

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Změny stěny ascendentní aorty u vad aortální chlopně – klinicko-
patologická korelace**

Václav Stejskal

**Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Patologie**

Hradec Králové

2022

Disertační práce byla vypracována v rámci *prezenčního* studia doktorského studijního programu Patologie na Fingerlandově ústavu patologie Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Václav Stejskal, Fingerlandův ústav patologie,
Fakultní nemocnice a Lékařská Fakulta, Hradec Králové

Školitel: Prof. MUDr. Ivo Šteiner, CSc., Fingerlandův ústav patologie,
Fakultní nemocnice a Lékařská Fakulta, Hradec Králové

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne
..... v od hod.
(*bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času*)

Tato práce vznikla za podpory projektu BBMRI-CZ LM2018125.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

Prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Patologie.
Garant studijního programu.

Obsah

1 Souhrn	3
2 Summary	4
3 Úvod do problematiky	5
4 Cíle disertační práce.....	9
5 Materiál a metodika	10
6 Výsledky	14
7 Diskuse	23
8 Závěry	29
9 Použitá literatura	30
10 Přehled publikační činnosti	32

1 Souhrn

Změny stěny ascendentní aorty u vad aortální chlopně – klinicko-patologická korelace

Ascendentní (vzestupná) aorta tvoří počáteční úsek hrudní aorty. Spolu s aortální chlopní sdílí embryonální vývoj a blízkou anatomickou polohu, čímž se vzájemně hemodynamicky ovlivňují. Nejčastějším důvodem chirurgické resekce ascendentní aorty je aneurysma nebo disekce.

Aneurysma zprvu ve většině případů nezpůsobuje závažné klinické příznaky a diagnostikováno je obvykle při zobrazovacím vyšetření z jiného důvodu. Nebezpečí aneurysmatu spočívá ve vzniku tzv. akutního aortálního syndromu, kam se mimo jiné řadí disekce aorty. Metodou první volby u léčby pokročilého aneurysmatu a u aortální disekce ascendentní aorty je její chirurgická náhrada protézou. V případě doprovodné vady aortální chlopně je možné spolu s aortou nahradit i aortální chlopeň. Až do let 2015 a 2016, kdy Asociace pro evropskou kardiovaskulární patologii a společnost kardiovaskulární patologie vydaly dva doporučené postupy pro hodnocení histopatologických nálezů v aortálních biopsiích, byla nomenklatura a hodnocení tíže histopatologických změn značně nejednotná a incidence jednotlivých nálezů v jednotlivých studiích značně rozdílná. Dle těchto nových doporučených postupů mezi onemocněním aortální stěny patří jednak onemocnění degenerativní, jednak onemocnění zánětlivá, kam se řadí infekční a neinfekční aortitidy a také ateroskleróza.

Cílem studie je využití těchto doporučených postupů na soubor ascendentních aort s popsáním histologických nálezů a s klinicko-patologickou korelací. Předpokladem bylo, že existují rozdíly mezi disekcí a aneurysmatem v závislosti na kuspitidě a vadě aortální chlopně. Dále jsme předpokládali, že existují rozdíly v distribuci histologických nálezů v rámci obvodu aorty.

Soubor zahrnuje 160 případů vyšetřených v období září 2018 až únor 2022, přičemž indikací k operaci bylo z toho aneurysma ve 108 případech (40 s trojcípou aortální chlopní, 68 s malformovanou aortální chlopní) a disekce v 52 případech (48 s trojcípou aortální chlopní, 4 s malformovanou aortální chlopní). Základním histopatologickým substrátem byla mediální degenerace s nezanedbatelným podílem aterosklerózy a poruch vasa vasorum. Nejtěžší nálezy byly v aortálních disekcích, nejlehčí pak u aneurysmat při malformované chlopní. Skupiny se také liší v zastoupení jednotlivých histologických nálezů. V rámci obvodu aorty jsme našli pouze diskrétní rozdíly v distribuci histologických nálezů. Některé hodnocené parametry také korelují s věkem a rozměry aorty.

Výsledky studie doplňují znalosti o etiopatogenezi nemocí ascendentní aorty a přinášejí korelaci mezi histopatologickými nálezy a klinickými parametry. Práce dále odráží význam rutinního bioptického zpracování aortální stěny, kdy bioptický nález může v případě těžkých degenerativních změn poukázat na možnost genetického onemocnění (za současné klinické a genetické korelace nálezu), nebo by při odhalení aortitidy mělo být vyloučenou systémové onemocnění. Disertační práce mohla vzniknout díky úzké spolupráci s Kardiochirurgickou klinikou LF a FN HK.

2 Summary

Changes in ascending aorta wall in aortic valve diseases – clinico-pathological correlation

Ascending aorta is an initial portion of the thoracic aorta. Ascending aorta and aortic valve share an intimate anatomical position and influence each other hemodynamically. Surgical specimens from the ascending aorta are mostly removed for aortic aneurysm or dissection, which are the consequences of a wide range of risk factors, diseases, syndromes, or ageing.

In most cases, aneurysms are asymptomatic being diagnosed incidentally during imaging for another reason. The dangerous clinical manifestation of aneurysms is called an acute aortic syndrome, including aortic dissection. Surgical replacement of the affected aorta by a prosthesis in either case (aneurysm and dissection) represents the method of choice. If the aortic valve displays a defect, it is possible to replace it as well. In 2015 and 2016, The Society for Cardiovascular Pathology and The Association for the European Cardiovascular Pathology published consensus documents on the aortic wall. The nomenclature and grading schemes are unified and specified in detail. The incidence and grading of particular lesions significantly differed in various studies until the consensus documents were published. Diseases of the aortic wall include medial degeneration and inflammatory conditions such as infectious and non-infectious aortitis and atherosclerosis.

We applied the new consensus documents to reveal histopathologic changes in aortic samples. The clinico-pathological features were examined. We assumed that there are differences between dissections and aneurysms influenced by aortic valve cuspidity and disease. Moreover, we expected differences in the distribution of findings in aortic circumference.

From September 2018 to February 2022, a total of 160 cases was collected and examined, comprising 108 aneurysms (40 tricuspid, 68 malformed) and 52 dissections (48 tricuspid, 4 malformed). The most common finding was medial degeneration. Atherosclerosis and vasa vasorum abnormalities also significantly contributed. The most severe findings were in dissected aortae, the least severe changes in aneurysms with malformed valves. The composition of the findings varies between the groups. Aortic circumference revealed only a slight variation. Some of the results correlate with age and aortic diameters.

The study results complement the knowledge of the etiopathogenesis of aortic diseases. Moreover, it correlates the histopathological findings with clinical data. The study also points out the importance of histological examination – severe medial degeneration might indicate genetic cause mainly in young patients and warrant further investigation. If the biopsy reveals aortitis, a systemic disease should be excluded. This study has been conducted thanks to close cooperation with The Cardiosurgery Department.

3 Úvod do problematiky

Nejčastějším důvodem chirurgické resekce ascendentní aorty je aneurysma či disekce, které jsou výsledkem působení širokého spektra rizikových faktorů a chorobných procesů postihujících aortální stěnu (1,2). Náhrada ascendentní aorty je zároveň nejčastějším kardiochirurgickým zákrokem na hrudní aortě. Přestože bývá aneurysma dlouho asymptomatické, jeho nebezpečí spočívá ve vzniku akutního aortálního syndromu, kam patří mimo jiné i aortální disekce. V rámci prevence vzniku akutní aortálního syndromu je proto elektivní náhrada dilatované ascendentní aorty zlatým standardem léčby. Aneurysma i disekce jdou v řadě případů ruku v ruce a sdílí společné rizikové faktory, etiologii a patogenezi. Nelze však říci, že by disekce vznikala pouze v terénu aortální dilatace, riziko jejího vzniku však mnohonásobně stoupá se zvětšujícím se průměrem ascendentní aorty. V klinické praxi se v rámci ascendentní aorty běžné hodnotí průměry aortálního anulu, Valsavových sinusů, sinotubulární junkce a tubulární části. Souhrnně a zjednodušeně se udává, že u zdravých dospělých by aortální průměry neměly přesáhnout 40 mm (3).

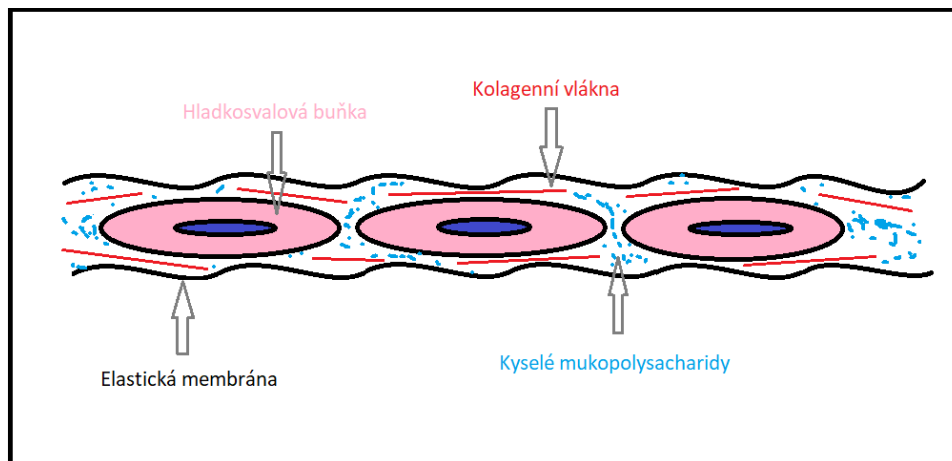
Pravé aneurysma (dilatace) tepny je definováno jako její trvalé segmentální rozšíření o více než 50 % normálního průměru. Dilatace pod 50 % normálního průměru se označuje jako ektázie. Stěnu pravého aneurysmatu tvoří všechny tři vrstvy tepny, tj. tunica intima, media a adventitia. Morfologicky lze rozlišit aneurysma sakulární (vakovité) a fusiformní (vřetenovité). Sakulární aneurysma je tvořeno necirkumferenciálním (lokalizovaným) rozšířením tepny, fusiformní aneurysma je cirkumferenciální dilatace tepny. V rámci hrudní aorty se rozlišují čtyři anatomické kategorie: aneurysma ascendentní aorty, oblouku aorty, descendentní aorty a thorakoabdominální (dilatace descendentní aorty zasahující na břišní úsek aorty). Dilatace počátečního úseku ascendentní aorty spolu s aortálním prstencem se označuje jako anuloaortální ektázie (4).

Disekce (rozštěpení tepny) je stav, kdy krevní proud pronikl do stěny tepny a takto vzniklé intramurální krvácení štěpí vrstvy stěny tepny a šíří se na různou vzdálenost. Místem vzniku je trhлина na intimě, označována jako entry; ve stěně tepny se vytvoří nepravý kanál s krví, označovaný jako nepravé lumen. Rovina disekce nejčastěji probíhá v zevní třetině medie. Jedním ze zvláštních rysů disekce aorty je častá lokalizace vstupní trhliny v ascendentní aortě, s příčným průběhem. Jev je vysvětlován stahováním kořene aorty při srdeční systole směrem dolů až o 14 mm. Krevní proud z nepravého lumen se může provalit zpět do pravého lumen, výstupní defekt se pak označuje jako reentry; jde o prognosticky příznivý jev. Setkat se lze i s pojmem disekující aneurysma, jako synonymem pro disekci. Jde však o pojem nepřesný, neboť tepenné disekce většinou nevedou k její další dilataci. Pravdou však je, že část disekcí vzniká v terénu aneurysmatu. Aortální disekce a pseudoaneurysma patří do skupiny život ohrožujících stavů označovaných jako **akutní aortální syndrom**. Jde o urgentní stavy aorty, které zpravidla vyžadují okamžité chirurgické řešení. Kromě disekce a pseudoaneurysmatu do této skupiny dále patří **intramurální hemat** (krvácení v medii v nepřítomnosti falešného lumen způsobený snad rupturou vasa vasorum), **penetrující aortální vřed** (vznikající ulcerací aortálního aterosklerotického plátu skrze lamina elastica interna do medie), **ruptura aorty** (nejčastěji v terénu aneurysmatu) a také **traumatické poškození aorty** (5,6).

Klasická klasifikace dle **DeBakeyho** rozlišuje typ I se vstupem disekce v ascendentní aortě a pokračující do sestupné části. U typu II je vstup v ascendentní aortě, s pokračováním jen před odstupem tepen oblouku. Typ III má vstup v descendentní aortě, za odstupem tepen oblouku. Typ III lze rozdělit ještě na dvě podkategorie. Pokud se u typu III disekce šíří retrográdně do ascendentní aorty, označuje se jako typ IIIa; při šíření jen anterográdně jde o typ IIIb. Jednodušší a novější klasifikace **Stanfordská** rozlišuje typ A s postižením ascendentní aorty, bez ohledu na místo vstupní trhliny. Typ B je aortální disekce bez postižení ascendentní aorty. Klasifikace disekce má prognostický a terapeutický význam. Nejlepší prognózu mají pacienti s kategorií IIIb. U pacientů s akutní aortální disekcí typu A je metodou volby chirurgická náhrada postižené aorty, u typu B se volí konzervativnější postupy (farmakoterapie, endovaskulární léčba stentgraftem). Dle délky trvání se aortální disekce klinicky dělí na **akutní** (trvající méně než 14 dní), **subakutní** (v časovém rozmezí 15-90 dní) a **chronickou** (nad 90 dní). Na mikroskopické úrovni je při akutní disekci nepravé lumen vyplněno čerstvou krví a na jeho stěnách se tvoří čerstvé nástěnné tromby. Při subakutní disekci dochází k organizaci hematomu granulační tkáně (kapilárami a fibroblasty) a začne se tvořit vazivová tkáň. Pro chronickou disekci je typická silná vazivová neointima vystýlající nepravé lumen; tato neointima je náchylnější k aterosklerotickým změnám. Dle mechanismu vzniku se rozlišuje disekce spontánní (nejčastější), iatrogenní (např. jako komplikace katetrizačních výkonů), nebo traumatická (6).

V letech 2015 a 2016 Asociace pro evropskou kardiovaskulární patologii a společnost kardiovaskulární patologie vydaly doporučené postupy pro hodnocení histopatologických nálezů v aortální stěně. Do této doby byly nomenklatura a hodnocení tíže postižení nejednotné, což vedlo k značným rozdílům v incidenci nálezů a jejich tíži v doposud publikovaných studiích. Nová klasifikace řadí mezi histopatologické změny vedoucí k aneurysmatu a disekci aorty **degenerativní** a **zánětlivé** procesy. Společným nálezem degenerativních onemocnění ascendentní aorty je různě intenzivně vyjádřená degenerace medie (mediální degenerace). Zánětlivá onemocnění se dále člení na infekční a neinfekční aortitidy, včetně aterosklerózy (1,2).

Degenerativní změny medie popsal jako první Jakob Erdheim již v roce 1930 a nazval je *cystická mediální nekróza* (7), ačkoliv se ve skutečnosti nejedná ani o cysty, ani o nekrózu. V současnosti je na mediální degeneraci pohlíženo jako na degenerativní alteraci na úrovni lamelární jednotky (obr. 1) ve smyslu ztráty, defektu, zmnožení nebo dezorganizace jedné nebo více z jejích složek – elastických membrán, hladkosvalových buněk, kyselých mukopolysacharidů či kolagenních vláken. K jednotlivým složkám mediální degenerace pak patří hromadění extracelulárních mukoidních substancí; ztráta či fragmentace, ztenčení a dezorganizace elastických vláken; ztráta jader hladkosvalových buněk, laminární mediální kolaps, dezorganizace hladkosvalových buněk; fibróza medie. Jednotlivé změny se často kombinují, vedou k oslabení aortální stěny, ztrátě její elasticity a postupnému rozvoji dilatace a zvýšenému riziku disekce či jiného akutního aortálního syndromu (2).



Obr. 1 Schéma lamelární jednotky medie a jejích složek.

Aortální vady se z hemodynamického (funkčního) hlediska dělí na aortální stenózu, insuficienci (regurgitaci) a vadu kombinovanou, která nese znaky obou. V diagnostice vad má zásadní roli echokardiografie. **Aortální stenóza** vzniká poruchou otevírání cípů aortální chlopně během systoly a vzniká tak odpor krevnímu proudu z levé komory. Stenóza je klasifikována jako těžká při ploše ústí menší než 1 cm^2 . Zvyšuje se afterload a tím vzniká tlakové přetěžování levé komory. V levé komoře dochází ke kompenzatorní hypertrofii myokardu. Výsledkem je zhoršování koronární perfúze a diastolická dysfunkce levé komory. V západních zemích je aortální stenóza nejčastější chlopenní vadou, obvykle z důvodu postižení vlastní chlopně kalcifikacemi (tzv. kalcifikovaná aortální stenóza). Z hlediska patogeneze lze rozlišit tři typy aortální stenózy – sklerotický (stařecký, u pacientů s TAV), na podkladě vrozeně malformované chlopně a porevmatický, který je ve vyspělých zemích již extrémně vzácný. Sklerotický typ a typ na podkladě vrozeně malformované chlopně vzniká na podkladě komplexního zánětlivého procesu s rysy podobnými ateroskleróze, vedoucí k tvorbě kalcifikovaných uzlů v cípech; cípy inkrustují a postupně je kalcifikace činí méně pohyblivými. Uzly se tvoří převážně na aortální ploše cípů, směrem do Valsalvových sinusů, které mohou být v těžkých případech kalcifikacemi téměř vyplněny. Někdy se vada kombinuje s kalcifikací anulu mitrální chlopně. Ke komplikacím aortální stenózy patří dilatace ascendentní aorty (poststenotická dilatace), disekce aorty a tendence k náhlé smrti. Zajímavé je, že na kalcifikované aortální stenóze vzniká jen zřídka infekční endokarditida. Prevalence kalcifikované aortální stenózy sklerotického typu je asi 5 % osob nad 75 let. K rizikovým faktorům kromě věku dále patří mužské pohlaví, dyslipidémie, arteriální hypertenze a méně kouření a diabetes mellitus. Proces tak sdílí s aterosklerózou nejen morfologickou podobu, ale i rizikové faktory (6).

Ke kalcifikaci vrozeně malformované chlopně dochází pravděpodobně stejně jako u sklerotického typu; kalcifikace zpravidla začínají a bývají nejtěžší v oblasti rafe (hřebínek odpovídající vývojovému nerozdělení cípů) a poté přechází na oba cípy. Symptomatické sklerotické stenózy jsou operovány obvykle v 8.-9. dekádě života, stenózy na podkladě BAV 10 až 15 let dříve. Mikroskopicky je pro kalcifikovanou aortální stenózu typická přítomnost kalcifikovaných uzlů, zmnožení vaziva, někdy chronický zánět, neovaskularizace (krevními i

lymfatickými cévami) a někdy přítomnost metaplastické kosti nebo chrupavky – nálezy tak svědčí pro aktivní proces, nikoliv pro pasivní dystrofickou kalcifikaci (8).

Aortální insuficience je méně častá než aortální stenóza a má více příčin. Patří k nim chorobné stavy postihující cípy (myxoidní degenerace, infekční endokarditida) a chorobné stavy postihující primárně kořen aorty. Regurgitace je charakterizována návratem krve z aorty do levé komory kvůli nedostatečné koaptaci aortálních cípů. Dochází k objemovému přetěžování levé komory. Pokud je proces chronický, komora se adaptuje excentrickou hypertrofií. Při vyčerpání kompenzatorních mechanismů dochází k srdečnímu selhání. Při akutní insuficienci komora dilatuje a při těžké vadě dojde k akutnímu srdečnímu selhání s rozvojem edému plic. Nejčastější příčinou aortální insuficience v rozvinutých zemích je **myxoidní degenerace**, při které jsou cípy zvětšené, jemné, s navalitymi volnými okraji. Mikroskopicky je v cípech zmnožená málo buněčná hlenovitá (myxoidní) tkáň tvořená kyselými mukopolysacharidy. Pravděpodobně dochází k změně fenotypu intersticiálních valvulárních buněk ve prospěch syntézy mukopolysacharidů (6,9).

Aortální chlopeň se nezdávka vyskytuje s anomálním uspořádáním cípů (místo ideálního konceptu tří poloměsíčitě tvarovaných cípů), nejčastěji může být bikuspidální (dvojcípá), vzácně unikuspidální (jednocípá) a raritně kvadruskuspidální (čtyřcípá). Otázkou zůstává, zda se jedná o nezávislé vady nebo spektrum jednoho onemocnění. **Bikuspidální/dvojcípá aortální chlopeň (BAV)** byla poprvé popsána v roce 1886 při patologicko-anatomické pitvě Williamem Oslerem. Jde o nejčastější srdeční malformaci postihující 1-2 % populace, častější je u mužů než u žen v poměru 2:1. Přenáší se autozomálně dominantně, se sníženou penetrancí. Prakticky u všech pacientů dochází během života ke komplikacím (kalcifikovaná aortální stenóza, infekční endokarditida, disekce aorty). BAV může být sdružena s dalšími vrozenými vadami nebo genetickými syndromy, jmenovitě s koarktací aorty, otevřenou tepennou dučejí, anomáliemi odstupů koronárních tepen, defektem komorového septa, ze syndromů pak s Turnerovým syndromem. Nejčastější přidruženou srdeční vadou je koarktace aorty, kdy až tři čtvrtiny pacientů s koarktací má BAV (10).

Aortopatií sdruženou s BAV se myslí aneurysma hrudní aorty a disekce aorty. Dilatace ascendentní aorty se rozvine u 48 – 88 % pacientů s BAV. Riziko vzniku dilatace během 25 let sledování je asi 26 %; začíná dříve než u pacientů s TAV a narůstá rychleji (asi o 0,4 mm/rok). Již při narození má aorta u pacientů s BAV větší průměry než u populace s TAV. K základním fenotypům aortální dilatace patří dilatace začínající až od sinotubulární junkce, někdy až s přesahem na aortální oblouk (aortální kořen není dilatován nebo pouze lehce) a dilatace aortálního kořene (s přesahem na suprakoronární část aorty nebo bez něj). Nejčastějším typem je dilatace nad sinotubulární junkcí (tvoří asi 80 % případů). K nejdůležitějším rizikovým faktorům tohoto typu se řadí vyšší věk a aortální stenóza. Vzácnějším fenotypem je dilatace aortálního kořene (asi 20 % aortopatií). Dilataci kořene vzniká aortální insuficience. Častější je zde zastoupení mužského pohlaví a bývá více spojen s genetickou predispozicí. Etiologie dilatace aorty není jednoznačně známa a pravděpodobně je multifaktoriální. Z nejdůležitějších faktorů je nutné zmínit faktory genetický a hemodynamický (10).

4 Cíle disertační práce

1. Detailní popis histopatologických nálezů aneurysmat a disekcí ascendentní aorty, s aplikací nových doporučených postupů.

- a. Popis histopatologických procesů v aortální stěně a v jakém zastoupení se podílí na patogenezi aneurysmatu a disekce.
- b. Porovnání nálezů mezi aneurysmatem a disekcí ve skupině pacientů s vrozně malformovanou aortální chlopní vůči pacientům s trojcípou chlopní.
- c. Topografie histopatologických změn v rámci obvodu aorty.

2. Klinicko-patologická korelace bioptických nálezů.

- a. Korelace histopatologických nálezů s klinickými údaji (demografickými, antropometrickými a anamnestickými, včetně rizikových kardiovaskulárních faktorů). Morbidita pacientů v časném pooperačním období.

Naše **pracovní hypotéza** předpokládá, že existují histopatologické rozdíly ve stěně dilatované a disekované ascendentní aorty mezi pacienty s vrozně malformovanou a trojcípou aortální chlopní. Dále předpokládáme rozdíly změn v rámci obvodu aorty a souvislost nálezů s rozměry aorty, případně i některými klinickými charakteristikami.

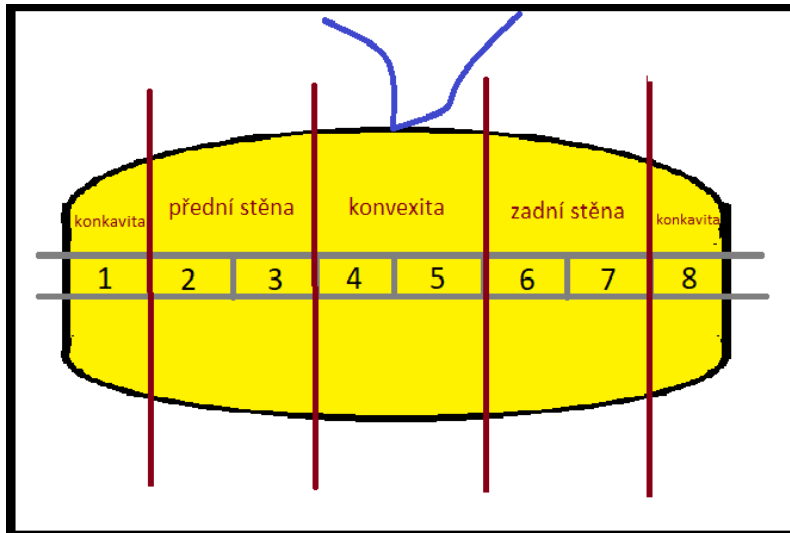
5 Materiál a metodika

Stanovení souboru

Studie proběhla v období září 2018 až únor 2022. Jako materiál byly zvoleny resekáty ascendentních aort, které byly zaslány na Fingerlandův ústav patologie z Kardiochirurgické kliniky LF a FNHK. Indikací chirurgické resekce bylo aneurysma nebo disekce. Pro účely topografického popisu změn v rámci obvodu aorty byly vhodné a orientovatelné preparáty aneurysmat označeny kardiochirurgem stehem nebo klipem; do žádanky byl zaznamenán údaj o místě označení vzorku (proximální okraj, konvexita). K bioptickému hodnocení bylo přijato celkem 160 preparátů ascendentní aorty, z nich 76 s aortální chlopní. Soubor byl rozdělen dle hlavní diagnózy a kuspidity aortální chlopně na skupiny: **aneurysma, trojčípá** (40 případů, zkráceně **AnT**); **aneurysma, malformovaná** (68 případů, zkráceně **AnM**); **disekce, trojčípá** (48 případů, zkráceně **DiT**); **disekce, malformovaná** (4 případy, zkráceně **DiM**). Skupina s malformovanou aortální chlopní zahrnovala vrozeně dvojcípou či jednocípou aortální chlopeň. Předkládaný projekt dodržuje principy Helsinské deklarace a byl schválen Etickou komisí FNHK (202010 P13).

Makroskopický popis, příkrojení a laboratorní zpracování

Preparáty aort byly ihned po resekci vloženy do nádoby s 10 % formalínem, s množstvím formalínu 10 - 20x větším než objem preparátu a odeslány na Fingerlandův ústav patologie; fixovány byly alespoň 24 hodin. Část aort byla ve formě prstence, část byla rozstřížena, ve formě ploché částice. Po přijetí na bioptickou příkrajárnu byly označené vzorky orientovány a byla změřena délka aortálního prstence a jeho největší obvod po rozstřížení, k dopočítání průměru ($r = \text{obvod} / 2\pi$). U neorientovatelných vzorků byly změřeny největší rozměry. Popsány byly makroskopicky zjevné patologické nálezy: změny intimy, včetně aterosklerotických plátů, přítomnost disekce a její rozsah, včetně popisu entry (vstupu disekce). Z aorty byly na histologické vyšetření odebrány vzorky v délce 10-15 mm z celého obvodu, výšky 3-5 mm, kolmo na dlouhou osu aorty, se zaměřením na makroskopicky suspektní oblasti. Vzorků bylo odebráno minimálně 6 z každé aorty; u označených aort vždy nejméně dva vzorky z každého kvadrantu – z konvexity, konkavity, přední stěny a zadní stěny (obr. 2). Zadáno bylo klasické barvení hematoxylin-eosinem (HE) a speciální kombinované barvení na elastická vlákna a kolagenní vazivo (van Gieson-elastika) (vG-e). Ve sporných případech bylo během odečítání vzorků doplněno speciální barvení na hlen (alcianová modř), či na kolagenní vlákna (modrý trichrom), nebo imunohistochemický průkaz hladkosvalového aktinu (SMA). U vzorků aortálních chlopní byl popsán počet cípů a patologické nálezy a zadáno bylo klasické barvení HE. Kalcifikované vzorky chlopní byly nejdříve odvápněny v roztoku Sakura TDE 30. Po dofixování a případném odvápnění byly všechny vzorky zpracovány běžným histologickým postupem (odvodnění vzestupnou alkoholovou řadou, prosycení parafinem, zalití do parafinového bločku, krájení na mikrotomu, barvení HE a vG-e).



Obr. 2 Schéma příkrojení aortální stěny označené stehem.

Mikroskopické hodnocení

Histologické preparáty byly odečítány jednou osobou (V.S.). K hodnocení nálezů sloužily jako referenční dokumenty doporučené postupy z let 2015 a 2016 (1,2).

Celková mediální degenerace (MD) vychází z vyhodnocení tíže a rozsahu všech jejích složek: intralamelární ukládání mukoidních substancí (MEMA-I), translamelární ukládání mukoidních substancí (MEMA-T), fragmentace a/nebo ztráta elastických vláken (EFF/L), ztenčení elastických vláken (EFT), desorganizace elastických vláken (EFD), ztráta jader hladkosvalových buněk (SMCNL), laminární mediální kolaps (LMC), desorganizace hladkosvalových buněk (SMCD), intralamelární fibróza (MF-I), translamelární fibróza (MF-T). Tíže vychází z počtu postižených lamelárních jednotek, rozsah z procenta celkové postižené plochy aortálních vzorků. Spojením tíže (lehká, střední a těžká) s rozsahem (fokální, multifokální, extenzivní) jednotlivých jednotek lze dospět k určení celkového stupně postižení (0-3) dané jednotky. Poněkud odlišný je přístup k hodnocení EFD a SMCD; desorganizace sama o sobě je považována za projev výrazné tíže MD a její celkový stupeň určuje jen samotný rozsah. U SMCNL se popisuje charakter ztráty jader (okrskovitý, pruhovitý) a rozsah – jako ojedinělý, frekventní či extenzivní. LMC může být tenký nebo silný (hodnocení je zde spíše subjektivní), rozsah pak fokální, multifokální nebo extenzivní. Nejvíce postižená složka poté určuje celkový stupeň MD. Výsledný stupeň MD tak nabývá jedné ze semikvantitativních hodnot: **žádný-0, lehký-1, střední-2, těžký-3**.

V rámci aterosklerotických změn byl obdobně jako u MD hodnocen jejich stupeň, tj. **žádný-0, lehký-1, střední-2, těžký-3**. Stupeň 0 odpovídá nepřítomnosti aterosklerotických změn nebo přítomnosti pouze lipidních proužků. U stupně 1 je již přítomnost extracelulárních lipidů v plátu. U stupně 2 dochází navíc k fibrotickým změnám plátu a destrukci méně než 1/3 medie, u stupně 3 pak k destrukci více než 1/3 medie. Dále byly zaznamenány případné aterosklerotické komplikace jako jsou ulcerace, trombóza, kalcifikace nebo extenzivní zánětlivá reakce.

Aortitidy/periaortitidy byly rozděleny podle charakteru zánětlivého infiltrátu na typ obrovskobuněčný/granulomatózní, lymfoplazmocelulární, smíšený a hnisavý. U lymfoplazmocelulárního typu bylo doplněno imunohistochemické vyšetření IgG a IgG4 k vyloučení IgG4 sdružené choroby; použita byla kritéria na základě doporučených postupů (1).

Dalšími změnami byly patologické nálezy v adventicii, kde byla zaznamenávána přítomnost fibrózy či výraznější chronické zánětlivé infiltrace jako reakce na MD. U vasa vasorum byla sledována hypertrofie jejich stěny a hloubka pronikání do medie (zevní, střední nebo vnitřní třetina).

Histopatologické nálezy ve vzorcích aortální chlopně byly popsány jako myxoidní degenerace, kalcifikace nebo kombinace obou při významném zastoupení obou složek.

Klinicko-patologická korelace

K souboru byla dodatečně shromážděna základní demografická data (věk, pohlaví) a hodnoty BMI (*body mass index*). Z anamnestických dat byly zaznamenány: údaje o pozitivní rodinné anamnéze hrudního aneurysmatu či disekce u prvostupňových příbuzných a o případném genetickém syndromu sdruženém s aortálním aneurysmatem či disekcí; rizikové kardiovaskulární faktory (arteriální hypertenze, dyslipidémie, kouření, diabetes mellitus); ischemická choroba srdeční a cévní mozková příhoda; přítomnost maligního onemocnění a další významné komorbidity. U případů aortální disekce byly vyhledány průvodní klinické příznaky a komplikace před operací.

Z výsledků předoperačních zobrazovacích vyšetření (nejčastěji ECHO a CT) byla zaznamenána lokalizace největší dilatace příslušného aortálního segmentu (kořen, sinotubulární junkce, tubulární část ascendentní aorty) a její rozměr v mm. Vada aortální chlopně byla určena na základě předoperačního ECHO jako insuficience, stenóza nebo při přítomnosti významné insuficience i stenózy jako kombinovaná vada.

Kontrolní skupina

Jako kontrolní skupina byl zvolen soubor zemřelých pacientů pitvaných na FÚP v období shromažďování bioptického materiálu, do celkového počtu 20 případů. Jednalo se o pacienty, kteří neměli aneurysma aorty, disekci, ani vadu aortální chlopně. Aorta byla odebrána nad odstupem koronárních tepen až po začátek aortálního oblouku; pro orientaci byl krátkým nastříhnutím označen proximální konec na konvexitě oblouku. Po alespoň 24hodinové fixaci v 10 % formalínu byly z každého kvadrantu přikrojen jeden vzorek v délce 10-15 mm, výšky 3-5 mm. Zadáno bylo standardní barvení HE a vG-e. Vzorky byly zpracovány běžným laboratorním postupem stejně jako vzorky vlastní studie (viz výše).

Statistická analýza

Získaná data byla statisticky vyhodnocena. Převážná část dat byla vyhodnocena za spolupráce s RNDr. Evou Čermákovou z Ústavu biofyziky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové. Data jsou prezentována jako kvantitativní nebo kvalitativní parametry. Kvantitativní parametry jsou prezentovány jako medián a jako míra variability mezikvartilové rozpětí (1. a

3. kvartil). Kvalitativní parametry, respektive semikvantitativní parametry (stupeň AS, MD a jejích složek), jsou prezentovány jako absolutní četnosti a procenta. Porovnávány byly parametry skupin aneurysma-malformovaná, aneurysma-trojčípá a disekce-trojčípá. Pro malý počet případů nebyla porovnávána s ostatními skupinami skupina disekce-malformovaná (n=4). V rámci porovnání kvantitativních parametrů mezi skupinami se testovala hypotéza shody vůči alternativě, že alespoň dvě skupiny se od sebe liší. Byla použita neparametrická Kruskal-Wallisova jednofaktorová analýza rozptylu, s následným mnohonásobným porovnáním Dunnovým testem s Bonferroni modifikací hladiny významnosti. Pro porovnávání kvantitativních parametrů mezi dvěma skupinami byl použit neparametrický Mann-Whitney test, případně test Kolmogorov-Smirnov. U kvalitativních parametrů byla testována nezávislost vůči alternativě závislosti, respektive zda souvisí rozdělení kategorií se skupinami. Byl použit chí-kvadrát test nezávislosti v kontingenční tabulce. Při nesplnění předpokladu minimální očekávané četnosti byl použit Fisherův přesný test. Pro porovnání změn mezi jednotlivými kvadranty aorty byl použit McNemarův test symetrie v kontingenční tabulce. Spearmanův korelační koeficient byl použit k určení vztahu mezi histologickými nálezy a rozměrem aorty, věkem a hodnotou BMI. Rozdíly byly považovány za statisticky významné při $p \leq 0,05$. Data byla vyhodnocena ve statistickém programu NCSS 2021, v21.0.3, USA nebo v programu JASP, v.0.16.0.0.

6 Výsledky

Základní popisné charakteristiky

Základní popisná data pro jednotlivé skupiny jsou uvedena v tab. 1. V hodnoceném souboru 160 resekovaných aort bylo celkem 111 mužů a 49 žen. Skupina **aneurysma, trojcípá (AnT)** zahrnovala 25 mužů a 15 žen, medián jejich věku byl 67 (59,3 – 73) let. Ve skupině **aneurysma, malformovaná (AnM)** bylo 53 mužů a 15 žen, medián jejich věku byl 50 (40 – 61) let. Ve skupině **disekce, trojcípá (DiT)** bylo 30 mužů a 18 žen, medián jejich věku byl 65,5 (56 – 72,8) let. Ve skupině **disekce, malformovaná (DiM)** byli 3 muži a jedna žena, medián jejich věku byl 52,5 (38,3 – 60) let. Ve věku se statisticky významně liší AnM od AnT a DiT ($p < 0,001$), v zastoupení pohlaví se skupiny nelišily, ve všech skupinách převažovali muži. Skupiny se nelišily ani v hodnotách BMI. Skupiny AnT a DiT měly vyšší výskyt rodinné anamnézy příbuzných s aneurysmatem či disekcí hrudní aorty ($p = 0,045$). Marfanův syndrom byl známý u jednoho pacienta s AnT (žena, 57 let), u jednoho pacienta s AnM (muž, 18 let) a u jednoho pacienta s DiM (muž, 23 let). Jedna pacientka (77 let) s AnT měla anamnézu adultní polycystózy ledvin. Mezi skupinami nebyl významný rozdíl ve sdružení s genetickými syndromy. Z kardiovaskulárních rizikových faktorů (arteriální hypertenze, dyslipidémie, kouření, diabetes mellitus) byl zaznamenán významný rozdíl pouze pro systémovou hypertenzi, která měla vyšší výskyt ve skupinách AnT a DiT než ve skupině AnM ($p < 0,001$). Nebyl zaznamenán rozdíl v anamnéze ischemické choroby srdeční (ICHS) či cévní mozkové příhody (CMP). Z celého souboru zemřelo během kardiochirurgické operace nebo v časném pooperačním období 9 pacientů: dva s AnT; jeden s AnM; pět s DiT; jeden s DiM, bez statisticky významného rozdílu ($p = 0,102$).

Tab. 1 Základní charakteristiky skupin a statistická významnost (p) rozdílů mezi skupinami AnT, AnM a DiT.

	AnT (n=40)	AnM (n=68)	DiT (n=48)	DiM ² (n=4)	P [*]
Věk¹ v letech	67 (59,3 – 73)	50 (40 – 61)	65,5 (56 – 72,8)	52,5 (38,3 – 60)	<0,001
Pohlaví – muž/žena	25/15	53/15	30/18	3/1	n.s.
Pohlaví – muž v %	62,5	77,9	62,5	75	
BMI¹	28,1 (25,8 – 32,7)	28,4 (25,4 – 31,8)	27,8 (25,4 – 30,8)	24,3 (22,8 – 26,7)	n.s.
Pozitivní RA (%)	3 (7,5)	0 (0)	3 (6,25)	1 (25)	0,045
Sdružený syndrom (%)	2 (5)	1 (1,5)	0 (0)	1 (25)	n.s.
Arteriální hypertenze (%)	35 (87,5)	33 (48,5)	38 (79,2)	3 (75)	<0,001
Dyslipidémie (%)	17 (42,5)	25 (36,8)	17 (35,4)	1 (25)	n.s.
Kouření (%)	18 (45)	29 (42,7)	15 (31,3)	2 (50)	n.s.
Diabetes mellitus (%)	7 (17,5)	9 (13,2)	4 (8,3)	2 (50)	n.s.
ICHS (%)	8 (20)	9 (13,2)	6 (12,5)	0 (0)	n.s.
CMP (%)	4 (10)	1 (1,5)	5 (10,4)	0 (0)	n.s.

n = počet případů; * $p \leq 0,05$ bylo považováno za statisticky významný rozdíl; n.s. bez signifikantního rozdílu

¹ věk a BMI jsou uvedeny v mediánech, s 1. a 3. kvartilem v závorkách

² skupina DiM nebyla pro nízký počet případů statisticky porovnáвана s ostatními skupinami

(Seznam zkratk: BMI – body mass index, CMP – cévní mozková příhoda, ICHS – ischemická choroba srdeční, RA – pozitivní rodinná anamnéza aneurysmatu nebo diseckce)

Makroskopické nálezy

Makroskopicky bylo popsáno a přikrojeno všech 160 aort. Vzorky zaslané jako aneurysma (n= 108) byly popsány jako prstenec (n= 99), plochá částice (n= 3), vícečetné neorientovatelné fragmenty (n= 6). Vzorky s disekcí (n= 52) byly popsány jako prstenec (n= 26), plochá částice (n= 12), vícečetné neorientovatelné fragmenty (n= 14). U prstenců a plochých částic byl změřen obvod aorty a dopočítán její průměr. Medián průměru aorty byl ve skupině AnT 38,2 (33,4 – 43) mm, v AnM 33,4 (29,2 – 35) mm, v DiT 28,7 (27,1 – 32,7) mm, a v DiM 31,1 (23,5 – 38,6) mm; v závorkách je uvedeno interkvartilové rozpětí. Významně se od sebe liší hodnoty všech tří porovnávaných skupin (AnT, AnM, DiT; $p < 0,001$). Dopočítané průměry však představují pouze orientační hodnoty, neboť aorta je elastický orgán vystavovaný vysokému krevnímu tlaku, při vynětí z těla proto dochází k jejímu smrštění a podhodnocení skutečné velikosti. Reálnou velikost aorty pak lépe odrážejí hodnoty změřené při zobrazovacích vyšetřeních (viz dále).

U disekcí bylo entry nalezeno a popsáno v 15 případech (28,8 %); medián jeho délky byl 15 (5 – 20) mm. Rozsah disekce se pohyboval od jedné poloviny obvodu aorty až po téměř cirkumferenciální/kompletní postižení, které bylo nejčastější (n= 39; 75 %).

Mikroskopické nálezy

Souhrn základních histologických nálezů ukazuje tab. 2, tj. zastoupení mediální degenerace a jejího stupně (včetně jejích složek), aterosklerózy a aortitidy/periaortitidy v jednotlivých skupinách a rovněž statistickou významnost nálezů.

Žádný ze vzorků aort nevykazoval normální histologii. Nejčastějším nálezem ve všech skupinách byla **mediální degenerace (MD)**, méně častá pak ateroskleróza a nejméně častý byl nález aortitidy/periaortitidy, a to pouze ve skupině AnT. V grafech 1 až 3 je znázorněna četnost patologických nálezů v procentech. MD se v mnoha případech kombinovala s aterosklerotickými změnami, proto jsou uvedeny kategorie dle vyššího stupně postižení (buď MD nebo AS), a to dominantní MD, dominantní AS a případy kdy stupeň MD a AS byly shodné. Skupina disekcí je v grafu 3 uvedena souhrnně pro obě skupiny (DiT a DiM). Nápadný je rozdíl v zastoupení AS mezi aneurysmaty a disekcí, kdy v případě aneurysmat byla AS dominantní nebo shodná s MD v 30 % případů u AnT a ve 43 % u AnM, kdežto u disekcí pouze ve 12 %. Aortitida se vyskytovala pouze u AnT a tvořila pětinu těchto případů.

Významná MD (stupeň 2 a 3) statisticky převyšovala u skupin DiT a AnT ve srovnání se skupinou AnM; nejtěžší stupeň postižení měla DiT ($p < 0,001$). Naprostá většina MD u AnM měla stupeň 1 nebo 2 (97,1 %), na rozdíl od AnT a disekcí, které měly četnosti vyšší, ve stupních 2 a 3. K nejčetnějším složkám MD napříč skupinami patří MEMA-I, SMCNL a MF-I (s výskytem nad 90 %). Naopak vzácně se vyskytovala EFD (do 4 %). Nápadný je také vyšší výskyt EFF/L (přes 80 %), MEMA-T (přes 60 %), EFT (přes 50 %), LMC (téměř 50 %) a MF-T (téměř 30 %) u disekcí, ve srovnání s aneurysmaty. SMCD mělo vyšší výskyt u DiT a AnT ve srovnání s AnM. Skupiny se lišily taktéž ve stupni postižení jednotlivých složek (vyšší stupeň postižení dominovaly u DiT a AnT, ve srovnání s AnM), až na EFD, kde nebyl prokázán statisticky významný rozdíl. DiT měla významně těžší postižení u složek EFT, LMC, MF-I a MF-T, ve srovnání s AnT; naopak SMCD bylo těžší u AnT.

Tab. 2 Přehled histologických nálezů a statistické významnosti (p) jejich rozdílů mezi skupinami AnT, AnM a DiT.

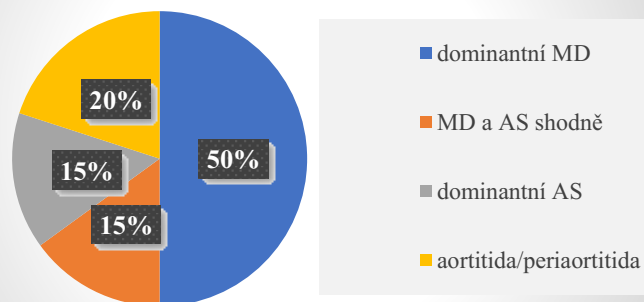
	Aneurysma (n=108)	AnT (n=40)	AnM (n=68)	Disekce (n=52)	DiT (n=48)	DiM ¹ (n=4)	p
Mediální degenerace	101 (93,5)	33 (82,5)	68 (100)	52 (100)	48 (100)	4 (100)	<0,001
G1	33 (30,6)	2 (5)	31 (45,6)	4 (7,7)	4 (8,3)	0 (0)	
G2	51 (47,2)	16 (40)	35 (51,5)	21 (40,4)	18 (37,5)	3 (75)	
G3	17 (15,7)	15 (37,5)	2 (2,9)	27 (51,9)	26 (54,2)	1 (25)	
MD významná (G2+ G3)	68 (63)	31 (77,5)	37 (54,4)	48 (92,3)	44 (91,7)	4 (100)	<0,001
MEMA-I	99 (91,7)	31 (77,5)	68 (100)	48 (92,3)	44 (91,7)	4 (100)	<0,001
G1	43 (39,8)	6 (15)	37 (54,4)	14 (26,9)	13 (27,1)	1 (25)	
G2	46 (42,6)	15 (37,5)	31 (45,6)	26 (50)	23 (47,9)	3 (75)	
G3	10 (9,3)	10 (25)	0 (0)	8 (15,4)	8 (16,7)	0 (0)	
MEMA-T	46 (42,6)	22 (55)	24 (35,3)	34 (65,4)	32 (66,7)	2 (50)	<0,001
G1	21 (19,4)	3 (7,5)	18 (26,5)	5 (9,6)	4 (8,3)	1 (25)	
G2	10 (9,3)	5 (12,5)	5 (7,4)	18 (34,6)	17 (35,4)	1 (25)	
G3	15 (13,9)	14 (35)	1 (1,5)	11 (21,2)	11 (22,9)	0 (0)	
EFF/L	66 (61,1)	28 (70)	38 (55,9)	43 (82,7)	39 (81,3)	4 (100)	<0,001
G1	37 (34,3)	7 (17,5)	30 (44,1)	13 (25)	13 (27,1)	0 (0)	
G2	14 (13)	7 (17,5)	7 (10,3)	14 (26,9)	11 (22,9)	3 (75)	
G3	15 (13,9)	14 (35)	1 (1,5)	16 (30,8)	15 (31,3)	1 (25)	
EFT	42 (38,9)	23 (57,5)	19 (27,9)	29 (55,8)	28 (58,3)	1 (25)	<0,001
G1	28 (25,9)	12 (30)	16 (23,5)	10 (19,2)	10 (20,8)	0 (0)	
G2	12 (11,1)	9 (22,5)	3 (4,4)	16 (30,8)	15 (31,3)	1 (25)	
G3	2 (1,9)	2 (5)	0 (0)	3 (5,8)	3 (6,3)	0 (0)	
EFD	3 (2,8)	3 (7,5)	0 (0)	2 (3,8)	2 (4,2)	0 (0)	n.s.
G1	2 (1,9)	2 (5)	0 (0)	1 (1,9)	1 (2,1)	0 (0)	
G2	1 (0,9)	1 (2,5)	0 (0)	1 (1,9)	1 (2,1)	0 (0)	
G3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
SMCNL	101 (93,5)	33 (82,5)	68 (100)	50 (96,2)	46 (95,8)	4 (100)	<0,001
G1	59 (54,6)	14 (35)	45 (66,2)	20 (38,5)	18 (37,5)	2 (50)	
G2	34 (31,5)	13 (32,5)	21 (30,9)	24 (46,2)	22 (45,8)	2 (50)	
G3	8 (7,4)	6 (15)	2 (2,9)	6 (11,5)	6 (12,5)	0 (0)	
LMC	17 (15,7)	15 (37,5)	2 (2,9)	25 (48,1)	24 (50)	1 (25)	<0,001
G1	5 (4,6)	5 (12,5)	0 (0)	8 (15,4)	8 (16,7)	0 (0)	
G2	10 (9,3)	8 (20)	2 (2,9)	5 (9,6)	5 (10,4)	0 (0)	
G3	2 (1,9)	2 (5)	0 (0)	12 (23,1)	11 (22,9)	1 (25)	
SMCD	15 (13,9)	12 (30)	3 (4,4)	9 (17,3)	9 (18,8)	0 (0)	<0,001
G1	3 (2,8)	3 (7,5)	0 (0)	6 (11,5)	6 (12,5)	0 (0)	
G2	10 (9,3)	7 (17,5)	3 (4,4)	2 (3,8)	2 (4,2)	0 (0)	
G3	2 (1,9)	2 (5)	0 (0)	1 (1,9)	1 (2,1)	0 (0)	
MF-I	99 (91,7)	31 (77,5)	68 (100)	49 (94,2)	45 (93,8)	4 (100)	<0,001
G1	71 (65,7)	22 (55)	49 (72,1)	18 (34,6)	16 (33,3)	2 (50)	
G2	26 (24,1)	7 (17,5)	19 (27,9)	23 (44,2)	21 (43,8)	2 (50)	
G3	2 (1,9)	2 (5)	0 (0)	8 (15,4)	8 (16,7)	0 (0)	
MF-T	12 (11,1)	9 (22,5)	3 (4,4)	15 (28,8)	14 (29,2)	1 (25)	0,003
G1	7 (6,5)	4 (10)	3 (4,4)	7 (13,5)	7 (14,6)	0 (0)	
G2	4 (3,7)	4 (10)	0 (0)	5 (9,6)	4 (8,3)	1 (25)	
G3	1 (0,9)	1 (2,5)	0 (0)	3 (5,8)	3 (6,3)	0 (0)	
Ateroskleróza	77 (71,3)	30 (75)	47 (69,1)	33 (63,5)	31 (64,6)	2 (50)	0,004
G1	55 (50,9)	17 (42,5)	38 (55,9)	21 (40,4)	20 (41,7)	1 (25)	
G2	12 (11,1)	4 (10)	8 (11,8)	11 (21,2)	10 (20,8)	1 (25)	
G3	10 (9,3)	9 (22,5)	1 (1,5)	1 (1,9)	1 (2,1)	0 (0)	
AS významná (G2+ G3)	22 (20,4)	13 (32,5)	9 (13,2)	12 (23,1)	11 (22,9)	1 (25)	n.s.
Aortitida/periaortitida	8 (7,4)	8 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001

¹ skupina DiM nebyla pro nízký počet případů statisticky porovnávána s ostatními skupinami

V případě zamítnutí nezávislosti ($p < 0,05$) jsou žlutě zvýrazněny ty buňky tabulky, které nejvíce způsobují závislost (nejvíce se lišily při srovnání AnT, AnM a DiT).

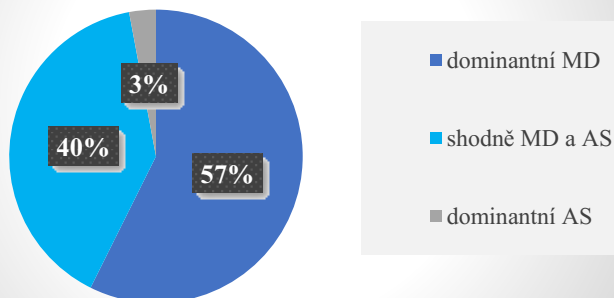
(Seznam zkratk: AS – ateroskleróza, EFD – dezorganizace elastických vláken, EFF/L – fragmentace a/nebo ztráta elastických vláken, EFT – ztenčení elastických vláken, G1-3 – stupeň 1 až 3, LMC – laminární mediální kolaps, MD – mediální degenerace, MEMA-I – intralamelární ukládání mukoidních substancí, MEMA-T – translamelární ukládání mukoidních substancí, MF-I – intralamelární fibróza, MF-T – translamelární fibróza, SMCD – dezorganizace hladkosvalových buněk, SMCNL – ztráta jader hladkosvalových buněk)

Aneurysma u trojčipé aortální chlopně (AnT) (n=40)



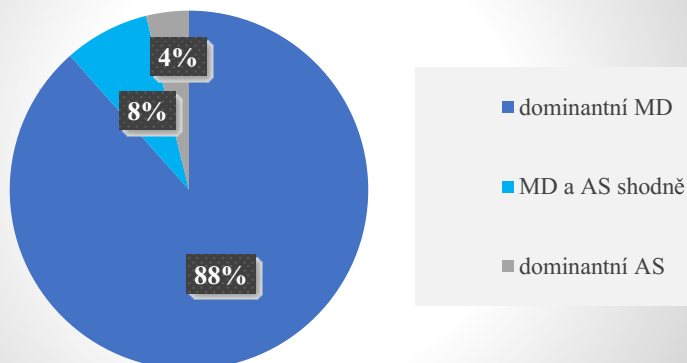
Graf 1 Četnost patologických změn ve skupině AnT.

Aneurysma u malformované aortální chlopně (AnM) (n=68)



Graf 2 Četnost patologických změn ve skupině AnM.

Disekce (Di) (n=52)



Graf 3 Četnost patologických změn u aortální disekce (souhrnně DiT a DiM).

Přestože výskyt AS byl napříč skupinami vysoký, většina lézí byla tíže 1, stupně 2 a 3 se ve skupinách AnM a disekcí vyskytovaly vzácně. Nejtěžší aterosklerotické změny měla skupina AnT ($p=0,004$). Porovnání četnosti tíže AS mezi skupinami ukazuje graf 8. Aterosklerotické komplikace byly ve všech skupinách vzácné; pouze 3 ulcerace plátů (7,5 %) v AnT; jedna trombóza (1,5 %) v AnM a tři trombózy (7,5 %) v AnT; dystrofické kalcifikace 1x (1,5 %) v AnM, 4x u AnT (10 %) a 5x (9,6 %) u disekcí; extenzivní zánětlivá reakce pouze 1x u AnT (2,5 %). Statisticky významný rozdíl vyšel pouze u ulcerace plátu ve prospěch AnT ($p=0,016$).

Aortitida/periaortitida se vyskytovala pouze u AnT ($p < 0,001$); blíže byla klasifikovaná jako obrovskobuněčný typ ve 4 případech a lymfoplazmocelulární typ taktéž ve 4 případech. V 7 případech (87,5 %) měly aortitidu ženy. Žádný z lymfoplazmocelulárního typu celkově nesplňoval morfologická kritéria IgG4 sdružené choroby (1).

V adventicii byly občas pozorovány nadměrné jizvení (fibróza) a chronická zánětlivá celulizace doprovázející MD a nedosahující kvalit periaortitidy. Fibróza byla významně výraznější u AnT ($n=7$; 17,5 %) a DiT ($n=8$; 16,7 %) oproti AnM ($n=2$; 2,9 %) ($p=0,013$). Lehká chronická zánětlivá infiltrace byla více u AnT ($n=20$; 50 %) než u DiT ($n=11$; 22,9 %) a AnM ($n=9$; 13,2 %) ($p < 0,001$).

V rámci vasa vasorum adventicie byly hodnoceny hypertrofie jejich stěny a prorůstání do medie. Hypertrofii stěny vykazovaly cévy v 11 případech u AnT (27,5 %), v 21 případech (30,9 %) u AnM, v 11 případech (22,9 %) u DiT a v jednom případě (25 %) u DiM. Mezi hodnocenými skupinami (AnT, AnM a DiT) nebyl statisticky významný rozdíl ($p=0,639$). Nejdále vasa vasorum prorůstala u skupiny AnT ($p=0,003$), kde 22 případů (55 %) mělo patologické prorůstání cév do střední nebo vnitřní třetiny medie.

V 76 případech (47,5 %) byla spolu s aortou také resekována aortální chlopeč, nejčastěji ve skupině AnM ($n= 53$; 77,9 %); ve skupině AnT pak v 15 případech (37,5 %) a v případě disekcí v 8 případech (15,4 %) – 6 případů u DiT a 2 u DiM. Současná resekce aorty s chlopní byla významně vyšší v případě malformované chlopně ($p < 0,001$). Žádná z chlopní nevykazovala normální histologii. Souhrn histologických nálezů ukazuje tab. 3. Myxoidní degenerace byla statisticky významně vyšší u AnT a DiT než u AnM. Kalcifikace byly statisticky významně výraznější ve skupině AnM než u skupin AnT a DiT ($p < 0,001$). Myxoidní degenerace se s kalcifikacemi kombinovala ve skupině AnM, a to ve 22 případech (41,5 %) a jednou u DiM.

Tab. 3 Přehled histologických nálezů v aortální chlopni a statistické hodnocení (p) jejich významnosti mezi skupinami AnT, AnM a DiT.

	AnT (n=15)	AnM (n=53)	DiT (n=6)	DiM ¹ (n=2)	p
Myxoidní degenerace (%)	14 (93,3)	25 (47,2)	6 (100)	1 (50)	<0,001
Kalcifikace (%)	1 (6,7)	50 (94,3)	0 (0)	2 (100)	<0,001

¹ skupina DiM nebyla pro malý počet případů porovnáвана s ostatními skupinami

Topografie histologických změn v rámci obvodu ascendentní aorty

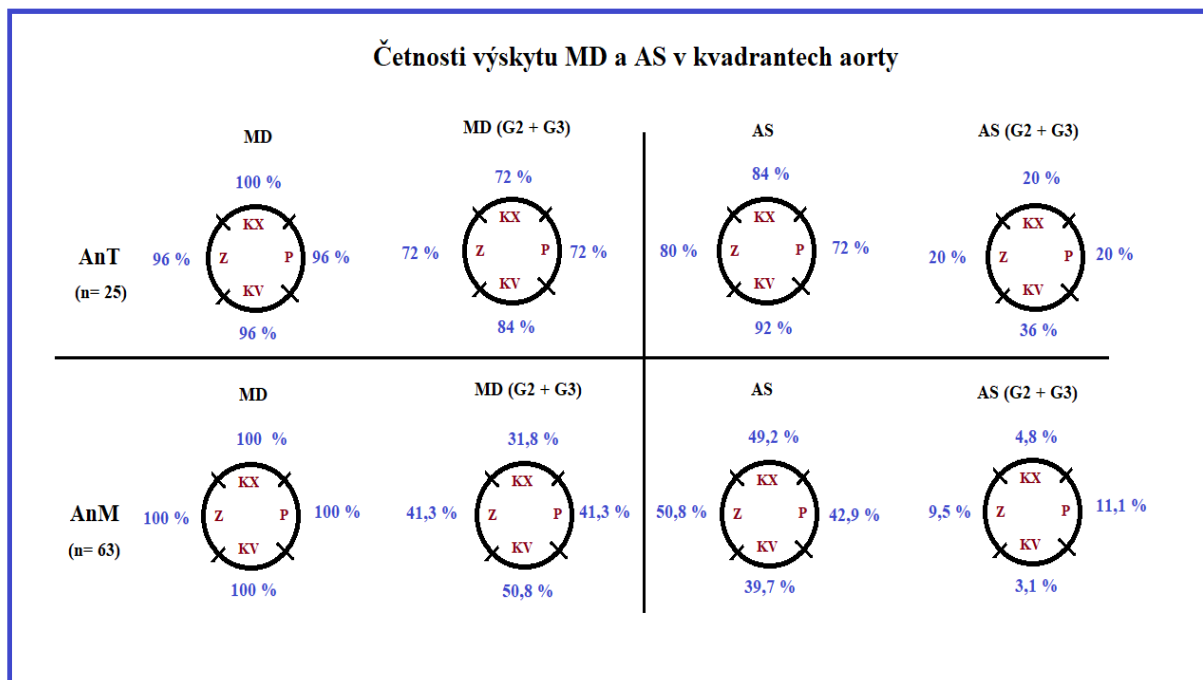
Orientováno bylo pomocí stehu, který označoval proximální okraj resekátu a konvexitu, celkem 88 případů aneurysmat – 25 případů AnT a 63 případů AnM. Četnost výskytu mediální degenerace (MD) a aterosklerózy (AS) ukazuje obr. 3. Byly porovnáваны četnosti výskytu těchto nálezů mezi jednotlivými aortálními kvadranty – přední stěna, konvexita, zadní stěna, konkavita.

Ve skupině AnT byl statisticky významný rozdíl v četnosti AS změn (bez ohledu na stupeň) mezi přední stěnou a konkavitou, s vyšším výskytem na konkavitě (p= 0,025); na konkavitě také dominovala významná AS (souhrn četností stupňů 2 a 3) (p= 0,046). V MD nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl. Ve složkách MD byl zaznamenán významný rozdíl pouze ve výskytu ztenčení elastických vláken (EFT) mezi konkavitou (četnost 36 %) a konvexitou (četnost 60 %) (p=0,025) a mezi zadní stěnou (četnost 64 %) a konkavitou (četnost 36 %) (p=0,034).

Ve skupině AnM se okolo hranice statistické významnosti pohybovaly četnosti celkové AS mezi zadní stěnou a konkavitou (p= 0,071), s vyšším výskytem na zadní stěně; dále četnosti významné AS (souhrn četností stupňů 2 a 3) mezi přední stěnou a konkavitou (p= 0,059), ve prospěch přední stěny. V rámci MD byl zaznamenán rozdíl v četnosti významné MD (souhrn četností stupňů 2 a 3) mezi konvexitou a konkavitou (p= 0,011), s vyšší četností na konkavitě. Mezi četností složek MD nebyl statisticky významný rozdíl.

Nálezy zobrazovacích vyšetření

Z výsledků zobrazovacích vyšetření (ve většině případů se jednalo o ECHO, při nedostupném ECHO o CT) byly získány rozměry segmentů ascendentní aorty (anulus, kořen, sinotubulární junkce, tubulární část aorty). Dále byla dle výsledků ECHO zaznamenána funkční vada aortální chlopně (insuficience, stenóza či vada kombinovaná). Souhrn výsledků ukazuje tab. 4.



Obr. 31 Výskyt mediální degenerace (MD) a aterosklerózy (AS) v jednotlivých kvadrantech ascendentní aorty (G – stupeň, KV – konkavita, KX – konvexita, P – přední stěna, Z – zadní stěna).

Tab. 4 Výsledky zobrazovacích vyšetření a statistické významnosti (p) jejich rozdílů mezi skupinami AnT a AnM.

	AnT (n= 40)	AnM (n= 68)	p*
Největší rozměr (mm)	56 (53 – 65)	49,5 (46 – 53)	<0,001
Anulus (mm)	25 (23,8 – 28,3)	28 (25,8 – 29,3)	n.s.
Kořen (mm)	51,5 (43,8 – 55,3)	41 (36,8 – 45,3)	<0,001
Sinotubulární junkce (mm)	45 (38,8 – 54)	36 (31,5 – 42)	0,001
Tubulární část (mm)	55 (47 – 63)	49 (46 – 53)	<0,001
Insuficience ao chlopně (%)	38 (95)	22 (32,4)	<0,001
Kombinovaná vada (%)	1 (2,5)	24 (35,3)	<0,001
Stenóza ao chlopně (%)	1 (2,5)	22 (32,4)	<0,001

n = počet případů; * p ≤ 0,05 bylo považováno za statisticky významný rozdíl; n.s. bez signifikantního rozdílu

U rozměrů aortálních segmentů je uveden medián a interkvartilové rozpětí; ne u všech aort byly změřeny všechny rozměry.

Statisticky významně se mezi skupinami AnT a AnM liší rozměry kořene, sinotubulární junkce i tubulární části aorty, s většími rozměry ve skupině AnT. Segmenty s největšími rozměry byly tubulární část a kořen. U AnT i AnM převažovala největší dilatace v oblasti tubulární části, pro AnT n= 26 (65 %), pro AnM n= 63 (92,7 %). U AnT (n= 14; 35 %) byl však vyšší výskyt největší dilatace v oblasti kořene oproti AnM (n= 5; 7,4 %) ($p < 0,001$). AnT měla významně vyšší podíl aortálních chlopní s insuficiencí a menší podíl vad kombinovaných a stenóz ($p < 0,001$).

Korelace věku, BMI a největšího rozměru aorty s tíží histologických nálezů

K vyjádření korelace byl využit Spearmanův koeficient. Korelován byl věk, BMI a největší rozměr aorty s tíží MD a jejích složek (pro nízkou četnost výskytu nebyly korelovány složky EFD, sMCD a MF-T) a AS ve skupinách AnT, AnM; u skupiny DiT byly korelovány věk a BMI s histologickými nálezy. Ve skupině AnT vyšla statisticky významná negativní korelace u věku s MEMA-I ($p=0,01$) a věku s LMC ($p=0,006$) a dále pozitivní korelace u největšího rozměru aorty s MEMA-T ($p=0,027$); těsně pod hranicí statistické významnosti se pohybovaly věk s celkovou MD ($p=0,083$), BMI s MF-I ($p=0,081$) a největší rozměr aorty s EFF/L ($p=0,071$). Ve skupině AnM vyšla statisticky významná pozitivní korelace u věku s EFT ($p < 0,001$) a u věku se SMCNL ($p=0,002$); těsně pod hranicí statistické významnosti se pohyboval největší rozměr s MEMA-T ($p=0,059$). Ve skupině DiT byla jediná významná korelace, a to mezi věkem a SMCNL ($p=0,041$).

Souvislost mezi histologickými nálezy u dilatovaných ascendentních aort s nálezy na aortální chlopni a na zobrazovacím vyšetření

Srovnávána byla četnost výskytu histologických nálezů, případně jejich tíže, s histologickými nálezy v aortální chlopni a funkční vadou aortální chlopně (u AnM), dále s rozměry ascendentní aorty a místem největší dilatace (kořen či tubulární část) u obou skupin (AnT a AnM). Vzhledem k vysoké četnosti insuficience a myxoidní degenerace aortální chlopně a minimální četnosti stenózy a kalcifikací ve skupině AnT (viz výše) nebyly u této skupiny variabilní charakterizující aortální chlopeč korelovány s ostatními. Pro nízkou četnost nebyly ve skupinách testovány EFD, SMCN a MF-T. Testována byla hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti.

Ve skupině **AnT** byla zjištěna souvislost mezi mírou dilatace tubulární části aorty a výskytem aortitidy. Pacienti s aortitidou mají větší dilataci tohoto segmentu než pacienti bez aortitidy. V rámci aterosklerózy byl u stupně 1 zjištěn významně nižší rozměr tubulární části než u stupně 3, obdobně pro největší naměřený rozměr aorty. Také stupně MD souvisely s největším rozměrem aorty, kdy největší rozměry byly u stupně 3. Ze složek MD pak byla zjištěna souvislost mezi MEMA-T s rozměrem kořene a sinotubulární junkce, s většími rozměry ve stupních 2 a 3. V rámci poruch elastické složky byla souvislost mezi největším naměřeným rozměrem a stupni EFF/L (větší rozměry u těžších stupňů); u EFT obdobně s rozměrem tubulární částí a největším rozměrem. SMCNL měla souvislost s rozměrem tubulární částí a největším rozměrem, ve smyslu čím těžší stupeň, tím větší rozměry. Také u MF-I byla

významná souvislost mezi největším rozměrem a těžšími stupni. Významná souvislost byla zaznamenána také v případě vztahu nejvíce dilatovaného segmentu (kořen nebo tubulární část) s AS, kdy u dilatace kořene byl vyšší výskyt AS G1, u tubulární části AS G2 a G3; dále významné AS, která byla méně četná u kořene. Ze složek MD byla pak souvislost s MEMA-I, SMCNL, LMC a MF-I. Při největší dilataci v kořeni nebyla žádná MEMA-I ani MF-I G0, na rozdíl od tubulární části. SMCNL mělo četnější výskyt v G1 při největší dilataci v kořeni. LMC byl četnější ve vyšších stupních při největší dilataci v kořeni.

Ve skupině **AnM** jedinou souvislost ukázala MEMA-T a funkční stav chlopně, kdy při přítomnosti aortální insuficience byla vyšší četnost těžšího MEMA-T a naopak, při aortální stenóze byl vyšší výskyt lehčího nebo žádného stupně.

Kontrolní skupina

Kontrolní skupina zahrnovala 20 případů (11 mužů, 9 žen) s mediánem věku 65 r. (56 – 72,8) v závorce je uvedeno interkvartilové rozpětí. V 9 případech (45 %) byl histologický nález v aortě normální, 11 případů (55 %) vykazovalo pouze lehké degenerativní nebo aterosklerotické změny, tj. stupeň 1. Ze složek MD byl desetkrát zastižen SMCNL a MF-I, třikrát MEMA-I, jednou EFT a EFF/L, vždy lehkého stupně. Dvakrát bylo zastiženo prorůstání vasa vasorum do střední třetiny medie, hypertrofie jejich svaloviny pak ve 2 případech. Jiné histologické odlišnosti od normy nebyly zastiženy. Jde o jednoznačně nižší výskyt histopatologických nálezů oproti skupinám AnT, AnM i disekcím.

7 Diskuse

V současné době patří chirurgická léčba aneurysmat a disekcí ascendentní aorty k vysoce specializovaným kardiokirurgickým výkonům prováděným v kardiokirurgických centrech. I přes pokroky moderní medicíny však zůstává aortální disekce jedním z nejméně předvídatelných stavů s vysokou mortalitou a její patogeneze, včetně iniciace natržení intimy, není zcela objasněna.

Výše předložené histopatologické nálezy ve vzorcích ascendentní aorty s dilatací nebo disekcí představují jedny z prvních výsledků vzniklých použitím doporučených postupů z let 2015 a 2016 pro hodnocení histopatologických změn v aortálních vzorcích (4,5). V období před vydáním doporučených postupů byly nomenklatura a hodnocení tíže nálezů značně nejednotné a lišily se mezi jednotlivými studii.

Dalším důvodem vzniku této práce byla rozdílná indikační kritéria resekce ascendentní aorty u pacientů s trojcípou a s malformovanou chlopní. V evropských doporučených postupech pro diagnostiku a léčbu nemocí ascendentní aorty je doporučován agresivnější přístup u pacientů s chlopní malformovanou, založený především na rozměru aorty a na stavu chlopně (3). Tato kritéria však nebyla podložena ani srovnávána s histologickými nálezy. Dalším z cílů této práce pak bylo histopatologické nálezy porovnat s klinickými údaji a zjistit, zda a jakým způsobem spolu souvisejí.

Klíčové výsledky práce lze shrnout do několika bodů:

1. Žádný ze vzorků aorty nevykazoval normální histologickou stavbu, na rozdíl od kontrolní skupiny. Přesto se i v kontrolní skupině vyskytly lehké stupně mediální degenerace a aterosklerózy.

a. Mediální degenerace byla nejčastějším nálezem, s menším příspěvkem zánětlivých změn, především aterosklerózy a dále abnormalit vasa vasorum a adventicie.

b. Histologické nálezy se liší v četnosti a tíži mezi oběma skupinami aneurysmat (při trojcípé i malformované chlopní) a disekcemi, přičemž nejtěžší degenerativní změny vykazovaly aorty s disekcí, nejlehčí pak dilatované aorty s vrozně malformovanou chlopní. Ateroskleróza byla nejtěžší u dilatovaných aort při trojcípé aortální chlopní; v této skupině jako jediné se také vyskytovaly chronické aortitidy.

2. V rámci obvodu dilatovaných aort jsou v četnosti nálezů mezi jednotlivými segmenty pouze diskrétní rozdíly. Největší rozdíly vykazovala ateroskleróza u aort při trojcípé chlopní, celková mediální degenerace se nelišila. U malformovaných chlopní byl vyšší výskyt těžší mediální degenerace na konkavitě oproti konvexitě.

3. Některé z histopatologických nálezů korelují či souvisí s věkem, rozměry aorty a vadami aortální chlopně.

Jakým způsobem lze tyto výsledky interpretovat a jak si stojí ve srovnání s ostatními studii?

Ad 1. Žádný ze vzorků aorty nevykazoval normální histologii, na rozdíl od kontrolní skupiny; zhruba polovina kontrolních případů vykazovala lehké degenerativní nebo aterosklerotické změny.

Ačkoliv byla v předkládané práci nejčastějším nálezem mediální degenerace, nezanedbatelným podílem se na patologii ascendentní aorty podílela též ateroskleróza a chronická aortitida, především ve skupině aneurysmat při trojcípé aortální chlopni. Všechny tyto degenerativní a zánětlivé procesy lze tak považovat za důvod či morfologický substrát dilatace ascendentní aorty. Pro rozvoj aortální disekce se zdá, že zásadní je především mediální degenerace.

K nejvýznamnějším a referenčním pracím za posledních 20 let před vydáním doporučených postupů zabývajících se výskytem histologických nálezů v bioptických vzorcích ascendentní aorty patří práce od Homme et al. (11) z roku 2006 s rozborem 513 případů a od Nesi et al. (12) z roku 2009 s rozborem 338 případů. Obě studie hodnotily aneurysma a disekci dohromady a v obou byla dominantním nálezem mediální degenerace.

Ve studii od Homme et al. (11) byla mediální degenerace (popisována jako cystická mediální degenerace) zjištěna u 209 z 513 případů, tj. pouze v necelých 41 %; překvapivým nálezem byl také popis normální medie u 90 pacientů (17,5 %), která byla nejčastěji asociována s dvojcípou aortální chlopní. Ateroskleróza je zmíněna pouze u 6 pacientů (1,2 %) jako difúzní kalcifikovaná ateroskleróza, přičemž dva případy byly komplikovány ulcerací plátů. Aortitida byla popsána u 43 případů (8,4 %), žádná nebyla syfilitického původu. Disekce byla zastížena u 109 případů (21,2 %), z nich pouze u 56 byla popsána mediální degenerace. Nejdůležitějším nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj mediální degenerace a aortální disekce bylo vrozené onemocnění pojiva. Systémová hypertenze byla u 279 pacientů, více u případů s disekcí.

Důvod nižšího podílu mediální degenerace v histologických nálezech možná spočíval v započítávání pouze těžších změn, jako je extralamelární hromadění mukoidů a fragmentace elastických vláken. V takovém případě by výskyt mediální degenerace v jejich skupině totiž zhruba odpovídal četnosti MEMA-T a EFF/L v našem souboru. Tyto složky odpovídají „cystické medionekróze“ popsané Jakobem Erdheimem (7).

Práce od Nesi et al. (12) zahrnovala 171 aneurysmat a 167 disekcí. Mediální degenerace byla popsána u 299 případů (88,5 %), z toho u 138 aneurysmat a u 161 disekcí. Ateroskleróza s extenzivním poškozením medie byla pozorována u 32 případů (9,5 %), z toho bylo 26 aneurysmat a 6 disekcí. Dalším nálezem byla obrovskobuněčná aortitida v 7 případech (2,1 %). Případy byly také srovnány s kontrolní skupinou normálních hrudních aort čítající 60 případů, ve které byl zaznamenán výskyt lehkých degenerativních změn u 35 případů (ve věku nad 50 let) a nesignifikantních aterosklerotických změn u 43 případů (ve věku nad 37 let), podobně jako v naší studii. Autoři také zdůrazňují věk jako zásadní faktor pro rozvoj mediální degenerace a dále také arteriální hypertenzi, která v jejich souboru byla přítomna u 40 % pacientů nad 40 let. Autoři si také všimli zvýšené angiogeneze v oblasti poškozené medie, ať už degenerací nebo zánětem.

I v našem případě jsme pozorovali nadměrné prorůstání vasa vasorum do medie, nejvíce u aneurysmat při trojcípé chlopni. Jev jistě souvisí s vyšším výskytem aterosklerotických změn, pro které je typické prorůstání vasa vasorum směrem k plátům. Jev jsme však také pozorovali i u případů mediální degenerace.

Prací, ve kterých byly již použity nové doporučené postupy, není zatím mnoho. Nejrelevantnější z těchto studií pro srovnání s naší kohortou jsou práce od Leone et al. Jedna z jejich studií se zabývá histologickými nálezy ve 158 ascendentních aortách s disekcí typu A z roku 2018 (13), druhá pak nálezy ve 255 dilatovaných ascendentních aortách z roku 2019 (14). Výsledky jejich prací a předkládané práce jsou až na některé diskrepance obdobné.

Co se týče **disekcí**, alespoň lehká mediální degenerace byla přítomna ve studii od Leone et al. (13) i v naší studii ve 100 % případů. Lze tedy předpokládat, že základním substrátem pro rozvoj disekce je degenerace medie. Využití doporučených postupů také vedlo k zvýšené incidenci mediální degenerace, která se v předchozích pracích vyskytovala velmi variabilně, pravděpodobně také díky zahrnutí méně nápadných lézí jako jsou ztráta jader hladkosvalových buněk, intralamelární fibróza a intralamelární ukládání mukoidních substancí, které byly nejčastějšími nálezy také v naší práci. Zastoupení nejčastějších složek se trochu liší od údajů Leone et al.; v jejich souboru byly nejčastějšími nálezy fragmentace či ztráta elastických vláken (98,7 %), ztenčení elastických vláken (92,8 %) a intralamelární ukládání mukoidních substancí (81,6 %), v tomto pořadí. Odlišnosti mohly vzniknout na základě subjektivity hodnocení a použitím speciálním barvení.

Leone et. al (13) taktéž zdůrazňují vysoký výskyt laminárního mediálního kolapsu (který se dříve označoval jako medionekróza) u disekcí – v 50 % případů, v našem souboru pak ve 48,1 %. Podobně jako v jejich skupině se laminární mediální kolaps prakticky vždy vyskytuje ve střední třetině medie, lehce nad úroveň roviny disekce (směrem k lumen aorty), někdy pod aterosklerotickým plátem. Laminární mediální kolaps lze nalézt taktéž v místech mimo disekci a také v případech dilatovaných aort, což vylučuje, že by se jednalo pouze o akutní komplikaci disekce, která svým průběhem rozruší vasa vasorum. Spíše jde o projev dlouhodobé ischemie oblasti aorty nejcitlivější na hypoxii, s úbytkem hladkosvalových buněk a následným přiblížením se až kolapsu elastických membrán. Jaká je role laminárního mediálního kolapsu v patogenezi, případně i v iniciaci disekce však zůstává nejasné.

Ve srovnání našich kohort disekcí a aneurysmat je jasná převaha mediální degenerace ve skupině disekcí – jednak výskytu složek mediální degenerace, jednak celkové její tíže a tíže většiny jejích složek. Výsledky tak podporují indikaci včasné chirurgické resekce dilatované ascendentní aorty při daných rozměrech, kdy nálezy ještě nedosahují tíže jako u disekcí.

Poškozování medie předcházející disekci pravděpodobně souvisí také s abnormalitami vasa vasorum; v našem souboru asi čtvrtina případů disekcí vykazovala hypertrofii stěny vasa vasorum a čtvrtina prorůstání do více než zevní třetiny medie. Někteří autoři považují abnormality vasa vasorum za kruciální při rozvoji aortální disekce. Vasa vasorum poskytují výživu pro zevní část medie; jejich dysfunkce může vést k dlouhodobé ischemii medie. Poškození medie pak vede k alteracím kolagenní a elastické složky a zevní část medie tak zvyšuje svou tuhost a zvyšuje se v ní interlamelární třecí napětí. Tato myšlenka je podpořena faktem, že rovina disekce probíhá nejčastěji v oblasti zevní třetiny medie (15).

Jakým způsobem přispívá k disekcím ateroskleróza? Ateroskleróza jakéhokoliv stupně postihovala v souboru Leone et al. (13) 55,7 % případů, stupně 2 a 3 pak 22,8 %, což jsou výsledky téměř shodné s naším souborem; v naší studii to bylo 63,5 % a 23,1 %. Důležitým poznatkem však je, že ateroskleróza se v naší kohortě vyskytovala jako dominantní nález jen ve 4 %; na patogenezi disekce se tak pravděpodobně podílí jen minimálně a doprovází mediální degeneraci jen jako sekundární jev. Přesto je důležitý nález aterosklerotických změn

v bioptickém výsledku popisovat, neboť se zdá, že mají prognostický význam. Leone et al. totiž navíc svůj soubor rozdělili na aorty s čistou mediální degenerací a aorty se smíšeným nálezem, tj. mediální degenerace + ateroskleróza, jichž bylo 23 % případů. Mezi těmito skupinami pak porovnávali dlouhodobé neaortální události jako akutní koronární syndrom, srdeční selhání, arytmie, cévní mozková příhoda, krvácení a další kardiovaskulární příhody, přičemž tyto události měly častější výskyt u pacientů se smíšeným histologickým nálezem. Tito pacienti byli také starší a měli častěji hypercholesterolemii, než čistě degenerativní případy (13).

Naše studie bohužel nedokáže odpovědět na otázku výskytu histopatologických změn v disekované aortě při vrozeně malformované chlopni, a to kvůli nízkému výskytu těchto případů. Ve všech čtyřech případech však byla základním patologickým substrátem alespoň středně těžká mediální degenerace, s menším příspěvkem lehčích aterosklerotických změn. K důvodům malého počtu těchto případů nejspíše patří malý podíl vrozeně malformované aortální chlopně v populaci a časný záchyt značné části pacientů s následnou náhradou dilatované ještě nedisekované aorty.

Také v případě **aneurysmat** byla v našem souboru nejčastějším nálezem degenerace medie, oproti disekci však s větším zastoupením aterosklerózy. Ve skupině aneurysmat při trojcípé chlopni byly jako v jediné případy s chronickou aortitidou. Také ve druhé studii od Leone et al. (14) autoři popisují podobné nálezy, až na některé rozdíly. V jejich souboru 255 aneurysmat se vyskytovalo aneurysma čistě degenerativní v 67,5 %, čistě aterosklerotické v 3,5 %, s chronickou aortitidou v 3,1 %, smíšené degenerativní a aterosklerotické v 15,2 %, smíšené degenerativní s aortitidou v 7,1 %, smíšené aterosklerotické s aortitidou v 1,1 % a smíšené degenerativní, aterosklerotické a s chronickou aortitidou v 2,3 %. Autoři pojali rozdělení na čisté a smíšené nálezy, poukazující na komplexnost patologických dějů v aortální stěně. Toto dělení na smíšené nálezy však může být matoucí, neboť nemusí pohlížet na vlastní biologický proces jako takový, především co se aortitidy týče. V případě chronické aortitidy totiž vlivem zánětu vždy dochází k poškození medie, které vypadá jako mediální degenerace – s fragmentací elastických vláken, jizvením, úbytkem hladkosvalových buněk či akumulací mukoidů. Navíc dochází k nepravidelnému vazivovému ztlustění intimy, které může připomínat aterosklerózu. Podobně i pokročilá ateroskleróza vede k oslabování a destrukci medie. Smíšené nálezy by tedy měly být popisovány se zřetelem na vlastní etiopatogenetický proces a hodnoceny v jasně oddělených oblastech v rámci aortálních vzorků.

Ad 2. Jsou nám známy pouze další tři studie (16-18), které se zabývaly **topografií nálezů v rámci obvodu ascendentní aorty**. V našem souboru jsme zaznamenali lehce rozdílné rozložení aterosklerotických lézí u aneurysmatu při trojcípé aortální chlopni. Diskrétní rozdíly byly také u mediální degenerace, a to v případě aneurysmat s malformovanou aortální chlopni. U aneurysmat při trojcípé aortální chlopni byl vyšší výskyt aterosklerózy na konkavitě než na přední stěně, s nápadnějším rozdílem při významné ateroskleróze i oproti ostatním kvadrantům; v celkové mediální degeneraci nebyl rozdíl, až na její složku ztenčení elastických vláken, která byla více vyjádřena na zadní stěně a konvexitě oproti konkavitě. Ve skupině s malformovanou chlopni se okolo statistické významnosti pohyboval vyšší výskyt aterosklerózy na přední a zadní stěně oproti konkavitě. Těžší mediální degenerace byla zjištěna na konkavitě oproti konvexitě, v jejích složkách nebyl však rozdíl. Dále uvedené studie se zaměřovaly pouze

na mediální degeneraci či její komponenty, žádná z nich nepoužila nové doporučené postupy, které byly vydány až později.

Práce od Cotrufo et al. (16) se zabývala porovnáním rozdílů v expresi různých proteinů mezi konvexitou a konkavitou u 27 případů ascendentních aort s dvojcípou aortální chlopní. Zjistili, že na konvexitě oproti konkavitě dochází k úbytku kolagenu typu I a III, naopak je na konvexitě vyšší exprese tenascinů a fibronektinu jako odpověď na zvýšený stres stěny. Na konvexitě také zaznamenali vyšší úbytek hladkosvalových buněk a fragmentaci elastických vláken. Tyto výsledky se liší od našich, kde jsme naopak zaznamenali těžší degeneraci medie na konkavitě oproti konvexitě. Rozdíl mohl vzniknout kvůli odlišné metodice, kdy naší metodou byla světelná mikroskopie se semikvantitativním hodnocením nálezů, zatímco jejich metodika zahrnovala přesnější kvantitativní metody jako imunohistochemii, morfometrii pomocí počítačových programů, Western blot a PCR. Navíc do našeho souboru byli začleněni i pacienti s jednocípou chlopní, na rozdíl od jejich práce.

Collins et al. (17) hodnotili 71 aort s trojcípou aortální chlopní a 34 s dvojcípou; z každého kvadrantu vyšetřili jeden vzorek; ve vzorcích hodnotili ztrátu a fragmentaci elastických vláken a ztrátu hladkosvalových buněk. V těchto parametrech nezjistili rozdíl mezi kvadranty aorty.

Agozzino et al. (18) porovnávali konvexitu a konkavitu u 72 pacientů (z nich pouze 4 měli dvojcípou aortální chlopně a skupinu nerozdělili). Na rozdíl od naší studie popsali těžší mediální degeneraci v oblasti konvexity oproti konkavitě, včetně vyššího úbytku hladkosvalových buněk, zvýšenou expresi proteinů sdružených s apoptózou v oblasti subintimální medie a dále úbytek elastické složky medie.

Ad 3. Několik klinicko-patologických souvislostí, konkrétně vztah histologických nálezů s demografickými údaji, rozměry hrudní aorty či s vadou aortální chlopně, již bylo uvedeno v předešlém textu.

Pokud jde o základní, již známé poznatky, i v naší kohortě byla ve všech hodnocených skupinách převaha mužů, pouze u aortitid je nápadná převaha žen, které tvořily 87,5 %. Nejmladší pacienti byli ve skupině aneurysmat při malformované aortální chlopní; rozdíl mediánů oproti aneurysmatu při trojcípé aortální chlopní je zde 17 let, oproti disekcím s trojcípou chlopní pak 15,5 let. Dalším rozdílem byl vyšší výskyt arteriální hypertenze u pacientů s trojcípou aortální chlopní.

Histologické nálezy jsme rovněž srovnávali s BMI, kde jsme nenašli významnou souvislost. Z aspektu korelace věku jsme zjistili negativní korelaci s intralamelárním ukládáním mukoidů a laminárním mediálním kolapsem u aneurysmatu při trojcípé chlopní. V případě mukoidů si lze nález vysvětlit tím, že časnou změnou je právě jejich hromadění na úrovni lamelární jednotky, které postupem času s progresí degenerace přejde v translamelární proces. Těžší výskyt laminárního mediálního kolapsu v mladším věku, jakožto možný projev těžké degenerace medie, si vysvětlujeme jako asociaci s genetickými abnormalitami, které jsou častější u mladších pacientů, tuto domněnku jsme však dále nepotvrzovali. U aneurysmat při malformované chlopní a u disekcí jsme naopak pozorovali těžší výskyt úbytku jader hladkosvalových buněk s rostoucím věkem, u malformovaných chlopní také s přibýváním ztenčení elastických vláken. Ztrátu hladkosvalových buněk v průběhu stárnutí popsali již

zmínění autoři Waters et al. (19). Úbytek elastické složky medie je spojen také se stárnutím aorty (2).

Malformace aortální chlopně s narušením hemodynamiky tak můžeme považovat za důvod zvýšeného opotřebování ascendentní aorty a jejího urychleného stárnutí.

U aneurysmat s trojcípou chlopni jsme také zjistili souvislost aterosklerózy, mediální degenerace i chronické aortitidy s některými rozměry aorty. Čím těžší nálezy, tím byly větší rozměry aorty. Ve studii od Borović et al. (20) autoři došli k obdobným závěrům, když korelovali histologické nálezy v ascendentní aortě (především tíži fragmentace elastických vláken) u pacientů s trojcípou aortální chlopni s ultrazvukovými nálezy. Větší dilatace v oblasti sinotubulární junkce a tubulární části aorty byla spojena s těžšími histologickými nálezy.

Dále nás zajímalo, jak se liší histologické nálezy při největší dilataci v kořeni nebo tubulární části ascendentní aorty. Z výsledků vyplývá, že při největší dilataci v tubulární části mají pacienti těžší aterosklerotické změny. V rámci mediální degenerace se objevily rozdíly pouze v jejích složkách, v celkové degeneraci se tyto lokality nelišily.

Limitace studie

Předkládaná studie má několik limitací. Vzorky aort byly vyšetřeny pouze ve světelném mikroskopu v základním a několika speciálních barveních. Elektronová mikroskopie, hlubší imunohistochemické vyšetření či metody k přesnému kvantitativnímu stanovení mikrofibrilárních proteinů nebyly zahrnuty. Soubor nebyl studován ani z hlediska molekulárně genetického. Další limitací studie je malé množství vzorků ve skupině disekcí při malformované aortální chlopni. Práce tak nemůže odpovědět na otázku, které nálezy tuto skupinu definují a jak se liší od ostatních skupin. Dalším problémem, na který jsem narazil, je zjištění rozměrů aorty u disekcí. Disekce aortu deformuje a je morfologicky obtížné zjistit, zdali disekci předcházela aortální dilatace. Z tohoto důvodu nebyla u disekce možná korelace nálezů s případnými rozměry aorty. Ze subjektivního dojmu při přikrajování vzorků jsem však nabyl pocitu, že značná část disekcí vznikla v terénu aortální dilatace. Hodnocení histologických nálezů může být limitováno subjektivitou, neboť vzorky byly odečítány jednou osobou (V.S.). Na druhou stranu lze na tento fakt pohlížet pozitivně, neboť hodnocení tíže jednotlivých nálezů bylo díky tomu jednotné. Navíc k zamezení ovlivnění klinickými údaji a lokalizací v rámci obvodu aorty byly vzorky hodnoceny zaslepeně.

8 Závěry

Disertační práce poukazuje na důležitost histologického vyšetření resekatů ascendentní aorty. Z klinického hlediska je vždy nutné upozornit na eventuální přítomnost aortitidy či nutnost vyloučení systémového onemocnění. Těžké degenerativní změny medie by u mladších pacientů vždy měly vzbudit podezření na genetické onemocnění, s následnou klinicko-genetickou confirmací. Z hlediska etiopatogenetického umožňuje vyšetřování aortálních vzorků studovat příčiny a patogenetické mechanismy aneurysmatu a disekce.

Z práce vyplývá, že dilatace i disekce ascendentní aorty mají vždy nějaký histopatologický substrát. Nejčastější změnou je **mediální degenerace**, s nezanedbatelným příspěvkem **aterosklerotických změn a chronické aortitidy**, především u aneurysmat při trojcípé aortální chlopni. Změny v aortální stěně jsou také doprovázeny prorůstáním vasa vasorum do hlubších vrstev medie či jejich zbytněním. Nejtěžší mediální degeneraci vykazují vzorky s disekcí, naopak nejlehčí ty s dilatací při malformované chlopni. Chirurgická resekcce aneurysmat za současných doporučených postupů se tedy podle histologických nálezů zdá být přiměřeně včasná.

Originalita práce spočívá také v porovnání změn v rámci obvodu aorty. Podnět k porovnání jednotlivých aortálních segmentů vznikl na podkladě empirické zkušenosti, kdy histologické změny v jednotlivých vzorcích stěny vykazovaly nepravidelnou distribuci. Zajímalo nás, na které části aorty se případně zaměřit při jejím vyšetřování, hlavně co se degenerace medie týče, neboť tato není makroskopicky patrná. V rámci celkové mediální degenerace jsme však po statistické analýze zaznamenali pouze nepatrné rozdíly, a to pouze mezi konkavitou a konvexitou u aneurysmat při malformované aortální chlopni. V aneurysmatu při trojcípé chlopni jsme také zjistili pouze lehkou nepravidelnou distribuci aterosklerotických změn (nejvíce na konkavitě), které lze ovšem identifikovat již při makroskopickém vyšetření. Zdá se tedy, že v rámci mediální degenerace je nutné vyšetřovat celý obvod ascendentní aorty.

Tíže mediální degenerace a ateroskleróza také souvisejí s rozměrem aneurysmatu (měřeným převážně pomocí UZ) u pacientů s trojcípou aortální chlopní, ve smyslu těžších změn u větších rozměrů.

Věřím, že se podařilo splnit zásadní cíle disertační práce, která tak rozšiřuje poznatky o nemocech ascendentní aorty a přináší hlubší vhled do hodnocení jejích histopatologických změn, které dříve bylo díky nejednotnému přístupu i značně rozdílné.

9 Použitá literatura

1. **Stone JR, Bruneval P, Angelini A, Bartoloni G, Basso C, Batoroeva L, et al.** Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24(5):267–78.
2. **Halushka MK, Angelini A, Bartoloni G, Basso C, Batoroeva L, Bruneval P, et al.** Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association For European Cardiovascular Pathology: II. Noninflammatory degenerative diseases — nomenclature and diagnostic criteria. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25(3):247–57.
3. **Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al.** 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(41):2873–926.
4. **Isselbacher EM.** Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation.* 2005;111(6):816–28.
5. **Šťásek J, Němec P, Vítovec J.** Souhrn doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu onemocnění aorty z roku 2014. Přípraven Českou kardiologickou společností. *Cor et Vasa.* 2015;57(4):e297–319.
6. **Šteiner I.** Kardiopatologie: pro patology i kardiology. Galén, 2010. 124 s. ISBN 978-80-7262-672-4.
7. **Erdheim J.** Medionecrosis aortae idiopathica cystica. *Virchows Arch Path Anat.* 1930;276(1):187–229.
8. **Miller DV, Revelo MP.** Diagnostic Pathology: Cardiovascular. Elsevier Health Sciences; 2018. 552 s. ISBN: 978-0-323-59560-5.
9. **Taylor PM, Batten P, Brand NJ, Thomas PS, Yacoub MH.** The cardiac valve interstitial cell. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(2):113–8.
10. **Vojáček J, Žáček P, Dominik J, et al.** Aortální nedomykavost. Grada Publishing a.s.; 2016. 266 s. ISBN 978-80-247-5685-1.
11. **Homme JL, Aubry MC, Edwards WD, Bagniewski SM, Shane Pankratz V, Kral CA, et al.** Surgical pathology of the ascending aorta: a clinicopathologic study of 513 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(9):1159–68.
12. **Nesi G, Anichini C, Tozzini S, Boddi V, Calamai G, Gori F.** Pathology of the thoracic aorta: a morphologic review of 338 surgical specimens over a 7-year period. *Cardiovasc Pathol.* 2009;18(3):134–9.
13. **Leone O, Pacini D, Foà A, Corsini A, Agostini V, Corti B, et al.** Redefining the histopathologic profile of acute aortic syndromes: Clinical and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(5):1776-1785.e6.
14. **Leone O, Corsini A, Pacini D, Corti B, Lorenzini M, Laus V, et al.** The complex interplay among atherosclerosis, inflammation, and degeneration in ascending thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(6):1434-1443.e6.
15. **Osada H, Kyogoku M, Ishidou M, Morishima M, Nakajima H.** Aortic dissection in the outer third of the media: what is the role of the vasa vasorum in the triggering process? *Eur J Cardiothorac surg.* 2013;43(3):e82-88.

16. **Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, Quarto C, De Feo M, Romano G, et al.** Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(2):504–11.
17. **Collins MJ, Dev V, Strauss BH, Fedak PWM, Butany J.** Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases. *J Clin Pathol.* 2008;61(4):519–23.
18. **Agozzino L, Santè P, Ferraraccio F, Accardo M, De Feo M, De Santo LS, et al.** Ascending aorta dilatation in aortic valve disease: morphological analysis of medial changes. *Heart Vessels.* 2006;21(4):213–20.
19. **Waters KM, Rooper LM, Guajardo A, Halushka MK.** Histopathologic differences partially distinguish syndromic aortic diseases. *Cardiovasc Pathol.* 2017;30:6–11.
20. **Borović SD, Labudović Borović MM, Zaletel IV, Todorović VN, Dabić PA, Rakočević JT, et al.** Correlation of structural defects in the ascending aortic wall to ultrasound parameters: benefits for decision-making process in aortic valve surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):12.

10 Přehled publikační činnosti

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise:

1. Šteiner I, Stejskal V, Žáček P. Mast cells in calcific aortic stenosis. *Pathol Res Pract.* 2018;214(1):163-8. doi: 10.1016/j.prp.2017.07.016 (2letý IF 3,25)
2. Stejskal V, Šteiner I, Hornychová H, Krůpa P, Kanta M. Moyamoya disease associated with fibromuscular dysplasia of intrapulmonary bronchial arteries – a case report. *Cardiovasc Pathol.* 2020;45:107182. doi: 10.1016/j.carpath.2019.107182 (2letý IF 2,185)
3. Karalko M, Stejskal V, Dergel M, Gofus J, Timbilla S, Zaloudková L, et al. Histopathological changes in dilated ascending aorta associated with aortic valve cuspidity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59(5):1103-8. doi: 10.1093/ejcts/ezaa440 (2letý IF 4,191)
4. Kiss K, Šindelářová A, Krbal L, Stejskal V, Mrázová K, Kaška M, et al. Imaging margins of skin tumours using laser-induced breakdown spectroscopy and machine learning. *J Anal At Spectrom.* 2021;36(5):909-16. doi: 10.1039/D0JA00469C (2letý IF 4,023)
5. Stejskal V, Karalko M, Steiner I. Ascending aorta dissection in a new classification system: clinico-pathological features of 62 cases. *Pathol Res Pract.* 2021;224:153542. doi: 10.1016/j.prp.2021.153542 (2letý IF 3,25)
6. Steiner I, Timbilla S, Stejskal V. Calcific aortic valve stenosis – comparison of inflammatory lesions in the left, right and non-coronary cusp. *Pathol Res Pract.* 2021;227:153636. doi: 10.1016/j.prp.2021.153636 (2letý IF 3,25)
7. Děrgel M, Gofus J, Smolák P, Stejskal V, Hanke I, Matějka J, et al. Surgical treatment of primary cardiac tumors: 20-year single center experience. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2022;19(1):36-40. doi: 10.5114/kitp.2022.114553 (2letý IF 0,214)

Ostatní práce v recenzovaných neimpaktovaných časopisech:

1. Stejskal V, Šteiner I, Šimka J. Myokarditida pravé komory srdeční indukovaná plicní trombembolií. *Cesk Patol.* 2020;56(4):227-30.
2. Stejskal V, Šteiner I, Manethová M. Patologie covid-19. *Interv Akut Kardiol.* 2021;20(2):69-72. doi: 10.36290/kar.2021.022

Přednášky na odborných setkáních:

1. Seminář mladých patologů Litomyšl, 5.-6.4. 2019, sklíčkový seminář. Glomus tumor mezorekta.
2. Seminář mladých patologů Litomyšl, 22.-23.10. 2021, sklíčkový seminář. Solitární fibrózní tumor plíce.
3. Seminář mladých patologů Litomyšl, 1.-2.4. 2022, sklíčkový seminář. Epiteloidní angiosarkom nadledviny.
4. 6th Pannonia Congress of Pathology. Tále (Slovakia), 18-21.5. 2022, Resident's slide seminar. IgG-4 orchitis.