

## ANALIZA MORTALITETA KOD BOLESNIKA SA BLAGOVREMENO POSTAVLJENOM DIJAGNOZOM AKUTNE DISEKCIJE AORTE

Tomislav Nikolić<sup>1</sup>, Milan Radovanović<sup>1</sup>, Mirjana Radovanović<sup>2</sup>, Sandra Vidojević<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centar za urgentnu medicinu, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

<sup>2</sup>Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

<sup>3</sup>Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

## ANALYSIS OF MORTALITY IN PATIENTS WITH EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE AORTIC DISSECTION

Tomislav Nikolic<sup>1</sup>, Milan Radovanovic<sup>1</sup>, Mirjana Radovanovic<sup>2</sup>, Sandra Vidojevic<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Center for Emergency Medicine, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>Center for Anesthesiology and Reanimatology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

<sup>3</sup>Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

### SAŽETAK

**Cilj.** Cilj rada bio je da analizira učestalost pojave akutne disekcije aorte, njene kliničke manifestacije, modalitete lečenja i smrtnost bolesnika sa akutnom disekcijom aorte.

**Metode.** Od 2008. do 2010. godine u internističkom odeljenju Centra za urgentnu medicinu KC „Kragujevac“ lečeno je 26 bolesnika sa akutnom disekcijom aorte (14 žena prosečne starosti 61,9±14,8 godina i 12 muškaraca prosečne starosti 64,8±10,0 godina).

**Rezultati.** Dominantni simptomi kod većine bolesnika bili su bolovi u grudima i trbuhu, ali su kod pet bolesnika dominirali simptomi koji potiču od centralnog nervnog sistema (glavobolja, smetnje govora, hemipareza, gubitak svesti i dr.). Radna dijagnoza aortne disekcije postavljena je posle fizikalnog pregleda kod sedam bolesnika (pet su već imali dijagnostikovanu aneurizmu aorte), a posle ultrazvučnog pregleda kod četrnaest bolesnika. Samo dva bolesnika su operisana u referentnoj ustanovi van KC „Kragujevac“, kod devet bolesnika stanje je stabilizovano medikamentoznim lečenjem, a smrtni ishod je registrovan kod 15 bolesnika (57,7%) – jedanaest u Centru za urgentnu medicinu unutar prvih šest sati hospitalizacije; četiri bolesnika u drugim klinikama KC „Kragujevac“.

**Zaključak.** Potreban je multidisciplinarni i standardizovan pristup u dijagnostikovanju i zbrinjavanju pacijenta sa akutnom disekcijom aorte s ciljem skraćivanja kritičnog perioda između postavljanja dijagnoze i hirurškog tretmana kao i dobra organizacija službe za zbrinjavanje ovih bolesnika u smislu organizovanog adekvatnog transporta u ustanovu u kojoj se može uraditi hitna hirurška intervencija.

**Cljučne reči:** bolesti aorte; urgentna stanja; mortalitet; dijagnoza; terapija.

### UVOD

Akutna disekcija aorte podrazumeva raslojavanje aortnog zida koje počinje laceracijom intime sa širenjem u mediju (unutrašnje cepanje) i posledičnim raslojavanjem zida (1). U

### ABSTRACT

**Objective.** The aim of this study was to analyze the frequency of acute aortic dissection, its clinical manifestations, treatment modalities, and mortality.

**Methods.** During the years of 2008 and 2009 twenty six patients with acute aortic dissection (14 women with mean age 61.9±14.8 years and 12 men, mean age 64.8±10.0 years) were treated in the Internal medicine department of the Center for Emergency Medicine, Clinical Center "Kragujevac".

**Results.** The predominant symptoms in the majority of patients were pain in the chest and abdomen, but five patients were dominated by symptoms of central nervous system (headache, speech disturbances, hemiparesis, loss of consciousness, etc.). The working diagnosis of aortic dissection was made after physical examination in seven patients (five had already had aneurysms of the aorta), and after an ultrasound examination in fourteen patients. Only two patients were operated in the reference institution outside the Clinical Center "Kragujevac". In nine patients the situation stabilized with medication treatment, and lethal outcome was recorded in 15 patients (57.7%), eleven of whom in the Center for Emergency Medicine - within the first six hours of hospitalization, and four patients in other clinics of CC "Kragujevac".

**Conclusion.** Patients with acute aortic dissection need to be diagnosed and hospitalized in a multidisciplinary and standardized approach so that the critical period between making the diagnosis and the surgical treatment is shorter and the hospital service and care for the patients is better in terms of adequate transport to the institution in which urgent surgical interventions can be performed.

**Key words:** aortic diseases; emergencies; mortality; diagnosis; therapeutics.

većimi slučajeva unutrašnji slojevi se cepaju u pravcu kretanja krvi. Na taj način nastaje lažni lumen, koji je odvojen od pravog tzv. disekcionom membranom. Dva lumena i disekciona membrana se često pružaju spiralno u kranio-kaudalnom pravcu, u skladu sa protokom krvi kroz aortu (2).

Uzrok disekcije aorte je pomenuto cepanje intime kao posledica prethodnog slabljenja zida aorte (prvenstveno medije) i povećanja naprezanja (pritiska, stresa) zida koji nastaju usled određenih faktora rizika. U pomenute faktore rizika ubrajamo arterijsku hipertenziju, ateroskleroza, dijabetes melitus, bolesti aortne valvule (bikuspidna aortna valvula, stenoza ili insuficijencija), pušenje, starost, trudnoću kao i urođena oboljenja vezivnog tkiva (3). Među njima arterijska hipertenzija igra glavnu ulogu (70%). Jatrogena aortna disekcija nastaje obično kao rezultat invazivnih dijagnostičkih procedura ili posle hirurških intervencija (4). Najvažnija urođena oboljenja vezivnog tkiva koja zahvataju ujedno zid aorte i mogu dovesti do disekcije su Marfanov i Ehler–Danlovov sindrom, zajedno sa familijarnim tipovima aneurizmi i disekcija torakalne aorte (5).

Akutna disekcija aorte je dva puta češća kod muškaraca. Pacijenti sa disekcijom tipa A po Stanfordu obično pripadaju mlađoj životnoj dobi (25–55 godina) za razliku od pacijenata sa disekcijom tipa B koji su obično u životnoj dobi iznad 60 godina (6, 7). Veoma je teško odrediti pravu incidencu akutne aortne disekcije jer su mnogi od slučajeva pogrešno dijagnostikovani ili jednostavno nema dovoljno dokaza (8–10), mnogi bolesnici se ne hospitalizuju, a kod znatnog broja bolesnika smrtni ishod se dešava pre hospitalizacije. U prošlosti informacije su dobijane sa sporadičnih autopsijskih studija (8).

Akutna aortna disekcija je ne tako redak klinički entitet. To je vremenski senzitivna i rapidno fatalna bolest. Ako se ne leči, rani mortalitet disekcije tipa A po Stanfordu može biti 1% u prvom satu (7, 11, 12), 50% unutar 72 sata, 75% u toku dve nedelje i 90% unutar tri meseca od trenutka postavljanja dijagnoze akutne disekcije. Dok smrtnost po satu za tip B disekcije nije dostupna, ukupni intrahospitalni mortalitet je 11%. Za pacijente koji pripadaju visokorizičnim grupama, smrtnost disekcije tipa B je 71% (7). Dok tip A disekcije obično zahteva hitnu hiruršku intervenciju, većina disekcije tipa B po Stanfordu (282 od 386 – 73% prema Suzukiju) rešavaju se medikamentozno (13). Zahvaljujući shvatanju patogeneze i patofiziologije, poboljšanom i agresivnom anti-impulsivnom lečenju, kao i poboljšanju hirurških/endo-vaskularnih tehnika, mortalitet akutne aortne disekcije je znatno smanjen.

Cilj rada je bio da SE analizira učestalost pojave akutne disekcije aorte, njene kliničke manifestacije, modalitete lečenja i smrtnost u Centru za urgentnu medicinu KC „Kragujevac“ od 2008. do 2010. godine i da se ukaže na neophodnost brzog hirurškog zbrinjavanja.

## BOLESNICI I METODE

Studija je uključila seriju slučajeva bolesnika koji su u Urgentnom centru Kliničkog centra „Kragujevac“ u

Kragujevcu lečeni u periodu od dve godine (2008–2010), a slično ospervacionom dizajnu prethodno publikovanog istraživanja (6). Uključujući kriterijumi su bili: odrasle osobe, oba pola, sa verifikovanom dijagnozom akutne disekcije aorte postavljenom korišćenjem kompjuterizovane tomografije. Isključujući kriterijum je bio postojanje preegzistentne hronične disekcije aorte.

Iz istorija bolesti beleženi su sledeći parametri: pol, tip disekcije, životna dob bolesnika, klinička prezentacija bolesti (simptomi, znaci pridružene bolesti), laboratorijske analize (d-dimer), vreme i način postavljanja definitivne dijagnoze, preduzete terapijske mere i ishod lečenja bolesnika (7). Ovi parametri su analizirani iz aspekta stratifikacije na nezavisne (npr. pol, životna dob) i zavisne, ishodišne varijable (npr. mortalitet, komplikacije).

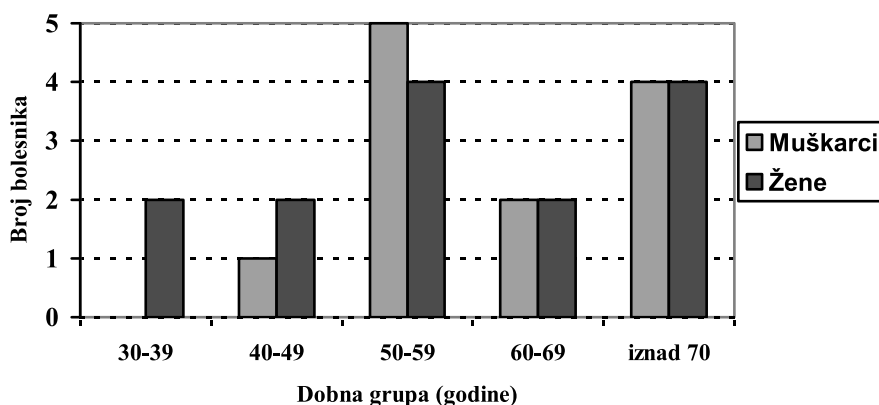
Studija je sprovedena u skladu sa važećim etičkim principima opservacionih kliničkih istraživanja. Rezultati su preuzeti retrospektivnim uvodom, a analizirani su metodom deskriptivne statistike. U prikazu su korišćene mere centralne tendencije i varijabiliteta i učestalosti, prema tipu prikupljenih podataka, a stratifikovano prema podgrupama bolesnika od interesa.

## REZULTATI

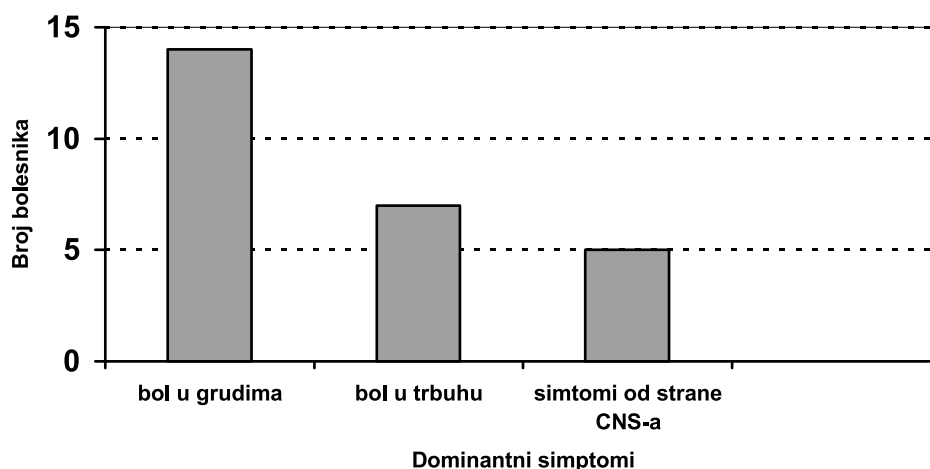
Primljeno je ukupno 26 bolesnika sa akutnom disekcijom aorte (14 žena prosečne starosti  $61,9 \pm 14,8$  godina i 12 muškaraca prosečne starosti  $64,8 \pm 10,0$  godina). Najveći broj bolesnika je bio u životnoj dobi iznad 50 godina, njih 21, od toga 8 starijih od 70 godina. Pet bolesnika je bilo u životnoj dobi ispod 50 godina, od toga su četiri osobe ženskog pola (slika 1).

Dominantni simptomi kod 14 bolesnika bili su bolovi u grudima, kod 7 bolesnika dominirali su bolovi u trbuhu, ali su kod pet bolesnika dominirali simptomi iz centralnog nervnog sistema (glavobolja, smetnje govora, hemipareza, gubitak svesti i dr.) (slika 2). Radna dijagnoza aortne disekcije postavljena je posle fizikalnog pregleda kod sedam bolesnika (pet su već imali od ranije dijagnostikovanu aneurizmu aorte), a nakon ultrazvučnog pregleda kod četrnaest bolesnika. Definitivna dijagnoza disekcije aorte kod svih bolesnika postavljena je korišćenjem metoda kompjuterizovane tomografije.

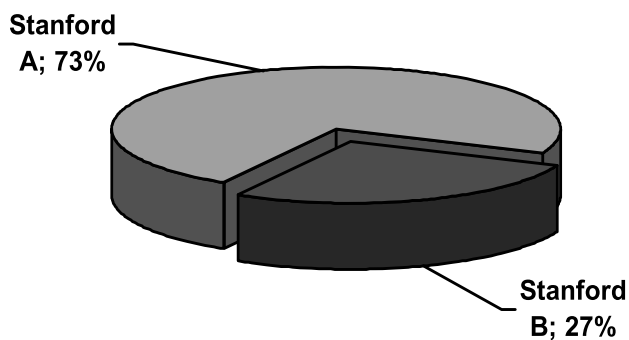
Od arterijske hipertenzije prethodno je lečeno 14 bolesnika (53,8%) sa aortnom disekcijom. Petoro bolesnika je već imalo dijagnostikovanu aneurizmu aorte (jedna bolesnica u životnoj dobi od 37 godina je imala potvrđen Marfanov sindrom). Kod 19 bolesnika dijagnostikovano je tip A disekcije (73%), a kod 7 bolesnika (27%) tip B disekcije po Stanfordu (slika 3). Samo dva bolesnika je operisano u referentnoj ustanovi van Kliničkog centra „Kragujevac“ (7,6%), kod devet bolesnika je stanje stabilizovano medikamentoznim lečenjem – hronična disekcija (34,6%), a smrtni ishod je



Slika 1. Distribucija akutnih disekcija prema dobnim grupama i polu.



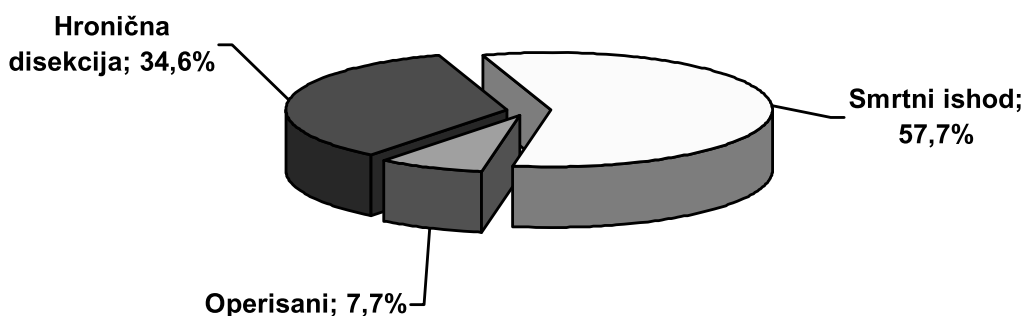
Slika 2. Klinička prezentacija akutne disekcije aorte.



Slika 3. Distribucija bolesnika prema tipu disekcije.

registrovan kod 15 bolesnika (57,7%), jedanaest u Centru za urgentnu medicinu unutar prvih šest sati hospitalizacije; četiri bolesnika u drugim klinikama Kliničkog centra „Kragujevac“ (slika 4).

Kod pet bolesnika je potvrđena ruptura aorte. Tamponada perikarda je dijagnostikovana kod četiri bolesnika, akutni infarkt miokarda kod tri bolesnika, moždani udar kod tri bolesnika. Kod četiri bolesnika D-dimer je bio u granicama referentnih vrednosti. Sedamnaest bolesnika je imalo povišene vrednosti D-dimera (iznad 1.500 ng/ml), dok su kod pet pacijenta registrovane visoko povišene vrednosti (preko 10.000 ng/ml).



Slika 4. Ishod lečenja bolesnika sa akutnom disekcijom aorte.

## DISKUSIJA

Zbog toga što simptomi akutne disekcije mogu biti prikriveni mnogobrojnim drugim hitnim stanjima, jedan od najvažnijih faktora u dijagnostici aortne disekcije mora biti visok stepen kliničke sumnje (7, 11, 12). Aortna disekcija se može prezentovati raznolikom kliničkom slikom: sinkopa, anurija, bol u grudima, deficit pulsa, bol u trbuhu, bol u leđima ili kao akutna kongestivna srčana insuficijencija. Kod trećine bolesnika sa akutnom aortnom disekcijom postavljena je druga dijagnoza (14). Najčešća pogrešno postavljena dijagnoza je akutni koronarni sindrom koja podrazumeva upotrebu acetilsalicilne kiseline, klopidogrela, fibronilitičke terapije i heparina što sve rezultuje povećanjem stope velikih krvarenja kao i samog intrahospitalnog mortaliteta (15). Oko 5% bolesnika inicijalno ima kliničku sliku akutnog infarkta miokarda (bol u grudima praćen povećanjem kardiospecifičnih enzima, bez elevacije ST segmenta) (16). Od 5 do 11% bolesnika sa akutnom disekcijom koji nemaju bol u grudima su sa predominantnom neurološkom simptomatologijom.

Dijagnostikovanje akutne disekcije aorte kod ovih bolesnika je teško i odloženo (17). Na lošu prognozu bez obzira na vid lečenja utiče ateroskleroza kao glavni faktor rizika kao i mnogobrojne pridružene bolesti i komplikacije zbog čega je akutna disekcija aorte bolest starije životne dobi (21 od ukupno 26 naših bolesnika su životne dobi preko 50 godina).

Određivanje vrednosti biomarkera od velikog je značaja za dijagnostikovanje akutne aortne disekcije. Vrednosti D-dimera rastu kod akutne aortne disekcije slično kao i kod plućne embolije (18). Nivoi D-dimera iznad 1.600 ng/mL u prvih šest sati imaju visoko pozitivan rizik za disekciju aorte zbog čega njegovo određivanje može biti korisno u indentifikovanju pacijenata sa potencijalnom aortnom disekcijom. U prva 24 sata posle pojave simptoma, nivoi D-dimera manji od 500 ng/mL imaju negativnu prediktivnu vrednost od 95%. Tako nam vrednosti D-dimera mogu pomoći pri određivanju primene dijagnostičke procedure kod pacijenata sa bolom u grudima ili sa sumnjom na disekciju (18). Međutim vrednosti D-dimera ne moraju biti povišene u različitim varijantama disekcije aorte kao što je aortni intramuralni hematoma ili penetrirajući aortni ulkus. Pored toga, 24 sata od nastanka disekcije vrednosti D-dimera ne moraju biti povišene. Postojeći ACC/AHA („American College of Cardiology / American Heart Association“) vodiči za torakalnu aortu zaključuju da se vrednosti D-dimera ne mogu koristiti da bi se isključila aortna disekcija kod pojedinaca sa visokim rizikom (12). Potrebno je sprovesti dodatne studije da bi se razjasnila uloga D-dimera u dijagnostici akutne aortne disekcije.

Prema podacima iz velike multicentrične IRAD (The International Registry of Acute Aortic Dissection) studije

koja je izvedena u četvorogodišnjem periodu, ukupni intrahospitalni mortalitet od akutne aortne disekcije iznosio je 27,4% (7). Smrtnost kod bolesnika sa disekcijom tipa A po Stanfordu kod kojih je izvedena hirurška intervencija iznosio je 26%; među onima koji nisu hirurški zbrinuti (zbog starosti i komorbiditeta) smrtnost je iznosila 58%; smrtnost pacijenata sa disekcijom tipa B koji su medikamentozno lečeni iznosila je 10,7%. Ukupni intrahospitalni mortalitet od akutne aortne disekcije u KC „Kragujevac“ u definisanom periodu iznosio je 57,7%. Samo kod dva bolesnika sprovedeno je hirurško lečenje usled njegove nedostupnosti kao i zbog činjenice da su mnogobrojne komplikacije uključujući hemodinamsku nestabilnost i stanje svesti bile glavni razlog donošenja odluke o netransportovanju bolesnika u referentnu ustanovu radi sprovođenja hirurškog lečenja.

Podaci iz razvijenih zemalja takođe ukazuju na visoku stopu mortaliteta kod ovog oboljenja. Tako na primer, i pored primene savremenih dijagnostičkih procedura i terapijskih tehnika, intrahospitalni mortalitet kod pacijenata sa disekcijom aorte u Americi iznosi 33% kod pacijenata sa proksimalnom disekcijom (Stanford A) i 13% sa distalnom disekcijom (Stanford B) (13). Intrahospitalni mortalitet kod bolesnika sa akutnom disekcijom aorte tip A po Stanfordu u zemljama centralne Evrope iznosi 22,1% (19), dok je ukupni intrahospitalni mortalitet 22,6% (20). Ukupni intrahospitalni mortalitet u KC „Kragujevac“ je neuporedivo veći nego u drugim internacionalnim centrima (57,7%). S druge strane, teško je porediti rezultate sa drugim kardiohirurškim centrima, populacija pacijenata se veoma razlikuje kao i sama dostupnost ranog hirurškog lečenja.

Potreban je multidisciplinarni pristup s ciljem postavljanja pravovremene dijagnoze koji podrazumeva saradnju kardiologa, anesteziologa, vaskularnog hirurga i radiologa kao i adekvatna saradnja sa referentnim ustanovama u kojima se obavlja kardiohirurška intervencija (21). Treba razmišljati u pravcu implementacije protokola za zbrinjavanje pacijenata sa akutnom disekcijom aorte koji podrazumeva farmakoterapiju, dijagnostičke smernice čak i kontakt telefone sa referentnim ustanovama u kojima se obavlja kardiohirurška intervencija. Prediktori intrahospitalnog mortaliteta uključuju proksimalnu disekciju, starost više od 65 godina, migrirajući bol, šokno stanje, deficit pulsa i prisustvo neurološkog deficita. Skoro polovina naših bolesnika (njih 12) pripada životnoj dobi preko 65 godina, većina je sa disekcijom tipa A po Stanfordu, posedujući sve faktore koji utiču na prehospitani mortalitet uključujući i neurološki deficit. Jedan od najčešćih uzroka smrti kod disekcije je ruptura aorte kao posledica same disekcije ili aneurizme.

U zaključku, potreban je multidisciplinarni i standardizovan pristup u dijagnostikovanju i zbrinjavanju

pacijenta sa akutnom disekcijom aorte s ciljem skraćenja kritičnog perioda između postavljanja dijagnoze i hirurškog tretmana kao i dobra organizacija službe za zbrinjavanje ovih bolesnika u smislu organizovanog adekvatnog transporta u ustanovu u kojoj se može uraditi hitna hirurška intervencija.

## LITERATURA

- Braverman AC. Aortic dissection: prompt diagnosis and emergency treatment are critical. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 685–96.
- Markl M, Harloff A, Bley TA, et al. Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 824–31.
- Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies. *Circulation* 2003; 108: 628–35.
- Weigang E, Nienaber CA, Rehders TC, Ince H, Vahl C, Beyersdorf F. Management of patients with aortic dissection. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 639–45.
- Weigang E, Chang X, Munk-Schulenburg S, et al. Actual management of patients with familial ascending aortic aneurysms and type-A aortic dissections. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 19–23.
- Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, et al. Early-and long-term outcomes after surgery for acute type A aortic dissection in patients aged 45 years and younger. *Circ J* 2011; 75: 2135–43.
- Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights from an old disease. *JAMA* 2000; 283: 897–903.
- Meszaros I, Morocz J, Szilvi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000; 117: 1271–8.
- Hebballi R, Swanevelder J. The diagnosis and management of aortic dissection. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2009; 9: 14–8.
- Prete R, Von Segesser LK. Aortic dissection. *Lancet* 1997; 349: 1461–4.
- Braverman AC, Thompson R, Sanchez L. Diseases of the aorta. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. American Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. Guidelines for the management of patients with thoracic aortic disease. *Circulation* 2010; 121: e266–e369.
- Suzuki T, Mehta RH, Ince H, et al. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2003; 108 (Suppl 1): I1312–7.
- Asouhidou I, Asteri T. Acute aortic dissection: be aware of misdiagnosis. *BMC Res Notes* 2009; 2: 25.
- Hansen MS, Nogareda GJ, Hutchison SJ. Frequency of and inappropriate treatment of misdiagnosis of acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2007; 99: 852–6.
- Luo JL, Wu CK, Lin YH et al. Type A aortic dissection manifesting as acute myocardial infarction: still a lesson to learn. *Acta Cardiol* 2009; 64: 499–504.
- Gaul C, Dietrich W, Erbguth FJ. Neurological symptoms in aortic dissection: a challenge for neurologists. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 1–8.
- Suzuki T, Distanto A, Zizza A, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection substudy on biomarkers (IRAD-bio) experience. *Circulation* 2009; 119: 2702–7.
- Aalberts JJ, Boonstra PW, van den Berg MP, Waterbolk TW. In-hospital mortality and three-year survival after repaired acute type A aortic dissection. *Neth Heart J* 2009; 17: 226–31.
- Gaul C, Dietrich W, Friedrich I, Sirch, Erbguth FJ. Neurological symptoms in type A aortic dissections. *Stroke* 2007; 38: 292–7.
- Harris KM, Strauss CE, Duval S, et al. Multidisciplinary standardized care for acute aortic dissection: design and initial outcomes of a regional care model. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 424–30.