

Doktorský studijní program  
**Patologie**

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

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

**MUDr. Václav Stejskal**

Školitel: prof. MUDr. Ivo Šteiner, CSc.

Hradec Králové, 2022

## **Prohlášení autora**

---

### **Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

**Hradec Králové, 2022**

**Václav Stejskal**  
**podpis autora**

## Obsah

1 Seznam použitých zkratk	5
2 Souhrn	8
3 Summary	10
4 Úvod do problematiky	12
4.1 Ascendentní aorta a její patologie (aneurysma a disekce)	12
4.1.1 Definice základních pojmů (aneurysma, pseudoaneurysma, disekce a akutní aortální syndrom)	14
4.1.2 Klasifikace aortální disekce	16
4.1.3 Epidemiologie	20
4.1.4 Klinický obraz a komplikace	21
4.1.5 Diagnostika	23
4.1.6 Léčba	26
4.2 Normální stavba a histopatologické změny aortální stěny	30
4.2.1 Normální histologická stavba aortální stěny a vztahy mezi jejími složkami	30
4.2.2 Mediální degenerace (MD) a její složky	33
4.2.2.1 Hromadění extracelulárních mukoidních substancí	33
4.2.2.2 Poruchy elastických vláken	34
4.2.2.3 Poruchy hladkosvalových buněk	35
4.2.2.4 Poruchy kolagenu	37
4.2.3 Etiologie a patogeneze mediální degenerace	37
4.2.3.1 Genetické příčiny mediální degenerace	38
4.2.3.2 Vrozené vady postihující aortu	44
4.2.3.3 Získané příčiny mediální degenerace	45

4.2.3.4	Změny aortální stěny v průběhu stárnutí .....	46
4.2.4	Zánětlivé choroby aortální stěny .....	46
4.2.4.1	Ateroskleróza .....	46
4.2.4.2	Aortitidy a periaortitidy .....	48
4.2.4.2.1	Neinfekční aortitidy .....	49
4.2.4.2.2	Infekční aortitidy .....	53
4.3	Aortální chlopeň ve vztahu k ascendentní aortě .....	54
4.3.1	Vývojový a funkční vztah aortální chlopně a ascendentní aorty .....	54
4.3.2	Vady aortální chlopně a příslušné patologické procesy .....	57
4.3.3	Vrozeně malformovaná aortální chlopeň a asociovaná aortopatie .....	61
4.3.3.1	Bikuspidální aortální chlopeň .....	61
4.3.3.2	Unikuspidální aortální chlopeň .....	65
5	Cíle disertační práce .....	66
6	Materiál a metodika .....	67
6.1	Stanovení souboru .....	67
6.2	Makroskopický popis, příkrojení a laboratorní zpracování .....	67
6.3	Mikroskopické hodnocení .....	69
6.3.1	Mediální degenerace .....	69
6.3.2	Ateroskleróza .....	74
6.3.3	Aortitida/periaortitida .....	74
6.3.4	Adventitie a vasa vasorum .....	74
6.3.5	Aortální chlopeň .....	74
6.4	Klinicko-patologická korelace .....	75
6.4.1	Rozměry dilatované aorty a vada aortální chlopně .....	76

6.5 Kontrolní skupina .....	76
6.6 Statistická analýza .....	76
7 Výsledky .....	78
7.1 Základní popisné charakteristiky .....	78
7.2 Makroskopické nálezy .....	80
7.3 Mikroskopické nálezy .....	81
7.4 Topografie histologických změn v rámci obvodu ascendentní aorty .....	89
7.5 Nálezy zobrazovacích vyšetření .....	92
7.6 Korelace věku, BMI a největšího rozměru aorty s tíží histologických nálezů .....	93
7.7 Souvislost mezi histologickými nálezy u dilatovaných ascendentních aort s nálezy na aortální chlopni a na zobrazovacím vyšetření .....	95
7.8 Kontrolní skupina .....	98
8 Diskuse .....	99
8.1 Limitace studie .....	111
9 Závěry práce .....	112
9.1 Osobní přínos doktoranda .....	113
10 Literatura .....	114
11 Seznam popisků tabulek, grafů a obrazové dokumentace .....	127
12 Poděkování .....	132

## 1 Seznam použitých zkratek

<b>ADPKD</b>	adultní polycystóza ledvin
<b>AnM</b>	aneurysma ascendentní aorty při malformované aortální chlopni
<b>AnT</b>	aneurysma ascendentní aorty při trojcípé aortální chlopni
<b>AS</b>	ateroskleróza
<b>BAV</b>	dvojcípá aortální chlopeň (z anglického <i>bicuspid aortic valve</i> )
<b>BMI</b>	body mass index
<b>CMP</b>	cévní mozková příhoda
<b>CNC</b>	buňky neurální lišty (z anglického <i>cells of neural crest</i> )
<b>CRP</b>	C-reaktivní protein (protein akutní fáze)
<b>CT</b>	počítačová tomografie (z anglického <i>computed tomography</i> )
<b>Di</b>	disekce ascendentní aorty
<b>DiM</b>	disekce ascendentní aorty při malformované aortální chlopni
<b>DiT</b>	disekce ascendentní aorty při trojcípé aortální chlopni
<b>ECM</b>	extracelulární matrix
<b>EFD</b>	dezorganizace elastických vláken (z anglického <i>elastic fiber disorganization</i> )
<b>EFF/L</b>	fragmentace nebo ztráta elastických vláken (z anglického <i>elastic fiber fragmentation and/or loss</i> )
<b>EFT</b>	ztenčení elastických vláken (z anglického <i>elastic fiber thinning</i> )
<b>ECHO</b>	echokardiografie
<b>FTAAD</b>	familiární hrudní aneurysma a disekce (z anglického <i>familial thoracic aneurysm and dissection</i> )
<b>FÚP</b>	Fingerlandův ústav patologie

<b>G</b>	stupeň (z anglického <i>grade</i> )
<b>HE</b>	barvení hematoxylin-eosin
<b>IgG</b>	imunoglobulin G
<b>IgG4</b>	imunoglobulin G4
<b>ICHS</b>	ischemická choroba srdeční
<b>IL-6</b>	interleukin 6
<b>LDS</b>	Loeys-Dietzův syndrom
<b>LF a FNHK</b>	Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Hradci Králové
<b>LMC</b>	laminární mediální kolaps (z anglického <i>laminar medial collapse</i> )
<b>MEMA-I</b>	intramelární ukládání mukoidních substancí (z anglického <i>intralamellar mucoid matrix accumulation</i> )
<b>MEMA-T</b>	translamelární ukládání mukoidních substancí (z anglického <i>translamellar mucoid matrix accumulation</i> )
<b>MFS</b>	Marfanův syndrom
<b>MD</b>	mediální degenerace
<b>MF-I</b>	intramelární fibróza medie (z anglického <i>intralamellar medial fibrosis</i> )
<b>MF-T</b>	translamelární fibróza medie (z anglického <i>translamellar medial fibrosis</i> )
<b>MMP</b>	matrixová metaloproteináza
<b>MRI</b>	magnetická rezonance (z anglického <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>n.s.</b>	bez signifikantního rozdílu
<b>SG</b>	Sprintzen-Goldbergův syndrom
<b>SHF</b>	druhé srdeční pole (z anglického <i>second heart field</i> )
<b>SMA</b>	hladkosvalový aktin (z anglického <i>smooth muscle actin</i> )
<b>SMCNL</b>	ztráta jader hladkosvalových buněk (z anglického <i>smooth muscle cell nuclei loss</i> )

<b>SMD</b>	dezorganizace hladkosvalových buněk (z anglického <i>smooth muscle cell disorganization</i> )
<b>vEDS</b>	vaskulární typ Ehlers-Danlosova syndromu
<b>vG-e</b>	barvení van Gieson-elastika
<b>TAV</b>	trojcípá aortální chlopeň (z anglického <i>tricuspid aortic valve</i> )
<b>TGF-β</b>	transformující růstový faktor beta
<b>TS</b>	Turnerův syndrom
<b>UAV</b>	unikuspidální aortální chlopeň (z anglického <i>unicuspid aortic valve</i> )
<b>UZ</b>	ultrazvuk



## 2 Souhrn

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. Tyto technicky náročné operace se provádí v kardiochirurgických centrech, přičemž získané vzorky aorty by měly být zasílány k bioptickému vyšetření na patologická oddělení. Odhadovaná incidence aneurysmatu vzestupné aorty je asi 5,6-10,4 případů za rok na 100 000 obyvatel, častěji bývají postiženi muži (2-4 x více než ženy) (1,2). 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. Společným nálezem u degenerativních onemocnění aorty jsou alterace na úrovni lamelárních jednotek medie. Lamelární jednotka je základní funkční jednotka medie sestávající z vrstvy dvou fenestrovaných elastických membrán, které obklopují jednu vrstvu hladkosvalových buněk s malým množstvím kyselých mukopolysacharidů a kolagenních vláken. První označení degenerativních změn v aortě popsal již v roce 1930 Jakob Erdheim a nazval je cystická mediální nekróza, ačkoliv se ve skutečnosti nejedná ani o cysty, ani o nekrózu (3). Mediální degenerace je v současnosti definována jako různě intenzivně vyjádřený defekt, zmnožení nebo dezorganizace jedné či více složek lamelární jednotky. U aneurysmat a disekcí ascendentní aorty jsou degenerativní změny mnohem častějším nálezem než zánětlivá onemocnění. Degenerace medie může být projevem genetických chorob (např. Marfanův syndrom, Loeys-Dietzův syndrom, vaskulární typ Ehlers-Danlosova syndromu); setkat se s nimi lze i u vrozených chorob aorty a srdce (vrozeně malformovaná aortální chlopeň, koarktace aorty, Fallotova tetralogie); vznikají u pacientů

s arteriální hypertenzí, abusem kokainu, při vzpírání či při těhotenství. Mediální degenerace jsou dále popisovány u získaných vad aortální chlopně a patří též k projevům stárnutí.

Vzhledem k relativně nedávnému vydání nových doporučených postupů a chybění studií se zkušenostmi s jejich využitím a dopadem na běžnou bioptickou praxi se v předkládané disertační práci zaměřuji na podrobný popis histopatologických nálezů zahrnutých v těchto doporučeních u dilatovaných a disekovaných ascendentních aort. Jako materiál pro studii byly zvoleny bioptické vzorky ascendentních aort případně současně zaslaných aortálních chlopní z Kardiochirurgické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové na Fingerlandův ústav patologie. Díky spolupráci s kardiochirurgy mohla být větší část vzorků orientována a materiál vyšetřen i z pohledu topografie patologických změn. Jako kontrolní skupina byli zvoleni zemřelí pacienti, kteří byli pitváni na našem ústavu a klinicky ani morfologicky nevykazovali dilataci ani disekci či významnou vadu aortální chlopně.

Základním kritériem pro členění souboru byla kromě aneurysmatu a disekce kuspida aortální chlopně, s rozdělením souboru na pacienty s vrozeně malformovanou versus trojčípou aortální chlopní, jelikož právě kuspida aortální chlopně vedle míry dilatace aorty představuje jedno ze základních indikačních kritérií pro resekcii dilatované ascendentní 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 trojčípou aortální chlopní, 68 s malformovanou aortální chlopní) a disekce v 52 případech (48 s trojčípou 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.

### 3 Summary

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. The annual incidence of the ascending aorta aneurysm is estimated at 5.6-10.4 per 100 000 people. Men are affected 2-4 x more often than women (1,2).

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.

The common finding in medial degeneration is alteration of lamellar units. The lamellar unit is an essential functional structure of aortic media, consisting of two elastic membranes sandwiching a single layer of smooth muscle cells. Other components of the lamellar unit include a small number of acid mucopolysaccharides and collagen fibres. Erdheim was the first to describe medial degeneration in 1930 and called the process cystic medionecrosis (3). However, neither true cysts nor necrosis indeed develop during the degeneration process. Nowadays, medial degeneration is defined as a loss, defect, disorganisation or accumulation of at least one component of the lamellar unit. In ascending aortae, medial degeneration is much more common than inflammatory conditions. The degeneration could be a consequence of genetic disorders (Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, Ehlers-Danlos syndrome – vascular type), or malformations of the heart and aorta (congenital valve defects, aortic coarctation, tetralogy of Fallot). The acquired causes and risk factors include arterial hypertension, pregnancy, chronic cocaine abuse, or weight lifting. Medial degeneration is also described in the setting of acquired aortic valve disease and ageing.

In my dissertation project, I am focusing on applying the consensus documents in routine bioptic practice and their usage, with a detailed description of histopathological findings in dilated and dissected ascending aortae. The aortic samples, with or without aortic valves, sent from The Cardiosurgery Department to The Fingerland Department of Pathology, University Hospital Hradec Králové, served as the material. Thanks to perfect cooperation with the cardiac surgeons, a considerable number of the aortae could be oriented, and I could also examine the topographical differences. Autopsy cases without significant aortic valve diseases and no signs of aortic dilation and dissection were chosen as a control group. Besides sorting the cohort as aneurysms or dissection, the cases were also divided into groups with tricuspid aortic valves and malformed valves; the cuspidity of the aortic valve is one of the critical criteria for indication of surgical procedure, together with aortic measurement.

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.

## 4 Úvod do problematiky

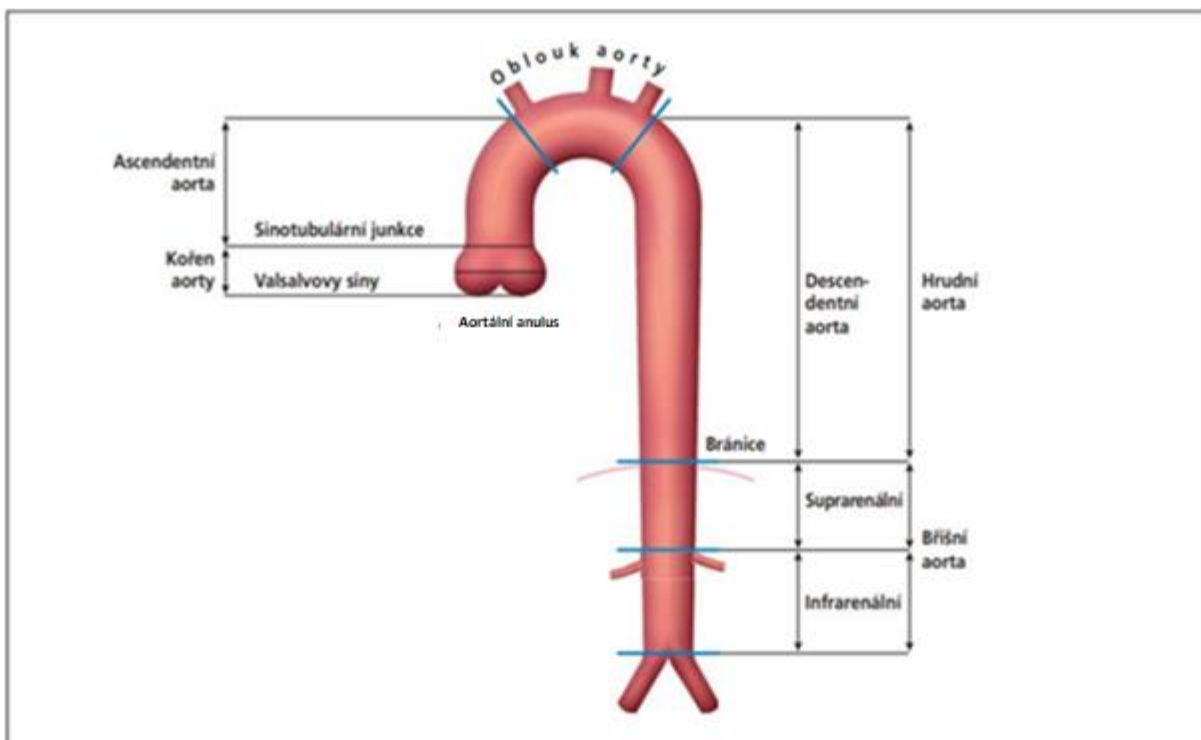
Nejčastějším důvodem chirurgické resekce ascendentní aorty je aneurysma či disekce, které jsou výsledkem působení širokého spektra rizikových faktorů a chorobných procesů postihujících aortální stěnu (4,5). Náhrada ascendentní aorty je zároveň nejčastějším kardiochirurgickým zákrokem na hrudní aortě. 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 (6). V následujícím textu budou jak aneurysma, tak disekce nejprve charakterizovány z klinického pohledu – jejich epidemiologie, klinický obraz a komplikace, diagnostika a možnosti léčby. V druhé části teoretického úvodu pak bude popsána normální histologická stavba aorty a přehled histopatologických nálezů aortální stěny vycházející z aktuálních doporučených postupů pro hodnocení aortálních vzorků a bude popsána etiologie a patogeneze jednotlivých patologických procesů. Třetí část teoretického úvodu se zabývá poznatky o vztahu aortální chlopně a jejích vad k ascendentní aortě.

### 4.1. Ascendentní aorta a její patologie (aneurysma a disekce)

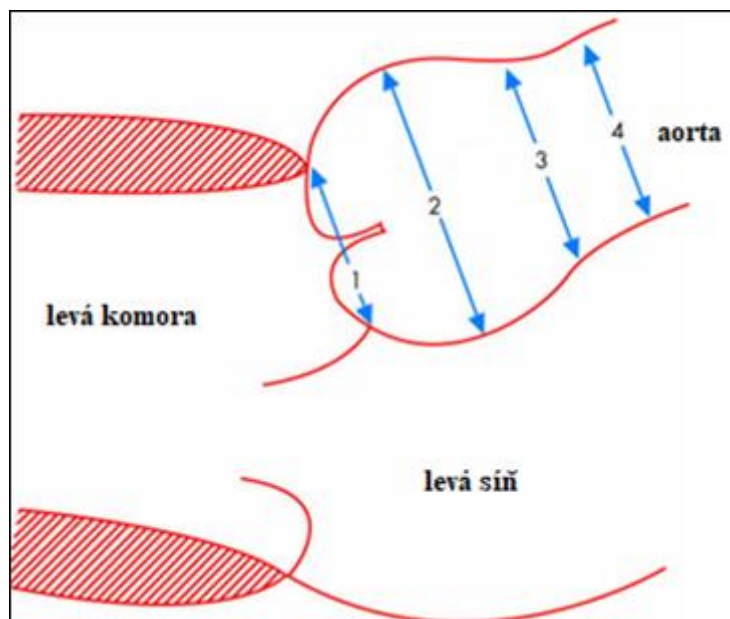
Aorta (srdečnice) je největší lidskou tepnou přivádějící okysličenou krev do celého organismu; bránice ji rozděluje na hrudní a břišní aortu. Za průměrně dlouhý lidský život projde aortou asi 200 milionů litrů krve a její stěna čelí nejvyšším krevním tlakům ze všech tepen. Zvláště bývá vyčleňován počáteční úsek aorty, tzv. kořen aorty, který je kaudálně ohraničen vazivovým prstencem aortální chlopně (anulus fibrosus) a kraniálně sinotubulární junkcí. Těsně nad aortální chlopní jsou tři výklenky zvané Valsalvovy sinusy – pravý, levý a zadní; z pravého a levého sinusu odstupují příslušné koronární tepny. Začátek ascendentní aorty je obalen výchlípkou perikardu, poté pokračuje v mediastinu, zahýbá doleva dozadu a pokračuje jako aortální oblouk (arcus aortae). Ascendentní aorta je dlouhá asi 4-5 cm (7–9). Jednotlivé segmenty aorty jsou ukázány schematicky na obr. 1.

Normální průměr ascendentní aorty závisí na konkrétním místě měření v rámci aorty, celkovém habitu, pohlaví, věku a také na modalitě jeho měření (ECHO, MRI, CT); také záleží,

zda je měřen zevní či vnitřní průměr, pak se rozměry liší o tloušťku aortální stěny, většinou o 0,2 až 0,4 cm. V klinické praxi se v rámci ascendentní aorty běžné hodnotí průměry aortálního anulu, Valsavových sinusů, sinotubulární junkce a tubulární části (obr. 2; tab.1). Hodnota průměru normálního aortálního anulu měřená ultrazvukem je 1,8-2,3 cm (10). Souhrnně a zjednodušeně se udává, že u zdravých dospělých by aortální průměry neměly přesáhnout 40 mm (6). Průměry se vlivem ztráty pružnosti aorty v průběhu stárnutí zvětšují, u mužů je rychlost expanze asi 0,9 mm a u žen asi 0,7 mm za každou dekádu života (11). V přepočtu na tělesný povrch by průměr tubulární části ascendentní aorty neměl přesahovat  $2,1 \text{ cm/m}^2$  (12–14).



Obr. 1 Segmenty aorty. Převzato a upraveno od Šťásek et al. (15).



Obr. 2 Schéma měřených průměrů segmentů ascendentní aorty (1 – aortální anulus, 2 – Valsalvovy sinusy/kořen aorty, 3 – sinotubulární junkce, 4 – tubulární část). Převzato a upraveno od Goldfinger et al. (12).

Tab. 1 Normální průměry aortálních segmentů vztažené na pohlaví a zobrazovací modalitu. Převzato a upraveno od Goldfinger et al. (12) a Pham et al. (16).

	Echo		MRI		CT	
	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy
Valsalvovy sinusy	3,4-4 cm	3-3,6 cm	3,2 cm	2,8 cm	3,3 cm	2,9 cm
Sinotubulární junkce	2,9-3,6 cm	2,6-3,2 cm	2,5 cm	2,2 cm	3,1 cm	2,7 cm
Tubulární část	3,0 cm	2,7 cm	2,7 cm	2,6 cm	3,3 cm	3,0 cm

#### 4.1.1 Definice základních pojmů (aneurysma, pseudoaneurysma, disekce a akutní aortální syndrom) (obr. 3) (17)

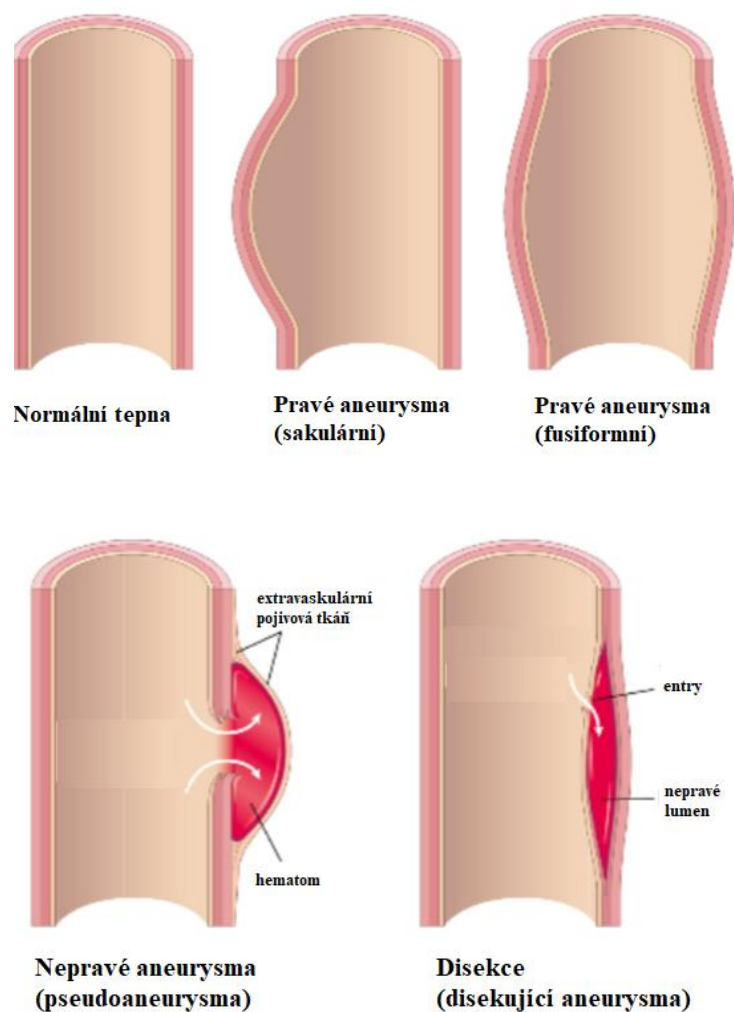
**Pravé aneurysma (dilatace)** tepny je definováno jako její trvalé segmentální rozšíření o více než 50 % normálního průměru. Dilatace pod 50 % normálního průměru se označuje jako ektázie. Stěnu pravého aneurysmatu tvoří všechny tři vrstvy tepny, tj. tunica intima, media a

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 (18).

**Nepravé aneurysma (pseudoaneurysma)** vzniká rupturou stěny tepny s vytvořením periarteriálního hematomu, ohraničeného pouze okolní pojivovou tkání; tento stav patří do skupiny akutních aortálních syndromů.

**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 trhlina 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 (19). 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 hematom** (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** (15).



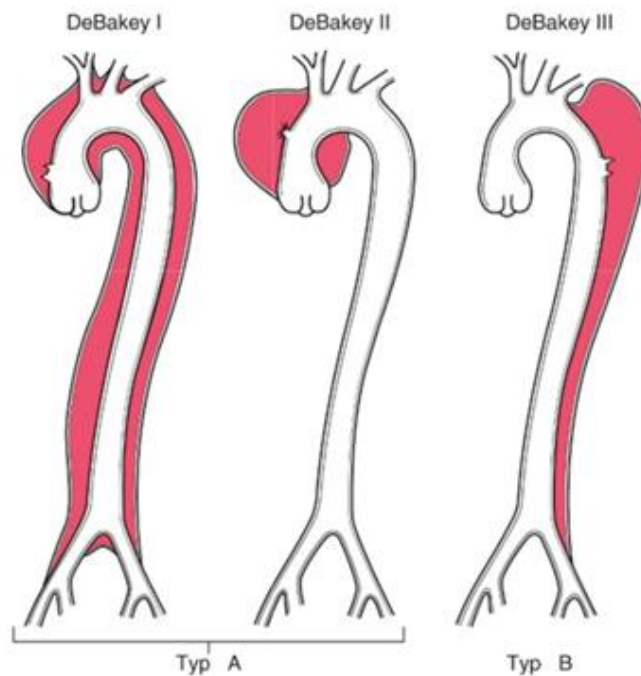


Obr. 3 Schéma porovnávací morfologický vzhled aneurysmatu (sakulárního a fusiformního), nepravého aneurysmatu a disekce. Převzato a upraveno od Kumar et al. (17).

#### 4.1.2 Klasifikace aortální disekce (obr. 4)

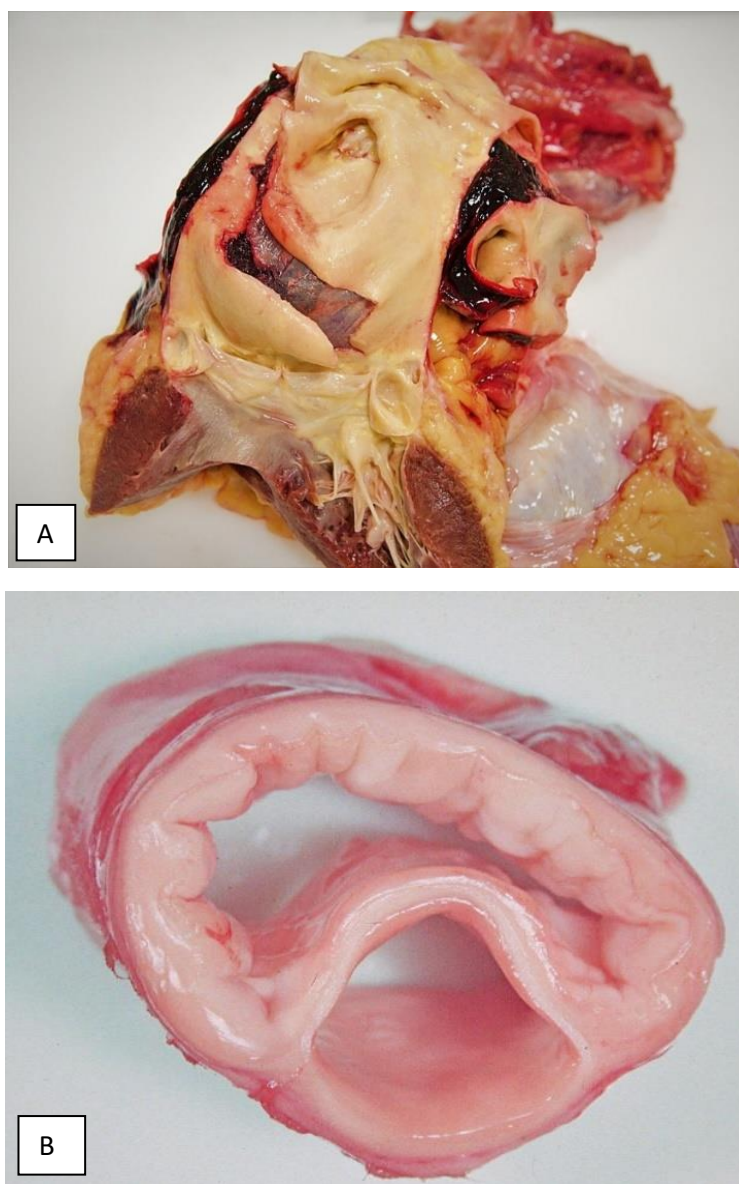
Klasická klasifikace dle **DeBakeyho** rozlišuje typ I se vstupem disekce v ascendentní aortě a pokračující do sestupné části. U typu II je vstup v ascendentní aortě, s pokračováním jen před odstupy tepen oblouku. Typ III má vstup v descendentní aortě, za odstupy tepen oblouku. Typ III lze rozdělit ještě 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) (6,19).



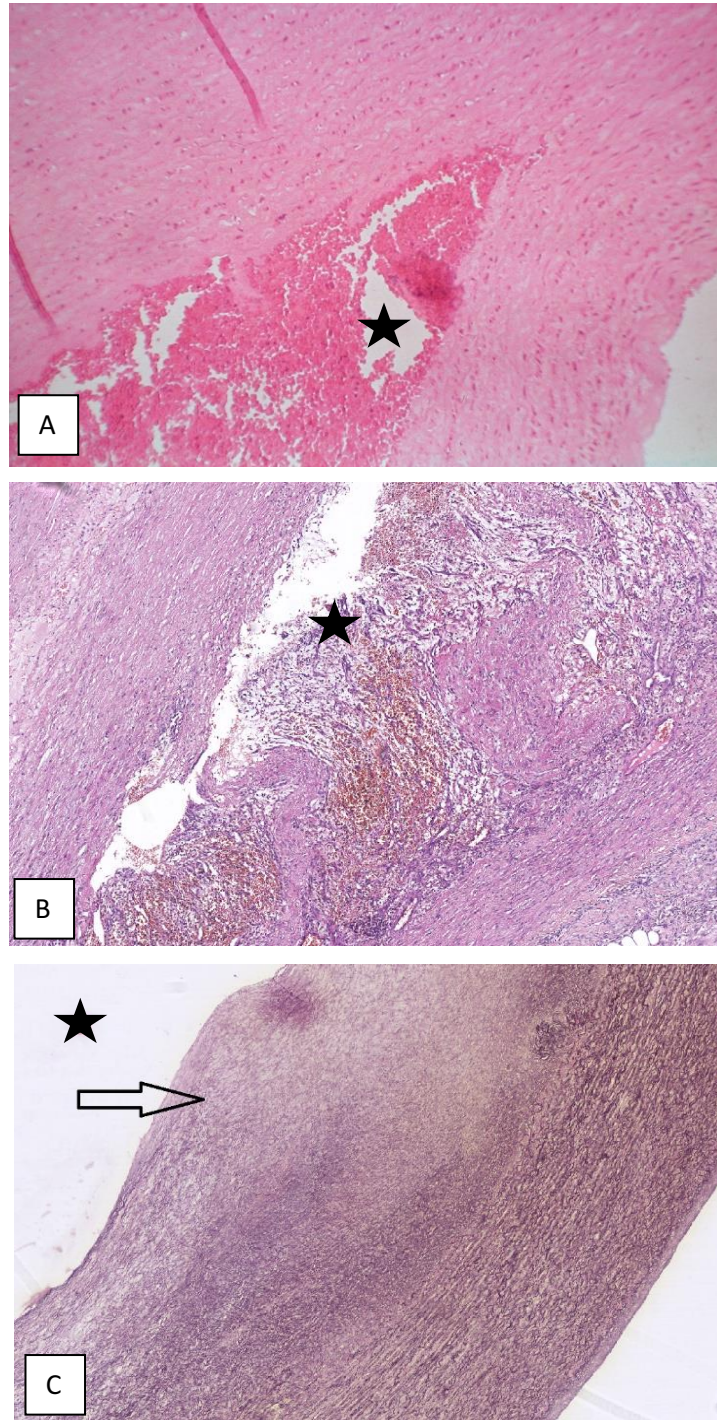
Obr. 4 Klasifikace aortální disekce – nahoře DeBakeyho, dole Stanfordská. Převzato od Kumar et al. (17).

Dle délky trvání se aortální disekce klinicky dělí na **akutní** (trvajících méně než 14 dní) (obr. 5), **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 tkání (kapilárami a fibroblasty) a začne se tvořit vazivová tkáň. Pro chronickou disekci je typická silná vazivová neointima vystylající nepravé lumen; tato neointima je náchylnější k aterosklerotickým změnám (obr. 6). Dle mechanismu vzniku se rozlišuje disekce spontánní (nejčastější), iatrogení (např. jako komplikace katetrizačních výkonů), nebo traumatická (6).



Obr. 5 (A) Akutní aortální disekce typu A dle Stanfordské klasifikace, s příčným entry v oblasti ascendentní aorty.

(B) Chronická aortální disekce na příčném řezu s pravým (dole) a nepravým lumen (nahore).  
V nepravém luminu je patrné výrazné polštářovité ztlustění intimy.



Obr. 6 Mikroskopické porovnání akutní, subakutní a chronické aortální disekce. U akutní disekce (A) dochází k rozštěpení medie a vytvoření nepravého lumen, které je vyplněno čerstvým hematodem (HE, 50x). U subakutní disekce (B) do hematomu/trombu v nepravém lumen prorůstá granulační tkáň a začíná se tvořit vazivo (HE, 40x). U chronické disekce (C) je typickým nálezem silná vazivová neointima (šipka) (vG-e, 40x). Hvězdička u všech obrázků označuje nepravé lumen.

### 4.1.3 Epidemiologie

#### Aneurysma hrudní aorty

Ve studiích o aortálních aneurysmatech jsou udávány souhrnné epidemiologické ukazatele pro celou hrudní aortu – pro aneurysma ascendentní aorty, aortálního oblouku, descendentní aorty a thorakoabdominálního úseku aorty, přičemž aneurysma ascendentní aorty tvoří asi 60 % všech hrudních aneurysmat. Aneurysmata hrudní aorty bývají dlouho klinicky němá, hodnocení jejich prevalence a incidence je proto obtížné. Incidence je odhadována na 5,6 až 10,4 případů na 100 000 obyvatel za rok (1,2). Lze říci, že dochází k vzestupu incidence, jistě na vrub zvýšeného záchyty při zobrazovacích vyšetřeních, ale i vlivem stárnutí populace (20). Nejčastěji je aneurysma diagnostikováno mezi 59-69 roky věku, muži jsou postiženi 2-4 x častěji než ženy (21). Prevalence se pohybuje okolo 0,16 %. Při ruptuře aneurysmatu převyšuje mortalita 90% (22). Ve vyspělých zemích je aneurysma hrudní aorty a jeho komplikace na 15. místě, co se týče příčin úmrtí (23).

Nejčastějším důvodem aneurysmatu hrudní aorty je v dnešní době mediální degenerace. Ve věkové kategorii nad 65 let se jedná o sporadická aneurysmata, která jsou asociována s obdobnými rizikovými faktory jako pro aterosklerózu, především s arteriální hypertenzí, která je zaznamenána u více než 60 % pacientů. Nicméně role aterosklerózy je v rozvoji hrudních aneurysmat, na rozdíl od břišních aneurysmat, minoritní (18). Navíc bylo poukázáno na negativní korelaci mezi rozvojem hrudního aneurysmatu a diabetem mellitem (24). Asi 25 % pacientů s aneurysmatem hrudní aorty má současně aneurysma břišní aorty, které je samo o sobě mnohem častější, s prevalencí 1,3 – 8,9 %. Ze zánětlivých aortitid je u starších pacientů nejčastější obrovskobuněčná arteritida (25). Syfilitická aortitida je součástí 3. stádia syfilis a byla v minulosti dominantní příčinou aneurysmat hrudní aorty. V dnešní je době díky časně diagnóze syfilis a zaléčení antibiotiky extrémně vzácná (26). Aneurysma hrudní aorty identifikované u pacientů mladších 65 let bývá častěji spojeno s genetickou predispozicí, která může být familiární (non-syndromické), nebo součástí komplexních genetických syndromů (27). Zhruba 21 % pacientů s aneurysmatem hrudní aorty má alespoň jednoho příbuzného taktéž s hrudním aneurysmatem. Z těchto familiárních forem je 77 % přenášeno autozomálně dominantně, s variabilní expresivitou a penetrancí. Ke komplexním genetickým syndromům s častým rozvojem aneurysmatu a disekce patří Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom, Loeys-Dietzův syndrom, Turnerův syndrom a další vzácnější jednotky, jejich počet tvoří však

jen vrchol ledovce v počtu všech případů. Udává se, že syndromické aneurysma či disekce tvoří asi 10-15 % familiárních případů aneurysmat (28–30).

Další důležitou skupinu tvoří dilatace aorty u pacientů s bikuspidální či jinak vrozeně malformovanou aortální chlopní a dalšími vrozenými vadami srdce a aorty (koarktace aorty, Fallotova tetralogie, aj.). U bikuspidální aortální chlopně se prevalence dilatace ascendentní aorty udává v rozmezí 48 až 88 % (31).

## **Aortální disekce**

Epidemiologická data týkající se disekce aorty jsou chudá. V oxfordské studii z roku 2013 je její incidence odhadována na 6 na 100 000 osob za rok (32). Incidence je vyšší u mužů, a to 65 %, zvyšuje se s věkem, průměrný věk je 63 let – jde o údaje vycházející z mezinárodního registru pro akutní aortální disekci (33). Prognóza však bývá horší u žen; jako jedny z důvodů se udávají atypické příznaky a pozdní diagnóza. Nejčastější rizikový faktor pozorovaný u 65-75 % pacientů je arteriální hypertenze. Další rizikové faktory zahrnují preexistující aortální nemoc nebo vadu aortální chlopně, např. bikuspidální. U mladších pacientů mají důležitou roli genetická onemocnění aorty (6,34).

Zhruba dvě třetiny všech aortálních disekcí tvoří typ A, třetinu typ B (35). Co se týče incidence akutní aortální disekce typu A, pohybuje se v rozmezí 2,1-16,3 na 100 000 osob za rok. Dle pitevních výsledků může být až polovina akutních aortálních disekcí typu A neodhalena a její incidence je ve skutečnosti až dvojnásobně vyšší (36). Pacienti s akutní aortální disekcí typu A mají mortalitu 50 % během prvních 48 hodin, pokud nejsou operováni. Perioperační mortalita je asi 25 %, pozdní neurologické komplikace vznikají asi 18 % případů. Disekce typu B má mortalitu zhruba 10 % a celkově lepší prognózu (15).

### **4.1.4 Klinický obraz a komplikace**

#### **Aneurysma hrudní aorty**

Aneurysma hrudní aorty se klinicky většinou neprojevuje a bývá zjištěno zobrazovacím vyšetřením z jiného důvodu. Výjimku tvoří obrovská aneurysmata, které způsobují příznaky útlakem okolních struktur nebo případy, kdy dochází k dilataci aortálního anulu či tromboembolickým komplikacím z důvodu narušení hemodynamiky v aneurysmatu. Kompresí

tracheobronchiálního stromu mohou pacienti rozvinout dráždivý kašel, dušnost, hemoptýzu nebo postobstrukční bronchopneumonii. Útlakem horní duté žíly může dojít ke vzniku trombembolických komplikací nebo syndromu horní duté žíly (otok a cyanóza hlavy, krku a horních končetin). Dále může dojít k útlaku mediastinálních nervů – při útlaku nervus phrenicus může dojít k paréze bránice, při útlaku nervus laryngeus recurrens k chrapotu. Při usuraci kostí mohou pacienti trpět chronickými bolestmi v oblasti zad a hrudníku. Kompresí jícnu vznikají dysfagické obtíže. Při dilataci aortálního anulu s rozvojem insuficience aortální chlopně se jako první projeví příznaky objemového přetěžování a selhávání levé komory (18,37). Asymptomatický průběh aneurysmatu ohrožuje pacienty náhlým a neočekávaným vznikem akutního aortálního syndromu (především disekce a ruptury); riziko rapidně stoupá při průměru větším než 60 mm. Při ruptuře hrudní aorty dochází ke krvácení buď do mediastina, perikardu nebo pohrudniční dutiny (více levé); projevuje se jako akutní výrazná bolest na hrudi s rozvojem hypotenze nebo šoku (6).

### **Aortální disekce (typ A)**

Akutní aortální disekce typu A je zásadní jednotkou v diferenciaci akutních bolestí na hrudi, které jsou jejím nejtypičtějším příznakem. Bolest vzniká náhle, na hrudníku a/nebo v zádech. Je popisována jako bolest ostrá, prudká a krutá. Bolest může migrovat z místa vzniku do dalších míst, kopírujíc propagaci disekce. Ztráta pulzu kdekoliv na periférii doprovází asi 30 % disekcí typu A.

Nejčastějšími komplikacemi aortální disekce jsou srdeční komplikace. Po ruptuře aorty je nejčastější příčinou smrti akutní insuficience aortální chlopně, jelikož pacienti s těžkou aortální insuficiencí upadají do kardiogenního šoku při náhlém objemovém přetížení levé komory. Aortální insuficience doprovází 40-75 % disekcí typu A. Další komplikací s vysokou mortalitou je provalení disekce do perikardiální dutiny se vznikem hemoperikardu a srdeční tamponády; tato komplikace se vyskytuje u méně než 20 % pacientů. Ischémie myokardu či rozvinutý infarkt myokardu vzniká z důvodu útlaku odstupů koronárních tepen nepravým lumenem či propagací disekce na koronární tepny. Doprovází asi 10-15 % disekcí typu A. Hemothorax vznikající krvácením do mediastina a dále do pleurálních dutin je vzácný a většina pacientů nepřežije příjezd do nemocnice. Menší pleurální výpotky jsou zaznamenány u 15-20 % případů. Plicní komplikace zahrnující kompresi plicnice a aortopulmonální píštěl jsou rovněž vzácné. Tyto komplikace vedou k dušnosti, provalení krve do plic a masivní hemoptýze.

Synkopa je další důležitý příznak aortální disekce (vídaná asi u 15 % pacientů), při které je nutné vyloučit náhle vzniklou komplikaci, jako srdeční tamponádu. Dalšími důležitými projevy jsou neurologické příznaky, které vznikají vlivem mozkové a míšní hypoperfúze nebo kompresí periferních nervů a mohou maskovat ostatní příznaky – doprovází 15-40 % disekcí typu A; polovina případů jsou přechodného charakteru. K dalším komplikacím aortální disekce patří renální selhání z důvodu ischemie či infarktu ledvin (při propagaci disekce na renální tepny nebo v rámci protražované hypotenze); selhání ledvin doprovází celkově (tj. při příjmu pacientů a během hospitalizace) asi 20 % případů. U méně než 5 % disekcí typu A také dochází ke střevní ischemii projevující se jako bolesti břicha. Krvácení do zažívací trubice je vzácnější komplikací, avšak potenciálně letální při vzniku aortoezofageální píštěle nebo při provalení falešného lumen do střeva (6,15,38).

Příčinou smrti u pacientů s akutní disekcí může být ruptura tenké zevní stěny falešného lumen s krvácením (hemoperikard s tamponádou srdeční, hemothorax, vzácněji hemoperitoneum), akutní aortální regurgitace a srdeční selhání či ischemické poškození myokardu nebo mozku (6).

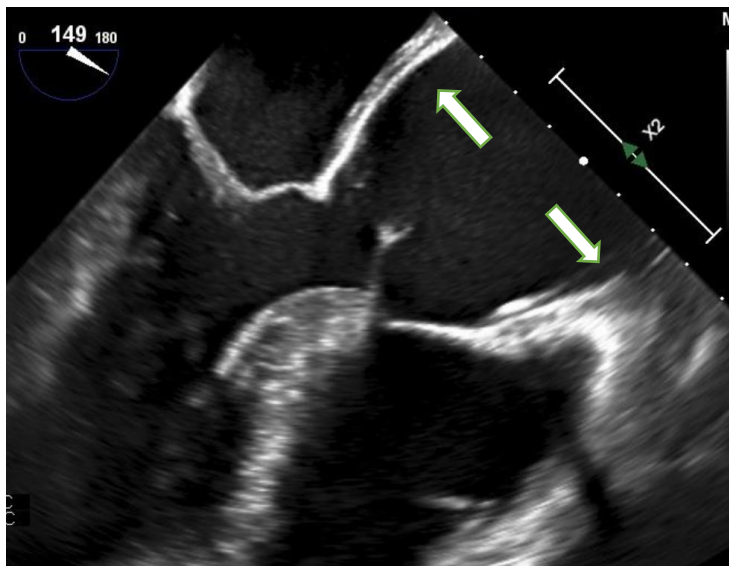
#### **4.1.5 Diagnostika**

##### **Aneurysma hrudní aorty**

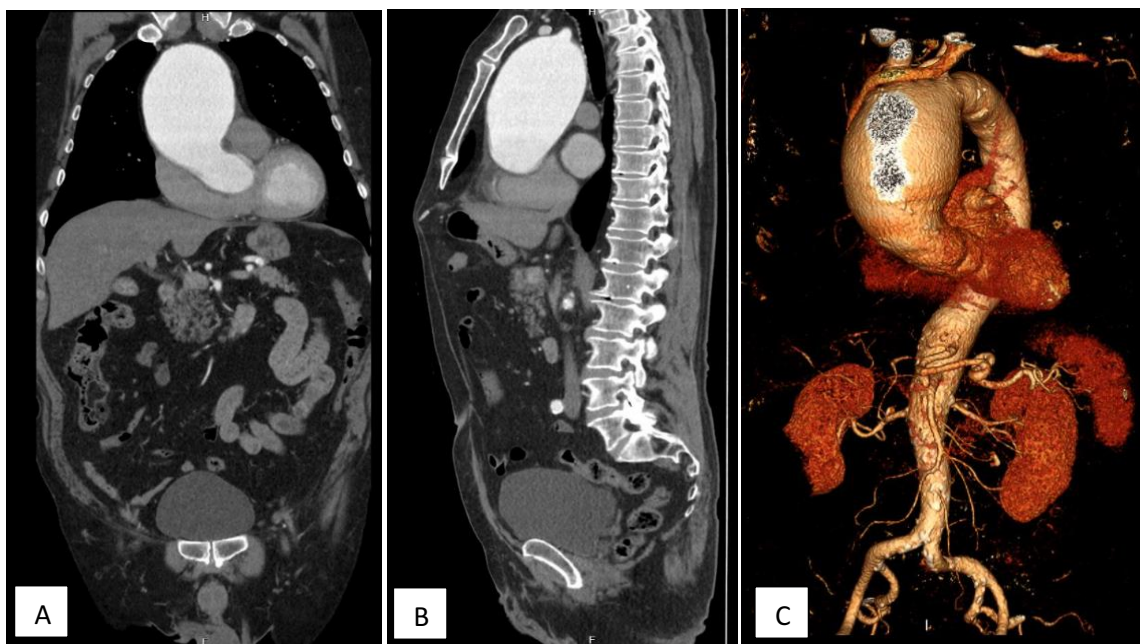
Jak již uvedeno, aneurysma ascendentní aorty bývá klinické němé a bývá diagnostikováno při zobrazovacím vyšetření z jiného důvodu. Fyzikální vyšetření samotné je nediagnosticské, pouze v případě výskytu aortální insuficience je přítomen Mussetův příznak a Corrigenův puls a poslechem je slyšitelný diastolický šelest nad aortou. Pokud vznikne podezření na aneurysma aorty na rentgenu hrudníku (v podobě rozšíření stínu mediastina) nebo při echokardiografii (rychle a dobře zhodnotí aortální kořen, ascendentní aortu, případně oblouk aorty, descendentní aorta je hůře dostupná; využívá se transthorakální i transesofageální ECHO) (obr. 7), mělo by být provedeno CT nebo MRI vyšetření, s cílem adekvátně zobrazit celou aortu a její postižené segmenty. Součástí vyšetření je změření průměrů kolmo na dlouhou osu aorty, neboť tyto představují klíčový parametr pro další management pacientů. Výhodné pro měření průměrů aorty jsou 3D rekonstrukce za EKG synchronizace, bez které může dojít k zobrazovacím artefaktům a ovlivnění klinického rozhodování u hraničních nálezů. CT (obr. 8) i MRI jsou schopné taktéž vyhodnotit aneurysmatické postižení větví aorty, přítomnost intramurálního hematomu a aortálního vředu. CT je s výhodou využitelné v případě akutních



stavů – je lépe dostupné a technicky méně náročné. MRI je vhodnější pro dlouhodobé sledování mladých lidí bez nutnosti radiční zátěže a u pacientů s renální insuficiencí bez nutnosti podání kontrastní látky. Aortografie poskytuje 2D obraz lumen aorty, pro přesně zhodnocení je to metoda nedostatečná (15,39).



Obr. 7 Echokardiografické zobrazení dilatované ascendentní aorty (šipky). Zdroj: PACS – JiveX (elektronická databáze snímků FNHK).

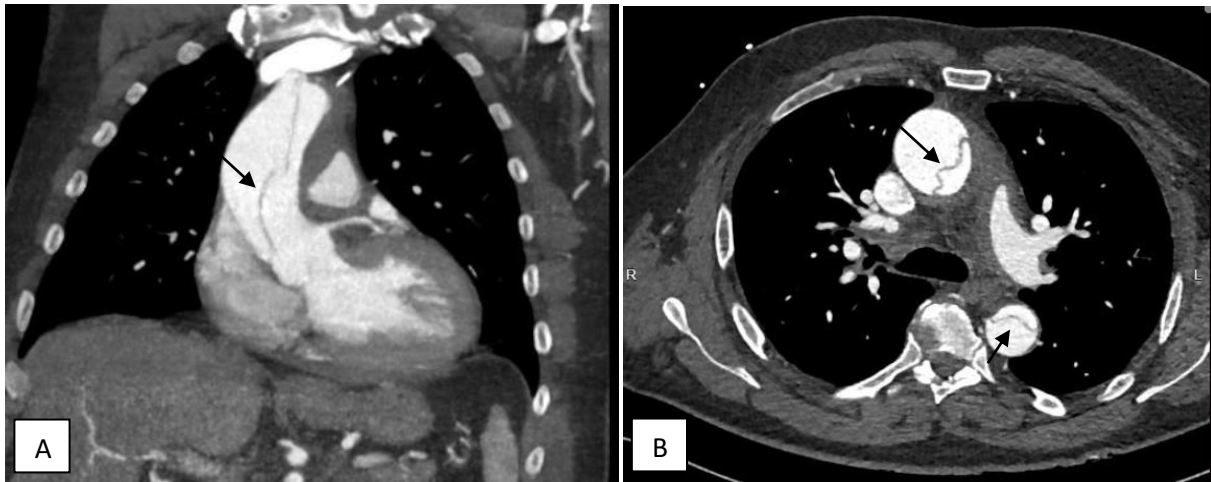


Obr. 8 CT zobrazení dilatace ascendentní aorty – (A) ve frontální rovině, (B) v sagitální rovině, (C) 3D rekonstrukce. Zdroj: PACS – JiveX (elektronická databáze snímků FNHK).

Screeningové zobrazovací vyšetření má význam u příbuzných pacientů s genetickými syndromy (Marfanův syndrom apod.) a familiárními formami (40). Screeningové vyšetření lze zvážit i u prvostupňových příbuzných pacientů s bikuspidální aortální chlopní (41). Několik studií se pokusilo o identifikaci biomarkerů jako potenciálních screeningových testů pro aneurysma hrudní aorty. Žádný z nich však nespĺňuje vhodné vlastnosti pro screeningový program, či jejich význam a využití ještě nebyly dostatečně odhaleny. Z vyšetřovaných markerů lze zmínit D-dimery, matrixové metaloproteinázy, cytokiny, reaktanty akutní fáze, lipoproteiny, endotelin, markery elastinového a kolagenového metabolismu, homocystein a TGF beta. Z novějších markerů pak fibulin, thrombospondin 2 či osteopontin (42).

### **Aortální disekce (typ A)**

Diagnostický postup pro potvrzení nebo vyloučení aortální disekce je velmi závislý na vstupním riziku disekce. Diagnostický algoritmus kombinuje klinické nálezy a výsledky laboratorních a zobrazovacích vyšetření. K vysoce rizikovým anamnestickým datům patří Marfanův syndrom (nebo jiné genetické onemocnění pojivové tkáně), rodinná anamnéza onemocnění aorty, známé onemocnění aortální chlopně, známé aneurysma hrudní aorty či anamnéza manipulace s aortou (včetně operací srdce). K vysoce rizikovým charakteristikám bolesti patří bolest na hrudníku, v zádech, nebo v břiše, která je náhle vzniklá, krutá a vnímaná jako trhnutí či roztržení. Mezi rizikové klinické nálezy se řadí průkaz perfúzního deficitu (pulsní deficit, stranový rozdíl v systolickém krevním tlaku, ložiskový neurologický deficit spojený s bolestí), diastolický šelest nad aortou (nový a doprovázený bolestí), hypotenze nebo šok. Z laboratorních metod se využívá stanovení hladiny D-dimerů, jejichž hladina při vzniku aortální disekce okamžitě stoupá, na rozdíl od jiných chorob, kde má tendenci stoupat postupně. Již na rentgenovém snímku hrudníku lze zachytit rozšíření srdečního stínu a mediastina, někdy s fluidothoraxem (spíše vlevo). Hlavním cílem zobrazovacích metod u akutní aortální disekce je úplné vyšetření celé aorty. Transezofageální echokardiografie, CT a MRI jsou podobně spolehlivé při potvrzení nebo vyloučení disekce. Cílem je zobrazit lokalizaci a rozsah disekce ve smyslu propagace na aortální větve a aortální chlopeň, zobrazení trhliny (vlající intimy), případně další komplikace. Suverénní metodou je CT vyšetření, nativní a s použitím kontrastu, pro jeho rychlost, přesné určení rozsahu disekce, zobrazení entry a možnost 3D rekonstrukce. Ačkoliv je MRI nejkvalitnější zobrazovací metodou, v akutních podmínkách se uplatní jen zřídka. Echokardiografie umožňuje rychlé a nezatěžující vyhodnocení – pro potvrzení diagnózy je cílem zobrazení vlající intimy (6,15).



Obr. 9 CT zobrazení akutní aortální disekce typu A. Vlající vnitřní část stěny aorty (šipky) rozdělující aortu na pravé a nepravé lumen. (A) Frontální rovina, (B) transverzální rovina.

Zdroj: PACS – JiveX (elektronická databáze snímků FNHK).

V diferenciální diagnostice akutní aortální disekce jsou stavy spojené s akutní bolestí na hrudi či zádech, pulzním deficitem a neurologickým deficitem – zahrnující kardiovaskulární a další patologické stavy. K nejdůležitějším patří akutní koronární syndrom, plicní embolie, spontánní pneumothorax, ruptura jícnu, pneumonie, perikarditida či pleuritida, refluxní choroba a muskuloskeletální bolest (43).

#### 4.1.6 Léčba

Zásadní roli v léčbě aneurysmatu a disekce ascendentní aorty má léčba chirurgická, patřící k nejsložitějším a vysoce specializovaným oblastem kardiochirurgie.

#### Aneurysma hrudní aorty

**Konzervativní terapie** je vhodná u pacientů, jejichž rozměr aorty ještě nedosáhl rozměrů indikovaných k chirurgické intervenci. Jejím principem je korekce arteriální hypertenze a dyslipidémie. Cílem antihypertenzní léčby je snížit tlak působící na aortální stěnu a zpomalit tak růst aneurysmatu. K léčbě se v této indikaci nejčastěji využívají léky ze skupiny beta blokátorů, dále inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátory receptorů pro angiotensin II. K léčbě dyslipidémie se nejčastěji využívají léky ze skupiny statinů, které

mají navíc protektivní vliv na aortální stěnu díky efektu inhibice matrixové metaloproteinázy a aktivátoru plazminogenu (44). Důležitý je zdravý životní styl, vyhýbaní se zvedání těžkých břemen a kontaktním sportům. Součástí managementu pacientů je dispenzarizace, s pravidelným sledováním nárůstu rozměrů aorty (45).

**Chirurgická léčba** aneurysmatu hrudní, potažmo ascendentní aorty je zlatým standardem léčby. Nejdůležitějším indikačním kritériem pro elektivní chirurgickou intervenci je průměr ascendentní aorty. Dále je indikovaná u všech symptomatických pacientů neohledě na její průměr. U asymptomatických pacientů je vždy třeba zvážit riziko komplikací nemoci a operační riziko. U pacientů s Marfanovým syndromem by měla být indikována při šíři 50 mm a více. Pokud mají tito pacienti další rizikové faktory, jako rodinná anamnéza disekce, nárůst průměru o více než 3 mm/rok, těžká aortální insuficience či plánované těhotenství, měla by být intervence zvážena již při hodnotě 45 mm. U pacientů s Loeys-Dietzovým syndromem je navrhována intervence u šíře větší než 42 mm. U pacientů s bikuspidální aortální chlopní je v nepřítomnosti dalších rizikových hodnot hraniční hodnotou 55 mm. Při současném výskytu rizikových faktorů jako rodinná anamnéza, systémová hypertenze, koarktace aorty nebo nárůst šíře o více než 3 mm/rok, může být zvažována intervence při šíři 50 mm. U pacientů indikovaných k chirurgické léčbě vad aortální chlopně může být použita nižší hraniční šíře, a to 45 mm, s přihlédnutím k věku, tělesné konstituci, etiologii chlopenní vady a perioperačnímu nálezu na aortě. Bez ohledu na etiologii by měla být indikována chirurgická léčba i všech nemocných s maximální šíří 55 mm a více. Nižší hraniční hodnoty mohou být také zvažovány podle velikosti tělesného povrchu či v případě rychlé progresse aneurysmatu (6,15). Principem chirurgické léčby je resekce dilatované části aorty, místo které se našije cévní protéza. Jedná se o komplexní výkony vyžadující zastavení srdce kardioplegickým roztokem a mimotělní krevní oběh. Zvolení typu operace se odvíjí od stavu aortální chlopně a aortálního kořene, předpokládané délky života pacienta, možnosti antikoagulační terapie a zkušeností chirurgického týmu. Podle lokalizace dilatace má výkon svoje specifika. V případě anuloaortální ektázie, tj. dilatace postihuje anulus, Valsavovy siny a sinotubulární junkci, je možné nahradit aortu kompozitní protézou, kdy je protézou nahrazena i aortální chlopeň (radikálnější Bentallova operace), nebo některou ze zachovných operací aortální chlopně (operace Yacoubova nebo Davidova), kde se předpokládá, že v rozměrově normální nahrazené aortě se dosáhne dostatečně koaptace cípů aortální chlopně a tím se odstraní regurgitace (6,39–41).

Principem Bentallovy operace je současná náhrada dilatované ascendentní aorty kombinovanou protézou (konduitem) nahrazující aortální chlopeč (mechanickou nebo biologickou protézou) a ascendentní aortu. Kromě uplatnění u anuloaortální ektázie ji lze použít i u aortální stenózy s aneurysmatickým postižením kořene a vzestupné aorty. Kromě vší protézy do anulu je nutná reimplantace odstupů koronárních tepen a anastomóza s distální aortou (46).

Yacoubova operace (remodelace aortálního kořene) spočívá v nahrazení ascendentní aorty a Valsavových sinusů protézou a může být doplněna stabilizací anulu a výkonem na cípech chlopně (46).

Při Davidově operaci se vtáhne aortální chlopeč s komisurami do tubulární protézy, která nahrazuje ascendentní aortu; docílí se tak stabilizace anulu, Valsavových sinusů a sinotubulární junkce. Výkon lze rozšířit o ošetření cípů aortální chlopně. U aneurysmat začínajících v úrovni sinotubulární junkce a distálněji není potřeba zasahovat do aortálního kořene – jde o tzv. suprakoronární náhradu ascendentní aorty, kdy se dilatovaný úsek nahradí tubulární protézou. U rizikových pacientů (pro věk, polymorbiditu) je možné využít méně invazivní výkon, a to zevní bandáž ascendentní aorty nebo redukční aortoplastiku (46).

V případě aneurysmatu, které zasahuje i na aortální oblouk, se navozuje celotělová hypotermie a v zastavené cirkulaci se resekuje postižená aorta a provede se distální anastomóza do oblouku, tzv. hemiarch, při kterém je konvexní část oblouku spolu s odstupy ponechána in situ a nahradí se konkavita aortálního oblouku. V případě extenzivní dilatace oblouku se nahrazuje oblouk celý, tzv. *total-arch* náhrada. V současné době jsou využívány náhrady s prefabrikovanými odstupy supraaortálních tepen (39,47).

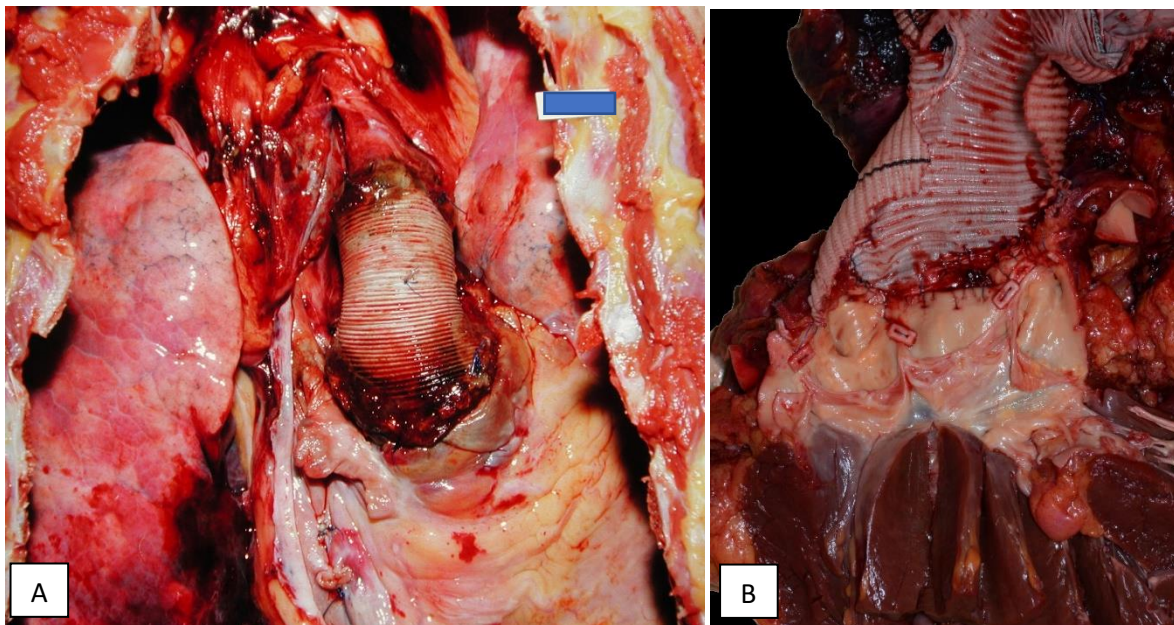
V případě pokračování dilatace až do sestupné části aorty se využívá technika zvaná *elephant trunk*. Při konvenčním *elephant trunk* se v sestupné aortě volně ponechá protéza, která usnadní případnou náhradu descendentní aorty nebo implantaci stentgraftu v druhé době; technika *frozen elephant trunk* implantuje přímo při operaci do descendentní aorty stentgraft stabilizující stěnu aorty bez nutnosti výkonu v druhé době (47,48).

Novou a méně radikální metodou je metoda PEARS (*Personalised External Aortic Root support*), jejímž principem je zabránit progresi dilatace aortálního kořene a ascendentní aorty. Metoda je určena především mladším pacientům (hlavně s Marfanovým syndromem). Aorta se při ní obalí polyesterovou sítí individuálně vymodelovanou pomocí CT a vytisknutou v 3D tiskárně. Jde tedy o preventivní zákrok u pacientů, u kterých dochází k trvalému zvětšování

aneurysmatu, jež ještě nedosáhlo indikačních kritérií pro chirurgickou resekci. Zdá se, že tato metoda dlouhodobě zastavuje proces dilatace a navíc uchovává vlastní aortální chlopeň (49,50).

### **Aortální disekce (typ A)**

Akutní aortální disekce typu A je jednoznačně indikovaná k **urgentnímu operačnímu řešení**, neboť bez operace mají pacienti 50 % mortalitu v prvních 48 hodinách. Navíc chirurgická intervence snižuje jednoměsíční mortalitu z 90 % na 30 %. Přestože došlo k zlepšení chirurgických a anesteziologických metod, perioperační mortalita stále zůstává na 25 % a neurologické komplikace jsou u 18 % případů (6). Cílem operace je obnovení krevního průtoku v pravém lumen a ideálně odstranění entry do falešného lumen. Aorta je nahrazena jednou z technik vysvětlených výše u hrudního aneurysmatu, a to dle rozsahu disekce a lokalizace entry (obr. 10). V případě současné aortální regurgitace lze využít operací dle Yacouba nebo Davida. Při přestupu disekce na koronární tepny nebo supraaortální tepny je nutné zrekonstruovat jejich odstupy. Někdy je stěna aorty lacerovaná a oslabená, a proto je nutné jako prevenci prořezávání stehů použít různé podložky, teflonové proužky, speciální stehy a tkáňová lepidla (26,39).



Obr 10 Suprakoronární náhrada ascendentní aorty cévní protézou u pacientů s akutní aortální disekcí typu A – pitevní nálezy. (A) Pohled na protézu in situ, (B) po otevření aorty.

## 4.2 Normální stavba a histopatologické změny aortální stěny

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 (4,5).

### 4.2.1 Normální histologická stavba aortální stěny a vztahy mezi jejími složkami

Aorta je tepna elastického typu skládající se ze tří vrstev: tunica intima, tunica media a tunica adventicia; společně udržují mechanickou integritu a homeostázu aorty.

Intima je vnitřní a nejtenčí z vrstev a je tvořena jednou řadou plochých endoteliálních buněk přímo čelících krevnímu toku; pod endotelem se nachází tenká vrstva řídkého pojiva.

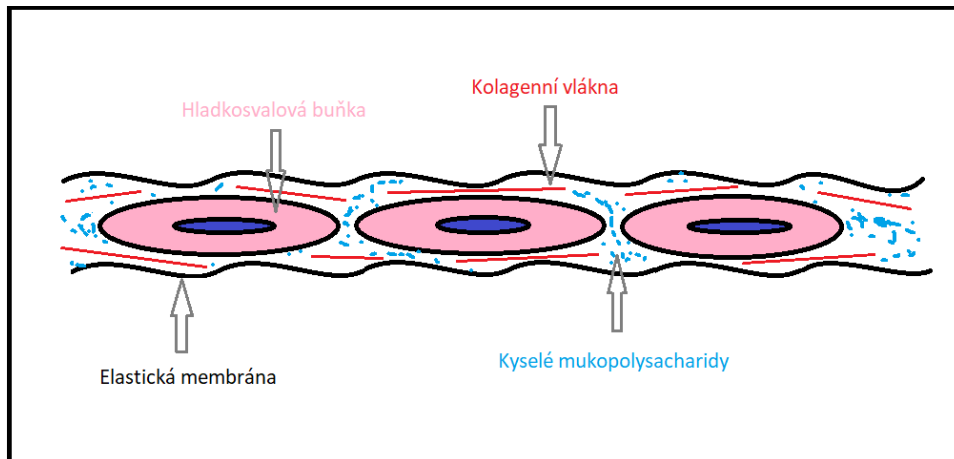
Střední, nejsilnější vrstvu tvoří medie, která je koncentricky uspořádaná, tvořena z desítek základních stavebních a především funkčních jednotek, tzv. **lamelárních jednotek** (51) (obr. 11, 12). Každá lamelární jednotka je tvořena dvěma vrstvami elastických membrán z elastických vláken (tvořené elastinem); membrány jsou vlnité, s fenestracemi umožňujícími difúzi látek mezi jednotlivými jednotkami. Mezi elastickými membránami se nachází jedna vrstva cévních hladkosvalových buněk obklopených malým množstvím kolagenních vláken (kolageny typu I, III a V) a malým množstvím kyselých mukopolysacharidů vázajících na sebe vodu (kyselina hyaluronová, dermatansulfát, chondroitinsulfát a heparansulfát). Dalšími součástmi extracelulární matrix (ECM) jsou integriny a fibriliny (52,53). Základní ze tří typů fibrilinů, fibrilin-1, má strukturální roli pro udržení architektury a funkční roli v buněčné signalizaci tím, že vyvazuje TGF- $\beta$  a udržuje jej v inaktivní formě. Spolu s dalšími proteiny tvoří fibriliny komplexní struktury zvané mikrofibrily. Mezi hladkosvalovými buňkami a elastickými membránami jsou fokálně adheze tvořené interakcí mezi mikrofibrilami a integrinovými receptory; lamelární jednotka tak tvoří elastickokontraktilní aparát (54). Hladkosvalové buňky jsou také hlavním zdrojem proteolytických enzymů (především

matrixových metaloproteináz) a jejich inhibitorů udržujících integritu prostředí ECM. ECM také reguluje buněčné funkce a remodelaci stěny přes růstové faktory a cytokiny (53). Tloušťka jedné lamelární jednotky je 11  $\mu\text{m}$ . Množství lamelárních jednotek se mění v průběhu života; při narození jich člověk má okolo 35, do dospělosti se jejich počet navýší na 50 až 60. V porovnání s arteriemi muskulárního typu nejsou zevní ani vnitřní elastická lamina nijak výrazné a neliší se od ostatním lamin.

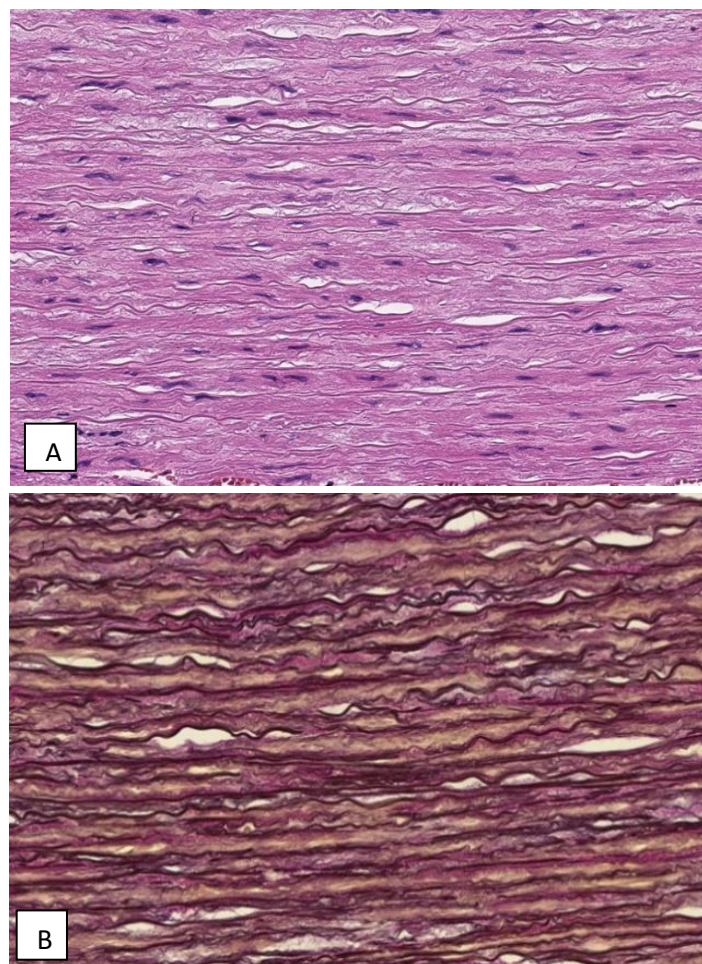
Zevní vrstva aorty, adventicie, se skládá z řídkého kolagenního vaziva s drobnými krevními a lymfatickými cévami, tzv. vasa vasorum, které slouží k výživě zevních dvou třetin stěny aorty. Vasa vasorum procházejí elastickými membránami a tvoří v nich fyziologické defekty. Vnitřní třetina aortální stěny je vyživována difúzí z lumen aorty. Další složkou adventicie jsou drobná periferní nervová vlákna a normální je též přítomnost malého množství perivaskulárních lymfocytů (5,55,56). Adventicie tak interaguje s nervovým systémem a vasa vasorum umožňují vstup cirkulujících buněk a zánětlivých mediátorů do aortální stěny (53). Navíc byla u dospělých lidí prokázána přítomnost perivaskulárních progenitorových buněk okolo vasa vasorum, schopných se diferencovat v buňky s hladkosvalovým fenotypem (57).

K histologickému hodnocení vzorků aortální stěny se rutinně využívá jednak standardní přehledové barvení hematoxylin-eosin (HE), jednak speciální barvení k hodnocení elastických a vazivových vláken (na našem pracovišti se využívá kombinované barvení van Gieson-elastika (vG-e)). V barvení vG-e jsou v normální aortě zachyceny černě se barvící vlnité a koncentricky uspořádané elastické membrány a mezi nimi vrstvičky hladkosvalových buněk (barvící se žlutě) a malé množství kolagenu (barvící se růžové). U normální lamelární jednotky převažují hladkosvalové buňky nad množstvím kolagenních vláken a mukoidními substancemi (56,58) (obr. 12).





Obr 11 Schéma lamelární jednotky a jejích základních složek.



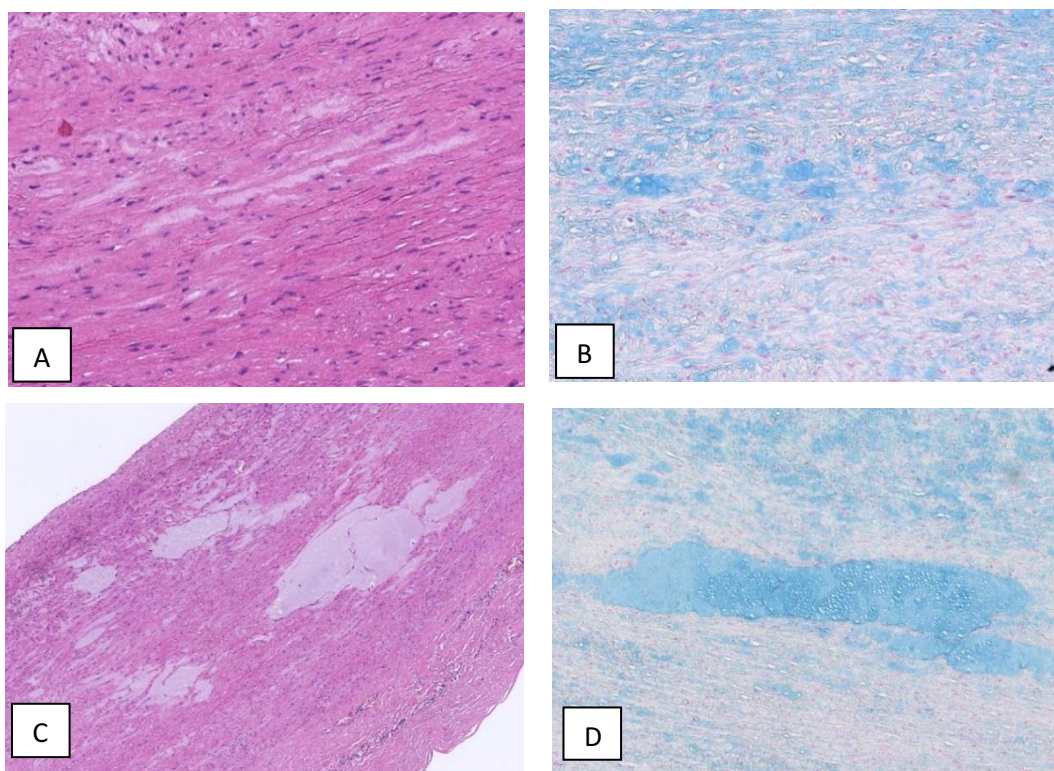
Obr. 12 Detail normální lamelární jednotky medie (A: HE; B: vG-e, oba 200x).

#### 4.2.2 Mediální degenerace (MD) a její složky

Degenerativní změny medie popsal jako první Jakob Erdheim již v roce 1930 a nazval je *cystická mediální nekróza* (3), 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 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, desorganizace 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 (5). Níže jsou popsány jednotlivé složky MD, hodnocení rozsahu a tíže MD pak je podrobně popsáno v metodické části práce.

##### 4.2.2.1 Hromadění extracelulárních mukoidních substancí

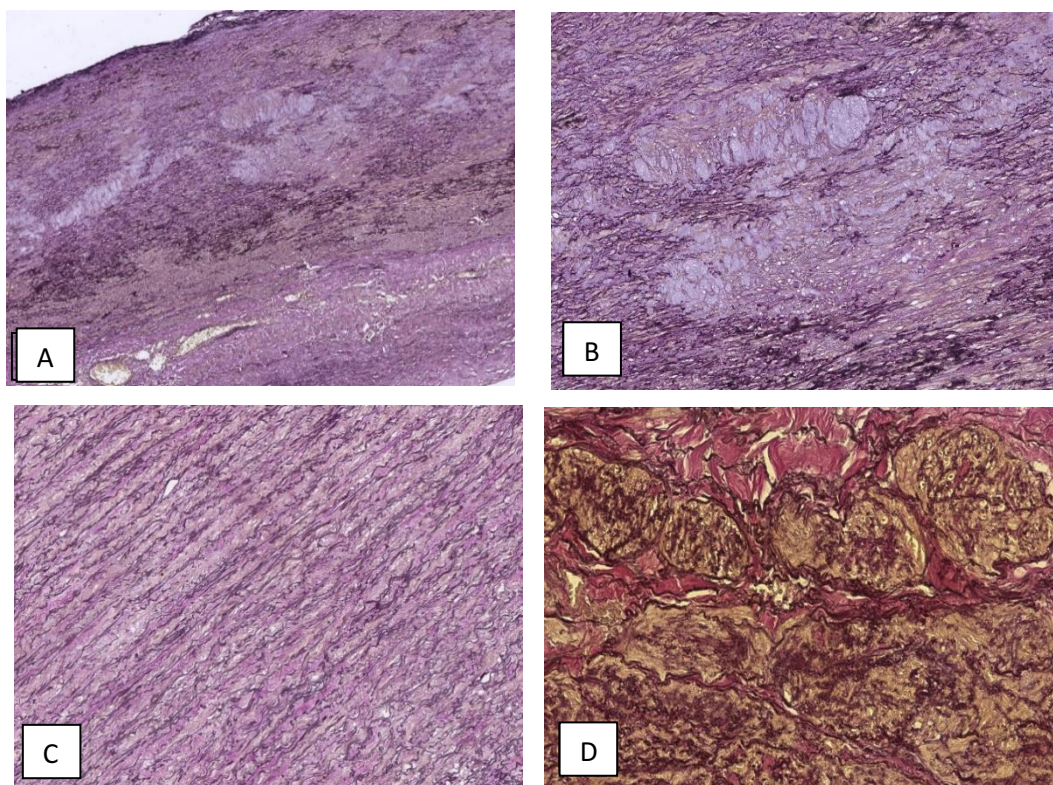
Hromadění extracelulárních mukoidních substancí, z anglického *mucoïd extracelullar matrix accumulation* (zkracováno jako MEMA), je v podstatě Erdheimem popsaná cystická medionekróza (3). Nejedná se však ani o cysty, ani o nekrózu. MEMA je nahromadění kyselých mukopolysacharidů v medii, a to buď v rámci jednotlivých lamelárních jednotek (nepřekračující jejich hranice) – tzv. intralamelární MEMA (MEMA-I), nebo tvoří objemná depozita, která přesahují hranice jednotlivých lamelárních jednotek – tzv. translamelární MEMA (MEMA-T). V základním barvení HE se mukoidní substance barví jako lehce namodralé či našedlé (světle bazofilní) bezbuněčné okrsky (5). K znázornění mukoidních substancí lze využít speciální barvení alcianovou modří – substance se barví sytě modře (obr. 13).



Obr. 13 Nahromadění mukoidních substancí v medii. (A, B) MEMA-I – nahromadění mukoidních substancí je omezeno na jednotlivé lamelární jednotky (A: HE; B: alcianová modř, obě 150x). (C, D) MEMA-T – depozita mukoidních substancí překračují několik lamelárních jednotek (C: HE, 40x; D: alcianová modř, 90x).

#### 4.2.2.2 Poruchy elastických vláken

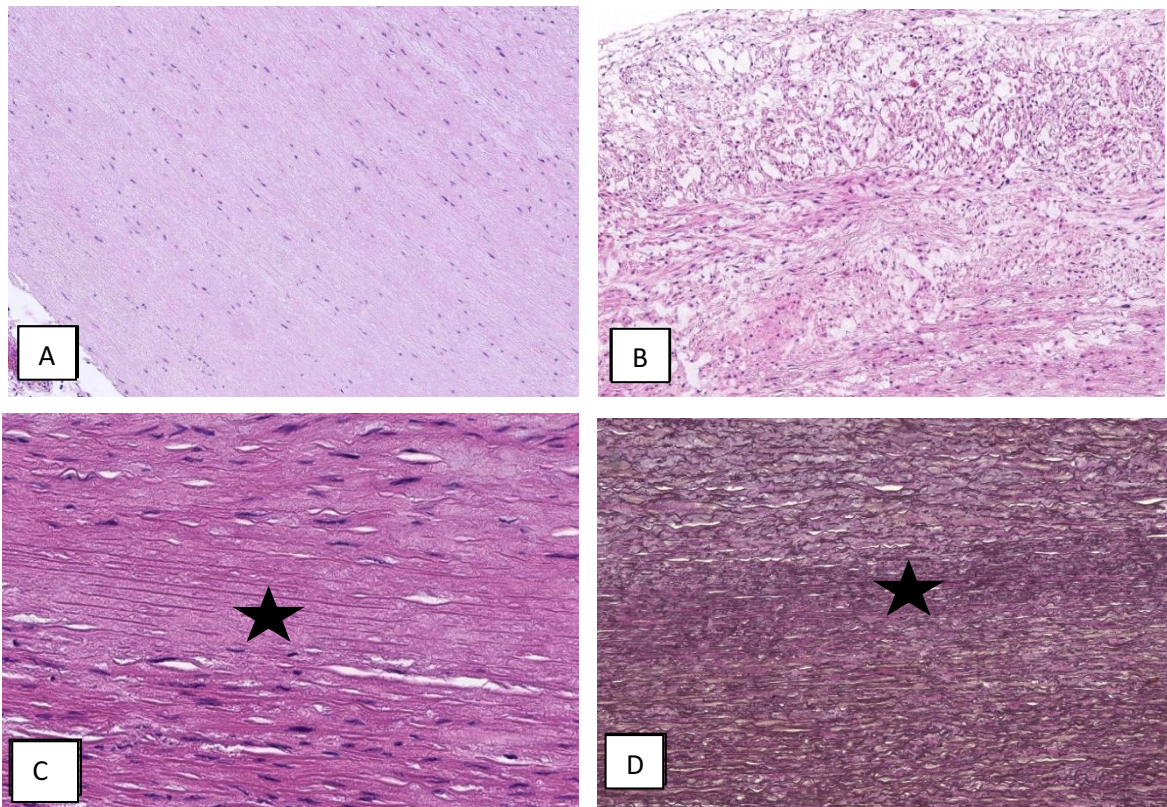
K alteracím elastických vláken (membrán) medie patří jejich ztráta a/či fragmentace – z anglického *elastic fiber fragmentation and/or loss* (zkracováno jako EFF/L), jejich ztenčení, z anglického *elastic fiber thinning* (zkracováno jako EFT), a jejich dezorganizace, *elastic fiber disorganization* (zkracováno jako EFD). EFF/L i EFT vedou k rozšíření interlamelárních prostorů, u EFF/L na úkor fragmentace a ztráty elastických vláken, u EFT kvůli jejich ztenčení; obě jednotky mohou, ale nemusí být doprovázeny MEMA či fibrózou medie. EFD je vzácný nález, při kterém elastická vlákna tvoří paralelní vlnité membrány, ale jsou uspořádány chaoticky a vzájemně se proplétají; stav se označuje anglicky *disarray*. Pro hodnocení elastické složky medie je nutné vzorky vyšetřit ve speciálním barvení na elastická vlákna, jako vG-e (5) (obr. 14).



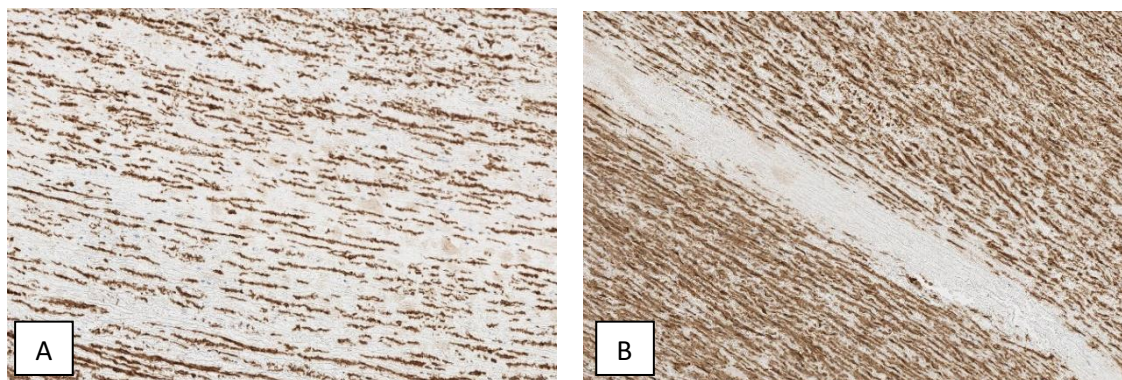
Obr. 14 Poruchy elastické složky medie. (A, B) Defekty a ztráta elastických vláken (EFF/L) v podobě mapovitých defektů (A: vG-e, 40x; B: vG-e, 100x). Ztenčení elastických vláken (EFT) (C: vG-e, 200x). Dezorganizace elastických vláken (EFD) (D: vG-e, 200x).

#### 4.2.2.3 Poruchy hladkosvalových buněk

Mezi degenerace hladkosvalových buněk patří jejich ztráta, kterou lze v HE pozorovat jako ztrátu jejich jader, z anglického *smooth muscle cell nuclei loss* (zkracováno jako SMCNL). SMCNL může mít okrskový nebo pásovité charakter, který bývá součástí laminárního mediální kolapsu (viz dále). Dále se k poruchám hladkosvalových buněk řadí jejich dezorganizace (*disarray*), z anglického *smooth muscle cell disorganization* (zkracováno jako SMCD); jedná se o vzácnou jednotku někdy vídanou u některých aortopatií. **Laminární mediální kolaps** (zkracován jako LMC), dříve označován též jako laminární mediální nekróza, je výsledkem pruhovité ztráty hladkosvalových buněk a zároveň stlačení několik elastických membrán, které vytvoří kompaktní pruh. K jeho hodnocení je potřeba speciální barvení na elastická vlákna (obr. 15). K hodnocení hladkosvalových buněk lze využít imunohistochemický průkaz hladkosvalového aktinu (SMA) (obr. 16) (5).



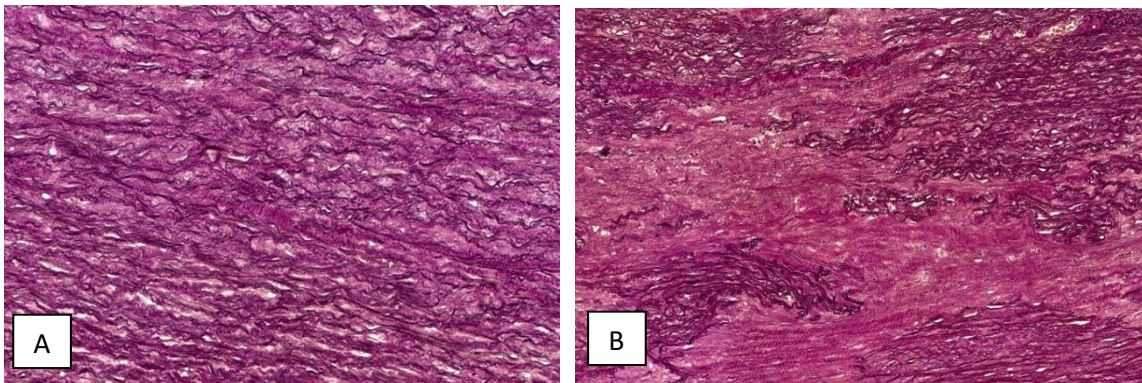
Obr. 15 Poruchy hladkosvalových buněk medie. (A) Ztráta jader hladkosvalových buněk (SMCNL) okrsková (HE, 100x). (B) Dezorganizace hladkosvalových buněk (SMCD) (HE, 100x). (C) Ztráta jader hladkosvalových buněk (SMCNL) pruhovitá (HE, 200x). (D) Laminární mediální kolaps (LMC), označený hvězdičkou (vG-e, 110x).



Obr. 16 Imunohistochemický průkaz ztráty hladkosvalových buněk (SMCNL): (A) okrskový, (B) pruhovitý (oba SMA, 150x).

#### 4.2.2.4 Poruchy kolagenu

K poruchám kolagenní složky medie patří její zmnožení – mediální fibróza (zkracováno jako MF); obdobně jako MEMA se dělí na intralamelární (MF-I) a translamelární (MF-T). Zmnožení kolagenu vede k rozšíření intralamelárního prostoru, často doprovázené ztrátou hladkosvalových buněk a někdy ztenčením elastických vláken. Při současných defektech elastických vláken fibróza překračuje jednotlivé lamelární jednotky – translamelární MF. K hodnocení kolagenu je potřeba speciální barvení jako vG-e nebo Massonův trichrom (5) (obr. 17).



Obr. 17 Poruchy kolagenní složky medie. (A) Intralamelární fibróza medie (MF-I) s doprovodným ztenčením elastických vláken (vG-e, 200x). (B) Translamelární fibróza medie (MF-T) (vG-e, 100x).

#### 4.2.3 Etiologie a patogeneze mediální degenerace

Mediální degenerace je primární patologický substrát u dědičných chorob pojiva a doprovází řadu dalších procesů jako druhotný fenomén. Zdá se, že nemá zcela specifický obraz pro jednotlivé nosologické jednotky; někdy postihuje celý obvod aorty, jindy má fokální charakter (s nejasnou distribucí změn v rámci obvodu aorty), kdy k nalezení degenerativních změn je potřeba vyšetření dostatečného množství vzorků (doporučuje se minimálně 6 vzorků kolmo na dlouhou osu aorty). Těžké degenerativní změny aortální stěny u mladších pacientů by vždy měly vzbudit podezření na možnou genetickou etiologii MD a následovat by měla klinicko-patologicko-genetická korelace histologického nálezu (5,58).

#### 4.2.3.1 Genetické příčiny mediální degenerace

Ke genetickým příčinám MD vedoucím k aneurysmatu či disekci patří následující syndromy: Marfanův syndrom, vaskulární typ Ehlers-Danlosova syndromu, Loeys-Dietzův syndrom, Turnerův syndrom, syndrom arteriální tortuozity, Sprintzen-Goldbergův syndrom, adultní typ polycystózy ledvin a další vzácnější syndromy. Jde o heterogenní skupinu multisystémových onemocnění s poruchami pojivové tkáně. U syndromických aneurysmat bývá jejich nárůst rychlejší a je u nich větší nutnost chirurgické intervence. Dále existují skupiny pacientů, kteří nemají dobře definovaný syndrom, ale mají pozitivní rodinnou anamnézu u prvostupňových příbuzných (s aneurysmatem nebo disekcí) - v tomto případě se označují jako familiární hrudní aneurysma a disekce (z anglického *familial thoracic aneurysm and dissection* zkracováno jako FTAAD) a patří do skupiny nesyndromických aneurysmat spolu se sporadickými aneurysmaty. Jednotlivé mutované geny u syndromických aneurysmat i FTAAD lze na základě jejich funkce rozlišit do čtyř základních skupin: geny regulující extracelulární matrix, geny účastníci se signální dráhy transformujícího růstového faktoru beta, geny ovlivňující kontraktilní aparát hladkosvalových buněk a ostatní geny a genetické alterace. V tab. 2 (na s. 43) jsou shrnuty jednotlivé geny, exprimovaný protein, fenotyp onemocnění a známé asociované histopatologické nálezy. Níže jsou stručně popsány nejčastější genetické syndromy a FTAAD.

#### Marfanův syndrom (MFS)

Jde o autozomálně dominantní onemocnění s variabilní penetrancí a pleomorfním fenotypem postihující skelet, oči a kardiovaskulární systém. Poruchy kardiovaskulárního systému jsou hlavní příčinou morbidity a mortality. Postihuje asi 1 z 5000 lidí a může asi za 5 procent všech disekcí. Francouzský pediatr Antoine-Bernard Marfan v roce 1896 popsal typické deformity skeletu – arachnodaktylii, disproporcionálně dlouhé končetiny, deformity hrudníku aj. V rámci aorty dochází k rychle progredující (asi 0,1 cm za rok) anuloaortální ektáziii, bez chirurgické intervence je celoživotní riziko disekce 50 %. Mutovaný je gen *FBN-1* kódující fibrillin-1 – glykoprotein ECM hojně zastoupený v ligamentech oční čočky, periostu kostí a v medii aorty. Mutace, kterých bylo objeveno více než 800, zapříčiňují jeho deficit, který vede k zvýšenému množství TGF- $\beta$  ve tkáních. Asi čtvrtina případů MFS vzniká de novo sporadickou mutací (30,59,60). Diagnostika je založena především na hlavních klinických

projevech, tj. ektopii oční čočky, aortální dilataci, rodinné anamnéze aj. Vyšetření mutace *FBNI* bývá nutné jen u nejasných sporadických případů (61).

### **Loeys-Dietzův syndrom (LDS)**

Loeys-Dietzův syndrom je autozomálně dominantní onemocnění s variabilní penetrancí, poprvé popsáno v roce 2005. Prevalence je nízká, přesná hodnota neznámá. Typ 1 je sdružen s kraniofaciálními defekty jako rozštěp uvuly a patra, hypertelorismus a kraniosynostózy. LDS typ 2 má obdobné fenotypické znaky jako vaskulární typ Ehlers-Danlosova syndromu – snadně se tvořící hematomy, hypermobilní klouby, tenká a průhledná kůže, ruptury vnitřních orgánů. Oba typy jsou způsobeny mutacemi v genu pro TGF- $\beta$  receptor (*TGFBR*) – *TGFBR1* a *TGFBR2*. Typ 3-5 byly popsány následně a jejich podkladem jsou mutace v efektoech TGF- $\beta$  signalizace: SMAD3, TGF- $\beta$  2 ligand, TGF- $\beta$  3 ligand, v tomto pořadí. Podobně jako u Marfanova syndromu vedou mutace k dysregulaci TGF- $\beta$  signalizace (30,62,63). Aneurysma u LDS narůstá až 10x rychleji než u MFS (1 cm za rok). Mutace v jednom z pěti genů v kombinaci s hrudním aneurysmatem, disekcí či rodinnou anamnézou jsou dostatečné k diagnóze LDS (64).

### **Ehlers-Danlosův syndrom, vaskulární typ (vEDS)**

Ehlers-Danlosův syndrom (EDS) – vaskulární typ (typ 4) je autozomálně dominantní onemocnění charakterizované zvýšeným rizikem spontánní ruptury střeva, dělohy a tepen (včetně aorty) a dále kožními a kloubními manifestacemi. Prevalence se udává okolo 1 na 90 000. Většina pacientů umírá na rupturu tepen. Polovina tepenných komplikací se objevuje v hrudních a břišních tepnách již v mladém věku – okolo 30 let (65,66). Mutovaným genem je *COL3A1* kódující pro kolagen III, který je zásadní složkou kůže, stěny cév a stěn dutých orgánů. Defekt vede ke zvýšené křehkosti stěny tepen vedoucí k ruptuře nebo disekci i bez předchozího aneurysmatu. Klinická diagnóza vyžaduje dvě ze čtyř kritérií: 1. tenká, průhledná kůže; 2. ruptura tepny, střeva nebo dělohy; 3. snadné krvácení; 4. obličejové charakteristiky. Diagnóza je potvrzena nálezem strukturálně normálního prokolagenu typu III v buněčné kultuře dermálních fibroblastů nebo nálezem mutace *COL3A1* genu (30,66,67).



### **Turnerův syndrom (TS)**

Turnerův syndrom vzniká při monozomií chromozomu X, popsán byl v roce 1938. Postihuje asi 1 z 2500 živě narozených dívek. K hlavním fenotypickým znakům pacientek s TS patří gonadální dysgeneze, nízký vzrůst, lymfedémy a tzv. býčí šíje. Kardiovaskulárními komplikacemi doprovázejícími značnou část pacientek jsou aortální disekce; dilatace aorty se popisuje až u 42 %. Až třetina pacientek má dvojcípou aortální chlopuň a 15 % koarktaci aorty. Součástí managementu pacientek s TS jsou proto pravidelné kontroly aorty (5,68).

### **Syndrom arteriální tortuozity (ATS)**

Jde o vzácné autozomálně recesivní genetické onemocnění pojiva (v literatuře je popsáno asi 100 případů). Mutovaný je gen *SLC2A10*, který exprimuje protein *GLUT10*, který slouží k regulaci TGF signalizace. Typickým morfologickým znakem je pokroucený průběh tepen z důvodu jejich protažení. V průběhu takto pokroucených cév mohou také být stenózy či aneurysmata. Dalšími znaky jsou skeletální deformity, hypermobilita kloubů a herniace vnitřních orgánů (69,70).

### **Sprintzen-Goldbergův syndrom (SG)**

Jde o vzácné autozomálně dominantní onemocnění způsobené mutací genu *SKI*, který exprimuje protein regulující TGF signální dráhu. Přesná prevalence je neznámá, neboť některé případy jsou diagnostikovány jako MFS nebo LDS pro fenotypický překryv příznaků. U Sprintzen-Goldbergova syndromu jsou kromě marfanoidního habitu (včetně kardiovaskulárních komplikací) navíc i mentální retardace a časté bývají také kraniosynostózy a další deformity obličejového skeletu; pacienti mívají též hypotonii (71).

### **Syndrom familiárního aneurysmatu a disekce (FTAAD)**

Jde o heterogenní skupinu nesyndromických hrudních aneurysmat a disekcí, které jsou ve většině případů dědičné autozomálně dominantně, s variabilní expresivitou a penetrancí. Mutace zodpovědné za FTAAD jsou *ACTA2*, *MYH11*, *TGFBR2*, *MYLK*, *PRKG1* (6,12,30). Nejčastější z nich je mutace *ACTA2* (asi 10-14 % FTAAD), gen pro specifický hladkosvalový  $\alpha$ -aktin, kdy pacienti navíc mívají livedo reticularis, ductus arteriosus patens a iris flocculi; také

mají vyšší riziko časně koronární aterosklerózy, ischemické cévní mozkové příhody a moyamoya choroby (72,73). Gen *MYH11* exprimuje hlavní kontraktilní protein hladkosvalových buněk (těžký řetězec pro myosin). Pacienti s mutovanou formou mívají taktéž ductus arteriosus patens. Mutace pravděpodobně vede k poruše proliferace, migrace a kontrakce buněk hladké svaloviny (74). Tak jako u LDS byla popsána mutace *TGFBR2* u části pacientů s FTAAD, kteří mívají i břišní, mozková a koronární aneurysmata (75). Mutace v genu *MYLK* jsou asociovány s aortální disekcí bez výraznější dilatace aorty. Aktivační mutace genu *PRKG1* je asociovaná s disekcí v mladém věku (již okolo 17 let), spolu s aneurysmaty a disekcí koronárních tepen. Dále pokračuje identifikace dalších genů asociovaných s FTAAD, podíl geneticky podmíněných hrudních aneurysmat a disekcí bude pravděpodobně narůstat (30).

Tab. 2 Genetické příčiny mediální degenerace. Převzato a upraveno od Ladich et al. (76) a Halushka et al. (5).

Označení genu	Protein	Fenotyp	Asociované histologické nálezy
<b>Geny regulující extracelulární matrix</b>			
<i>FBN1</i>	fibrillin-1	MFS	MD+++ (MEMA-T+++ , SMCNL+ , EFF+++)
<i>COL3A1</i>	prokolagen typ 3	vEDS	MD+ (MEMA-T+)
<i>COL4A5</i>	prokolagen typ 4	Alportův sy	
<i>EFEMP2</i>	fibulin-4	cutis laxa	
<b>Geny pro dráhu TGF beta</b>			
<i>TGFBR1</i>	TGF-β receptor 1	LDS	MD+++ (MEMA-I+++ , META-T+ , EFF+++ , EFD+)
		FTAAD	
<i>TGFBR2</i>	TGF-β2 receptor 2	LDS	MD+++ (MEMA-I+++ , META-T+ , EFF+++ , EFD+)
		FTAAD	
<i>TGFB2</i>	TGF-β2	FTAAD	
<i>SMAD3</i>	SMAD3	FTAAD	
<i>SKI</i>	SKI	SG	
<b>Geny pro kontraktilní aparát hladkosvalových buněk</b>			
<i>ACTA2</i>	α-aktin	FTAAD	
<i>MYH11</i>	těžký řetězec myosinu 11	FTAAD	MD++ (EFF++)
<i>MYLK</i>	kináza lehkého řetězce myosinu	FTAAD	
<i>PRKG1</i>	cGMP-dependentní kináza	FTAAD	
<b>Ostatní geny a genetické alterace</b>			
<i>FLNA</i>	filamin-A		
<i>TSC2</i>	tuberin		
<i>JAG1</i>	JAGGED-1	Alagillův sy	
<i>NOTCH1</i>	NOTCH-1	BAV/aortální aneurysma	
<i>SCL2A10</i>	glukózový transportér 10	ATS	MD++ (EFF+++)
<i>PKD1</i>	polycystin-1	ADPKD	MEMA+
monozomie X		TS	MD++ (MEMA-T+++)

(Seznam zkratk: ADPKD – adultní polycystóza ledvin, ATS – syndrom arteriální tortuozity, BAV – dvojčipá aortální chlopeč, EFD – dezorganizace elastických vláken, EFF – fragmentace elastických vláken, FTAAD – syndrom familiárního aneurysmatu a disekce, MD – mediální degenerace, MEMA – akumulace mukoidních substancí (MEMA-I intralamelární, MEMA-T translamelární), LDS – Loyes-Dietzův syndrom, MFS – Marfanův syndrom, SG – Sprintzen-Goldbergův syndrom, SMNCL – ztráta jader hladkosvalových buněk, TS – Turnerův syndrom, vEDS – vaskulární typ Ehlers-Danlosova syndromu)

## Molekulární mechanizmy mediální degenerace

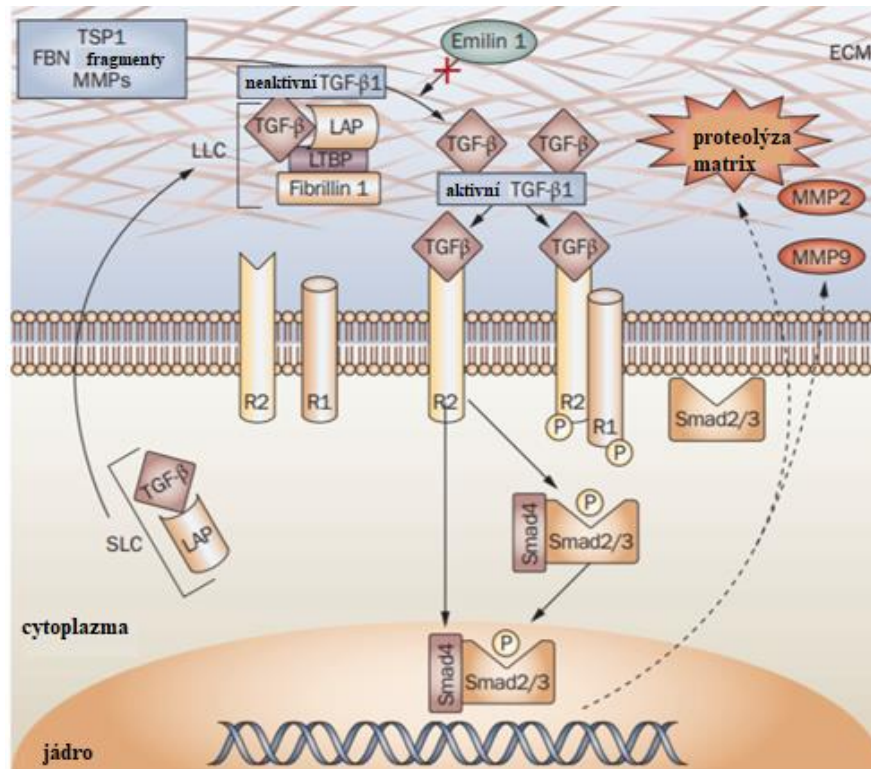
Aortální stěna je vysoce dynamická a molekulárně přísně regulovaná struktura. MD je výsledkem alterací v biologii a homeostáze stěny aorty vedoucí ke ztrátě strukturální integrity, pružnosti a síly aortální stěny. U nesyndromických sporadických aneurysmat a disekcí (hlavně u případů bez známé genetické mutace) není zcela jasné co je spouštěčem MD – pravděpodobně jde o multifaktoriální působení na aortální stěnu (arteriální hypertenze, stárnutí, toxiny z kouření, ...).

V následných krocích rozvoje MD se předpokládá kombinace degradace strukturálních proteinů, změny kontraktálního fenotypu hladkosvalových buněk na syntetický fenotyp, apoptóza a nekróza hladkosvalových buněk, spolu s hemodynamickými faktory působícími na aortální stěnu (18,21,23). Řada teorií poukazuje v degradaci strukturálních extracelulárních proteinů (elastinu a kolagenu) na primární roli proteáz, jako je elastáza, kolagenáza, matrixové metaloproteinázy (MMP-2 a MMP-9) a plazmin. Jde o proteolytické enzymy derivované z endoteliálních a hladkosvalových buněk, případně mohou pocházet ze zánětlivých buněk infiltrujících medii a adventicii (53). Na zvířecích modelech byla prokázána důležitost role MMP a plazminu v tvorbě hrudního aneurysmatu (77,78).

Poruchy TGF- $\beta$  signalizace (obr. 18) mají v patogenezi aneurysmatu a disekce hrudní aorty zásadní postavení nejen u případů geneticky podmíněných (63). Zjednodušeně lze říci, že její dysregulace ve smyslu útlumu nebo zvýšené stimulace má za následek poruchu homeostázy cévní stěny nakonec vedoucí k MD; mechanismus je dobře popsán u MFS (79–81). TGF- $\beta$  je regulační cytokin secernovaný vaskulárními hladkosvalovými buňkami regulující aktivitu MMP a je zahrnut v řadě molekulárních cest regulujících buněčný růst a diferenciaci buněk a v onkogenezi. Fibrilin-1 vyvazuje a sekvstruje TGF- $\beta$  v ECM a omezuje tak jeho dostupnost a aktivitu; při úbytku fibrilinu-1 jako u MFS proto dochází ke zvýšené hladině TGF- $\beta$  a tím i jeho efektorů – MMP. MMP lyzují elastická vlákna a další složky ECM (30,82,83).

K důkazům, které svědčí pro důležitou roli v dysregulaci TGF- $\beta$  signalizace, patří: 1. na myších modelech korelují hladiny TGF- $\beta$  s rychlostí růstu aneurysmatu u myší s MFS; 2. sérové hladiny TGF- $\beta$  jsou zvýšené u pacientů s akutní aortální disekcí; 3. u pacientů s MFS hladina TGF- $\beta$  koreluje s velikostí a rychlostí růstu kořene aorty; 4. TGF- $\beta$  může predikovat aortální disekci a indikaci k chirurgické intervenci; 5. vysoké hladiny TGF- $\beta$  byly zaznamenány i v případech FTAAD a bikuspidní aortopatie. Nezodpovězenou otázkou zůstává, zda by se

hladina TGF- $\beta$  v krvi mohla stát prognostickým a terapeutickým markerem u pacientů s hrudním aneurysmatem (30,82,84–87).



Obr. 18 Zjednodušené schéma TGF-beta signalizace řídící expresi matrixových metaloproteináz a tím proteolýzu ECM. Převzato a upraveno od El-Hamamsy et al. (63).

#### 4.2.3.2 Vrozené vady postihující aortu

Kromě aortopatie spojené s dvojcípou aortální chlopní (či jinak vrozeně malformovanou), která bude popsána níže, vedou k poškozování stavby aortální stěny koarktace aorty, Fallotova tetralogie a Kommerellův divertikl.

**Koarktace aorty** je definována jako zúžení aorty distálně od odstupu levé podklíčkové tepny a tvoří 5-10 % vrozených srdečních vad. 50-80 % je spojeno s dvojcípou aortální chlopní. Bývá diagnostikována a chirurgicky ošetřena v dětství, může vést k aortální disekci. Z histologických nálezů v aortě byly zaznamenány změny typu MEMA a fragmentace elastických vláken (5,88).

**Fallotova tetralogie** je komplexní vrozená srdeční vada, řešená časně v dětství. U některých pacientů po chirurgické opravě byla pozorována dilatace aortálního kořene později v životě. K histopatologickým nálezům patří MD v podobě chybění lamelárních jednotek, fragmentace elastických vláken, MEMA a MF (5,89).

**Kommerellův divertikl** je dilatovaný odstup levé podklíčkové tepny, hlavně u pravostranných aortálních oblouků nebo u odstupu aberantní retroezofageální pravostranné podklíčkové tepny jakožto pozůstatek pravé dorzální aorty. Histopatologickým nálezem bývá MEMA, ateroskleróza a intimální hyperplázie (5,90).

#### 4.2.3.3 Získané příčiny mediální degenerace

**Arteriální hypertenze** je nejdůležitější získaný rizikový faktor pro vznik MD. V největší studii z Mayo Clinic z roku 2006 popisující pacienty po resekci aorty byla arteriální hypertenze přítomna asi v 60 % případů s chirurgicky odstraněným hrudním aneurysmatem a disekcí (91). Patofyziologicky se předpokládá vliv narušené hemodynamiky a zrychleného stárnutí aortální stěny (5).

**Abusus kokainu** vede ke ztrátě elasticity a zvýšené tuhosti aortální stěny, histologicky s nálezem MEMA. Přestože se celkově jedná o vzácnou příčinu hrudního aneurysmatu, u uživatelů kokainu je relativně častou příčinou MD (5,92–94).

**Silové cvičení a vzpírání** vedou k náhlým vzestupům arteriálního tlaku (i přes 300 mm Hg systolického tlaku) a vedou tak k opakovanému akutnímu přetěžování aortální stěny s rizikem vzniku disekce a ruptury. V některých případech bylo zaznamenána přítomnost MEMA (5,94,95).

**Těhotenství** je dalším rizikovým faktorem, který může akcelarovat MD, pravděpodobně vlivem hormonálního působení vedoucího k fragmentaci elastických vláken. Riziko ruptury je pozorováno u těhotných žen s aortou širší než 40 mm; riziko se zvyšuje se současnou BAV a MFS (5,96).

Mezi další rizikové faktory popisované jako spojené s aneurysmatem hrudní aorty patří kouření, hyperlipidémie, předchozí aortální disekce, přítomnost aneurysmatu v jiné lokalizaci a hrudní trauma (25).

#### 4.2.3.4 Změny aortální stěny v průběhu stárnutí

V průběhu stárnutí ztrácí hrudní aorta svoji elasticitu, tuhne a dilatuje. Kromě stárnutí má jistě vliv i často souběžná arteriální hypertenze. Na intimě se tvoří fibrózní plátky, tvořené mesenchymálními buňkami s prozánětlivým profilem, zvyšuje se v ní množství proteoglykanů a CD68+ makrofágů a zvyšuje se množství kolagenu I a III – jevy odpovídající počátečnímu stádiu aterosklerózy. V medii dochází k úbytku elastinu a zvyšování množství kolagenu a mukoidních substancí. Objevují se defekty v elastických membránách. Také dochází k stárnutí hladkosvalových buněk a jejich úbytku apoptózou. Obraz mívá nespecifický charakter a rozdíl od genetických příčin MD pravděpodobně spočívá jen v rozsahu a tíži změn (větší rozsah u genetických příčin) a rozdílné věkové skupině (mladší pacienti u genetických příčin) (5,97,98).

#### 4.2.4 Zánětlivé choroby aortální stěny

K zánětlivým procesům postihujícím aortu patří jednak **ateroskleróza**, včetně **aterosklerózy s excesivním zánětem**, jednak **aortitidy či periaortitidy**, a to infekční i neinfekční etiologie (4). Na patologii ascendentní aorty se podílejí v mnohem menší míře než MD. Ateroskleróza lehčího stupně může případně doprovázet MD jako sekundární jev (99).

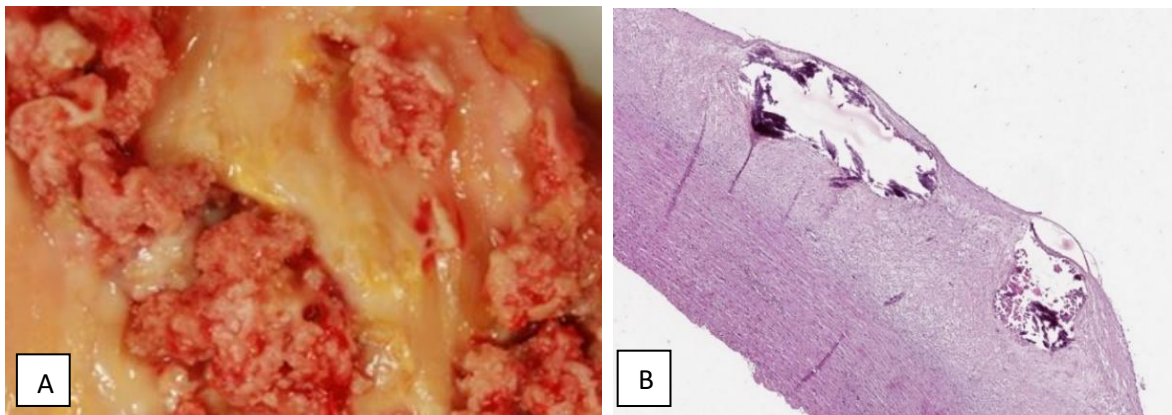
##### 4.2.4.1 Ateroskleróza

Pohled na aterosklerózu (AS) a teorie jejího vzniku prodělaly dlouhý vývoj. V minulosti byla považována za čistě degenerativní onemocnění tepen, dnes se ví, že se jedná o komplexní zánětlivý proces vedoucí k tvorbě aterosklerotických plátů, na jejichž počátku je chronická či opakovaná dysfunkce a poškození endotelu, který je během života vystavován řadě rizikových faktorů. Na druhou stranu je nutné zmínit, že již Rudolf Virchow (1821-1902) považoval AS za zánět (100). K základním ovlivnitelným rizikovým faktorům patří dyslipidémie, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a kouření. K neovlivnitelným pak patří věk, mužské pohlaví a rodinná anamnéza včetně genetické predispozice, jako u familiární hypercholesterolemie (101). Jde o civilizační chorobu, u které byl ve vyspělých zemích sice zaznamenán pokles v mortalitě oproti minulému století, která ale přesto v centrální Evropě stále ročně usmrtí průměrně 201 mužů a 117 žen na 100 000 obyvatel (údaje z roku 2010) (102). Zajímavé je, že na patologii ascendentní aorty se podílí AS minoritně, na rozdíl od břišní aorty, kde většina aneurysmat je

aterosklerotického původu. Z tohoto důvodu bude ateroskleróza probrána stručně, se zaměřením na histopatologické nálezy, k potřebám této disertační práce. Jedním z možných vysvětlení je rozdílný embryonální původ hladkosvalových buněk aorty. Hladkosvalové buňky ascendentní aorty jsou derivované z neurální lišty, descendentní aorta a její pokračování má jejich původ v paraxiálním mezodermu a vykazují rozdílné vlastnosti ve svém fenotypu (103).

AS začíná již v dětství v podobě žlutavých lipoidních proužků na intimě tepen, které mikroskopicky odpovídají nahromadění lipofágů (pěnitých buněk) vznikajících z makrofágů nebo hladkosvalových buněk. Zajímavým faktem zůstává, že se lipoidní proužky začínají tvořit již kolem prvního roku života, a to v hrudní aortě, o několik let později v břišní aortě a koronárních tepnách. Lipoidní proužky mohou vymizet nebo dále progredovat ve fibrózní nebo ateromové pláty, tvořené variabilním množstvím hladkosvalových buněk, myofibroblastů, tukových látek, kolagenu a různě intenzivním zánětlivým infiltrátem. U fibrózních plátů převažuje vazivo a jsou méně náchylné k akutním komplikacím. U ateromových plátů dochází k tvorbě nekrotického středu, krytého tenkou vazivovou čepičkou, s tendencí k povrchové ulceraci a následné trombóze na plátu či jeho zakrvácení. Nekrotické centrum je tvořeno debris z odumřelých makrofágů a extracelulárními lipidy, včetně krystalů cholesterolu. Makrofágy v AS plátech také tvoří různé MMP štěpící okolní ECM. Součástí AS procesu jsou také změny v medii a adventicii. V medii dochází k destrukci elastické složky a fibróze a změny připomínají MD; z adventicie prorůstají směrem k plátu novotvořené cévy vasa vasorum. K zánětlivým elementům AS plátů patří kromě makrofágů též T-lymfocyty (CD3+) a někdy nodulární agregáty B-lymfocytů v adventicii, včetně plazmatických buněk. Ke komplikacím aterosklerotických plátů patří dystrofické kalcifikace (obr. 19), tvorba aneurysmatu, ruptura aneurysmatu, trombotické a trombembolické komplikace a penetrující vřed s disekcí (4,101).





Obr. 19 Aterosklerotické pláty v hrudní aortě s dystrofickými kalcifikacemi  
(A: makroskopicky; B: HE 30x).

Některé aterosklerotické pláty vykazují intenzivní zánětlivou infiltraci, která může být stále vysvětlena aterosklerotickým procesem. K těmto stavům patří **AS s excesivní neutrofilní infiltrací a zánětlivé aterosklerotické aneurysma**. Již podle názvu, při excesivní neutrofilní infiltraci bude AS doprovázená výraznou celulizací neutrofilními granulocyty; vždy je nutné vyloučit bakteriální infekci plátu pomocí speciálních barvení. Zánětlivé aterosklerotické aneurysma vzniká nejčastěji v břišní aortě; již makroskopicky je aortální stěna vazivově ztlustělá, s adhezemi s okolními strukturami. Jde o těžkou aterosklerózu s výrazným jizvením a zánětlivým infiltrátem v adventicii, tvořeným lymfoidními folikly, vzácně s granulomatózní složkou. Přítomny mohou být i eozinofily. Tloušťka aortální stěny přesahuje 4 mm. V diferenciální diagnostice jsou někdy hůře odlišitelné periaortitidy. Znaky favorizující periaortitidu zahrnují kompaktní granulomy v adventicii, přítomnost IgG4+ plazmatických buněk, hnisavý zánět s nekrózami nebo případy s intenzivním adventiciálním zánětem a s lehkou aterosklerózou (4,104).

#### 4.2.4.2 Aortitidy a periaortitidy

Zánětlivé postižení aortální stěny, které nelze vysvětlit aterosklerotickým procesem se označuje jako **aortitida**, pokud postihuje intimu, medii či adventicii; v případě postižení adventicie samotné jako **periaortitida**. Histopatologická subklasifikace odráží skladbu zánětlivého infiltrátu a dělí se na záněty granulomatózní či obrovskobuněčné, lymfoplazmocelulární, smíšené zánětlivé a hnisavé (supurativní) (tab. 3). Dle etiologie se dělí

na neinfekční a infekční. Konkrétní nozologické jednotky, hlavně imunopatologické (autoimunitní) pak vyžadují klinickou, radiologickou, laboratorní a patologickou korelaci.

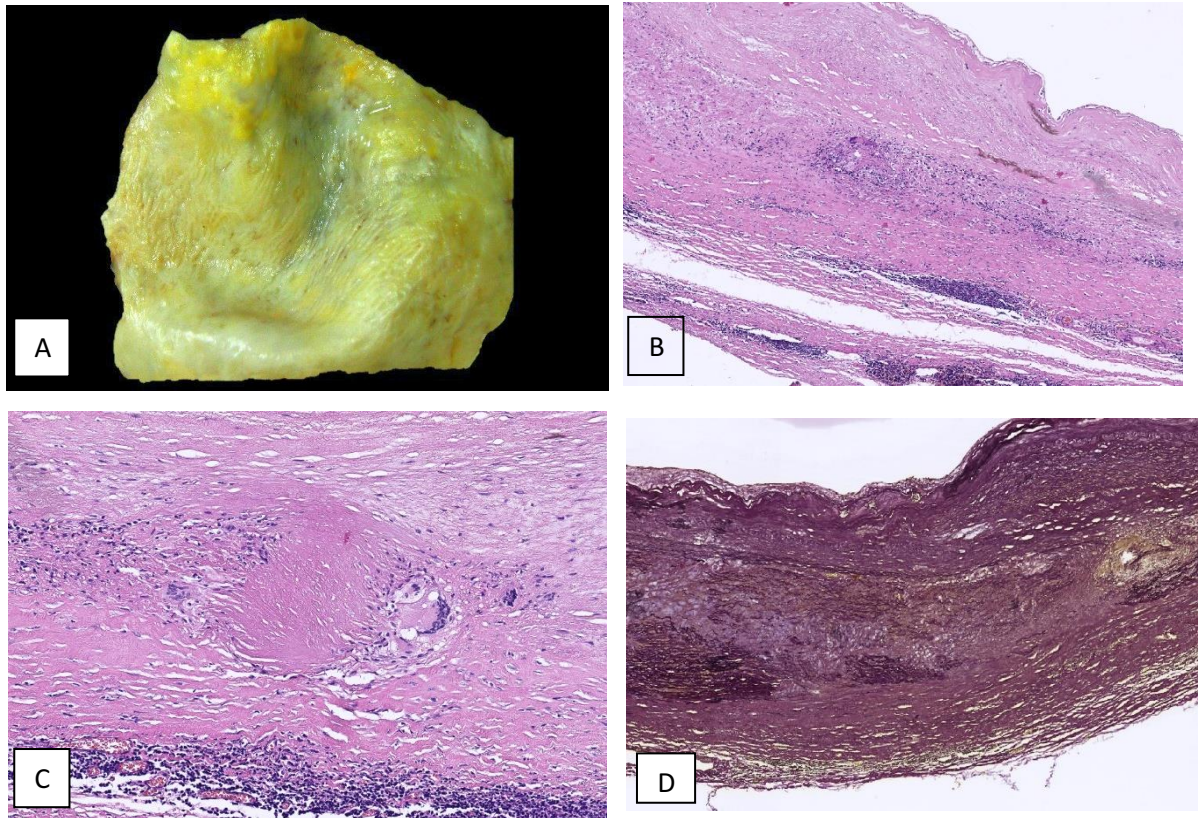
Tab. 3 Typy aortitid/periaortitid dle složení zánětlivého infiltrátu. Převzato a upraveno od Stone et al. (4).

Typ zánětu	Složení zánětlivého infiltrátu	Příklady nozologických jednotek
<b>granulomatózní či obrovskobuněčný</b>	shluky epiteloidních histiocytů (mohou být obrovské mnohoaderné buňky a dobře formované granulomy)	bez granulomů: obrovskobuněčná arteritida, granulomatóza s polyangiitidou, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
		někdy s granulomy: Takayasuova arteritida, revmatoidní arteritida
		většinou s granulomy: sarkoidóza, mykobakteriální a fungální aortitidy
<b>lymfoplazmocelulární</b>	lymfocyty a plazmatické buňky, bez granulomů	IgG4 aortitida, lupusová aortitida, syfilitická aortitida
<b>smíšený</b>	všechny/téměř všechny zánětlivé buňky	Coganův syndrom, Behcetova choroba, relabující polychondritida
<b>hnisavý (supurativní)</b>	neutrofilny s nekrotizací	bakteriální a mykotické infekce

#### 4.2.4.2.1 Neinfekční aortitidy

**Neinfekční aortitidy** jsou zastíženy v resekátech aneurysmat ascendentní aorty variabilně ve 2 až 16 % případů (101). Makroskopicky má aorta s aortidou typické rysy – stěna je nepravidelně vazivově ztlustělá, intima je bělavé barvy, s vrásněním, které je připodobňováno ke kůře stromů nebo rukám pradleny. Na intimě se také tvoří žlutavé lipoidní skvrny. Mikroskopicky se složení zánětlivého infiltrátu odvíjí od konkrétního typu aortitidy (obr. 20). Zánětlivé elementy v aortální stěně nemusejí vždy znamenat aortitidu. Není neobvyklým nálezem v rámci MD zastihnout doprovodnou fokální lehkou chronickou zánětlivou infiltraci, hlavně okolo vasa vasorum. Při akutní aortální disekci může být akutní zánětlivá celulizace okolo roviny disekce. V pozdních stádiích chronických aortitid dochází k defektům elastických vláken a jizvení ve všech třech vrstvách (intimě, médii a adventicii),

naopak ubývá zánětlivých elementů, proto je doporučeno při podezření na aortitidu vyšetření dostatečného množství vzorků (5).



Obr. 20 (A) Makroskopický vzhled aortální stěny postižené chronickou aortitidou (stěna je ztlustělá, intima je bělavá, s vráskami a lipoidními proužky). (B, C) Mikroskopický obraz chronické aortitidy – obrovskobuněčný typ (B: HE, 40x; C: HE, 100x). (D) součástí obrazu bývají těžké defekty elastických vláken (vG-e, 40x).

Do skupiny neinfekčních aortitid patří chronické imunopatologické (autoimunitní) procesy systémové nebo izolované, postihující pouze aortu. Níže jsou popsány nejčastější nozologické jednotky. Kromě těchto se aortitida může vyskytovat i u dalších jednotek, jako jsou reaktivní artritida, revmatická horečka, Kawasakiho choroba, Crohnova choroba, mikroskopická polyangiitida, granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova granulomatóza), eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (dříve syndrom Churg-Straussové) revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses, ankylozující spondylitida

(Bechtěrevova choroba), relabující polychondritida, Coganův syndrom, Behcetova choroba či sarkoidóza (4).

### **Obrovskobuněčná arteritida (Hortonova choroba, temporální arteritida)**

Jde o nejčastější systémovou vaskulitidu postihující aortu. Pacienti jsou ve většině případů starší 50 let (nejčastěji v 7. a 8. dekádě), asi dvě třetiny jsou ženy, nejvyšší výskyt je v zemích severní Evropy. Vaskulitida typicky postihuje extrakraniální větve karotických tepen a aortu, většinou vynechává intrakraniální tepny. Klinický obraz vychází z ischemie postižených orgánů a tkání – unilaterální bolest hlavy s hmatnou arteria temporalis, bolesti čelisti, poruchy zraku. U třetiny pacientů je arteritida spojená s polymyalgia rheumatica – jde o bolesti a ztuhlost kosterních svalů krku a svalů ramenního a pánevního pletence. Přítomny bývají také systémové příznaky jako únava, anorexie, hubnutí, horečka či noční poty. Laboratorně mohou být zvýšené známky zánětu (CRP, IL-6) a zvýšená sedimentace erytrocytů. Při postižení aorty se zvyšuje riziko vzniku aneurysmatu a disekce. Diagnóza je založena na korelaci klinického, laboratorního a někdy histologického nálezu, kdy se provádí povrchová biopsie z temporální arterie. Typické je segmentální postižení tepen; negativní histologický nálezn proto nemůže temporální arteritidu vyloučit. U aktivního zánětu je v tepně zastižen transmuralní zánět tvořený především lymfocyty a makrofágy, někdy s obrovskými mnohojadernými buňkami, které nejsou pro diagnózu nezbytné. Konkrétně v aortě je popisován výraznější zánět ve vnitřní polovině aortální stěny. V médiu se tvoří okrsky medionekróz a dochází k defektům elastických vláken a k jizvení. Na intimě dochází k její hyperplázii a tvorbě nepravidelného vazivového ztlustění. U neaktivních hojících se případů bývá minimální nebo žádný zánětlivý infiltrát, stěna aorty je projizvená, s defekty elastické složky medie (4,101).

### **Takayasuova arteritida**

Takayasuova arteritida je nejčastější systémová vaskulitida u pacientů mladších 50 let; postihuje hlavně velké tepny elastického typu – aortu, plicnici a jejich hlavní větve. Téměř výhradně jsou postiženy ženy, a to se začátkem onemocnění v druhé a třetí dekádě života, geograficky nejvíce v Japonsku, jihovýchodní Asii, Indii a Mexiku. V Japonsku je incidence asi 100 nových případů za rok. Klinický průběh je variabilní, od asymptomatických případů po těžké neurologické komplikace. Typickým příznakem je nehmatný pulz na končetinách,

nebo se nemoc může projevit jako tzv. steal syndrom arteria subclavia. Přítomny mohou být celkové systémové příznaky zánětu. Mikroskopicky je stěna aorty infiltrována histiocyty, lymfocyty a eozinofily. Bývají přítomny i obrovské mnohojaderné buňky, někdy se tvoří kompaktní granulomy. V médiu se také tvoří geografické nekrózy připomínající mikroabscesy (tzv. špinavá karyorektická debris). Histologický obraz se překrývá s Hortonovou arteritidou, přesto existují jisté rysy odlišující tyto jednotky. K definitivní diagnóze však je vždy potřeba klinicko-patologická korelace nálezu. U Hortonovy arteritidy postihující aortu je zánět akcentován ve vnitřní polovině medie, u Takayusovy arteritidy v zevní polovině a dochází k těžkým jizevnatým změnám v oblasti adventicie. Kompaktní granulomy jsou častěji zastiženy u Takayasuovy arteritidy (4,101).

### **IgG4 asociovaná choroba**

IgG4 aortitida či periaortitida patří do skupiny IgG4 asociovaných chorob. Poprvé byla IgG4 choroba popsána v pankreatu jako forma autoimunitní pankreatitidy. Od té doby byla popsána v řadě orgánových systémů – ve slinných žlázách, slzných žlázách, lymfatických uzlinách, aortě, žlučových cestách, ledvinách, retroperitoneu a dalších orgánech. Může postihnout jeden orgán nebo probíhat multisystémově. Typickou věkovou skupinou jsou pacienti nad 50 let. Jelikož jde často o výrazně fibroproduktivní a tumoriformní proces, klinicky a makroskopicky napodobuje nádorovou lézi. Mikroskopicky je pro histologickou diagnózu IgG4 aortitidy nutný lymfoplazmocelulární zánět s alespoň 50 IgG4 pozitivními plazmatickým buňkami na HPF (400x), tvořícími více než 50 % všech plazmatických buněk (IgG4/IgG). Zhodnotit by se měla alespoň tři zorná pole největšího zvětšení. Přítomna může být storiformní fibróza, lymfoidní folikly, obliterativní flebitida v adventicii a někdy eozinofily. Součástí infiltrátu by neměla být granulomatózní nebo supurativní složka. Při aplikaci těchto kritérií tvoří IgG4 zánět 9-22 % aortitid či periaortitid hrudní aorty. Histologický obraz je vždy třeba korelovat s klinickým nálezem, a také sérovou hladinou IgG4 protilátek (4,101,105).

### **Klinicky izolovaná aortitida**

Při náhodném nálezem aortitidy v resekátu aorty bez systémového revmatologického onemocnění se nález označuje jako klinicky izolovaná (idiopatická) aortitida. Není zcela zřejmé, jak velkou část všech aortitid tvoří, zastižena bývá spíše u starších pacientů.

Mikroskopický obraz není specifický, zahrnuje spektrum od granulomatózních po čistě lymfoplazmocelulární záněty. Ukázalo se, že část těchto případů patří do IgG4 asociovaného onemocnění nebo mohou představovat subklinický průběh obrovskobuněčné arteritidy či předcházet jejím systémovým projevům (5,101,105).

#### 4.2.4.2.2 Infekční aortitidy

Ve vyspělých zemích jsou infekční záněty hrudní aorty zastoupeny v celkovém počtu aortitid pouze minoritně. K infekčním aortitidám patří supurativní (tzv. mykotické) aneurysma, syfilitické aneurysma a mykobakteriální aortitida.

Tzv. **mykotické aneurysma** je hnisavá aortitida vedoucí k dilataci aorty, nebo vzniká v preexistujícím aneurysmatu. Označení mykotické nikterak nesouvisí s etiologií zánětu. Označení poprvé použil William Osler v roce 1885 u hnisavého aneurysmatu připomínajícího tvarem houbu, vzniklého jako komplikace infekční endokarditidy. Většina mykotických aneurysmat jsou bakteriální etiologie, nejčastěji jde o stafylokoky, salmonely a další G-bakterie. Skutečné mykotické (houbové) mikroorganismy jsou méně časté, způsobují infekci především u imunokompromitovaných pacientů. Infekce vzniká při septikopyémi, nejčastěji v rámci infekční endokarditidy, a do aortální stěny se infikované trombemboly dostávají přes vasa vasorum nebo i z lumina aorty. Další možností je přímé šíření infekce z okolí – z infikované aortální chlopně, jícnu, mediastina nebo dýchacích cest. Vstup infekce usnadňuje zvrhodovatělý aterosklerotický plát. Klinicky jde o těžký septický stav s rychle se zvětšujícím, pulzujícím a často bolestivým aneurysmatem. Perioperační mortalita se pohybuje okolo 15 až 20 %. Mikroskopie odhalí transmurní hnisavý zánět s tvorbou abscesů, s nekrózami aortální stěny a nástěnnými tromby (58,101,106).

Z historického důvodu je nutné alespoň stručně zmínit syfilitické a mykobakteriální aneurysma hrudní aorty. **Syfilitické aneurysma** je součástí třetího stádia syfilis (způsobené bakterií *Treponema pallidum*) – v preantibiotické éře nejčastější příčiny způsobující aneurysma hrudní aorty. V dnešní době je v rozvinutých zemích extrémně vzácné. Ascendentní aorta je nejčastěji postižený segment, postižen může být ale i kořen aorty, což vede ke vzniku aortální insuficience a objemovému přetěžování levé komory. Za dilataci aorty může obliterativní endarteritida vasa vasorum způsobená infekcí spirochétami, vedoucí k chronickému zánětu (s nápadnou příměsí plazmatických buněk); zánět přetrvává i po vymizení spirochet. Vasa vasorum postupně zužují svá lumina, což způsobuje chronickou ischemii medie. Výsledkem

je její fibróza a fragmentace elastické složky; jizvení vede ke stahování intimy a charakteristickému makroskopickému obrazu připomínajícímu ruce pradleny nebo kůru stromu. V adventicii vzniká fibróza. Někdy se ve stěně aorty zastihnou okrsky nektróz obklopené palisádujícími makrofágy, nález je pak označován jako mikrogumata. Vlastní spirochety jsou ve speciálním barvení nebo v imunohistochemickém průkazu zastíženy jen výjimečně. Nejlepší diagnostickou metodou je sérologické vyšetření (4,107).

**Mykobakteriální aortitida** (způsobená *Mycobacterium tuberculosis*) je takéž ve vyspělých zemích v dnešní době extrémně vzácná. K infekci nejčastěji dochází přímým přestupem z infikované periaortální lymfatické uzliny, další možností je infekce přes vasa vasorum při miliárním rozsevu. Typickým nálezem je granulomatózní zánět s kaseózní (popraškovou) nektrózou. K průkazu mykobakterií v histologických preparátech je nutné speciální barvení na průkaz acidorezistentních tyček dle Ziehl-Neelsena (4).

### **4.3 Aortální chlopeň ve vztahu k ascendentní aortě**

#### **4.3.1 Vývojový a funkční vztah aortální chlopně a ascendentní aorty**

##### **Embryonální vývoj ascendentní aorty a aortální chlopně**

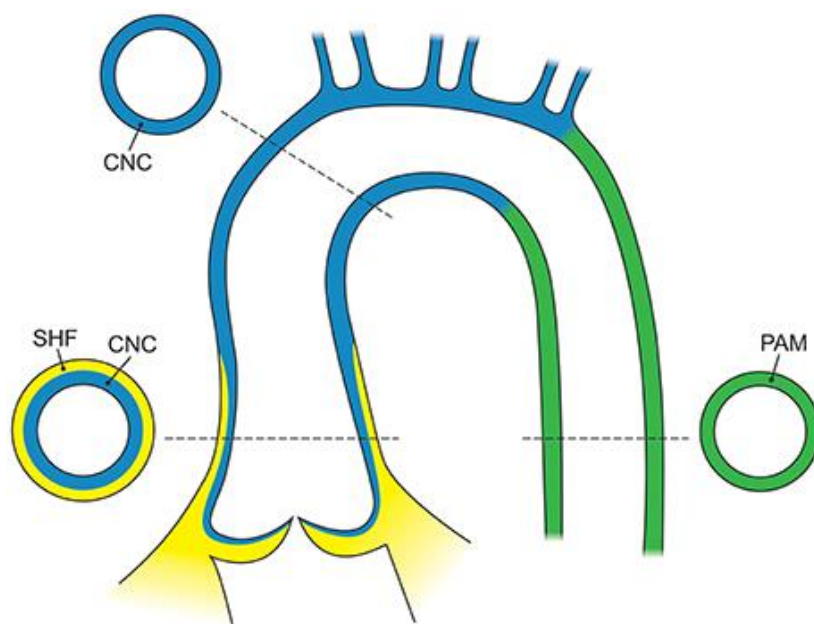
Kardiovaskulární systém je první plně funkční orgánový systém plodu, a to asi 8 týdnů po početí (19). Aortální chlopeň a ascendentní aorta mají společný embryonální základ. Vyvíjející se srdce a aorta jsou derivovány ze tří prekurzorových populací: z proepikardiálních buněk a kardiogenních mezodermálních a srdečních buněk neurální lišty. Proepikardiální buňky vytvoří základ pro epikard a koronární tepny. Kardiogenní mezodermální buňky zakládají první a druhé srdeční pole. První srdeční pole založí časnou embryonální trubici, ze které se vytvoří základ pro levou komoru a část pravé komory a síně. Druhé srdeční pole se vytváří později a tvoří základ pro výtokový trakt (conus cordis a truncus arteriosus) a také pro většinu pravé komory a venózního pole srdce; vzniká z něj myokard pro výtokový trakt a hladká svalovina pro truncus arteriosus. Kardiogenní buňky neurální lišty pocházejí z neuroektodermu neurální trubice, migrují přes faryngeální oblouky do přední části druhého srdečního pole. Přispívají k vytvoření aortální a plicnicové chlopně, výtokových traktů, ascendentní aorty a oblouku aorty a proximálního úseku plicnice. Buňky druhého srdečního pole a buňky neurální lišty nejsou promíchané náhodně – mesenchymální buňky druhého srdečního pole tvoří většinu aortálního kořene a nad kořenem zevní část medie a distálním směrem jich postupně ubývá. Buňky

neurální lišty osidlují lumenální část ascendentní aorty a nad kořenem jich postupně přibývá až tvoří celou medii až po odstup levé arteria subclavia. Přechod predominance mezi buňkami srdečního pole a buňkami neurální lišty je blíže kořeni na dorzální straně aorty, ventrálně je přechod výše. Embryonální základy aorty ukazuje obr. 21.

Základy jednotlivých poloměsíčitých cípů aortální a plicnicové chlopně vznikají z konotrunkálních a vmezeřených polštářků prvotního výtokového traktu. Z konotrunkálních polštářků vzniká pravý a levý koronární cíp (a levý a pravý cíp plicnicové chlopně), z vmezeřeného polštářku pak nekoronární cíp (a přední cíp plicnicové chlopně). Polštářky rotují, fúzí, pomocí apoptózy vytvářejí kavity a dále se remodelují až z nich za normálních okolností vzniknou tři poloměsíčité cípy.

V rámci aortální chlopně buňky neurální lišty osidlují aortální povrch (tzv. fibrózní plochu), buňky srdečního pole pak komorovou část (tzv. spongiózní plochu). Fibrózní plocha má vysoký obsah kolagenu typu I a III a je náchylnější k ukládání kalcifikací v rámci kalcifikované aortální stenózy, kdežto ventrikulární část aortální chlopně je bohatá na elastin a ke kalcifikaci méně náchylná. Jednotlivé buněčné populace mají komplementární roli v buněčných signalizacích. Během vývoje aortální chlopně a ascendentní aorty se uplatňují signalizace Wnt, TGF- $\beta$ , Shh, Fgf, BMP a NOTCH. Tyto dráhy mají důležitou roli nejen v průběhu embryogeneze, ale i v dospělosti, v rámci udržování homeostázy aortální chlopně a cévní stěny (108,109).





Obr. 21 Schéma embryonálních základů aorty (CNC – buňky neurální lišty, PAM – paraxiální mezoderm, SHF – druhé srdeční pole). Převzato od Yassine et al. (108).

### **Funkční vztah aortální chlopně a ascendentní aorty**

Z funkčního hlediska je trikuspidální aortální chlopeň geniálním výtvorem přírody díky svému anatomickému uspořádání sestávajícího ze tří poloměsíčitých (semilunárních cípů). U normální chlopně se cípy otevrou během systolické fáze tak, že vytvoří lumen, jehož plocha je přibližně stejně veliká jako plocha aortálního anulu (asi 3-4 cm<sup>2</sup>). V diastole k sobě cípy přilnou a nedochází ke zpětnému toku do levé komory (110). Ascendentní aorta představuje první úsek hrudní aorty navazující na výtokový trakt levé komory srdeční (fungující jako tlaková pumpa). Díky své vysoké elasticitě funguje jako roztažitelný rezervoár – během srdeční systoly expanduje a mění tak část kinetické energie vzniklé srdečním stahem, během diastoly pak energii předá proudu krve. Slouží tak jako druhá pumpa, nejen pro perfúzi koronárních tepen během diastoly. součástí ascendentní aorty a aortálního oblouku jsou baroreceptory, které slouží k regulaci periferní vaskulární rezistence a srdeční frekvence. Zvýšení intraaortálního tlaku vede ke snížení srdeční frekvence a k poklesu periferní vaskulární rezistence. Při snížení tlaku v aortě je efekt opačný. Funkcí Valsalvových sinusů je minimalizace mechanického stresu na cípy aortální chlopně během srdečního cyklu.

Levá komora vypuzuje krev do aorty, která je již naplněna sloupcem krve pod trvale vysokým tlakem. Proto se nejprve tepový objem krve musí dopravit do aortálního kořene a následně se posune distálně do aorty a jejích větví. Posun krve umožňuje roztažení aortálního kořene v podélném i radiálním směru s následným elastickým smrštěním. Zpětnému toku krve kromě uzávěru aortální chlopně tak brání také kinetická energie proudu krve. Aortální kořen také absorbuje a vyrovnává komplexní kyvadlové a torzní pohyby baze komor. Krevní tlak je přenášen v mechanický stres působící na stěnu aorty – cirkumferenciální a axiální. Dle LaPlaceova zákona je napětí stěny roztažitelného dutého tělesa přímo úměrné součinu tlaku uvnitř tělesa a poloměru křivosti tělesa a nepřímo úměrné tloušťce jeho stěny. Pro rozvoj aneurysmatu aorty z toho vyplývá, že jeho další dilatace a ztenčování stěny vedou k vzestupu napětí jeho stěny umocněné arteriálním krevním tlakem. Zvýšené napětí stěny pak zrychluje růst aneurysmatu a zvyšuje náchylnost k disekci či ruptuře (111,112).

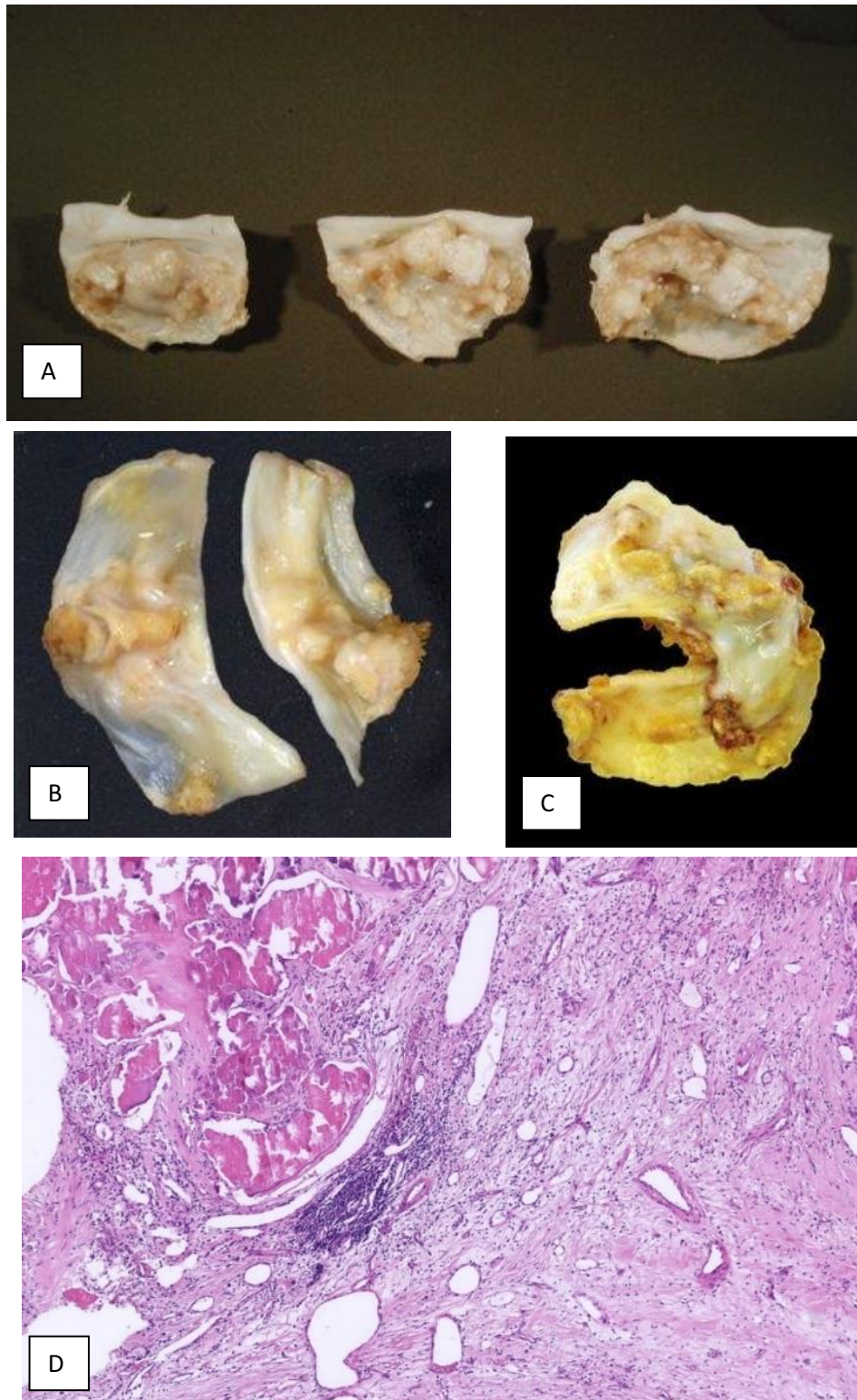
#### **4.3.2 Vady aortální chlopně a příslušné patologické procesy**

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  $1 \text{ cm}^2$ . 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 (obr. 22) 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

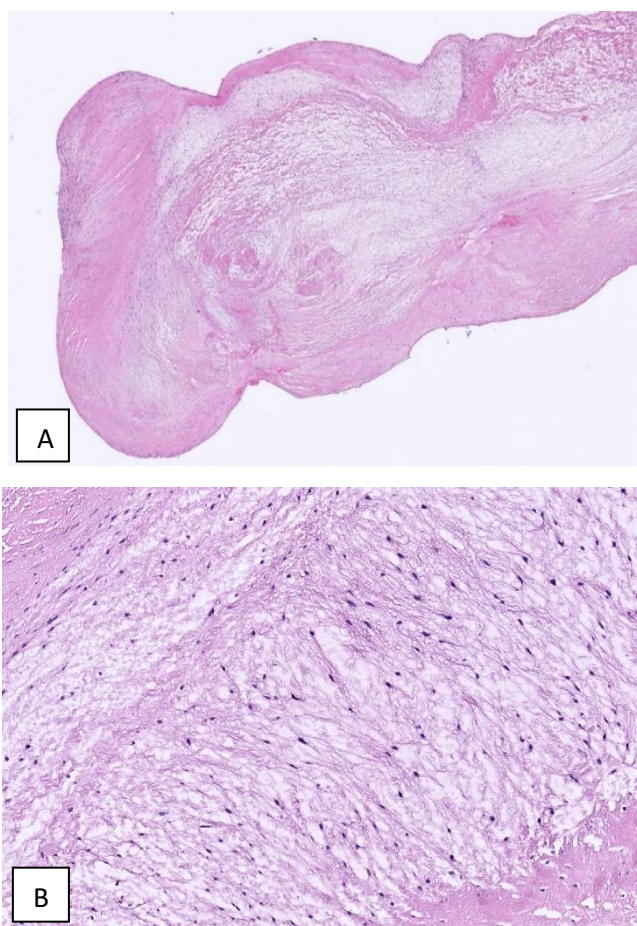
dilatace), disekce aorty a tendence k náhlé smrti. Zajímavé je, že na kalcifikované aortální stenóze vzniká jen zřídka infekční endokarditida. Prevalence kalcifikované aortální stenózy sklerotického typu je asi 5 % osob nad 75 let. K rizikovým faktorům kromě věku dále patří mužské pohlaví, dyslipidémie, arteriální hypertenze a méně kouření a diabetes mellitus. Proces tak sdílí s aterosklerózou nejen morfologickou podobu, ale i rizikové faktory.

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. dekadě 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 (19,101) (obr. 22).



Obr. 22 Kalcifikovaná aortální stenóza postihující (A) trojcípou aortální chlopuň a vrozně malformovanou – (B) dvojcípou a (C) jedncípou. (D) Mikroskopicky je možné kromě kalcifikací zastihnout i chronickou zánětlivou celulizaci a neovaskularizaci (HE, 50x).

**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 (obr. 23). Pravděpodobně dochází k změně fenotypu intersticiálních valvulárních buněk ve prospěch syntézy mukopolysacharidů (19,101,113).



Obr. 23 Myxoidní degenerace chlopně – cíp je ztlustělý, vyplněný kyselými mukopolysacharidy ve formě světlých depozit (A: HE, 5x, B: HE, 120x).

### **4.3.3 Vrozeně malformovaná aortální chlopeň a sdružená aortopatie**

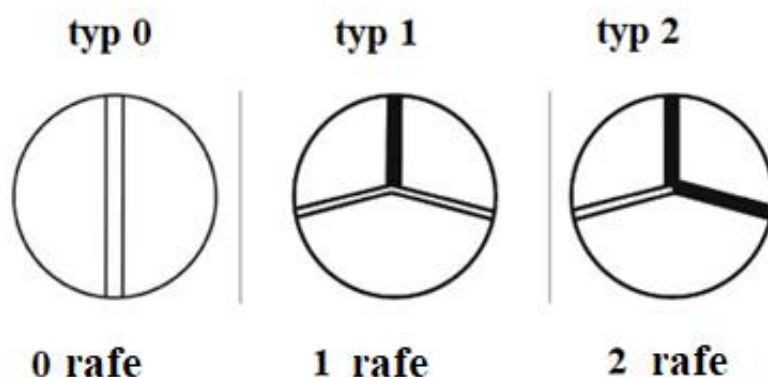
Aortální chlopeň se nezdávka vyskytuje s anomálním uspořádáním cípů (místo ideálního konceptu tří poloměsíčitě tvarovaných cípů), nejčastěji může být bikuspidální (dvojcípá), vzácně unikuspidální (jednocípá) a raritně kvadrukuspidální (čtyřcípá). Otázkou zůstává, zda se jedná o nezávislé vady nebo spektrum jednoho onemocnění (46,114).

#### **4.3.3.1 Bikuspidální aortální chlopeň**

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 (46).

#### **Fenotyp BAV**

Morfologie BAV je rozmanitá a je dána heterogenitou této malformace – společná je fúze dvou cípů (správně jde o embryonální nerozdělení). Často je přítomno rafe (hřebínek) – místo embryonálního nerozdělení, které je značně mechanicky namáháno a mívá nejvíce vyjádřené patologické změny (viz kalcifikovaná aortální stenóza výše). Existuje několik klasifikací fenotypů BAV, nejčastěji se používá klasifikace dle Sieverse (115), která vychází z počtu rafe (obr. 24).



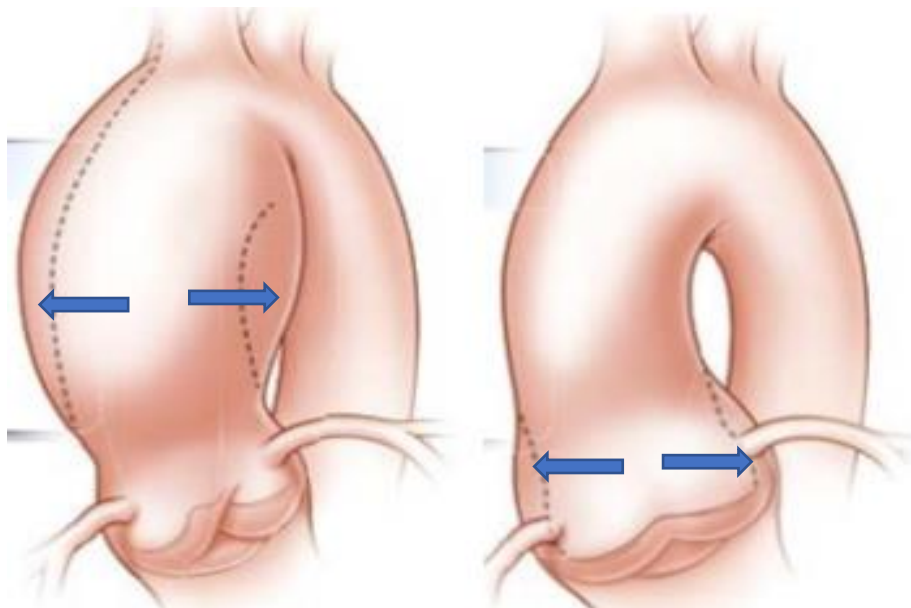
Obr. 24 Schéma klasifikace BAV podle počtu rafe. Převzato a upraveno od Sievers et al. (115).

**Typ 0** je BAV bez rafe; jde o vzácnou variantu (tzv. pravá BAV), tvoří asi 10 % BAV. Oba cípy jsou stejně dlouhé, vytvořeny jsou dvě komisury s orientací 180°C, rovněž jsou vytvořeny pouze dva Valsavovy sinusy. Nejčastější variantou je **typ 1** s jedním rafe. Rafe přechází ve více či méně vytvořenou komisuru a jsou vytvořeny tři Valsavovy sinusy. Spojení cípů může být neúplné a v nespojené oblasti vzniká rozštěp (cleft) vedoucí k aortální regurgitaci. Volný okraj fúzovaného cípu je delší než volný okraj normálního cípu. Zdaleka nejčastější je fúze koronárních cípů tvořící přední list (až v 86 %). Méně častá je varianta fúze pravého a nekoronárního cípu (méně než 20 %). Vzácná je fúze levého a nekoronárního cípu. **Typ 2** je v podstatě unikuspidální aortální chlopeň (46).

K funkčním důsledkům BAV patří narušení hemodynamiky aortální chlopně a ascendentní aorty. Na rozdíl od plně se otevírající TAV během systoly, dochází u BAV k vytváření různých záhybů a skladů a plocha mezi okraji cípů je vždy menší než plocha aortálního anulu. I BAV nepostížená jinou patologií je lehce stenotická, cípy se během systoly vydouvají. V diastole se cípy dotýkají větší plochou, než je tomu u chlopně trojcípé. Navíc jsou cípy většinou asymetrické, což vede k turbulenci krevního proudu a tím namáhání cípů a stěny ascendentní aorty (110). Ke komplikacím BAV patří dysfunkce aortální chlopně (stenóza, regurgitace nebo kombinace obou), infekční endokarditida a aortopatie (dilatace ascendentní aorty a riziko disekce aorty). Středně závažná až těžká stenóza postihne asi třetinu pacientů s BAV, regurgitace je méně častá, vyskytuje se asi u 3 % populace s BAV (114).

## Aortopatie při BAV

Aortopatií sdruženou s BAV se myslí aneurysma hrudní aorty a disekce aorty. Dilatace ascendentní aorty se rozvine u 48 – 88 % pacientů s BAV (31). Riziko vzniku dilatace během 25 let sledování je asi 26 % (116); 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 (114). 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). Dilatací kořene vzniká aortální insuficience. Častější je zde zastoupení mužského pohlaví a bývá více spojen s genetickou predispozicí (46) (obr. 25).



Obr. 25 Základní fenotypy dilatace ascendentní aorty. Převzato a upraveno od Verma et al. (117).



Etiologie dilatace aorty není jednoznačně známa a pravděpodobně je multifaktoriální. Z nejdůležitějších faktorů je nutné zmínit faktory **genetický** a **hemodynamický**. BAV je autozomálně dominantní dědičné onemocnění s nízkou penetrancí a může se vyskytovat i v kombinaci s jinými malformacemi srdce a cév. Předpokládá se, že minimálně část dilatací ascendentní aorty vzniká na podkladě společného vývojového defektu aortální chlopně a stěny vzestupné aorty. Značná část genů a jejich mutací zodpovědných za BAV a aortopatii však není doposud známa. Výjimku tvoří individuální mutace ve vybraných rodinách s nálezem mutací v genu NOTCH1 nebo FBN1. Mutace genu NOTCH1 byla první objevenou mutací zodpovědnou za nesyndromickou BAV – tvoří však jen 4 % nesyndromických případů. Dalšími z genů, jejichž mutace je dávána do spojitosti s rozvojem BAV jsou geny ze skupiny GATA (GATA4, GATA5, GATA6) nebo ROBO4 a další. Otázkou zůstává, kolik a které geny jsou zodpovědné za rozvoj aneurysmatu a které geny způsobující BAV mají také relevantní následky pro rozvoj dilatace. Význam genetického faktoru v rozvoji dilatace ascendentní aorty taktéž podporují klinická pozorování, kdy byl prokázán výskyt dilatace ascendentní aorty u příbuzných s BAV, přestože měli chlopeň trojcípou a dilataci tak nelze vysvětlit jen na podkladě hemodynamického působení.

Druhým ze zásadních faktorů vedle genetické predispozice je faktor hemodynamický. Aortální stenóza i insuficience poškozují aortální stěnu. U stenózy dochází vlivem turbulentního proudění k tzv. poststenotické dilataci, která vzniká u stenózy BAV i TAV. U stenózy vzniká turbulentní proudění s excentrickým proudem. Tento excentrický proud vzniká dle MRI v menší míře také u BAV, které jsou na UZ funkčně bez vady, kdy důvodem je snížená pohyblivost cípů a jejich neúplné otevírání. Turbulentní proudění vede k lokalizovanému zvýšení napětí cévní stěny. Směr excentrického krevního proudu je určen fenotypem BAV. U nejčastějšího typu BAV, tj. s fúzí koronárních cípů, směřuje excentrický proud dopředu a doprava, u druhého nejčastějšího typu, tj. s fúzí pravého koronárního a nekoronárního cípu, směřuje dozadu a doleva. Hemodynamickou teorii také podporují histologická vyšetření s nerovnoměrným rozložením histopatologických nálezů v rámci obvodu aorty (5,118). Aortální insuficience zvyšuje tzv. *stroke volume*, tj. objem krve vypuzený z levé komory při jednom stahu, což vede ke zvýšenému napětí aortální stěny. Zvýšené napětí aortální stěny narušuje její mikroprostředí a buněčné interakce, výsledkem je pak dysregulace extracelulární matrix a změna fenotypu a apoptóza hladkosvalových buněk; vzniká tak mediální degenerace. Disekce je nejzávažnější komplikací u pacientů s BAV. Incidence disekce u pacientů s BAV je přibližně 3,1 na 10 000 pacientů za rok, s 25letým rizikem 0,5 %.

Ve srovnání s celou populací je pravděpodobnost disekce 6 až 10x vyšší. Riziko se zvyšuje s věkem a výrazně s dilatací aorty (46,116).

#### **4.3.3.2 Unikuspidální aortální chlopeň**

Unikuspidální aortální chlopeň (UAV) je mnohem vzácnější než je BAV, s prevalencí asi 0,02 %, častější je u mužů (4:1). Morfologicky se rozlišuje unikomisurální a akomisurální typ. Častější je unikomisurální typ, s plně vytvořenou jednou komisurou, typicky mezi původním nekoronárním a levým cípem, a dále dvě reziduální komisury mezi koronárními cípy a pravým a nekoronárním cípem. Ústí je štěrbinovité. Akomisurální typ nemá žádnou komisuru, jeden cíp se upíná k celému anulu. Ústí je centrálně a jeho plocha je velmi malá. Unikuspidální aortální chlopeň se chová obstruktivně a vytváří turbulentní proudění s excentrickým proudem. Nejčastější manifestací je aortální stenóza, u akomisurálního typu již v kojeneckém věku, kdy bývá kombinován s dalšími srdečními vadami. Unikomisurální typ se projevuje v dospělosti mezi 20.-50. rokem. I u UAV může vzniknout dilatace ascendentní aorty, přičemž se obdobně jako u BAV podílí faktory genetický a hemodynamický. Vyšší je i riziko disekce aorty, na rozdíl od pacientů s BAV a TAV již v časném věku (46,119).

## 5 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.
- b. Korelace histopatologických nálezů a jejich tíže s průměry ascendentní aorty naměřenými před operací.

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.

## 6 Materiál a metodika

### 6.1 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 místu 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, trojcípá** (40 případů, zkráceně **AnT**); **aneurysma, malformovaná** (68 případů, zkráceně **AnM**); **disekce, trojcípá** (48 případů, zkráceně **DiT**); **disekce, malformovaná** (4 případy, zkráceně **DiM**). Skupina s malformovanou aortální chlopní zahrnovala vrozeně dvojcípou či jednocípou aortální chlopně.

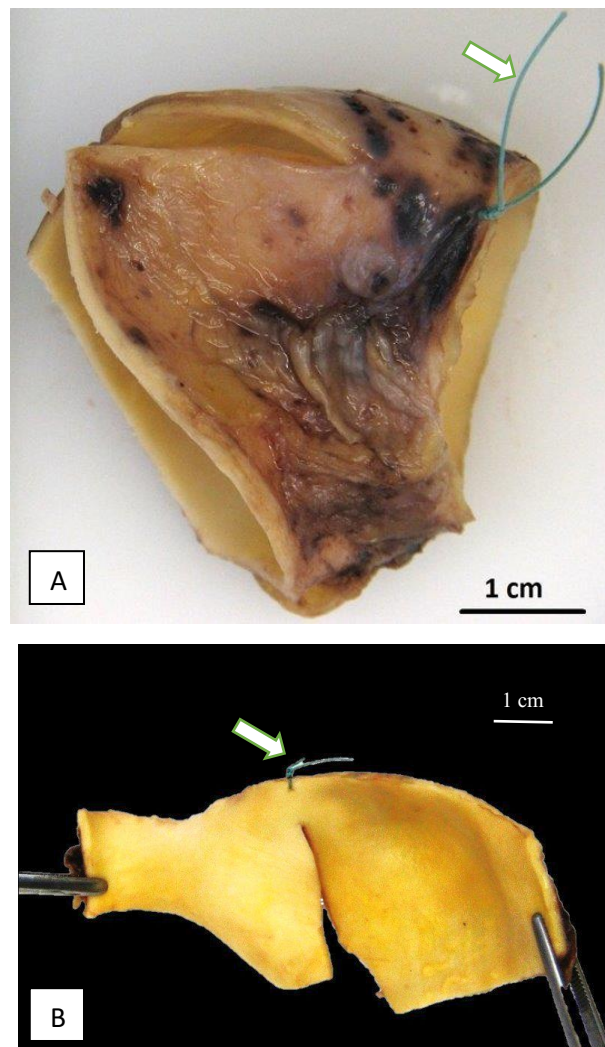
Předkládaný projekt dodržuje principy Helsinské deklarace a byl schválen Etickou komisí FNHK (202010 P13).

### 6.2 Makroskopický popis, přikrojení a laboratorní zpracování

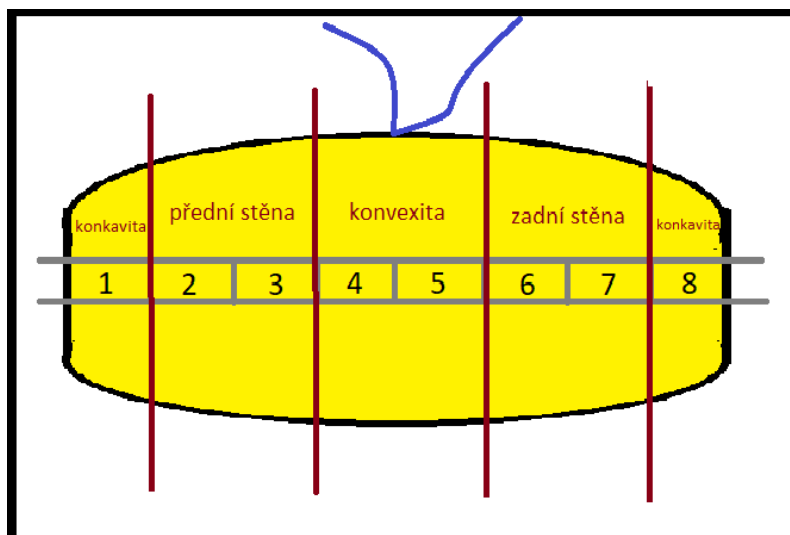
Preparáty aort byly ihned po resekci vloženy do nádoby s 10 % formalínem, s množstvím formalínu 10 - 20x větším než objem preparátu a odeslány na Fingerlandův ústav patologie; fixovány byly alespoň 24 hodin. Část aort byla ve formě prstence, část byla rozstřížena, ve formě ploché částice.

Po přijetí na bioptickou příkrajárnu byly označené vzorky (obr. 26) 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. 27). 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. 26 (A) Prstenec dilatované ascendentní aorty s označením konvexity a proximálního okraje stehem (šipka). (B) Rozstřížený prstenec aorty, obdobně značený (šipka).



Obr. 27 Schéma přikrojení rozstříženého prstence označeného stehem.

### 6.3 Mikroskopické hodnocení

Histologické preparáty byly odečítány jednou osobou (V.S.). K hodnocení nálezů sloužily jako referenční dokumenty doporučené postupy z let 2015 a 2016 (4,5). Pro účely hodnocení byl autorem vypracován protokol vycházející z těchto doporučení (tab. 4).

#### 6.3.1 Mediální degenerace

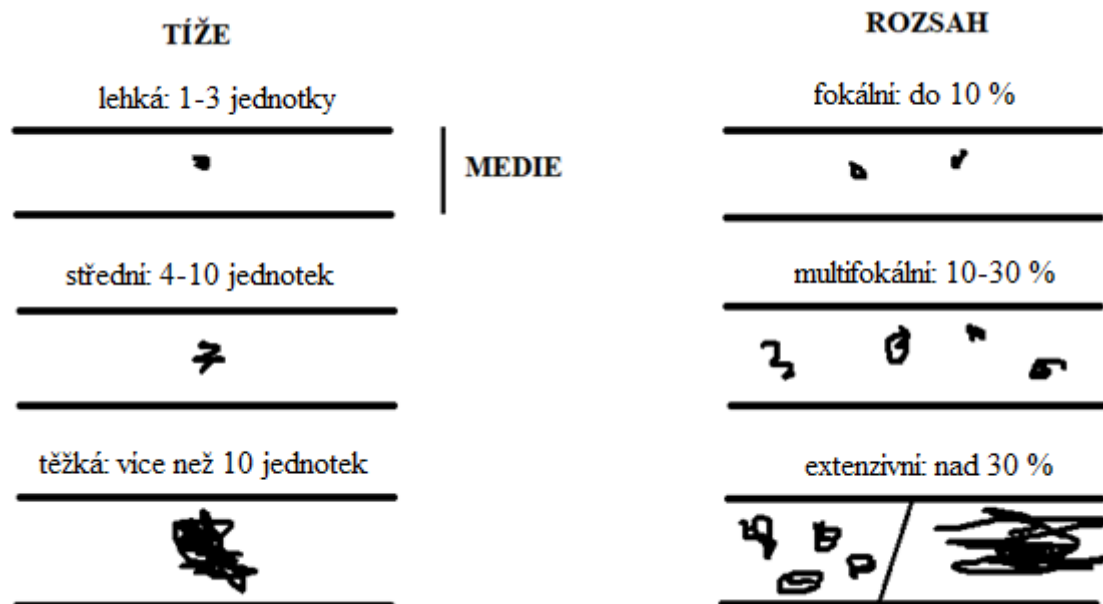
Celková mediální degenerace (MD) vychází z vyhodnocení tíže a rozsahu všech jejích složek: intralamelární ukládání mukoidních substancí (MEMA-I), translamelární ukládání mukoidních substancí (MEMA-T), fragmentace a/nebo ztráta elastických vláken (EFF/L), ztenčení elastických vláken (EFT), desorganizace 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 (obr. 28 a 29). Spojením tíže (lehká, střední a těžká) s rozsahem (fokální, multifokální, extenzivní) jednotlivých jednotek lze dospět k určení celkového stupně postižení (0-3) dané jednotky (tab. 5). 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 (tab. 5). Výsledný stupeň MD tak nabývá jedné ze semikvantitativních hodnot: **žádný-0, lehký-1, střední-2, těžký-3**.

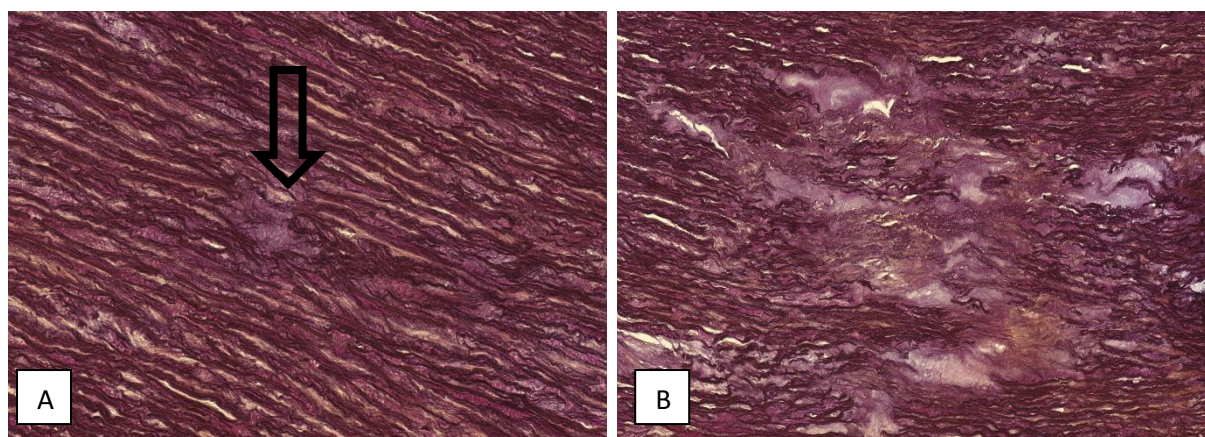
Tab. 4 Protokol pro hodnocení histopatologických nálezů ve vzorcích aorty.

	<b>Vzorek č.</b>	<input type="checkbox"/>	<i>Ztráta jader hladkosvalových buněk</i>
<input type="checkbox"/>	ascendentní aorta	<input type="checkbox"/>	0. žádná
<input type="checkbox"/>	ascendentní aorta a aortální chlopeň	<input type="checkbox"/>	1. okrsková
<input type="checkbox"/>	kontrolní aorta	<input type="checkbox"/>	2. pruhovitá
		<input type="checkbox"/>	1. ojediněle
	<b>Primární diagnóza</b>	<input type="checkbox"/>	2. frekventně
<input type="checkbox"/>	mediální degenerace, grade:	<input type="checkbox"/>	3. extenzivně
<input type="checkbox"/>	ateroskleróza, grade:		grade
<input type="checkbox"/>	aortitida/periaortitida, typ:	<input type="checkbox"/>	<i>Laminární mediální kolaps</i>
<input type="checkbox"/>	normální nález	<input type="checkbox"/>	1. tenký
		<input type="checkbox"/>	2. silný
<b>A</b>	<b>Složky mediální degenerace</b>	<input type="checkbox"/>	1. fokální
<input type="checkbox"/>	<i>Hromadění mukoidních substancí</i>	<input type="checkbox"/>	2. multifokální
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. extenzivní
	<input type="checkbox"/>		grade
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Desorganizace hladkosvalových buněk</i>
	<input type="checkbox"/>	<i>grade intral.:</i>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<i>grade transl.:</i>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<i>Fibróza medie</i>
	grade	<input type="checkbox"/>	1. intralamelární
<input type="checkbox"/>	<i>Fragmentace a/nebo ztráta elastických vláken</i>	<input type="checkbox"/>	2. translamelární
	<input type="checkbox"/>	<i>grade intral.:</i>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<i>grade transl.:</i>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	grade		grade
<input type="checkbox"/>	<i>Ztenčení elastických vláken</i>	<b>B</b>	<b>Ateroskleróza</b>
	<input type="checkbox"/>		0. žádná/nevýznamná
	<input type="checkbox"/>		1. lehká
	<input type="checkbox"/>		2. střední
	<input type="checkbox"/>		3. těžká
	<input type="checkbox"/>	<i>grade:</i>	komplikace aterosklerózy
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	grade		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<i>Desorganizace elastických vláken</i>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<i>grade:</i>	<b>C</b>
	<input type="checkbox"/>		<b>Aortitida/periaortida</b>
	<input type="checkbox"/>		Typ:
	<input type="checkbox"/>		<b>D</b>
	<input type="checkbox"/>		<b>Vasa vasorum:</b> hypertrofie, rozsah:
			<b>E</b>
			Ostatní nálezy:





Obr. 28 Schéma hodnocení tíže a rozsahu složek mediální degenerace.



Obr. 29 (A) Lehký fokální defekt elastické složky medie (šipka) – stupeň 1 (vG-e, 20x).

(B) Těžké extenzivní defekty elastické složky medie – stupeň 3 (vG-e, 10x).

Tab. 5 Stanovení stupně jednotlivých složek MD a celkové MD na základě kombinace jejich tíže a rozsahu. Upraveno a převzato od Halushka et al. (5).

<b>Hromadění mukoidních substancí</b>		<b>Poškození hladkosvalových buněk</b>		
MEMA-I	MEMA-T	SMCNL	LMC	SMCD
žádná	žádná	žádná	žádný	žádná
lehká fokální nebo multifokální	lehká fokální	okrskovitá ojediněle	tenký fokální	fokální
střední fokální		pruhovitá ojediněle		
lehká extenzivní	lehká multifokální, extenzivní	okrskovitá frekventně	tenký multifokální, extenzivní	multifokální
střední multifokální	střední fokální, multifokální, extenzivní	pruhovitá frekventně	tlustý fokální	
těžká fokální	těžká fokální			
střední extenzivní	střední extenzivní	okrskovitá extenzivně	denzní multifokální, extenzivní	extenzivní
těžká multifokální, extenzivní	těžká multifokální, extenzivní	pruhovitá extenzivně		
<b>Poškození elastických vláken</b>		<b>Alterace kolagenu</b>		<b>Celková mediální degenerace</b>
EFF/L	EFD	MF-I	MF-T	
žádná	žádná	žádná	žádná	žádná
lehká fokální nebo multifokální	fokální	lehká fokální nebo multifokální	lehká fokální	lehká (grade 1)
střední fokální		střední fokální		lehká (grade 1)
lehká extenzivní	multifokální	lehká extenzivní	lehká multifokální, extenzivní	střední (grade 2)
střední multifokální		střední multifokální	střední fokální, multifokální, extenzivní	střední (grade 2)
těžká fokální		těžká fokální	těžká fokální	střední (grade 2)
střední extenzivní	extenzivní	střední extenzivní	střední extenzivní	těžká (grade 3)
těžká multifokální, extenzivní		těžká multifokální, extenzivní	těžká multifokální, extenzivní	těžká (grade 3)

### **6.3.2 Ateroskleróza**

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.

### **6.3.3 Aortitida/periaortitida**

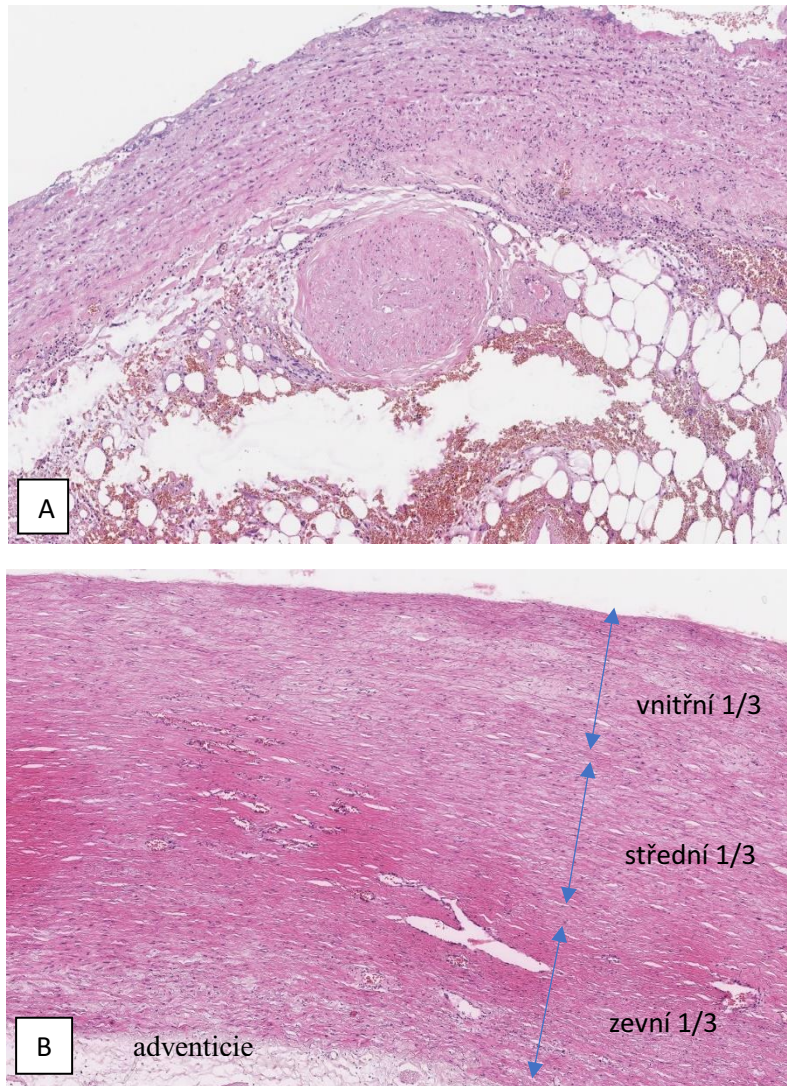
Aortitidy/periaortitidy byly rozděleny podle charakteru zánětlivého infiltrátu na typ obrovskobuněčný/granulomatózní, lymfoplazmocelulární, smíšený a hnisavý. U lymfoplazmocelulárního typu bylo doplněno imunohistochemické vyšetření IgG a IgG4 k vyloučení IgG4 sdružené choroby; použita byla kritéria na základě doporučených postupů (4).

### **6.3.4 Adventicie a vasa vasorum**

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) (obr. 30).

### **6.3.5 Aortální chlopeň**

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



Obr. 30 (A) Hypertrofie stěny tepny vasa vasorum (HE, 50x). (B) Pronikání vasa vasorum do medie (HE, 5x).

#### 6.4 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.

#### **6.4.1 Rozměry dilatované aorty a vada aortální chlopně**

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.

#### **6.5 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).

#### **6.6 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.

## 7 Výsledky

### 7.1. Základní popisné charakteristiky

Základní popisná data pro jednotlivé skupiny jsou uvedena v tab. 6. 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).

K dalším častějším komorbiditám ve skupině AnT patřily fibrilace síní ( $n = 13$ ; 32,5 %), chronické onemocnění plic ( $n = 9$ ; 22,5 %), maligní nádorové onemocnění ( $n = 8$ ; 20 %), chronické srdeční selhání ( $n = 5$ ; 12,5 %) a hypotyreóza ( $n = 3$ ; 7,5 %); ve skupině AnM pak hypotyreóza ( $n = 5$ ; 7,4 %), chronické srdeční selhání ( $n = 4$ ; 5,9 %), fibrilace síní ( $n = 3$ ; 4,4 %), maligní nádorové onemocnění ( $n = 3$ ; 4,4 %) a chronické onemocnění plic ( $n = 3$ ; 4,4 %). Jeden pacient ze skupiny AnM byl po operaci koarktace v minulosti (muž, 40 let), jeden s anomálií pravé koronární tepny (muž, 27 let) a jedna pacientka (60 let) s aneurysmatem mozkové tepny.

Tři případy (5,8 %) ze všech disekcí byly operovány plánovaně pro známou chronickou disekci. Ostatní disekce ( $n = 49$ ; 94,2 %) byly operovány akutně. Téměř všechny disekce byly spontánní ( $n = 51$ ; 98,1 %); jeden případ byl komplikací katetrizačního výkonu na koronárních tepnách (1,9 %). Všechny akutní spontánní případy měly nějaký počáteční příznak. K projevům disekce patřila bolest na hrudi ( $n = 31$ ; 59,6 %), neurodeficit (včetně bolestí končetin) či ztráta

vědomí (n= 11; 21 %), bolest v zádech (n= 7; 13,5 %), nauzea nebo zvracení (n= 4; 7,7 %), dušnost (n= 3; 5,8 %), palpitate (n= 2; 3,8 %), bolest hlavy (n= 1; 1,9 %) či vertigo (n= 1; 1,9 %); ve 13 případech (25 %) měli pacienti více než 1 příznak.

K předoperačním komplikacím **disekce** patřila nejčastěji aortální regurgitace (n= 26; 50 %); dále perikardiální výpotek (n= 18; 34,6 %), který vedl ve 13 případech (25 %) k tamponádě srdeční. Méně častými komplikacemi byly pleurální výpotek (n= 7; 13,5 %), šokový stav (n= 2; 3,8 %), mors in tabula (n= 2; 3,8 %), infarkt myokardu (n=1; 1,9 %), odtržení pravé koronární tepny (n= 1; 1,9 %). U pěti případů disekce (9,6 %) byla známa dilatace ascendentní aorty. Tři pacienti (5,8 %) byli po náhradě aortální chlopně bioprotézou v minulosti a dva pacienti (2,8 %) měli známou aortální stenózu. K častějším komorbiditám dále patřily fibrilace síní (n= 9; 17,3 %), chronické onemocnění ledvin (n= 9; 17,3 %), hypotyreóza (n= 8; 15,4 %), maligní nádorové onemocnění (n= 6; 11,5 %) a chronické onemocnění plic (n= 5; 9,6 %).

### **Morbidita pacientů v časném pooperačním období**

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

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

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

<sup>1</sup> věk a BMI jsou uvedeny v mediánech, s 1. a 3. kvantilem v závorkách

<sup>2</sup> skupina DiM nebyla pro nízký počet případů statisticky porovnávána s ostatními skupinami

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

## 7.2 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 %).

### **7.3 Mikroskopické nálezy**

Souhrn základních histologických nálezů ukazuje tab. 7, tj. zastoupení mediální degenerace a jejího stupně (včetně jejích složek), aterosklerózy a aortitidy/periaortitidy v jednotlivých skupinách a rovněž statistickou významnost nálezů.

Tab. 7 Přehled histologických nálezů a statistické významnosti (p) jejich rozdílů mezi skupinami AnT, AnM a DiT.

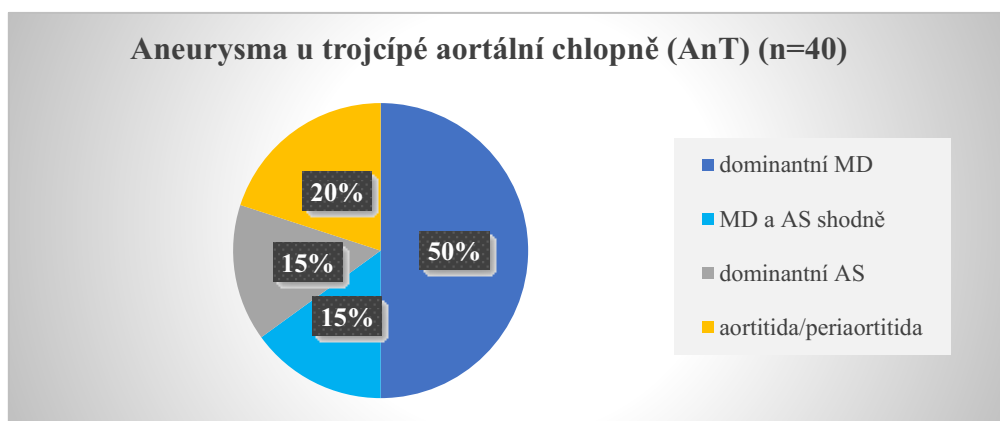
	Aneurysma (n=108)	AnT (n=40)	AnM (n=68)	Disekce (n=52)	DiT (n=48)	DiM <sup>1</sup> (n=4)	p
<b>Mediální degenerace</b>	101 (93,5)	33 (82,5)	68 (100)	52 (100)	48 (100)	4 (100)	<0,001
G1	33 (30,6)	2 (5)	31 (45,6)	4 (7,7)	4 (8,3)	0 (0)	
G2	51 (47,2)	16 (40)	35 (51,5)	21 (40,4)	18 (37,5)	3 (75)	
G3	17 (15,7)	15 (37,5)	2 (2,9)	27 (51,9)	26 (54,2)	1 (25)	
<b>MD významná (G2+ G3)</b>	68 (63)	31 (77,5)	37 (54,4)	48 (92,3)	44 (91,7)	4 (100)	<0,001
<b>MEMA-I</b>	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)	
<b>MEMA-T</b>	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)	
<b>EFF/L</b>	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)	
<b>EFT</b>	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)	
<b>EFD</b>	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)	
<b>SMCNL</b>	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)	
<b>LMC</b>	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)	
<b>SMCD</b>	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)	
<b>MF-I</b>	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)	
<b>MF-T</b>	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)	
<b>Ateroskleróza</b>	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)	
<b>AS významná (G2 + G3)</b>	22 (20,4)	13 (32,5)	9 (13,2)	12 (23,1)	11 (22,9)	1 (25)	n.s.
<b>Aortitída/periaortitída</b>	8 (7,4)	8 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001

<sup>1</sup> skupina DiM nebyla pro nízký počet případů statisticky porovnávána s ostatními skupinami

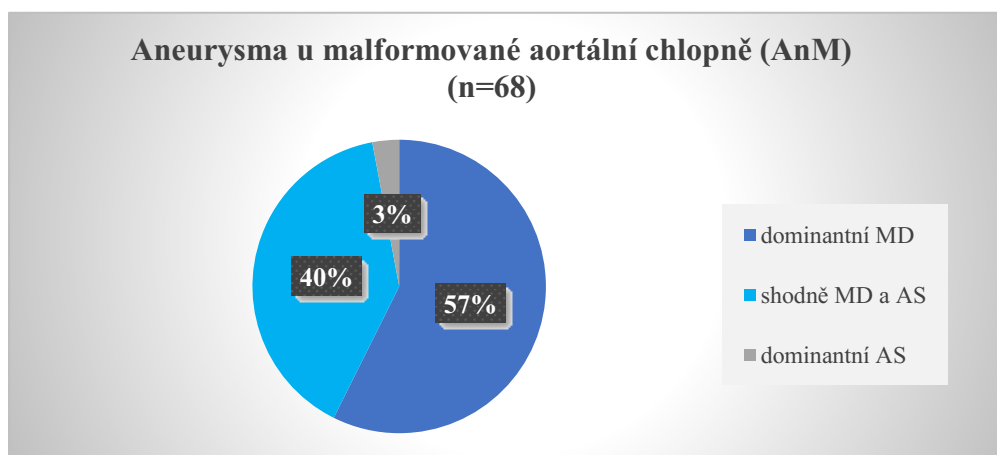
V případě zamítnutí nezávislosti (p <0,05) jsou žlutě zvýrazněny ty buňky tabulky, které nejvíce způsobují závislost (nejvíce se lišily při srovnání AnT, AnM a DiT).

(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)

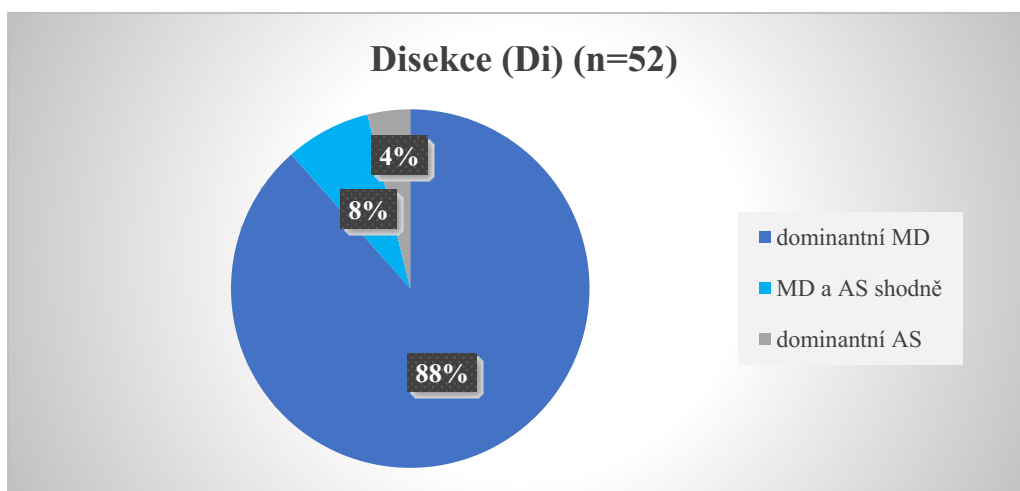
Žádný ze vzorků aort nevykazoval normální histologii. Nejčastějším nálezem ve všech skupinách byla **mediální degenerace (MD)**, méně častá pak ateroskleróza a nejméně častý byl nález aortitidy/periaortitidy, a to pouze ve skupině AnT. V grafech 1 až 3 je znázorněna četnost patologických nálezů v procentech. 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 disekcemi, 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.



Graf 1 Četnost patologických změn ve skupině AnT.



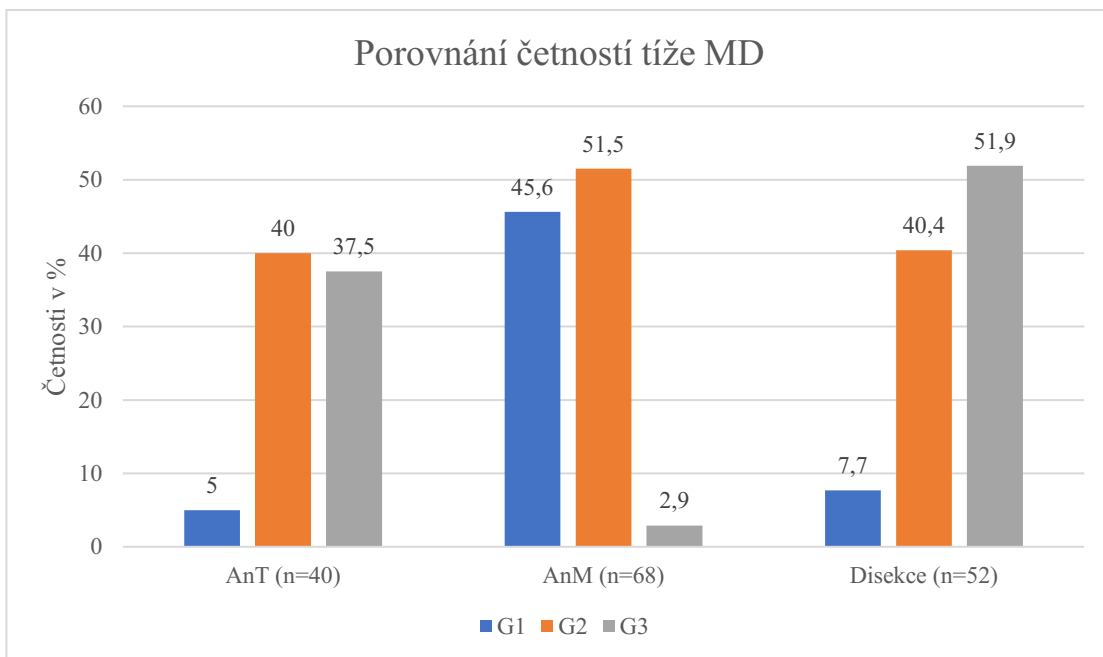
Graf 2 Četnost patologických změn ve skupině AnM.



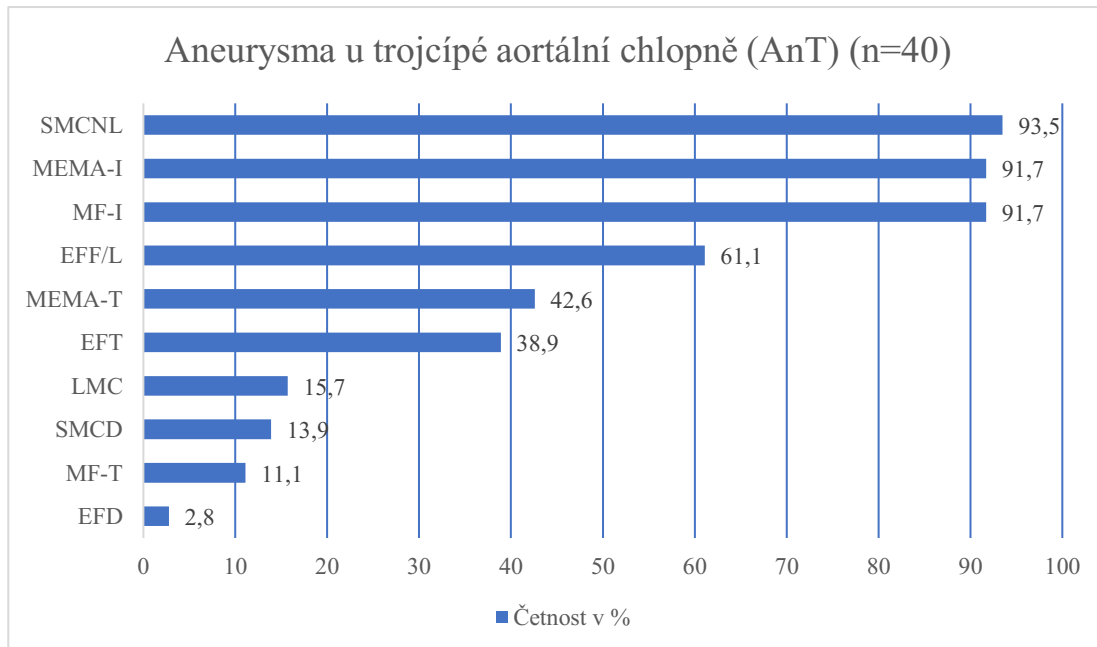
Graf 3 Četnost patologických změn u aortální disekce (souhrnně DiT a DiM).

### Mediální degenerace (MD) a její složky

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. Srovnání četností tíží MD (G1 – G3) ve skupinách ukazuje graf 4 (disekce je prezentována souhrnně). Četnost složek MD v procentech je ukázána v grafech 5 až 7 (disekce je uvedena v grafu 7 pro obě skupiny souhrnně). 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 stupně 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 ( $p$  pro jednotlivé složky viz tab. 7).

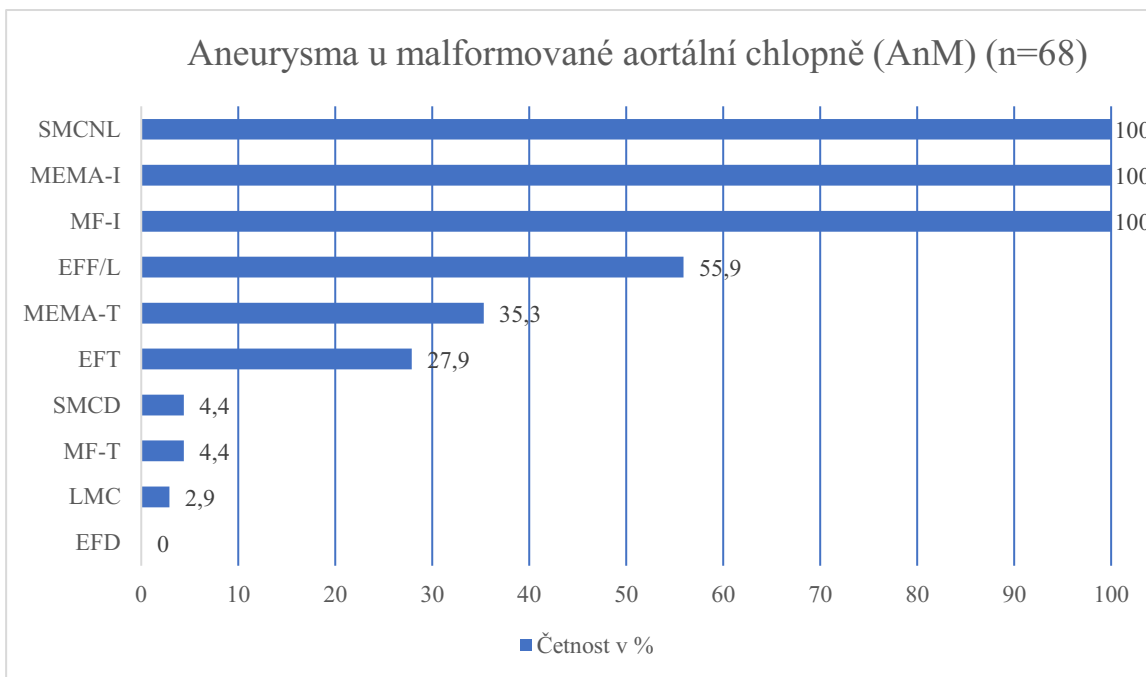


Graf 4 Porovnání četnosti tíže MD (G1 – G3) ve skupinách AnT, AnM a diskcí (souhrmně DiT a DiM).

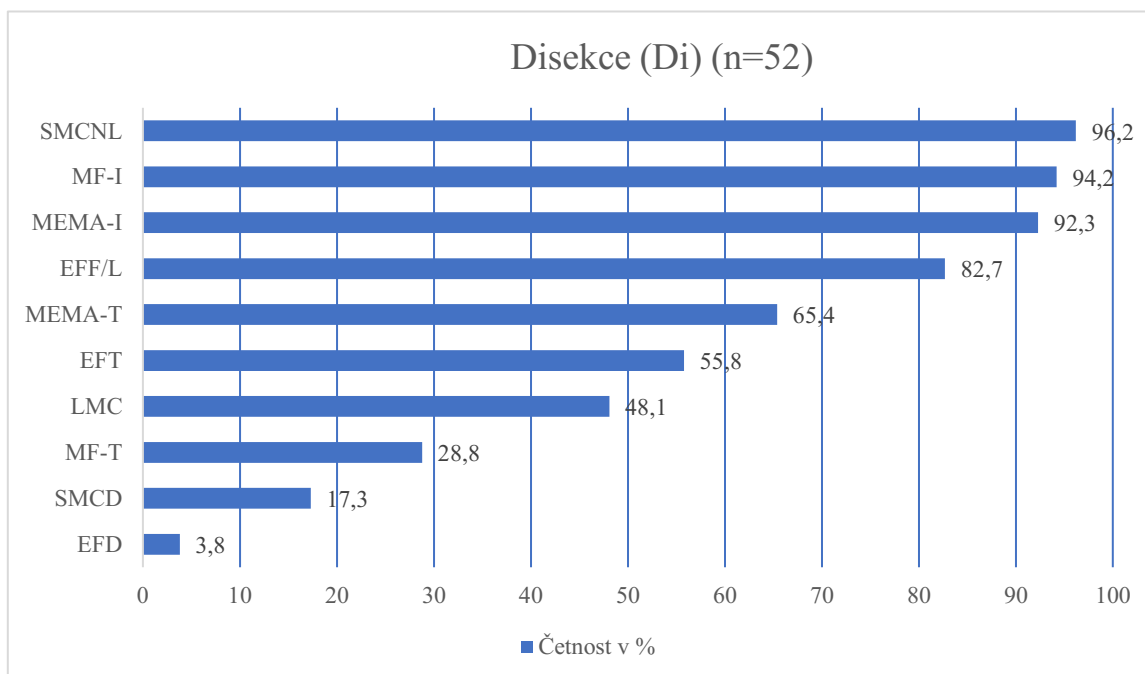


Graf 5 Četnosti složek MD v procentech u skupiny AnT.

(Seznam zkratk pro grafy 5 až 7: EFD – dezorganizace elastických vláken, EFF/L – fragmentace a/nebo ztráta elastických vláken, EFT – ztenčení elastických vláken, LMC – laminární mediální kolaps, MEMA-I – intramelární ukládání mukoidních substancí, MEMA-T – transmelární ukládání mukoidních substancí, MF-I – intramelární fibróza, MF-T – transmelární fibróza, SMCD – dezorganizace hladkosvalových buněk, SMCNL – ztráta jader hladkosvalových buněk)



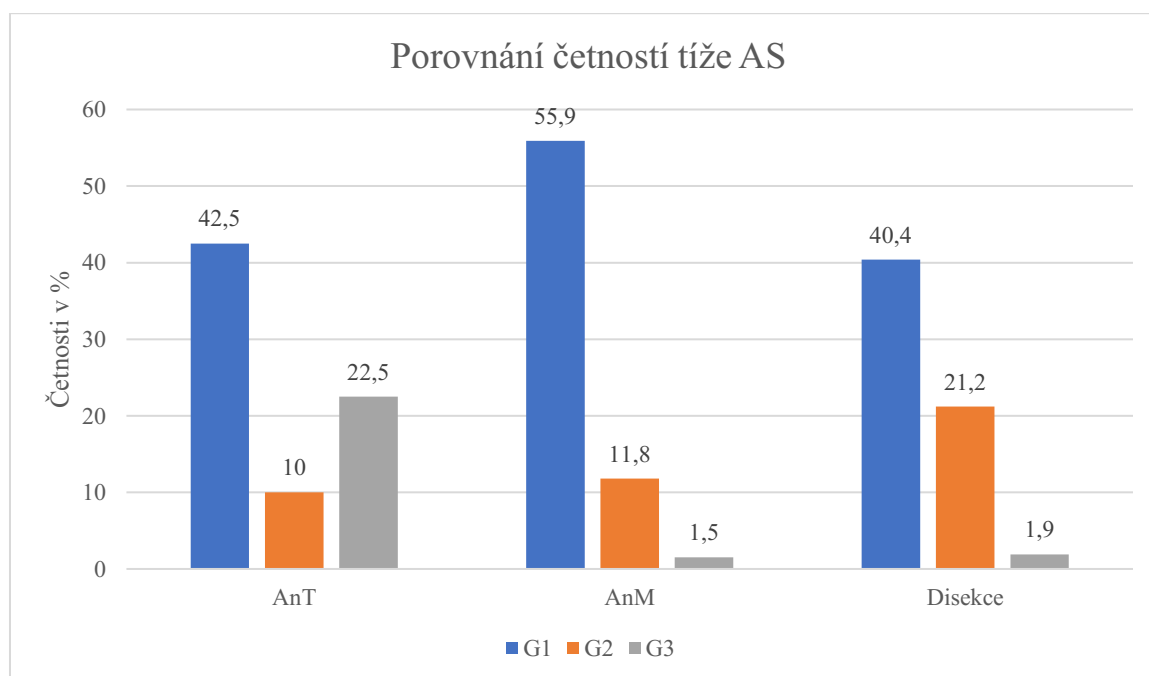
Graf 6 Četnosti složek MD u skupiny AnM.



Graf 7 Četnosti složek MD u aortální disekce (souhrnně DiT a DiM).

## Ateroskleróza (AS)

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 ( $p=0,016$ ).



Graf 8 Porovnání četností tíže AS ve skupinách AnT, AnM a disekcí (souhrnně DiT a DiM).

## Aortitida/periaortitida

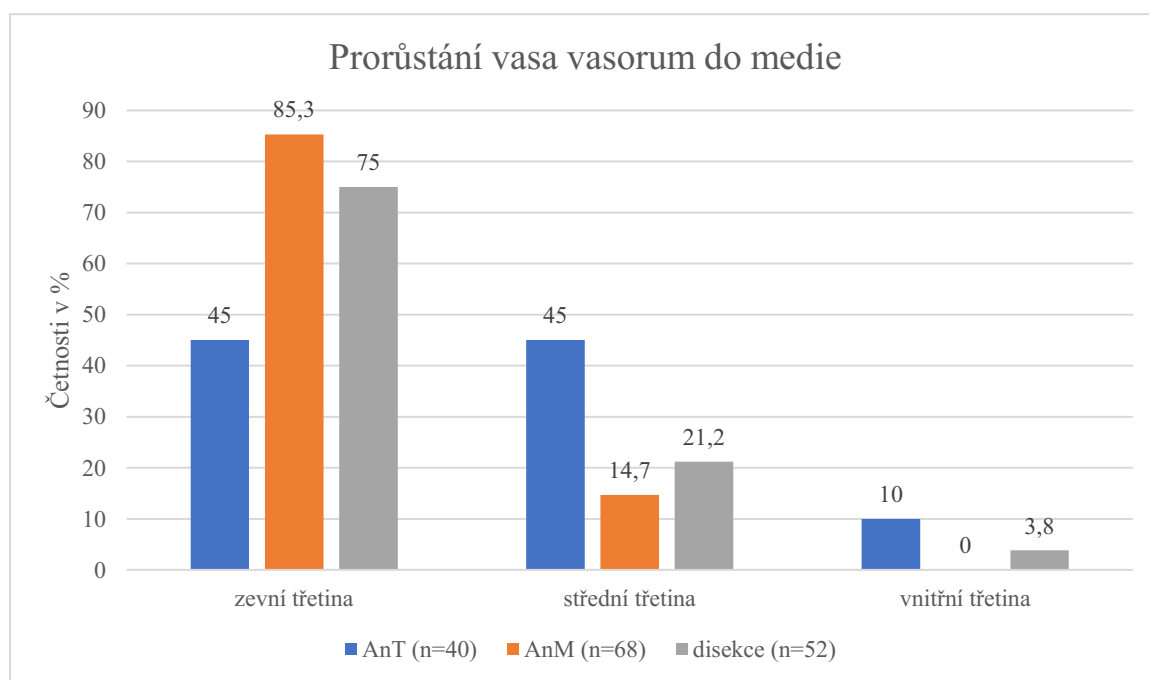
Aortitida/periaortitida se vyskytovala pouze u AnT ( $p < 0,001$ ); blíže byla klasifikovaná jako obrovskobuněčný typ ve 4 případech a lymfoplazmocelulární typ také ve 4 případech. V 7 případech (87,5 %) měly aortitidu ženy. Žádný z lymfoplazmocelulárního typu nesplňoval celková morfologická kritéria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



## Adventicie a vasa vasorum

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). Prorůstání do medie (četnost v %) je ukázáno v grafu 9. Nejdále vasa vasorum prorůstala u skupiny AnT (p=0,003), kde 22 případů (55 %) mělo patologické prorůstání cév do střední nebo vnitřní třetiny medie.



Graf 9 Prorůstání vasa vasorum do medie (četnosti v procentech).

## Aortální chlopeň

V 76 případech (47,5 %) byla spolu s aortou také resekována aortální chlopeň, 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. 8. 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. 8 Přehled histologických nálezů v aortální chlopní a statistické hodnocení ( $p$ ) jejich významnosti mezi skupinami AnT, AnM a DiT.

	AnT (n=15)	AnM (n=53)	DiT (n=6)	DiM <sup>1</sup> (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

<sup>1</sup> skupina DiM nebyla pro malý počet případů porovnáвана s ostatními skupinami

#### 7.4 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. 31. Byly porovnáваны četnosti výskytu těchto nálezů mezi jednotlivými aortálními kvadranty – přední stěna, konvexita, zadní stěna, konkavita.

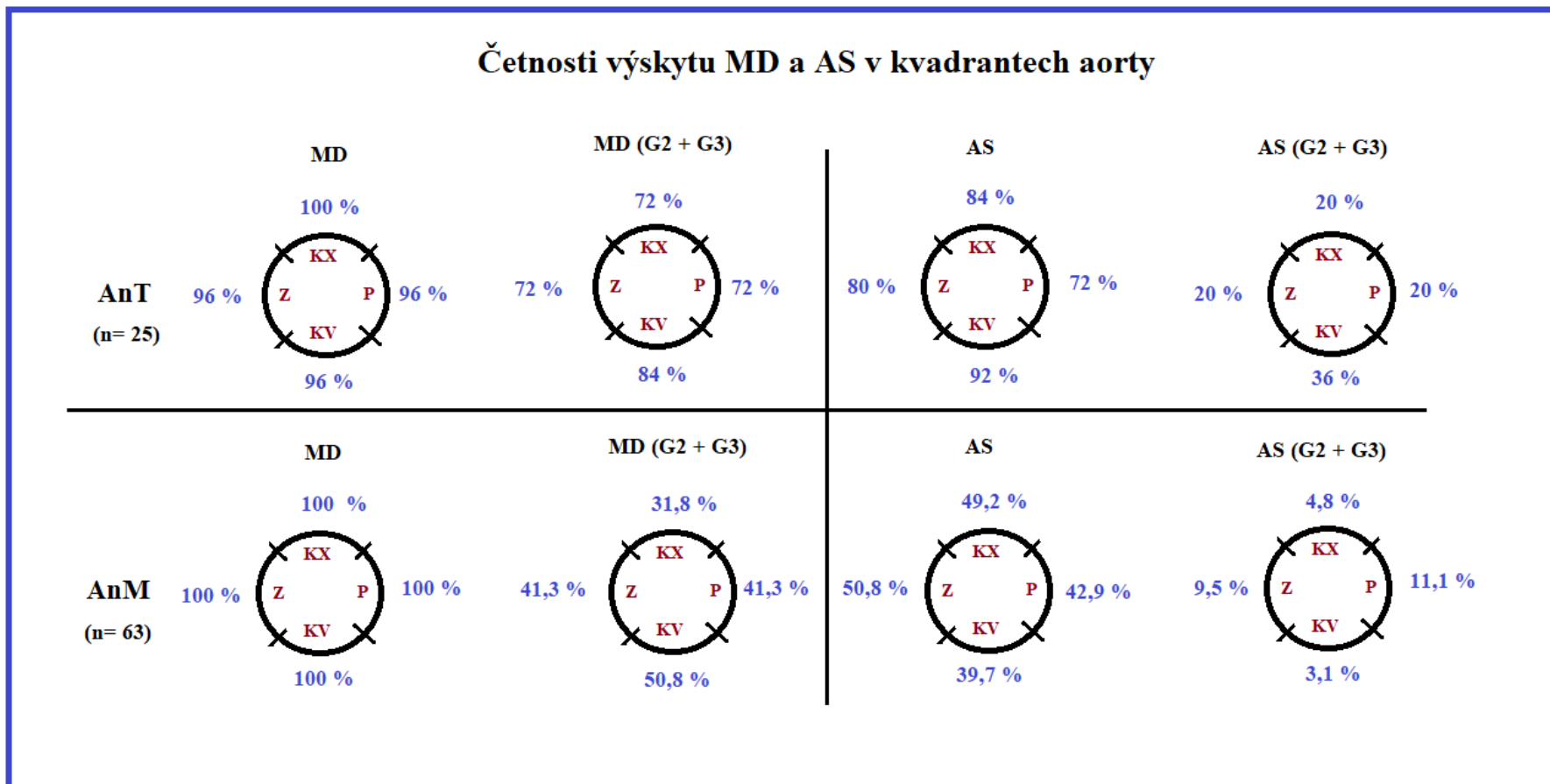
Ve skupině AnT byl statisticky významný rozdíl v četnosti AS změn (bez ohledu na stupeň) mezi přední stěnou a konkavitou, s vyšším výskytem na konkavitě ( $p = 0,025$ ); na konkavitě také dominovala významná AS (souhrn četností stupňů 2 a 3) ( $p = 0,046$ ). V MD nebyl zaznamenán statisticky významný 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.

### **Srovnání výskytu tíže MD a AS mezi kvadranty skupin AnT a AnM**

Pro úplnost byly taktéž porovnány výskyty tíže MD a AS jednotlivých kvadrantů mezi skupinami AnT a AnM, které prakticky kopírovaly srovnání četností nálezů při souhrnných nálezech bez rozdělení na kvadranty (viz výše), až na několik výjimek, kde nebyla pro četnosti tíže zamítnuta hypotéza nezávislosti. Na konvexitě se jednalo o SMCNL, MF-I a MF-T; na zadní stěně o MF-I, LMC, SMCD a významnou AS; na přední stěně EFF/L. Tíže těchto nálezů se tedy nelišily mezi skupinami AnT a AnM.

### Četnosti výskytu MD a AS v kvadrantech aorty



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).

## 7.5 Nálezky 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. 9.

Tab. 9 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

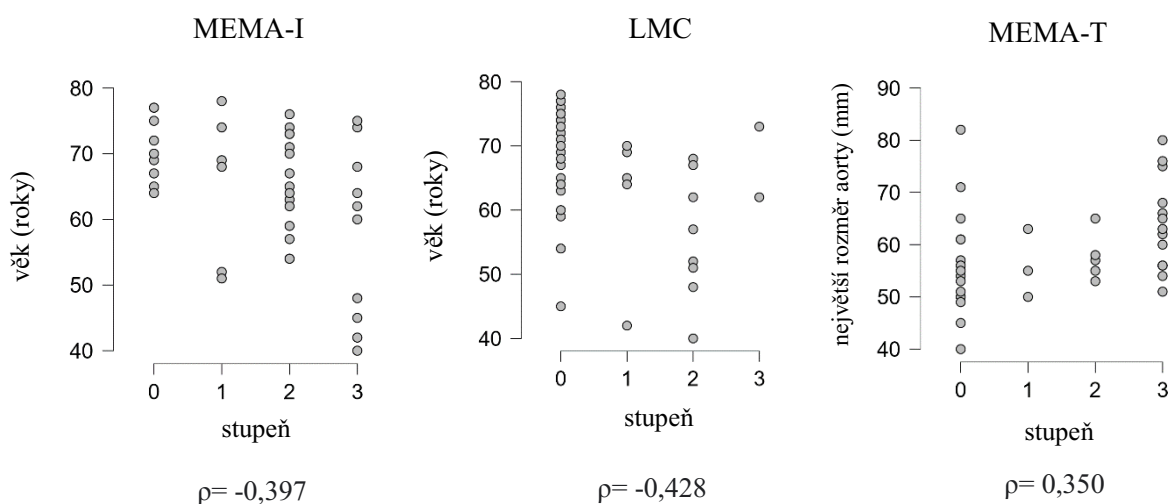
n = počet případů; \* p ≤ 0,05 bylo považováno za statisticky významný rozdíl; n.s. bez signifikantního rozdílu

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

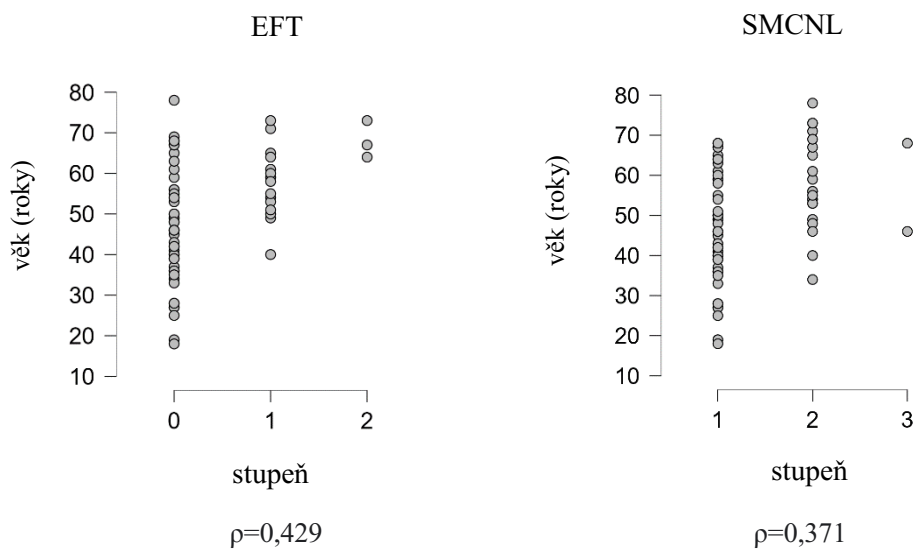
Statisticky významně se mezi skupinami AnT a AnM liší rozměry kořene, sinotubulární junkce i tubulární části aorty, s většími rozměry ve skupině AnT. Segmenty s největšími rozměry byly tubulární část a kořen. U AnT i AnM převažovala největší dilatace v oblasti tubulární části, pro AnT n= 26 (65 %), pro 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).

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

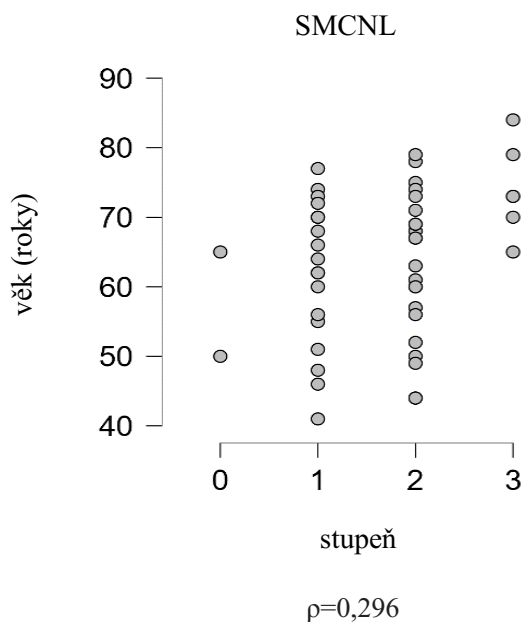
K vyjádření korelace byl využit Spearmanův koeficient. Korelován byl věk, BMI a největší rozměr aorty s tíží MD a jejích složek (pro nízkou četnost výskytu nebyly korelovány složky EFD, sMCD a MF-T) a AS ve skupinách AnT, AnM; u skupiny DiT byly korelovány věk a BMI s histologickými nálezy. Ve skupině 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 ( $p=0,027$ ); okolo hranice 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 ( $p=0,041$ ). Korelaci u statisticky významných vztahů znázorňují bodové grafy 10 až 12.



Graf 10 Korelační bodové diagramy ve skupině AnT u variabilních při  $p < 0,05$ , s uvedením korelačního koeficientu.



Graf 11 Korelační bodové diagramy ve skupině AnM u variabilních při  $p < 0,05$ , s uvedením korelačního koeficientu.



Graf 12 Korelační bodový diagram ve skupině DiT u variabilních při  $p < 0,05$ , s uvedením korelačního koeficientu.

## 7.7 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 chlopěň korelovány s ostatními. Pro nízkou četnost nebyly ve skupinách testovány EFD, SMCD a MF-T. Testována byla hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti.

Srovnávané proměnné pro **AnT** a příslušné p při zamítnutí nezávislosti ukazuje tab.10.

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 čtenější výskyt v G1 při největší dilataci v kořeni. LMC byl čtenější ve vyšších stupních při největší dilataci v kořeni.

Srovnávané proměnné pro **AnM** a příslušné p při zamítnutí nezávislosti ukazuje tab. 11.



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.

Tab. 10 Testování závislosti mezi histologickými nálezy v aortě s rozměry a nejvíce dilatovaným segmentem aorty ve skupině AnT.

	Anulus (mm)	Kořen (mm)	Sinotubulární junkce (mm)	Tubulární část (mm)	Největší rozměr (mm)	Nejvíce dilatovaný segment (kořen/ tubulární část)
Aortitida (ano/ne)	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,032</b>	n.s.	n.s.
AS (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,004</b>	<b>0,041</b>	<b>&lt;0,001</b>
AS významná (ano/ne)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,015</b>
MD (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,028</b>	n.s.
MD významná (ano/ne)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
MEMA-I (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,044</b>
MEMA-T (stupeň)	n.s.	<b>0,02</b>	<b>0,046</b>	n.s.	n.s.	n.s.
EFF/L (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,009</b>	n.s.
EFT (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,037</b>	<b>0,012</b>	n.s.
SMCNL (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,006</b>	<b>0,044</b>	<b>0,018</b>
LMC (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,045</b>
MF-I (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,012</b>	n.s.	<b>0,03</b>

(Seznam zkratk pro tabulky 10 a 11: EFF/L – fragmentace a/nebo ztráta elastických vláken, EFT – ztenčení elastických vláken, LMC – laminární mediální kolaps, MEMA-I – intralamelární ukládání mukoidních substancí, MEMA-T – translamelární ukládání mukoidních substancí, MF-I – intralamelární fibróza, SMCNL – ztráta jader hladkosvalových buněk)

Tab. 11 Testování závislosti mezi histologickými nálezy v aortě s rozměry a s nejvíce dilatovaným segmentem aorty a s nálezy na aortální chlopni ve skupině AnM.

	Anulus (mm)	Kořen (mm)	Sinotubulární junkce (mm)	Tubulární část (mm)	Největší rozměr (mm)	Největší segment (kořen/ tubulární část)	Myxoidní degenerace aortální chlopně (ano/ne)	Kalcifikace aortální chlopně (ano/ne)	Vada chlopně (insuficience/stenóza/ kombinovaná vada)	Stenóza (ano/ne)	Insuficience (ano/ne)
AS (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
AS významná (ano/ne)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
MD (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
MD významná (ano/ne)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
MEMA-I (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
MEMA-T (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<b>0,046</b>	<b>0,007</b>	n.s.
EFF/L (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EFT (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SMCNL (G0-3)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LMC (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
MF-I (stupeň)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

## 7.8 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.

## 8 Diskuse

K nemocem aorty se váže několik historických zajímavostí. První zmínky o nich pocházejí již ze starověkého Egypta; první řádný popis aneurysmat a jejich léčby (ligací) pak přinesl řecký lékař (především chirurg) Antyllus, působící v Římě ve 2. století po Kristu (v období éry Galena) (120). Vesalius jako první v roce 1555 diagnostikoval aneurysma břišní aorty. V roce 1955 zemřel kvůli ruptuře aterosklerotického aneurysmatu břišní aorty Albert Einstein ve věku 76 r. První případ aortální disekce popsal v roce 1760 britský lékař Frank Nicholls ve svém zápisu o pitvě krále Jiřího II., který zemřel ve věku 77 r. náhle ráno při vykonávání potřeby na toaletě. Z dnešního hlediska se dle zápisu jednalo o aortální disekci typu A komplikovanou hemoperikardem se srdeční tamponádou. Za zmínku jistě také stojí, že jeden z průkopníků a zakladatelů chirurgické léčby aortálních disekcí Michael Ellis DeBakey (1908 – 2008) sám ve věku 97 let prodělal aortální disekci typu A a přežil otevřenou kardiochirurgickou operaci (121). Na rupturu syfilitického aneurysmatu hrudní aorty zemřel ve věku 57 r. v roce 1953 tehdejší československý prezident Klement Gottwald po návratu z pohřbu Josefa Stalina v Moskvě.

V současné době patří chirurgická léčba aneurysmat a disekcí ascendentní aorty k vysoce specializovaným kardiochirurgickým výkonům prováděných v kardiochirurgických 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 trojčípou 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 (6). 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 chlopni) a disekcemi, přičemž nejtěžší degenerativní změny vykazovaly aorty s disekcí, nejllehčí pak dilatované aorty s vrozeně 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. Tento fenomén částečně vysvětluje studie od Yousef et al. (122), ve které autoři již použili nová doporučení a porovnávali mediální degeneraci mezi dilatovanými (sporadické případy) a nedilatovanými ascendentními aortami. Z kvalitativního hlediska se skupiny příliš nelišily. To, co je rozlišovalo, byla kvantita patologických nálezů, s vyšším výskytem u dilatovaných aort. Nálezy jistě reflektují i proces stárnutí aorty, která nemusí vždy dilátovat; během stárnutí dochází v aortální stěně k úbytku hladkosvalových buněk a elastických vláken a ke zmnožení kolagenu a mukoidních substancí. Dále dochází k rozvoji aterosklerotických změn, kde věk představuje zásadní neovlivnitelný rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy (5,97,123).

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. (91) z roku 2006 s rozborem 513 případů a od Nesi et al. (124) 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. (91) 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 zastižena 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 (3).

Práce od Nesi et al. (124) 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.

Práci, 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 (125), druhá pak nálezy ve 255 dilatovaných ascendentních aortách z roku 2019 (99). 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. (125) 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 v rozmezí 19 - 100 % (91,124,126–129), pravděpodobně také díky zahrnutí méně nápadných lézí jako jsou ztráta jader hladkosvalových buněk, intralamelární fibróza a intralamelární ukládání mukoidních substancí, které byly nejčtenějšími nálezy také v naší práci. Zastoupení nejčtenějších 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 (125) 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 úrovní 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.

Poškození 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 (130–132).

Občas jsme také zaznamenali přítomnost fibrózy či lehké chronické zánětlivé celulizace v adventicii, které však nedosahovaly charakteristik periaortitidy. Nejspíše jde jen o sekundární jevy doprovázející mediální degeneraci a aterosklerózu.

Jakým způsobem přispívá k disekcím ateroskleróza? Ateroskleróza jakéhokoliv stupně postihovala v souboru Leone et al. (125) 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 důležité 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 (125).

Za zmínku dále stojí práce od Osada et al. (133), kteří ve své studii také využili nová doporučení. Ti srovnávali pacienty s disekcí s vrozenými abnormalitami a bez nich. Skupina



s vrozenými abnormalitami zahrnovala 4 případy Marfanova syndromu a jeden případ dvojčipé aortální chlopně, ve druhé skupině pak bylo 45 případů bez vrozené abnormality. Autoři zaznamenali rozdíl v průběhu roviny disekce, kdy v první skupině mělo 80 % případů rovinu disekce ve střední třetině, na rozdíl od druhé skupiny, která vedla ve všech případech v zevní třetině medie. Ve skupině s kongenitální abnormalitou zjistili také těžší stupně extralamelární akumulace mukoidů. Studii je však třeba brát s rezervou, neboť počet případů v první skupině byl nízký a skupina byla nesourodá – mezi případy s Marfanovým syndromem byl začleněn i jeden s dvojčipou aortální chlopní.

Naše studie bohužel nedokáže odpovědět na otázku výskytu histopatologických změn v disekované aortě při vrozeně malformované chlopní, 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 trojčipé chlopní byly jako v jediné případy s chronickou aortitidou. Také ve druhé studii od Leone et al. (99) 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 ztluštění 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 jasné oddělených oblastech v rámci aortálních vzorků (101).

To, že je chronická aortitida provázena těžkým poškozením medie, potvrzuje studie od Amemiya et al. (134), kde autoři porovnávali mediální degeneraci u případů s aortitidou a bez aortitidy, a to dokonce s těžším nálezem změn, než způsobuje stárnutí a další příčiny degenerace.

Po nálezu chronické aortitidy by vždy měla následovat klinická korelace nálezů s cílem vyloučit systémové onemocnění, včetně Ig-G4 asociované choroby (105). U našich pacientů byl následně zjištěn jeden případ se zvýšenou hladinou Ig-G4, žádný z případů však nesplnil morfologická kritéria Ig-G4 choroby (4). Podobně jako v našem souboru i v souboru od Leone et al. (99) vedla aortitida k největší dilataci aorty a většina pacientů byly ženy.

V rámci degenerace medie u aneurysmat se překvapivě liší četnosti nálezů jejích složek uváděné v literatuře s naším souborem. Leone et al. (99) zaznamenali jako nejčastější změny fragmentaci nebo ztrátu elastických vláken (95,2 %), translamelární ukládání mukoidních substancí (91,7 %), intralamelární fibrózu (85,8 %), intralamelární ukládání mukoidních substancí (78,8 %), ztenčení elastických vláken (78,8 %), translamelární fibrózu (36 %) a laminární mediální kolaps (26,6 %); ztrátu jader hladkosvalových buněk a vzácnější nálezy jako dezorganizaci hladkosvalových buněk či elastických vláken nezmiňují vůbec. Překvapivý se jeví vysoký výskyt pokročilých a těžkých složek mediální degenerace jako fragmentace nebo ztráta elastických vláken a translamelární ukládání mukoidních substancí (nad 90 %) oproti našemu souboru, kde jsme zaznamenali výskyt translamelárních mukoidů ve 42,6 % a fragmentaci či ztrátu elastických vláken v 61,1 %. Naše nejčastější nálezy napříč aneurysmaty (s výskytem nad 90 %) – ukládání intralamelárních mukoidů, intralamelární fibrózu a ztrátu jader hladkosvalových buněk autoři výše zmiňované studie vůbec nehodnotili. Z našich nálezů lze usuzovat, že diskrétní změny, jako intralamelární nahromadění mukoidní nebo kolagenní extracelulární matrix a apoptóza hladkosvalových buněk, představují prvotní degenerativní změny (omezené na jednotlivé lamelární jednotky), které již mohou vést k dilataci aorty. Postupem času se změny zhoršují a přibývá těžších nálezů, s postižením přesahujícím jednotlivé lamelární jednotky, až dosáhnou takové tíže, která predisponuje k rozvoji akutního aortálního syndromu.

Leone et al. (99) ve svém souboru taktéž korelovali histologické nálezy s klinickými údaji, a to z pohledu histologických nálezů. Výsledky nebyly překvapivé a odpovídaly známým faktům o ateroskleróze. Pacienti s aterosklerózou byli starší, častěji s anamnézou systémové hypertenze, hypercholesterolemie a koronární nemoci srdce. Pacienti s aterosklerózou měli

také častěji současně aneurysma břišní aorty (20,8 %). Dále pacienti s nálezem mediální degenerace měli častěji dvojčípou aortální chlopeň; obdobně v naší práci pacienti s dvojčípou aortální chlopní měli největší zastoupení mediální degenerace.

Jedna menší studie od Butcovan et al. (135), kde autoři také použili nové doporučené postupy s cílem zjistit asociaci s možnými rizikovými faktory, zahrnovala 52 případů dilatovaných aort (39 hrudních aneurysmat a 13 břišních aneurysmat). Obdobně jako v naší práci, byla opět dominantním nálezem v hrudní aortě mediální degenerace; tyto pacienti byli častěji muži (80 %) než ženy, kouřilo 56 %, hypertenzi mělo 33 %, 13 % mělo dvojčípou aortální chlopeň. U aneurysmat břišní aorty byla jen ateroskleróza, a to těžkého stupně; tyto pacienti měli vyšší věk, byli častěji muži (69 %) a 54 % kouřilo. Případy s hrudním aneurysmatem s mediální degenerací byly dále rozděleny na skupinu s lehkou (n=3), středně těžkou (n=17) a těžkou (n=12) mediální degenerací, s cílem zjistit, které složky podmiňují danou tíži. U lehké autoři popisují výskyt úbytku hladkosvalových buněk, s lehkým zvýšením kolagenní složky, lehkým úbytkem elastické složky a intralamelárním nahromaděním mukoidů. U střední mediální degenerace se nálezy zhoršovaly v tíži a rozsahu, s větším podílem translamelárních mukoidů. U těžké degenerace autoři popisují extenzivní ztrátu hladkosvalových buněk, včetně laminárního mediálního kolapsu, těžké defekty elastických vláken a rozsáhlé akumulace mukoidů. Histologické nálezy jsou obdobné jako v našem souboru. Tíže mediální degenerace v jejich souboru korelovala s pokročilým věkem (nad 65 let) a s mužským pohlavím.

Pro malý počet prokázaných geneticky podmíněných případů jsme neporovnávali nálezy s nesyndromickými případy, na rozdíl od Waters et al. (136). Jejich cílem bylo porovnat nesyndromické případy (n=53), případy s Marfanovým syndromem (n=39), případy s Loeys-Dietzovým syndromem (n=23) a případy s dvojčípou aortální chlopní (n=31), a to za použití nových doporučených postupů. Případy s Marfanovým syndromem měly nejtěžší mediální degeneraci oproti ostatním skupinám a také více hromadění translamelárních mukoidů a fragmentaci nebo ztrátu elastických vláken. Fragmentace nebo ztráta elastických vláken byly také těžší u pacientů s Loeys-Dietzovým syndromem, oproti nesyndromické skupině a skupině s dvojčípou aortální chlopní. Ztráta hladkosvalových buněk byla naopak spíše projevem stárnutí než syndromů. To, že úbytek hladkosvalových buněk je jistě i projevem stárnutí, jsme zaznamenali i v našem souboru pozitivní korelací s věkem u aneurysmat s malformovanou chlopní a u disekcí. Dalším nálezem byla těžší mediální degenerace u nesyndromických aort ve srovnání s pacienty s dvojčípou aortální chlopní, což nás přivádí k dalšímu bodu diskuse.

Jedním z cílů naší studie bylo také **porovnat nálezy mezi pacienty s trojcípou a malformovanou aortální chlopní**. Z funkčního hlediska měli pacienti s malformovanou aortální chlopní častěji stenózu nebo kombinovanou vadu chlopně, včetně výskytu kalcifikací v chlopní, naopak pacienti s trojcípou aortální chlopní měli častěji regurgitaci s myxoidní degenerací chlopně. Také nutnost nahradit aortu spolu s aortální chlopní byla mnohem častější u malformovaných chlopní (77,9 % vs. 37,5 %). Nálezy tak odrážejí již dlouho známá fakta, že pacienti s malformovanou chlopní mají tuto mnohem náchylnější ke vzniku kalcifikované aortální stenózy, s příznaky o 10 až 15 let časněji (137), a také, že existuje intimní vztah mezi malformovanou chlopní a ascendentní aortou, která dilatuje až u 88 % těchto pacientů (31). Dilatovaná ascendentní aorta při malformované chlopní byla také nejčastějším typem vzorků v našem souboru vůbec.

Na rozdíl od trojcípé chlopně byly u aneurysmat při malformované chlopní histologické nálezy spíše degenerativního charakteru (mediální degenerace); dominantní ateroskleróza tvořila jen 3 %, oproti 15 % u trojcípé aortální chlopně (starší pacienti). Aortitida se u malformovaných chlopní nevyskytla vůbec. Tíže celkové mediální degenerace a jejích složek byla celkově nižší u malformovaných chlopní. Zastoupení složek mediální degenerace bylo u nejčetnějších složek prakticky shodné jako u trojcípých chlopní. Proč je degenerace medie u pacientů s malformovanou chlopní lehčího charakteru si lze vysvětlit několika faktory. Naši pacienti s malformovanou chlopní byli v průměru o 17 let mladší než ti s trojcípou, přičemž alespoň u některých složek jsme prokázali na pozitivní korelaci s věkem. Také největší naměřený rozměr aorty byl o 6,5 mm menší než u trojcípých chlopní, přičemž jsme u nich zaznamenali těžší stupně u řady složek degenerace medie, včetně celkové mediální degenerace. U malformovaných chlopní jsme neprokázali souvislost mezi tíží mediální degenerace a naměřenými rozměry aorty, pravděpodobně z důvodu časně resekce, vzhledem k věku i rozměru aorty. Rozměry aorty u malformované chlopně měly navíc i menší variabilitu, tj. méně se lišily mezi jednotlivými pacienty. Z histologického hlediska je resekce dilatované aorty optimální, pokud nálezy ještě nedosahují takové tíže jako u pacientů s již rozvinutou disekcí. Žádná aorta však neměla normální histologickou stavbu. K obdobným závěrům, že pacienti s dvojcípou aortální chlopní mají lehčí mediální degeneraci oproti chlopní trojcípé, dospěly i studie před vydáním nových doporučených postupů (91,138–140), i již výše zmíněná studie od Waters et al. (136) s použitím nových doporučených postupů.

Otázkou zůstává, zda je nutné provádět resekci při kritériích (rozměrech aorty) daných evropskými doporučeními pro léčbu nemocí aorty (6). Zjednodušeně, pro dvojcípou chlopně je

rozhodující rozměr 45 mm, pro trojcípou 55 mm. Jistě je nutné zvážit risk a benefit kardiochirurgické operace a případných komplikací z ní vyplývajících, na druhou stranu dvojcípá aortální chlopeč je silným rizikovým faktorem pro rozvoj aortální disekce (až 8krát vyšší riziko u dvojcípe než u trojcípe chlopeč), která má sama o sobě vysokou mortalitu a morbiditu. Vzniká-li u nich disekce častěji i u menších rozměrů aorty však není úplně zřejmé. Asi polovina pacientů s dvojcípou chlopečí prodělá během života chirurgický zákrok kvůli aortopatii (116). Bohužel zatím nebyly objeveny dostatečně vhodné klinicky využitelné markery predikující rozvoj aortopatie, včetně disekce.

Z funkčního hlediska byla u malformovaných chlopečí v našem souboru zjištěna souvislost mezi přítomností insuficience či stenózy chlopečí s přítomností extralamelárního ukládání mukoidních substancí, jedné z nejtěžších složek degenerace medie; při insuficienci byl zaznamenán vyšší výskyt těžších nálezů, naopak u stenózy nižší. Nález implikuje, že na dilataci ascendentní aorty se kromě hemodynamického faktoru podílí i faktor genetický, neboť stenóza vede k tvorbě krevního proudu narážejícího na aortální stěnu, s předpokladem rozvoje těžších degenerativních změn. K podobnému závěru dospěli i Roberts et al. (141), srovnávající tíži ztráty elastických vláken na základě funkčního stavu chlopečí. Jejich nálezem bylo, že pacienti s malformovanou aortální chlopečí mají v případě insuficience těžší fragmentaci elastických vláken oproti stenóze.

Na otázku role hemodynamického faktoru při rozvoji bikuspidní aortopatie se pokusili odpovědět ve svých dvou pracích Grewal et al. (142,143). V obou z nich histologicky (pomocí nových doporučených postupů) a imunohistochemicky (s průkazem hladkosvalových markerů) porovnávali oblast ascendentní aorty vystavenou krevnímu proudu a protilehlou stěnu u pacientů s dvojcípou (n=36) a trojcípou chlopečí (n=17). Oblast vystavenou jetu hledali pomocí MRI. Zjistili, že ve střední a zevní třetině medie a v adventicii není u obou skupin rozdíl mezi oblastí vystavenou krevnímu proudu a protilehlou stěnou. Rozdíl zaznamenali na intimě a ve vnitřní třetině medie. Intima byla v místě dopadu krevního jetu zesílená, v medii docházelo k úbytku exprese hladkosvalového aktinu, avšak bez současné ztráty jader hladkosvalových buněk; elastická složka medie byla bez poškození. Zjistili však vyšší výskyt hladkosvalových buněk v intimě v oblasti jetu. Fenomén si autoři vysvětlují jako fenotypické přepnutí hladkosvalových buněk na nekontraktilní fenotyp vlivem krevního jetu, s následnou migrací do oblasti intimy, kde buňky začnou produkovat extracelulární matrix. Tuto teorii částečně podporují i naše nálezy, neboť většina intimálních plátů měla fibrózní charakter, většinou bez výrazně ateromové složky a bez těžšího poškození medie.

Podobnou studii provedli také Girdaukas et al. (144), kteří vyšetřovali stěnu ascendentní aorty vystavenou největšímu stresu způsobenému proudem krve při stenóze dvojcípé aortální chlopně (n=48). Na rozdíl od předchozích autorů vytvořili součet sedmi histologických kritérií a ten porovnávali s kontrolní částí stěny, která nebyla vystavena jetu. Histologické skóre bylo vyšší ve stěně vystavené jetu, podporující tak vliv hemodynamického faktoru v rozvoji aneurysmatu u malformovaných chlopní. Lze předpokládat, že na rozvoji aortopatie se tak podílí jak faktor hemodynamický, tak i genetický.

**Ad 2.** Jsou nám známy pouze další tři studie (118,140,145), 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 chlopní. Diskrétní rozdíly byly také u mediální degenerace, a to v případě aneurysmat s malformovanou aortální chlopní. U aneurysmat při trojcípé aortální chlopní 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 chlopní 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. (118) 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 tenascinu 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. (140) 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. (145) porovnávali konvexitu a konkavitu u 72 pacientů (z nich pouze 4 měli dvojcípou aortální chlopeň 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 z předešlých studií (91,99,124,125) 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. (136). Úbytek elastické složky medie je spojen také se stárnutím aorty (5).

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

U aneurysmat s trojcípou chlopní 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. (146) autoři došli k obdobným závěrům, když korelovali histologické nálezy v ascendentní aortě (především tíži fragmentace elastických vláken) u pacientů s trojcípou aortální chlopní 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 jejich složkách, v celkové degeneraci se tyto lokality nelišily.

## **8.1 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 chlopní. 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.



## 9 Závěry práce

Disertační práce poukazuje na důležitost histologického vyšetření resekátů 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 konfirmací. 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 resekce 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 jejich histopatologických změn, které dříve bylo díky nejednotnému přístupu i značně rozdílné.

## **9.1 Osobní přínos doktoranda**

V rámci disertační práce jsem prováděl makroskopický popis vzorků aort a aortální chlopně, jejich přikrojení, hodnocení ve světelném mikroskopu v základním i speciálním barvení. Připravil jsem hodnotící schéma, které využívám při rutinním odečtu aortálních vzorků. Vyhodnotil jsem asi 5300 histologických skel. Za spolupráce s kardiologickou klinikou, jmenovitě s MUDr. Mikitou Karalkem, jsem z dokumentace pacientů dohledával základní klinická data pro potřeby této práce a hodnotil jsem je statisticky.

Také jsem vytvořil dostatečně velký soubor vzorků ascendentních aort a aortálních chlopní, které zůstávají archivovány na našem ústavu v podobě parafinových bločků a mohou být v budoucnu využity k dalšímu studiu, např. imunohistochemickému, případně i molekulárně genetickému.

Různé histopatologické nálezy jsem také převedl do elektronické podoby v podobě řady scanů a fotografií, které poslouží k výukovým a publikačním účelům.

## 10 Literatura

1. **Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cherry KJ, et al.** Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*. 1982;92(6):1103–8.
2. **Clouse WD, Hallett JW, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Iii LJM.** Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA*. 1998;280(22):1926–9.
3. **Erdheim J.** Medionecrosis aortae idiopathica cystica. *Virchows Arch Path Anat*. 1930;276(1):187–229.
4. **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.
5. **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.
6. **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.
7. **Loukas M, Bilinsky E, Bilinsky s, Blaak C, Tubbs RS, Anderson RH.** The anatomy of the aortic root. *Clin Anat*. 2014;27(5):748–56.
8. **Murillo H, Lane MJ, Punn R, Fleischmann D, Restrepo CS.** Imaging of the aorta: embryology and anatomy. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2012;33(3):169–90.
9. **Radomír Č.** Anatomie 3: Třetí, upravené a doplněné vydání. Grada Publishing a.s., 2016; 834 s. ISBN 978-80-247-5636-3.
10. Normal Values. 2022 [Online]. Dostupné z URL: <https://e-echocardiography.com/page/page.php?UID=1867001>
11. **Vriz O, Driussi C, Bettio M, Ferrara F, D'Andrea A, Bossone E.** Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1224–9.

12. **Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V.** Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(16):1725–39.
13. **Erbel R, Eggebrecht H.** Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart.* 2006;92(1):137–42.
14. **Biaggi P, Matthews F, Braun J, Rousson V, Kaufmann PA, Jenni R.** Gender, age, and body surface area are the major determinants of ascending aorta dimensions in subjects with apparently normal echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(6):720–5.
15. **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.
16. **Pham MHC, Ballegaard C, de Kneegt MC, Sigvardsen PE, Sørgaard MH, Fuchs A, et al.** Normal values of aortic dimensions assessed by multidetector computed tomography in the Copenhagen General Population study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(8):939–48.
17. **Kumar V, Abbas AK, Aster JC.** Robbins Basic Pathology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2017. 955 s. ISBN 978-0-323-39414-7.
18. **Isselbacher EM.** Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation.* 2005;111(6):816–28.
19. **Šteiner I.** Kardiopatologie: pro patology i kardiology. Galén, 2010. 124 s. ISBN 978-80-7262-672-4.
20. **Olsson C, Thelin s, Ståhle E, Ekbohm A, Granath F.** Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation.* 2006;114(24):2611–8.
21. **Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA.** Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin.* 1999;17(4):615–35.
22. **Melo RGE, Duarte GS, Lopes A, Alves M, Caldeira D, Fernandes RFE, et al.** Incidence and prevalence of thoracic aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;34(1):1-16.
23. **Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA.** Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2012;56(2):565–71.

24. **Prakash SK, Pedroza C, Khalil YA, Milewicz DM.** Diabetes and reduced risk for thoracic aortic aneurysms and dissections: a nationwide case-control study. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(2):jah3-e000323.
25. Epidemiology, risk factors, pathogenesis, and natural history of thoracic aortic aneurysm - UpToDate. 2020 [Online]. Dostupné z URL: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/epidemiology-risk-factors-pathogenesis-and-natural-history-of-thoracic-aortic-aneurysm?search=epidemiology,%20risk%20factors,%20pathogenesis%20thoracic%20aortic&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/epidemiology-risk-factors-pathogenesis-and-natural-history-of-thoracic-aortic-aneurysm?search=epidemiology,%20risk%20factors,%20pathogenesis%20thoracic%20aortic&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
26. **Patel HJ, Deeb GM.** Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment. *Circulation.* 2008;118(2):188–95.
27. **Fletcher AJ, Syed MBJ, Aitman TJ, Newby DE, Walker NL.** Inherited thoracic aortic disease. *Circulation.* 2020;141(19):1570–87.
28. **Coady MA, Davies RR, Roberts M, Goldstein LJ, Rogalski MJ, Rizzo JA, et al.** Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg.* 1999;134(4):361–7.
29. **Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA, et al.** Familial thoracic aortic aneurysms and dissections – incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1400–5.
30. **Bhandari R, Kanthi Y.** The genetics of aortic aneurysms. *American College of Cardiology.* 2018 [Online]. Dostupné z URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/02/12/52/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2farticles%2f2018%2f05%2f02%2f12%2f52%2fthe-genetics-of-aortic-aneurysms>
31. **Wang J, Deng W, Lv Q, Li Y, Liu T, Xie M.** Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *Front Physiol.* 2021;12:615175.
32. **Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM, et al.** Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation.* 2013;127(20):2031–7.
33. **Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al.** The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 2000;283(7):897–903.

34. **Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al.** Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation*. 2018;137(17):1846–60.
35. **Patel AY, Eagle KA, Vaishnava P.** Acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3(4):368–74.
36. **Wundram M, Falk V, Eulert-Grehn JJ, Herbst H, Thureau J, Leidel BA, et al.** Incidence of acute type A aortic dissection in emergency departments. *Sci Rep*. 2020;10(1):7434.
37. **Ohki M.** Thoracic saccular aortic aneurysm presenting with recurrent laryngeal nerve palsy prior to aneurysm rupture: a prodrome of thoracic aneurysm rupture? *Case Rep Otolaryngol*. 2012;2012:367873.
38. Clinical manifestations and diagnosis of thoracic aortic aneurysm - UpToDate. 2020 [Online]. Dostupné z URL: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-thoracic-aortic-aneurysm?sectionName=Definition%20of%20TAA&search=epidemiology,%20risk%20of%20actors,%20pathogenesis%20thoracic%20aortic&topicRef=88937&anchor=H1058418009&source=see\\_link#H1058418009](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-thoracic-aortic-aneurysm?sectionName=Definition%20of%20TAA&search=epidemiology,%20risk%20of%20actors,%20pathogenesis%20thoracic%20aortic&topicRef=88937&anchor=H1058418009&source=see_link#H1058418009)
39. **Dominik J.** *Kardiochirurgie*. Grada Avicenum; 1998. 214 s. ISBN 80-7169-669-2
40. **Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey Jr DE, et al.** 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *Circulation*. 2010;121(13):e266–369.
41. **Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al.** 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–91.
42. **Van Bogerijen GHW, Tolenaar JL, Grassi V, Lomazzi C, Segreti S, Rampoldi V, et al.** Biomarkers in TAA—The Holy Grail. *Prog Cardiovas Dis*. 2013;56(1):109–15.
43. **McConaghy JR, Oza R.** Outpatient diagnosis of acute chest pain in adults. *AFP*. 2013;87(3):177–82.
44. **Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS.** Medical therapy of thoracic aortic aneurysms. *Circulation*. 2011;124(13):1469–76.
45. **Braverman AC.** Medical management of thoracic aortic aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3 suppl):S2-6.

46. **Vojáček J, Žáček P, Dominik J, et al.** Aortální nedomykavost. Grada Publishing a.s.; 2016. 266 s. ISBN 978-80-247-5685-1.
47. **Czerny M, Schmidli J, Adler S, van den Berg JC, Bertoglio L, Carrel T, et al.** Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(1):133–62.
48. **Dominik J, Žáček P.** Chirurgie srdečních chlopní: (...nejen pro kardiochirurgy) ve 200 vyobrazeních. Grada Publishing a.s.; 2009. 368 s. ISBN 978-80-247-2712-7.
49. **Treasure T, Takkenberg JJM, Golesworthy T, Rega F, Petrou M, Rosendahl U, et al.** Personalised external aortic root support (PEARS) in Marfan syndrome: analysis of 1-9 year outcomes by intention-to-treat in a cohort of the first 30 consecutive patients to receive a novel tissue and valve-conserving procedure, compared with the published results of aortic root replacement. *Heart.* 2014;100(12):969–75.
50. **Izgi C, Newsome S, Alpendurada F, Nyktari E, Boutsikou M, Pepper J, et al.** External aortic root support to prevent aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(10):1095–105.
51. **Wolinsky H, Glagov S.** A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res.* 1967;20(1):99–111.
52. **O’Connell MK, Murthy S, Phan S, Xu C, Buchanan J, Spilker R, et al.** The three-dimensional micro- and nanostructure of the aortic medial lamellar unit measured using 3D confocal & electron microscopy imaging. *Matrix Biol.* 2008;27(3):171–81.
53. **Martin-Blazquez A, Heredero A, Aldamiz-Echevarria G, Martin-Lorenzo M, Alvarez-Llamas G.** Non-syndromic thoracic aortic aneurysm: cellular and molecular insights. *J Pathol.* 2021;254(3):229–38.
54. **Karimi A, Milewicz DM.** Structure of the elastin-contractile units in the thoracic aorta and how genes that cause thoracic aortic aneurysms and dissections disrupt this structure. *Can J Cardiol.* 2016;32(1):26–34.
55. **Mulligan-Kehoe MJ.** The vasa vasorum in diseased and nondiseased arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(2):H295-305.
56. **Mills S.** Histology for Pathologists. Wolters Kluwer Health; 2019. 3493 s. ISBN 978-1-49-639894-9.

57. **Billaud M, Donnenberg VS, Ellis BW, Meyer EM, Donnenberg AD, Hill JC, et al.** Classification and functional characterization of vasa vasorum-associated perivascular progenitor cells in human aorta. *Stem Cell Rep.* 2017;9(1):292–303.
58. **Stone JR, Basso C, Baandrup UT, Bruneval P, Butany J, Gallagher PJ, et al.** Recommendations for processing cardiovascular surgical pathology specimens: a consensus statement from the Standards and Definitions Committee of the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(1):2–16.
59. **Romaniello F, Mazzaglia D, Pellegrino A, Grego S, Fiorito R, Ferlosio A, et al.** Aortopathy in Marfan syndrome: an update. *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(5):261–6.
60. **Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B.** Marfan syndrome and related disorders: 25 years of gene discovery. *Hum Mutat.* 2016;37(6):524–31.
61. **Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al.** The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476–85.
62. **Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al.** A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005;37(3):275–81.
63. **El-Hamamsy I, Yacoub MH.** Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(12):771–86.
64. **MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrerio PA, Guerrerio AL, et al.** Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med.* 2014;16(8):576–87.
65. **Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH.** Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med.* 2000;342(10):673–80.
66. **Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Lindor NM, Cherry KJ, Noel AA, et al.** The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg.* 2005;42(1):98–106.
67. **Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ.** Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998;77(1):31–7.
68. **Caglayan AO, Dundar M.** Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissections. *Eur J Cardiothorac surg.* 2009;35(6):931–40.



69. **Beyens A, Albuissou J, Boel A, Al-Essa M, Al-Manea W, Bonnet D, et al.** Arterial tortuosity syndrome: 40 new families and literature review. *Genet Med.* 2018;20(10):1236–45.
70. **Morris SA.** Arterial tortuosity in genetic arteriopathies. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(6):587–93.
71. **Yadav S, Rawal G.** Shprintzen-Goldberg syndrome: a rare disorder. *Pan Afr Med J.* 2016;23:227.
72. **Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, et al.** Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet.* 2009;84(5):617–27.
73. **Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al.** Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet.* 2007;39(12):1488–93.
74. **Zhu L, Vranckx R, Khau Van Kien P, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, et al.** Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* 2006;38(3):343–9.
75. **Pannu H, Fadulu VT, Chang J, Lafont A, Hasham SN, Sparks E, et al.** Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation.* 2005;112(4):513–20.
76. **Ladich E, Yahagi K, Romero ME, Virmani R.** Vascular diseases: aortitis, aortic aneurysms, and vascular calcification. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25(5):432–41.
77. **Forough R, Lea H, Starcher B, Allaire E, Clowes M, Hasenstab D, et al.** Metalloproteinase blockade by local overexpression of TIMP-1 increases elastin accumulation in rat carotid artery intima. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(5):803–7.
78. **Allaire E, Hasenstab D, Kenagy RD, Starcher B, Clowes MM, Clowes AW.** Prevention of aneurysm development and rupture by local overexpression of plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation.* 1998;98(3):249–55.
79. **Tingting T, Wenjing F, Qian Z, Hengquan W, Simin Z, Zhisheng J, et al.** The TGF- $\beta$  pathway plays a key role in aortic aneurysms. *Clin Chim Acta.* 2020;501:222–8.
80. **Hara H, Takeda N, Fujiwara T, Yagi H, Maemura S, Kanaya T, et al.** Activation of TGF- $\beta$  signaling in an aortic aneurysm in a patient with Loeys-Dietz syndrome caused by a novel loss-of-function variant of TGFBR1. *Hum Genome Var.* 2019;6(1):1–4.

81. **Takeda N, Hara H, Fujiwara T, Kanaya T, Maemura S, Komuro I.** TGF- $\beta$  signaling-related genes and thoracic aortic aneurysms and dissections. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):2125.
82. **Lindsay ME, Dietz HC.** Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. *Nature.* 2011;473(7347):308–16.
83. **Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al.** Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(3):407–11.
84. **Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, Holm T, Van Erp C, Loch D, et al.** Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation.* 2009;120(6):526–32.
85. **Suzuki T, Trimarchi S, Sawaki D, Grassi V, Costa E, Rampoldi V, et al.** Circulating transforming growth factor-beta levels in acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7):775.
86. **Franken R, den Hartog AW, de Waard V, Engele L, Radonic T, Lutter R, et al.** Circulating transforming growth factor- $\beta$  as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2441–6.
87. **Suzuki T, Bossone E, Sawaki D, Jánosi RA, Erbel R, Eagle K, et al.** Biomarkers of aortic diseases. *Am Heart J.* 2013;165(1):15–25.
88. **Capatina O. C, Dogaroiu C, Hostiuc S, Dragoteanu C, Curca G.** Sudden death due to aortic coarctation. *Acta Cardiol Sin.* 2011;27:120–3.
89. **Chowdhury UK, Mishra AK, Ray R, Kalaivani M, Reddy SM, Venugopal P.** Histopathologic changes in ascending aorta and risk factors related to histopathologic conditions and aortic dilatation in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(1):69–77, 77.e1-11.
90. **Kim KM, Cambria RP, Isselbacher EM, Baker JN, LaMuraglia GM, Stone JR, et al.** Contemporary surgical approaches and outcomes in adults with Kommerell diverticulum. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(4):1347–54.
91. **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.
92. **Bigi MAB, Aslani A, Mehrpour M.** Effect of chronic cocaine abuse on the elastic properties of aorta. *Echocardiography.* 2008;25(3):308–11.
93. **Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF, Benowitz NL, Waters DD.** Acute aortic dissection related to crack cocaine. *Circulation.* 2002;105(13):1592–5.

94. **Jain D, Dietz HC, Oswald GL, Maleszewski JJ, Halushka MK.** Causes and histopathology of ascending aortic disease in children and young adults. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(1):15–25.
95. **Hatzaras I, Tranquilli M, Coady M, Barrett PM, Bible J, Elefteriades JA.** Weight lifting and aortic dissection: more evidence for a connection. *Cardiology.* 2007;107(2):103–6.
96. **Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, McDougall J, Zehr KJ, Schaff HV, et al.** Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(1):309–14.
97. **Sawabe M.** Vascular aging: from molecular mechanism to clinical significance. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10 suppl 1:S213-220.
98. **Fritze O, Romero B, Schleicher M, Jacob MP, Oh DY, Starcher B, et al.** Age-related changes in the elastic tissue of the human aorta. *J Vasc Res.* 2012;49(1):77–86.
99. **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.
100. **Minelli S, Minelli P, Montinari MR.** Reflections on atherosclerosis: lesson from the past and future research directions. *J Multidiscip Healthc.* 2020;13:621–33.
101. **Miller DV, Revelo MP.** *Diagnostic Pathology: Cardiovascular.* Elsevier Health Sciences; 2018. 552 s. ISBN: 978-0-323-59560-5.
102. **Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S.** Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res.* 2016;118(4):535–46.
103. **Cheung C, Bernardo AS, Trotter MWB, Pedersen RA, Sinha S.** Generation of human vascular smooth muscle subtypes provides insight into embryological origin-dependent disease susceptibility. *Nat Biotechnol.* 2012;30(2):165–73.
104. **McMahon JN, Davies JD, Scott DJ, Tennant WG, Powell JE, Hughes AO, et al.** The microscopic features of inflammatory abdominal aortic aneurysms: discriminant analysis. *Histopathology.* 1990;16(6):557–64.
105. **Laco J, Steiner I, Holubec T, Dominik J, Holubcova Z, Vojacek J.** Isolated thoracic aortitis: clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(6):352–60.
106. **Young-Wook K.** Infected aneurysm: current management. *Ann Vasc Dis.* 2010;3(1):7–15.

107. **Paulo N, Cascarejo J, Vouga L.** Syphilitic aneurysm of the ascending aorta. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(2):223–5.
108. **Yassine NM, Shahram JT, Body SC.** Pathogenic mechanisms of bicuspid aortic valve aortopathy. *Front in Physiol.* 2017;8:687.
109. **Martin PS, Kloesel B, Norris RA, Lindsay M, Milan D, Body SC.** Embryonic development of the bicuspid aortic valve. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2015;2(4):248–72.
110. **Brtko M, Vojáček J, Tuna M, Telekes P.** Bikuspidální aortální chlopeč – etiopatogeneze a přirozený vývoj. *Vnitr Lek.* 2011;57(2):176–82.
111. **Piler P, Fila P.** Aneurizma hrudní aorty. *Kardiol Rev Int Med.* 2008;10(1):18-25.
112. **Ahmad F, Cheshire N, Hamady M.** Acute aortic syndrome: pathology and therapeutic strategies. *Postgrad Med J.* 2006;82(967):305–12.
113. **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.
114. **Messner B, Bernhard D.** Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: Where do we stand? *J Mol Cell Cardiol.* 2019;133:76–85.
115. **Sievers HH, Schmidtke C.** A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac and Cardiovasc Surg.* 2007;133(5):1226–33.
116. **Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al.** Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA.* 2011;306(10):1104–12.
117. **Verma S, Siu SC.** Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1920-9.
118. **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.
119. **Slostad BD, Witt CM, O’Leary PW, Maleszewski JJ, Scott CG, Dearani JA, et al.** Unicuspid aortic valve. *Circulation.* 2019;140(22):1853–5.
120. **Livesay JJ, Messner GN, Vaughn WK.** Milestones in treatment of aortic aneurysm. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(2):130–4.
121. **Criado FJ.** Aortic Dissection. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(6):694–700.
122. **Yousef S, Matsumoto N, Dabe I, Mori M, Landry AB, Lee SR, et al.** Quantitative not qualitative histology differentiates aneurysmal from nondilated ascending aortas and reveals a net gain of medial components. *Sci Rep.* 2021;11(1):13185.

123. **Schlatmann TJM, Becker AE.** Histologic changes in the normal aging aorta: Implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol.* 1977;39(1):13–20.
124. **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.
125. **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.
126. **Nakashima Y, Kurozumi T, Sueishi K, Tanaka K.** Dissecting aneurysm: a clinicopathologic and histopathologic study of 111 autopsied cases. *Hum Pathol.* 1990;21(3):291–6.
127. **Larson EW, Edwards WD.** Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol.* 1984;53(6):849–55.
128. **Schlatmann TJ, Becker AE.** Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes. *Am J Cardiol.* 1977;39(1):21–6.
129. **Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE.** Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation.* 1978;57(5):1022–5.
130. **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.
131. **Angouras DC, Sokolis DP.** Mechanical impairment of the aortic media caused by vasa vasorum dysfunction: a potential key element in the pathogenesis of aortic dissection in hypertensive patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(2):395.
132. **Angouras D, Sokolis DP, Dosios T, Kostomitsopoulos N, Boudoulas H, Skalkeas G, et al.** Effect of impaired vasa vasorum flow on the structure and mechanics of the thoracic aorta: implications for the pathogenesis of aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(4):468–73.
133. **Osada H, Kyogoku M, Matsuo T, Kanemitsu N.** Histopathological evaluation of aortic dissection: a comparison of congenital versus acquired aortic wall weakness. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(2):277–83.
134. **Amemiya K, Ishibashi-Ueda H, Mousseaux E, Achouh P, Ochiai M, Bruneval P.** Comparison of the damage to aorta wall in aortitis versus noninflammatory degenerative aortic diseases. *Cardiovasc Pathol.* 2021;52:107329.

135. **Butcovan D, Mocanu V, Haliga RE, Ioan BG, Danciu M, Tinica G.** Sub-classification of non-inflammatory and inflammatory surgical aortic aneurysms and the association of histological characteristics with potential risk factors. *Exp Ther Med.* 2019;18(4):3046–52.
136. **Waters KM, Rooper LM, Guajardo A, Halushka MK.** Histopathologic differences partially distinguish syndromic aortic diseases. *Cardiovasc Pathol.* 2017;30:6–11.
137. **Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al.** Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16006.
138. **Heng E, Stone JR, Kim JB, Lee H, MacGillivray TE, Sundt TM.** Comparative histology of aortic dilatation associated with bileaflet versus trileaflet aortic valves. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(6):2095–101.
139. **Matthias Bechtel JF, Noack F, Sayk F, Erasmi AW, Bartels C, Sievers HH.** Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. *J Heart Valve Dis.* 2003;12(1):54–9.
140. **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.
141. **Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, Filardo G, Hebler RF, Henry AC, et al.** Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in adults having aortic valve replacement for aortic stenosis versus for pure aortic regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm. *Circulation.* 2011;123(8):896–903.
142. **Grewal N, Girdauskas E, DeRuiter M, Goumans MJ, Poelmann RE, Klautz RJM, et al.** The role of hemodynamics in bicuspid aortopathy: a histopathologic study. *Cardiovasc Pathol.* 2019;41:29–37.
143. **Grewal N, Girdauskas E, C. DeRuiter M, Goumans MJ, Lindeman JH, Disha K, et al.** The effects of hemodynamics on the inner layers of the aortic wall in patients with a bicuspid aortic valve. *Integr Mol Med.* 2017 [Online]. Dostupné z URL: <http://www.oatext.com/the-effects-of-hemodynamics-on-the-inner-layers-of-the-aortic-wall-in-patients-with-a-bicuspid-aortic-valve.php>
144. **Girdauskas E, Rouman M, Disha K, Scholle T, Fey B, Theis B, et al.** Correlation between systolic transvalvular flow and proximal aortic wall changes in bicuspid aortic valve stenosis. *Eur J of Cardiothorac Surg.* 2014;46(2):234–9.

145. **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.
146. **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.

## 11 Seznam popisků tabulek, grafů a obrazové dokumentace

### Tabulky

Tab. 1 Normální průměry aortálních segmentů vztažené na pohlaví a zobrazovací modalitu. Převzato a upraveno od Goldfinger et al. (12) a Pham et al. (16). – s. 14

Tab. 2 Genetické příčiny mediální degenerace. Převzato a upraveno od Ladich et al. (76) a Halushka et al. (5). – s. 42

Tab. 3 Typy aortitid/periaortitid dle složení zánětlivého infiltrátu. Převzato a upraveno od Stone et al. (4). – s. 49

Tab. 4 Protokol pro hodnocení histopatologických nálezů ve vzorcích aorty. – s. 71

Tab. 5 Stanovení stupně jednotlivých složek MD a celkové MD na základě kombinace jejich tíže a rozsahu. Upraveno a převzato od Halushka et al. (5). – s. 73

Tab. 6 Základní charakteristiky skupin a statistická významnost (p) rozdílů mezi skupinami AnT, AnM a DiT. – s. 80

Tab. 7 Přehled histologických nálezů a statistické významnosti (p) jejich rozdílů mezi skupinami AnT, AnM a DiT. – s. 82

Tab. 8 Přehled histologických nálezů v aortální chlopni a statistické hodnocení (p) jejich významnosti mezi skupinami AnT, AnM a DiT. – s. 89

Tab. 9 Výsledky zobrazovacích vyšetření a statistické významnosti (p) jejich rozdílů mezi skupinami AnT a AnM. – s. 92

Tab. 10 Testování závislosti mezi histologickými nálezy v aortě s rozměry a nejvíce dilatovaným segmentem aorty ve skupině AnT. – s. 96

Tab. 11 Testování závislosti mezi histologickými nálezy v aortě s rozměry a s nejvíce dilatovaným segmentem aorty a s nálezy na aortální chlopni ve skupině AnM. – s. 97



## **Grafy**

Graf 1 Četnost patologických změn ve skupině AnT. – s. 83

Graf 2 Četnost patologických změn ve skupině AnM. – s. 83

Graf 3 Četnost patologických změn u aortální disekce (souhrnně DiT a DiM). – s. 84

Graf 4 Porovnání četnosti tíže MD (G1 – G3) ve skupinách AnT, AnM a disekcí (souhrnně DiT a DiM). – s. 85

Graf 5 Četnosti složek MD v procentech u skupiny AnT. – s. 85

Graf 6 Četnosti složek MD u skupiny AnM. – s. 86

Graf 7 Četnosti složek MD u aortální disekce (souhrnně DiT a DiM). – s. 86

Graf 8 Porovnání četností tíže AS ve skupinách AnT, AnM a disekcí (souhrnně DiT a DiM). – s. 87

Graf 9 Prorůstání vasa vasorum do medie (četnosti v procentech). – s. 88

Graf 10 Korelační bodové diagramy ve skupině AnT u variabilních při  $p < 0,05$  s uvedením korelačního koeficientu. – s. 93

Graf 11 Korelační bodové diagramy ve skupině AnM u variabilních při  $p < 0,05$  s uvedením korelačního koeficientu. – s. 94

Graf 12 Korelační bodový diagram ve skupině DiT u variabilních při  $p < 0,05$  s uvedením korelačního koeficientu. – s. 94

## Obrázky

Obr. 1 Segmenty aorty. Převzato a upraveno od Štásek et al. (15). – s. 13

Obr. 2 Schéma měřených průměrů segmentů ascendentní aorty (1 – aortální anulus, 2 – Valsalvovy sinusy/kořen aorty, 3 – sinotubulární junkce, 4 – tubulární část). Převzato a upraveno od Goldfinger et al. (12). – s. 14

Obr. 3 Schéma porovnávací morfologický vzhled aneurysmatu (sakulárního a fusiformního), nepravého aneurysmatu a disekce. Převzato a upraveno od Kumar et al. (17). – s. 16

Obr. 4 Klasifikace aortální disekce – nahoře DeBakeyho, dole Stanfordská. Převzato od Kumar et al. (17). – s. 17

Obr. 5 (A) Akutní aortální disekce typu A dle Stanfordské klasifikace, s příčným entry v oblasti ascendentní aorty. – s. 18

Obr. 6 Mikroskopické porovnání akutní, subakutní a chronické aortální disekce. U akutní disekce (A) dochází k rozštěpení medie a vytvoření nepravého lumen, které je vyplněno čerstvým hematmem (HE, 50x). U subakutní disekce (B) do hematomu/trombu v nepravém lumen prorůstá granulační tkáň a začíná se tvořit vazivo (HE, 40x). U chronické disekce (C) je typickým nálezem silná vazivová neointima (šipka) (barvení van Gieson-elastika, 40x). Hvězdička u všech obrázků označuje nepravé lumen. – s. 19

Obr. 7 Echokardiografické zobrazení dilatované ascendentní aorty (šipky). Zdroj: PACS – JiveX (elektronická databáze snímků FNHK). – s. 24

Obr. 8 CT zobrazení dilatace ascendentní aorty – (A) ve frontální rovině, (B) v sagitální rovině, (C) 3D rekonstrukce. Zdroj: PACS – JiveX (elektronická databáze snímků FNHK). – s. 24

Obr. 9 CT zobrazení akutní aortální disekce typu A. Vlající vnitřní část stěny aorty (šipky) rozdělující aortu na pravé a nepravé lumen. (A) Frontální rovina, (B) transverzální rovina. Zdroj: PACS – JiveX (elektronická databáze snímků FNHK). – s. 26

Obr. 10 Suprakoronární náhrada ascendentní aorty cévní protézou u pacientů s akutní aortální disekcí typu A – pitevní nálezy. (A) Pohled na na protézu in situ, (B) po otevření aorty. – s. 29

Obr. 11 Schéma lamelární jednotky a jejích základních složek. – s. 32

Obr. 12 Detail normální lamelární jednotky medie (A: HE; B: vG-e, oba 200x). – s. 32

Obr. 13 Nahromadění mukoidních substancí v medii. (A, B) MEMA-I – nahromadění mukoidních substancí je omezeno na jednotlivé lamelární jednotky (A: HE; B: alciánová modř, obě 150x). (C, D) MEMA-T – depozita mukoidních substancí překračují několik lamelárních jednotek (C: HE, 40x; D: alciánová modř, 90x). – s. 34

Obr. 14 Poruchy elastické složky medie. (A, B) Defekty a ztráta elastických vláken (EFF/L) v podobě mapovitých defektů (A: vG-e, 40x; B: vG-e, 100x). Ztenčení elastických vláken (EFT) (C: vG-e, 200x). Dezorganizace elastických vláken (EFD) (D: vG-e, 200x). – s. 35

Obr. 15 Poruchy hladkosvalových buněk medie. (A) Ztráta jader hladkosvalových buněk (SMCNL) okrsková (HE, 100x). (B) Dezorganizace hladkosvalových buněk (SMCD) (HE, 100x). (C) Ztráta jader hladkosvalových buněk (SMCNL) pruhovitá (HE, 200x). (D) Laminární mediální kolaps (LMC), označený hvězdičkou (vG-e, 110x). – s. 36

Obr. 16 Imunohistochemický průkaz ztráty hladkosvalových buněk (SMCNL): (A) okrskový, (B) pruhovitý (oba SMA, 150x). – s. 36

Obr. 17 Poruchy kolagenní složky medie. (A) Intramelární fibróza medie (MF-I) s doprovodným ztenčením elastických vláken (vG-e, 200x). (B) Translamelární fibróza medie (MF-T) (vG-e, 100x). – s. 37

Obr. 18 Zjednodušené schéma TGF-beta signalizace řídící expresi matrixových metaloproteináz a tím proteolýzu ECM. Převzato a upraveno od El-Hamamsy et al. (63). – s. 44

Obr. 19 Aterosklerotické pláty v hrudní aortě s dystrofickými kalcifikacemi (A: makroskopicky; B: HE 30x). – s. 48

Obr. 20 (A) Makroskopický vzhled aortální stěny postižené chronickou aortitidou (stěna je ztlustělá, intima je bělavá, s vráskami a lipoidními proužky). (B, C) Mikroskopický obraz chronické aortitidy – obrovskobuněčný typ (B: HE, 40x; C: HE, 100x). (D) součástí obrazu bývají těžké defekty elastických vláken (vG-e, 40x). – s. 50

Obr. 21 Schéma embryonálních základů aorty (CNC – buňky neurální lišty, PAM – paraxiální mezoderm, SHF – druhé srdeční pole). Převzato od Yassine et al. (108). – s. 56

Obr. 22 Kalcifikovaná aortální stenóza postihující (A) trojcípou aortální chlopuň a vrozeně malformovanou – (B) dvojcípou a (C) jednocípou. (D) Mikroskopicky je možné kromě kalcifikací zastihnout i chronickou zánětlivou celulizaci a neovaskularizaci (HE, 50x). – s. 59

Obr. 23 Myxoidní degenerace chlopně – cíp je ztlustělý, vyplněný kyselými mukopolysacharidy ve formě světlých depozit (A: HE, 5x, B: HE, 120x). – s. 60

Obr. 24 Schéma klasifikace BAV podle počtu rafe. Převzato a upraveno od Sievers et al. (115). – s. 62

Obr. 25 Základní fenotypy dilatace ascendentní aorty. Převzato a upraveno od Verma et al. (117). – s. 63

Obr. 26 (A) Prstenec dilatované ascendentní aorty s označením konvexity a proximálního okraje stehem (šipka). (B) Rozstřížený prstenec aorty, obdobně značený (šipka). – s. 68

Obr. 27 Schéma příkrojení rozstříženého prstence označeného stehem. – s. 69

Obr. 28 Schéma hodnocení tíže a rozsahu složek mediální degenerace. – s. 72

Obr. 29 (A) Lehký fokální defekt elastické složky medie (šipka) – stupeň 1 (vG-e, 20x). (B) Těžké extenzivní defekty elastické složky medie – stupeň 3 (vG-e, 10x). – s. 72

Obr. 30 (A) Hypertrofie stěny tepny vasa vasorum (HE, 50x). (B) Pronikání vasa vasorum do medie (HE, 5x). – s. 75

Obr. 31 Výskyt mediální degenerace (MD) a aterosklerózy (AS) v jednotlivých kvadrantech ascendentní aorty (KV – konkavita, KX – konvexita, P – přední stěna, Z – zadní stěna). – s. 91

## 12 Poděkování

*Podpořeno projektem BBMRI-CZ LM2018125.*

Rád bych poděkoval všem, kteří mi byli oporou při tvoření této práce.

Velké díky patří mému školiteli, prof. I. Šteinerovi, díky jehož trpělivosti a otcovskému a lidskému přístupu jsem byl schopen práci uskutečnit.

Také bych chtěl poděkovat lékařům Kardiochirurgické kliniky FN a LF HK, jmenovitě prof. J. Vojáčkovi za možnost uskutečnit tuto studii a MUDr. M. Karalkovi za dlouhodobou spolupráci. Práce by nemohla vzniknout bez spolupráce se všemi kardiochirurgy, kteří mi označovali vzorky aort.

Dále bych chtěl poděkovat všem lékařům a laborantkám Fingerlandova ústavu patologie v čele s naším přednostou prof. A. Ryškou za možnost vědecké činnosti na našem pracovišti. Jmenovitě z kolegů bych pak chtěl poděkovat členům kávového kroužku a brhlíka, tj. Jiřímu, Monice, oběma Hankám a Kateřině, za dodávání pozitivního myšlení, vtipů, nadhled a podporu v těžkých chvílích.

Díky také patří RNDr. Čermákové, se kterou jsem vyhodnocoval statistická data.

Největší dík pak patří mé přítelkyni Klárce Těthalové, která se mnou musela vydržet nekonečné večery psaní této práce. Děkuji ti za tvou trpělivost, ohleduplnost a hlavně lásku, kterou mi přinášíš.

Práci bych chtěl uzavřít dvěma citáty mých nejoblíbenějších knižních autorů, vystihujícími moji životní cestu.

*„All that is gold does not glitter, not all who wonder are lost, the old that is strong does not wither, deep roots are not reached by the frost.“ J.R.R. Tolkien*

*„Člověk by měl vědět o všem něco a o něčem všechno.“ Karel Čapek*