома. При проследяване на контролните прегледи тя е без оплаквания, като също така сподели за промяна в начина на живот, а именно преустановяване на тютюнопушенето и приема на енергийни напитки и алкохол.

Обсъждане

Вазоспастичната ангина е причина за гръдна болка в едва около 2% от случаите. Болката се появява без ясен провокационен момент и в повечето случаи преминава спонтанно. Именно поради това пациентите често не обръщат необходимото внимание и не търсят лекарска помощ навреме, както и в представеният клиничен случай. Това забавяне на диагностицирането и започването на правилно лечение води до развитие на по-сериозни усложнения като миокарден инфаркт, камерни аритмии и дори внезапна сърдечна смърт, макар и в много редки случаи. Преходността на симптомите и на исхемичните ЕКГ промени прави трудна задачата на лекуващия лекар да постави правилната диагноза. Поставянето на холтер-ЕКГ за 24 ч. или 48 ч. би мог-

The patient was discussed by a cardiac team, consisting of a cardiologist, invasive cardiologist and a cardiac surgeon and was decided to be transferred to “Heart and Brain” hospital in Pleven. Given the fact that the patient was successfully resuscitated from ventricular fibrillation and high-grade AV block on the 17th of July 2023 a cardioverter-defibrillator in mode DDD was implanted. A day later the patient was discharged with prescribed with non-dihydropyridine calcium channel blocker, rosuvastatin and acetylsalicylic acid.

3 months later the patient was once again admitted in our clinic due to chest pain, nausea and sweating. Her ECG showed – Sinus rhythm, heart rate was 67 bps, with ST-depression and negative T-waves in V2-V6. The laboratory results showed normal heart enzymes CK and CK-MB and an elevated troponin 1,33 ng/mL. After adding a long lasting nitrate to her therapy the patient had satisfactory heart rate and blood pressure control, without new episodes of chest pain, and was discharged from hospital. On the following checkups she had no complains and also made a change in her lifestyle which was quitting smoking and reducing the intake of caffeine and alcohol.

DISCUSSION

Angina due to vasospasm, affects approximately 2% of cases of chest pain that are referred for investigation by coronary angiography. Marked by recurrent episodes of chest pain without triggering factors and with spontaneous improvement in most cases. This fact causes the patient to delay seeking care in most cases, as in this report. This delay in diagnosing and treating the patient leads to some serious complication such as myocardial infarction, ventricular tachycardia and even sudden death although this is reported in very few cases. The transiency of the symptoms and the ischemic ECG changes make the task of diagnosing of the patient hard for the physician. Putting a Holter mon-

ло да е от полза за диагностика на това заболяване, но не винаги ще даде резултат, тъй като епизодите на болка се появяват без ясен провокационен момент и могат да не настъпят в интервала от време обхванат от записа. В нашия случай диагностика беше по-лесно, тъй като коронарния спазъм се обективизира от проведената СКАГ. Фармакологичното лечение включва калциеви антагонисти като първи избор. Тъй като рецидив на оплакванията се наблюдава много често, особено в първите 6 месеца след откриване на заболяването в така наречената активна или остра фаза, към терапията могат да се добавят и дългодействащи нитрати. Задължителен е отказът от тютюнопушене поради вазоспастичният му ефект. До ангиопластика се стига много рядко и то само когато вазоспазмът се съчетае със значима коронарна стеноза, а пациенти развили животозастрашаващи аритмии като КТ/КМ, трябва да получат ICD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ако в практиката си срещнем млад пациент, който е упорит пушач и се оплаква от рецидивираща гръдна болка, появяваща се в покой и отминаваща спонтанно, винаги в диференциалната диагноза трябва да включим и вазоспастичната ангина на Принцметал. При съмнение за вазоспастична ангина трябва да се започне подходящо и своевременно лечение, дори и да няма документиран вазоспазм. Въпреки че това е една по-рядко срещана причина за гръдна болка, ако не се диагностицира навреме и не се лекува правилно, може да доведе до фатален край за нашия пациент.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th edit.
2. Sanjeeva NC, Shetty RK, Agarwal S. An atypical case of vasospastic angina: demonstrating the usefulness of Holter monitoring. *BMJ Case Rep.* 2015 Aug 25;2015:bcr2015210939. doi: 10.1136/bcr-2015-210939.
3. Rehan R, Weaver J, Yong A. Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Life (Basel).* 2022 Jul 27;12(8):1124. doi: 10.3390/life12081124.
4. Lima GF, Thiago Cavalleiro GS, Paladino VM et al. Prinzmetal Angina: a case report (Angina de Prinzmetal: um relato de caso). *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR,* 2023;44(3):45-48
5. Ghadri JR, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. Prinzmetal angina. *QJM.* 2014;107(5):375-7. doi: 10.1093/qjmed/hct228.

✉ Адрес за кореспонденция:
г-р Владимир Павлова
e-mail: vladimira.pavlova@mail.bg

✉ Correspondence address:
Vladimira Pavlova, MD
e-mail: vladimira.pavlova@mail.bg

itor on the patient for 24-48 hours should be considered, although it might not always give results because the episodes of pain are spontaneous and might not happen during the recording. The first line of therapy is a calcium antagonist. Many patients pass through an acute, active phase, with frequent episodes of angina and cardiac events occurring during the first 6 months after diagnosis this is why we can add long-lasting nitrates to optimize the patients therapy. Patients with Prinzmetal angina should be strongly urged to discontinue smoking. Angioplasty should be considered in patients with an accompanying fixed obstructive disease. Patients who have experienced ischemia-associated VF should receive an implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

CONCLUSION

If a young patient, who is a heavy smoker, is presented to us at the hospital with recurrent chest pain, while resting, that goes away spontaneously, we should always include Prinzmetal's angina in our differential diagnose. If we consider that this might be the case we should start appropriate and timely treatment, even if there is no vasospasm documented. Even though it is not a common presentation of chest pain if not diagnosed and treated on time it can lead to a fatal end for our patient.

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

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

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

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой гуми в основния текст	Брой гуми в резюмето	Брой 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 гуми. Статията се подава и преведена на английски език, като английският превод е след българския текст в един общ файл. В резюмето на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. Ключовите гуми за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични гуми или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

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

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

– *Публикации от сборник*: Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местопроиздаване (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. Местопроиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

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

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

Volume (approximately) of submitted papers:

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

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

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

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

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

– *Articles*: Author(s). The article title. Journal title (abbreviated under the Index Medicus), year, volume, number (issue) in round brackets, 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>