

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

EVOLUȚIA NATURALĂ A AORTEI
- STUDIU IMAGISTIC ȘI MORFOPATOLOGIC -

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Iancu Emil PLEȘEA

Doctorand:

Oana Cristina MIREA

CRAIOVA

2013

STADIUL CUNOAȘTERII

CUPRINS	1
ABREVIERI	5
INTRODUCERE	8
CAPITOLUL I	
FENOMENUL DE ÎMBĂTRÂNIRE A POPULAȚIEI	12
TENDINȚE DEMOGRAFICE.....	14
CAPITOLUL II	
ELEMENTE DE MORFOLOGIE A AORTEI	17
MORFOLOGIA AORTEI	25
CAPITOLUL III	
FENOMENUL DE ÎMBĂTRÂNIRE ARTERIALĂ	36
Remodelarea arterială	37
Disfuncția endotelială.....	39
Specii reactive de oxigen.....	40
Starea proinflamatorie și ateromatoza.....	41
CAPITOLUL IV	
EVALUAREA IMAGISTICĂ A AORTEI	42
ECOCARDIOGRAFIA.....	44
Ecocardiografia transtoracică.....	44
Ecocardiografia transesofagiană.....	48
REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ CARDIOVASCULARĂ.....	48
TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ.....	50
ANGIOGRAFIA.....	51

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

CAPITOLUL V	
MOTIVAȚIE ȘI OBIECTIVE	54
MOTIVAȚIE.....	55
OBIECTIVE.....	58
CAPITOLUL VI	
MATERIALE ȘI METODE	59
TIPUL DE STUDIU.....	60
CRITERII DE SELECȚIE A CAZURILOR.....	60
PARAMETRII EVALUAȚI.....	61
METODELE DE STUDIU.....	64
Culegerea parametrilor evaluați.....	64
Metodologia de lucru.....	65
PRELUCRAREA ȘI INTERPRETAREA DATELOR.....	77
Culegerea datelor.....	77
Prelucrarea și interpretarea datelor.....	7.8
CAPITOLUL VII	
STUDIUL IMAGISTIC	81
DISTRIBUȚIA ÎN FUNCȚIE DE GEN.....	82
DISTRIBUȚIA ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ.....	82
DATE ANTROPOMETRICE.....	84
PROFILUL ECOCARDIOGRAFIC.....	88
DIAGNOSTICUL DE PREZENTARE.....	88
VALORILE DE REFERINȚĂ PENTRU AORTA TORACICĂ PROXIMALĂ.....	89
EVOLUȚIA AORTEI ȘI INFLUENȚA INDICILOR ANTROPOMETRICI.....	96
EVOLUȚIA UNGHIULUI DE INSERȚIE AORTO-SEPTAL.....	100
FORMULA DE PREDICȚIE.....	102
FEZABILITATEA.....	107
REPRODUCTIBILITATEA INTRA ȘI INTEROBSERVATOR.....	108
DISCUȚII	108

CAPITOLUL VIII	
STUDIUL MORFOPATOLOGIC.....	119
DISTRIBUȚIA ÎN FUNCȚIE DE GEN.....	120
DISTRIBUȚIA ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ	120
ANALIZA STATISTICĂ A PARAMETRILOR MĂSURAȚI.....	121
DISCUȚII	128
CONCLUZII	130
BIBLIOGRAFIE	133

CUVINTE CHEIE

Aortă, îmbătrânire, diametru luminal, corelație, ecocardiografie, morfopatologie.

INTRODUCERE

În contextual actual al creșterii spectaculoase a speranței de viață, bolile cardiovasculare au devenit principala cauză de deces în țările industrializate, în ciuda progreselor fără precedent în diagnosticul și tratamentul acestor afecțiuni. Înaintarea în vârstă este în mod incontestabil asociată cu creșterea riscului de boli cardiovasculare iar studiile populaționale recente estimează că în Europa, în anul 2025, numărul vârstnicilor va ajunge la 197,9 milioane, cu 11% și 78,5%, mai mare decât anii 2010 respectiv 1975.

Anevrismele aortice reprezintă cauză importantă de mortalitate cu o rată de incidență de aproximativ 10,4 la 100.000 de persoane/an. Frecvența este similară pentru ambele sexe demonstrând o creștere progresivă cu înaintarea în vârstă iar gradul de diagnosticare al acestei afecțiuni este în creștere, datorită perfecționării metodelor de screening, precum și progresiei tehnicilor de evaluare imagistică. Particularitatea acestei patologii constă în riscul foarte ridicat de mortalitate asociat cu aneurismele nerecunoscute sau netratate și înțelegerea faptului că majoritatea micilor abateri de la morfologia normală constatate nu vor conduce la consecințe dramatice.

Astăzi, progresul tehnologic oferă accesul la o varietate de metode imagistice ce permit examinarea aortei, iar alegerea metodei optime de evaluare și monitorizare reprezintă o provocare pentru clinicieni, decizia bazându-se pe specificitatea, sensibilitatea de testare și totodată pe raportul cost-eficiență. Ecocardiografia transtoracică (ETT) reprezintă metoda elecție pentru evaluarea inițială a aortei, fiind o tehnică non-invazivă, neiradiantă și ușor de aplicat. Compararea valorilor diametrelor aortei obținute prin ETT cu cele oferite de metode complexe, considerate standard de aur, este dificilă deoarece în prezent tehnica și momentul de măsurare nu sunt standardizate iar diferențele rezultate pot avea implicații clinice.

CONTRIBUȚII PERSONALE

MOTIVAȚIE ȘI OBIECTIVE

Un prim motiv a fost dorința de a studia evoluția naturală a dimensiunii aortei toracice proximale la populația fără patologie cardiacă și relația cu parametrii antropometrici (gen, vârstă, înălțime, greutate).

Un alt argument pentru realizarea studiului a fost absența din literatura de specialitate a valorilor de referință la populația normală pentru diametrele aortei obținute prin ETT bidimensională cu tehnica de măsurare inner-edge to inner-edge, recomandată în ghidurile actuale. Normogramele astfel obținute corespund metodologic cu tehnicile complexe de examinare a aortei, facilitând atât compararea rezultatelor cât și monitorizarea pacientului.

Totodată, în acest studiu am evaluat unghiul de inserție al aortei la nivelul ventriculului stâng, acest parametru geometric fiind investigat, într-un studiu restrâns, în urmă cu trei decade, când s-a înaintat ipoteza că modificarea unghiului de cuplare aorto-ventricular contribuie la geneza de tulburări hemodinamice.

Dovedirea unei fezabilități crescute a metodei ecocardiografice bidimensionale în evaluarea aortei și demonstrarea corespondenței dintre rezultatele obținute prin această metodă și cele oferite de tehnici complexe poate conduce la scăderea costurilor de examinare a pacienților cu patologie aortică prin renunțarea la metode suplimentare de analiză.

Obiectivele propuse pentru a fi studiate în cadrul prezentei lucrări sunt următoarele:

- Obținerea valorilor de referință pentru diametrele aortei toracice proximale măsurate prin ETT-2D și metoda convențională inner edge-to inner-edge.
- Analiza relației dintre diametrele aortei și diferiți predictorii antropometrici cu identificarea predictorului cu cea mai mare influență asupra diametrului aortei toracice proximale.
- Evaluarea efectului îmbătrânirii asupra aortei prin abordare multidisciplinară, imagistică și morfopatologică, analizându-se evoluția diametrelor aortei per decade de vârstă și gen.
- Compararea și studierea corelației dintre rezultatele obținute din studiile imagistic și morfopatologic.
- Obținerea unei formule rațiometrice de predicție a diametrelor aortei prin identificarea constantelor pentru gen și indicii antropometrici.
- Analiza evoluției unghiului de inserție a aortei la nivelul ventriculului stâng.

-
- Analiza fezabilității ecocardiografiei transtoracice bidimensionale în evaluarea morfologiei aortei toracice proximale.

MATERIALE ȘI METODE

Pentru îndeplinirea obiectivelor propuse am realizat un proiect complex cu design descriptiv, multidisciplinar, multicentric de analiză a morfologiei aortei prin două metode diferite, imagistic și morfopatologic.

Studiul A - imagistic a fost de tip retrospectiv, fiind realizat pe un număr de 500 de subiecți sănătoși evaluați ecocardiografic în cadrul *Centrului de Cardiologie Monzino, Italia* în perioada 2007-2012. Examinarea cardiacă a fost realizată cu ultrasonografe de ultimă generație cu transductori corespunzători pentru ecografia transtoracică bidimensională. Conform protocolului intern al laboratorului, fiecare evaluare ecocardiografică a fost arhivată la finalul examenului, imaginile statice și în mișcare fiind stocate în format DICOM (Digital Imaging and Communications în Medicine). După selectarea subiecților adecvați studiului, imaginile corespunzătoare fiecărui pacient au fost recuperate din sistemul PAC (Picture Archiving and Communication) și procesate offline cu ajutorul softului Medimatic (Medimatic, Genova, Italia) dedicat procesării imaginilor stocate în format digital.

Studiul imagistic a constat din măsurarea a cinci diametre ale aortei proximale toracice (inelul aortic, rădăcina aortică, joncțiunea sinotubulară, aorta ascendentă, arcul aortic) utilizând convenția de măsurare bidimensională „inner-edge” ce presupune evaluarea lumenului intern cu excluderea pereților vasculari.

Pentru studiul relației dintre parametrii antropometrici și progresia diametrelor aortei a fost folosită tehnica alometrică ce permite analiza dezvoltării teoretice, estimative a unui parametru. Utilizând regresia liniară multivariată am obținut o cuantificare a relației dintre indicii antropometrici și dimensiunea aortei proximale, exprimată prin numărul de milimetrii adăugați constantei calculate a diametrului aortic pentru fiecare unitate de calcul.

Studiul B – morfopatologic a fost de tip prospectiv, realizat în cadrul *Serviciului de Anatomie Patologică și Citologie al Spitalului Județean de Urgență din Craiova* în perioada 2012-2013. Acest studiu a inclus un număr de 91 de subiecți decedați de la care au fost prelevate mostre de țesut vascular aortic. A fost realizat pentru a susține rezultatele studiului imagistic privind influența vârstei asupra aortei. Pentru evaluarea dimensiunii interne (luminale) a arterelor a fost dezvoltat și utilizat un program conceput în mediul de programare MATLAB (Mathworks). Conform programului, fiecare artera a fost marcată manual (lumenul a fost marcat

cu o singură culoare) iar imaginea a fost calibrată folosind rigla din interiorul pozei. După calibrare un algoritm de umplere a fost folosit pentru a determina aria fiecărei artere din imagine.

REZULTATE

STUDIUL A - IMAGISTIC

Rezultatele studiului imagistic sunt structurate în unsprezece subcapitole ce abordează distribuția populației în funcție de gen, vârstă și date antropometrice, profilul ecocardiografic și diagnosticul de prezentare, valorile de referință pentru diametrele aortei toracice proximale și a unghiului de inserție aorto-septal, influența indicilor antropometrici, fezabilitatea și reproductibilitatea metodei imagistice. Totodată sunt prezentate formulele de indexare și constantele ce au rezultat din analiza multivariată.

Pentru studiul imagistic a fost constituit un lot omogen din punct de vedere al distribuției pe gen și vârstă. După cum era de așteptat, indicii antropometrici (înălțime, greutate, suprafață corporală) au demonstrat valori mai mari la subiecții de gen masculin.

Valorile de referință pentru aorta toracică proximală

Din analiza statistică s-a observat că bărbații au exprimat valori absolute mai mari ale dimensiunii **inelul aortic** (19-25 mm, CI 95%) decât femeile (17-22 mm, CI 95%). Media diametrelor indexate la suprafață corporală au fost 11.7 ± 1.0 mm/m² pentru femei și 11.6 ± 1.0 mm/m² pentru reprezentanții sexului masculin.

Media valorilor absolute a **rădăcinii aortice** a fost de 28.0 ± 2.9 mm pentru sexul feminin și 31.8 ± 3.2 mm pentru sexul masculin iar media diametrelor indexate 17.0 ± 1.9 mm/m² pentru sexul feminin și 16.6 ± 1.8 mm/m² pentru subiecții de sex masculin.

Joncțiunea sinotubulară a urmat aceeași trend ca parametrii analizați anterior, exprimând valori absolute mai mari pentru sexul masculin (22-32 mm bărbați, 19-28 mm femei, CI 95%). Media calculată a valorilor absolute pentru lotul de sex feminin a fost de 24.1 ± 2.6 mm iar pentru subiecții de sex masculin 26.8 ± 2.9 mm iar cea a valorilor indexate 14.7 ± 1.7 mm/m² respectiv 13.9 ± 1.8 mm.

Intervalul de referință al **aortei ascendente** pentru subiecții de sex feminin a fost de 23-33 mm iar pentru bărbați de 25-36 mm, cu un interval de confidență de 95%; media valorilor absolute pentru sexul feminin a fost de 27.9 ± 3.3 mm iar pentru sexul masculin 30.1 ± 3.3 mm iar media valorilor indexate au fost 16.9 ± 2.3 mm/m² respectiv 15.7 ± 1.8 mm/m².

Arcul aortic a exprimat o medie a valorilor absolute de 19.6 ± 2.4 mm pentru subiecții de sex feminin și 21.4 ± 2.4 mm pentru cei de gen masculin iar aria de referință calculată a fost de

16-24 mm pentru femei și 17-25 mm pentru bărbați, cu un interval de confidență de 95%. În ceea ce privește analiza valorilor normalizate pentru suprafața corporală rezultatul a fost de 11.9 ± 1.5 mm/m² pentru eșantionul de femei și de 11.2 ± 1.4 mm/ m² pentru bărbați.

Unghiul de inserție aorto-septal a exprimat atât valori absolute cât și valori indexate mai mici la bărbați cu media pentru lotul de sex masculin a valorilor absolute de 123 ± 14 de grade iar pentru sexul feminin 129 ± 13 de grade. În ceea ce privește valorile indexate, media valorilor pentru bărbați a fost de 65 ± 10 grade iar pentru femei, 78 ± 10 grade.

Toate valorile obținute au fost statistic semnificative cu un $p < 0.05$.

Evoluția aortei și influența indicilor antropometrici

Analizând influența indicilor antropometrici asupra evoluției aortei s-a observat că vârsta este cel mai bun predictor pentru toate diametrele evaluate exceptând inelul aortic ce aparent nu mai crește în dimensiune după atingerea vârstei adulte. Înălțimea a fost cel mai slab predictor pentru toate diametrele iar greutatea și suprafața corporală au prezentat valori de corelație similare. În ceea ce privește unghiul de inserție aorto-septal, acesta s-a dovedit a fi influențat doar de înaintarea în vârstă ce determină o micșorare a acestuia.

Formula de predicție

Din analiza statistică multivariată a rezultat că **inelul aortic** exprimă o progresie naturală de 0.2 mm/ decadă de vârstă, 0.4 mm cu creșterea în greutate cu 10 kilograme și 0.4 mm la creșterea cu 10 cm în înălțime iar **rădăcina aortică** a demonstrat o creștere importantă cu înaintarea în vârstă, având o expectativă de progresie naturală de 1 mm per decadă de vârstă, 0.56 mm cu creșterea în greutate cu 10 kilograme și 0.66 mm la creșterea cu 10 cm în înălțime.

Pentru **joncțiunea sinotubulară** a fost prezisă o creștere a diametrului cu 0.74 mm per decadă de vârstă, 0.69 mm cu fiecare 10 kilograme adăuga-te la greutate și 0.66 mm pentru fiecare 10 centimetrii adăugați la înălțime.

Aorta Ascendentă a demonstrat cea mai semnificativă progresie naturală cu înaintea în vârstă indicând o evoluție de 1.09 mm per decadă de vârstă. Creșterea în greutate cu 10 kilograme va conduce la creșterea diametrului cu 0.66 mm iar adăugarea de 10 centimetrii la înălțime cu 0.02 mm.

Cu fiecare decadă de vârstă dimensiunea **arcului aortic** va crește cu 0.75 mm, cu 0.67 la fiecare 10 kilograme adăugate la greutate și cu 0.60 mm pentru fiecare 10 centimetrii adăugați la înălțime.

Toate valorile obținute au fost statistic înalt semnificative cu un $p < 0.001$.

Fezabilitatea și reproductibilitatea

Fezabilitatea măsurătorilor a fost de 100% pentru inelul aortic, rădăcina aortică, joncțiunea sinotubulară și aorta ascendentă, 99% pentru Unghiul de inserție a aortei la nivelul ventriculului stâng și 83% pentru arcul aortic. În cadrul populației la care nu s-a putut evalua arcul aortic procentul de bărbați a fost dublu față de procentul de femei

STUDIULUI B – MORFOPATOLOGIC

Analizând repartiția pe sexe a lotului constituit pentru studiul morfologic s-a putut observa o predominanță a cazurilor de sex masculin cu un raport general B/F de 1.53 iar populația de sex feminin a prezentat o vârstă medie ușor mai mare decât populația de gen masculin. Diametrele evaluate au exprimat o corelație liniară pozitivă puternică cu vârsta ($p < 0.05$). Bărbații au demonstrat valori medii mai mari ale diametrelor aortei decât femeile.

CONCLUZII

În contextul unor indici antropometrici constant crescuți la bărbați s-a observat o diferență notabilă între valorile absolute ale diametrelor aortei și valorile normalizate la suprafața corporală în sensul că, în timp ce valorile absolute determinate la bărbați au fost mai mari decât cele determinate la femei, după normalizare raportul s-a inversat.

Prezentul studiu demonstrează că normalizarea pentru suprafața corporală și pentru greutate oferă date superpozabile, în timp ce indexarea la înălțime nu este recomandată datorită influenței minime demonstrate a acestui parametru asupra evoluției dimensiunilor aortei.

Evoluția valorilor unghiului de inserție aorto-septal este influențată doar de înaintarea în vârstă, fenomenul de ascuțiere a unghiului fiind mai accentuat la bărbați.

Progresia estimată pentru fiecare decadă de vârstă s-a înscris într-o plajă de variație foarte largă, pornind de la 0.02 mm pentru inelul aortic și ajungând la 1.03 mm pentru aorta ascendentă, care a demonstrat cea mai accentuată evoluție cu înaintarea în vârstă.

Acest studiu a oferit un instrument clinic nou, de înaltă precizie, ce permite compararea directă a diametrelor determinate ale aortei cu diametrele estimate pentru subiectul respectiv, evitând astfel compararea cu nomogramele care oferă o plajă largă de valori.

Variația valorii diametrului mediu al aortei la nivelul diverselor locuri de determinare a fost similară la ambele genuri, în ambele studii, cele mai mici valori fiind înregistrate la nivelul inelului aortic și cele mai mari la nivelul aortei ascendente.

Analiza statistică a indicat că cel mai bun predictor al creșterii diametrului mediu al aortei pentru toate segmentele sale este vârsta, exceptând inelul aortic care, aparent, exprimă modificări minime ale diametrului după atingerea vârstei adulte.

Evaluarea comparativă între determinările imagistice in vivo și determinările morfologice la cadavru ale valorilor medii ale diametrului aortic a scos în evidență evoluții superpozabile ale acestora în funcție de vârstă, gen și loc de determinare cu specificația că valorile determinate morfologic la cadavru au fost constant mai scăzute, fapt care poate fi explicat de reducerea țesuturilor în urma fixării în formol.

Ecocardiografia transtoracică bidimensională este o metodă fezabilă, reproductibilă, ce permite evaluarea cu acuratețe a diametrelor aortei toracice fapt ce a fost susținut de determinările făcute direct pe țesutul uman.