

Αιτιολογία και φυσική ιστορία ΑΚΑ

ΧΡΗΣΤΟΣ ΜΠΑΚΟΓΙΑΝΝΗΣ

ΕΠ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Εισαγωγικά στοιχεία (1)

- ▶ Το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) είναι μια σχετικά συχνή και δυνητικά απειλητική για την ζωή νόσος με επιπολασμό που κυμαίνεται από 4.1% έως 11.5% στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς
- ▶ Η πλέον τρομακτική και θορυβώδης επιπλοκή του ΑΚΑ είναι η ρήξη, που συχνά οδηγεί και στον θάνατο του ασθενούς.
- ▶ Ενώ και τα μικρά ανευρύσματα μπορεί να οδηγηθούν σε ρήξη, μεγαλύτερο κίνδυνο έχουν τα μεγαλύτερα και γι' αυτό τον λόγο η πρώιμη και έγκαιρη διάγνωση μέσω screening και η κατάλληλη εκτίμηση και προσδιορισμός ποιων από τα ανευρύσματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για ρήξη, αποτελούν τα κλειδιά για την διαχείριση και την έρευνα πάνω στα ΑΚΑ.

Εισαγωγικά στοιχεία (2)

- ▶ Η τρέχουσα γνώση αναφέρει ότι η εκλεκτική αποκατάσταση του ΑΚΑ έχει καλύτερα αποτελέσματα από την επείγουσα.
- ▶ Έτσι, προγράμματα screening για το ΑΚΑ έχουν προταθεί και εφαρμοστεί σε χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και η Σουηδία.
- ▶ Οι τρέχουσες οδηγίες συστήνουν εκλεκτική αποκατάσταση του ΑΚΑ με διάμετρο πάνω από 5.5 cm, ενώ σε ομάδες υψηλού κινδύνου (γυναίκες, καπνιστές, ασθενής με αρτηριακή υπέρταση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) μπορεί να ωφεληθούν και από ένα κατώφλι παρέμβασης στα 5 cm.

Αιτιολογία-Παθογένεση ΑΚΑ (1)

- ▶ Η δημιουργία ενός ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) είναι στις περισσότερες περιπτώσεις μια εκφυλιστική διεργασία. Έρευνες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με ΑΚΑ υπάρχουν διαταραχές στην περιεκτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος στις δομικές πρωτεΐνες ελαστίνη και κολλαγόνο.
- ▶ Στα πλαίσια αυτής της διαπίστωσης, κάποιες έρευνες έχουν δείξει αυξημένη πρωτεολυτική δραστηριότητα στο αρτηριακό τοίχωμα ασθενών με ΑΚΑ.
- ▶ Έχουν προταθεί, επίσης, ως παθογενετικοί μηχανισμοί η μείωση των *vasa vasorum* στο αρτηριακό τοίχωμα και ανοσολογικές θεωρίες.
- ▶ Έχει παρατηρηθεί, ακόμη, οικογενής επίπτωση και πάνω σε αυτή την παρατήρηση προτάθηκε γονιδιακός μηχανισμός κληρονομησης.

Αιτιολογία-Παθογένεση ΑΚΑ (2)

Τα ΑΚΑ είναι εκφυλιστικά στο 90% των περιστατικών. Στο υπόλοιπο ποσοστό είναι απότοκα:

- ▶ φλεγμονής
- ▶ κυστικής νέκρωσης του μέσου χιτώνα
- ▶ αρτηρίτιδας
- ▶ τραύματος
- ▶ νόσου συνδετικού ιστού (σύνδρομο Marfan)
- ▶ αναστομωτικά ψευδοανευρύσματα επί εδάφους προηγηθείσας αρτηριακής επέμβασης

Αιτιολογία-Παθογένεση ΑΚΑ (3)

Πιο συγκεκριμένα, 4 αλληλοσχετιζόμενοι μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί στην αναδόμηση της αορτής στην δημιουργία του ΑΚΑ:

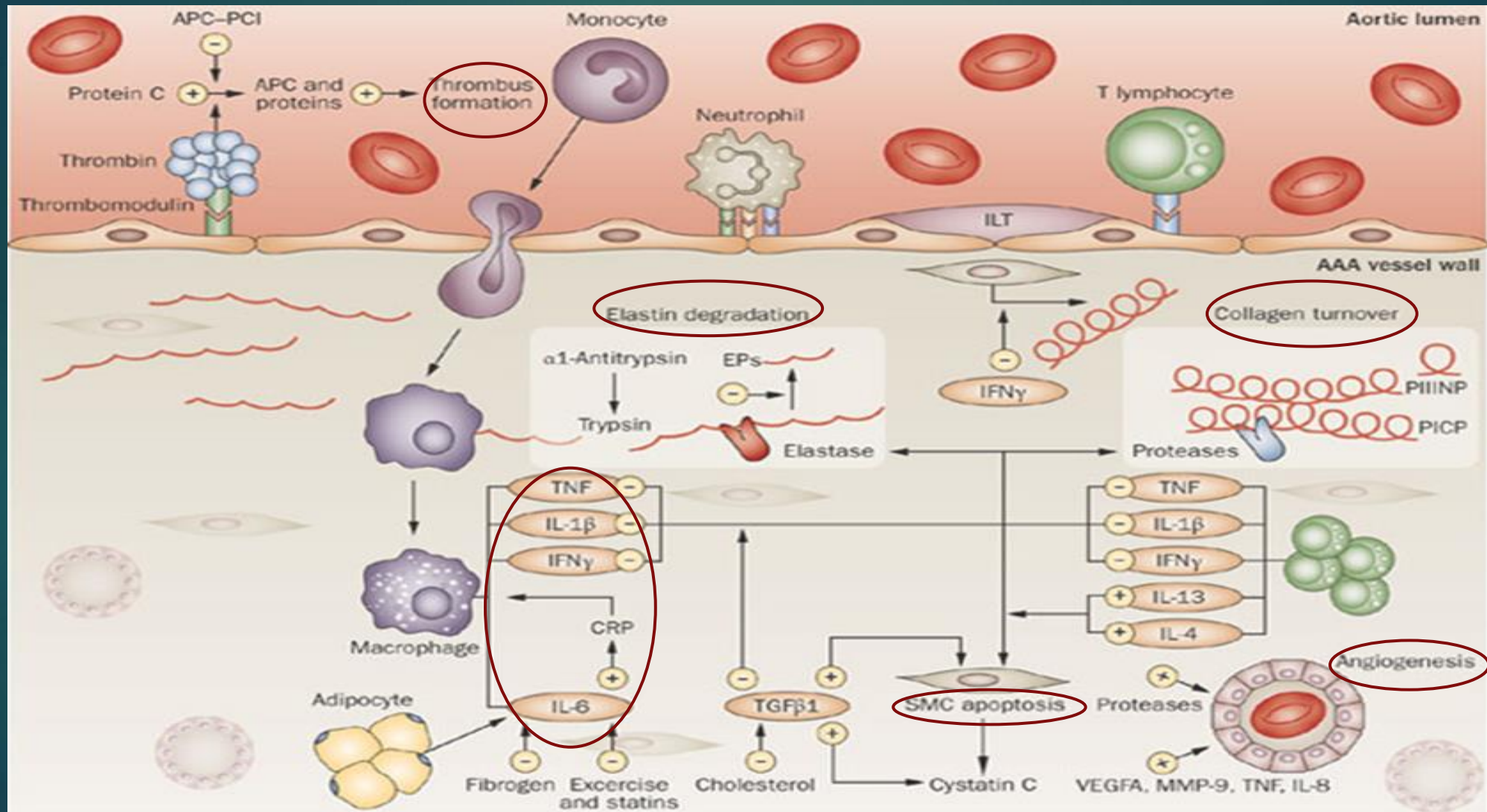
- ▶ (α) χρόνια φλεγμονή στο αορτικό τοίχωμα με συνοδό νεοαγγείωση και αυξημένη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών
- ▶ (β) εξεσημασμένη τοπική παραγωγή και απορρύθμιση των ενζύμων αποδόμησης εξωκυττάριας ουσίας
- ▶ (γ) προΐουσα καταστροφή των δομικών πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας όπως η ελαστίνη και το κολλαγόνο, που οδηγεί στην λέπτυνση, αποδυνάμωση και διάταση του αορτικού τοιχώματος και
- ▶ (δ) εξαφάνιση των λείων μυϊκών κυττάρων που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή ικανότητα του συνδετικού ιστού για επούλωση.

Αιτιολογία-Παθογένεση ΑΚΑ (4)

- ▶ Δομικές και αιμοδυναμικές συνθήκες μοναδικές για την υπονεφρική αορτή μπορούν να εξηγήσουν την “προτίμηση” δημιουργίας ΑΚΑ σε αυτή την ανατομική περιοχή, αλλά η στρατολόγηση των φλεγμονωδών κυττάρων στον έσω ελαστικό και τον έξω χιτώνα φαίνεται να αποτελεί πρώιμο και καθοριστικό παθοφυσιολογικό γεγονός για την δημιουργία του ΑΚΑ.
- ▶ Άλλοι παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με την πρόοδο της νόσου είναι οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες, τοπική ιστική υποξία, reactive oxygen και nitrogen species (ROS και NOS), εικοσανοειδή και λευκοτριένια και βακτηριακές λοιμώξεις καθώς και αυξημένη τοπική έκφραση ειδικών κυτοκινών και μεσολαβητών φλεγμονής που σχετίζονται με ανοσολογική και φλεγμονώδη απόκριση.

Αιτιολογία-Παθογένεση ΑΚΑ (5)

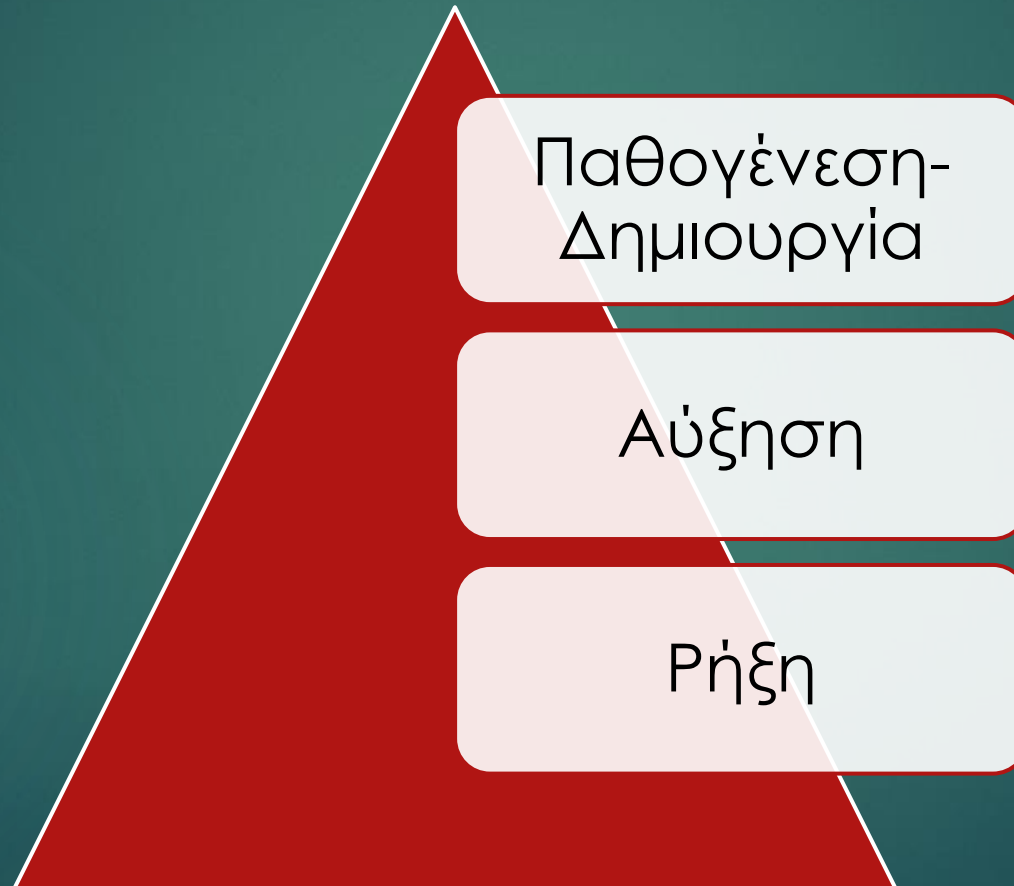
- ▶ Η εκφύλιση της εξωκυττάριας ουσίας επάγει επίσης την απελευθέρωση μορίων που βοηθούν στην ενίσχυση και την σταθεροποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων στο απώτερο εξωτερικό τμήμα του αορτικού τοιχώματος. Ένα παράδειγμα αυτής, είναι η απελευθέρωση των πεπτιδίων αποδόμησης της ελαστίνης εντός του αορτικού ιστού που μπορούν να ενεργοποιήσουν την χημειοταξία των μονοκυττάρων μέσω της αλληλεπίδρασης με την 67-kDa πρωτεΐνη κυτταρικής επιφάνειας που δεσμεύει την ελαστίνη (EDPs).



Προσεγγίσεις για τον καθορισμό της αιτιολογίας του ΑΚΑ

	<i>Δυνατότητες</i>		<i>Μειονεκτήματα</i>	
<i>Έρευνες αξιολόγησης ιστών από ΑΚΑ</i>	i)	Εντοπισμός αιτιολογικών παραγόντων	i)	Μη σταθερότητα αιτιολογικών παραγόντων
	ii)	Εντοπισμός παραγόντων που επάγουν την αύξηση του ΑΚΑ	ii)	Λανθασμένη αποδοχή του επιφαινόμενου ως αιτιολογικού παράγοντα
	iii)	Προσδιορισμός παθογενετικών μηχανισμών και γονιδίων		
<i>Συστηματικές ανωμαλίες ασθενών με ΑΚΑ</i>	Πιθανότατη αναγνώριση αιτιολογικών παραγόντων αντί επιφαινομένων		Πολλές πρωτεΐνες και γονίδια προς ανάλυση	
<i>Μοντέλα με πειραματόζωα</i>	Οριοθέτηση ή αλλαγή μηχανισμών δημιουργίας ΑΚΑ		Εσφαλμένες πληροφορίες εκτός αν το πείραμα ανακεφαλαιώνει την παθοφυσιολογία του ΑΚΑ στον άνθρωπο	

Φυσική ιστορία ΑΚΑ (1)



Φυσική ιστορία ΑΚΑ (2)

- ▶ Οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΚΑ αρχίζουν να αναπτύσσουν το ανεύρυσμά τους περίπου στην ηλικία των 55 ετών.
- ▶ Περίπου 1 στους 250 ασθενείς, άνω των 50 ετών θα πεθάνει από ραγέν ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (ΡΑΚΑ).
- ▶ ΑΚΑ εντοπίζεται σε περίπου 8% των ατόμων ηλικίας >65 ετών.
- ▶ Οι άνδρες έχουν 4 φορές πιο μεγάλη πιθανότητα από τις γυναίκες να πάθουν ΑΚΑ.
- ▶ Τα άτομα με τον μεγαλύτερο κίνδυνο, είναι κυρίως καπνιστές άνδρες, ηλικίας >60 ετών οι οποίοι έχουν ιστορικό αθηρωματικής νόσου.


Διάμετρος ΑΚΑ (cm)	Επιπολασμός
3.0-3.9	2.9%
4.0-5.4	1.0%
≥ 5.5	0.3%

	Χαμηλού κινδύνου	Ενδιάμεσου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
Διάμετρος	< 5 cm	5-6 cm	>6 cm
Αύξηση	< 0.3 cm/έτος	0.3-0.6 cm/έτος	>0.6 cm/έτος
Κάπνισμα/ΧΑΠ	Καθόλου έως ήπια	Μέτρια	Σοβαρά/λήψη στεροειδών
Οικογενειακό ιστορικό	Χωρίς ιστορικό	Ένας συγγενής	Πολλαπλοί συγγενείς
Υπέρταση	Νορμοτασικοί ασθενείς	Επαρκώς ελεγχόμενη	Πτωχά ελεγχόμενη
Σχήμα	Fusiform	Saccular	Very eccentric
Τοιχωματικό stress	Χαμηλό (35 N/cm ²)	Μέτριο (40 N/cm ²)	Υψηλό (45 N/cm ²)
Φύλο	...	Άρρην	Θήλυ

ΧΑΠ- χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Μικρά ΑΚΑ (3-5,5 εκ)

- ▶ Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη 230 ασθενών με μικρά ανευρύσματα (3-5,5 εκ) και μέσο follow-up ανέδειξε 7 περιπτώσεις ρήξεως (6 θανατηφόρες) (rupture rate 0.9% per patient-year).
- ▶ Η μέση ανευρυσματική διάμετρος ήταν 38.8 mm και ο μέσος ρυθμός αύξησης έφτασε 2.5 mm/έτος. Οι ασθενείς που ελάμβαναν αντι-δυσλιπιδαιμικούς παράγοντες είχαν 1.2 mm/έτος αποκλιμάκωση του ρυθμού αύξησης του ΑΚΑ σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν αυτά τα φάρμακα.
- ▶ Η αρχική διάμετρος του ΑΚΑ σχετίστηκε με 0.09 mm/έτος υψηλότερου ρυθμού αύξησης ανά χιλιοστό αύξησης της αρχικής διαμέτρου.
- ▶ Συνεπώς, η αντι-δυσλιπιδαιμική αγωγή καθώς και η αρχική διάμετρος σχετίζεται ανεξάρτητα με μικρότερο ρυθμό αύξησης μικρών ΑΚΑ. Ο κίνδυνος ρήξης αυτών των ΑΚΑ είναι μικρός και γι' αυτό συστήνεται το watchful waiting.

- 
- ▶ Οι ασθενείς που σε τυχαίο έλεγχο ανευρίσκουν ΑΚΑ με διάμετρο μικρότερη των 3 cm δεν χρειάζονται περαιτέρω follow-up.
 - ▶ Αν η διάμετρος του ΑΚΑ είναι 3-4 cm, συνίσταται ετήσιο follow-up με υπέρηχο για τον έλεγχο περαιτέρω διεύρυνσης του ΑΚΑ.
 - ▶ Ανευρύσματα με διάμετρο 4-4.5 cm πρέπει να εκτιμώνται με υπέρηχο κάθε 6 μήνες
 - ▶ ΑΚΑ διαμέτρου μεγαλύτερης των 4.5 cm πρέπει να παραπέμπονται σε αγγειοχειρουργική εκτίμηση.
 - ▶ Τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έδειξαν κέρδος όσον αφορά την θνητότητα από άμεση χειρουργική αποκατάσταση ΑΚΑ διαμέτρου 4.0-5.4 cm σε σχέση με την περιοδική επιτήρηση.
 - ▶ Τα μεγαλύτερα ανευρύσματα αυξάνονται ταχύτερα από τα μικρότερα και γι' αυτό το αρχικό μέγεθος καθορίζει και την συχνότητα της επιτήρησης.

- ▶ Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι στα μικρά ΑΚΑ, για κάθε 0.5 εκ αύξησης στην διάμετρο του ΑΚΑ, ο ρυθμός αύξησης του ΑΚΑ αυξήθηκε κατά 0.5 mm/έτος και ο κίνδυνος ρήξης διπλασιάστηκε.
- ▶ Για τον περιορισμό του κινδύνου αύξησης των μικρών ανευρυσμάτων άνω των 5.5 εκ κάτω από το 10% των ανδρών φαίνεται να απαιτείται μια μέση επιτήρηση 7 ετών για ΑΚΑ 3 εκ, ενώ το αντίστοιχο διάστημα για τα ΑΚΑ 5 εκ είναι 8 μήνες.
- ▶ Για τον περιορισμό του κινδύνου ρήξης του ΑΚΑ κάτω του 1%, ο χρόνος επιτήρησης είναι 9 χρόνια και 17 μήνες, αντίστοιχα.
- ▶ Όσον αφορά τον οικονομικό αντίκτυπο της διεύρυνσης των ενδιάμεσων διαστημάτων επιτήρησης στα μικρά ΑΚΑ, η αύξηση από 1 σε 2 έτη για τα ΑΚΑ με διάμετρο 3.0-4.4 εκ παρουσίασε καθαρό οικονομικό κέρδος ενώ για μεγαλύτερα ΑΚΑ μεγέθους 4.5-5.4 εκ, η αύξηση της επιτήρησης από 3 σε 6 μήνες είχε ίδια οικονομικά αποτελέσματα.

- ▶ Πολύ πρόσφατα, αξιολογήθηκε και η επίπτωση της ασβέστωσης του τοιχώματος του ΑΚΑ στον κίνδυνο ρήξης αυτού με την βοήθεια του Abdominal Aortic Calcification-8 score (AAC-8).
- ▶ Φάνηκε ότι η διάμετρος του ΑΚΑ ($p < 0.001$) και το AAC-8 score (3.4 ± 2 βαθμοί vs. 4.9 ± 2.3 βαθμοί; $p < 0.001$) των εκλεκτικών και του συνδυασμού συμπτωματικών μη-ραγέντων και ραγέντων ΑΚΑ, αντίστοιχα, αποτελούν στατιστικά σημαντικές παραμέτρους για την ρήξη.

Διάμετρος ΑΚΑ (cm)	Κίνδυνος ρήξης(%/έτος)
< 4	0
4-5	0.5-5
5-6	3-15
6-7	10-20
7-8	20-40
>8	30-50

Ρήξη ΑΚΑ και μαθηματικά μοντέλα

FSI methodology

- ▶ The Fluid structure interaction (FSI) methodology demonstrates that the aneurysmal disease can be described by numerical simulations, as indicated by a clear trend of increasing aortic wall stresses in the studied groups, (normal aortas, AAAs and rAAAs).
- ▶ A statistical model for estimating the local wall strength distribution was employed to generate a map of a rupture potential index (RPI), representing the ratio between the local stress and local strength distribution. The FSI simulations followed a clear trend of increasing wall stresses from normal to pathological cases. The maximal stresses were observed in the areas where the ILT was not present, indicating a potential protective effect of the ILT
- ▶ Ultimately, the results demonstrate that FSI wall stress mapping and RPI can be used as a tool for predicting the potential rupture of an AAA by predicting the actual rupture location, complementing current clinical practice by offering a predictive diagnostic tool for deciding whether to intervene surgically or spare the patient from an unnecessary risky operation.

Ρήξη ΑΚΑ και μαθηματικά μοντέλα

FEA methodology

- ▶ Finite element analysis (FEA) methods are numerical methods for approximating the solutions of mathematical models. Mathematical models are mathematical problems formulated so as to precisely state an idea of some aspect of physical reality.
- ▶ It is shown that high rupture risk regions estimated by FEA contain increased histopathological degeneration compared to low rupture risk samples within the same AAA.
- ▶ Until now, the role of FEA in predicting individual AAA rupture risk has not been established as a validated diagnostic tool. However, these data provide promising results for FEA model verification.