

**UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH**  
**Lekárska fakulta**  
**Klinika angiológie**



**Vybrané cievne ochorenia**  
*Učebnica pre vysoké školy*

*doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD.*

**Košice 2026**

# Vybrané cievne ochorenia

*Učebnica pre vysoké školy*

## **Autor:**

doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD.

*Klinika angiológie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach a VÚSCH, a.s. v Košiciach*

## **Recenzenti:**

doc. MUDr. Miriam Kozárová, PhD., MPH

*IV. interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach a UNLP v Košiciach*

doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH

*Klinika angiológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave a NÚSCH, a.s. v Bratislave*



Tento text je publikovaný pod licenciou Creative Commons 4.0 license - CC BY-NC-SA ("Attribution-NonCommercial-ShareAlike").

Licencia umožňuje dielo voľne zdieľať a upravovať len s uvedením autora, bez komerčného použitia a za podmienky, že všetky odvodené diela budú šírené pod rovnakou licenciou.

Za jazykovú úpravu a obsahovú stránku publikácie zodpovedá autorka.

Umiestnenie: [unibook.upjs.sk](http://unibook.upjs.sk)

Dostupné od: 23.04.2026

ISBN 978-80-574-0510-8 (e-publikácia)

## Obsah

1. Aortitídy.....	10
2. Infekčné aortitídy.....	22
3. Akútna mezenteriálna ischemia.....	30
4. Neskoré komplikácie hemodialyzačného arteriovenózneho skratu .....	45
5. Hemangiómy a iné vaskulárne tumory.....	57
6. Vaskulárne malformácie .....	68
7. Periférne arteriovenózne malformácie .....	82
8. Klippelov-Trénaunayov syndróm.....	99
9. Raynaudov fenomén.....	113
10. Panvové venózne ochorenie.....	125

## Zoznam skratiek

AAA	aneuryzma abdominálnej aorty
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AKT	proteínkináza B
AMI	akútna mezenterická ischémia
AMS	arteria mesenterica superior
AVF	arteriovenózna fistula
AVG	protetický arteriovenózný skrat (graft)
AVM	arteriovenózne malformácie
ATB	antibiotická liečba
CM	kapilárna malformácia
CM-AVM	kapilárne malformácie-arteriovenózne malformácie
CRP	C-reaktívny proteín
CT	počítačová tomografia
CTV	CT-venografia
DEB	balónik uvoľňujúci liečivo (drug eluting ballon)
DIC	diseminovaná intravaskulárna koagulopatia
DRIL	distal revascularisation-interval ligation
DUS	duplexné ultrasonografické vyšetrenie
DSA	digitálna subtrakčná angiografia
EMA	Európska medicínska agentúra
ESC	European Society of Cardiology
ESVS	European Society for Vascular Surgery
FDA	Food and Drug Administration, americký Úrad pre kontrolu potravín a liečiv
FW	sedimentácia krvi
GCA	obrovskobunková arteritída (giant cell arteritis)
HHT	hereditárna hemoragická teleangiektázia
IH	infantilný hemangióm
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
KTS	Klippelov-Trénaunayov syndróm
LIC	lokalizovaná intravaskulárna koagulopatia
LM	lymfatická malformácia
LMWH	nízkomolekulárny heparín
LVV	vaskulitída s postihnutím veľkých ciev (large vessel vasculitis)
MR	magnetická rezonancia
mTOR	cicavčí cieľ rapamycínu (mammalian target of rapamycin)
MVT	akútna trombóza mezenterických vén
NBCA	n-Butyl cyanoakrylát
NICH	neinvolučný kongenitálny hemangióm

NOAK	non-vitamin K orálne antikoagulanciá, priame (direktné) antikoagulanciá
NOMI	neokluzívna mezenterická ischemia
PAI	proximalizácia anastomózy na prítokovej tepne
PDE-5	fosfodiesteráza-5
PET/CT	pozitrónová emisná tomografia CT
PET/MR	pozitrónová emisná tomografia MR
PICH	čiastočne involučný kongenitálny hemangióm
PI3K	enzým fosfatidylinozitol 4,5-bisfosfát 3-kináza
PIK3CA	gén pre katalytickú alfa podjednotku fosfatidylinozitol-3-kinázy
PROS	PIK3CA-asociované spektrum ochorení nadmerného rastu
PTA	perkutánná transluminálna angioplastika
RC	Radiocephalická
RICH	rýchlo involučný kongenitálny hemangióm
RUDI	revision using distal inflow
SLE	systemový lupus erythematosus
TA	Takayasuova arteritída
TGF- $\beta$	transformujúci rastový faktor- $\beta$
VEGF	vaskulárny endoteliálny rastový faktor
VeM	venózna malformácia
VM	vaskulárna malformácia
VMS	vena mesenterica superior

## Zoznam tabuliek

Tabuľka 1. Etiologická klasifikácia aortitíd.....	10
Tabuľka 2. Hlavné symptómy a znaky typické pre GCA a TA.....	13
Tabuľka 3. Príklady sekundárnych aortitíd.....	13
Tabuľka 4. Indikácie, výhody a nevýhody rozličných možností liečby infekcií aorty.....	28
Tabuľka 5. Hlavné artérie odstupujúce z abdominálnej aorty a nimi zásobované oblasti.....	31
Tabuľka 6. Rizikové faktory, klinický obraz a vaskulárne postihnutie pri AMI.....	37
Tabuľka 7. Rádiologické nálezy vyskytujúce sa pri AMI.....	39
Tabuľka 8. Štádia, symptómy a liečba ischemie asociovej s dialyzačným AV skratom ...	47
Tabuľka 9. Hemodynamické komplikácie po vytvorení arteriovenózneho skratu.....	54
Tabuľka 10. Klasifikácia a schématické rozdelenie vaskulárnych anomálií.....	57
Tabuľka 11. Infantilný hemangióm spojený s vysokým rizikom.....	61
Tabuľka 12. Klasifikácia vaskulárnych malformácií podľa ISSVA.....	69
Tabuľka 13. Príklady klinických syndrómov asociovaných s vaskulárnymi anomáliami.....	75
Tabuľka 14. Genetické príčiny vaskulárnych malformácií.....	76
Tabuľka 15. Klasifikácia AVM podľa Schobingera.....	84
Tabuľka 16. Príčiny asociované so sekundárnym Raynaudovým fenoménom.....	116
Tabuľka 17. Charakteristika kapilaroskopických nálezov.....	119
Tabuľka 18. Príklady liekov používaných pri liečbe Raynaudovho fenoménu.....	122
Tabuľka 19. Klasifikácia panvového venózneho ochorenia.....	127
Tabuľka 20. Nálezy podporujúce kompresiu ľavej renálnej vény.....	133
Tabuľka 21. Nálezy podporujúce diagnózu panvového venózneho ochorenia.....	138

## Zoznam obrázkov

Obrázok 1.	CT-angiografický nález u pacienta s Takayasuovou arteritídou .....	15
Obrázok 2.	CT-angiografický nález u pacienta s Takayasuovou arteritídou .....	15
Obrázok 3.	CT-angiografický nález u pacienta s Takayasuovou arteritídou.....	16
Obrázok 4.	PET/CT obraz obrovskobunkovej arteritídy s aortitídou .....	17
Obrázok 5.	Algoritmus EULAR pre farmakologickú liečbu GCA.....	19
Obrázok 6.	Algoritmus EULAR pre farmakologickú liečbu TA .....	20
Obrázok 7.	CT-angiografický obraz aortitídy s ruptúrou aorty a pseudoaneuryzmou.....	25
Obrázok 8.	CT-angiografický obraz aortitídy s ruptúrou aorty a pseudoaneuryzmou.....	25
Obrázok 9.	Ultrasonografický obraz aortitídy s ruptúrou a pseudoaneuryzmou .....	26
Obrázok 10.	Hlavné artérie gastrointestinálneho traktu .....	32
Obrázok 11.	Hlavné artérie gastrointestinálneho traktu .....	32
Obrázok 12.	Hlavné artérie a vény gastrointestinálneho traktu.....	33
Obrázok 13.	CT-angiografický obraz akútnej embolickej mezenterálnej ischémie .....	34
Obrázok 14.	CT-angiografický obraz trombotického uzáveru truncus coeliacus a AMS.....	35
Obrázok 15.	Plynové kolekcie v portálnom venóznom priestore na CT-angiografickom obraze .....	38
Obrázok 16.	Rekanalizácia arteria mesenterica superior .....	40
Obrázok 17.	Postup pri podozrení na akútnu mezenterálnu ischémiu .....	42
Obrázok 18.	Schématické znázornenie chirurgických intervencií pri dysfunkcii AVF.....	48
Obrázok 19.	Radiocephalická AVF na angiografickom vyšetrení .....	49
Obrázok 20.	Aneuryzmy odvodnej žily arteriovenóznejs fistuly .....	52
Obrázok 21.	Povrchový infantilný hemangióm .....	59
Obrázok 22.	Segmentálny infantilný hemangióm.....	59
Obrázok 23.	Vysokorizikové infantilné hemangiómy .....	62
Obrázok 24.	Rýchlo involujúci kongenitálny hemangióm .....	63
Obrázok 25.	Segmentálna kapilárna malformácia pravej hornej končatiny .....	70
Obrázok 26.	Nevus flammeus (kapilárna malformácia) na tvári .....	70
Obrázok 27.	Venózna malformácia na dolnej končatine .....	72
Obrázok 28.	Lymfatické extratrunkálna malformácia v oblasti krku a trunkálna malformácia dolných končatín .....	73
Obrázok 29.	Klippelov-Trénaunayov syndróm.....	74
Obrázok 30.	Molekulové mechanizmy vaskulárnych anomálií a miesto účinku liečiv .....	79
Obrázok 31.	Povrchová AVM ramena .....	85

Obrázok 32. Hereditárna hemoragická teleangiektázia .....	86
Obrázok 33. Arteriovenózna malformácia ľavého lýtka v prejavmi venózneho hypertenzie .....	86
Obrázok 34. Arteriovenózna malformácia v oblasti thenaru pravej ruky .....	87
Obrázok 35. CT-angiografický nález difúznej AVM v malej panve.....	88
Obrázok 36. Angiografický nález difúznej osseálnej AVM v oblasti pravého femuru.....	89
Obrázok 37. Angiografický nález difúznej osseálnej AVM v oblasti pravého femuru.....	89
Obrázok 38. Klasifikácia arteriovenózných malformácií podľa Cho a kol.....	90
Obrázok 39. Klasifikácia arteriovenózných malformácií podľa Yakesa a kol.....	90
Obrázok 40. AVM v ľavej gluteálnej oblasti, stav po embolizácii .....	95
Obrázok 41. Princíp farmakologickej liečby arteriovenózných malformácií.....	96
Obrázok 42. Kapilárna malformácia pravej ruky pri suspektom KTS .....	100
Obrázok 43. Kapilárna malformácia ľavej nohy a prstov u pacienta s KTS .....	101
Obrázok 44. Makrodaktylia ukazováka a prostredníka ľavej ruky u pacienta s KTS .....	101
Obrázok 45. CT-angiografia pacienta s KTS .....	105
Obrázok 46. CT-angiografia pacienta s KTS .....	106
Obrázok 47. CT-angiografia pacienta s KTS .....	106
Obrázok 48. CT-angiografia pacienta s KTS .....	107
Obrázok 49. CT-angiografia pacienta s KTS .....	107
Obrázok 50. Raynaudov fenomén (pallor a cyanóza) .....	114
Obrázok 51. Sklerodaktília .....	115
Obrázok 52. Kalcinóza v oblasti malíčka.....	115
Obrázok 53. Kapilaroskopické vyšetrenie.....	117
Obrázok 54. Normálne tvary kapilár .....	118
Obrázok 55. Zrýchlený algoritmus pre kapilaroskopické rozlíšenie obrazu sklerodermie .....	118
Obrázok 56. Normálne kapilaroskopické nálezy.....	119
Obrázok 57. Megakapiláry – obraz sklerodermie v skorej a aktívnej fáze .....	120
Obrázok 58. Abnormálne kapiláry reprezentujúce neoangiogézu a ischemické ložiská.....	120
Obrázok 59. Anatomické zóny vo vzťahu k panvovému venóznemu ochoreniu.....	126
Obrázok 60. Panvová, ovariálna venózna anatómia a znázornené venózne plexy.....	128
Obrázok 61. Panvová, ovariálna venózna anatómia a znázornené venózne plexy.....	128
Obrázok 62. Najčastejšie príčiny panvového venózneho ochorenia .....	129
Obrázok 63. Kompresia ľavej renálnej vény .....	130
Obrázok 64. Stupne rozšírenia retrográdneho toku pochádzajúceho z vena ovarica l. sin.....	131
Obrázok 65. Nálezy pri CT-venografickom vyšetrení kompresie ľavej renálnej vény .....	134

Obrázok 66. Nález pri CT-angiografickom vyšetrení kompresie ľavej renálnej vény .....	134
Obrázok 67. Nález pri CT-venografickom vyšetrení kompresie ľavej renálnej vény .....	135
Obrázok 68. Nález pri DUS vyšetrení suspektnej kompresie ľavej renálnej vény .....	135
Obrázok 69. Nález pri DUS vyšetrení suspektnej kompresie ľavej renálnej vény .....	136

## 1. Aortitídy so zameraním na neinfekčné aortitídy

### Úvod

Aortitídy sú heterogénne ochorenia, ktorých spoločným menovateľom sú zápalové zmeny v jednej alebo viacerých vrstvách steny aorty. Najčastejšie sa vyskytujú aortitídy spôsobené vaskulitídami, zriedkavejšie sa vyskytujú sekundárne a infekčné aortitídy. Ich klinická prezentácia je rôznorodá, často nešpecifická, a je ovplyvnená príčinou aortitídy. Ochorenie môže prebiehať asymptomaticky, môže sa prejavovať znakmi lokálneho alebo systémového zápalu, akútnym aortálnym syndrómom (intramurálny hematóm, aortálna disekcia alebo ruptúra), kardiálnymi ťažkosťami (aortálna regurgitácia, angina pectoris, akútny koronárny syndróm), končatinovou ischémiou (klaudikácie, akútna ischémia, akrálna embolizácia), alebo postihnutím vnútorných orgánov (embolické komplikácie, chronická orgánová ischémia).

### Klasifikácia

Všeobecne akceptovaná klasifikácia tejto skupiny ochorení nie je vytvorená. Zjednodušená klasifikácia aortitíd je uvedená v tabuľke 1.

**Tabuľka 1. Etiologická klasifikácia aortitíd.**

Neinfekčné (v rámci primárnych vaskulitíd, alebo sekundárne aortitídy pri systémovom ochorení spojivového tkaniva)			Infekčné	Zmiešaná etiológia - izolované postihnutie aorty
Postihnutie aorty vo > 10% prípadov	Postihnutie aorty v < 10% prípadov	Sporadické postihnutie aorty		
Takayasuova arteritída	Behcetova choroba	Polyarteritis nodosa	Pyogénna aortitída (Salmonella, Staphylococcus, Streptococcus)	Zápalová aneuryzma abdominálnej aorty
Obrovskobunková arteritída	Reumatoidná artritída	Eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou Granulomatóza s polyangiitídou	Syfilitická aortitída	Izolovaná idiopatická aortitída
Aortitída asociovaná s IgG4 chorobou	Ostatné séronegatívne spondylartropatie	Sarkoidóza	Tuberkulózná aortitída	Idiopatická retroperitoneálna fibróza
Ankylozujúca spondylitída Coganov syndróm Relabujúca polychondritída	Systémový lupus erythematosus	Juvenilná reumatoidná artritída	Mykotická aortitída (Candida, Aspergillus, Cryptococcus) Vírusová (HIV, Hepatitída B, Hepatitída C, Herpes zoster)	Aortitída indukovaná radiáciou, chemoterapiou, faktorom stimulujúcim granulocyty Paraneoplastická aortitída

## Neinfekčné aortitídy

Výskyt neinfekčných aortitíd u pacientov chirurgicky liečených pre ochorenia aorty sa udáva v rozmedzí 1,7–8,8 %. Najčastejšou príčinou aortitíd sú **primárne vaskulitídy** s postihnutím veľkých ciev ku ktorým patrí obrovskobunková arteritída (giant cell arteritis – GCA) s 20 % výskytom aortitídy a Takayasuova arteritída (TA), pri ktorej sa aortitída vyskytuje u 50–70 % pacientov. Zriedkavejšie sa zápal aorty môže vyskytovať aj pri vaskulitídach s postihnutím malých a stredných ciev. **Sekundárne aortitídy** sú prejavom iného systémového ochorenia. Môžu sa vyskytovať napríklad pri nešpecifických črevných zápaloch, IgG4-asociovanom ochorení, spondyloartropatiách asociovaných s HLA-B27, Behçetovej chorobe, relabujúcej polychondritíde alebo Coganovom syndróme typu I.

### Neinfekčné aortitídy pri primárnych vaskulitídach s postihnutím veľkých ciev

V patogenéze vaskulitíd s postihnutím veľkých ciev (large vessel vasculitis – LVV) zohráva významnú úlohu bunkami sprostredkovaný granulomatózny autoimunitný zápal so zvýšenou syntézou väziva. Pre TA je typický zápal médié, fibróza adventície a v chronickom štádiu stenoticko-okluzívne alebo aneuryzmatické postihnutie aorty. GCA je spojená so zápalom a nekrózou médié, tvorbou aortálnej aneurizmy a stenóza aorty vzniká zriedkavo. Pri TA je postihnutie artérie kontinuálne, zatiaľ čo GCA je charakterizovaná fokálnym zápalom s preskočenými úsekmi zdravého tkaniva. Hrúbka steny aorty je väčšia pri TA v porovnaní s GCA. Pre podobnosť oboch ochorení sa niektorí odborníci domnievajú, že TA a GCA môžu reprezentovať to isté ochorenie.

### Obrovskobunková arteritída

GCA je považovaná za najčastejšiu príčinu aortitídy. Vyskytuje sa u osôb starších ako 50 rokov a častejšie postihuje ženy. Jej prevalencia je odhadovaná na 20 prípadov na 100 000 obyvateľov. Celkové príznaky sú v akútnom štádiu prítomné približne u polovice pacientov.

Pri GCA s postihnutím aorty a jej vetiev sa kraniálne postihnutie (najčastejšie vetiev arteria carotis externa s klaudikáciami čeľuste alebo jazyka) väčšinou nevyskytuje. Extrakraniálne postihnutie môže byť spojené s rozdielnym tlakom krvi a s klaudikáciami horných končatín. Typicky sa vyskytuje stenóza arteria subclavia distálne od odstupu vertebrálnej artérie a stenóza až uzáver axilárnej artérie. Súčasný výskyt viacerých proximálnych stenóz alebo uzáverov tepien odstupujúcich z aorty (napr. renálnych artérií, arteria mesenterica superior) je v porovnaní s TA zriedkavý. Medzi komplikácie GCA patrí aortálna regurgitácia, disekcia aorty,

aneuryzma a ojedinele stenóza aorty. V retrospektívnej štúdií Evansa a kol. mali pacienti s GCA 17-násobne vyššie riziko aneurizmy hrudnej a 2,5-násobne vyššie riziko aneurizmy abdominálnej aorty. Aortálne postihnutie u pacientov s GCA je spojené s 3,4-násobne vyšším rizikom mortality.

### **Takayasuova arteritída**

V porovnaní s GCA ide o zriedkavejšie ochorenie, ktorého prevalencia je v Európe a Severnej Amerike odhadovaná na 2,6 prípadov na milión obyvateľov (častejšie sa vyskytuje v Ázii). Ochorenie sa typicky vyskytuje vo veku mladšom ako 50 rokov a častejšie postihuje ženy. Hoci sa v skorej akútnej fáze môžu vyskytovať celkové nešpecifické príznaky, ako sú únava, slabosť a subfebrility, ochorenie býva diagnostikované až v chronickej fáze, keď sa objavia symptómy vyplývajúce zo stenóz alebo uzáverov artérií. U pacientov s TA môže byť prítomná artérová hypertenzia, ktorej príčinou môže byť stenóza aorty pod odstupom ľavej arteria subclavia alebo stenóza renálnych artérií. Naopak, ak je prítomná bilaterálna stenóza alebo uzáver arteria subclavia, bude tlak krvi na horných končatinách nízky (reverzná koarktácia). Vyskytuje sa aj zápal pľúcnych artérií, ktorý je zvyčajne asymptomatický. Ak zápal postihuje koronárne artérie, lokalizácia je spravidla aortoostiálna. Podobný klinický obraz ako TA môže mať aj syfilitická a tuberkulózna aortitída. Symptómy a znaky LVV sú znázornené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2. Hlavné symptómy a znaky typické pre obrovskobunkovú arteritídu a Takayasuovu arteritídu.**

<b>Obrovskobunková arteritída</b>	<b>Takayasuova arteritída</b>
<b>Hlavné symptómy</b>	<b>Hlavné symptómy</b>
Bolesti hlavy, nové, perzistentné, často v temporálnej oblasti, edém tváre, gangréna v oblasti lebky Celkové symptómy napr. strata hmotnosti > 2 kg, subfebrilita, únava, nočné potenie Klaudikácie sánky a/alebo jazyka, bolesti pri žuvaní Akútne očné symptómy napr. amaurosis fugax, diplopia, akútna strata zraku, skotómy, oftalmoplégia Extravaskulárne príznaky: polymyalgia rheumatica Klaudikácie končatín	Novo vzniknuté, alebo zhoršené klaudikácie končatín Celkové symptómy napr. strata hmotnosti > 2 kg, subfebrilita, únava, nočné potenie Myalgia, aralgia, artritída Mezenterická ischémia Cievna mozgová príhoda, kŕče, synkopa, závraty Infarkt myokardu, stenokardie, aneurizmy alebo stenózy koronárnych artérií, náhla smrť Akútne očné symptómy napr. amaurosis fugax, diplopia
<b>Hlavné znaky pri klinickom vyšetrení</b>	<b>Hlavné znaky pri klinickom vyšetrení</b>
Citlivosť a zhrubnutie temporálnej artérie s alebo bez redukcii pulzácie Citlivosť lebky Šelest (hlavne v axile) Redukcia pulzácie alebo tlaku krvi na horných končatinách, asymetria tlaku krvi a pulzácie Patologické nálezy počas očného vyšetrenia napr. optická neuropatia, paréza n. oculomotorius, oklúzia arteria centralis retina, choroidálna ischémia	Hypertenzia, ale môže byť aj hypotenzia Strata periférnych pulzácií, asymetria pulzácií Šelest Karotidýnia

V tabuľke 3 sú uvedené príklady neinfekčných sekundárnych aortitíd vyskytujúcich sa pri iných ochoreniach.

**Tabuľka 3. Príklady sekundárnych aortitíd.**

<b>Coganov syndróm typu I</b>	Výskyt: muži = ženy, väčšinou medzi 20–40 rokom života. Očné postihnutie (intersticiálna keratitída, uveitída, fotofóbia, vizuálne poruchy) a audio-vestibulárne ťažkosti podobné Ménièreovej chorobe (závraty, hluchota).
<b>Spondylartropatie asociované s HLA- B27</b>	Časté ochorenie (0,1–1,4 % dospelaj populácie), muži > ženy, najčastejšie medzi 20–40 rokom života, zápalová bolesť dorzálna (sakroiliitída, spondylitída, zlepšenie pohybu, postupný vývoj).
<b>Relabujúca polychondritída</b>	Zriedkavé ochorenie, výskyt: ženy < muži, najčastejšie medzi 40–60 rokom života, bolestivá erytematózna chondritída ucha, nazálneho septa, kĺbov a iných kartilaginóznych štruktúr v dôsledku inflamácie chrupavky, postihnutie respiračného traktu, polyartritída, zápal oka, akustická a vestibulárna dysfunkcia.
<b>IgG4 aortitída</b>	Fibrosklerotická aortitída s lymfoplazmocytárnou infiltráciou torakálnej a/alebo abdominálnej aorty s rizikom disekcie. Sérové hladiny IgG4 nemusia byť elevované. Môže byť spojená s retroperitoneálnou fibrózou, postihnutím iných orgánov (pankreas, obličky, slinné žľazy). Aortitída môže postihnúť proximálnu aortu, byť príčinou ostiálnych koronárnych stenóz, valvulitidy a aortálnej regurgitácia.
<b>Behçetova choroba</b>	Najčastejšie sa vyskytuje medzi 20–40 rokom života. Prejavuje sa bolestivými orálnymi a genitálnymi ulceráciami a rôznymi formami očných zápalov. Venózna manifestácia je častejšia. Vyskytujú sa aj sakulárna aneurizma, pseudoaneurizma, uzáver aorty, trombóza aorty, trombóza pľúcnych artérií, ostiálne koronárne stenózy, valvulitída a aortálna regurgitácia.

GCA: obrovskobunková arteritída; TA: Takayasuovu arteritída

### **Aortitídy zmiešanej etiológie**

Chronická idiopatická periaortitída zahŕňa spektrum ochorení od inflamatórnej aneurizmy abdominálnej aorty (AAA) po idiopatickú retroperitoneálnu fibrózu. V týchto prípadoch zápal začína vo vasa vasorum a prebieha v aorte a aj v periaortálnych tkanivách. Inflamatórna AAA tvorí 5–10 % všetkých AAA. Je spojená s hrubou stenou aorty, masívnou produkciou väziva, perianeuryzmatickou a retroperitoneálnou fibrózou s adhéziami k intraabdominálnym štruktúram. Prejavuje sa bolesťou, chudnutím a stredne elevovanými zápalovými markermi. Inflamatórna AAA je v polovici prípadov zapríčinená IgG4 periaortitídou. IgG4 periaortitída môže spôsobovať aj ochorenie ťažko odlíšiteľné od idiopatickej retroperitoneálnej fibrózy. Perianeuryzmatická a retroperitoneálna fibróza môžu viesť k útlaku retroperitoneálnych štruktúr, predovšetkým ureterov, vzniku obštrukčnej nefropatie a k zlyhaniu obličiek. Môže dôjsť k adhéziám s duodenom, colon sigmoideum, renálnymi vénami a s vena cava inferior.

### **Infekčná aortitída**

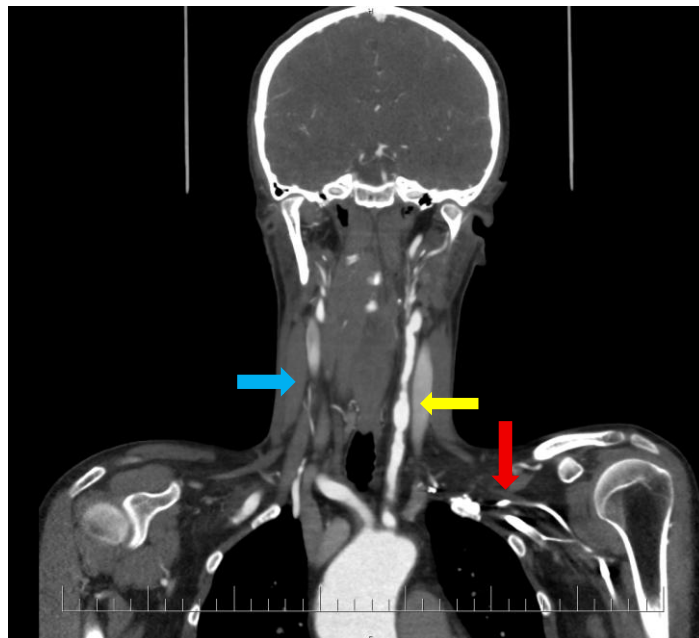
Neporušená aortálna intima je odolná proti infekcii, preto sa infekčná etiológia vyskytuje podstatne zriedkavejšie ako neinfekčné aortitídy. Väčšinou je pre ňu typický akútny priebeh spojený so septikémiou. Infekčná aortitída je opísaná v kapitole 2.

### **Diagnóza neinfekčných aortitíd**

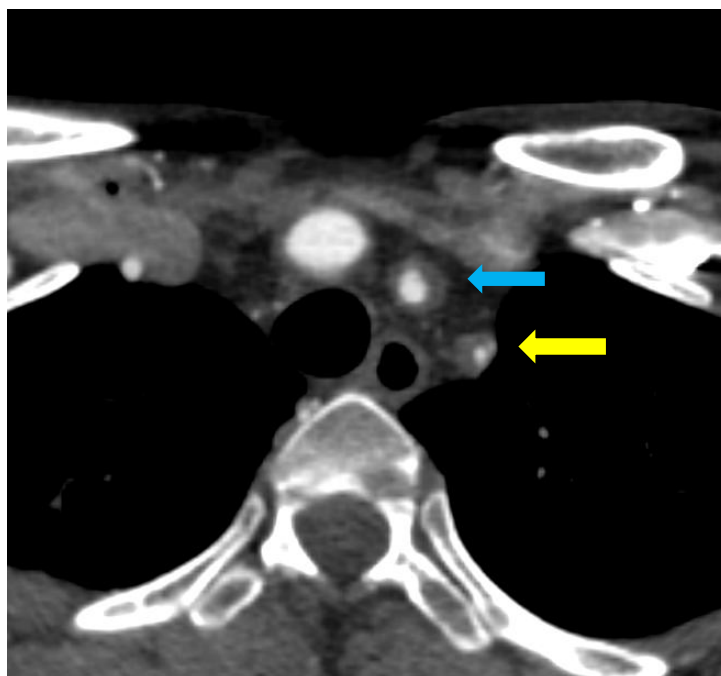
Diagnóza a liečba neinfekčných aortitíd prebieha v spolupráci s reumatológom. Stanovuje sa prítomnosť antinukleárných a antineutrofilových cytoplazmatických protilátok, reumatoidného faktora a anti-IgG4 protilátok. Normálne hodnoty sedimentácie krvi (FW) a C-reaktívneho proteínu (CRP) nevylučujú aktívnu TA alebo GCA. Pri GCA s postihnutím aorty často nie sú kraniálne artérie postihnuté, čo neumožňuje určenie diagnózy biopsiou kraniálnej (temporálnej) artérie. Biopsia je odporúčaná pri chronickej periaortitíde a retroperitoneálnej fibróze.

Ultrasonografické vyšetrenie (DUS) pri aktívnom ochorení zobrazuje zhrubnutú stenu aorty či komplikácie aortitídy (disekciu, formáciu aneurizmy), avšak neumožňuje posúdenie torakálnej aorty. Pri GCA aortitíde sa zobrazuje “haló“ znamenie spôsobené edémom cievnej steny (menej stlačiteľná až nestlačiteľná hypoechogénna cievna stena), ktoré môže byť viditeľné na aorte, arteria axillaris, arteria subclavia. TA je typická stredne echogénnym extenzívnym koncentrickým zhrubnutím, označovaným ako “macaroni“ znamenie.

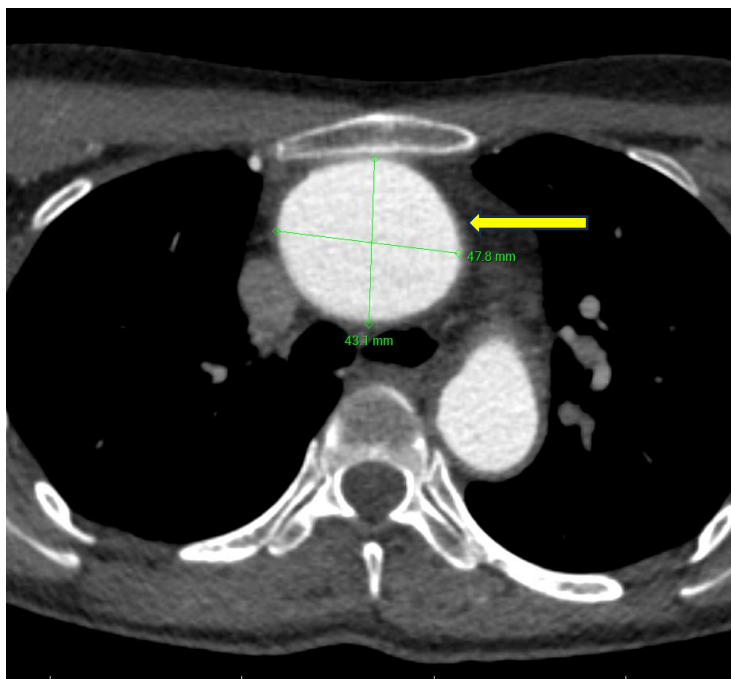
Výhodou CT-angiografického vyšetrenia je rýchlosť a optimálne priestorové rozlíšenie (obrázky 1–3). Jeho nevýhodou je neschopnosť posúdenia zápalu steny aorty v iniciálnych fázach vaskulítid.



**Obrázok 1. CT-angiografický nález u pacienta s Takayasuovou arteritídou. Stenózy ľavej arteria carotis communis (žltá šípka), uzáver pravej arteria carotis communis (modrá šípka), uzáver ľavej arteria subclavia (červená šípka).**



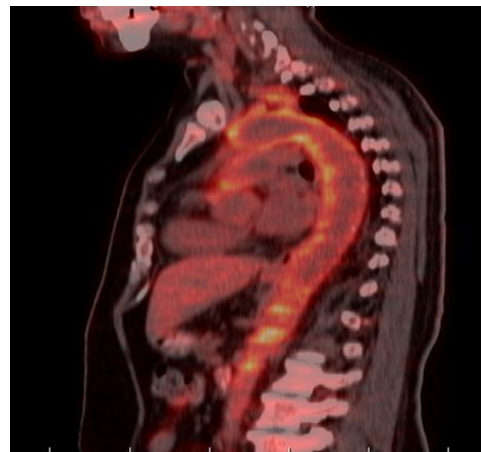
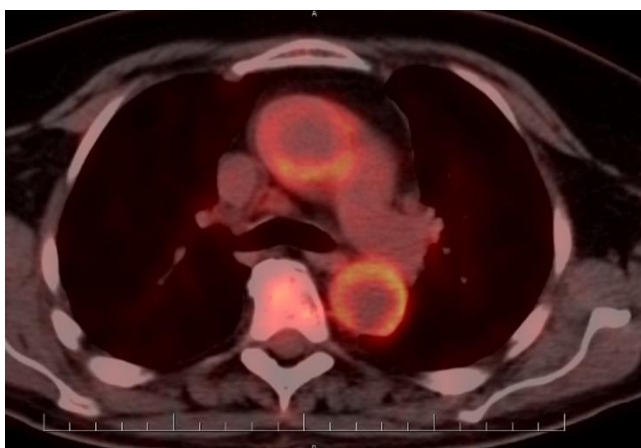
**Obrázok 2. CT-angiografický nález u pacienta s Takayasuovou arteritídou. Zhrubnutá stena ľavej arteria carotis communis (modrá šípka) a ľavej arteria subclavia (žltá šípka) (“macaroni“ znamenie).**

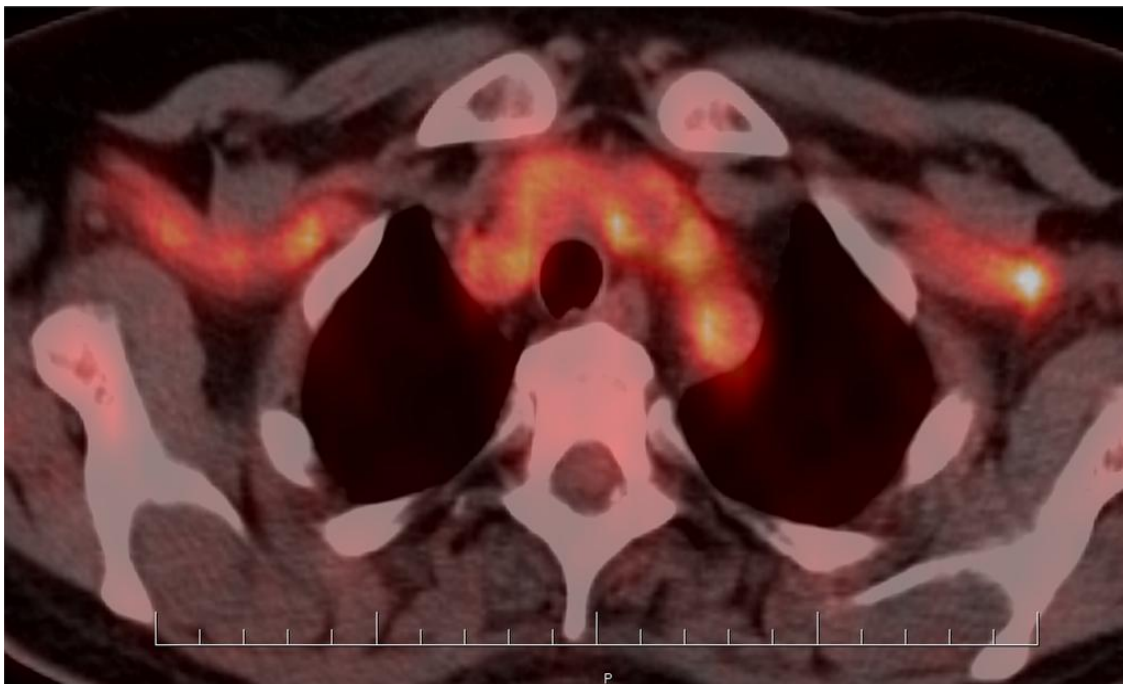


**Obrázok 3. CT-angiografický nález u pacienta s Takayasuovou arteritídou. Dilatovaná aorta ascendens (žltá šípka).**

Pri rozlíšení steny aorty od priliehajúcich štruktúr je vyšetrenie MR-angiografiou presnejšie v porovnaní s CT-angiografiou. Jej výhodou je súčasné zobrazenie funkcie srdcových komôr a chlopní a používa sa na monitorovanie efektivity liečby neinfekčných aortitíd.

PET/CT vyšetrenie poskytuje metabolické (pozitronová emisná tomografia–PET) a anatomické (CT) hodnotenie zápalu, vrátane subklinického zápalu. Jeho senzitivita a špecificita pri GCA aortitíde dosahuje 80–89 %. Táto metóda je schopná zobrazit' zápalové zmeny v skorom období, keď ešte nedošlo k zhrubnutiu cievnej steny a keď výsledky ostatných zobrazovacích metód sú negatívne. Využíva sa nielen pri iniciálnej diagnóze ale aj pri podozrení na relaps. PET/CT obraz GCA s aortitídou je znázornený na obrázku 4.





**Obrázok 4 . PET/CT obraz obrovskobunkovej arteritídy s aortitídou. V miestach zápalu (aorta, bilaterálne subklaviálne artérie) je zvýšené vychytávanie fluorodeoxyglukózy.**

Súhrnne možno povedať, že PET/CT (alebo PET/MR) sú najsenzitívnejšie metódy pre diagnostiku skorých zápalových zmien. CT-angiografia má výbornú anatomickú lokalizáciu, avšak neumožňuje hodnotenie aktivity ochorenia v skorých fázach. MR-angiografia umožňuje hodnotenie skorých zápalových zmien aj neskorých štrukturálnych zmien vrátane zmien srdca a funkcie srdcových chlopní. DUS a echokardiografické vyšetrenie poskytujú anatomické a fyziologické hodnotenie cievnych a valvulárnych abnormalít, ako aj funkcie myokardu. Pri výbere zobrazovacej metodiky sa prihliada na hemodynamickú stabilitu pacienta, alergiu na kontrastnú látku, renálne funkcie a spoluprácu pacienta (dlhší čas MR vyšetrenia v stiesnených podmienkach).

### **Liečba aortitíd**

Liečba závisí od etiológie. Zásadné je rozlíšenie infekčnej aortitídy od neinfekčnej.

### **Liečba neinfekčných aortitíd**

Liečba GCA a TA je znázornená na obrázkoch 5 a 6. Sledovanie priebehu ochorenia je založené na hodnotení symptómov, klinických nálezov a hladín nešpecifických zápalových biomarkerov vrátane interleukínu-6, ktoré však nemusia korelovať s aktivitou ochorenia.

Približne 80 % pacientov s TA má mnohopočetné epizódy aktívneho ochorenia a vyžaduje chronickú imunosupresívnu liečbu. GCA môže prebiehať ako pomaly progresívne ochorenie

často s minimálnymi symptómami, preto zatiaľ nie je možné presne identifikovať pacientov s kompletnou remisiou GCA, u ktorých by nebola potrebná ďalšia liečba.

Odporúčania American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) pre ochorenia aorty z roku 2022 odporúčajú pri GCA a TA s postihnutím aorty pravidelné hodnotenie CRP a FW a ročné kontroly zobrazovacími metodikami (napr. CT-angiografia, MR-angiografia, PET/CT), pričom z dôvodu ionizujúceho žiarenia je najvhodnejšou metódou MR-angiografia. Na druhej strane, podľa odporúčaní reumatologických spoločností pri stabilnom stave ochorenia (klinická a biochemická remisia) nie je rutinný monitoring zobrazovacími metodikami nevyhnutný, ale na individuálnej báze môže byť zvažovaný.

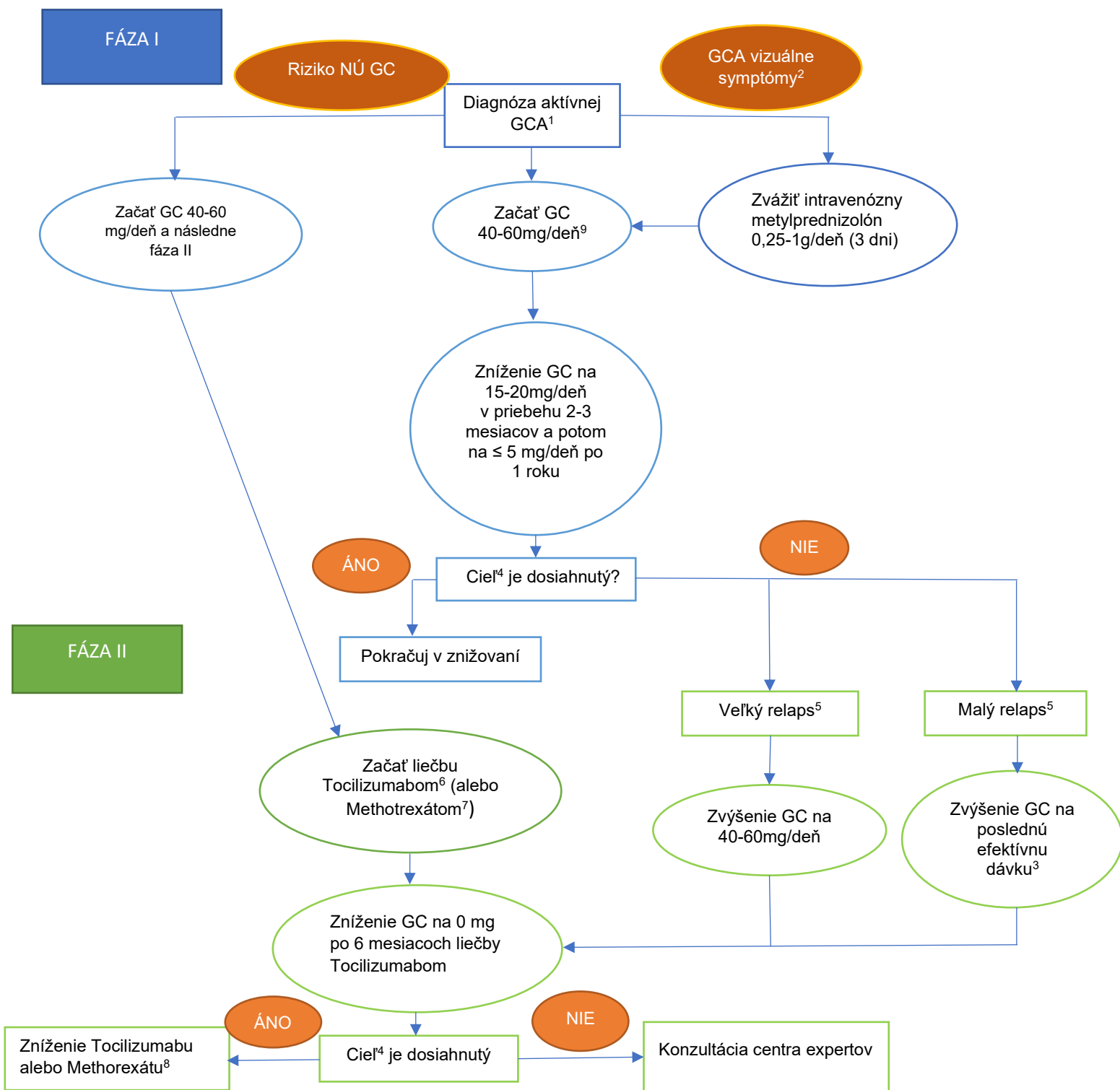
Sekundárna aortitída predstavuje zápal aorty ako prejav iného systémového ochorenia, preto terapia nesmeruje len na samotnú aortu, ale najmä na kontrolu základného zápalového autoimunitného procesu. Prítomnosť sekundárnej aortitídy zvyčajne svedčí o vyššej aktivite a závažnosti základného ochorenia, a preto sa často pristupuje k intenzifikácii imunosupresívnej liečby.

Indikácie definitívnej liečby aortálneho ochorenia pri primárnych vaskulitídach a sekundárnych aortitídach sa riadia štandardnými odporúčaniami pre konkrétne aortálne patológie (napr. disekcia aorty, aneurizma aorty). Pokiaľ je to možné, liečba by mala byť realizovaná v období klinickej inaktivity ochorenia.

Pri liečbe chronickej periaortitídy a retroperitoneálnej fibrózy sa používajú sa glukokortikoidy, imunosupresíva (metotrexát, azatioprín) a biologická liečba. Indikácie definitívnej liečby (chirurgickej alebo endovaskulárnej) inflamatórnej aneurizmy abdominálnej aorty sú podobné ako pri degeneratívnych aneurizmách.

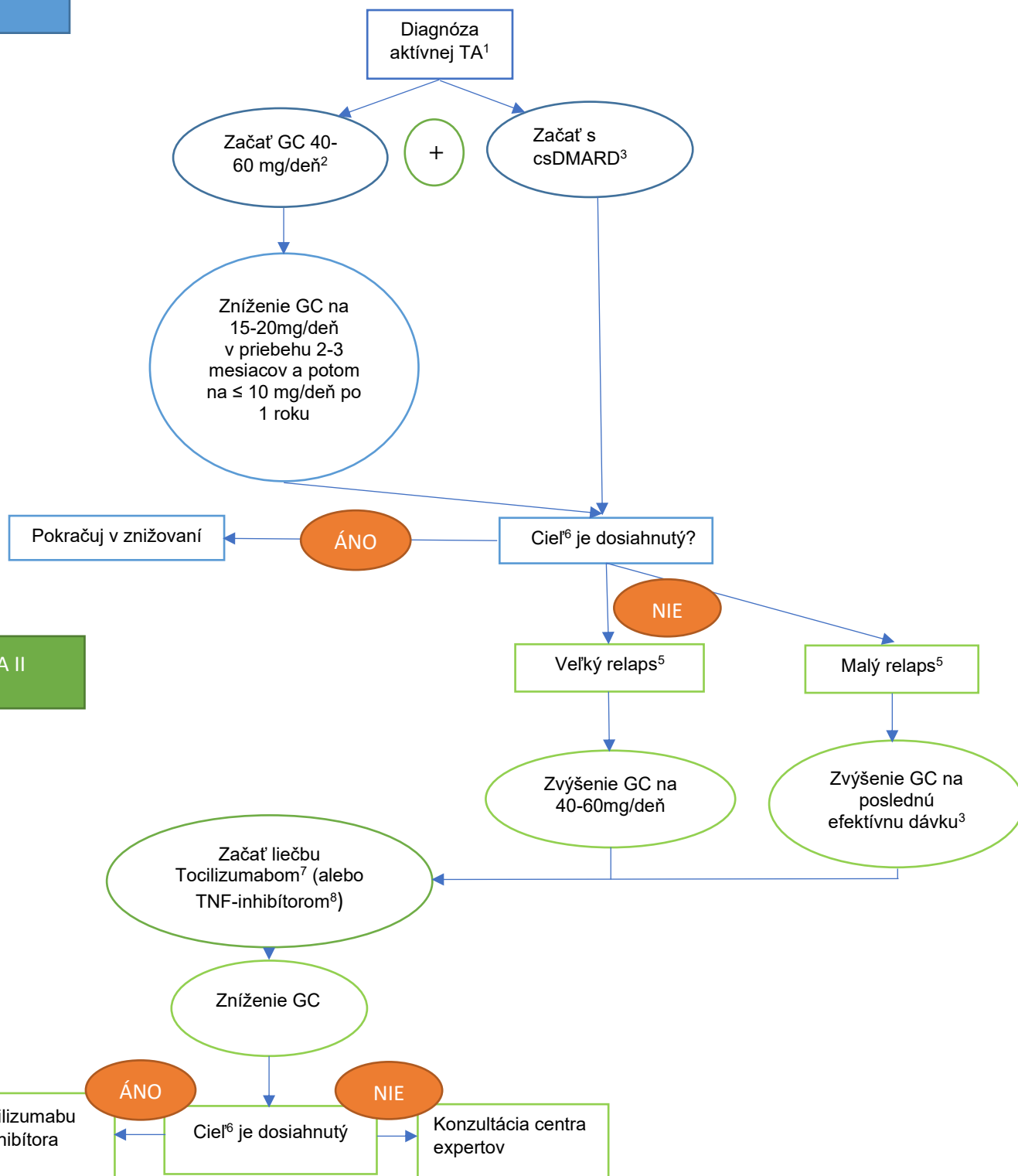
### **Záver**

Aortitídy sú ochorenia aorty s rôznou etiológiou a vysoko variabilnou klinickou prezentáciou, ktoré vyžadujú interdisciplinárny prístup zahŕňajúci znalosti reumatológie, infektológie, histopatológie a hodnotenia multimodálneho zobrazovania. Ich výskyt je podhodnotený a diagnóza je pre nešpecifické symptómy a znaky často stanovená oneskorene. Pri diagnóze skorých zmien steny aorty sú najcitlivejšími metódami PET/CT vyšetrenie a MR-angiografia, zatiaľ čo pri potrebe rýchleho vyšetrenia je vhodná CT-angiografia. Liečba sa riadi etiológiou aortitíd.



**Obrázok 5. Algoritmus EULAR pre farmakologickú liečbu obrovskobunkovej arteritídy 2018 (GCA).** GC: glukokortikoidy; dávky sú v prednizón ekvivalentnej dávke. NÚ: nežiaduci účinok. <sup>1</sup>Klinická diagnóza GCA by mala byť potvrdená zobrazovacími metodikami, alebo biopsiou; <sup>2</sup>akútnou stratou videnia, amaurosis fugax; <sup>3</sup>alebo 5–15 mg/deň vyššou ako bola posledná efektívna dávka; <sup>4</sup>terapeutický cieľ je pretrvávajúca remisia a zníženie GC bez relapsu; <sup>5</sup>pozri definíciu; <sup>6</sup>odporúčaná dávka je 162 mg; <sup>7</sup>minimum odporúčanej dávky je 15 mg; <sup>8</sup>rozhodnutie je individuálne; <sup>9</sup>u pacientov s očnými symptómami zvážiť začatie s dávkou 60 mg prednizón ekvivalentnej dávky /deň po celkovom podaní.

## FÁZA I



## FÁZA II

**Obrázok 6. Algoritmus EULAR pre farmakologickú liečbu Takayasuovej arteritídy 2018 (TA).** csDMARD, konvenčné syntetické choroby modifikujúce anti-reumatické lieky; GC, glukokortikoidy: dávky sú v prednizón ekvivalentnej dávke; TNF, tumor necrosis factor; <sup>1</sup>Klinická diagnóza TA by mala byť potvrdená zobrazovacími metódami; <sup>2</sup>u pacientov s lokalizovaným ochorením zvážiť nižšiu iniciálnu dávku 25–30 mg/deň prednizón ekvivalent; <sup>3</sup>methotrexát alebo mycophenolat mofetil, leflunomid alebo azathioprin (ak pacient netoleruje prvú voľbu) alebo cyclophosphamid (ak liečba zlyhá, alebo nebola tolerovaná); <sup>4</sup>alebo 5–15 mg viac ako posledná efektívna liečba; <sup>5</sup>definícia; <sup>6</sup>terapeutický cieľ je pretrvávajúca remisia a plus možnosť znížiť GC na špecifický cieľ bez relapsu; <sup>7</sup>tocilizumab nie je formálne určený pre použitie na liečbu TA v Európskej Únii, odporúčaná dávka je 162 mg raz za týždeň s.c.; <sup>8</sup>inhibítory TNF nie sú formálne určené na použitie pri TA v EÚ.

### Literatúra

- Bardi M, Diamantopoulos AP. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice summary. *Radiol Med*. 2019;124(10):965-972.
- Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, Brouwer E, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):636-643.
- Deipolyi AR, Czaplicki CD, Oklu R. Inflammatory and infectious aortic diseases. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(Suppl 1):S61-S70.
- Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):502-7.
- Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation*. 2008;117(23):3039-51.
- Hartlage GR, Palios J, Barron BJ, Stillman AE, Bossone E, Clements SD, Lerakis S. Multimodality imaging of aortitis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):605-19.
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, Cassie R, Cid MC, Dasgupta B et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30.
- Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, Mastracci TM, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67(1):2-77.
- Isselbacher EM, Preventza O, Black JH 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, Braverman AC, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022. doi: 10.1161/CIR.0000000000001106
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
- Merkel PA. Noninfectious ascending aortitis: staying ahead of the curve. *J Rheumatol*. 2009 ;36(10):2137-40.
- Rašiová M. Aortitídy-diagnostika a liečba. *Kardiológia pre prax*. 2023. 21(2), 86-92.
- Ručka D. Aortitis-zánět aortální stěny. *Kardiol Rev Int Med* 2010, 12(4): 166-170.
- Sharma S, Pandey NN, Sinha M, Chandrashekhara SH. Etiology, Diagnosis and Management of Aortitis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(12):1821-1836.
- Shchetynska- Marinova T, Amendt K, Sadick M, Keese M, Sigl M. Aortitis - An Interdisciplinary Challenge. *In Vivo*. 2021;35(1):41-52.
- Stone JR, Bruneval P, Angelini A, Bartoloni G, Basso C, Batoroeva L, Buja LM, Butany J 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.
- Tyagi S, Safal S, Tyagi D. Aortitis and aortic aneurysm in systemic vasculitis. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 35(Suppl 2): 47-56.
- Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, Dick F, van Herwaarden J et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(1):8-93.

## 2. Infekčné aortitídy

### Úvod

Infekčná aortitída je zápalový proces prebiehajúci v stene aorty spôsobený mikroorganizmami. Ochorenie má väčšinou akútne až fulminantný priebeh spojený so septickým stavom, deštrukciou cievnej steny a rýchlym rozvojom aneuryzmy, pseudoaneuryzmy, ruptúry aorty a smrti. Aneurizma, ktorá vzniká v dôsledku infekčnej aortitídy, sa často označuje ako mykotická aneurizma. Tento termín prvýkrát použil William Osler v roku 1885 u 30-ročného pacienta s horúčkami. Pitva preukázala vegetácie na aortálnej chlopni so vzhlľadom čerstvej fungálnej infekcie a aneurizmu aortálneho oblúka vzniknutú v dôsledku septickej embolizácie pri endokarditíde aortálnej chlopne. Pomenovanie mykotická aneurizma sa paradoxne používa aj v súčasnosti. **Ide o terminologicky zavádzajúci pojem, ktorého klinickým dôsledkom môže byť nesprávna terapia antimykotikami a rýchla progresia ochorenia, pretože najčastejšou príčinou infekčnej aortitídy sú baktérie.** Niektoré odporúčania už tento termín nahrádzajú presnejším názvom infekčná aortitída.

### Etiopatogenéza infekčnej aortitídy

Neporušená aortálna intima je voči infekcii odolná, preto sú infekčné aortitídy zriedkavejšie ako neinfekčné. Infekcia aorty môže vzniknúť:

1. **Hematogénne**, a to usídlením baktérií pri bakteriémii v intime poškodenej aterosklerotickým plátom. V približne polovici prípadov predchádza infekčnej aortitíde infekcia v iných častiach tela (močové cesty, salmonelóza, infekcie horných dýchacích ciest, dentálne infekcie, pneumómia, osteomyelitída, kožné infekcie...).
2. **Priamym prestupom z okolitých tkanív** ako sú lymfatické uzliny, mediastínium, brušné alebo paravertebrálne abscesy, spondylodiscitída.
3. **Traumou**. Príkladom sú infekčné komplikácie po endovaskulárnej alebo chirurgickej liečbe ochorenia aorty.

Pri akútnom priebehu ide o **transmurálny zápal s tvorbou abscesov**. Infekčné aneurizmy predstavujú 0,5–1,5 % všetkých aneuryziem v západných krajinách, vyšší výskyt je dokumentovaný vo Východnej Ázii.

K rastu incidencie prispievajú infekcie po endovaskulárnych a chirurgických zákrokoch a infekcie u imunokompromitovaných pacientov (nádorové ochorenia, diabetes, alkoholizmus, imunosupresívna terapia).

V Európe a Severnej Amerike tvoria stafylokokové infekcie (najmä *Staphylococcus aureus* a koaguláza-negatívne stafylokoky) 30–40 % prípadov infekcií aorty. Grampozitívne streptokoky, enterokoky a gramnegatívne enterobaktérie (napríklad *Escherichia coli* a *Salmonella*) predstavujú 10–20 % prípadov. Vo Východnej Ázii dominujú gramnegatívne baktérie, pričom väčšinu infekcií aorty tvoria druhy rodu *Salmonella*, na ktorú je potrebné myslieť u pacientov s pretrvávajúcimi horúčkami po akútnej epizóde gastroenteritídy.

Niektoré patogény spôsobujú špecifické poškodenie cievnej steny. *Pseudomonas* indukuje vaskulárnu nekrózu uvoľňovaním elastáz a proteáz, zatiaľ čo *Bacillus cereus* zvyšuje riziko aortitídy tvorbou biofilmu. Medzi ďalších bakteriálnych pôvodcov patria druhy rodu *Listeria*, *Bacteroides fragilis*, *Campylobacter jejuni* a *Clostridium septicum*. Mykotické a vírusové infekcie sú vzácne, ale u imunokompromitovaných pacientov boli potvrdené infekcie spôsobené druhmi rodu *Candida* a *Aspergillus*. V 20–30 % prípadov zostáva pôvodca nezistený.

Syfilitická aortitída sa vyskytuje v terciárnom štádiu infekcie *Treponema pallidum*. Postihuje prevažne ascendentnú aortu a aortálny oblúk. Mechanizmom vzniku je obliterujúca endarteritída vasa vasorum, pričom klinické prejavy sa objavujú 10–25 rokov po primárnej infekcii. Tuberkulózná aortitída je zriedkavá, ale jej výskyt môže narastať v súvislosti s rezistenciou na antituberkulotiká. Typicky postihuje distálnu časť aortálneho oblúka a descendentnú aortu. Infekcia môže vzniknúť priamou extenziou z lymfatických uzlín, empyému alebo perikarditídy, prípadne hematogénnym alebo lymfogénnym šírením. U niektorých pacientov sa môže objaviť stenoticko-okluzívne postihnutie aorty, pripomínajúce obraz Takayasuovej arteritídy.

### **Komplikácie infekčnej aortitídy**

Prognóza akútnej infekčnej aortitídy je výrazne horšia ako pri neinfekčných formách. Skoro vždy prebieha fulminantne, s rýchlou expanziou a s vysokým rizikom ruptúry. Keďže toto ochorenie je zriedkavé a počiatočné príznaky môžu napodobňovať zápalové ochorenia, ako sú napríklad ochorenia chrbtice či pyelonefritídu, určenie diagnózy je často oneskorené.

Infekčný zápal vedie k rýchlemu vzniku sakulárnej alebo multilobulárnej aneurizmy, pseudoaneurizmy, tvorbe fistúl, disekcii, ruptúre, septickej embolizácii alebo aortálnej regurgitácii. K ďalším komplikáciám patrí vznik aortoenterálnej alebo aortoezofageálnej fistuly s gastrointestinálnym krvácaním a aortobronchiálnej fistuly, ktorá sa prejavuje hemoptýzou. Zápalový proces môže vytvoriť abscesy v okolitom periaortálnom tkanive. Pri postihnutí koronárnych artérií môže dôjsť k akútnemu koronárnemu syndrómu. V dobe diagnózy sa ruptúra aorty vyskytuje u 24–44 % pacientov a penetrácia zápalu do periaortálneho tkaniva u 61 % pacientov. Infekčné aneurizmy sa manifestujú septickým stavom, zahŕňajúcim horúčku, triašku, bolesti brucha alebo chrbtice a v prípade ruptúry hemoragickým šokom.

Aortitídy syfilitická, tuberkulózna, aortitída spojená s HIV infekciou môžu prebiehať subakútne až chronicky, s dlhodobými miernymi systémovými príznakmi.

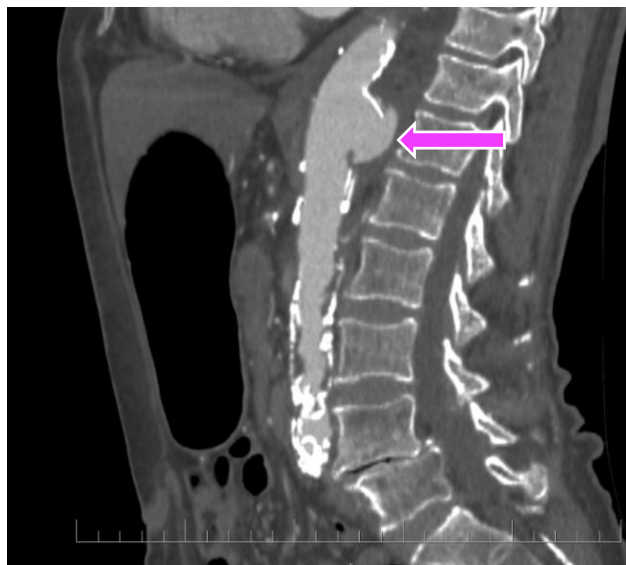
### **Diagnóza infekčnej aortitídy**

Diagnóza infekčnej aortitídy je založená na klinickej prezentácii, rádiologických, laboratórnych a mikrobiologických nálezoch. Pri výbere zobrazovacej metodiky sa prihliada na hemodynamickú stabilitu pacienta, dostupnosť vyšetrenia a jeho trvanie. Z tohto dôvodu je **CT-angiografia považovaná za diagnostickú metódu prvej voľby**. Typickými CT-angiografickými znakmi sú zhrubnutie steny aorty, aortálna aneurizma (väčšinou sakulárna, multilobulárna, excentrická), pseudoaneurizma, prítomnosť plynu v stene aorty, mäkké masy s plynovými a tekutinovými kolekciami v okolí aorty spojené so zlomenými kalcifikovanými aterosklerotickými plátmami, zväčšené regionálne lymfatické uzliny, zmeny okolitého tukového tkaniva, aortoenterálna fistula (v artériovej fáze prítomnosť kontrastnej látky v čreve a plynu v stene aorty alebo aneurizme) a ruptúra. Prítomnosť sakulárnej aneurizmy zvyšuje riziko ruptúry a mala by urýchliť liečbu pacienta.

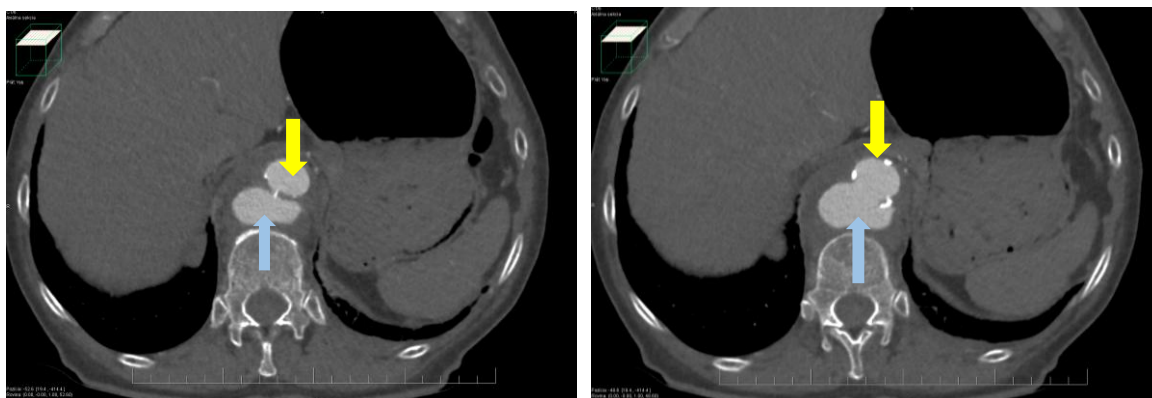
V porovnaní s CT-angiografiou je senzitivita ultrasonografického vyšetrenia (DUS) nízka. **Transezofageálna echokardiografia** zobrazuje postihnutie aortálneho koreňa a umožňuje potvrdiť alebo vylúčiť bakteriálnu endokarditídu. Nevýhodou **MR-angiografie** je dlhá doba trvania vyšetrenia, preto sa v akútnych situáciách nevyužíva. Pri diagnostických nejasnostiach, v prípadoch zriedkavého subakútneho alebo chronického zápalu možno využiť **PET/CT**. Infekčnú aortitídu komplikovanú pseudoaneurizmou zobrazujú obrázky 7–9.

V laboratórnom obraze sú typickými, hoci nešpecifickými nálezmi **leukocytóza** a elevácia proteínov akútnej fázy zápalu. V 50–80 % prípadov je pozitívna **hemokultúra**, čo umožňuje

izoláciu kauzálneho mikroorganizmu a cieleňú antibiotickú liečbu. Pre cieleňú antibiotickú (ATB) terapiu je dôležitá kultivácia tkaniva získaného počas chirurgickej terapie.



**Obrázok 7. CT-angiografický obraz aortitídy s ruptúrou aorty a pseudoaneuryzmu. Ružová šípka znázorňuje ruptúru aorty, pseudoaneuryzmu a zlomený aterosklerotický plát.**



**Obrázok 8. CT-angiografický obraz aortitídy s ruptúrou aorty a pseudoaneuryzmu. Žltá šípka označuje aortu, modrá ruptúru aorty a vytvorenú pseudoaneuryzmu.**



**Obrázok 9. Ultrasonografický obraz aortitídy s ruptúrou a pseudoaneuryzmou. Žltá šípka označuje aortu, modrá ruptúru aorty a pseudoaneuryzmu.**

### Liečba infekčných aortitíd

Širokospektrálna parenterálna ATB liečba sa začína okamžite, v ideálnej situácii po odobratí hemokultúr. V úvode je intravenózna ATB liečba empirická, pričom je zameraná proti *Staphylococcus aureus* a G-negatívnym baktériám. Optimálna dĺžka trvania ATB liečby nie je známa. Podľa American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) je trvanie ATB liečby odporúčané od 6 týždňov do 6 mesiacov a v niektorých prípadoch je možná celoživotná liečba. European Society for Vascular Surgery (ESVS) odporúča tiež prolongovanú ATB liečbu (od 4–6 týždňov po celoživotnú liečbu).

Podľa niektorých autorov môže predliečenie ATB pred otvorenou chirurgickou alebo endovaskulárnou liečbou zlepšiť lokálny nález a po iniciálnom predliečení umožniť bezpečnejšie vykonanie výkonu. Iní odborníci však upozorňujú, že niekoľkodňové predliečenie ATB môže byť z hľadiska rizika ruptúry aorty rizikové a lepšie výsledky predliečených pacientov môžu byť dôsledkom selekčného skreslenia – títo pacienti boli iniciálne v lepšom klinickom stave, nevyžadujúcom urgentnú chirurgickú alebo endovaskulárnu liečbu.

ATB liečba bez definitívnej intervencie (chirurgickej alebo endovaskulárnej) je spojená s vysokou mortalitou a preto nezávisle od veľkosti aneuryzmy je nevyhnutná definitívna terapia. ACC/AHA považuje za zlatý štandard otvorenú chirurgickú terapiu. Chirurgický výkon zahŕňa resekciu infikovanej aorty, kompletne odstránenie nekrotického tkaniva a rekonštrukciu buď in situ (napr. torakálna alebo suparenálna oblasť), alebo extraanatomickú (napr. axillobifemorálny bypass). Pri chirurgickej liečbe možno použiť grafty impregnované ATB

alebo striebrom, humánne kryoprezervované alografty, autológnu vėnu či bovinné perikardiálne tubárne grafty.

Endovaskulárna liečba infekčnej aneurizmy implantáciou stentgraftu bola prvýkrát opísaná v roku 1998. Poskytuje menej invazívnu alternatívu v porovnaní s otvorenou chirurgickou liečbou a je možné ju použiť aj u kriticky chorých a hemodynamicky nestabilných pacientov. Kým do roku 2010 prevažovala otvorená chirurgická liečba, po tomto roku začala byť dominantná endovaskulárna terapia. Nevýhodou endovaskulárnej liečby je ponechanie infikovaného tkaniva in situ, čím sa zvyšuje riziko infekcie stentgraftu.

ACC/AHA odporúča zvážiť endovaskulárnu liečbu ako premost'ujúcu procedúru u vybraných pacientov, napríklad pri hemodynamickej nestabilite, nekontrolovanom krvácaní, ruptúre, hroziacej ruptúre alebo u pacientov s vysokým rizikom pre otvorenú chirurgickú liečbu. **ESVS považuje endovaskulárnu liečbu za akceptovateľnú alternatívu k otvorenej chirurgickej liečbe.**

V prehľade 28 štúdií realizovanom Sörelusom a kol., mala endovaskulárna terapia nižšiu 30–90-dňovú mortalitu a rozdiel v prežívaní v porovnaní s otvorenou chirurgickou liečbou nebol zaznamenaný ani po piatich rokoch. Rizikové faktory nepriaznivého výsledku zahŕňali vyšší vek, iniciálnu ruptúru, suprarenálnu lokalizáciu aneurizmy, kým ATB liečba dlhšia ako 6 mesiacov bola spojená s lepším prežívaním.

V švédskej retrospektívnej štúdii 132 pacientov bolo 5-ročné prežívanie po otvorenej chirurgickej liečbe a po endovaskulárnej liečbe podobné (60 % po otvorenej chirurgickej liečbe a 58 % po endovaskulárnej liečbe). Prežitie po 3 mesiacoch bolo nižšie po otvorenej chirurgickej liečbe ako po endovaskulárnej liečbe (74 % vs. 96 %) a podobný trend bol prítomný aj po 1 roku (73 % vs. 84 %). V metaanalýze 14 štúdií zahŕňajúcich 1203 pacientov bola rekurentná infekcia 2,4-násobne vyššia po endovaskulárnej liečbe v porovnaní s otvorenou chirurgickou liečbou, avšak ruptúry následkom infekcie, 1-ročná mortalita, počet rehospitalizácií a reintervencií sa medzi skupinami pacientov nelíšili. Vzhľadom na zriedkavosť infekčnej aortitídy, heterogenitu pacientov a nízku kvalitu dostupných dôkazov nie je možné jednoznačne preferovať otvorenú chirurgickú alebo endovaskulárnu liečbu a preto sa terapeutický postup volí individuálne. Indikácie, výhody a nevýhody jednotlivých liečebných možností sú zhrnuté v tabuľke 4.

**Tabuľka 4. Indikácie, výhody a nevýhody rozličných možností liečby infekcií aorty.**

<b>Procedúra</b>	<b>Potenciálne indikácie</b>	<b>Výhody</b>	<b>Nevýhody</b>
<b>Extraanatomická rekonštrukcia</b>	Infrarenálna oblasť, abscesy v psoasoch a retroperitoneu, selektovane pri aortoenterálnej fistule, neadekvátna odpoveď na ATB liečbu	Neprítomnosť cudzieho materiálu v infikovanej oblasti	Dlhý čas operácie, nízka dlhodobá priechodnosť, deštrukcia kýpťa, končatinová ischémia, amputácia, ischemická kolitída, vyššie riziko rekurentných infekcií
<b>In situ rekonštrukcia</b>	Torakálna, suprarenálna infrarenálna, pararenálna lokalizácia, selektovane pri aortoenterálnej fistule	Univerzálnejšia ako extraanatomická rekonštrukcia, vyššia priechodnosť, kratší čas operácie	Teoretické riziko infekcie pre interpozíciu cudzieho materiálu do infikovanej oblasti
<b>Endovaskulárna liečba</b>	Premosťujúca procedúra pri hemodynamickej instabilite, ruptúre, hroziacej ruptúre, u selektovaných pacientov s aortoenterálnou fistulou, u pacientov nevhodných pre chirurgickú liečbu	Rýchla stabilizácia, nižšia skorá morbidita, nižšia skorá mortalita, menej invazívna procedúra, nižšie riziko poškodenia miechy, nižšie riziko reperfúzneho poškodenia	Perzistentná infekcia a infekcia stentgraftu, vyššia dlhodobá mortalita, môže byť potrebná explantácia stentgraftu – premost'ujúca procedúra

### **Záver**

Infekčná aortitída je zriedkavá, život ohrozujúca choroba, ktorá má bez liečby fatálne následky. Nepriaznivá prognóza tohto ochorenia je spôsobená rýchlou deštrukciou steny aorty s následnou ruptúrou. Pri podozrení na infekčnú aortitídu je realizované čo najrýchlejšie CT-angiografické vyšetrenie, pri jeho potvrdení nasleduje parenterálna ATB liečba a urgentná definitívna liečba. Pri definitívnej liečbe sa odporúča individualizovaný postup, pričom endovaskulárna liečba je považovaná za akceptovanú alternatívu otvorenej chirurgickej liečby. Liečba infekčných aortitíd by mala byť realizovaná vo vysokošpecializovaných centrách poskytujúcich multidisciplinárny prístup.

### **Literatúra**

Bacourt F, Koskas F. Axillobifemoral bypass and aortic exclusion for vascular septic lesions: a multicenter retrospective study of 98 cases. French University Association for Research in Surgery. *Ann Vasc Surg.* 1992;6(2):119-26.

Cox K, Sundaram RD, Popescu M, Pillai K, Kermali M, Harky A. A review on the deeper understanding of inflammation and infection of the thoracic aorta. *Vascular.* 2023;31(2):257-265.

Hartlage GR, Palios J, Barron BJ, Stillman AE, Bossone E, Clements SD, Lerakis S. Multimodality imaging of aortitis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(6):605-19.

Hosaka A, Kumamaru H, Takahashi A, Azuma N, Obara H, Miyata T, Obitsu Y, et al. Nationwide study of surgery for primary infected abdominal aortic and common iliac artery aneurysms. *Br J Surg.* 2021;108(3):286-295.

Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, Braverman AC, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482.

Journeau L, de la Chapelle M, Guimard T, Ferfar Y, Saadoun D, Mahé I, Castier Y, et al. A strobe multicenter descriptive study of 55 infectious aortitis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22422.

Lopes RJ, Almeida J, Dias PJ, Pinho P, Maciel MJ. Infectious thoracic aortitis: a literature review. *Clin Cardiol*. 2009;32(9):488-90.

Müller BT, Wegener OR, Grabitz K, Pillny M, Thomas L, Sandmann W. Mycotic aneurysms of the thoracic and abdominal aorta and iliac arteries: experience with anatomic and extra-anatomic repair in 33 cases. *J Vasc Surg*. 2001;33(1):106-13.

Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J*. 1885;1(1263):522-6.

Padmanabhan C, Poddar A. Infections of the aorta. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;38(Suppl 1):101-114.

Rašiová M, Koščo M, Pavlíková V, Hudák M, Dekanová L, Tormová Z, Bavoľárová M, et al. Infekčná aortitída. *Interná medicína*. 2024. 24 (7-8): 261-265.

Rodríguez-Palomares JF, Teixidó-Tura G, Galuppo V, Cuéllar H, Laynez A, Gutiérrez L, González-Alujas MT, et al. Multimodality Assessment of Ascending Aortic Diameters: Comparison of Different Measurement Methods. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):819-826.

Semba CP, Sakai T, Slonim SM, Razavi MK, Kee ST, Jorgensen MJ, Hagberg RC, et al. Mycotic aneurysms of the thoracic aorta: repair with use of endovascular stent-grafts. *J Vasc Interv Radiol*. 1998;9(1 Pt 1):33-40.

Shirasu T, Kuno T, Yasuhara J, Yokoyama Y, Takagi H, Cullen MJ, Kent KC, et al. Meta-analysis finds recurrent infection is more common after endovascular than after open repair of infected abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2022;75(1):348-355.e10.

Sörelíus K, Budtz-Lilly J, Mani K, Wanhainen A. Systematic Review of the Management of Mycotic Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(3):426-435.

Sörelíus K, Wanhainen A, Furebring M, Björck M, Gillgren P, Mani K; Swedish Collaborator Group for Mycotic Abdominal Aortic Aneurysms\*. Nationwide Study of the Treatment of Mycotic Abdominal Aortic Aneurysms Comparing Open and Endovascular Repair. *Circulation*. 2016;134(23):1822-1832.

Wanhainen A, Van Herzele I, Bastos Goncalves F, Bellmunt Montoya S, Berard X, Boyle JR, D'Oria M, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-Iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2024;67(2):192-331.

### 3. Akútna mezenterická ischémia

#### Úvod

Pre vysokú mortalitu patrí akútna mezenterická ischémia (AMI) medzi najobávanejšie akútne abdominálne príhody. Už v roku 1930 považoval A. J. Cokkinis oklúziu mezenterických ciev za ochorenie, pri ktorom nie je možná diagnostika, liečba je zväčša zbytočná a prognóza beznádejná. Napriek tomu, že v súčasnosti je možná rýchla diagnostika aj liečba tohto ochorenia, mortalita zostáva neakceptovateľne vysoká. Dôvodom je nešpecifický klinický obraz a rýchla progresia ischemických črevných zmien, ktoré často končia gangrénou čreva a peritonitídou.

Prevalencia jednotlivých subtypov AMI sa v posledných dekádach zmenila v dôsledku rozšírenia antikoagulačnej liečby a dlhšieho prežívania pacientov so závažnými ochoreniami. Kým v minulosti bola embolizácia príčinou AMI v 40–50 % prípadov, v súčasnosti sa vyskytuje približne u 25 % pacientov. Naopak, podiel pacientov s trombotickou artériovou AMI sa zvýšil z 20–35 % na približne 40 %. Výskyt neokluzívnej mezenterickej ischémie (NOMI) vzrástol z 5–15 % na 25 %.

**U pacientov starších ako 75 rokov sa AMI vyskytuje častejšie ako apendicitída a u pacientov starších ako 80 rokov je jej výskyt až desaťnásobne vyšší v porovnaní so 60-ročnými pacientmi.** K oneskorenej diagnostike a vysokej mortalite prispieva aj menej výrazná klinická symptomatológia v geriatrickej populácii, kde až 20 % pacientov nemusí mať typické symptómy.

#### Patofyziológia a klinický obraz akútnej mezenterickej ischémie

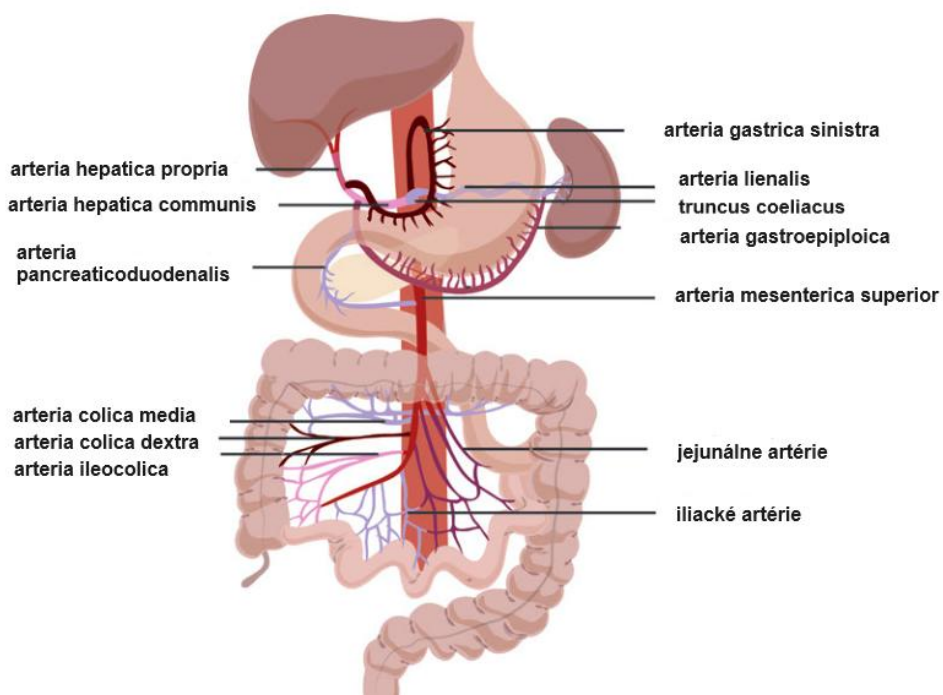
Črevo dokáže veľmi dobre tolerovať pokles prietoku. Vazodilatáciou a intestinálnou autoreguláciou dokáže zvýšiť extrakciu kyslíka a tak je črevná perfúzia zabezpečená aj pri systémovej tlaku nižšom ako 70 mmHg. Pri prolongovanej ischémii a pri poklese systémovej tlaku pod 40–50 mmHg dochádza k porušeniu lokálnych protektívnych mechanizmov a zásobovanie kyslíkom nie je pre metabolické potreby čreva dostatočné následkom vazokonstrikcie, ktorá navyše môže pretrvávajúť aj po obnovení toku. Ischémia nastáva najprv v črevnej mukóze a submukóze, čo vysvetľuje disproporciu medzi silnou bolesťou abdomenu a neprítomnými klinickými znakmi. Bolesť je difúzna, konštantná, niekedy kolikovitá, väčšinou nelokalizovaná, prípadne je prítomná v periumbilikálnej oblasti. Pre ischemickú deštrukciu intramurálnych receptorov bolesti môže nasledovať bezbolestný interval. Ischémia čreva vedie k hyperaktivite a k spazmom čreva vedúcim k jeho vyprázdneniu

(vracanie alebo hnačky). Krvácanie do gastrointestinálneho traktu je iniciálne okultné následkom odumretia sliznice. Približne 8–12 hodín od prvých symptómov vzniká nekróza a gangréna čreva s enterorágiou, peritonitídou, sepsou, systémovou zápalovou odpoveďou, šokom a multiorgánovým zlyhaním.

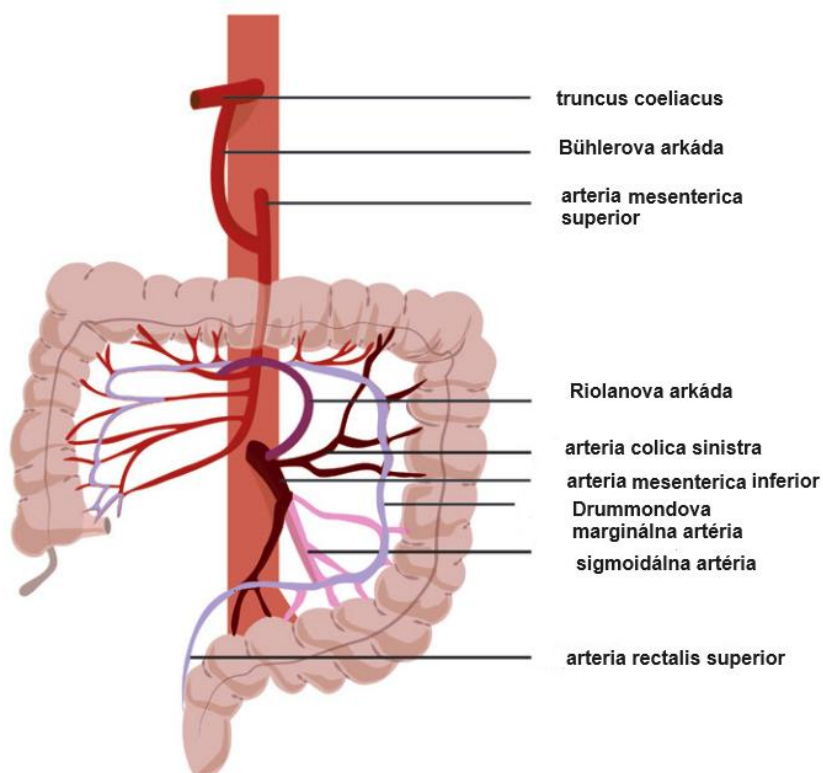
Systémový prehľad a metaanalýza realizovaná Tamme a kol. sledujúca pacientov s AMI dokumentovala 68,7 % perihospitalizačnú mortalitu pacientov liečených pred rokom 2000 a 55,0 % perihospitalizačnú mortalitu po roku 2000 (bez ohľadu na príčinu AMI). Krátkodobá perihospitalizačná mortalita v dôsledku artériovej AMI bola 51,8 %, v dôsledku trombózy mezenterických vén bola 24,6 % a v dôsledku NOMI bola mortalita 58,4 %. Krátkodobá 30-dňová mortalita pacientov s revaskularizovanou artériovou AMI bola 33,9 %. Tabuľka 5 a obrázky 10–12 zobrazujú cievne zásobenie gastrointestinálneho traktu.

**Tabuľka 5. Hlavné artérie odstupujúce z abdominálnej aorty a nimi zásobované oblasti.**

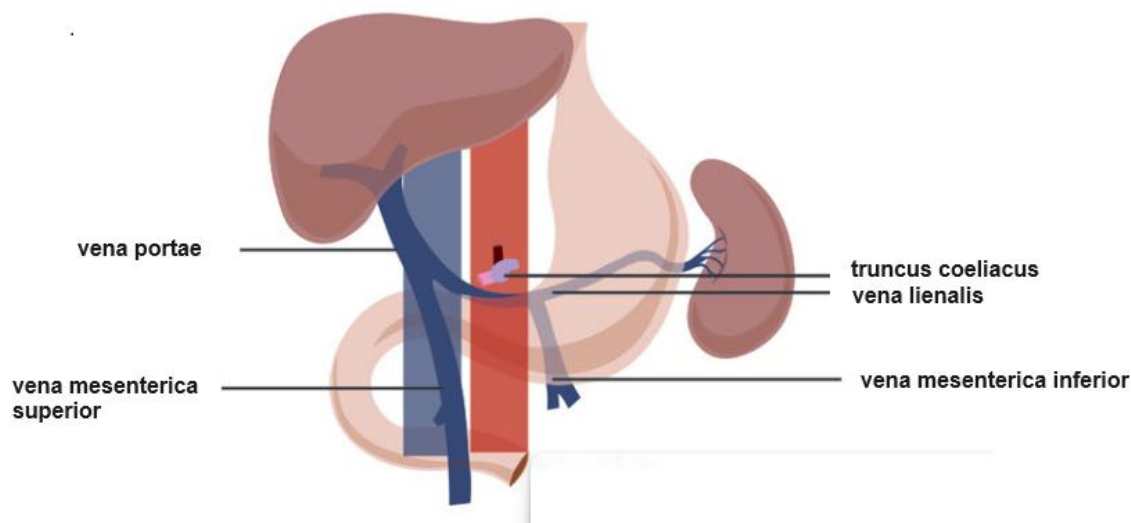
<b>Artéria</b>	<b>Zásobovaná oblasť</b>
<b>Truncus coeliacus</b>	Žalúdok Prvá a druhá časť duodena Časť pankreasu Pečeň a slezina
<b>Arteria mesenterica superior</b>	Tretia a štvrtá časť duodena Jejunum Ileum Colon ascendens Proximálna časť colon transverzum
<b>Arteria mesenterica inferior</b>	Distálna časť colon transverzum Colon descendens a colon sigmoideum Proximálne rektum



Obrázok 10. Hlavné artérie gastrointestinálneho traktu.



Obrázok 11. Hlavné artérie gastrointestinálneho traktu.

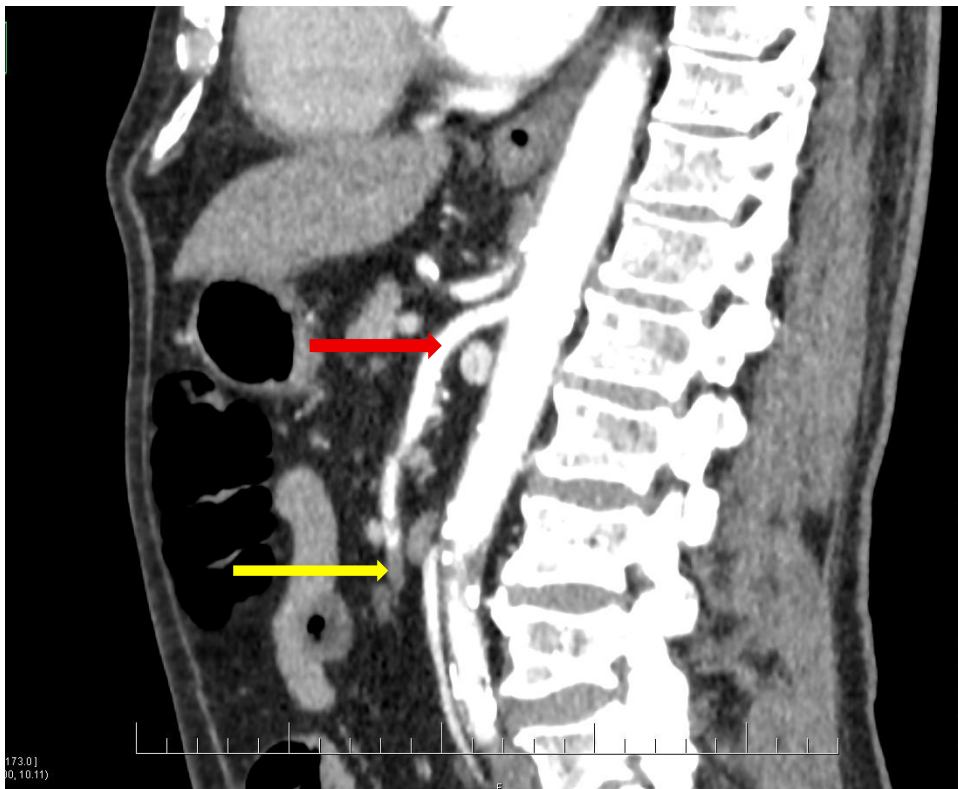


Obrázok 12. Hlavné artérie a vény gastrointestinálneho traktu.

### Klinický obraz a patofyziológia akútnej mezenterickej ischémie

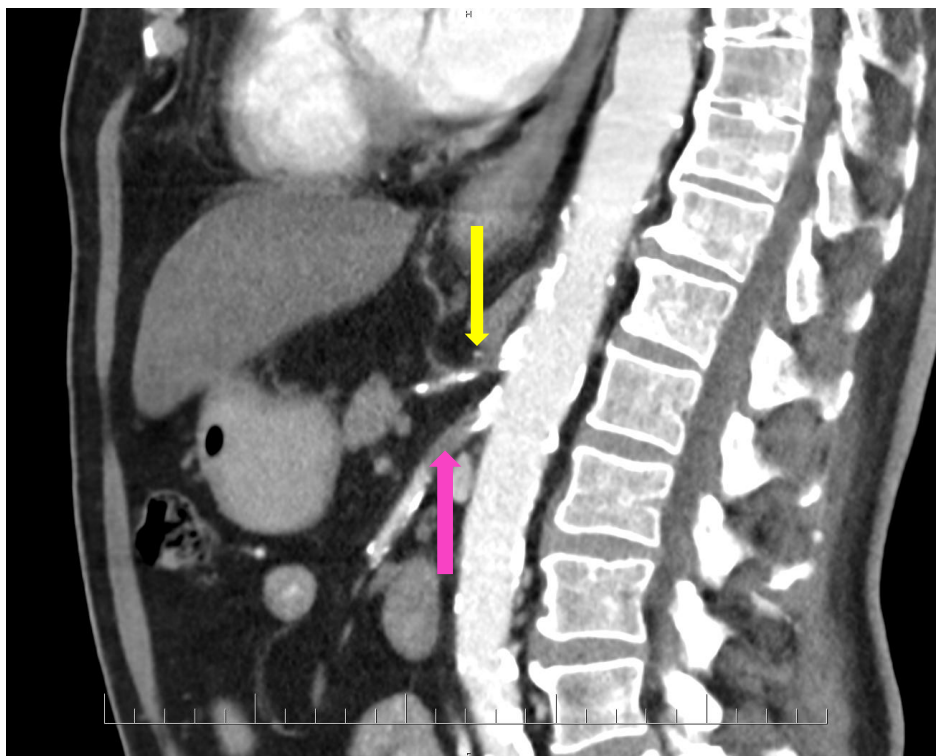
**Akútna okluzívna mezenterická ischémia** vzniká pri embolickom alebo trombotickom uzávere artérií. Rozsah črevnej ischémie zväčšuje reaktívny vazospazmus distálneho artériového riečiska nasledujúci po uzávere proximálnych artériových segmentov.

**Akútny embolický uzáver** má náhly začiatok intenzívnej bolesti (abdominálna apoplexia) so spontánnym vyprázdnením čreva (vracanim alebo hnačkou). Najčastejšou príčinou je kardioembolus (fibrilácia predsieni, endokarditída, aneurizma ľavej komory s nástenným trombom), menej často ide o embolizáciu z aterosklerotického plátu lokalizovaného v aorte. Pre relatívne veľký priemer a malý uhol odstupu z aorty sa embolus typicky vyskytuje v arteria mesenterica superior (AMS) 3–10 cm distálne od odstupu z aorty (obrázok 13). Pri embolizácii častí aterosklerotického plátu sa emboly nachádzajú viac distálne. Viac ako 20 % embolizácií je spojených so synchronnými embolizáciami do iných artérií (napr. obličky, slezina, mozog, dolné končatiny).



**Obrázok 13. CT-angiografický obraz akútnej embolickej mezenterickej ischemie. Embolický uzáver (výpadok kontrastnej látky - žltá šípka v arteria mesenterica superior), priechodná proximálna arteria mesenterica superior (červená šípka).**

**Akútny trombotický uzáver** vzniká pri preexistujúcom aterosklerotickom postihnutí. Typicky je lokalizovaný v odstupe AMS z aorty (obrázok 14). U niektorých pacientov sa v anamnéze vyskytujú symptómy chronickej mezenterickej ischemie (postprandiálne bolesti, strata hmotnosti, strach z jedla–sitofóbia).



**Obrázok 14 . CT-angiografický obraz trombotického uzáveru truncus coeliacus (žltá šípka) a arteria mesenterica superior (ružová šípka).**

Príčinou **neokluzívnej mezenterickej ischemie** je reaktívna vazokonstrikcia mezenterických artérií a nedostatočný splanchnický prietok. Vyskytuje sa pri nízkom srdcovom výdaji, liečbe vazopresormi, zvýšenom intraabdominálnom tlaku, v situáciách spojených s hypovolémiou alebo hypotenziou. Patogeneticky ide o mechanizmus udržiavajúci kardiálnu a cerebrálnu cirkuláciu na úkor periférneho a splanchnického riečiska. Určenie diagnózy môže byť komplikované nepriaznivým klinickým stavom kriticky chorých, často ventilovaných pacientov v bezvedomí. Podozrenie vzniká pri abdominálnej distenzii, náhlom zhoršení stavu pacienta, krvavej stolici a sepe. Symptómy sa rozvinú v priebehu niekoľkých dní.

**Akútna trombóza mezenterických vén** je definovaná trvaním trombózy (symptómov) kratším ako 4 týždne. Časté je súčasné postihnutie viacerých venózných segmentov, pričom trombóza sa najčastejšie vyskytuje vo vena mesenterica superior a vena portae, po ktorej nasleduje trombóza vo vena lienalis a vena mesenterica inferior. Na rozdiel od izolovanej trombózy vena portae, ktorá môže prebiehať asymptomaticky, akútna trombóza vena mesenterica superior je symptomatická. Pri vzniku sa patofyziologicky uplatňuje Virchowova triáda.

**Hlavné patogenetické príčiny trombózy mezenteriálnych vén sú:**

1. Priame **poškodenie vén** ako je napríklad abdominálna trauma, postchirurgická trauma, akútna pankreatitída a zápalové črevné ochorenie. Chirurgické procedúry s rizikom sú splenektómia, bariatrická chirurgia, laparoskopická kolorektálna chirurgia.
2. Lokálna **venózna kongescia alebo stáza** pri portálnej hypertenzii, cirhóze pečene, srdcovom zlyhaní (ejekčná frakcia ľavej komory < 20 %), morbidnej obezite (BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>), abdominálnom kompartment syndróme a gravidite.
3. Získaná **trombofilia** pri nádorových ochoreniach napríklad pri karcinóme pankreasu, myeloproliferatívnom ochorení, orálnej antikoncepcii a pri vrodených trombofilných stavoch.

Patofyziológia venózne trombózy sa líši od artériovej AMI. Trombóza vén narušuje výtok, vedie k porušeniu mikrocirkulácie a k edému črevnej steny. Symptómy sú prítomné dlhšie ako pri iných príčinách AMI a pred určením diagnózy sa ich trvanie pohybuje väčšinou v rozsahu 6–14 dní. Často je symptómom postupné zhoršovanie abdominálneho diskomfortu. Nie je spojená s postprandiálnymi bolesťami, ale vyskytuje sa nechutenstvo, nafukovanie, hnačky, nauzea a vracanie. Meléna, hemateméza, hematochézia sú prítomné v 15 % prípadov, kým okultné krvácanie v 50 % prípadov. V porovnaní s embolickou alebo trombotickou AMI sú títo pacienti väčšinou mladší.

K ďalším zriedkavým príčinám AMI patria disekcia aorty, disekcia AMS, trauma, retroperitoneálna fibróza a vaskulitídy. Rizikové faktory, klinický obraz a vaskulárne postihnutie pri AMI sú opísané v tabuľke 6.

**Tabuľka 6. Rizikové faktory, klinický obraz a vaskulárne postihnutie pri akútnej mezenterickej ischémii.**

<b>Patogenéza akútnej mezenterickej ischémie</b>				
	<b>Akútny embolický uzáver mezenterickej artérie</b>	<b>Akútny trombotický uzáver mezenterickej artérie</b>	<b>Neokluzívna mezenterická ischémia</b>	<b>Trombóza mezenterickej vény</b>
<b>Rizikové faktory</b>	Fibrilácia predsiení, Nedávny infarkt myokardu Trombus v ľavých srdcových oddieloch Endokarditída Predchádzajúce embolické ochorenie	Difúzne aterosklerotické postihnutie Strata hmotnosti a symptómy chronickej mezenterickej ischémie	Nízky srdcový výdaj Multiorgánové zlyhanie Vazopresory Abdominálny kompartment syndróm Užívanie drog (kokaín, heroín)	Anamnéza trombózy portálnej vény Orálna antikoncepcia Liečba estrogénmi Trombofília Zápaly v brušnej dutine napr. pankreatitída, divertikulitída
<b>Klinický obraz</b>	Náhly vznik silnej abdominálnej bolesti, vracanie, hnačka	Progresívna alebo náhla abdominálna bolesť, vracanie, hnačka a alebo meléna	Progresívna bolesť, môže byť mierna, distenzia abdomenu, zhoršovanie pacienta bez jasného vysvetlenia	Nešpecifické gastrointestinálne symptómy Postupná abdominálna distenzia Zhoršovanie klinického stavu
<b>Vaskulárne postihnutie</b>	Arteria mesenterica superior alebo jej hlavné vetvy	Odstupy truncus coeliacus, arteria mesenterica superior, arteria mesenterica inferior	S alebo bez stenózy arteria mesenterica superior	Vena mesenterica superior a často portálna vena

### **Diagnóza akútnej mezenterickej ischémie**

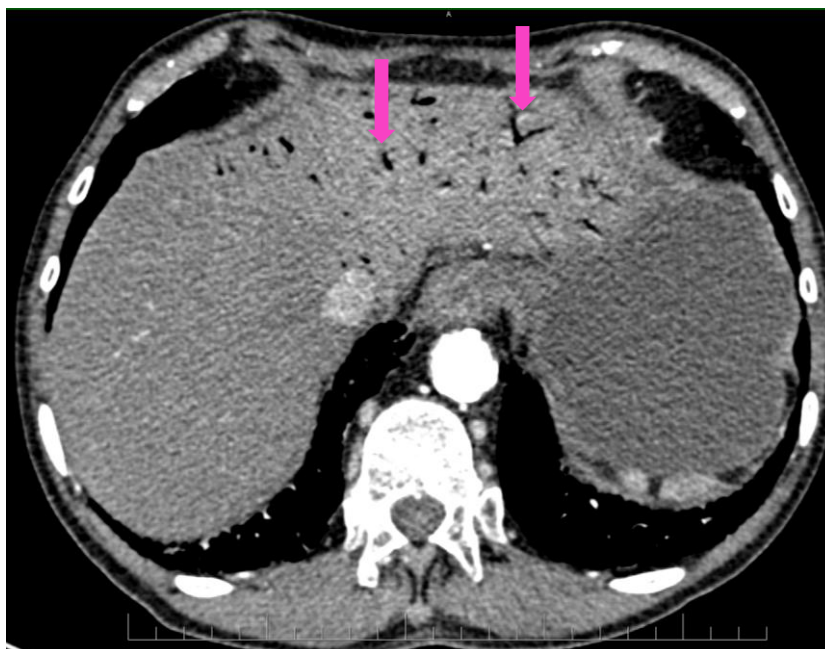
**Pri akútnej artériovej mezenterickej ischémii je čas do revaskularizácie (time to revascularization) kľúčový a predstavuje najdôležitejší prognostický faktor.** Už po 4–6 hodinách vedie ischémia čreva k nekróze črevnej steny, translokácii črevného obsahu a baktérií do brušnej dutiny, rozvoju peritonitídy a smrti.

Nie sú známe špecifické laboratórne testy, ktoré by jednoznačne určili diagnózu. **Často je prvým abnormálnym laboratórnym ukazovateľom leukocytóza.** U pacientov s akútnou abdominálnou bolesťou sa odporúča určenie **D-dimérov**, ktorých normálne hodnoty s vysokou pravdepodobnosťou vylučujú AMI. Elevácia laktátu a metabolická acidóza sú neskoré a nešpecifické laboratórne markery infarktu čreva. U polovice pacientov je prítomná elevácia amyláz. Vyskytuje sa aj pozitívita krvi v stolici (okultné alebo zjavné krvácanie).

**Pri podozrení na AMI by okamžite malo byť realizované CT-angiografické vyšetrenie,** ktorého výhodou je súčasné posúdenie vaskulárnych a črevných zmien. **Renálne zlyhanie,**

**alebo alergia na kontrastnú látku pri podozrení na AMI nesmú byť dôvodom oddialenia CT-angiografie.** Embolický uzáver má tvar oválneho výpadku v kontrastnej náplni lokalizovaného v strednej a distálnej časti AMS (obrázok 13). Častým nálezom je prítomnosť synchronných embolov v iných artériách. Trombotický uzáver sa nachádza v kalcifikovanom odstupe AMS (alebo truncus coeliacus pri chronickom uzávere AMS) a často je vytvorený kolaterálny artériový obeh (obrázok 14). Pri venóznej trombóze sa znázorní výpadok kontrastu vo véne. Zhrubnutie črevnej steny na 8–9 mm (normálna hrúbka črevnej steny je 3–5 mm) je prítomné pri venóznej trombóze a pri artériovom uzávere po reperfúzii. Pri artériovom uzávere sa edém a hemorágie v črevnej steny nevyskytujú (resp. veľmi zriedkavo) avšak ischemia vedie k deštrukcii nervových a svalových vlákien, strate peristaltiky, dilatácii čreva a črevná stena môže byť až “papierovo“ tenká (adynamický ileus). Vyskytujú sa neostre okraje čreva, zmeny okolitého tukového tkaniva (zvýšená denzita, neostro ohraničené okraje). Pri akútnej trombóze mezenterických vén, NOMI a artériovej AMI po reperfúzii môže byť pozorovaná zvýšená echogenita a vrstvenie črevnej steny ktoré naznačujú viabilitu čreva.

Bakteriálna translokácia s produkciou plynu v stene čreva spôsobuje pneumatózu čriev. Pri pokročilej AMI môže plyn embolizovať z črevnej steny cez mezenterické vény do portálneho riečiska a pečene (obrázok 15). Pri nekróze a perforácii čreva môže byť prítomné pneumoperitoneum a tekutina v brušnej dutine.



**Obrázok 15. Plynové kolekcie (ružové šípky) v portálnom venóznom priestore na CT-angiografickom obraze.**

Pri NOMI sú prítomné nerovnomerné znaky ischemie čreva pri priechodných mezenterických cievach s početnými spasmami, redukovaný priemer AMS a infarkty v slezine, pečeni a obličkách. Angiografické vyšetrenie sa pri diagnostike AMI nepoužíva (len pri súčasnej endovaskulárnej liečbe) s výnimkou NOMI, kde CT-angiografické a MR-angiografické vyšetrenie môžu pri diagnostike zlyhávať a angiografia je najspolahlivejšou diagnostickou metodikou. Katérová angiografia pri NOMI znázorňuje zúženia vetiev AMS, striedajúce sa dilatácie a zúženia artérií, spazmy mezenterických arkád a porušenie náplň intramurálnych ciev. Rádiologické nálezy vyskytujúce sa pri AMI sú opísané v tabuľke 7.

**Tabuľka 7. Rádiologické nálezy vyskytujúce sa pri akútnej mezenterickej ischemii.**

Charakteristika	Artérový uzáver	Venózný uzáver	Neoklúzná ischemia
Črevná stena	Ztenčenie (papierovo tenká), bez zmeny, zhrubnutie pri reperfúzii	Zhrubnutie	Bez zmeny, zhrubnutie pri reperfúzii
Echogenita črevnej steny na natívnom CT	Necharakteristické zmeny	Znížená pri edéme, zvýšená pri krvácaní	Necharakteristické zmeny
Zvýraznenie črevnej steny pri CT-angiografii	Vymiznuté až neprítomné, zvýšené pri reperfúzii, vrstvenie steny čreva	Vymiznuté, zvýšené, vrstvenie steny čreva	Vymiznuté, heterogénna distribúcia
Dilatácia čreva	Nie je zjavná	Stredná až výrazná	Nie je zjavná
Mezenterické cievy	Priemer AMS > VMS výpadok alebo výpadky v náplni, uzáver artérie	Výpadok alebo výpadky v náplni, dilatácia vén	Bez výpadku, konstriktoria artérií
Mezentérium	Zahmlenie až pri mezenterickom infarkte	Zahmlenie s ascitom	Zahmlenie až pri mezenterickom infarkte

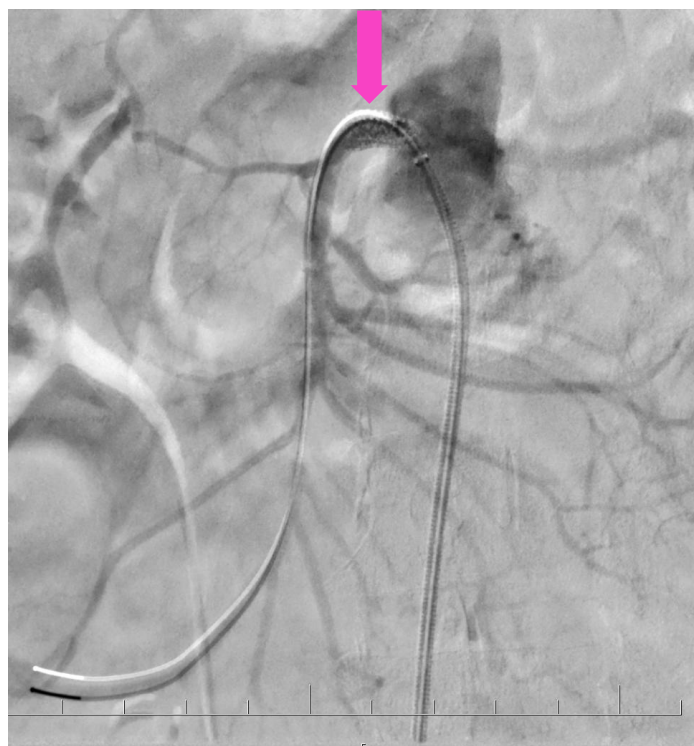
AMS: arteria mesenterica superior; VSM: vena mesenterica superior

### Terapia akútnej mezenterickej ischemie

Hlavnými princípmi terapie sú obnovenie perfúzie čreva a odstránenie nekrotického tkaniva, pričom pri liečbe spolupracujú endovaskulárni špecialisti, vaskulárni chirurgovia a brušní chirurgovia. **U pacientov bez peritonitídy je pre významne kratší čas potrebný k dosiahnutiu reperfúzie preferovaná endovaskulárna liečba (obrázok 16).** V priebehu endovaskulárnej liečby je realizovaná aspiračná embolektómia alebo trombektómia a stenotická časť artérie je ošetrovaná implantáciou stentu alebo stentgraftu a angioplastikou. Pri nekompletnej aspirácii alebo distálnej embolizácii je možná lokálna trombolýza, ktorá by mala byť zahájená najneskôr do 8 hodín od začiatku symptómov. Hlavnou komplikáciou trombolýzy je krvácanie,

preto ak sa symptómy nezlepšia v priebehu 4 hodín, prípadne sa zhoršujú, trombolýza sa ukončuje. Trombolýza sa nepoužíva pri prítomnosti peritonitídy alebo infarktu čreva.

Angiochirurgická liečba je realizovaná pri neúspechu endovaskulárnej liečby. K angiochirurgickým možnostiam patria odstránenie embolu balónikovým Fogarthyho katétrom, antegrádny bypass medzi aortou (nad truncus coeliacus) a AMS buď protetický (bez intestinálnej kontaminácie), alebo safenózny bypass (pri intestinálnej kontaminácii), retrográdny bypass medzi infrarenálnou aortou alebo iliackou artériou a AMS, reimplantácia AMS do infrarenálnej aorty, alebo trombendarterektómia.



**Obrázok 16. Rekanalizácia arteria mesenterica superior aspiračnou trombektómiou s implantáciou stentu (ružová šípka).**

Základom liečby **mezenterickej venózne trombozy** je antikoagulačná terapia pri ktorej (podľa klinického obrazu) sa iniciálne môže použiť nefracionovaný heparín. U stabilných (24–48 hodín po stabilizácii akútneho stavu) a málo symptomatických pacientov možno začať terapiu nízkomolekulárnym heparínom (LMWH) podávaným dvakrát denne. Po ústupe symptómov môžu byť pacienti liečení antagonistami vitamínu K (pacienti s chronickou renálnou insuficienciou, antifosfolipidovým syndrómom) alebo priamymi perorálnymi antikoagulanciami (NOAK) (nie pacienti s gastrointestinálnou malignitou). Antikoagulácia zahájená vo včasnom štádiu vedie k rekanalizácii u viac ako 80 % pacientov. Dĺžka trvania

antikoagulácie závisí od príčiny trombózy. Pri identifikovanom prechodnom rizikovom faktore by antikoagulácia mala trvať 6 mesiacov, na druhej strane u pacientov s trombofiliou alebo idiopatickou trombózou mezenterických vén by mala byť antikoagulácia indefinitívna prípadne celoživotná (ak nie je vysoké riziko krvácania), pretože rekurencia trombózy môže byť fatálna.

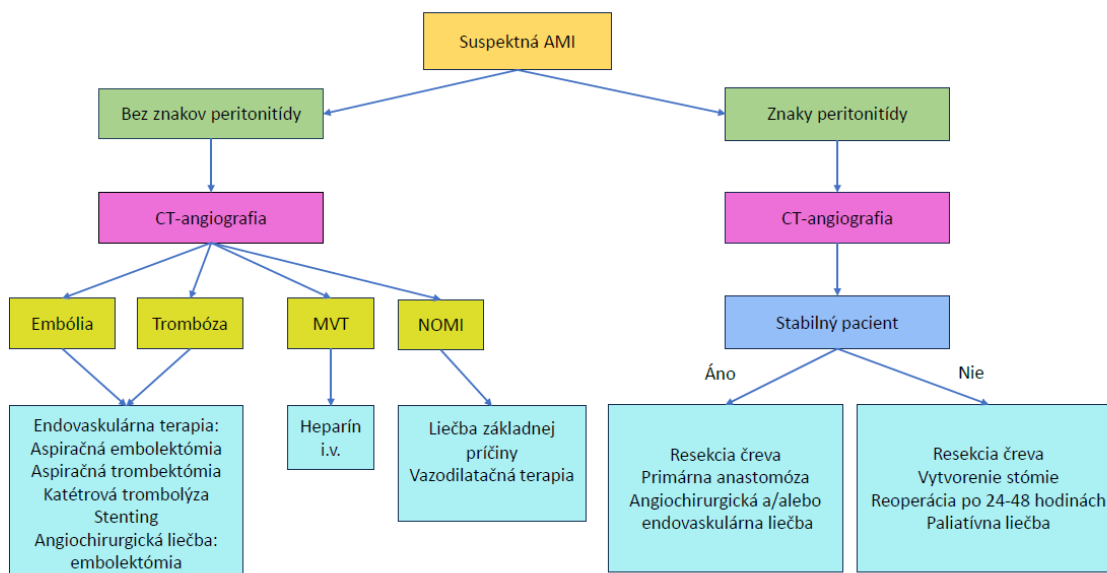
Malá časť pacientov s mezenterálnou venóznou trombózou sa napriek antikoagulačnej liečbe zhoršuje. V týchto zriedkavých prípadoch, ak klinický stav pacienta nevyžaduje chirurgickú liečbu (bez peritonitídy a bez črevného infarktu) sa môže zvažiť endovaskulárna terapia. Je potrebné zdôrazniť, že neexistujú štúdie určujúce indikácie endovaskulárnej liečby ani dôkazy potvrdzujúce benefit tejto terapie pri mezenterálnej venóznej trombóze.

Liečba **neokluzívnej mezenterálnej ischémie** zahŕňa systémovú antikoaguláciu, kauzálnu liečbu základného ochorenia, teda optimalizáciu liečby srdcového zlyhania, zníženie dávky alebo elimináciu vazopresorov, liečbu šoku a tekutinovú resuscitáciu. Závažná stenóza AMS by mala byť endovaskulárne ošetrená, avšak nie sú údaje svedčiace pre pokles mortality pacientov s NOMI po endovaskulárnej liečbe. Pri život ohrozujúcej NOMI u pacientov bez črevných infarktov sa kontinuálne do AMS podáva vazodilačne pôsobiaci alprostadil alebo papaverín. Pri abdominálnom kompartment syndróme s intraabdominálnym tlakom > 20 mmHg, hypoperfúzií a orgánovej dysfunkcií by mala byť realizovaná dekompresná laparotómia.

**Bez ohľadu na etiológiu AMI by chirurgická liečba mala byť realizovaná vždy pri znakoch peritonitídy.** Pri črevnej paralýze s dilatovanými kľučkami čreva je **laparotómia vhodnejšia ako laparoskopia**. Hranica medzi ireverzibilnými a reverzibilnými črevnými zmenami je difúzna, preto nie je realizovaná široká resekcia, ale ponechávajú sa aj oblasti otáznej viability. V niektorých prípadoch je črevná anastomóza vytvorená pri druhej operácii (second look operácia po 24–48 hodinách).

K celkovej liečbe patrí zastavenie perorálneho príjmu, úplná parenterálna výživa, oxygenoterapia, zavedenie nazogastrickej sondy (pri ileu a abdominálnej distenzii) a analgetická liečba. Pre skorú stratu slizničnej bariéry, bakteriálnu translokáciu a riziko septických komplikácií sú pacienti ihneď liečení širokospektrálnou parenterálnou ATB liečbou (napr. cefalosporíny tretej generácie kombinované s metronidazolom). U pacientov s hemodynamickou nestabilitou v dôsledku kapilárneho úniku tekutín môže byť potreba tekutín veľmi vysoká (aj viac ako 10 litrov v priebehu 24 hodín), preto je dôležitá substitúcia tekutín roztokmi kryštaloidov. Pre nežiaduci vazokonstrikčný efekt na mezenterálnu cirkuláciu je

lepšie sa vyhnúť použitiu vazopresorických farmák. Ak to nie je možné, po dostatočnej objemovej resuscitácii možno použiť lieky s menším vplyvom na mezenterálnu cirkuláciu ako je dobutamín alebo dopamín. Pacienti považovaní za nezachrániteľných by mali mať paliatívnu starostlivosť. Postup pri podozrení na akútnu mezenterálnu ischémiu znázorňuje obrázok 17.



**Obrázok 17 . Postup pri podozrení na akútnu mezenterálnu ischémiu.** AMI: akútna mezenterálna ischémia; NOMI: neokluzívna mezenterálna ischémia; MVT: akútna trombóza mezenterálnych vén.

## Záver

**Akútna mezenterálna ischémia je emergentný, život ohrozujúci stav vyžadujúci okamžitú diagnostiku a revaskularizáciu vzhľadom na vysoké riziko rýchleho rozvoja nekrózy čreva, peritonitídy a smrti.** Etiologicky vzniká viacerými patofyziologickými mechanizmami a úvodná neprítomnosť klinických znakov v teréne rôzne vyjadrenej bolesti brucha sa podieľa na často oneskorenej diagnóze. Vo väčšine prípadov vzniká trombotickým alebo embolickým uzáverom arteria mesenterica superior. Neexistujú laboratórne ukazovatele špecifické pre akútnu mezenterálnu ischémiu, preto pri podozrení na toto ochorenie je dôležitá rýchla diagnóza CT-angiografickým vyšetrením a pri potvrdení uzáveru artérie nasleduje okamžitá endovaskulárna liečba. Výhodou endovaskulárnej liečby trombotickej a embolickej akútnej mezenterálnej ischémie je rýchlejšie dosiahnutá reperfúzia. Zriedkavejšia trombóza mezenterálnych vén má väčšinou menej akútny priebeh a vo väčšine prípadov je liečená terapeutickou antikoaguláciou.

## Literatúra

- Acosta S, Salim S. Management of Acute Mesenteric Venous Thrombosis: A Systematic Review of Contemporary Studies. *Scand J Surg.* 2021;110(2):123-129.
- Bala M, Catena F, Kashuk J, De Simone B, Gomes CA, Weber D, et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2022;17(1):54. doi: 10.1186/s13017-022-00443-x.
- Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Kölbel T, Kolkman JJ, Lees T, et al. Editor's Choice - Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(4):460-510.
- Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med.* 2016;374(10):959-968. doi:10.1056/NEJMra1503884.
- Cokkinis AJ. Observations on the Mesenteric Circulation. *J Anat.* 1930. 64 (Pt 2):200-5.
- Fitzpatrick LA, Rivers-Bowerman MD, Thippavong S, Clarke SE, Rowe JA, Costa AF. Pearls, Pitfalls, and Conditions that Mimic Mesenteric Ischemia at CT. *Radiographics.* 2020;40(2):545-561.
- Florim S, Almeida A, Rocha D, Portugal P. Acute mesenteric ischaemia: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2018;9(5):673-682.
- Fuglseth H, Søreide K, Vetrhus M. Acute mesenteric ischaemia. *Br J Surg.* 2023;110(9):1030-1034.
- Furukawa A, Kanasaki S, Kono N, Wakamiya M, Tanaka T, Takahashi M, Murata K. CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(2):408-16.
- Gupta S, Tomar DS. Ischemic Gut in Critically Ill (Mesenteric Ischemia and Nonocclusive Mesenteric Ischemia). *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(Suppl 4):S157-S161.
- Liao G, Chen S, Cao H, Wang W, Gao Q. Review: Acute superior mesenteric artery embolism: A vascular emergency cannot be ignored by physicians. *Medicine (Baltimore).* 2019 ;98(6):e14446. doi: 10.1097/MD.00000000000014446.
- Lim S, Halandras PM, Bechara C, Aulivola B, Crisostomo P. Contemporary Management of Acute Mesenteric Ischemia in the Endovascular Era. *Vasc Endovascular Surg.* 2019;53(1):42-50.
- Rašiová M, Koščo M, Kožár V, Hudák M, Pavlíková V, Dekanová L., Tormová Z, et al. Akútna mezenterická ischémia. *Interná med.* 2024; 24 (6): 192-197.
- Russell CE, Wadhwa RK, Piazza G. Mesenteric venous thrombosis. *Circulation.* 2015 ;131(18):1599-603.
- Sakamoto T, Kubota T, Funakoshi H, Lefor AK. Multidisciplinary management of acute mesenteric ischemia: Surgery and endovascular intervention. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(8):806-813.
- Salim S, Zarrouk M, Elf J, Gottsäter A, Sveinsdóttir S, Svensson P, Acosta S. Clinical implications of different risk factor profiles in patients with mesenteric venous thrombosis and systemic venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(4):572-577.
- Salim S, Zarrouk M, Elf J, Gottsäter A, Ekberg O, Acosta S. Improved Prognosis and Low Failure Rate with Anticoagulation as First-Line Therapy in Mesenteric Venous Thrombosis. *World J Surg.* 2018;42(11):3803-3811.
- Salim S, Ekberg O, Elf J, Zarrouk M, Gottsäter A, Acosta S. Evaluation of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in mesenteric venous thrombosis. *Phlebology.* 2019;34(3):171-178.
- Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42(2):253-270. doi:10.1007/s00068-016-0634-0.

Tamme K, Reintam Blaser A, Laisaar KT, Mändul M, Kals J, Forbes A, Kiss O, Acosta S, et al. Incidence and outcomes of acute mesenteric ischaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 25;12(10):e062846. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062846.

## 4. Neskoré komplikácie hemodialyzačného arteriovenózneho skratu

### Úvod

Pacienti s terminálnym ochorením obličiek liečení hemodialýzou sú životne závislí od adekvátneho vaskulárneho prístupu. Zlatým štandardom je arteriovenózna fistula (AVF), pričom prvou voľbou je distálna radiocephalická (RC) AVF (Brescia-Cimina fistula) na nedominantnej hornej končatine. Pre riziko infekčných komplikácií sa použitie tunelizovaného centrálného venózneho katétra považuje za menej vhodné. Hlavnou slabinou AVF a protetických arteriovenózných skratov (AVG) sú ich komplikácie a obmedzená životnosť. Neskoré komplikácie dialyzačných AV skratov sa definujú ako vznikajúce  $\geq 30$  dní po ich chirurgickom vytvorení.

### Ischémia ruky asociovaná s dialyzačným skratom

Vytvorenie AV skratu môže byť spojené s chronickou ischémiou ruky prejavujúcou sa aj niekoľko rokov po jeho vytvorení. Dôsledkom tlakového gradientu dochádza k redukcii toku krvi do ruky následkom presmerovaniu toku krvi z tepny do nízkoodporového žilového riečiska. Často je prítomný retrográdny tok krvi znižujúci digitálnu perfúziu smerujúci z ulnárnej artérie a z palmárneho oblúka smerom do skratu. Bezpríznakový steal fenomén sa vyskytuje u 73 % RC AVF a u 91 % AVG. Svalová hmota rúk je malá s bohatou sieťou artérií, preto samotný steal len zriedka spôsobuje ischémiu ruky. Ischémiu ruky bránia aj kompenzačné mechanizmy, ku ktorým patrí dilatácia artérií pod skratom a vytvorenie kolaterálnych artérií.

### Príčiny ischémie ruky pri dialyzačnom skrate

Ischémia ruky sa vyskytuje u 0,25–1,8 % RC AVF a u 4–9 % skratov s použitím brachiálnej artérie. Príčiny ischémie ruky sú:

1. **Patológia artérií proximálne od anastomózy:** stenóza alebo uzáver v arteria subclavia, axillaris alebo arteria brachialis. Stenóza artérií proximálne od anastomózy je prítomná u 20–30 % pacientov s ischémiou ruky.
2. **Patológia v oblasti anastomózy:** široká anastomóza a široká odvodná vena (vysokoprietokové skraty).
3. **Patológia distálne od anastomózy:** stenóza alebo uzáver radiálnej, ulnárnej artérie a/alebo artérií v oblasti ruky.

4. **Nedostatočne vytvorený kolaterálny obeh** (napr. u pacientov s diabetes mellitus alebo systémovou sklerózou).

Príčiny ischémie ruky sú často kombinované a na ischémii sa pravdepodobne väčšou mierou podieľa pokročilá ateroskleróza, stenózy a kalcifikácie tepien ruky alebo predlaktia ako zmeny smeru prúdenia krvi.

#### **Rizikové faktory a symptómy ischémie ruky asociovanej s dialyzačným skratom**

K rizikovým faktorom ischémie ruky po vytvorení dialyzačného skratu patrí diabetes mellitus, ženské pohlavie, ischemická choroba srdca, periférne artériové ochorenie, vyšší vek, použitie AVG, brachiálnej artérie, vysokoprietokové skraty a ischémia ruky pri predchádzajúcom AV skrate. Amputácia končatín, ischemické rany na dolných končatinách sú podľa názoru niektorých špecialistov kontraindikáciou pre vytvorenie AV dialyzačného skratu, pretože sa predpokladá, že v týchto prípadoch sa vyskytuje závažná ateroskleróza aj artérií predlaktia a ruky.

K miernym symptómom ischémie ruky patria zmeny nechtov, chlad, parestézie a necitlivosť v priebehu dialýzy. Tieto symptómy môžu po vytvorení kolaterál spontánne ustúpiť, naopak pri progresii a vyčerpaní kompenzačných mechanizmov môže dôjsť k ohrozeniu ruky ischémiou. Stredné a závažné symptómy zahŕňajú cyanotické končeky prstov, pokojovú bolesť, ulcerácie prstov, stratu tkaniva, senzorický a motorický deficit.

#### **Diagnóza ischémie ruky asociovanej s dialyzačným skratom**

Pri diagnóze sa opierame o anamnézu (čas vzniku symptómov po vytvorení AV skratu, závažnosť symptómov, faktory zvyrazňujúce ťažkosti, stabilné alebo progresívne ťažkosti). Dôležité je fyzikálne vyšetrenie pacienta s dôrazom na skrat, pulzácie radiálnej a ulnárnej artérie, atrofické zmeny na koži v porovnaní s druhou rukou. Ak je hlavnou príčinou ischémie vysokoprietokový skrat, dochádza pri kompresii anastomózy k zmierneniu symptómov (oklúzia venózneho odtoku zlepšuje distálnu perfúziu).

Výsledky rôznych funkčných vyšetrení, pulznej oxymetrie, prstovej fotopletyzografie sa medzi symptomatickými a asymptomatickými pacientmi prekrývajú. Hodnoty prstových tlakov pod 50 mmHg alebo hodnoty prstových tlakov polovičné v porovnaní s druhou rukou sú považované za významné, avšak je dôležité, aby výsledky boli hodnotené vo vzťahu ku klinickému vyšetreniu.

Vyšetrenie duplexnou ultrasonografiou (DUS) posúdi stenózy a uzávery prítokových artérií, výtokovej vény a prietoky skratom. Pri diagnóze sa môže použiť aj CT-angiografia. Výhodou katérovej angiografie je súčasná endovaskulárna liečba. Tabuľka 8 znázorňuje štádiá, symptómy a liečbu ischémie asociovanej s dialyzačným AV skratom.

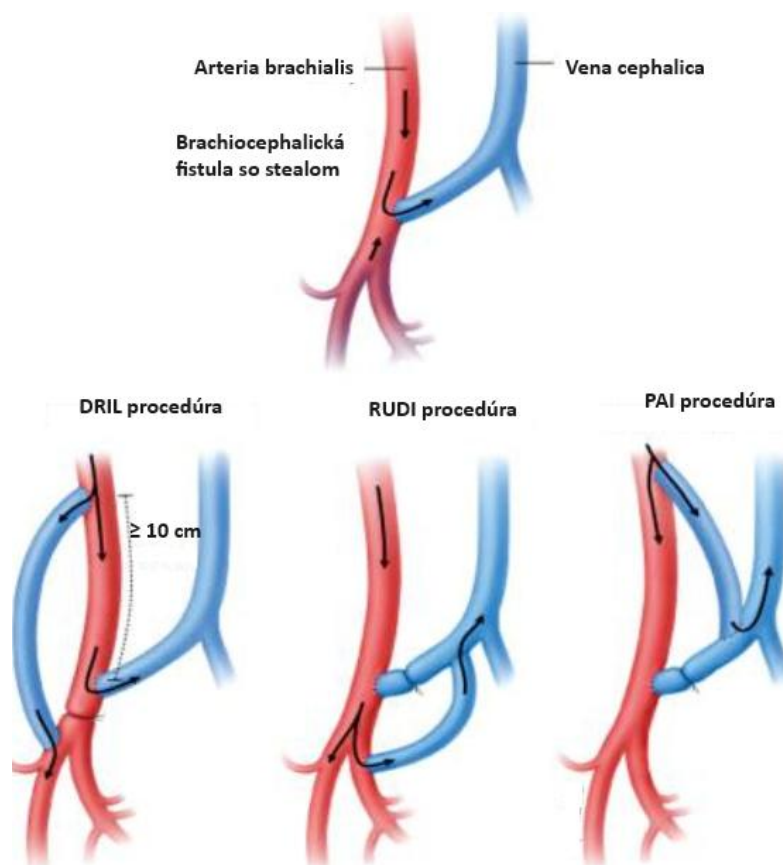
**Tabuľka 8. Štádiá, symptómy a liečba ischémie asociovanej s dialyzačným AV skratom.**

<b>Stupeň</b>	<b>Symptómy a znaky</b>	<b>Liečba</b>
<b>I.</b>	Chladná a bledá ruka bez symptómov	Konzervatívna liečba (symptómy sa môžu zlepšiť)
<b>I.</b>	Bolesť, parestézie, chlad prstov/ruky (intermitentné klaudikácie) počas záťaže a/alebo počas dialýzy A) tolerovateľná B) netolerovateľná	Konzervatívna liečba (symptómy sa môžu zlepšiť), chirurgická liečba len ak sú príznaky závažné
<b>II.</b>	Pokojuvú bolesť horšia v noci so zlepšením pri spustení ruky nižšie alebo strata motorickej funkcie	Chirurgická liečba
<b>III.</b>	Senzorický a motorický deficit, ulcerácie, gangréna, amputácia A) limitovaná strata tkaniva s potenciálom zachovania funkcie ruky po vyriešení ischémie B) ireverzibilná strata tkaniva s narušením funkcie ruky, postihnutím hlbokých štruktúr s nutnosťou amputácie	Chirurgická liečba

### **Liečba ischémie ruky asociovanej s dialyzačným skratom**

Cieľom liečby je zlepšiť distálnu perfúziu a zachovať dialyzačný skrat. Pri miernych symptómoch ischémie ruky sa odporúča počas dialýzy používať rukavice a intenzívne cvičenie rukou a prstami (napríklad stláčanie loptičky) v mimodialyzačnom období. Pri nedostatočnom prítoku do skratu pri stenózach tepien nad anastomózou je liečbou perkutánnou transluminálna angioplastika (PTA) a v prípade rekurentnej stenózy, reziduálnej stenózy PTA spojená s implantáciou stentu. Ak sa pri angiografickom vyšetrení nedokáže proximálna stenóza, alebo symptómy pretrvávajú aj po intervencii, do úvahy prichádza angiochirurgická liečba. Pred každou chirurgickou intervenciou je realizovaná angiografia s vyšetrením distálnej cirkulácie s a bez manuálnej kompresie skratu. Pri AVF s použitím proximálnej radiálnej artérie alebo brachiálnej artérie sa v prípade vysokoprietokovej AVF používa bandáž vény za anastomózou alebo RUDI (revision using distal inflow). Bandáž vény za anastomózou zmenšovaním priemeru žily zvyšuje tok do natívnej artérie. Pri procedúre RUDI sa anastomóza uzavrie a medzi výtokovú venu a distálnu radiálnu artériu sa umiestni krátke žilové alebo protetické interpozitum, čím sa zároveň predĺži plocha vpichu pre dialýzu.

Väčšina ischemií ruky vzniká pri skratoch s normálnymi alebo nízkymi prietokmi a pri súčasnom distálnom artériovom postihnutí. V týchto prípadoch do úvahy prichádza DRIL procedúra (distal revascularisation-interval ligation) alebo proximalizácia anastomózy na prítokovej tepne (PAI). Pri DRIL procedúre je podviazaná arteria brachialis distálne od AVF čo bráni obráteniu toku a bypass (použitím vena saphena, cephalica alebo basilica) sa umiestni z brachiálnej artérie nad AVF ( $> 10$  cm proximálne od anastomózy) a do artérie predlaktia distálne od ligácie. Limitovaný DRIL je bez podväzu arteria brachialis. Pri PAI sa podviaže venózna časť skratu blízko anastomózy a medzi skratom a proximálnou brachiálnou artériou/axilárnou artériou sa umiestni protetické, alebo venózne interpozitum. Výkon zvyšuje prietok natívnou artériou a počet kolaterál nad pôvodnou AVF. Schématické znázornenie chirurgických intervencií pri dysfunkcii arteriovenózneho fistuly je na obrázku 18.

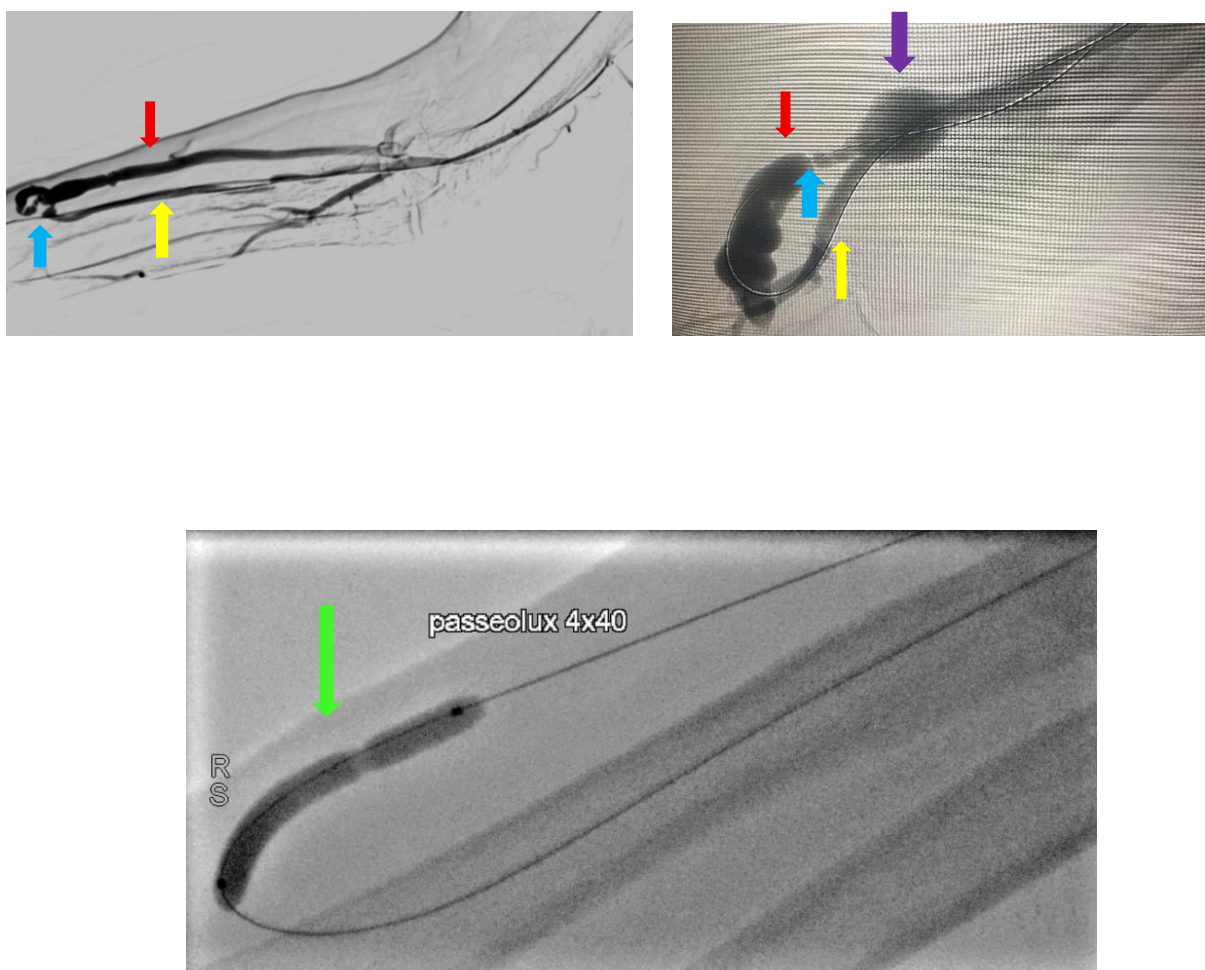


**Obrázok 18. Schématické znázornenie rôznych chirurgických intervencií pri dysfunkcii arteriovenózneho fistuly.**

Pri vytvorených ranách na prstoch alebo rukách a pri významne stenotizujúcom až okluzívnom artériovom ochorení ruky a predlaktia je potrebná ligácia skratu, ktorá však vedie k strate dialyzačného prístupu.

### Stenóza anastomózy a výtokovej žily

Podozrenie na stenózu AV skratu vzniká pri problematickej kanylácii, neefektívnej dialýze spojenjej s poklesom prietoku, pri vysokej recirkulácii, alebo po prolongovanom krvácaní po hemodialýze (v priebehu troch po sebe nasledujúcich hemodialýz). Stenóza zvyšuje riziko trombózy. V porovnaní s artériovými aterosklerotickými stenózami sú stenózy odvodnej žily silne rigidno-fibrotické. Ich najčastejšou príčinou je neointimálna hyperplázia (koncentrické zhrubnutie steny a zmenšenie lúmenu pri proliferácii myointimálnych buniek), shear stres, poškodenie opakovanými vpichmi a priame pôsobenie urémie.



**Obrázok 19. Radiocephalická AVF pri angiografickom vyšetrení. Arteria radialis (žltá šípka), vena cephalica (červená šípka), stenóza AVF (modrá šípka), aneuryzma odvodnej vény (fialová šípka). Balóniková angioplastika stenózy anastomózy a odvodnej vény (zelená šípka).**

Juxtaanastomotická stenóza odvodnej žily je lokalizovaná najčastejšie za AV anastomózou, ale stenóza sa môže vyskytovať aj medzi aneuryzmatickými dilatáciami v priebehu odvodnej vény. Stenóza cephalického oblúka vzniká v oblasti pred sútokom vena cephalica s vena axillaris. Ďalšia stenóza (swing stenóza) vzniká v segmente žily s ostrým priebehom a typická je v bazilickom uhle transpozície u transponovanej brachiobazilickej fistuly. Pri AV graftoch sú stenózy prítomné bezprostredne za žilovou anastomózou protézy a menej často v miestach vpichov. V oblasti stenózy je prítomné turbulentné prúdenie čo sťažuje DUS odhad stenóz, avšak odhaduje sa, že viac ako 50 % stenóza je pravdepodobná pri vrcholovej systolickej rýchlosti > 400 cm/s, alebo pri pomere vrcholových systolických rýchlostí pred a v mieste stenózy > 2,5.

**Preventívna PTA stenotickej AVF alebo AVG bez klinických znakov dysfunkcie sa neodporúča.** Odporúča sa korekcia stenóz ktoré zmenšujú priemer o viac ako 50 % príľahlej vény a sú spojené s poklesom prietoku pod 400 ml/min u AVF a pod 600 ml/min u AVG. Pri stenóze kratšej ako 2 cm spojenej so zníženým prietokom je liečbou prvej voľby PTA. V prípade lézie rezistentnej na liečbu je možno pri PTA použiť vysokotlakové alebo ultratlakové balóniky, alebo balóniky s čepiečkami (cutting balloon). V praxi sa používajú aj balóniky uvoľňujúce cytostatikum (napr. paclitaxel), ktorý spomaľuje neointimálnu hyperpláziu (drug eluting ballon – DEB). K výhodám endovaskulárneho ošetrenia stenóz AVF patrí vysoká úspešnosť procedúry, nízky výskyt komplikácií a možnosť okamžitého použitia skratu na dialýzu. Absolútnou kontraindikáciou PTA je infekcia stenotického skratu a symptomatický steal syndróm, relatívnou kontraindikáciou je vysokoprietokový skrat u ktorého sa po PTA môže zhoršiť ischémia ruky.

Použitie stentu je pri intervenciách na AVF vzácné. Môže sa použiť pri rezistentnej stenóze, po opakovaných intervenciách, prípadne u pacientov u ktorých nie je možná chirurgická liečba. Implantácia stentu skracaje oblasť používanej pri kanylácii vény a zvyšuje riziko migrácie a trombózy stentu. Implantácia stentgraftu sa ojedinele využíva pri stenózach venózneho konca graftu, in-stent restenózach AVF a AVG, stenózach v oblasti cephalického oblúka a v oblasti bazilického uhla transpozície. Pri zlyhaní endovaskulárnej liečby stenózy odvodnej vény RC AVF sa realizuje proximalizácia anastomózy chirurgickou cestou.

### **Stenóza a uzáver centrálnej vény**

Stenóza a uzáver centrálnej vény je najčastejšou príčinou venózne hypertenzie. V mnohých prípadoch je dôsledkom predchádzajúcich centrálnych venózných katétrov, periférne inzerovaných katétrov umiestnených v centrálnych žilách a neointimálnej hyperplázie.

S venóznou hypertenziou sa stretávame, ak je permanentný katéter alebo kardiostimulátor umiestnený na tej istej strane ako je dialyzačný skrat. Klinicky sa manifestuje edémom končatiny, prsníka a hrudnej steny, bolesťou, dermatosklerózou, hyperpigmentáciou a kolaterálnym obehom.

Táto anatomická oblasť nie je dobre dostupná pre chirurga, preto sa pri liečbe centrálnej stenózy alebo uzáveru používa PTA. Pri skorej centrálnej restenóze sa PTA opakuje, prípadne sa do stenózy implantuje stent alebo stentgraft. Približne v 10 % prípadov je príčinou centrálnej stenózy subklinická stenóza zapríčinená syndrómom hornej hrudnej apertúry odmaskovaným zvýšeným venóznym návratom po vytvorení AV skratu. V týchto prípadoch je liečbou voľby chirurgická dekompresia a prípadne PTA reziduálnej stenózy.

Pri diferenciálnej diagnostike opuchu hornej končatiny s AV skratom sa zvažujú aj menej časté príčiny ako sú retrográdny tok vo vénach, perforátoroch a insuficiencia chlopní. Príčinou opuchu môže byť tiež poškodenie lymfatických ciev dlhou incíziou pri chirurgickom vytváraní AVF.

### **Trombóza arteriovenózneho skratu**

Trombóza je v 65–85 % prípadov príčinou straty dialyzačného skratu. Pre neprítomnosť endotelu sa trombóza u AVG vyskytuje 4-násobne častejšie v porovnaní s AVF. Pri patofyziológii trombózy AVF a AVG sa uplatňuje Virchowova triáda. Zahŕňa poškodenie endotelu (šmykové napätie, uremické toxíny, opakované vpichy), hyperkoagulačný stav (chronický prozápalový stav, aktivácia trombocytov a koagulačných faktorov dialyzačnou membránou) a stázu (stenóza prítokovej tepny, hypotenzia, nízky srdcový výdaj, hypovolémia, stenóza výtokovej žily). Trombóza AVF hrozí pri poklese prietoku pod 300 ml/min a u AVG pod 500 ml/min. Pri klinickom vyšetrení nie je pri trombóze skratu prítomný vír a diagnóza je potvrdená DUS. Liečba trombózy AVF by mala byť realizovaná najneskôr do 48 hodín a u AVG do týždňa, avšak pre vyhnutie sa zavedeniu dialyzačného katétra sa odporúča trombektómia AVG do 48 hodín.

Pri endovaskulárnej liečbe sa používa farmakologická trombolýza (tkanivovým aktivátorom plazminogénu alebo urokinázou), mechanická trombektómia s tromboaspiráciou a farmakomechanická trombektómia. Pre zachovanie dlhodobej priechodnosti dialyzačného skratu je dôležitá identifikácia príčiny trombózy, ktorou je typicky stenóza. Aj po chirurgickej trombektómii je odporúčaná fistulografia s endovaskulárnym ošetrením stenózy. U pacientov

s trombózou megafistuly alebo aneuryzmy, trombózou infekčnej AVF, známym pravo-ľavým skratom, malou kardiopulmonálnou rezervou sa pre riziko embólie do pľúcnej alebo systémovej cirkulácie uprednostňuje chirurgická liečba. Pre riziko poškodenia anastomózy sa neodporúča odstraňovať trombus u AV skratov vytvorených pred menej ako 4–6 týždňami. Hoci endovaskulárne a chirurgické procedúry sú pri trombóze skratu úspešné, priechodnosť AV skratu rok po zákroku je nízka.

### **Aneuryzma a pseudoaneuryzma arteriovenózneho skratu**

Definícia aneuryzmy AVF nie je presne určená. Podľa jednej z definícií je to dilatácia venóznej časti AVF nad 18 mm alebo viac ako 3-násobok priemeru výtokovej vény maturovanej AVF. Najčastejšími príčinami aneuryzmy odvodnej vény je oslabenie žilovej steny v mieste punkcie pri dialýze a juxtaanastomotická stenóza s pre- a poststenotickou aneuryzmou vény. Aneuryzmu odvodnej vény znázorňuje obrázok 20. Asymptomatická nekomplikovaná aneuryzma nie je indikáciou pre chirurgickú liečbu. Pri symptomatickej, rýchlo sa zväčšujúcej aneuryzme AVF s predĺženou dobou krvácania po kanylácii, aneuryzme so stenčeným kožným krytom, krustou na apexe hrozí ruptúra, krvácanie a aj fatálna exsanguinácia. Liečba symptomatickej AVF je operačná, pričom metódou voľby je aneuryzmorafia, pri ktorej sa aneuryzma chirurgicky zúži na priemer 6–7 mm. Pseudoaneuryzma je tvorená otvorom (zvyčajne iatrogénne po kanylácii), ktorým prúdi krv do podkožných štruktúr. Môže vzniknúť aj následkom infekcie. Pri AVF sa vyskytujú aneuryzmy a pseudoaneuryzmy, pri AVG sa vyskytuje len pseudoaneuryzma. Ak je pseudoaneuryzma veľkých rozmerov alebo vznikla v dôsledku infekcie, je jej liečba je chirurgická.



**Obrázok 20. Aneuryzmy odvodnej vény arteriovenózneho skratu.**

### Infekcia arteriovenózneho prístupu

Infekcia arteriovenózneho prístupu zvyčajne súvisí s nedodržaním sterility pri a po dialýze. Infekcia AVG sa vyskytuje 10-násobne častejšie v porovnaní s AVF, pričom jej ročný výskyt sa udáva v rozmedzí 4–20 %. Najčastejšími patogénmi sú *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (spolu tvoria 70–90 % infekcií), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, enterokoky, *Pseudomonas aeruginosa*, avšak infekcia môže byť aj mykotická alebo polymikrobiálna. Klinická prezentácia zahŕňa perivaskulárnu bolesť, erytém, induráciu, celulitídu, narušenie kožného krytu a purulentnú sekréciu. Infekcie AVF a AVG môžu byť komplikované metastatickými septickými komplikáciami (endokarditída, spinálne abscesy, septická artritída). Pre diagnózu je dostatočne špecifické a senzitívne DUS vyšetrenie, ktoré zobrazí rozsah infekcie, prípadne formujúci sa absces. Pod ultrasonografickou kontrolou je možné absces punktovať a zistiť mikrobiologického pôvodcu. Pri terapii infekcie sa používa širokospektrálna ATB liečba cielená na Gram-pozitívne a Gram-negatívne mikroorganizmy (napr. vancomycin, piperacillin/tazobactam), ktorá sa podľa výsledkov kultivácie môže zmeniť. Pri extenzívnej, difúznej infekcii so systémovým priebehom je trvanie ATB liečby 6 týždňov. Pri liečbe infekcie AVG nie je ATB liečba dostačujúca a je potrebná parciálna, subtotálna, alebo totálna excízia graftu. Resekcia alebo zrušenie skratu sa používa aj pri závažných infekciách AVF, infekciách komplikovaných eróziou kože, hemorágiou, hematómom, abscesom, pseudoaneuryzmou, alebo infekciách vyskytujúcich sa v blízkosti artériovej anastomózy.

### Kardiálne komplikácie arteriovenózneho skratu a vysokoprietokový skrat

Pacienti s chronickým ochorením obličiek majú často preexistujúce kardiovaskulárne ochorenie, vysokú prevalenciu diabetes mellitus, artériovej hypertenzie a sekundárnej anémie. Zároveň sa u nich vyskytujú špecifické faktory, akými sú poruchy kalcium-fosfátového metabolizmu urýchľujúce kalcifikáciu artérií a srdcových chlopní. Po vytvorení AVF alebo AVG dochádza ku vzniku lokalizovanej oblasti vysokého prietoku smerujúceho z vysokotlakového nízkokapacitného artériového systému do nízkotlakového, vysokokapacitného venózneho systému. **Kardiálne komplikácie sú častejšie pri preexistujúcej nízkej ejekčnej frakcii ľavej komory pretože vytvorenie AV skratu zvyšuje srdcový výdaj o 15–20 %.**

U časti pacientov so skratom na ľavej hornej končatine a koronárnym bypassom s použitím arteria mammaia sinistra môže dôjsť ku koronárnemu stealu, **preto sa neodporúča vytvárať AV skrat na strane bypassu.** U pacientov s nízkou ejekčnou frakciou (menej ako 20–30 %) je

tvorba AV skratu kontraindikovaná. Z kardiálneho hľadiska je u pacientov s ťažkým ireverzibilným srdcovým zlyhávaním funkčnej triedy NYHA III a IV vhodnejší tunelizovaný katéter, pri funkčnej triede NYHA I, II a v niektorých prípadoch NYHA III je možná distálna AVF. Ak nie je možné vytvorenie skratu na predlaktí je možné použiť vena mediana cubiti našitú na proximálny úsek arteria radialis. Nevhodný je brachiocephalický skrat. Po transplantácii obličky u pacientov so srdcovým zlyhávaním, predsieňovou fibriláciou a pri dobrej funkcii transplantovanej obličky je z kardiálneho hľadiska vhodnejšia ligácia AVF. Vysokoprietokový skrat môže zhoršiť symptómy srdcového zlyhávania a tiež viesť k hyperkinetickému srdcovému zlyhávaniu. Vysokoprietokový (hyperfunkčný) skrat nie je presne definovaný, ale považuje sa za skrat s prietokom nad 1500 ml/min alebo s prietokom presahujúcim 20 % srdcového výdaja. Hoci symptómy srdcového zlyhávania u pacientov s preexistujúcim kardiálnym ochorením môžu vzniknúť aj pri nižších prietokoch, pacienti s prietokom vyšším ako 1500 ml/min by mali byť klinicky a echokardiograficky sledovaní a mali by mať pravidelne merané prietoky. Pri negatívnych dôsledkoch vysokoprietokového skratu (hypertrofia ľavej komory, pľúcna hypertenzia, dilatácia srdcových oddielov, diastolická dysfunkcia ľavej komory, vznik sekundárnych regurgitačných chýb, systolickej dysfunkcie komôr) je aj u asymptomatických pacientov indikovaná chirurgická redukcia prietoku. V praxi je však potrebné odlišiť vysokoprietokový skrat od hyperhydratácie. Hyperhydratácia vedie k dilatácii všetkých oddielov srdca, zníženiu systolickej funkcie ľavej aj pravej komory a k rozvoju sekundárnych regurgitačných chýb hlavne mitrálnej a trikuspidálnej chlopne, avšak po dosiahnutí suchej váhy môžu tieto odchýlky úplne vymiznúť. Hemodynamické komplikácie po vytvorení arteriovenózneho skratu sú opísané v tabuľke 9.

**Tabuľka 9. Hemodynamické komplikácie po vytvorení arteriovenózneho skratu.**

<b>Okamžité v priebehu dní</b>
Zvýšený srdcový výdaj Znížená systémová vaskulárna rezistencia Zvýšená aktivita sympatikového nervového systému Zvýšený prietok a tlak v pľúcnych artériách Zvýšená hladina nátriuretických peptidov
<b>V priebehu týždňov až mesiacov (hlavne u pacientov s vysokoprietokovým arteriovenóznym skratom)</b>
Zvýšený end-diastolický objem ľavej komory Zvýšená veľkosť a masa ľavej komory Zväčšená veľkosť predsiení Diastolická a systolická dysfunkcia ľavej komory Pľúcna hypertenzia
<b>Dlhodobé vedľajšie hemodynamické účinky (u časti pacientov)</b>
Hyperkinetické srdcové zlyhávanie Koronárny steal (u pacientov po koronárnom bypasse s použitím mamárnej artérie a pri ipsilaterálnom arteriovenóznom skrate) Centrálne venózne stenózy

## Záver

Používanie natívneho aj protetického arteriovenózneho skratu pri hemodialýze je spojené s komplikáciami, ktoré môžu ohroziť jeho životnosť. Vedomosti o komplikáciách arteriovenózných skratov, ich skorá detekcia a liečba sú dôležité pri prevencii straty vaskulárneho prístupu a vzniku kardiálnych komplikácií u polymorbídnych pacientov liečených hemodialýzou.

## Literatúra

Alkhouli M, Sandhu P, Boobes K, Hatahet K, Raza F, Boobes Y. Cardiac complications of arteriovenous fistulas in patients with end-stage renal disease. *Nefrologia*. 2015;35(3):234-45.

Arasu R, Jegatheesan D, Sivakumaran Y. Overview of hemodialysis access and assessment. *Can Fam Physician*. 2022;68(8):577-582.

Beathard GA, Spergel LM. Hand ischemia associated with dialysis vascular access: an individualized access flow-based approach to therapy. *Semin Dial*. 2013;26(3):287-314.

Berman SS, Gentile AT, Glickman MH, Mills JL, Hurwitz RL, Westerband A, Marek JM, et al. Distal revascularization-interval ligation for limb salvage and maintenance of dialysis access in ischemic steal syndrome. *J Vasc Surg*. 1997;26(3):393-402.

Gibson KD, Gillen DL, Caps MT, et al. Vascular access survival and incidence of revisions: a comparison of prosthetic grafts, simple autogenous fistulas, and venous transposition fistulas from the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Study. *J Vasc Surg* 2001;34:694-700.

Horst VD, Nelson PR, Mallios A, Kempe K, Pandit V, Kim H, Jennings WC. Avoiding hemodialysis access-induced distal ischemia. *J Vasc Access*. 2021;22(5):786-794.

Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, Allon M, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(4 Suppl 2):S1-S164.

Malik J, Tuka V, Kasalova Z, Chytilova E, Slavikova M, Clagett P, Davidson I, et al. Understanding the dialysis access steal syndrome a review of the etiologies, diagnosis, prevention and treatment strategies. *J Vasc Access*. 2008;9(3):155-66.

Malik J, Lomonte C, Rotmans J, Chytilova E, Roca-Tey R, Kuszta M, Grus T, Gallieni M. Hemodialysis vascular access affects heart function and outcomes: Tips for choosing the right access for the individual patient. *J Vasc Access*. 2021;22(1\_suppl):32-41.

Malík J. Dialyzační přístup a srdce. In: Chytilová E a kol. Cévní přístupy pre hemodialýzu. Maxdorf. 2023. Praha 4. ISBN: 978-80-7345-776-1. str 143-150.

Malík J. When Is Arteriovenous Fistula Dangerous for Hemodialysis Patients? *Kidney and Dialysis*. 2022; 2(1):82-84.

Minion DJ, Moore E, Endean E. Revision using distal inflow: a novel approach to dialysis-associated steal syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2005;19(5):625-8.

Mittal V, Srivastava A, Kapoor R, et al. Management of venous hypertension following arteriovenous fistula creation for hemodialysis access. *Indian J Urol*. 2016;32(2):141-148.

Mohamed AS, Peden EK (2017) Dialysis-associated steal syndrome (DASS). *J Vasc Access*. ;18(Suppl. 1):68-73.

Morsy AH, Kulbaski M, Chen C, Isiklar H, Lumsden AB. Incidence and characteristics of patients with hand ischemia after a hemodialysis access procedure. *J Surg Res.* 1998;74(1):8-10.

Padberg FT Jr, Calligaro KD, Sidawy AN. Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. *J Vasc Surg.* 2008;48(5 Suppl):55S-80S.

Pešičková S, Myslivec O, Michalíčková K, Svobodová A, Chytilová E. Úloha nefrológa v péči o dialyzační zkrat. In: Chytilová E a kol. *Cévní přístupy pre hemodialýzu.* Maxdorf. 2023. Praha 4. ISBN: 978-80-7345-776-1. str 81-142.

Quencer KB, Oklu R. Hemodialysis access thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S299-S308.

Rašiová M, Koščo M, Kožár V, Pavlíková V, Tormová Z, Bavoľárová M, Hudák M, et al. Neskoré komplikácie spojené s hemodialyzačným artériovenóznym skratom. *Interná medicína.* 2024; 24 (4)147-152.

Sahasrabudhe P, Bindu A. Nuances of Arteriovenous Fistula Creation for Vascular Access in Hemodialysis. *Indian J Plast Surg.* 2021;54(3):257-263.

Schanzer H, Schwartz M, Harrington E, Haimov M. Treatment of ischemia due to "steal" by arteriovenous fistula with distal artery ligation and revascularization. *J Vasc Surg.* 1988;7(6):770-3.

Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, Haage P, et al. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(6):757-818.

Svobodová A, Lainková R. Chirurgie arteriovenózních zkratu. In: Chytilová E a kol. *Cévní přístupy pre hemodialýzu.* Maxdorf. 2023. Praha 4. ISBN: 978-80-7345-776-1. str.12 -65.

Stolic R. Most important chronic complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Med Princ Pract.* 2013;22(3):220-8.

Varma R, Betancourt-Torres M, Bready E, Al-Balas A. Dialysis access-associated steal syndrome with percutaneous endovascular arteriovenous fistula creation. *CVIR Endovasc.* 2022;5(1):13.

Voorzaat BM, Janmaat CJ, van der Bogt KEA, Dekker FW, Rotmans JI. Patency Outcomes of Arteriovenous Fistulas and Grafts for Hemodialysis Access: A Trade-Off between Nonmaturation and Long-Term Complications. *Kidney.* 2020;1(9):916-924.

Vorčák M, Zeleňák K, Sýkora J, Ježíková A, Mokáň M. Dysfunkčný dialyzačný cievny prístup a jeho endovaskulárna liečba. *Vnitr Lek* 2020, 66(6):e14-e18.

Wongmahisorn Y. Survival and Prognostic Predictors of Primary Arteriovenous Fistula for Hemodialysis. *Ann Vasc Dis.* 2019;12(4):493-499.

Zanow J, Kruger U, Scholz H. Proximalization of the arterial inflow: a new technique to treat access-related ischemia. *J Vasc Surg.* 2006;43(6):1216-21.

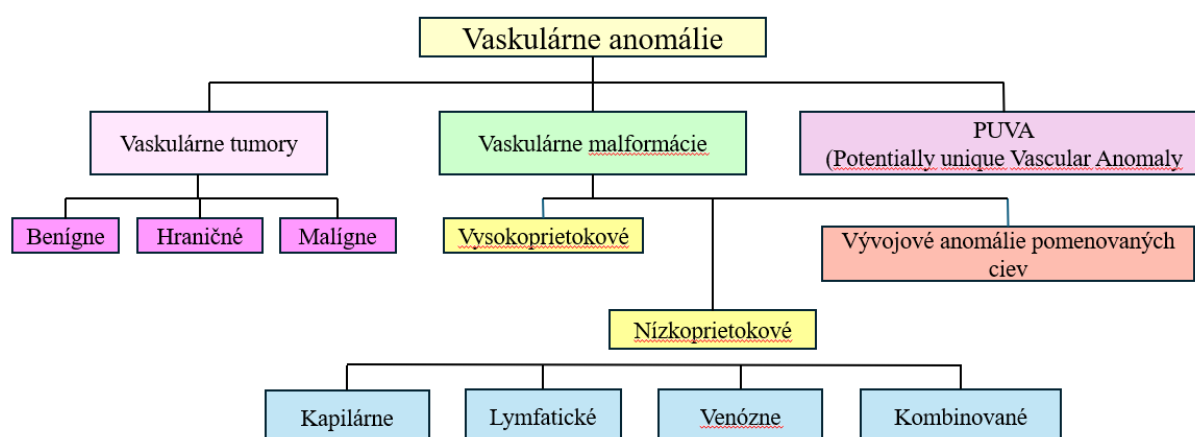
## 5. Hemangiómy a iné vaskulárne tumory

### Úvod

Hemangiómy sú najčastejšie vaskulárne tumory, ktoré spolu s vaskulárnymi malformáciami patria k veľkej skupine ochorení nazývaných vaskulárne anomálie. V porovnaní s vaskulárnymi malformáciami majú vaskulárne tumory odlišný patofyziologický pôvod. Pre vaskulárne tumory je príznačná nadmerná mitotická aktivita a zvýšená rýchlosť proliferácie endotelových a iných vaskulárnych buniek. Na druhej strane vaskulárne malformácie predstavujú vrodenú chybu vo vaskulárnej morfogéneze, nikdy sa pri nich nevyskytuje neoplastická proliferácia endotelových buniek, rastú úmerne s dieťaťom, neinvolujú a môžu expandovať. Stručná klasifikácia vaskulárnych anomálií je uvedená v tabuľke 10.

**Tabuľka 10. Klasifikácia a schématické znázornenie vaskulárnych anomálií podľa International Society for the Study of Vascular Anomalies.**

Vaskulárne anomálie	
<b>Vaskulárne tumory</b>	Benígne (infantilný a kongenitálny hemangióm, pyogénny granulóm, tufted angióm, spindle cell hemangióm, epiteloidný hemangióm a iné)
	Lokálne agresívne alebo hraničné (kaposiformný, retiformný a kompozitný hemangioendotelióm, Dabska tumor, Kaposiho sarkóm a iné)
	Malígne (angiosarkóm, epiteloidný hemangioendotelióm a iné)
<b>Vaskulárne malformácie</b>	
Jednoduché	CM/VM/LM/AVM */AVF *
Kombinované	Definované ako $\geq 2$ vaskulárne malformácie v jednej lézii
Anomálie hlavných ciev (“channel“ alebo “truncal“ vaskulárne malformácie)	Abnormality v odstupe/počte/dĺžke/priebehu/priemere (aplázia, hypoplázia, stenóza, ektázia, aneurizma, perzistencia embryonálnych ciev, chlopni, komunikácií - AVF s hlavnými krvnými cievami ktoré majú anatomické názvy)
Asociované s inými anomáliami	Syndrómy asociované s vaskulárnymi malformáciami a nevaskulárnymi symptómami



ISSVA: International Society for the Study of Vascular Anomalies; CM: kapilárne malformácie; VM: venózne malformácie; LM: lymfatické malformácie; AVM: arteriovenózne malformácie; AVF: arteriovenózna fistula; \* vysokoprietokové lézie

## Benígne vaskulárne tumory

### Hemangiómy

Hemangiómy sú najčastejšie tumory v detstve a nikdy nevznikajú v dospelosti. Rozdeľujú sa na infantilný a kongenitálny hemangióm.

**Infantilný hemangióm (IH)** tvorí 70 % všetkých hemangiómov a vyskytuje sa u 5 % dojčiat. Rizikovými faktormi jeho vzniku sú ženské pohlavie (2,5-krát vyšší výskyt v porovnaní s mužským pohlavím), nezrelý novorodenec, nízka pôrodná hmotnosť, mnohopočetná gravidita, preeklampsia, placenta praevia a vyšší vek matky. Pri pôrodnej hmotnosti nižšej ako 1000 g je jeho prevalencia 23 %. Pri narodení je viditeľných asi 30 % IH (väčšinou len ako malá bodkovitá lézia) a 70–90 % IH sa objaví počas prvých 4 týždňov života. Hoci sa väčšinou vyskytujú sporadicky, bol dokumentovaný aj ich familiárny výskyt. IH sa vyvíja po narodení. V **prodromálnej fáze** môže byť v mieste IH biela makula alebo teleangiektatický erytém. **Proliferačná fáza** sa začína zvyčajne v 4–6 týždni veku dieťaťa a trvá 6–12 mesiacov. Patofyziologicky ide o diferenciáciu mezenchymálnych kmeňových buniek stimulovaných nadmernou expresiou vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGF) na nezrelé endotelové bunky, pericyty, dendritické bunky a mezenchymálne bunky s adipogénnym potenciálom. Tieto bunky tvoria v priebehu proliferačnej fázy nádorové hmoty. Pre proliferačnú fázu je typická jasnočervená infiltrácia kože, zhrubnutie podkožného tkaniva, infiltrácia okolitého tkaniva a ulcerácie. Proliferačná IH nie je lineárna, je nepredikovateľná a dosahuje najrýchlejší rast medzi 5–12 týždňom života. IH dosiahne 80 % svojej definitívnej veľkosti v treťom mesiaci života a jeho rast je u väčšiny detí ukončený v piatom mesiaci života. Po proliferačnej fáze nasleduje **maturačná fáza** (fáza rastovej plošiny, plató). V tejto fáze IH bledne, prípadne je lividný a jeho rast sa spomaľuje. **Involučná fáza** je pomalšia (1–12 rokov). Kompletná involúcia IH je dosiahnutá v 50 % prípadov vo veku piatich rokov, v 70 % prípadov vo veku siedmich rokov. Približne v 40 % prípadov ostávajú v mieste IH permanentné fibróznou-tukové reziduálne zmeny, teleangiektázie a hypopigmentácie. Existujú aj IH s minimálnym alebo zastaveným rastom s početnými teleangiektáziami, u ktorých sa nevyskytuje proliferačná fáza, napriek tomu môžu ulcerovať, alebo byť spojené so štrukturálnymi syndrómami. **Povrchové IH** sú lokalizované v dermis a majú jasnočervenú farbu (niekedy sú nazývané jahodový névus). Môžu mať charakter plaku, papuly alebo nodulu (obrázok 21).



**Obrázok 21. Povrchový infantilný hemangióm.**

**Hlboké IH** sa nachádzajú v dermis a v podkožnom tkanive a sú lividne sfarbené (v minulosti boli označované ako kavernózne). Pri **kombinovaných** sa vyskytuje povrchová aj hlboká zložka. Hlboké a kombinované IH so segmentálnou a neurčenou distribúciou sa môžu objaviť neskôr a ich proliferáčné obdobie môže byť predĺžené až do dvoch rokov veku dieťaťa.

Podľa anatomického vzhľadu sa IH rozdeľujú na lokalizované (fokálne lézie akoby vychádzajúce z centrálného bodu väčšinou oválne alebo okrúhle), segmentálne (lézie v anatomickej oblasti podobné plaku väčšinou väčšie ako 5 cm, často na jednej strane tváre a krku – obrázok 22), neurčené (čiastočné segmentálne) a multifokálne, ktoré sú spojené s rizikom viscerálneho postihnutia hlavne pečene a gastrointestinálneho traktu.



**Obrázok 22. Segmentálny infantilný hemangióm.**

IH sa môžu nachádzať aj v centrálnom nervovom systéme, laryngu, týmuse, mediastíne, pľúcach, nadobličkách, pečeni, žľníku, gastrointestinálnom trakte, pankrease, slezine, lymfatických uzlinách a v močovom mechúri.

IH má unikátny vaskulárny fenotyp pripomínajúci placentárnu mikroštruktúru a obsahuje glukózový transportný proteín GLUT-1. Hoci GLUT-1 bol dlho považovaný za špecifický pre IH, môže byť prítomný aj v epiteloidných hemangioendoteliómoch, angiosarkómoch a angiokeratómoch. Nikdy sa nevyskytuje vo vaskulárnych malformáciách.

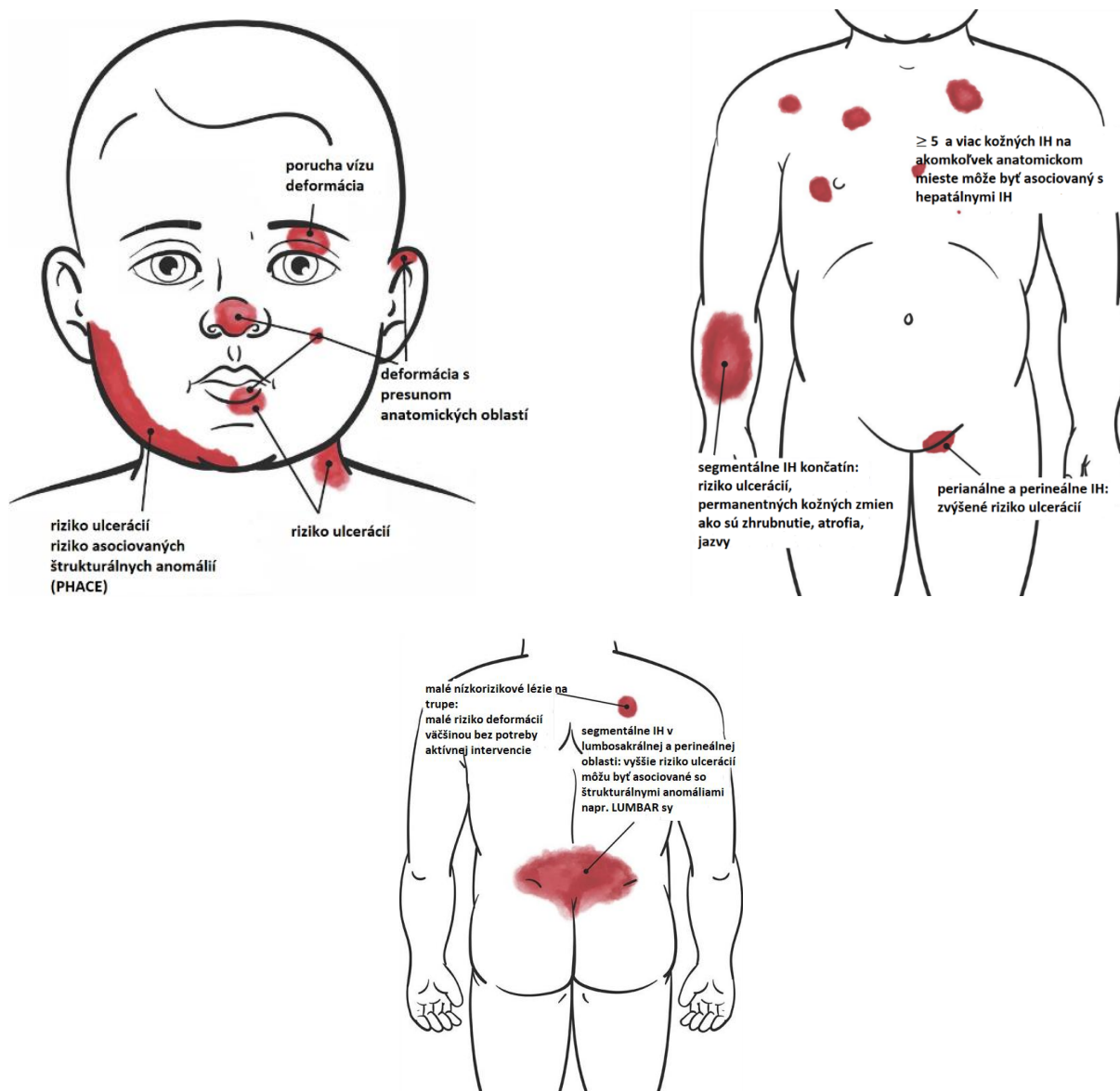
Vo väčšine prípadov je IH neškodná lézia s postupnou involúciou, ale podľa miesta výskytu a veľkosti môže spôsobovať komplikácie. Aj pre špecialistov je problematické v iníciaľnom štádiu odhadnúť jeho ďalší vývoj a často je to možné až po niekoľkých týždňoch. Avšak aj v takomto krátkom čase môžu vzniknúť rôzne komplikácie, preto u vysokorizikových IH je vyčkávacia taktika (wait-and-see) riziková. Pri proliferácii môže IH ulcerovať a krváčať. Periokulárne IH môžu spôsobiť očné komplikácie (amblyopia, astigmatizmus, strabizmus, nemožnosť zavrieť alebo otvoriť oko, porucha optického nervu). K poruche príjmu potravy dochádza u IH nachádzajúcich sa v ústnej dutine alebo na pere, lokalizácia na tvári v centrálnej oblasti a v oblasti glandula parotis môže byť spojená s deformáciou tváre. Pri výskyte v subglotickej oblasti môže dôjsť k obštrukcii dýchacích ciest. Veľké a početné pečenevé IH (fokálne, multifokálne, difúzne) môžu viesť k abdominálnemu kompartment syndrómu, poruche funkcie pečene a k srdcovému zlyhaniu. Veľké difúzne IH v pečeni môžu byť spojené s hypotyreózou, pretože v tkanive IH sa môže vyskytovať dejodínáza inaktivujúca tyroidálne hormóny. Možné komplikácie IH sú znázornené na obrázku 23.

Segmentálne IH na tvári a lebke môžu byť súčasťou syndrómu **PHACE(S)** (Posterior fossa anomalies, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiac anomalies, Eye anomalies and Sternal defects). Je to neurokutánný syndróm pozostávajúci z plochého IH tváre alebo pokožky hlavy a aspoň z jednej z nasledujúcich štrukturálnych abnormalít: malformácia mozgu v oblasti zadnej jamy, artériová cerebrovaskulárna anomália, kardiovaskulárna anomália, očná anomália a sternálne a/alebo supraumbilikálne defekty. Pri tomto syndróme sa často vyskytuje IH aj v dýchacích cestách. Segmentálny IH v lumbárnej a perineálnej oblasti sa vyskytuje pri syndróme **LUMBAR** (Lower body hemangioma and other skin defects, Urogenital anomalies and Ulceration, Myelopathy, Bone deformities, Anorectal malformations and Arterial anomalies, and Renal anomalies, používané sú termíny aj PELVIS a SACRAL syndróm), ktorý je spojený s anorektálnymi, neurologickými, renálnymi a urogenitálnymi malformáciami. Vysokorizikový IH je zobrazený v tabuľke 11 .

Tabuľka 11. Infantilný hemangióm spojený s vysokým rizikom.

Infantilný hemangióm – klinický nález	Infantilný hemangióm – riziko
<b>Život ohrozujúce</b>	
Oblasť brady ≥ 5 kutánných IH	IH vyvolávajúce obštrukciu dýchacích ciest Pečeňové hemangiómy, srdcové zlyhanie, hypotyreóza
<b>Funkčné narušenie</b>	
Periokulárne IH (> 1 cm) IH na perách alebo v ústnej dutine	Astigmatizmus, anizometropia, proptóza, amblyopia Porucha kŕmenia a príjmu potravy
<b>Ulcerácie</b>	
Segmentálne IH: IH akejkoľvek veľkosti na perách, dolnej časti nosa, hornom závite ušnice, gluteálnej časti, perineu, perianálnej oblasti, intertriginóznej oblasti	Zvýšené riziko ulcerácií
<b>Asociované štrukturálne anomálie</b>	
Segmentálne IH na tvári a lebke Segmentálne IH v lumbosakrálnej a/alebo perineálnej oblasti	PHACE(S) syndróm LUMBAR syndróm
<b>Deformácia</b>	
Segmentálne IH na tvári a vo vlasatej časti lebky IH na tvári (na nose, alebo na perách akejkoľvek veľkosti), na tvári ≥ 2 cm (> 1 cm ak ≤ 3 mesiace veku) Vo vlasatej časti lebky > 2 cm Na krku, trupe alebo končatinách IH > 2 cm, najmä vo fáze rastu, alebo ak je náhly prechod z normálnej na postihnutú kožu (tj. efekt rímsy); Hrubý povrchový IH (napr. hrúbka ≥ 2 mm) IH na prsiach	Vysoké riziko ulcerácií a/alebo permanentnej deformácie Riziko deformácie, jazvenia a permanentných kožných zmien  Permanentná alopecia, ulcerácie, profúzne krvácanie Väčšie riziko permanentných jaziev a/alebo kožných zmien  Permanentné zmeny vo vývoji prsníka (asymetria, alebo bradavky)

Vo väčšine prípadov je diagnóza IH určená na základe klinického obrazu. Zobrazovacie metódy sa využívajú ak diagnóza nie je istá, pri prítomnosti piatich a viacerých kožných IH alebo pri podozrení na ďalšie asociované anatomické abnormality. Neinvazívne zobrazovacie metódy sa môžu použiť pri sledovaní odpovede na liečbu IH, ale väčšinou nie sú potrebné.



Obrázok 23. Vysokorizikové infantilné hemangiómy.

**Kongenitálne hemangiómy** sú vzácnejšie a tvoria približne 30 % hemangiómov. Proliferujú in utero a pri narodení sú viditeľné ako solitárne lézie na hlave, krku a končatinách. Sú diagnostikované už pri pôrode a vyzerajú ako modré alebo červené škvrny s menej ostro ohraničenými bledšími okrajmi. Napriek klinickej podobe s IH ide z biologického hľadiska o iné ochorenie. Na rozdiel od IH neexprimujú transportný proteín GLUT-1 a nikdy neproliferujú. Do tejto skupiny patrí rýchlo involujúci kongenitálny hemangióm (RICH), čiastočne involujúci kongenitálny hemangióm (PICH) a neinvoluujúci kongenitálny hemangióm (NICH).

**Rýchlo involujúci kongenitálny hemangióm** dosahuje maximálnu veľkosť pri narodení a zvyčajne úplne spontánne vymizne do 12–18 mesiaca života. Najčastejšie sa vyskytuje na hlave a v blízkosti kĺbov končatín. V prvých týždňoch života môže vyzerat' ako obrovský nádor s arteriovenóznym skratom (obrázok 24). Po postnatálnej involúcii je v oblasti RICH prítomná lipoatrofia alebo teleangiektázie. Veľké RICH môžu byť v prvých týždňoch pre poškodenie a konzumpciu krvných doštičiek v cievnom riečisku hemangiómu spojené s tranzitórnou trombocytopéniou. Počet krvných doštičiek sa spontánne obnovuje pri jeho zmenšovaní.



**Obrázok 24. Rýchlo involujúci kongenitálny hemangióm.**

Neinvolujúci kongenitálny hemangióm je zvyčajne menších rozmerov. Rastie proporcionálne s rastom dieťaťa, neregreduje, ale časom môže byť menej viditeľný. Parciálne involujúci kongenitálny hemangióm predstavuje malú podskupinu kongenitálnych hemangiómov s prechodným správaním medzi RICH a NICH.

### **Diagnóza hemangiómov**

Pri diagnóze je dôležitá anamnéza. Prítomnosť dobre viditeľnej lézie pri narodení podporuje diagnózu vaskulárnej malformácie alebo kongenitálneho hemangiómu. Povrchový IH je podobný kapilárnej malformácii, hlboký IH môže imponovať ako lymfatická, venózna alebo kombinovaná (lymfaticko-venózna) malformácia. Pri diferenciálnej diagnóze sa myslí aj na sarkóm mäkkých tkanív, fibrosarkóm, neuroblastóm, tufted angióm, hemangiopericytóm a rhabdomyosarkóm. Kongenitálny hemangióm môže byť zamieňaný s venóznou alebo kombinovanou malformáciou.

Ak nie je diagnóza na základe anamnézy a klinického vyšetrenia určená, ako iniciálna zobrazovacia metóda sa používa ultrasonografia (DUS). V proliferlačnej fáze DUS znázorní dobre ohraničenú masu tkaniva s variabilnou echogenitou (hyper- aj hypoechogénne oblasti). Zároveň je prítomný zvýšený tok v dôsledku početných ciev (viac ako 5/1 cm<sup>2</sup>), s nízkorezistentnou spektrálnou krivkou a s vysokou diastolickou rýchlosťou v dôsledku početných komunikácií s vénami. V priebehu involučnej fázy sa lézie stávajú heterogénne a nakoniec hyperechogénne so zníženým prekrvením. Pri IH veľkých rozmerov, podozrení na štrukturálne abnormality alebo syndrómy, mnohopočetných hemangiómoch by mala byť zrealizovaná MR-angiografia.

RICH a NICH sa pri vyšetreniach s pomocou zobrazovacích metód zobrazujú podobne ako IH (dobře ohraničené tkanivo s variabilnou echogenitou, početné cievy, nízkorezistentná spektrálna krivka), avšak niekedy sa dajú odlišiť prítomnosťou aneuryziem rôznych veľkostí, intravaskulárnou trombózou, kalcifikáciami, lepšie viditeľnými cievami alebo venóznou ektáziou.

### Liečba hemangiómu

Pre spontánnu regresiu približne 80 % pacientov s IH nepotrebuje liečbu. **Aktívna skorá liečba je potrebná, ak sa IH vyskytuje periorbitálne, periorálne, v oblasti ucha, pier, nosa (malformácia nosa – nos Cyrana), prsníka, anogenitálnej oblasti, prstov rúk a nôh, u rýchlo rastúcich IH, difúzných IH a IH s viscerálnym postihnutím.** V týchto prípadoch by dieťa malo byť čo najskôr (ideálne do 1 mesiaca ešte pred proliferlačnou fázou) vyšetrené špecialistom.

IH je jediným vaskulárnym nádorom, ktorý reaguje na perorálne podávaný beta-blokátor. **Propranolol** sa začal používať po náleze regresie IH u detí s tachykardiou pri hypertrofickej kardiomyopatii. Mechanizmus pôsobenia propranololu nie je objasnený. Predpokladá sa, že redukuje expresiu proangiogénnych faktorov, vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGF), indukuje vazokonstrikciu a apoptózu vaskulárných endotelových buniek. Liečba trvá minimálne 6 mesiacov a v určitých prípadoch aj viac ako 12 mesiacov. Vysoké riziko rebound rastu bolo zaznamenané pri prerušení liečby pred 12 mesiacom života a ešte vyššie bolo pri prerušení liečby pred 9 mesiacom života. Naopak, riziko bolo nižšie ak terapia pokračovala do 12–15 mesiaca života. Malé klinické štúdie dokumentovali priaznivý efekt aj acebutololu, atenololu a nadololu. Lokálne aplikovaný timolol sa využíva pri liečbe malých, tenkých a povrchových IH. Pri kontraindikácii, intolerancii alebo nedostatočnej odpovedi na perorálny

propranolol sa k liečbe pridáva perorálny prednizón/prednizolón. Biologický mechanizmus pôsobenia kortikosteroidov na IH nie je vysvetlený. Subkutánne podávaný interferón alfa sa v minulosti využíval pri IH rezistentnom na glukokortikoidy. Pre jeho nežiaduce účinky a vysokú účinnosť propranololu sa táto liečba v súčasnosti považuje za obsolentnú a už sa nevyužíva.

Po involúcii a pri liečbe zvyškových kožných zmien sa využíva ošetrovanie laserom a chirurgická liečba. Liečba laserom je vhodná pri odstraňovaní makulárneho erytému a povrchových teleangiektázií. Chirurgická liečba, ktorá koriguje deformácie po involúcii a reziduálne fibrózne-tukové tkanivo, je v prípade potreby realizovaná okolo 3–5 roku dieťaťa.

Farmakologická liečba propranololom nie je úspešná pri liečbe kongenitálneho hemangiómu. Pri tomto type hemangiómu prichádza do úvahy chirurgická liečba a liečba laserom vo veku 2–5 rokov dieťaťa.

### **Iné benígne vaskulárne nádory**

**Spindle cell hemangióm** (vretenobunkový hemangióm) je benígny vaskulárny tumor kože a podkožia. Môže byť multifokálny a nachádza sa u pacientov s Maffucciho syndrómom.

**Pyogénny granulóm** sa vyskytuje na koži a slizniciach a často je spojený s predchádzajúcou traumou alebo graviditou. Nie je jasné, či ide o reaktívny proces, alebo tumor. K zriedkavejším benígnym vaskulárnym tumorom patrí **tufted angióm** (chumáčovitý, chocholatý angióm, Nakagawa angioblastóm) vyskytujúci sa v detstve. Klinicky vyzerá ako solitárny tumor, veľké infiltrujúce plaky s lanugom, prípadne ako kapilárna malformácia s povrchom napodobňujúcim reliéf dlažobných kociek. Môže byť spojený so život ohrozujúcou konzumpčnou trombocytopéniou pri Kasabach-Merrittovom syndróme. Je citlivý až bolestivý pri palpácii.

### **Lokálne agresívne alebo hraničné vaskulárne nádory**

**Kaposiformný hemangioendotelióm** je zriedkavý a lokálne agresívny vaskulárny tumor nachádzajúci sa na koži, pleure, retroperitoneu. Často sa pri ňom vyskytuje Kasabach-Merrittov syndróm. Klinická podobnosť s tufted angiómom viedla niektorých expertov k názoru, že ide o jedno ochorenie s rôznou klinickou manifestáciou. Na liečbu sa okrem vinkristínu využíva sirolimus. **Retiformný hemangioendotelióm** je zriedkavý vaskulárny tumor nachádzajúci sa na končatinách ako asymptomatická, pomaly rastúca lézia veľkosti 1–30 cm. Hoci metastázy sú zriedkavé, rekurencia sa vyskytuje v 50 % prípadov, preto by okraje rany pri excízii mali

byť bez nádorových buniek. **Papilárny intralymfatický angioendotelióm (Dabska tumor)** je zriedkavo metastázujúci vaskulárny nádor väčšinou sa prezentujúci ako pomaly rastúci intradermálny nodulus s priemerom 2–3 cm. Infekčnou príčinou **Kaposiho sarkómu** je herpesvírus spojený s Kaposiho sarkómom (ľudský herpesvírus 8). Má silný familiárny výskyt. Lézie v skorých štádiách sú makulózne a vyvíjajú sa do plakov a väčších nodulov.

### **Malígne vaskulárne nádory**

**Epiteloidný hemangioendotelióm** vychádza z endotelu stredných a veľkých ciev. Môže sa vyskytovať v mäkkých tkanivách končatín (zriedka v oblasti hlavy a krku), v pečeni, slezine, pľúcach, kostiach a v lymfatickom tkanive. Typicky sa vyskytuje v štvrtej a piatej dekáde života. Liečbou voľby pre solitárne lézie je chirurgická liečba. Po vzniku metastáz je reakcia na chemoterapiu slabšia.

**Angiosarkóm** je tumor vychádzajúci z endotelových buniek väčšinou sa manifestujúci v šiestej alebo siedmej dekáde života. Tvori 2 % sarkómov. Vyskytuje sa hlavne v oblasti hlavy a krku, kde sa prejavuje ako zväčšujúca sa bolestivá masa modrej alebo červenej farby, ktorá často ulceruje alebo krváca. Môže sa nachádzať aj v mäkkých tkanivách (prsničky), viscerálnych orgánoch (pečeň, slezina, srdce), kostiach a retroperitoneu. Napriek agresívnemu správaniu iniciálne môže vyzerat' ako neškodný hematóm. Často nie je dobre ohraničený a môže vytvárať mnohopočetné synchronne tumory s preskočenými úsekmi zdravého tkaniva. Je spojený s vysokým rizikom lokálnej rekurencie a metastáz, keďže jeho výskyt v cieve dovoľuje rýchlu disemináciu nádorových buniek. Celkové 5-ročné prežívanie je 30–56 %. Rizikovým faktorom angiosarkómu je chronický lymfedém (Stewart-Trevesov syndróm), predchádzajúca rádioterapia a rôzne genetické syndrómy (bilaterálny retinoblastóm, Reelinghausanova neurofibromatóza, Ollierova choroba, Maffucciho syndróm, Klippelov-Trenaunayov syndróm). Pri diagnostike sa používa CT-angiografia a MR-angiografia. Pre definitívnu diagnózu je potrebné histologické a imunohistochemické vyšetrenie. Lieči sa radikálnym odstránením angiosarkómu, rádioterapiou a chemoterapiou.

### **Záver**

Najčastejším vaskulárnym tumorom je infantilný hemangióm, ktorý sa rozvíja krátko po narodení. V mnohých prípadoch po úvodnej proliferačnej a maturačnej fáze postupne involuje a liečba nie je potrebná. Vysokorizikový infantilný hemangióm je liečený propranololom, ktorý vedie k zmenšeniu objemu lézie, zníženiu proliferácie a k urýchleniu involučnej fázy. Iné vaskulárne tumory sa vyskytujú zriedka. Angiosarkóm je malígný vaskulárny tumor vznikajúci

z endotelových buniek spojený s vysokým rizikom metastáz a recidívy. Pre diagnózu a liečbu vaskulárnych tumorov je potrebná spolupráca viacerých špecialistov, vrátane pediatra, onkológa, angiológa, angiochirurga, patológa, hematológa, kardiológa a dermatológa.

#### Literatúra

Cao J, Wang J, He C, Fang M. Angiosarcoma: a review of diagnosis and current treatment. *Am J Cancer Res.* 2019;9(11):2303-2313.

Cordisco M.R. Hemangiomas of Infancy: Epidemiology. In: Mattassi R, Loose A.D., Vaghi M. Hemangiomas and Vascular malformations. Second Editions. Springer Milano. 2015. ISBN 978-88-470-5672-5. 55-59.

Cox JA, Bartlett E, Lee EI. Vascular malformations: a review. *Semin Plast Surg.* 2014;28(2):58-63.

Gibson CR, Barnacle AM. Vascular anomalies: special considerations in children. *CVIR Endovasc.* 2020;3(1):60. doi: 10.1186/s42155-020-00153-y. PMID: 32886264; PMCID: PMC7474047.

Gutierrez J.C.L. Classification of Vascular Tumors. In: Mattassi R, Loose A.D., Vaghi M. Hemangiomas and Vascular malformations. Second Editions. Springer Milano. 2015. ISBN 978-88-470-5672-5: 59-63.

Gutierrez J.C.L. Diagnosis of Hemangiomas. In: Mattassi R, Loose A.D., Vaghi M. Hemangiomas and Vascular malformations. Second Editions. Springer Milano. 2015. ISBN 978-88-470-5672-5: 77-89.

ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed 13 Mar 2020

Johnson EF, Davis DM, Tollefson MM, Fritchie K, Gibson LE. Vascular Tumors in Infants: Case Report and Review of Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Characteristics of Infantile Hemangioma, Pyogenic Granuloma, Noninvoluting Congenital Hemangioma, Tufted Angioma, and Kaposiform Hemangioendothelioma. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(4):231-239.

Johnson CM, Navarro OM. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 1: classification, sonographic approach and vascular tumors. *Pediatr Radiol* 2017; 47: 1184–1195

Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, Annam A, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475. PMID: 30584062.

Queisser A, Seront E, Boon LM, Vikkula M. Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. *Circ Res.* 2021;129(1):155-173. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318145. Epub 2021. PMID: 34166070.

Rašiová M, Pavlíková V, Koščo M, Moščovič M, Bavoľárová M. Hemangiomy a iné vaskulárne nádory. *Vaskulárna medicína.* 2023; 15 (2): 86-91.

Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *Rofo.* 2018;190(9):825-835.

Sturm EC, Marasco IS, Katz SC. Multidisciplinary Management of Angiosarcoma - A Review. *J Surg Res.* 2021;257:213-220.

Tasani M, Ancliff P, Glover M (2017) Sirolimus therapy for children with problematic kaposiform haemangioendothelioma and tufted angioma. *Br J Dermatol* 177:e344–e346

Wildgruber M, Sadick M, Müller-Wille R, Wohlgemuth WA. Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights Imaging.* 2019;10(1):30.

## 6. Vaskulárne malformácie

### Úvod

Pre rôznorodú klinickú prezentáciu, nepredvídateľné chovanie, nestálu odpoveď na liečbu a vysokú rekurenciu sú vaskulárne malformácie (VM) otáznikmi modernej medicíny a predstavujú diagnostickú a terapeutickú výzvu. **Tvorí ich dysplastické cievy vznikajúce chybou v priebehu vývoja ciev.** Najčastejšie sa vyskytujú v koži, mäkkých tkanivách, kostiach, kĺboch a viscerálnych orgánoch, ale môžu byť prítomné v akomkoľvek tkanive. Genetický defekt spôsobujúci VM je príčinou abnormálneho vaskulárneho vývoja VM počas vnútromaternicového obdobia a v postnatálnom období môže byť príčinou nesprávnej odpovede na angiogénne faktory. Väčšina VM vzniká na podklade spontánnej mutácie a nie je dedične prenosná. Niektoré VM sa vyskytujú pomerne často, ako napríklad kapilárne malformácie, iné ako napr. kombinované VM a klinické syndrómy asociované s inými anomáliami sú zriedkavé ochorenia (orphan ochorenia).

Sú prítomné pri narodení (aj keď nie sú diagnostikované) a pri raste dieťaťa sa proporcionálne zväčšujú. Hamburgská klasifikácia rozdeľuje VM na extratrunkálne a trunkálne. **Extratrunkálne** vznikajú v skorom embryologickom štádiu. Sú tvorené zvyškami mezodermálneho tkaniva (malými cievami v retikulárnom štádiu), ktoré si zachováva schopnosť angioblastov proliferovať pri stimulácii. **Pre obsah embryonálnych štruktúr tieto lézie po terapeutických zásahoch recidivujú a môžu naďalej proliferovať.**

**Trunkálna** forma vzniká v neskoršom embryologickom štádiu malformáciou už známych ciev veľkého kalibra. **Trunkálne lézie stratili potenciál rásť a proliferovať a preto majú minimálne riziko recidívy.** Často sú však spojené so závažnejšími hemodynamickými následkami. Patrí k nim napr. aplázia, hypoplázia, hyperplázia, stenóza, membrána, lokalizovaná dilatácia (aneuryzma), difúzna dilatácia (ektázia).

Klasifikácia International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA 2018) rozdeľuje VM na 4 skupiny a to jednoduché VM, kombinované VM, malformácie veľkých ciev (podobné trunkálnym) a malformácie asociované s inými anomáliami. **Používajú sa termíny fokálny typ (ohraničené menšie lézie), segmentálny typ (zahŕňajúci jeden segment tela napr. dolná končatina, polovica trupu), alebo difúzny typ (rozsiahle variabilné postihnutie viacerých segmentov).**

Jednoduché VM obsahujú jeden typ cievy, podľa ktorého sú pomenované (napr. kapilárne, venózne, lymfatické). Výnimkou sú arteriovenózne malformácie, ktoré môžu obsahovať kombináciu artériovej a venózne zložky. Kombinované VM obsahujú viac typov malformácií. Klasifikácia VM podľa ISSVA 2018 je uvedená v tabuľke 12.

**Tabuľka 12. Klasifikácia vaskulárnych malformácií podľa International Society for the Study of Vascular Anomalies.**

<b>Vaskulárne malformácie</b>			
<b>Jednoduché malformácie</b>	<b>Kombinované</b>	<b>Hlavných ciev s určeným menom (trunkálne)</b>	<b>Asociované s inými anomáliami</b>
Kapilárne malformácie Lymfatické malformácie Venózne malformácie Arteriovenózne* Arteriovenózna fistula*	CVM, CLM LVM, CLVM CAVM* CLAVM* CVAVM* CLVAVM*	Anomálie odstupe, priebehu, počtu, dĺžky, priemeru (aplázia, hypoplázia, stenóza, ektázia, aneurizma), chlopní, komunikácií (AVF), perzistencia (embryonálnych ciev)	Klippelov-Trenaynayov syndróm Parkes-Weberov syndróm Servelle-Martorellov syndróm Sturge-Weberov syndróm Maffucciho syndróm CLOVES syndróm Proteus syndróm Makrocefália-CM Mikrocefália-CM a iné

CM: kapilárna malformácia; CVM: kapilárno-venózna malformácia; CLOVES: kongenitálny lipomatózny nadmerný rast s vaskulárnymi anomáliami, epidermálnymi névami a skeletálnymi anomáliami; CLM: kapilárno-lymfatická malformácia; CAVM: kapilárno-arteriovenózna malformácia; LVM: lymfaticko-venózna malformácia; CLVM: kapilárno-lymfaticko-venózna malformácia; CLAVM: kapilárno-lymfaticko-arteriovenózna malformácia; CVAVM: kapilárno-venózne-arteriovenózna malformácia; CLVAVM: kapilárno-lymfaticko-venózne-arteriovenózna malformácia.

### **Nízkoprietokové vaskulárne malformácie**

**K vaskulárnym malformáciám s pomalým prietokom (tzn. nízkoprietokové) patria kapilárne malformácie, venózne malformácie, lymfatické malformácie a zmiešané VM.**

**Kapilárne malformácie (CM)** vyzerajú ako ružové alebo fialové škvrny, blednúce po zatlačení vyskytujúce sa v dermatómovej alebo náhodnej geografickej distribúcii (obrázok 25, 26). Sú prítomné u 0,5 % populácie. Najčastejšie sa vyskytuje nevus simplex (stork bite, angel kiss), prítomný pri narodení ako jedna alebo viacpočetné ploché, ružové alebo červené nepresne ohraničené makuly, ktoré sa počas života stávajú menej nápadné. Zvyčajne sa vyskytuje v strednej línii (nos, krk, glabella, pery, sakrálna oblasť) a v priebehu prvých dvoch rokov života väčšinou regreduje. Nevus flammeus (port-wine stain) sa vyskytuje izolovane, ale aj v rámci PIK3CA-asociovaného spektra ochorení nadmerného rastu (PROS). Neprechádza cez strednú líniu a typicky sa vyskytuje na tvári v distribúcii nervus trigeminus, končatinách a trupe.

V detstve je plochý a ružový, avšak pri raste a dospievaní pacientov tmavne, hrubne, mení farbu do fialova a môžu sa na ňom vytvárať papuly.



**Obrázok 25. Segmentálna kapilárna malformácia pravej hornej končatiny.**



**Obrázok 26. Nevus flammeus (kapilárna malformácia) na tvári, na pravom obrázku aj s vaskulárnymi papulami.**

**Venózne malformácie (VeM)** sú najčastejšie VM prítomné u 1–4 % populácie. Povrchové majú fialovú farbu, kým podkožné a slizničné sú modré (obrázok 27). Intramuskulárne vyzerajú ako neostroohraničená masa alebo opuch s normálnym kožným krytom. Sú to mäkké,

stlačiteľné lézie, ktoré sa môžu zväčšovať pri Valsalvovom manévri. Ich veľkosť závisí aj od polohy a fyzickej aktivity pacienta (pri dvihnutí časti tela s VeM dôjde k ich vyprázdneniu). Morfológicky vyzerajú ako dobre definované, stlačiteľné spongiformné lézie bez periférnej drenáže (morfológia klasifikovaná ako Puig typ I.), malformácie drénujúce do normálnych žíl (Puig II.), malformácie drénujúce do dilatovaných žíl (Puig III.) a komplexná spleť dysplastických ektatických vén (Puig typ IV.).

K subtypom extratrunkálnych VeM patrí glomuvenózna malformácia a syndróm modrého kaučukového névu (blue rubber bleb syndróm). Syndróm modrého kaučukového névu je familiálna mukokutánná choroba charakterizovaná mnohopočetnými malými kožnými a viscerálnymi VeM s častým krvácaním do gastrointestinálneho traktu. K ďalším VeM patrí cerebrálna kavernózna VeM, familiálna kutánno-mukozálna VeM, familiálna intraoseálna VeM a verukózna VeM.

**VeM sú spojené s takmer permanentne elevovanými hladinami D-dimérov, ktorých hladiny spolu s hladinami fibrinogénu by mali mať pacienti pravidelne sledované.** Stáza krvi v rozsiahlych VeM môže viesť k lokalizovanej intravaskulárnej koagulopatii (LIC). LIC je dôsledkom aktivácie koagulačnej kaskády, vedie ku spontánnej trombóze vo VeM a prejavuje sa citlivosťou a bolesťou v mieste trombózy. **Pacienti s eleváciou D-dimérov a s nízkymi hladinami fibrinogénu (následkom jeho spotrebovania pri LIC) sú ohrození krvácaním a progresiou do diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC).** Riziko LIC sa zvyšuje s veľkým objemom VeM, prítomnosťou VeM v svale, flebolitmi, chirurgickou liečbou a traumou. Pri bolestivých epizódach lokálnej trombózy by mali byť pacienti liečení prechodne nízkomolekulárnym heparínom (LMWH) (minimálne 20 dní, ak sa bolestivosť lézie vracia aj dlhšie). Ak je bolesť spôsobená flebolitmi, do úvahy prichádza ich chirurgické odstránenie. Taktiež aj pri akomkoľvek operačnom zákroku by pacienti počas perioperačného obdobia mali byť preventívne liečení LMWH.



**Obrázok 27. Venózna malformácia na dolnej končatine. Je lokalizovaná na 2. prste pravej nohy (ružová šípka) a na ľavom stehne (žltá šípka).**

**Lymfatické malformácie (LM)** sú vytvorené z malformovaných lymfatických kanálov (obrázok 28). Pri hemorágii do LM, raste dieťať a a pri infekcii sa zväčšujú. LM sa rozdeľujú na makrocystové (> 2 cm), mikrocystové (< 2 cm) a zmiešané. Typicky sú prítomné na tvári a krku, vyskytujú sa aj v axile, v oblasti hrudnej steny a na končatinách. Makrocystové LM sa vyskytujú zriedkavejšie, zvyčajne sú diagnostikované už pri narodení na rozdiel od mikrocystových, ktoré sú diagnostikované v neskoršom období. Povrchové LM môžu mať farbu podobnú koži, alebo byť sfarbené do žltá, pri zakrvácaní do LM môžu byť červené. Trunkálne LM sú príčinou primárneho lymfedému vyskytujúceho sa v mladom veku. Extratrunkálne LM môžu infiltrovať mäkké tkanivá, kosti, komprimovať dôležité štruktúry a ak sa nachádzajú na krku, môžu spôsobovať dysfágiu, dysfóniu a dyspnoe. K skupine LM patrí generalizovaná lymfatická anomália, kaposiformná lymfangiomatóza, LM pri Gorham-Stoutovej chorobe a rôzne ochorenia v rámci primárneho lymfedému (napr. Nonne-Milroy syndróm).



**Obrázok 28. Lymfatická extratrunkálna malformácia v oblasti krku a trunkálna lymfatická malformácia dolných končatín.**

### **Vysokoprietokové vaskulárne malformácie**

Vysokoprietokové VM obsahujú artériovú zložku (arteriovenózne malformácie). Sú najkomplexnejšími VM s hemodynamickou alteráciou artériového aj venózneho systému. Najčastejšie sú lokalizované intrakraniálne, nachádzajú sa aj v mäkkých tkanivách a v kostiach. Periférne arteriovenózne malformácie (AVM) sú opísané v nasledujúcej kapitole (kapitola 7).

### **Kombinované vaskulárne malformácie a klinické syndrómy asociované s inými anomáliami**

Kombinované VM sú komplexné syndrómy často spojené s nadmerným rastom muskuloskeletálneho tkaniva. Pokrok dosiahnutý v posledných rokoch pri identifikácii kľúčových molekulových dráh asociovaných s VM (PI3K/AKT/mTOR a RAS/RAF/MAPK/ERK) umožnil čiastočne rozlúštiť genetický podklad kombinovaných VM. Hyperaktivita týchto molekulových dráh je spojená s nadmernou proliferáciou a nižšou apoptózou buniek. Tieto dráhy sú asociované nielen s VM, ale aj s malígnymi ochoreniami, preto pri liečbe niektorých kombinovaných VM sú využívané liečivá používané pri liečbe malígnych ochorení.

**Klippelov-Trénaunayov syndróm (KTS)** je nízkoprietoková kombinovaná VM a zároveň je najznámejší syndróm nadmerného rastu (obrázok 29). Je podrobne opísaný v kapitole 8.



**Obrázok 29. Klippelov-Trenaunayov syndróm (kapilárna, venózna, lymfatická malformácia, nadmerný rast kostných štruktúr a mäkkých tkanív)**

**Parkes–Weberov syndróm** je často zamieňaný za KTS. Je spôsobený variantom génov *RASA1* a *EPHB4*. Podobne ako KTS môže zahŕňať triádu CM, VeM, LM, avšak na rozdiel od KTS obsahuje aj AVM .

**Proteus syndróm** je nízkoprietoková VM a genetická hamartoneoplastická porucha, ktorej následom je asymetrický vaskulárny skeletálny vývoj a asymetrický rast mäkkých tkanív. Cievne lézie môžu byť rozsiahle kombinované CM, mikrocystové LM a VeM. Vyskytujú sa pigmentové névy, asymetrický rast, makrodaktýlia, abnormality lebky a viscerálne abnormality.

**Sturge-Weberov syndróm** je zriedkavá neurologická porucha. Je spojená s unilaterálnou CM (nevus flammeus) v oblasti 1. a 2. vetvy trigeminálneho nervu, abnormálnymi cievami v leptomeningeálnej oblasti a s atrofiou mozgu. Môže byť prítomná makrocefália, hypertrofia mäkkých tkanív, hemiparéza a poruchy zraku. Je spojený so záchvatmi, kŕčami, vývojovými a kognitívnymi poruchami, glaukómom a migrénami.

Príklady VM asociovaných s inými anomáliami sú znázornené v tabuľke 13, genetické príčiny VM v tabuľke 14.

**Tabuľka 13. Príklady klinických syndrómov asociovaných s vaskulárnymi anomáliami.**

<b>Klinický syndróm</b>	<b>Typ malformácie</b>	<b>Lokalizácia a znaky</b>
<b>Sturge–Weberov syndróm</b>	Kapilárna malformácia tváre v oblasti 1. a 2. vetvy trigeminálneho nervu	Orálna mukóza, leptomeningy, choroidea, neurologické príznaky
<b>Klippelov–Trénaunayov syndróm</b>	Kapilárne malformácie, venózne malformácie, lymfatické malformácie	Končatiny, panva, trup, hypertrofia mäkkých tkanív a kostí
<b>Parkes–Weberov syndróm</b>	Arteriovenózne malformácie, kapilárne malformácie venózne malformácie, lymfatické malformácie	Končatiny, trup hypertrofia mäkkých tkanív a kostí
<b>Servelle–Martorelliho syndróm</b>	Difúzna venózna malformácia	Končatiny, hypotrofia končatiny (angio-osteohypotrofia)
<b>Hereditárna hemoragická teleangektázia</b>	Telangiektázie, viscerálne arteriovenózne malformácie	Koža, mukózne membrány, mozog, miecha, viscerálne orgány
<b>Maffucciho syndóm</b>	Mnohopočetné hemangiómy, venózne malformácie, lymfatické malformácie	Prsty na rukách a nohách, končatiny, viscerálne orgány, exostózy a enchodrómy s patologickými fraktúrami
<b>Gorham-Stoutova choroba</b>	Lymfatická malformácia v kosti s extrémnou osteolýzou	Syndróm miznúcej kosti

Tabuľka 14. Genetické príčiny vaskulárnych malformácií.

Vaskulárna anomália	Gén	Lokus	typ mutácie
<b>RAS/RAF/MEK/ERK molekulárna dráha (RASopatie)</b>			
<b>Venózne anomálie</b>			
Verukózne venózne malformácie	<i>MAP3K3</i>	17q23.3	ASM
Cerebrálne kavernózne malformácie	<i>KRIT1</i> <i>CCM2</i> <i>PDCD10</i> <i>MAP3K3</i>	7q21.2 7q13 3q26.1 3q26.3-27.2	LOF
<b>Kapilárne anomálie</b>			
Kapilárna malformácia/Sturge-Weber syndróm	<i>GNAQ</i>	9q21.2	ASM
CM-AVM1	<i>RASA1</i>	5q14.3	LOF
CM-AVM2	<i>EPHB4</i>	7q22.1	LOF
<b>AV malformácie</b>			
Sporadické extrakraniálne AVM	<i>MAP2K1</i> <i>KRAS</i> <i>BRAF</i>	15q22.31 12p12.1 7q34	ASM
Mozgové AVM	<i>KRAS</i>	12p12.1	ASM
<b>Lymfatické anomálie</b>			
GSD	<i>KRAS</i>	12p12.1	ASM
Kaposiformná lymfangiomatóza	<i>NRAS</i>	1p13.2	ASM
<b>PI3K/AKT/mTOR molekulová dráha</b>			
<b>Venózne anomálie</b>			
Sporadická venózna malformácia	<i>TEK (L914F)</i>	9p21.2	ASM
Kutánnomukozálna venózna malformácia	<i>TEK (R849W)</i>	9p21.2	ASM
Multifokálna venózna malformácia	<i>TEK</i>	9p21.2	ASM
Blue rubber bleb nevus syndróm	<i>TEK</i>	9p21.2	ASM
<b>Venózne anomálie a PIK3CA-asociované syndrómy nadmerného rastu (PIKopatie)</b>			
Megalencephaly–kapilárna malformácia	<i>PIK3CA</i>	3q26.32	ASM
CLOVES	<i>PIK3CA</i>	3q26.32	ASM
<b>Arteriovenózne malformácie</b>			
PHTS	<i>PTEN</i>	10q23.31	LOF
Hereditárna hemoragická telangiektázia	<i>ENG</i> <i>ACVRL1 (ALK1)</i> <i>HHT3</i> <i>HHT4</i> <i>GDF2 (BMP9)</i>	9q34.11 12q13.13 5q31.3-32 7p14 10q11.22	LOF LOF LOF LOF LOF
JPS/HHT (JPHT)	<i>SMAD4</i>	18q21.2	LOF
<b>Lymfatické anomálie</b>			
Lymfatická malformácia	<i>PIK3CA</i>	3q26.32	ASM
<b>Venózne anomálie</b>			
Glomuvenózna malformácia	<i>GLMN</i>	1p22.1	LOF

LOF: mutácia so stratou funkcie; ASM: aktivujúca somatická mutácia; AVM: arteriovenózna malformácia; CLOVES: kongenitálny lipomatózny nadmerný rast s vaskulárnymi anomáliami, epidermálnymi névami a skeletálnymi anomáliami; CM-AVM1: kapilárna malformácia-arteriovenózna malformácia 1; GSD: Gorhamova-Stoutova choroba; HCCVM: hyperkeratotická kutánná kapilárovenózna malformácia; PHTS: syndróm (tumor hamartóm) spojené s génom *PTEN*.

### Diagnóza vaskulárnych malformácií

Pri ultrasonografickom vyšetrení (DUS) sú lézie s pomalým tokom typické pre VeM. Krvný tok v nich môže byť spontánny alebo evokovaný provokačnými manévrami, môžu sa v nich vyskytovať flebolity (sú viditeľné na RTG snímke, alebo ako akustický tieň pri DUS). CM, LM a vytrombotizované VeM sú bez toku, kontinuálny tok s vysokými rýchlosťami je prítomný v AVM. Makrocystové LM sa manifestujú anechogénnymi priestormi rozdelenými septami, mikrocystové LM sú v dôsledku malej veľkosti cýst hyperechogénne.

Na určenie rozsahu malformácie, jej vzťahu k okolitým štruktúram a pri podozrení na kombinovanú VM alebo syndrómové ochorenie sa používa MR-angiografické vyšetrenie, prípadne CT-angiografické vyšetrenie. Pri diagnostike trunkálnych LM možno použiť lymfoscintigrafiu. CT-angiografia sa pri AVM používa menej, je však veľmi vhodná pre kostné AVM. Katérová angiografia prítokových artérií a drénujúcich vén je realizovaná pred každou terapeutickou intervenciou. Pri kombinovaných VM a syndrómoch je nevyhnutnosťou genetické vyšetrenie pre určenie typu mutácie.

### Nefarmakologická liečba vaskulárnych malformácií

Keďže ide o vrodené, chronické a v mnohých prípadoch celoživotné ochorenie, predstavuje pre pacienta zdravotný aj kozmetický handicap. Pri liečbe CM sa používa pulzný farbivový laser. S liečbou lézií na tvári sa začína v detskom veku. K vyblednutiu lézií dôjde u viac ako u 75 % pacientov. Pre suboptimálne výsledky je niekedy potrebná opakovaná liečba a asi 20–30 % CM je na liečbu laserom rezistentných.

**Príliš aktívny prístup k liečbe minimálne symptomatických alebo asymptomatických pacientov s extratrunkálnou VeM, LM a AVM môže viesť k nepriaznivým dlhodobým výsledkom a k rekurencii VM.** V mnohých prípadoch je najlepšou terapiou observácia a konzervatívna liečba. Dôležitá je **kompresia** VM, z ktorej profitujú nielen pacienti s VeM a LM, ale aj pacienti s AVM.

Invazívna liečba sa zvažuje pri závažných symptómoch alebo komplikáciách. Indikáciami liečby VeM sú krvácanie, znefunkčňujúca bolesť, ulcerácie, VeM v blízkosti dôležitých štruktúr, lézie s funkčným postihnutím, vážne kozmetické dôvody, alebo rekurentné trombózy. Pri liečbe VeM sa používa skleroterapia (polidocanol, tetradecyl sulfát sodný, bleomycin a pod.). Pre rekurenciu sú potrebné opakované procedúry. Chirurgická terapia je len zriedka

liečbou prvej voľby, avšak je používaná v určitých situáciách akými sú napr. ligácia eferentnej vény pred skleroterapiou alebo odstránenie reziduálnej VeM po skleroterapii.

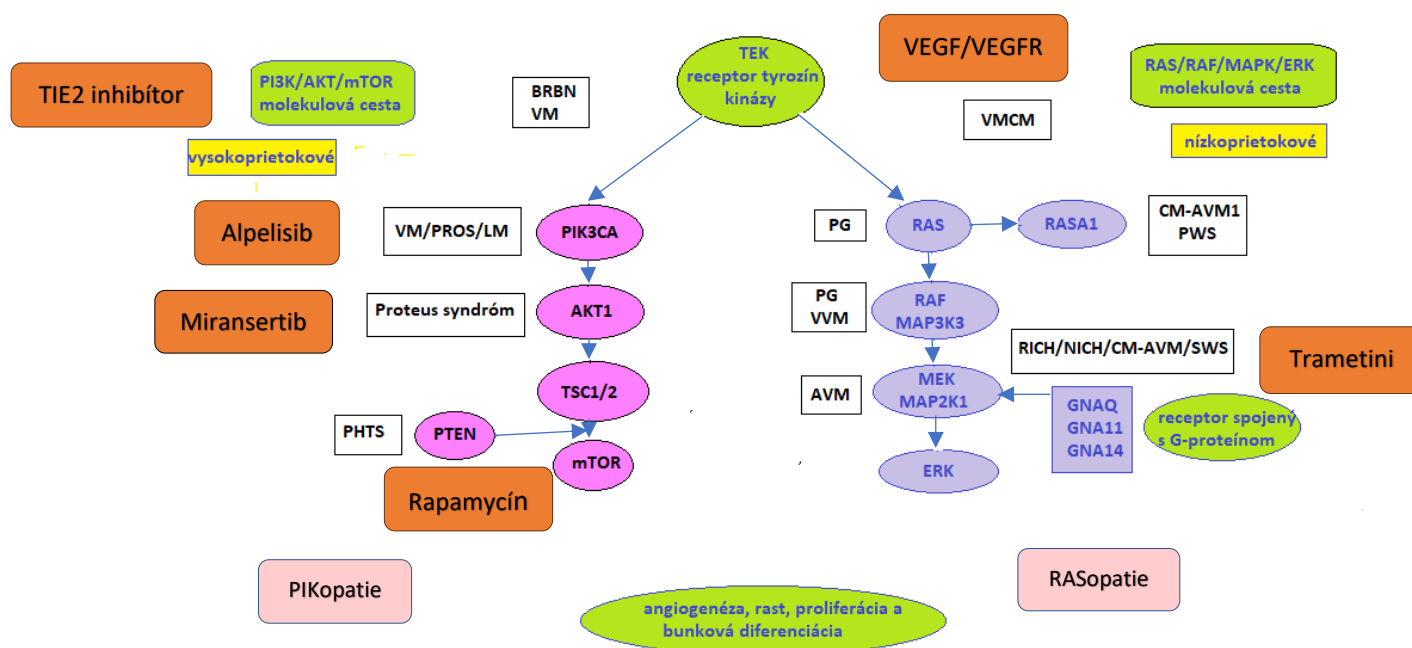
Liečbou makrocystových LM je skleroterapia, pričom pred podaním sklerotizujúcej látky sa tekutina cysty kompletne aspiruje. Jednoduché makrocystové lézie potrebujú iba jedno ošetrenie; komplexné lézie môžu vyžadovať sériu procedúr. Mikrocystové LM sú často spojené s lokalizovanou hypertrofiou tuku. Väčšinou sú liečené konzervatívne, pretože skleroterapia je málo efektívna. Jedinou potenciálne kuratívnu metódou je chirurgická resekcia. Radikálna resekcia sa zvyčajne vykonáva na úkor okolitých normálnych štruktúr a úplná resekcia nie je v mnohých prípadoch možná. K rekurencii po inkompletnej excízii dochádza u 40 % pacientov a po kompletnej resekcii u 17 % pacientov.

Liečba AVM je založená na obliterácii nidusu, pretože sa predpokladá, že nidus je príčinou rekurencie lézie prostredníctvom náboru nových ciev a kolateralizácie s cievami zo susedných oblastí.

### **Farmakoterapia vaskulárnych malformácií**

Nález mutácií v tkanive VM vysvetlil príčinu mnohých zlyhaní chirurgickej alebo endovaskulárnej terapie a podčiarkol potrebu cielenej terapie na bunkovej úrovni. Perspektívnou terapiou sú **inhibítory molekulovej dráhy PI3K/AKT/mTOR**. Patrí k nim rapamycín (sirolimus), čo je inhibítor mTOR (mammalian target of rapamycin) používaný v klinickej praxi pre imunosupresívne a antiangiogénne vlastnosti. Rapamycín bol hodnotený v rôznych retrospektívnych štúdiách u pediatrických aj u dospelých pacientov so syndrómovými VM. Bol účinný u dospelých a u detí s vaskulárnymi anomáliami ako sú kaposiformný hemangioendotelióm, Kasabach-Merrittov fenomén, kaposiformná lymfangiomatóza, kapilárno-lymfatická vaskulárna malformácia a LM. Pri liečbe rapamycínom došlo k zlepšeniu symptómov pacienta vrátane zmiernenia bolesti, hemodynamickej nestability a k zlepšeniu funkčného stavu u viac ako u 80 % pacientov. Jeho účinok bol zaznamenaný prevažne u VeM a LM. Alpelisib je perorálny špecifický alosterický inhibítor PI3K (fosfatidylinozitol 4,5-bisfosfát 3-kinázy). Miransertib je perorálny selektívny inhibítor protoonkogénu serín/treonín kinázy AKT (proteínkináza B). Alpelisib a miransertib boli použité u PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum) a CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal anomalies) ochorení. K **inhibítom molekulovej dráhy RAS/RAF/MAPK/ERK** patrí trametinib používaný u pediatrických pacientov so závažnými extrakraniálnymi AVM. Pri liečbe hereditárnej hemoragickej teleangiektázie sa cieľi

na **inhibíciu vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora** (bevacizumab, talidomid). Molekulové mechanizmy vaskulárnych anomálií a miesto účinku liečiv znázorňuje obrázok 30.



**Obrázok 30. Molekulové mechanizmy vaskulárnych anomálií a miesto účinku liečiv.** PI3K/AKT/mTOR and RAS/RAF/MAPK/ERK molekulové dráhy. VM: Venózne malformácie. LM: Lymfatické malformácie; AVM: Arteriovenózne malformácie; BRBN: Syndróm modrého kaučukového névu; PHTS: Syndrómy (tumor hamartóm) spojené s génom *PTEN*; CM-AVM: Syndróm kapilárna malformácia-arteriovenózna malformácia; PROS: Spektrum PIK3CA-syndrómov spojených s nadmerným rastom; RICH: Rýchlo involujúci kongenitálny hemangióm; NICH: Neinvoluujúci kongenitálny hemangióm; VMCM: Kutánno-mukozálna venózna malformácia; PWS: Parkes-Weberov syndróm; VVM: Verukózna venózna malformácia; PG: Pyogénny granulóm; SWS: Sturge-Weberov syndróm; *MAP2K1*: Mitogénom-aktivovaná proteín kináza kináza 1; ERK: Kináza regulovaná extracelulárnym signálom; mTOR: Cicavčí cieľ rapamycínu; PTEN: Homológ fosfatázy a tenzínu; GNAQ: Proteín viažuci nukleotid guanínu G(Q) podjednotka alfa; TSC1/2: Komplex tuberóznej sklerózy 1/2; TEK: TEK tyrozín kináza; RAF: Rýchlo akcelerovaný fibrosarkóm; PIK3CA: Katalytická podjednotka alfa fosfatidylozitol 4,5-bisfosfát 3-kinázy; RASA1: Aktivátor proteínu RAS p21 1.

## Záver

Vaskulárne malformácie vznikajú v priebehu intrauterinného života. Sú prítomné pri narodení, nikdy neregredujú, naopak, zväčšujú sa proporcionálne s rastom pacienta. Mnohé kombinované vaskulárne malformácie a klinické syndrómy asociované s inými anomáliami sú veľmi zriedkavé ochorenia. Liečba závisí od typu, symptómov, rozsahu a lokalizácie vaskulárnej

malformácie. Často je potrebná multidborová spolupráca dermatológa, plastického chirurga, genetika, pediatra, angiológa, angiochirurga, rádiológa, farmakológa, onkológa, prípadne aj ďalších odborníkov. V mnohých prípadoch je najlepšou terapiou observácia, paliatívna podporná konzervatívna liečba a kompresia. Pacient po invazívnej liečbe vaskulárnej malformácie by mal byť pre riziko rekurencie dlhodobo sledovaný na pracovisku, ktoré túto liečbu realizovalo. Pokrok dosiahnutý v posledných rokoch pri identifikácii kľúčových molekulových dráh asociovaných s vaskulárnymi malformáciami (PI3K/AKT/mTOR a RAS/RAF/MAPK/ERK) umožnil čiastočne rozlúštiť genetický podklad kombinovaných vaskulárnych malformácií a malformácií asociovaných s inými anomáliami. Rozširovaním znalostí o patofyziológii vaskulárnych malformácií bude umožnený vývoj a používanie cielenej farmakoterapie.

### Literatúra

Asilian A, Kamali AS, Riahi NT, Adibi N, Mokhtari F. Proteus Syndrome with Arteriovenous Malformation. *Adv Biomed Res.* 2017;6:27.

Belov S. Classification of congenital vascular defects. *Int Angiol.* 1990;9(3):141-6.

Boon LM, Dekeuleener V, Coulie J, Marot L, Bataille AC, Hammer F, et al. Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformations. *Nat Cardiovasc Res.* 2022; 1:562-7.

Butnariu LI, Gorduza EV, Florea L, Țarcă E, Moisă ȘM, Trandafir LM, Stoleriu S et al. The Genetic Architecture of Vascular Anomalies: Current Data and Future Therapeutic Perspectives Correlated with Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12199.

Canaud G, Lopez Gutierrez JC, Irvine A, Ankrah N, Papadimitriou A, Ridolfi A, Adams DM. EPIK-P1: Retrospective chart review of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum who have received Alpelisib as part of a compassionate use programme. *Ann Oncol.* 2021; 32:S1297.

Cox JA, Bartlett E, Lee EI. Vascular malformations: a review. *Semin Plast Surg.* 2014;28(2):58-63.

Domp Martin A, Acher A, Thibon P, Tourbach S, Hermans C, Deneys V, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch Dermatol.* 2008;144(7):873-7.

Gibson CR, Barnacle AM. Vascular anomalies: special considerations in children. *CVIR Endovasc.* 2020;3(1):60.

Gilbert P, Dubois J, Giroux MF, Soulez G. New Treatment Approaches to Arteriovenous Malformations. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34(3):258-271.

Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, et al.. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13:191.

Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al.. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57:1018-24.

ISSVA Classification of Vascular Anomalies. 2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed 2020.

Kapadia, Sumit R; Thakore, Vijay M; Patel, Hiten M. Vascular Malformations: An Update on Classification, Clinical Features, and Management Principles. *Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery,* 2017; 4(4):p 152-162.

- Kunimoto K, Yamamoto Y, Jinnin M. ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2358.
- Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, et al.. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr.* 2015; 174:1579-84.
- Lee B-B, Laredo J, Neville R. Clinical Aspects in Vascular Malformations. In: Mattassi R, Loose A.D., Vaghi M. Hemangiomas and Vascular malformations. Second Editions. Springer Milano. 2015. ISBN 978-88-470-5672-5.189-195.
- Mansur A, Radovanovic I. Vascular malformations: An overview of their molecular pathways, detection of mutational profiles and subsequent targets for drug therapy. *Front Neurol.* 2023;14:1099328.
- Mattassi R, Loose D.A, Vaghi M. Principles of Diagnostics. In: Mattassi R, Loose A.D., Vaghi M. Hemangiomas and Vascular malformations. Second Editions. Springer Milano. 2015. ISBN 978-88-470-5672-5.187-188.
- Mattassi R, Loose D.A, Vaghi M. Principles of Treatment. In: Mattassi R, Loose A.D., Vaghi M. Hemangiomas and Vascular malformations. Second Editions. Springer Milano. 2015. ISBN 978-88-470-5672-5.245-251.
- Mulligan PR, Prajapati HJ, Martin LG, Patel TH. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. *Br J Radiol.* 2014;87(1035):20130392.
- Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E, Jonville-Bera AP, Lorette G, Maruani A. Efficacy and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors in vascular anomalies: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96:448-52.
- North P.E. Histology of Vascular Malformations. In: Mattassi R, Loose A.D., Vaghi M. Hemangiomas and Vascular malformations. Second Editions. Springer Milano. 2015. ISBN 978-88-470-5672-5.171-179.
- Puig S, Aref H, Chigot V, Bonin B, Brunelle F. Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy. *Pediatr Radiol.* 2003;33(2):99-103.
- Queisser A, Seront E, Boon LM, Vikkula M. Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. *Circ Res.* 2021;129(1):155-173.
- Ranieri C, Di Tommaso S, Loconte DC, Grossi V, Sanese P, Bagnulo R, et al.. In vitro efficacy of ARq092, an allosteric AKT inhibitor, on primary fibroblast cells derived from patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Neurogenetics.* 2018; 19:77-91.
- Rašiová M, Kopálová I, Pavlíková V, Koščo M, Hudák M, Dekanová L, Tormová Z, Kožár V, Bavolářová M. Vaskulárne malformácie. *Vaskulárna medicína.* 2024; 16(1):36-43.
- Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Hageman JH. Congenital Arteriovenous Anomalies of the Limbs. *Arch Surg.* 1976;111(4):423-429.
- Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *Eur J Pediatr Surg.* 2017; 27:86-90.
- Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al.. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature.* 2018; 588:540-6.
- Zhu W, Chen W, Zou D, Wang L, Bao C, Zhan L, Saw D, et al. Thalidomide Reduces Hemorrhage of Brain Arteriovenous Malformations in a Mouse Model. *Stroke.* 2018; 49, 1232-1240.

## 7. Periférne arteriovenózne malformácie

### Úvod

Arteriovenózne malformácie (AVM) vznikajú poruchou vaskulárneho vývoja v skorom embryonálnom období (4–6 týždeň gestácie), ktorej výsledkom je priama komunikácia medzi artériou/artériami a vénou/vénami rôznej veľkosti. Ide o heterogénnu skupinu ochorení, pri ktorých klinický obraz a liečebné výsledky závisia od veľkosti, lokalizácie a typu AVM (ohraničenie AVM, penetrácia do okolitých tkanív, prítomnosť a veľkosť nidusu, počet prívodných a odvodných ciev).

**AVM sú zložené z tenkostenných tepien a arterializovaných žíl obklopených vláknami kolagénu a fibromyxomatóznou hmotou.** Ich vznik je vysvetľovaný zlyhaním apoptózy primitívnych vaskulárnych kanálov alebo ich regresiou do retikulárneho plexu tvoriaceho nidus, bez diferenciácie do typických kapilár. **Pre postihnuté cievy je typická porucha vaskulárnej štruktúry s nižším počtom vaskulárnych hladkosvalových buniek, nižším počtom endotelových buniek, poruchou funkcie a junkcií medzi endotelovými bunkami a zmenami elastínu.** Dôsledkom nedostatku kapilár v oblasti AVM je znížená difúzia kyslíka a znížený transport metabolitov do okolitých tkanív, čo spôsobuje hypoxiu a chronický zápal. Architektúra AVM narúša laminárne prúdenie a zvyšuje šmykové napätie. Všetky opísané mechanizmy zvyšujú tvorbu vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF), oxidu dusnatého, transformujúceho rastového faktora- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), hypoxiou indukovateľného faktora, angiopoetínu-2, matrixovej metaloproteinázy-9 podporujúcich degradáciu extracelulárnej matrix a neovaskularizáciu, čím dochádza k zväčšovaniu a expanzii AVM.

**Extratrunkálne AVM** (nachádzajúce sa mimo cievneho stromu) vznikajú vo včasných štádiách embryogenézy a obsahujú mezenchymálne bunky (angioblasty). Pre prítomnosť embryonálnych štruktúr sú spojené s častou rekurenciou po invazívnej liečbe. **Trunkálne AVM** (nachádzajúce sa v oblasti normálneho cievneho stromu) vznikajú v neskorších štádiách embryogenézy, chýba im silný embryonálny proliferatívny potenciál, ale ich hemodynamický vplyv je väčší.

#### **Prevalencia arteriovenózných malformácií a genetický podiel v ich etiopatogenéze**

AVM sú považované za najnebezpečnejšie vaskulárne malformácie a tvoria približne 1,5 % všetkých vaskulárnych anomálií. Skutočná prevalencia kraniálnych aj extrakraniálnych arteriovenózných malformácií sa v populácii odhaduje v širokom rozmedzí od 1 do 613

prípadoch na 100 000 obyvateľov. Približne 90 % AVM sa vyskytuje v intrakraniálnej oblasti. Extrakraniálne (periférne) AVM sa najčastejšie nachádzajú na hlave a krku (47,4 %) a končatinách (28,5 %).

Približne 5 % AVM je výsledkom mutácie v zárodočnej bunke. **Hereditárna hemoragická teleangiektázia** (HHT, syndróm Osler–Weber–Rendu) je autozomálne dominantná choroba s intrafamiliárnou fenotypovou variabilitou, v patogenéze ktorej majú úlohu gény kódujúce proteíny signalizačnej cesty TGF- $\beta$  (*ACVRL1/ALK1*, *ENG*, *SMAD4*, *GDF2*). Pre HHT je typická spontánna a rekurentná epistaxa, mnohopočetné teleangiektázie (ktoré predstavujú malé AVM) na perách, v ústnej dutine, jazyku, tvári, bukálnej sliznici, prstoch, nose, viscerálne AVM v pľúcach, mozgu, pečeni, mieche, gastrointestinálnom trakte, pankrease a rodinná anamnéza HHT. Pľúcne a cerebrálne AVM sú častejšie pri mutáciách v géne *ENG*, kým hepatálne sú častejšie u osôb s mutáciami v géne *ACVRL1*.

**Kapilárne malformácie–arteriovenózne malformácie** (CM–AVM) predstavuje zriedkavé, autozomálne dominantné ochorenie s variabilnou penetráciou charakterizované mnohopočetnými kožnými kapilárnymi malformáciami s AVM lokalizovanými v centrálnom nervovom systéme, koži a chrbtici. CM–AVM1 vzniká v dôsledku mutácie v géne *RASA1* (je zodpovedný za celulárny rast, diferenciáciu a proliferáciu buniek), CM–AVM2 vzniká v dôsledku mutácie v géne *EPHB4*.

AVM sa vyskytujú aj pri **phosphatase and tensin homolog (*PTEN*) hamartoma tumor syndróme**, čo je skupina genetických ochorení spojená so zárodočnou mutáciou v géne *PTEN* (Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndróm, Cowden syndróm, a s *PTEN*-asociovaný Proteus syndróm).

**Parkes-Weberov syndróm** je autozomálne dominantné ochorenie spôsobené zárodočnou mutáciou v *RASA1* géne. Ide o komplexnú vaskulárnu malformáciu zahŕňajúcu kapilárnu, venóznou, lymfatickú vaskulárnu malformáciu a AVM. Často sa zamieňa za Klippelov-Trenaunayov syndróm, ktorý neobsahuje AVM. Okrem nadmerného rastu postihnutej končatiny môžu byť oba symptómy spojené s hemimegalencepháliou, genito-urinárnymi ťažkosťami, polydaktýliou, makrodaktýliou, syndaktýliou a kľčami.

Väčšina extrakraniálnych AVM sa vyskytuje sporadicky a je výsledkom mozaikovej mutácie v dráhach regulujúcich angiogénu a vaskulárnu permeabilitu. Patria k nim mutácie génov *HRAS* (spojené s prítomnosťou tukového tkaniva), *KRAS* (intramuskulárne AVM) a *MAP2K1*

(s nadmerným tkanivovým rastom). **Nález mutácií vysvetlil proliferačný a proangiogénny potenciál AVM a príčinu mnohých zlyhaní chirurgickej alebo endovaskulárnej terapie.**

### **Klinický obraz a klasifikácia arteriovenózných malformácií**

AVM sú prítomné pri narodení, avšak často sú diagnostikované v neskoršom období. S rastom dieťaťa sa zväčšujú. **Ich progresia môže byť stimulovaná traumou, nevhodnou chirurgickou a/alebo endovaskulárnou liečbou, hormonálnymi zmenami (puberta, tehotenstvo, hormonálna liečba), infekciou a spontánnym krvácaním.**

Klinické symptómy závisia od miesta lokalizácie, rozsahu, typu a štádia AVM. Pri malej kožnej AVM pripomínajúcej névus môže byť AVM celý život asymptomatická, na druhej strane rozsiahla AVM môže byť spojená s ohrozením orgánu a života pacienta. Príklady AVM znázorňujú obrázky 31–34.

Nekróza tkaniva a ulcerácie sú dôsledkom venózneho hypertenzie a ischémie tkaniva. Následkom dlhodobo zvýšeného venózneho návratu krvi pri rozsiahlych AVM môže byť hyperkinetické srdcové zlyhanie. Dlhotrvajúce lézie môžu byť spojené s lymfedómom a lipodermatosklerózou. Pri klinickej klasifikácii AVM sa používa Schobingerova klasifikácia znázornená v tabuľke 15. Prvé štádium je asymptomatické a v štvrtom štádiu je prítomné hyperkinetické srdcové zlyhanie. Štádium II. a III. predstavujú medzistupne, pričom v štádiu III. sú prítomné bolesti, ulcerácie a krvácanie.

**Tabuľka 15. Klasifikácia arteriovenózneho malformácie podľa Schobingera.**

<b>Štádium</b>	<b>Klinické znaky</b>
<b>I. Pokojové</b>	AVM nespôsobuje klinické príznaky. Môžu byť prítomné ružovo-modrastné vaskulárne kožné škvrny, alebo teplo v postihnutých oblastiach. AVM je klinicky podobná kapilárnej malformácii alebo hemangiómu.
<b>II. Expanzívne</b>	Štádium I. plus zväčšenie, bolesť, pulzácie, hmatateľný vír, zväčšené kľukaté a napäté žily.
<b>III. Deštrukčné</b>	Štádium II. plus dystrofické kožné zmeny, kožné ulcerácie s problematickým hojením, krvácanie z ulcerovaných povrchov kože alebo slizníc, nekróza tkaniva a lytické lézie kostí.
<b>IV. Dekompenzácia</b>	Štádium III. plus kongestívne srdcové zlyhanie, venózna hypertenzia s deštrukciou postihnutého tkaniva a kože.

AVM: arteriovenózna malformácia

Klinická manifestácia závisí od lokalizácie AVM. AVM v oblasti hlavy a krku ovplyvňujú vzhľad tváre pacienta. AVM na končatinách môžu pre ischémiu a nekrózu v mieste lézie v závažných prípadoch viesť k amputácii.

**Povrchové AVM** sú viditeľné už v mladom veku ako erytematózna kožná lézia a u novorodencov môžu byť ťažko rozlíšiteľné od hemangiómov alebo kapilárnych malformácií. Prejavujú sa mäkkou tkanivovou masou, opuchom, bolesťou a pulzujúcimi, dilatovanými a tortuóznymi vénami. Oblasti s AVM môžu byť ružové, tmavočervené, pri artériovom steale môžu byť aj bledé. Pri progresii sa vytvárajú tmavé purpurové oblasti s teleangiektáziami, ktoré sú teplejšie ako okolité tkanivo. AVM väčšinou nie sú dobre ohraničené (kongenitálny hemangióm je naopak ohraničený už pri narodení) a nie sú spojené s rýchlym rastom v priebehu prvých mesiacov (rýchly rast je typický pre infantilný hemangióm). V oblasti AVM môže byť prítomný palpovateľný tremor (vír) a prietokové šelesty. Malá kožná lézia môže predstavovať iba vrchol ľadovca a pod ňou v hĺbke sa môže nachádzať difúzna a široká AVM.



**Obrázok 31. Povrchová AVM ramena. Viditeľné dilatované vény.**



**Obrázok 32. Hereditárna hemoragická teleangiektázia (Osler-Weber-Rendu syndróm) s mnohopočetnými kožnými a slizničnými teleangiektáziami (ktoré predstavujú malé AVM).**



**Obrázok 33. Arteriovenózna malformácia ľavého lýtko s prejavmi venózneho hypertenzie (hemosiderínové pigmentácie).**



**Obrázok 34. Arteriovenózna malformácia v oblasti thenaru pravej ruky.**

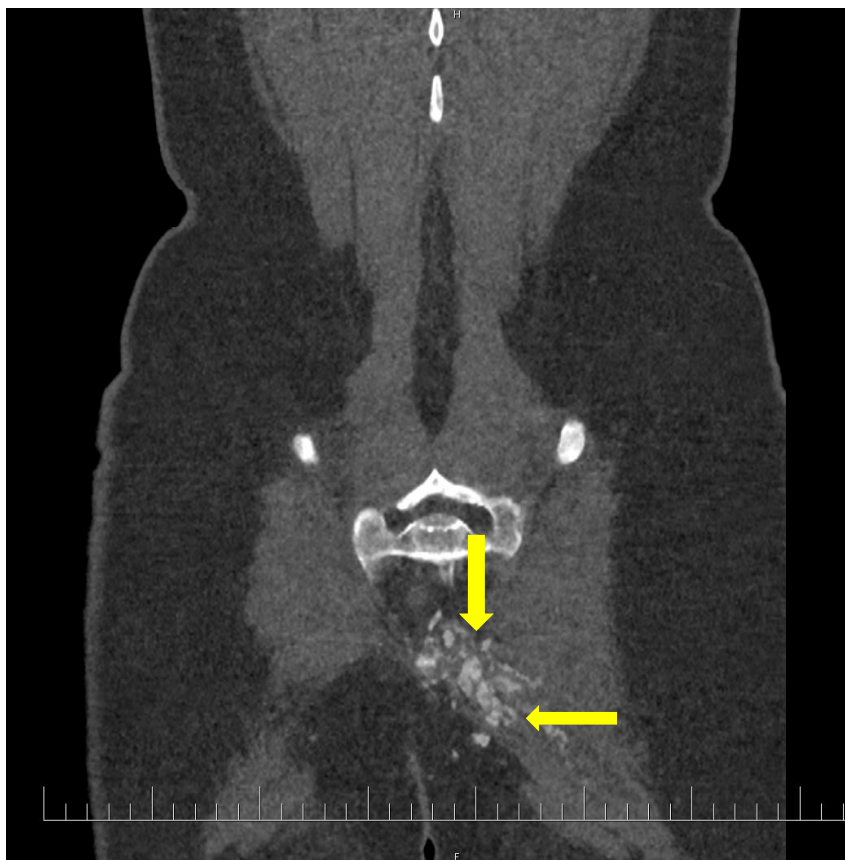
Pri **hlbokých AVM** nemusia byť pri klinickom vyšetrení prítomné žiadne znaky. **AVM v kostiach** sa môže vyskytovať ako izolovaná lézia, ktorá nepreniká cez kortex alebo môže zasahovať aj do okolitých mäkkých tkanív. Kostné AVM v oblasti maxily a mandibuly pri výmene mliečnych zubov za trvalé, alebo pri extrakcii zuba môžu byť príčinou krvácania. Rekurentná epistaxis môže komplikovať AVM v maxile. AVM v dlhých kostiach môžu byť príčinou rozdielnej dĺžky končatín, osteolýzy alebo patologickej fraktúry. AVM vo **viscerálnych orgánoch** sú zriedkavé. Renálne AVM sa môžu prejavovať hypertenziou, bolesťou, hematóriou a abdominálnym šelestom. Gastrointestinálne AVM sú spojené s gastrointestinálnym krvácaním, anémiou a môžu byť mylne považované za hemoroidy. Asymptomatické AVM v oblasti panvy počas pôrodu alebo cisárskeho rezu zvyšujú riziko masívneho krvácania.

#### **Diagnóza a klasifikácie arteriovenózných malformácií podľa angiografického nálezu**

Všeobecne sa AVM môžu rozdeliť na fokálne a difúzne. **Fokálna AVM** je menej infiltratívna, obsahuje 1–2 prívodné artérie, má dobre ohraničené hranice a nidus. Má väčšiu pravdepodobnosť trvalého vyliečenia a nízke riziko rekurencie. **Difúzna AVM** penetruje viaceré tkanivá, nemá ohraničenie, má potenciál deštrukcie tkanív, vysoké riziko progresie a rekurencie po liečbe.

Dopplerovská ultrasonografia (DUS) znázorňuje vo venózných štruktúrach artériový tok s vysokým prietokom. Preferovaná diagnostická modalita je MR-angiografia, ktorá zobrazí

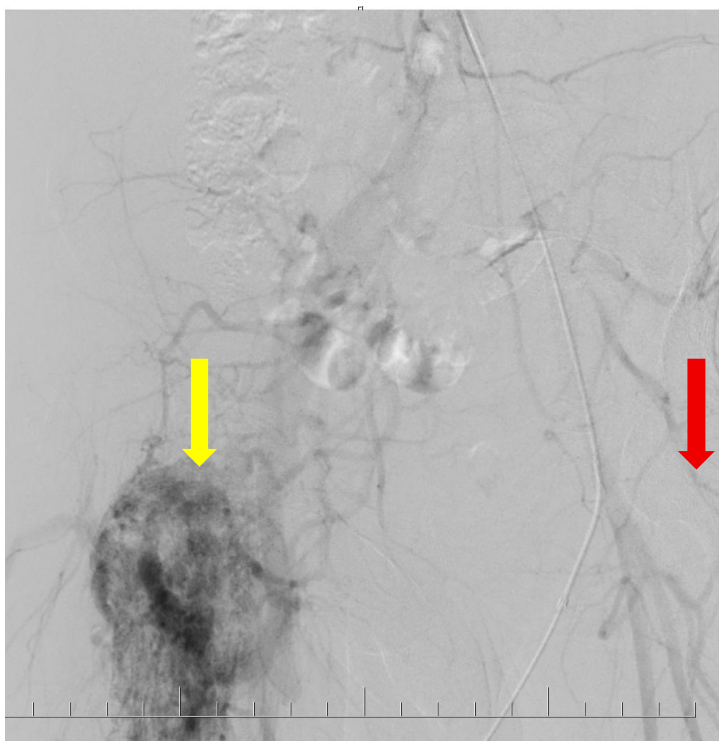
AVM a jej prenikanie do okolitých tkanív. Katérová angiografia zobrazí AVM ako masu ciev so skorým venóznym plnením. Angiografia zobrazí anatómiu nidusu s väčšími detailami ako MR-angiografia a identifikuje vtokové a výtokové cievy, čo je dôležité pre stratégiu embolizačnej liečby. Na vyšetrenie architektúry AVM by pri angiografickom vyšetrení malo byť katetrizovaných čo najviac prívodných artérií. Obrázky 35–37 znázorňujú CT-angiografický a angiografický obraz AVM.



**Obrázok 35. CT-angiografický nález difúznej arteriovenózne malformácie (žlté šípky) v malej panve šíriacej sa do podkožia v ľavej gluteálnej oblasti**

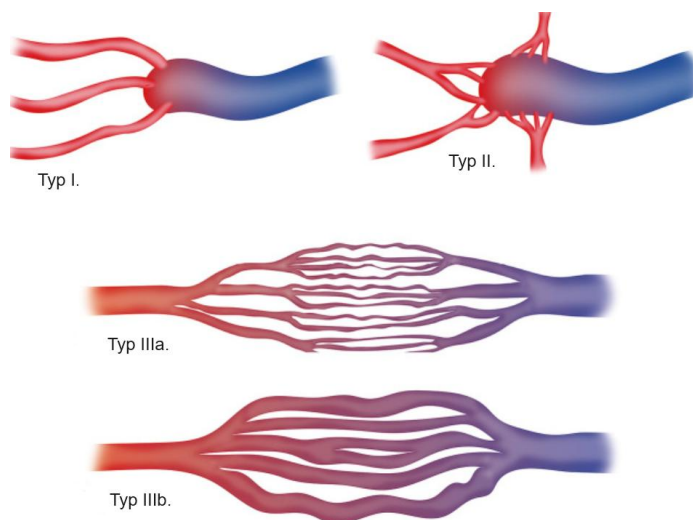


**Obrázok 36. Angiografický nález difúznej osseálnej AVM v oblasti pravého femoru.**



**Obrázok 37. Angiografický nález difúznej osseálnej AVM v oblasti pravého femoru. V oblasti pravého femuru (červená šípka) je normálny angiografický nález.**

Angiografické klasifikácie podľa Cho a kol. a Yakes a kol. sú znázornené na obrázkoch 38 a 39.

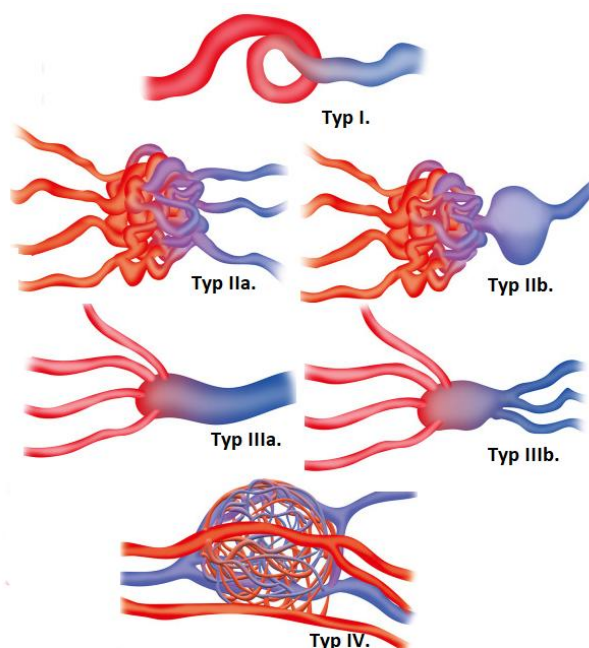


**Obrázok 38. Klasifikácia arteriovenózných malformácií podľa Cho a kol.**

Typ I: AVM skladajúca sa maximálne z troch artérií ústiacich do vény.

Typ II: Mnohopočetné artérie ústiace do drénujúcej vény. IIa: ústiace do fokálneho segmentu jednej drénujúcej vény; IIb: ústiace do venózneho vaku s mnohými drénujúcimi vénami; IIc: ústiace do dlhého segmentu vény s mnohými drénujúcimi vénami.

Typ III: Mnohopočetné arteriovenózne spojenia; IIIa: AV spojenie (fistula) a nidus jemne rozptýlený (bez dilatácie); IIIb: mnohopočetné artérie ústiace do mnohopočetných vén cez mnohopočetné dilatované fistuly.



**Obrázok 39. Klasifikácia arteriovenózných malformácií podľa Yakesa a kol.**

Typ I: priama komunikácia medzi artériou a vénou.

Typ II: mnohé vtokové artérie ústiace do nidusu; Typ IIa: mnohé vtokové artérie ústiace do nidusu drénujúceho do výtokových žíl; Typ IIb: AVM s nidusom drénujúcim do aneuryzmatickej vény.

Typ III: Mnohé vtokové artérie spojené s mikrofistulami v cievnej stene; Typ IIIa: Mnohé artérie spojené s mikrofistulami s aneuryzmaticky dilatovanou jedinou výtokovou vénou, fistuly (nidus) sú v stene žily; Typ IIIb: Mnohé artérie smerujúce do aneuryzmatickej žily s viacerými výtokovými žilami. Fistuly (nidus) sú v stene žily.

Typ IV: nespočítateľné, difúzne mikrofistulové arteriolárne štruktúry so skratom do nespočítateľných venulárnych spojien s difúznou infiltráciou postihnutého tkaniva.

Yakesov typ IIIa korešponduje s Cho typ I alebo II, kým Yakesov typ II korešponduje s Cho typ III. Približne štvrtina až tretina AVM je komplexných a nachádza sa v nich súčasne viacero typov AVM.

### Liečba arteriovenózne malformácie

Cieľom liečby AVM je kontrola progresie a krvácania. Odporúčania pre liečbu AVM nie sú vytvorené a liečebná stratégia je založená na retrospektívnych a prípadových štúdiách. Malé fokálne AVM s jednou výtokovou vénou majú vysokú šancu na vyliečenie. **Rozsiahle difúzne AVM často obsahujú viac typov navzájom prepojených AVM, v ktorých nidus (nidusy) môžu fungovať ako čerpadlo naberajúce kolaterálne vtokové artérie, čím sa správajú ako lokálne invazívne tumory.** Pre ich infiltratívny charakter sa takmer nikdy “nevyliečia“ a pacienti zvyčajne v priebehu života potrebujú viacnásobné liečebné zásahy. **Recidíva difúzných AVM po endovaskulárnej a chirurgickej liečbe je častejšia ako recidíva väčšiny malignít.** “Vyliečenie“ môže pre pacienta znamenať devastujúce následky spojené s významnou morbiditou.

Endovaskulárna liečba AVM ako liečba prvej voľby sa odporúča v štádiách Schobinger III a IV. Predmetom diskusií ostáva endovaskulárna liečba pacientov v skorších štádiách (Schobinger I a II). Časť odborníkov sa domnieva, že v týchto štádiách je najlepšou terapiou observácia a kompresia AVM, pretože nevhodná liečebná stratégia môže stimulovať vývoj lézie do expanzívneho a deštruktívneho štádia. Fokálne asymptomatické AVM postihujúce trup a končatiny možno po iniciálnej MR-angiografii, ktorá znázorní rozsah a architektúru AVM, pravidelne klinicky sledovať. Po iniciálnom zobrazení je AVM sledovaná po 3-, 6- a 12-mesiacoch a ak sa nezväčšuje, raz ročne. Na druhej strane takmer polovica pacientov v štádiu I progreduje do štádia III, čo podľa niektorých špecialistov predstavuje argument pre ich skoršiu liečbu.

### Liečba a embolizačné techniky

Liečba AVM by mala byť realizovaná odborníkmi so skúsenosťami v liečbe, pričom sú potrební viacerí špecialisti (endovaskulárny špecialista, chirurg, plastický chirurg, dermatológ).

Chirurgická resekcia ako monoterapia má pri liečbe AVM obmedzenú úlohu. V minulosti sa predpokladalo, že heroická chirurgická excízia AVM podobného rozsahu ako u malignít bude spojená s lepšími výsledkami. V skutočnosti rozsiahla resekcia často viedla k zhoršovaniu ochorenia a Szylagyi a kol. už v roku 1976 publikovali, že až na málo výnimiek vyliedenie končatinových AVM chirurgickou terapiou nie je možné. Chirurgická liečba je spojená s rizikom intraoperačného krvácania, neúplného odstránenia AVM, poranenia okolitých orgánov a s častou recidívou. Používa sa ojedinele pri excízii lokalizovaných, izolovaných, povrchových lézií s dobre definovanými hranicami alebo ako doplnková liečba po embolizácii exofytických a znetvorujúcich lézií.

Liečebné stratégie sa líšia v závislosti od typu AVM. **Hlavným cieľom terapie je eliminácia nidusu**, ktorá môže byť realizovaná priamou punkciou nidusu, tranzvenóznym alebo transartériovým prístupom. **Nemali by sa uzatvárať proximálne prívodné artérie, pretože to vedie k zväčšeniu AVM a k zhoršeniu symptómov pacienta.**

Nie všetky AVM obsahujú nidus. Pľúcne a renálne AVM môžu mať priame spojenie bez nidusu a pri ich liečbe sú účinné aj mechanické okluzívne zariadenia, ako sú coils a vaskulárne zátky.

Cho a kol. preferovali u AVM II a IIIb tranzvenóznym prístup alebo priamu punkciu nidusu a u lézii IIIa transartériový prístup. Iní autori preferujú transartériový prístup ako liečbu prvej voľby u všetkých AVM. Nevýhodou transartériovej embolizácie môže byť strata vaskulárneho prístupu, ktorý môže byť potrebný pre ďalšiu intervenciu. Pri tranzvenóznej embolizácii hrozí neefektivita pri príliš proximálnom podaní embolizačnej látky, čo môže viesť k zvýšeniu hypertenzie v odvodnej véne AVM, edému a krvácaniu.

Vždy keď je to možné, sa odvodná véna (vény) pred embolizáciou manuálne komprimuje, alebo sa použije tlaková manžeta. Ak manuálna kompresia alebo kompresia tlakovou manžetou nie je možná, na oklúziu vén možno použiť balónik alebo coils. Keďže AVM nie je statická lézia, pre dosiahnutie terapeutického efektu sú potrebné opakované embolizácie. AVM na rukách a na nohách sú terapeuticky ťažšie ovplyvniteľné, s nižším percentom vyliedenia a s vyššou mierou komplikácií a rekurencie než AVM na iných miestach. Pri kostných AVM je možná pri kortikálnej erózii alebo kortikálnom stenčení susediacim s nidusom jeho priama punkcia.

### Možnosti embolizačnej liečby arteriovenózných malformácií

**Etanol** je najúčinnnejším a zároveň najtoxickejším embolizačným činidlom používaným pri liečbe AVM. Denaturuje proteíny čím spôsobuje priame poškodenie endotelu a rýchlu trombózu a je jedným z najpoužívanejších embolizačných činidiel využívaných pri liečbe AVM. Pri intravaskulárnom podaní spôsobuje výraznú bolesť, preto je pri výkone potrebná celková anestézia.

Pri použití etanolu sa objaví postembolizačný edém, pri vysokých dávkach hrozí hemolýza a akútne zlyhanie obličiek. K ďalším komplikáciám patrí tvorba búl, nekróza kože, poranenia nervových zakončení, amputácie pre nekrózu tkaniva, akútna pankreatitída a akútne zlyhanie obličiek. Potenciálne smrteľná komplikácia je pľúcna hypertenzia, preto ak sa plánuje podanie veľkého objemu etanolu (viac ako 0,5 ml/kg), odporúča sa monitorovanie tlaku v pľúcnej artérii. V praxi sa dávky vyššie ako 0,5 ml/kg používajú zriedka. Pri prevencii vzniku pľúcnej hypertenzie sa používa oklúzia venózneho odtoku a maximálna jednorazová bolusová dávka etanolu v objeme 0,1 ml/kg hmotnosti. Podanie absolútneho etanolu môže u povrchovo sa vyskytujúcej AVM spôsobiť nekrózu kože, preto sa v týchto prípadoch používajú nižšie koncentrácie etanolu zriedené s kontrastnou látkou.

Po podaní **n-Butyl cyanoakrylátu (nBCA)** vzniká adhezívny polymér adherujúci k cievnej stene. Je používaný pri liečbe cerebrálnych AVM a jeho skúsenosti s liečbou periférnych AVM sú limitované. Rýchlosť vzniku polyméru je ťažké odhadnúť, čo môže viesť k nežiaducej proximálnej embolizácii. Nevýhodou sú adhezívne vlastnosti nBCA s rizikom fixácie (entrapmentu) katétra. Samotný nBCA však často nestačí na dosiahnutie úplnej oklúzie AVM, najmä ak ide o komplexnú difúznú AVM.

**Ethylén vinyl alkohol kopolymér (Onyx)** sa používa pri liečbe AVM v centrálnom nervovom systéme. V porovnaní s nBCA je jeho výhodou neadhezivita, pomalší tok a dlhší čas polymerizácie, čo umožňuje kompletnú penetráciu nidusu, bez rizika fixácie katétra. Obsahuje mikronizovaný tantal, čo pri povrchových léziách môže spôsobiť farebné kožné zmeny a na CT-angiografii postintervenčné artefakty. nBCA a Onyx nedokážu tak účinne deštruovať endotel ciev ako etanol. Rekurencia AVM je vyššia a tieto embolizačné činidlá sú často nedostatočné na poskytnutie dlhodobej kontroly AVM ako primárnej formy terapie.

**Precipitujúca hydrofóbná injekčná tekutina** sa skladá z dvoch kopolymérov polylactid-co-glycolid a polyhydroxyetylmetakrylát. V porovnaní s Onyxom obsahuje jódovú zložku (nie

mikronizovaný tantal), preto nespôsobuje zmeny farby kože a nevytvára artefakty na CT-angiografickom obraze.

**Častice polyvinyl alkoholu** majú priemer 150–1200  $\mu\text{m}$  a využívajú sa pri devaskularizácii lézií (napr. pred chirurgickou liečbou), alebo pri liečbe akútne krváčajúcich AVM. Adherujú na cievnu stenu, spôsobujú zápal, fokálnu angionekrózu a fibrózu. K ich nevýhodám patrí schopnosť rýchlej agregácie, čo môže zapríčiniť nežiaducu proximálnu oklúziu artérie a naopak, pri podaní malej častice môže dôjsť k embolizácii mimo plánovaného cieľa.

**Endovaskulárne coily a vaskulárne zátky** sa používajú pri liečbe AVM pri ktorých existuje priame spojenie medzi artériou a žilou bez nidusu. Môžu sa použiť adjuvantne ako uzáver výtokovej vény, hlavne ak ide o nidus s dominantnou výtokovou žilou. Mechanická embolizácia zátkami alebo coilami nespôsobuje priame chemické poškodenie nidusu, ale spomalením toku môže redukovať množstvo tekutej embolizačnej látky potrebnej pre kompletný uzáver AVM. Nevýhodou ich použitia bez farmakologickej embolizácie je neschopnosť zničenia endotelu, čo môže spôsobiť progresiu AVM, vývoj kolaterálnej cirkulácie, rekurenciu AVM a stratu budúceho vaskulárneho prístupu.

Riziko recidívy závisí od typu, veľkosti a lokalizácie AVM. Vo všeobecnosti sa rekurencia vyskytuje približne u 50 % pacientov počas prvých 5 rokov po embolizácii a pri difúzných, rozsiahlych a infiltrujúcich AVM recidíva nastáva v 81–98 % prípadov. Opakované embolizácie neznižujú rekurenciu AVM. **Recidíva AVM môže byť spôsobená buď rekanalizáciou predtým embolizovaných lézií alebo pokračujúcou expanziou.** Čas do recidívy je napriek úspešnej iniciálnej liečbe nepredvídateľný a recidíva sa môže vyskytnúť aj 10 rokov po embolizácii. Riziko recidívy sa zvyšuje po neúplnej embolizácii, ktorá môže vyvolať agresívny rast zostávajúceho nidusu. Obrázok 40 znázorňuje AVM v ľavej gluteálnej oblasti po embolizačnej liečbe.



**Obrázok 40. AVM v ľavej gluteálnej oblasti, stav po embolizácii.**

### **Farmakologická liečba arteriovenózných malformácií**

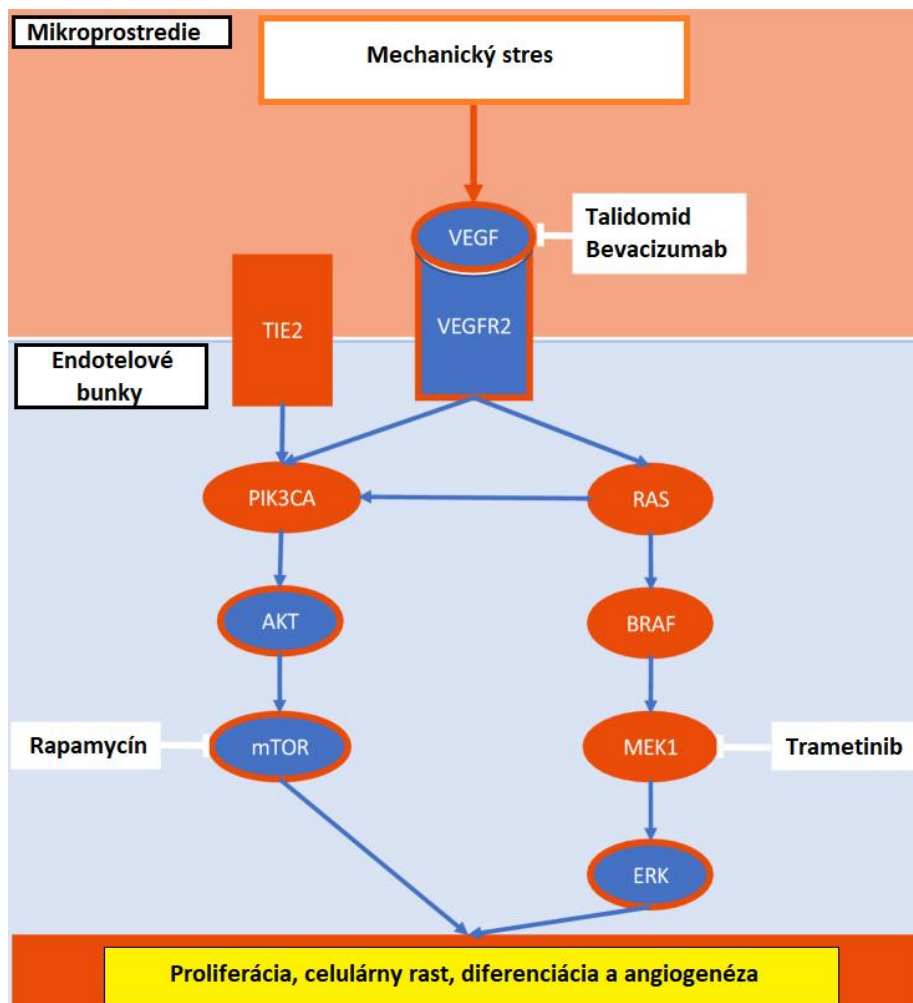
**Pri liečbe AVM je dôležitá kompresia, ktorá znižuje hypertenziu vo venóznej časti AVM.** Vzhľadom k nálezom mutácií v génoch ovplyvňujúcich molekulárne mechanizmy AVM prebiehajú štúdie s rôznymi liečivami pre terapiu komplexných, rozsiahlych, difúzných a recidivujúcich AVM, prípadne AVM s náročným prístupom. Vývoj farmakoterapie je ovplyvnený zriedkavým výskytom AVM a rezistenciou embryonálnych štruktúr v AVM na farmakoterapiu.

Farmakologická liečba vychádza z poznatku, že pri AVM je nadmerná expresia VEGF spolu s aktiváciou dráhy RAS/RAF/MAPK/ERK kontrolujúcej rast buniek, prežívanie a diferenciáciu buniek (obrázok 41).

**Trametinib** je inhibítor MEK1 schválený FDA (Food and Drug Administration, americký Úrad pre kontrolu potravín a liečiv) pre karcinómy s aktivitou *KRAS* metabolickej cesty ako sú metastatický melanóm a nemalobunkový pľúcny karcinóm. Prípadové štúdie dokumentovali dobrú toleranciu trametinibu u pediatrických pacientov so závažnými extrakraniálnymi AVM so signifikantnou redukciou objemu AVM. Prebieha štúdia TRAMAV sledujúca jeho účinnosť aj u dospeléj populácie.

Systémová terapia HHT cieľi na inhibíciu VEGF. **Bevacizumab** je monoklonálna protilátka ktorá sa viaže na VEGF a liečba bevacizumabom bola spojená so zmenšením pečeneňových lézií, zmenšením počtu teleangiektázií a so znížením počtu krvácaní u pacientov s refraktérnym

gastrointestinálnym krvácaním. K nepriamym inhibítorm VEGF patria **pazopanib** a **talidomid** ktoré boli u pacientov s HHT taktiež úspešné. Talidomid inhibuje angiogenézu supresiou VEGF, TGF- $\beta$  a fibroblastového rastového faktora. Pazopanib a talidomid redukujú aj proliferáciu endotelových buniek AVM.



**Obrázok 41. Princíp farmakologickej liečby arteriovenózných malformácií.**

Vychádza z poznatku, že pri AVM je nadmerná expresia VEGF spolu s aktiváciou dráhy RAS/RAF/MAPK/ERK kontrolujúcej rast buniek, prežívanie a diferenciáciu buniek.

### Záver

Arteriovenózne malformácie sú heterogénnou skupinou ochorení vznikajúcich v dôsledku patologického spojenia medzi artériami a vénami pred úrovňou kapilár. Toto spojenie môže byť priame podobné fistule, alebo cez spletnú sieť krvných ciev so slabo diferencovanými endotelovými bunkami nazývanú nidus. Symptomatológia závisí od rozsahu a lokalizácie lézie.

Hlavným zdrojom morbidity je venózna hypertenzia a ischemia v oblasti AVM. Základom intervenčnej liečby je endovaskulárna terapia. Hoci priame arteriovenózne fistuly môžu byť vyliečené použitím mechanických proximálnych uzatváracích zariadení, AVM s nidusom vyžaduje dôslednú infiltráciu a deštrukciu nidusu tekutým embolizačným činidlom. Bez deštrukcie nidusu sú pokusy o proximálnu oklúziu zbytočné a potenciálne škodlivé. Liečba AVM je často dlhodobý proces vyžadujúci opakované embolizácie a doživotné sledovanie pacientov. Je potrebné zdôrazniť potrebu multidisciplinárneho tímu a personalizovanej medicíny, pretože v súčasnosti nie je možné AVM definitívne vyliečiť. Nádejou sú liečivá blokujúce dráhy angiogenézy a proliferácie buniek.

### Literatúra

Al-Olabi L, Polubothu S, Dowsett K, Andrews KA, Stadnik P, Joseph AP, Knox R, et al. Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1496-1508.

Couto JA, Huang AY, Konczyk DJ, Goss JA, Fishman SJ, Mulliken JB, Warman ML, et al. Somatic MAP2K1 Mutations Are Associated with Extracranial Arteriovenous Malformation. *Am J Hum Genet.* 2017;100(3):546-554.

Fernández -Alvarez V, Suárez C, de Bree R, Nixon IJ, Mäkitie AA, Rinaldo A, Downer J, Ferlito A. Management of extracranial arteriovenous malformations of the head and neck. *Auris Nasus Larynx.* 2020;47(2):181-190.

Greene AK, Sudduth CL. Vascular Malformations: Current Progress Toward Drug Therapy. *J Craniofac Surg.* 2021 May 1;32(Suppl 3):1211-1215.

Chagas CAA, Pires LAS, Babinski MA, Leite TFO. Klippel-Trenaunay and Parkes-Weber syndromes: two case reports. *J Vasc Bras.* 2017;16(4):320-324.

Cho SK, Do YS, Shin SW, Kim DI, Kim YW, Park KB, Kim EJ, et al. Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J Endovasc Ther.* 2006;13(4):527-38.

Kim R, Do YS, Park KB. How to Treat Peripheral Arteriovenous Malformations. *Korean J Radiol.* 2021;22(4):568-576.

Kitagawa A, Yamamoto T, Matsunaga N, Yamaji M, Ikeda S, Izumi Y, et al. Polidocanol sclerotherapy combined with transarterial embolization using n-butyl cyanoacrylate for extracranial arteriovenous malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41: 856-866.

Ko SE, Do YS, Park KB, Kim DI, Heo SH, Bae SH, Park HS, et al. Subclassification and Treatment Results of Ethanol Embolotherapy of Type II Arteriovenous Malformations of the Extremity and Body. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(9):1443-1451.

Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, Fishman SJ, Greene AK. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(4):1185-1194.

Mansur A, Radovanovic I. Vascular malformations: An overview of their molecular pathways, detection of mutational profiles and subsequent targets for drug therapy. *Front Neurol.* 2023;14:1099328. doi: 10.3389/fneur.2023.

McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet Med.* 2011;13(7):607-16.

Nassiri N, Cirillo-Penn NC, Thomas J. Evaluation and management of congenital peripheral arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 2015;62(6):1667-76.

Park KB, Do YS, Kim DI, Kim YW, Park HS, Shin SW, Cho SK, Hyun DH, Choo SW. Endovascular treatment results and risk factors for complications of body and extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 2019;69(4):1207-1218.

Pilarski R. *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome: A Clinical Overview. *Cancers (Basel).* 2019;11(6):844. doi: 10.3390/cancers11060844.

Rašiová M, Pavlíková V, Hudák M, Dekanová L, Tormová Z, Bavoľárová M, Kožár V, Farkašová E. Periférne arteriovenózne malformácie. *Vask. med.,* 2024,16(2):93-99.

Seebauer CT, Wiens B, Hintschich CA, Platz Batista da Silva N, Evert K, Haubner F, Kapp FG, Wendl C, Renner K, Bohr C, Kühnel T, Vielsmeier V. Targeting the microenvironment in the treatment of arteriovenous malformations. *Angiogenesis.* 2024;27(1):91-103.

Shen Y, Su L, Wang D, Fan X. Overview of peripheral arteriovenous malformations: From diagnosis to treatment methods. *J Interv Med.* 2023;6(4):170-175.

Shen Y, Wang Z, Yang X, Zheng L, Wen M, Han Y, Li X, Zhang L, et al. Novel classification for simple peripheral arteriovenous malformations based on anatomic localization: Prevalence data from the tertiary referral center in China. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:935313. doi: 10.3389/fcvm.2022.935313. PMID: 35942181; PMCID: PMC9356220.

Schmidt VF, Masthoff M, Vielsmeier V, Seebauer CT, Cangir Ö, Meyer L, Mücke A, et al. Clinical Outcome and Quality of Life of Multimodal Treatment of Extracranial Arteriovenous Malformations: The APOLLON Study Protocol. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2023;46(1):142-151.

Schöbinger R. In: *Proceedings of International Society for the Study of Vascular Anomalies Congress; Rome, Italy.* 1996; 23-26.

Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Hageman JH. Congenital Arteriovenous Anomalies of the Limbs. *Arch Surg.* 1976;111(4):423-429.

Tanoue S, Tanaka N, Koganemaru M, Kuhara A, Kugiyama T, Sawano M, Abe T. Head and Neck Arteriovenous Malformations: Clinical Manifestations and Endovascular Treatments. *Interv Radiol (Higashimatsuyama).* 2023;8(2):23-35.

Timbang MR, Richter GT. Update on extracranial arteriovenous malformations: A staged multidisciplinary approach. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(5):150965. doi: 10.1016/j.sempedsurg. 2020.150965.

Valdivielso-Ramos M, Martin-Santiago A, Azaña JM, Hernández-Nuñez A, Vera A, Perez B, Tercedor J, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a multicentre study. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(2):300-305.

Wei T, Richter GT, Zhang H, Sun RW, Smith CH, Strub GM. Extracranial arteriovenous malformations demonstrate dysregulated TGF- $\beta$ /BMP signaling and increased circulating TGF- $\beta$ 1. *Sci Rep.* 2022;12(1):16612.

Yakes, W., Baumgartner, I. Interventional treatment of arterio-venous malformations. *Gefässchirurgie* 19, 325–330 (2014).

## 8. Klippelov-Trénaunayov syndróm

### Úvod

Hoci je Klippelov-Trénaunayov syndróm (KTS) známy už od roku 1832, ako samostatnú klinickú jednotku ho prvýkrát opísali francúzski lekári Maurice Klippel a Paul Trénaunay v roku 1900. Podľa klasifikácie cievnych anomálií International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA 2018) je KTS charakterizovaný prítomnosťou kapilárnej malformácie, venózne malformácie a nadmerného rastu končatiny s (alebo bez) lymfatickej malformácie. Hoci jasné diagnostické kritériá chýbajú, na určenie diagnózy sú potrebné aspoň dva z troch typických znakov.

Ak kapilárna malformácia zasahuje do brucha a trupu, je pravdepodobné aj postihnutie vnútorných orgánov. Vaskulárne malformácie a nadmerný rast sa môžu vyskytovať v gastrointestinálnom trakte, močovom mechúre, obličkách, slezine, pečeni či mediastine. Prevalencia KTS je nízka, no mierne formy sú pravdepodobne poddiagnostikované. Syndróm postihuje rovnako často mužov aj ženy a rasová predispozícia nebola dokumentovaná. Odhadovaná incidencia sa pohybuje medzi 1 a 5 prípadmi na 100 000 osôb.

### Patofyziológia Klippelovho-Trénaunayovho syndrómu

KTS patrí do spektra ochorení nadmerného rastu súvisiaceho s *PIK3CA* (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum – PROS), skupiny zriedkavých vrodených porúch charakterizovaných segmentálnym alebo lateralizovaným nadmerným rastom rôznych tkanív a anatomických oblastí. **Tieto ochorenia spája mozaiková, postzygotická, somatická aktivačná mutácia v géne *PIK3CA*, ktorá vznikla počas embryogenézy a fetálneho vývoja.**

Gén *PIK3CA* kóduje katalytickú podjednotku p110 $\alpha$  fosfatidylinozitol-3-kinázy (PI3K) triedy I, ktorá zohráva úlohu v bunkových procesoch, ako sú proliferácia, motilita, invázia a smrť, prostredníctvom zapojenia sa do dráhy PI3K/proteínkinázy B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR). Táto mutácia vedie k aktivácii signalizačnej kaskády PI3K a následných efektorov, ako sú AKT a mTOR. Experimentálne štúdie na animálnych modeloch preukázali, že **aktivačné mutácie v géne *PIK3CA* sú spojené s hyperplastickou vaskularizáciou, zvýšenou proliferáciou endotelových buniek, zvýšenou angiogenezou, spontánnym krvácaním a výraznými fenotypovými anomáliami.** Bunky, ktoré vznikli z mutovanej bunky, nesú mutáciu, čo vedie k mozaicizmu (organizmus má bunky s rôznym genetickým obsahom). Za variabilný fenotypový prejav je zodpovedná rozdielna distribúcia zdravých a

patologických buniek v tkanivách. Prítomnosť somatickej mutácie nepredstavuje riziko ochorenia pre potomkov pacienta.

U niektorých jedincov s KTS bola tiež dokumentovaná zvýšená expresia génu *AGGF1* (angiogenic factor with G patch and FHA domains 1. Nadmerná expresia génu *AGGF1* zvyšuje angiogézu prostredníctvom fosforylácie katalytickej podjednotky p110 $\alpha$  a regulačnej podjednotky p85 $\alpha$  PI3K. Menej časté genetické udalosti, ktoré sa potenciálne podieľajú na patogenéze KTS sú sporadické chromozómové translokácie medzi chromozómami 5 a 11 a 8 a 14.

### **Nízkoprietokové vaskulárne malformácie pri Klippelovom-Trénaunayovom syndróme**

V štúdií zahŕňajúcej 252 pacientov s KTS ktorá sa uskutočnila na Mayo Clinic v Rochesteri, boli všetky tri znaky (kapilárna malformácia, venózna malformácia, nadmerný rast) prítomné v 63 % prípadov, zatiaľ čo 37 % pacientov malo dva z týchto znakov. Jednostranné postihnutie dolných končatín bolo v štúdií realizovanej Alwalidom a kol. dokumentované v 71 % prípadov a obojstranné, ale asymetrické postihnutie dolných končatín bolo popísané vo zvyšných 29 % prípadov. Horné končatiny sú postihnuté menej často. **KTS je trunkálna vaskulárna malformácia, ktorá po odstránení nemá schopnosť proliferácie.**

**Kapilárne malformácie** (nevus flammeus) sú prítomné pri narodení (obrázok 42, 43). Vyskytujú sa u 98 % pacientov a často sú prvým klinickým prejavom KTS. Lézie majú tendenciu rásť úmerne s dieťaťom. Ich prítomnosť na koži v gluteálnej oblasti, panve a brušnej stene je spojená s rizikom viscerálneho vaskulárneho a orgánového postihnutia.



**Obrázok 42. Kapilárna malformácia pravej ruky pri suspektom KTS, hypertrofia tkanív pravej ruky.**



**Obrázok 43. Kapilárna malformácia ľavej nohy a prstov, dlhšia ľavá dolná končatina u pacienta s KTS.**



**Obrázky 44. Makrodaktylia ukazováka a prostredníka ľavej ruky u pacienta s KTS.**

**Venózne malformácie** sa vyskytujú u 70–100 % pacientov a najčastejšie sa prejavujú ako dilatované vény. Postihnutý môže byť povrchový aj hlboký venózný systém, pričom prejavy sú rôzne, od ektázie malých žíl až po embryonálne vény a rozsiahle žilové malformácie. K

embryonálnym vénam patria perzistujúce sciatické vény, laterálne marginálne vény, gluteálne a panvovo-retroperitoneálne venózne malformácie. Približne 17– 56 % pacientov s KTS má laterálnu marginálnu žilu, známu aj ako Servelleho žila alebo Klippelova-Trénaunayova žila. Začína v metatarzálnej oblasti, prebieha po laterálnej časti lýtka a stehna, vstupuje do hlbokého venózneho systému na rôznych anatomických úrovniach a často sa spája s hypopláziou alebo apláziou hlbokých vén. Prostredníctvom veľkých perforátorov komunikuje s hlbokými a povrchovými vénami.

Perzistujúca sciatická vena, prítomná takmer u 50 % pacientov, začína v úrovni kolena, sleduje anatomický priebeh sedacieho nervu a končí vo vnútornej iliackej véne. Avalvulárne dilatované embryonálne vény s abnormálnou tenkostennou štruktúrou sú zdrojom venózneho refluxu, insuficiencie a príčinou lokalizovanej intravaskulárnej koagulopatie (LIC).

Hlboký venózny systém je často dysplastický s abnormalitami akými sú aplázia, hypoplázia, duplikácia, valvulárna insuficiencia, stenóza, ektázia a aneuryzmatická dilatácia. Hypoplázia alebo aplázia hlbokých vén bola pozorovaná u 20 % pacientov. Venózny návrat krvi z končatiny často smeruje (pre nedostatočne vyvinutý hlboký venózny systém) do anomálnych vén bez chlopní, ktoré fungujú ako kolaterálny kompenzačný venózny drenážny systém.

Prevalencia lymfatických malformácií bola v štúdiu Liu a kol. porovnateľná s prevalenciou venózných malformácií. V tejto štúdiu boli lymfatická hypoplázia a aplázia prítomné u 64 % pacientov, zatiaľ čo lymfatická hyperplázia bola pozorovaná u 36 % pacientov. Abnormality lymfatických uzlín vrátane hyperplázie, hypoplázie alebo aplázie boli prítomné v 71 % prípadov. Primárny lymfedém zhoršuje chronickú žilovú nedostatočnosť, zhoršuje opuch končatiny a zvyšuje riziko elefantiázy, eryzipelu, celulitídy a ulkusov. Opakovaná celulitída ďalej poškodzuje lymfatický systém, čo vedie k progresívnemu lymfedému. Medzi najčastejšie symptómy patrí bolesť, opuch, krvácanie, pocit ťažkých končatín a kozmetické problémy.

Častá koexistencia venózných a lymfatických malformácií podporuje hypotézu o úzkom vývojovom vzťahu medzi týmito dvoma cievnyimi systémami a je v súlade s hypotézou, že primitívne lymfatické vaky vznikajú z endotelových buniek embryonálnych žíl. **Lymfatické malformácie sa podobne ako venózne malformácie môžu vyskytovať v panve, močovom mechúre, obličkách, gastrointestinálnom trakte, pečeni a v slezine.**

### **Hematologické komplikácie Klippelovho-Trénaunayovho syndrómu**

Pacienti s KTS a venóznymi malformáciami sú ohrození trombotickými a hemoragickými komplikáciami. U pacientov s venóznymi malformáciami sa zvýšené D-diméry vyskytovali u 42–58 % pacientov a hypofibrinogénia bola prítomná u 6–10 % pacientov. LIC vzniká približne u 40–60 % pacientov s venóznymi malformáciami následkom stázy krvi a degeneratívnych zmien v žilovej stene. Je charakterizovaná zvýšenými D-dimérmami a pri ťažkých formách nízkymi hladinami fibrinogénu.

LIC môže byť chronická a asymptomatická; ak je symptomatická, môže spôsobovať opuch a bolesť v dôsledku trombózy. Neskorým dôsledkom trombózy sú flebolity (intraluminálne kalcifikované tromby alebo fokálne kalcifikácie žilovej steny), ktoré pri povrchovej lokalizácii môžu byť hmatateľné ako tvrdé uzlíky. LIC zvyšuje riziko tromboembolickej choroby (VTE) ktorá bola dokumentovaná u 8–30 % pacientov s KTS. Medzi ďalšie faktory, ktoré zvyšujú riziko VTE, patrí venózna ektázia, predchádzajúca trombóza, trombofilné stavy a chirurgické alebo endovaskulárne zákroky.

Rizikové faktory (trauma, chirurgické alebo endovaskulárne výkony, infekcia, imobilizácia, tehotenstvo) môžu spôsobiť progresiu LIC do diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC). Riziko krvácania zvyšujú aj štrukturálne abnormality žilovej steny a žilová hypertenzia. Najčastejšie sa krvácanie prejaví v gastrointestinálnom a urogenitálnom trakte, ale v závislosti od anatomickej lokalizácie KTS sa môže krvácanie vyskytovať aj v iných viscerálnych orgánoch.

### **Nadmerný tkanivový rast a viscerálne postihnutie**

Najvariabilnejším znakom KTS je nadmerný rast postihnutej končatiny v dôsledku hypertrofiie mäkkých tkanív a/alebo kostí, ktorý sa vyskytuje u 67–100 % pacientov. Hypertrofia môže byť izolovaná, napr. makrodaktýlia, postihnutá môže byť aj celá dolná končatina a hypertrofia sa môže vyskytovať aj vo viscerálnych orgánoch. Boli opísané polydaktýlia, klinodaktýlia, syndaktýlia, kamptodaktýlia a ektrodaktýlia. Končatina sa zväčšuje do šírky a dĺžky. Rozdiely v dĺžke končatín sú variabilné, ale po uzavretí rastových platničiek kosť do dĺžky nerastie. Nadmerný rast môže viesť k sekundárnym problémom, ako sú kontraktúry, nestabilita kĺbov, poruchy chôdze, spinálna stenóza, svalová atrofia a skolióza. Ortopedické prejavy sa vyskytujú takmer u dvoch tretín pacientov. V analýze realizovanej Schochom a kol. zahŕňajúcej 410

pacientov s KTS malo 84 % pacientov dĺžkovú diskrepanciu končatín, 10 % uhlovú deformitu končatín, 9 % skoliózu, 7 % osteopéniu alebo osteoporózu, 6 % patologickú zlomeninu a 5 % kontraktúru.

Progresiu nadmerného tkanivového rastu končatín zhoršuje chronická žilová nedostatočnosť a lymfedém a je problematické odhadnúť ďalší tkanivový vývoj. Hypertrofia (nadmerný rast tkaniva) sa môže vyskytnúť aj v panvovej, gluteálnej a brušnej oblasti. V prípade postihnutia horných končatín bolo opísané aj postihnutie tváre.

Gastrointestinálne postihnutie sa vyskytuje približne u 20 % pacientov s venóznou malformáciou dolnej končatiny. Krvácanie z gastrointestinálnych venózných malformácií môže byť okultné alebo mierneho stupňa, ale vyskytli sa aj prípady fatálneho intraabdominálneho krvácania. Patofyziológia komplikácií je rôzna v anorektálnej a anorektosigmoidálnej oblasti. V anorektálnej oblasti je krv z venózných malformácií drénovaná do vnútornej iliackej vény. Venózne malformácie v tejto oblasti sa môžu prejavovať enterorágiou alebo LIC s tvorbou flebolitov. Pri anorektosigmoidálnych venózných malformáciách je krv drénovaná do vnútornej iliackej vény, hornej rektálnej vény a dolnej mezenterickej vény. Stáza a hypertenzia v týchto vénach okrem vyššie uvedených komplikácií zvyšuje riziko trombózy portálnej vény, portálnej hypertenzie, gastroezofageálnych varixov a ascitu.

V urogenitálnom trakte sa KTS môže manifestovať kryptorchizmom, fimózou, megaureterom, hypertrofiou alebo deformáciou penisu, nadmernou veľkosťou skrota, jednostrannou hypertrofiou obličiek, zhrubnutím steny močového mechúra a u žien megauterom. Hematúria je zvyčajne prvým príznakom postihnutia močového mechúra, uretry a obličiek. Venózne malformácie maternice môžu spôsobiť menorágiu. Lézie sleziny sa môžu prejavovať multifokálnymi alebo difúznymi lymfatickými malformáciami a splenomegáliou. Črevné lymfangiektázie môžu spôsobiť enteropatiu so stratou bielkovín.

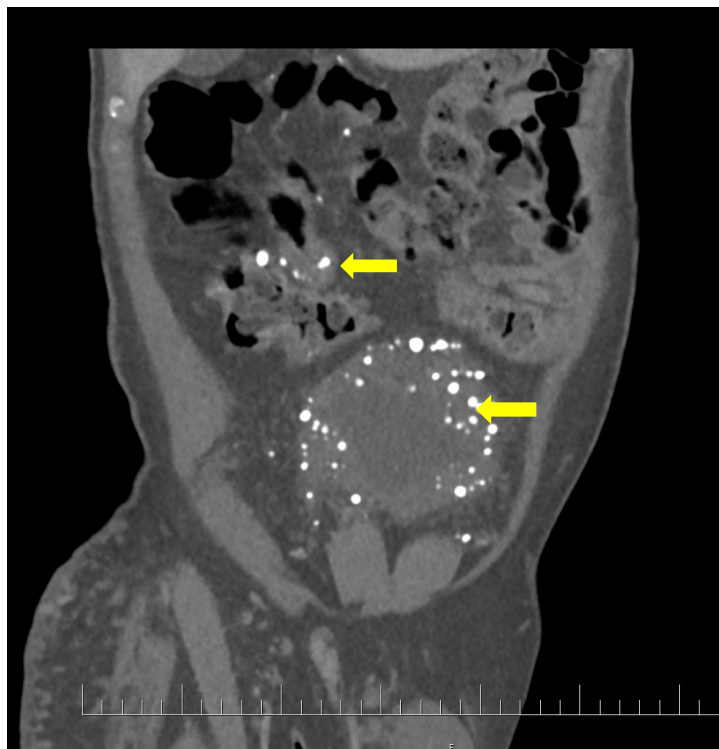
### **Diagnóza Klippelovho-Trénaunayovho syndrómu**

Diagnóza je založená na anamnéze, symptómoch a znakoch. **Definitívne je potvrdená preukázaním somatickej aktivačnej mutácie v géne *PIK3CA* v postihnutom tkanive.** Ultrasonografia (DUS) zobrazí povrchový a hlboký venózný systém. Lymfoscintigrafia sa používa na diagnostiku lymfatickej malformácie. MR-angiografia je vyšetrením prvej voľby pri malformáciách viscerálnych vén a hypertrofii tkanív; ak nie je k dispozícii, používa sa CT-angiografia (obrázky 45–49). Laboratórne sa sledujú D-diméry, fibrinogén, hemoglobín,

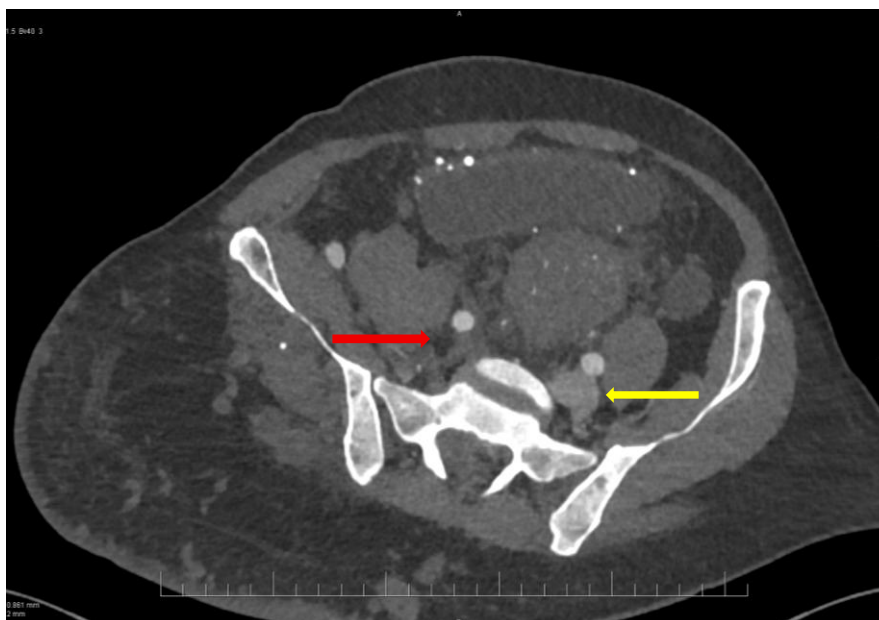
trombocyty, protrombínový čas a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas. Normálna hladina hemoglobínu a železa znižuje pravdepodobnosť okultného krvácania z gastrointestinálneho alebo urogenitálneho traktu. Pri každom vyšetrení by sa mala zmerať dĺžka a obvod postihnutej končatiny. Na sledovanie a hodnotenie dĺžkovej diskrepancie končatín, skoliózy a iných kostných zmien sa používa RTG vyšetrenie, ktoré znázorní aj flebolity, ktoré sú patognomické pre venózne malformácie. Pacienti s opakovanými trombózami a LIC by mali byť vyšetrení echokardiograficky na prítomnosť pľúcnej hypertenzie. V závislosti od postihnutých orgánov a komplikácií sú indikované ďalšie vyšetrenia (dermatologické, urologické vyšetrenie a cystoskopia, endoskopické vyšetrenie gastrointestinálneho traktu, gynekologické vyšetrenie).



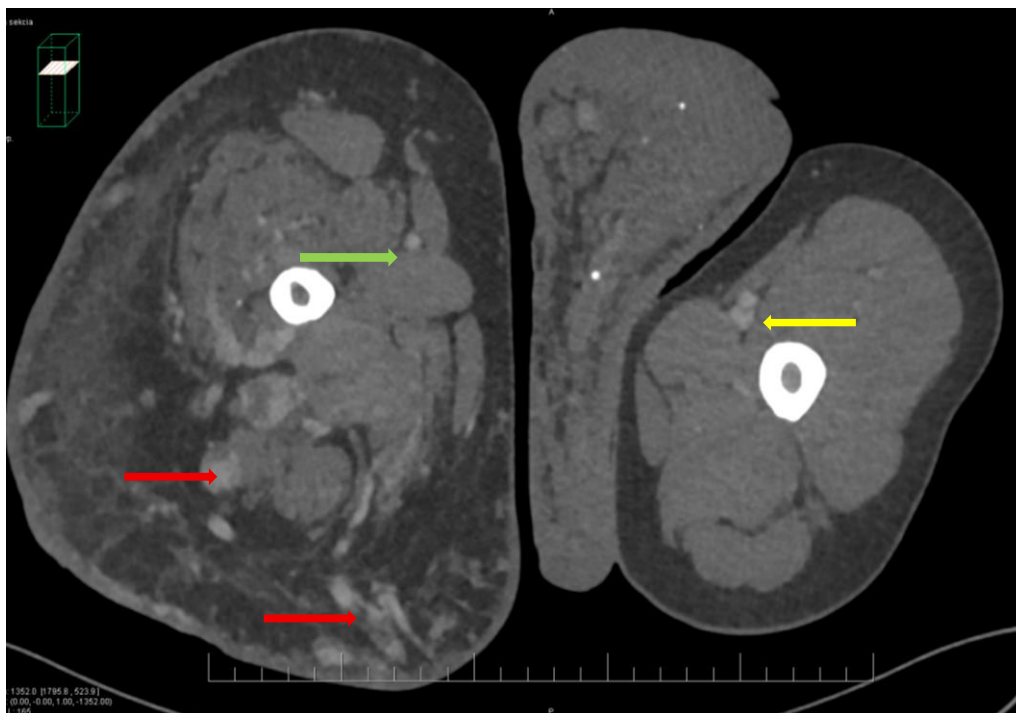
**Obrázok 45. CT-angiografia pacienta s KTS. Flebolity v oblasti hrubého čreva (červená šípka), dilatovaná vena cava inferior (žltá šípka, priemer 35,6 mm), hypertrofia pravej gluteálnej oblasti.**



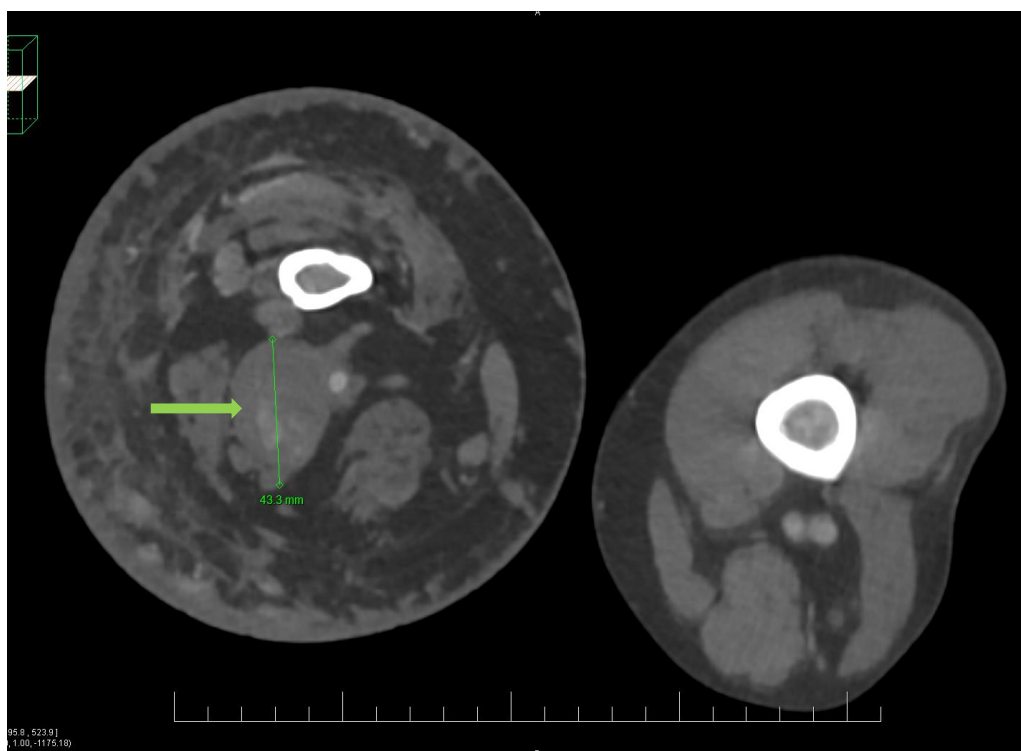
**Obrázok 46. CT-angiografia pacienta s KTS. Flebolity vo venózných malformáciách v oblasti močového mechúra a hrubého čreva.**



**Obrázok 47. CT-angiografia pacienta s KTS, absencia pravej spoločnej iliackej vény (červená šípka), ľavá spoločná iliacká vena je označená žltou šípkou.**



**Obrázok 48. CT-angiografia pacienta s KTS, absencia pravej vena femoralis communis (zelená šípka), venózne malformácie v zadnej časti hypertrofovaného pravého stehna (červené šípky). Žltá šípka znázorňuje ľavú vena femoralis communis.**



**Obrázok 49. CT-angiografia pacienta s KTS. Ektázia pravej vena poplitea (zelená šípka, priemer 43,3 mm), asymetrické zhrubnutie mäkkých tkanív na pravej dolnej končatine.**

## Všeobecné princípy liečby Klippelovho-Trénaunayovho syndrómu

Liečba závisí od rozsahu ochorenia. Jej cieľom je zlepšiť kvalitu života, trvalé vyliečenie nie je možné. Pacienti s chronickým vénovým ochorením a lymfedémom sú liečení podobne ako pacienti s bežnejšími formami týchto ochorení kompresívnou liečbou (kompresívne pančuchy II–III triedy). Kompresívna terapia znižuje bolesť, riziko povrchovej tromboflebitídy, ulcerácií, LIC a spomaľuje progresiu lymfedému.

Pacienti by sa mali vyhýbať faktorom, ktoré zvyšujú riziko trombózy, ako sú exogénne estrogény, imobilita, fajčenie a obezita. Antikoagulácia je individualizovaná a môže byť profylaktická alebo terapeutická; krátkodobá, dlhodobá alebo aj celoživotná. Pri rizikových situáciách (perioperačne, po úraze, imobilizácii, počas tehotenstva, po pôrode) sú pacienti liečení profylaktickou antikoagulačnou liečbou. Dlhodobá antikoagulačná liečba sa odporúča u pacientov s chronickou eleváciou D-dimérov a nízkym fibrinogénom, pri krvácaní a nízkej hladine fibrinogénu, pri prevencii konverzie LIC do DIC, u pacientov s mnohopočetnými flebolitmi, recidivujúcimi trombózami, tromboflebitídami, pľúcnou embóliou a pľúcnou hypertenziou. Niektorí autori navrhujú trvalú antikoagulačnú liečbu u všetkých pacientov s KTS po flebotrombóze a pľúcnnej embólíi. Zatiaľ nie je isté, či je účinnosť priamych antikoagulancií (NOAK) pri KTS rovnaká ako účinnosť LMWH.

### Liečba vaskulárnych malformácií

Na zabezpečenie optimálnej starostlivosti o týchto pacientov je dôležitá spolupráca mnohých odborníkov. Hematológ je zapojený do starostlivosti o pacienta pre riziko trombózy, krvácania, LIC a DIC. Kapilárne malformácie sú ošetrované dermatológom. Používajú sa vaskulárne selektívne lasery, pričom pulzný farbivový laser je využívaný najčastejšie. Pri chronickej žilovej insuficiencii sú potrební cievni špecialisti. Pred akýmkoľvek invazívnym zákrokom na povrchových vénach je nevyhnutné vyšetrenie priechodnosti hlbokých vén pomocou DUS a CT-angiografie. **Odstránenie povrchových dilatovaných vén u pacientov s apláziou alebo hypopláziou hlbokých žíl je kontraindikované, pretože zhoršuje venózny odtok z končatiny a symptómy pacienta.**

Indikáciou na liečbu povrchových dilatovaných vén (pri priechodných hlbokých vénach) sú závažné symptómy, znaky a opakované krvácania. Endovaskulárna liečba je liečbou prvej voľby a používa sa penová skleroterapia, rádiovlnová ablácia a laserová ablácia.

Angiochirurgická liečba (vysoká ligácia perzistujúcej embryonálnej vény, stripping žily a bodná flebektómia) môže byť spojená so zlým hojením rán, ale môže byť realizovaná u vybraných pacientov. Podviazanie a excízia veľkých dilatovaných vén (žilové jazerá) sú považované za neefektívne a sú realizované len pri opakovaných krvácaniach.

Liečba gastrointestinálneho a rektálneho krvácania závisí od jeho závažnosti. Pacient by mal byť vyšetrený gastroenterológom a všeobecným chirurgom. Pri spontánne ustupujúcom krvácaní je možná konzervatívna liečba vrátane podania transfúzií a zmäkčovadiel stolice. V prípadoch opakovaného krvácania z gastrointestinálneho traktu sa pri lokalizovaných léziách používa endoskopická liečba a pri neúspechu endoskopickej liečby skleroterapia alebo chirurgická liečba. Skleroterapia je liečbou prvej voľby anorektálnych venózných malformácií. Skleroterapia však nie je vhodná pri anorektosigmoidálnej venóznej malformácii, pretože zvyšuje riziko akútnej portálnej trombózy a v týchto prípadoch je za lepšie riešenie považovaná chirurgická liečba.

Urológ lieči funkčné abnormality urogenitálneho traktu a hematúriu spôsobenú urogenitálnymi komplikáciami. Mierna hematúria môže byť liečená intravenóznou hydratáciou, transfúziami, avšak v prípade refraktérnej alebo život ohrozujúcej hematúrie sa používa laserová koagulácia, selektívna embolizácia vnútorných iliackých artérií, kauterizácia a parciálna cystektómia.

Makrocystové lymfatické malformácie sú ošetrované skleroterapiou, lymfatické vezikuly CO<sub>2</sub> laserom a veľké komplexné lymfatické malformácie chirurgickou cestou. Splenomegália a lézie sleziny majú zvyčajne malý klinický význam a väčšinou nevyžadujú intervenciu.

Pri diskrepancii dĺžky končatín je nutná včasná konzultácia ortopéda. V štúdiu, ktorú uskutočnili Schoch a kol. bola korekcia dĺžky končatiny epifyziodézou vykonaná u 62,4 % pacientov, amputácia u 32,3 % pacientov a debulking operácia (odstránenie časti tkaniva) u 6,8 % pacientov.

**Napriek úsiliu mnohých špecialistov nie je endovaskulárna a chirurgická liečba KTS kuratívna.** Vyššie spomenuté liečebné postupy liečia symptómy pacientov bez toho, aby ovplyvnili základnú molekulárnu etiológiu KTS. Po identifikácii základnej príčiny PROS ochorení v roku 2012 a genetickej definícii v roku 2015 sa ako nové možnosti pri liečbe KTS začali skúmať farmaká zamerané na dráhu PI3K, ktoré boli dovtedy používané pri liečbe malígnych ochorení.

Inhibítor mTOR sirolimus je priamy inhibítor proteínkinázy mTOR. Sirolimus môže zastaviť progresiu cievnych malformácií, hypertrofiu tkaniva a zlepšiť kvalitu života pacientov s KTS. Môže byť alternatívnou liečbou pre pacientov u ktorých štandardná liečba nie je účinná alebo tolerovaná.

**V roku 2022 FDA** (Food and Drug Administration, americký Úrad pre kontrolu potravín a liečiv) **schválila alpelisib na liečbu ochorení PROS u pacientov, ktorí vyžadujú systémovú terapiu.** Alpelisib je kompetitívny, selektívny inhibítor katalytickej podjednotky PI3K (PI3K $\alpha$ ) používaný pre liečbu pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s mutáciou PIK3CA. Liečba alpelisibom u pacientov s ochoreniami PROS bola spojená s klinickým zlepšením. V štúdií EPIK-P1 došlo 24 týždňov po začatí liečby u 37,5 % pacientov k zmenšeniu objemu cieľovej lézie o viac ako 20 %, u 74 % pacientov došlo k zmenšeniu objemu cieľovej lézie s priemerným znížením o 13,7 % a v čase primárnej analýzy nedošlo u žiadneho pacienta k progresii ochorenia. V animálnych modeloch viedlo vysadenie alpelisibu k asymetrickej hypertrofii, čo naznačuje, že pravdepodobne môže byť potrebné jeho kontinuálne podávanie. Európska lieková agentúra (EMA) alpelisib v tejto indikácii zatiaľ neodporúča. Medzi ďalšie testované lieky patrí serabelisib, selektívny inhibítor PI3K, ktorý sa zdá byť účinný a dobre tolerovaný.

### Záver

Klippelov-Trénaunayov syndróm je komplexný nízkoprietokový vaskulárny syndróm s multisystémovým postihnutím a s nadmerným tkanivovým rastom. Diagnostika tohto ochorenia je klinická a definitívne je potvrdená prítomnosťou somatickej aktivačnej mutácie v géne *PIK3CA* v postihnutom tkanive. Na zobrazenie venóznej anatómie končatín sa používa DUS a CT-angiografia. MR-angiografia je metódou prvej voľby pre určenie rozsahu vaskulárnych malformácií, postihnutia mäkkých tkanív, viscerálnych orgánov, kĺbov, svalov a kostí. Liečba závisí od rozsahu ochorenia a vo všeobecnosti je zameraná na zlepšenie chronickej venóznej insuficiencie, lymfedému a tromboticko-hemoragických komplikácií. Genetické štúdie otvorili novú perspektívu liečby, dopĺňajúcu doterajšiu liečbu, ktorá skôr ovplyvňovala symptómy bez riešenia základnej príčiny Klippelovho-Trénaunayovho syndrómu. Alpelisib, selektívny inhibítor PI3K $\alpha$ , ovplyvňuje etiológiu tohto syndrómu čím ponúka nový terapeutický prístup.

### Literatúra

- Al-Najjar RM, Fonseca R. An atypical case of Klippel-Trénaunay syndrome presenting with crossed-bilateral limb hypertrophy and postaxial polydactyly: a case report. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):95. doi: 10.1186/s12887-019-1480-0.
- Alwalid O, Makamure J, Cheng QG, Wu WJ, Yang C, Samran E, Han P, et al. Radiological Aspect of Klippel-Trénaunay Syndrome: A Case Series With Review of Literature. *Curr Med Sci.* 2018;38(5):925-931.
- Canaud G, Lopez Gutierrez JC, Irvine AD, Vabres P, Hansford JR, Ankrah N, Branle F, et al. Alpelisib for treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Genet Med.* 2023;25(12):100969. doi: 10.1016/j.gim.2023.100969.
- Clinicaltrials.gov. Study of miransertib (MK-7075) in participants with PIK3CA-related overgrowth spectrum and Proteus syndrome (MOSAIC) (MK-7075-002) (MOSAIC) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03094832>
- Crary SE, Mack JM Anticoagulation and vascular anomalies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(3):102402. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102402. PMID: 38694837; PMCID: PMC11060946.
- Cucinella G, Di Buono G, Geraci G, Ricupati F, Gullo G, Maienza E, Romano G, et al. Uterine Involvement in Klippel-Trenaunay Syndrome. *Front Surg.* 2022;9:893320. doi: 10.3389/fsurg.2022.893320. PMID: 35647021; PMCID: PMC9133495.
- di Blasio L, Puliafito A, Gagliardi PA, Comunanza V, Somale D, Chiaverina G, Bussolino F, et al. PI3K/mTOR inhibition promotes the regression of experimental vascular malformations driven by PIK3CA-activating mutations. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):45.
- Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, Hoyoux C, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 ;13(1):191. doi: 10.1186/s13023-018-0934-z.
- Harnarayan P, Harnanan D. The Klippel-Trénaunay Syndrome in 2022: Unravelling Its Genetic and Molecular Profile and Its Link to the Limb Overgrowth Syndromes. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:201-209.
- Husmann DA, Rathburn SR, Driscoll DJ. Klippel-Trenaunay syndrome: incidence and treatment of genitourinary sequelae. *J Urol.* 2007;177(4):1244-9.
- Cherry KJ, Gloviczki P, Stanson AW. Persistent sciatic vein: diagnosis and treatment of a rare condition *J Vasc Surg.* 1996;23(3):490-7.
- Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ, et al. Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(1):28-36.
- Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, Alomari A, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(2):287-95.
- Klippel M, Trenaunay P. Du noevus variqueux osteohypertrophique. *Arch Gen Med.* 1900;185:641-672.
- Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, Alomari AI, Fishman SJ, Spencer SA, Mulliken JB, et al. Somatic mosaic activating mutations in PIK3CA cause CLOVES syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;90(6):1108-15.
- Kylarová M; Hirmerová J; Fikrle T. Syndrom Klippel-Trénaunay. *Séria prípadov. Čes-slov Derm,* 99, 2024,251-258
- Lee BB, Vaghi M. Review on target treatment of Klippel-Trenaunay Syndrome. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2021;28(1):42-9.
- Lorda-Sanchez I, Prieto L, Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Increased parental age and number of pregnancies in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Ann Hum Genet.* 1998;62(Pt 3):235-9.
- Liu NF, Lu Q, Yan ZX. Lymphatic malformation is a common component of Klippel-Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg.* 2010;52(6):1557-63.
- Naganathan S, Tadi P. Klippel-Trenaunay-Weberov syndrome. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 32644415.

- Nasomyont N, Rutter MM, Backeljauw PF. Successful Treatment of Hypoglycemia With Alpelisib in Pediatric Patients With *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum. *JCEM Case Rep.* 2023;1(2):luad027. doi: 10.1210/jcemcr/luad027.
- Pavone P, Marino L, Cacciaguerra G, Di Nora A, Parano E, Musumeci G, Ruggieri M, et al. Klippel-Trenaunay Syndrome, Segmental/Focal Overgrowth Malformations: A Review. *Children (Basel).* 2023;10(8):1421. doi: 10.3390/children10081421.
- Potępa M, Małycka J, Samczuk M, Białkowska Z, Daniluk A, Iwaniuk K et al Diversity and frequency of symptoms in Klippel-Trénaunay syndrome. *J Pre Clin Clin Res.* 2024;18(2):180-3. <https://doi.org/10.26444/jpccr/187550>.
- Reynolds G, Cardaropoli S, Carli D, Luca M, Gazzin A, Coppo P, La Selva R, et al. Epidemiology of the disorders of the *Pik3ca*-related overgrowth spectrum (Pros). *Eur J Hum Genet.* 2023;31(11):1333-1336.
- Sasaki Y, Ishikawa K, Hatanaka KC, Oyamada Y, Sakuhara Y, Shimizu T, Saito T, et al. Targeted next-generation sequencing for detection of *PIK3CA* mutations in archival tissues from patients with Klippel-Trenaunay syndrome in an Asian. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):270.
- Servelle M, Bastin R, Loygue J, Montagnani A, Bacour F, Soulie J, Andrieux JB. Hematuria and rectal bleeding in the child with Klippel and Trenaunay syndrome. *Ann Surg.* 1976;183(4):418-28.
- Sharma D, Lamba S, Pandita A, Shastri S. Klippel-Trénaunay syndrome - a very rare and interesting syndrome. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015 5;9:1-4.
- Schoch JJ, Nguyen H, Schoch BS, Anderson KR, Stans AA, Driscoll D, Tollefson M. Orthopaedic diagnoses in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Child Orthop.* 2019;13(5):457-462.
- Tian XL, Kadaba R, You SA, Liu M, Timur AA, Yang L, Chen Q a i. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature.* 2004;427:640-645.
- Trihan JE, Perez-Martin A, Thollot C, Belhadj-Chaidi R, Escure E, Guillaumat J, Lanéelle D. Thrombosis of previously silent Persistent Sciatic Vein in non Klippel-Trenaunay syndrome patient. *J Med Vasc.* 2020;45(1):13-17.
- Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Molecular Genetics of the PI3K-AKT-mTOR Pathway in Genodermatoses: Diagnostic Implications and Treatment Opportunities. *J Invest Dermatol.* 2016;136(1):15-23.
- Vogt PK, Hart JR, Gymnopoulos M, Jiang H, Kang S, Bader AG, Zhao L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase: the oncoprotein. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;347:79-104.
- Wang SK, Drucker NA, Gupta AK, Marshalleck FE, Dalsing MC. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(4):587-595.
- Zhang T, Yao Y, Wang J, Li Y, He P, Pasupuleti V, Hu Z, et al. Haploinsufficiency of Klippel-Trenaunay syndrome gene *Aggf1* inhibits developmental and pathological angiogenesis by inactivating PI3K and AKT and disrupts vascular integrity by activating VE-cadherin. *Hum Mol Genet.* 2016;25(23):5094-5110.
- Zhuo KY, Russell S, Wargon O, Adams S. Localised intravascular coagulation complicating venous malformations in children: Associations and therapeutic options. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(8):737-741.
- Wang H, Lin W, Xie C, Yang W, Zhou J, Guo Z. Gastrointestinal involvement in Klippel-Trénaunay syndrome: pathophysiology, evaluation, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):288.
- Zwerink LGJM, Te Loo DMWM, Praster R, Verhoeven BH, van der Vleuten CJM. Aberrant venous anatomy as a risk factor for thromboembolic events in patients with Klippel-Trénaunay syndrome: Case-control study within a cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1470-1472.

## 9. Raynaudov fenomén

### Úvod

V roku 1862 opísal Maurice Raynaud reverzibilné ataky náhlejši bledosti prstov rúk, ktorým predchádzala expozícia chladom. O niečo neskôr dokumentoval Jonathan Hutchinson asociáciu týchto farebných zmien so systémovou sklerózou.

**Klasický opis Raynaudovho fenoménu zahŕňa triádu: iniciálnu bledosť prstov spôsobenú vazokonstrikciou, cyanózu zapríčinenú stázou deoxygenovanej krvi a nakoniec rubor prstov pri reperfúzii a hyperémii.** Trifázická farebná zmena sa vyskytuje len u jednej tretiny pacientov s primárnym Raynaudovým fenoménom a u približne dvoch tretín pacientov so sekundárnym Raynaudovým fenoménom pri systémovej skleróze.

Farebné zmeny sa začínajú na končekoch prstov a postupne sa rozširujú na jeden, dva alebo všetky tri falangy. Sú cirkumferenciálne ohraničené na celej palmárnej a dorzálnej ploche prstov a nepresahujú cez metakarpofalangeálny kĺb. Trvajú od niekoľkých minút do niekoľkých hodín, pričom ich ústup nastáva 15–20 minút po zohriatí. Zmeny sú čiastočne symetrické a môžu postihovať jeden alebo viac prstov. Pre diagnózu je najdôležitejší atak reverzibilnej bledosti prstov, pričom cyanóza a rubor sa nemusia vždy vyskytnúť.

Počas ataku sa môže objaviť prechodné znecitlivenie alebo bolesť postihnutých prstov, pričom pri zohrievaní sa niekedy vyskytujú parestézie. Farebné zmeny sa môžu objaviť aj na prstoch nôh, nose, ušných lalôčkoch, prsníkových bradavkách alebo na jazyku (obrázok 50).

Spúšťačom atakov je najčastejšie chlad, avšak atak môže vzniknúť aj pri menších teplotných zmenách, napríklad počas leta pri vstupe do klimatizovanej miestnosti. Ďalšie spúšťače zahŕňajú emočný stres, vibrácie alebo dlhodobé používanie prstov (napríklad pri písaní).



**Obrázok 50. Raynaudov fenomén (pallor a cyanóza).**

### **Primárny Raynaudov fenomén**

Prevalencia primárneho Raynaudovho fenoménu, v minulosti označovaného ako Raynaudova choroba, dosahuje v bežnej populácii 3–5 %. Najnižšia prevalencia je v Japonsku (2,1 % u žien a 1,1 % u mužov) a najvyššia vo Francúzsku (11,7 % u žien a 6,3 % u mužov). U žien sa Raynaudov fenomén vyskytuje častejšie ako u mužov. Najčastejšie vzniká pred 25. až 30. rokom života. Je spojený s nízkou hmotnosťou, nevyskytuje sa na palcoch a nikdy sa pri ňom nevyskytujú spontánne vzniknuté rany na prstoch. Približne 50 % osôb s primárnym Raynaudovým fenoménom má anamnézu Raynaudovho fenoménu u prvostupňových príbuzných. Primárny Raynaudov fenomén má plne reverzibilné farebné ataky, negatívne alebo slabo pozitívne antinukleárne protilátky (ANA) (titre < 1:40 resp. < 1:100) a normálny nález pri kapilaroskopii nechtového lôžka. Normálna sedimentácia krvi svedčí skôr v prospech primárneho Raynaudovho fenoménu, ale je považovaná za málo špecifickú.

### **Sekundárny Raynaudov fenomén**

Pri vzniku Raynaudovho fenoménu u pacientov starších ako 40 rokov, pri rýchlom zhoršovaní atakov, pri vzniku ulcerácií, bodkovitých jazvičiek na končekoch prstov, sklerodaktýlie alebo kalcinózy, ide pravdepodobne o sekundárny Raynaudov fenomén.



**Obrázok 51. Sklerodaktýlia.**



**Obrázok 52. Kalcinóza v oblasti malíčka.**

Raynaudov fenomén môže niekoľko rokov predchádzať klinickej manifestácii systémového ochorenia spojivového tkaniva. Približne u jednej desatiny pacientov s pôvodne primárnym Raynaudovým fenoménom sa neskôr rozvinie systémové ochorenie spojivového tkaniva, pričom u dvoch tretín z nich ide o systémovú sklerózu.

Sekundárny Raynaudov fenomén sa vyskytuje u 90 % pacientov so systémovou sklerózou, u 85 % pacientov so zmiešaným systémovým ochorením spojivového tkaniva, u 10–45 % pacientov so systémovým lupus erythematosus (SLE), u 33 % pacientov so Sjögrenovým syndrómom a u 20 % pacientov s dermatomyozitídou alebo polymyozitídou. U pacientov so

SLE je sekundárny Raynaudov fenomén častejší pri súčasnej pľúcnej hypertenzii. Prevalencia Raynaudovho fenoménu u pacientov s reumatoidnou artritídou je podobná ako v bežnej populácii, avšak symptómy bývajú závažnejšie. Nie vždy je možné spoľahlivo rozlíšiť primárny a sekundárny Raynaudov fenomén. Príčiny ktoré môžu byť asociované s Raynaudovým fenoménom sú uvedené v tabuľke 16.

**Tabuľka 16. Príčiny ktoré môžu byť asociované so sekundárnym Raynaudovým fenoménom.**

<b>Systémové ochorenia spojiva</b>
Systémová skleróza
Zmiešané ochorenie spojivového tkaniva
Polymyozitída a dermatomyozitída
Systémový lupus erythematosus
Sjögrenov syndróm
Vaskulitídy
<b>Primárna biliárna cirhóza (často so súčasnou systémovou sklerózou)</b>
<b>Choroby spôsobené vibráciami</b>
<b>Lieky (beta-blokátory, estrogény, cyclosporín, antimigrenózne lieky)</b>
<b>Iné príčiny (napr. hypotyreóza, feochromocytóm)</b>
<b>Paraneoplázia (karcinoid)</b>
<b>Iné (thromboangiitis obliterans, komplexný regionálny bolestivý syndróm, po bariatrickej chirurgii)</b>

Už preexistujúci Raynaudov fenomén môže byť zhoršený syndrómom hornej hrudnej apertúry, syndrómom karpálneho tunela, nikotinizmom a aterosklerózou. Imitovať Raynaudov fenomén môže periférna embolizácia, kryoglobulinémia a hyperviskózne syndrómy. Raynaudov fenomén sa často zamieňa s nadmernou citlivosťou na chlad, pri ktorej však nie sú prítomné epizodické ostroohraničené farebné zmeny.

### **Diagnóza Raynaudovho fenoménu**

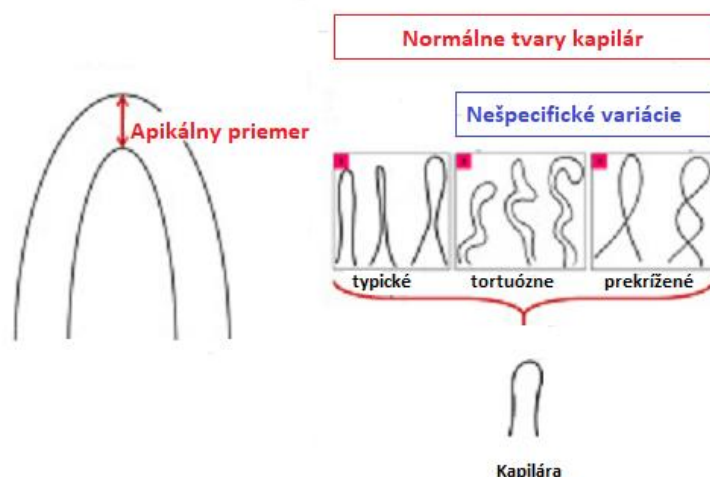
Základné vyšetrenie pacientov s Raynaudovým fenoménom zahŕňa hodnotenie krvného obrazu, sedimentácie krvi (FW), C-reaktívneho proteínu (CRP), ANA a kapilaroskopiu nechtového lôžka (obrázok 53). Pri podozrení na sekundárny Raynaudov fenomén je nevyhnutná spolupráca s reumatológom. Kapilaroskopia nechtového lôžka bola v roku 2013 zahrnutá do kritérií American College of Rheumatology (ACR) a European League Against Rheumatism (EULAR) pre diagnózu systémovej sklerózy. Vyšetrenie umožňuje hodnotiť mikrocirkuláciu prstov rúk, kde kapiláry prebiehajú paralelne s povrchom kože, čo umožňuje detailnú morfológickú analýzu arteriálneho aj venózneho ramienka kapilár.



**Obrázok 53. Kapilaroskopické vyšetrenie.**

K abnormalitám, ktoré sú prítomné pri kapilaroskopickom vyšetrení u pacientov so systémovou sklerózou patria megakapiláry, neoangiogenéza, avaskulárne oblasti a porušenie normálnej kapilárnej architektúry.

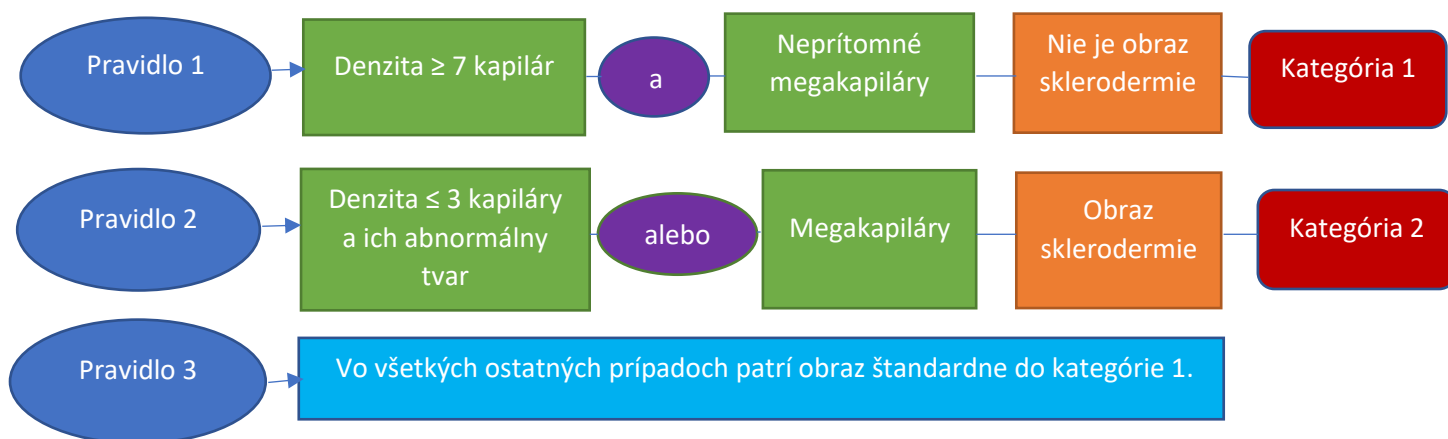
Mierne kapilárne abnormality sa vyskytujú aj u zdravých jedincov. Vzhľadom na variabilitu nešpecifických abnormalít, ktoré môžu byť prítomné aj u zdravej populácie a nejednoznačnosť definície abnormalnej kapilárnej morfológie, sa EULAR Study Group in Microcirculation in Rheumatic Diseases pokúsila o štandardizované hodnotenie kapilárnej morfológie. Kapiláry tvaru vlasovej sponky, prekrížené raz alebo dvakrát, tortuózne (undulujúce aferentné arteriálne a eferentné venózne ramienka bez prekríženia) sa pri konvexnej špičke kapiláry hodnotia ako normálne (obrázok 54). Všetky ostatné tvary sú abnormálne.



Obrázok 54. Normálne tvary kapilár.

Na základe jednoduchých pravidiel bol vytvorený algoritmus pre rozlíšenie obrazu sklerodermie (kožné postihnutie pri systémovej skleróze) od obrazu nešpecifických abnormalít alebo normálneho kapilaroskopického obrazu.

**Pravidlo 1:** Densita kapilár  $\geq 7$  kapilár/1 mm a absencia megakapilár sú určujúce pre kapilaroskopický obraz kategórie 1 – bez obrazu sklerodermie. **Pravidlo 2:** Extrémne znížený počet kapilár ( $\leq 3$  kapiláry/1 mm) s ich abnormálnym tvarom, alebo prítomnosť megakapilár (šírka kapilár  $> 50 \mu\text{m}$ ) sú diagnostické pre kapilaroskopický obraz kategórie 2 – obraz sklerodermie. **Pravidlo 3:** Ak kapilaroskopický obraz nespĺňa pravidlo 1 alebo pravidlo 2, tak je automaticky klasifikovaný ako kapilaroskopický obraz kategórie 1 – bez obrazu sklerodermie. Zrýchlený algoritmus kapilaroskopie, spoľahlivý aj u lekárov s malou úrovňou skúseností s týmto vyšetrením znázorňuje obrázok 55.



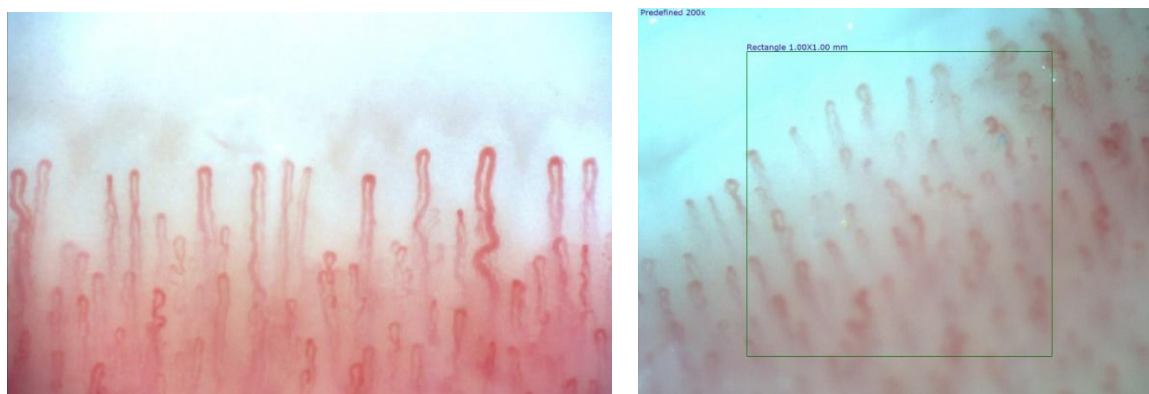
Obrázok 55. Zrýchlený algoritmus pre kapilaroskopické rozlíšenie obrazu sklerodermie.

Tabuľka 17 zobrazuje charakteristiku skorých, aktívnych a neskorých zmien pri sklerodermii. Skoré sklerodermické zmeny sa pri kapilaroskopii nikdy neprezentujú zníženou denzitou kapilár (norma  $\geq 7$  kapilár/1 mm). Naopak, v aktívnej a neskorej sklerodermickej fáze je znížená denzita kapilár ( $< 7$  kapilár/mm). Táto hodnota však nie je absolútna. V aktívnej sklerodermickej fáze je strata kapilár kombinovaná s megakapilármi. V neskorej fáze je strata kapilár kombinovaná s abnormálnym tvarom kapilár a nikdy nie sú prítomné megakapiláry. Príklady rôznych kapilaroskopických nálezov sú znázornené na obrázkoch 56, 57 a 58.

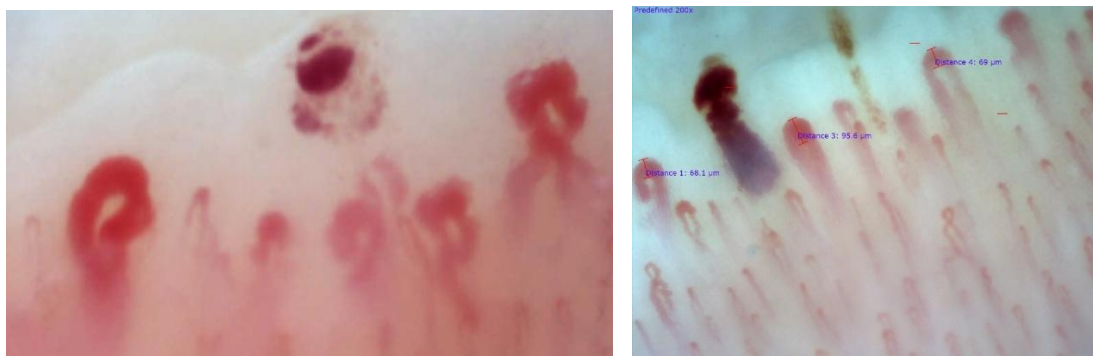
**Tabuľka 17. Charakteristika kapilaroskopických nálezov podľa kategórií a podľa fáz sklerodermie.**

Kapiláry	Kategória 1				Kategória 2		
	Neprítomný obraz sklerodermie				Prítomný obraz sklerodermie – fázy		
	Normálny	Nešpecifické abnormality			Skorá	Aktívna	Neskorá
Denzita (mm)	$\geq 7$	↓			$\geq 7$	4–6	$\leq 3$
Šírka ( $\mu\text{m}$ )	normálna		20–50		$> 50$	$> 50$	–
Abnormálna morfológia	–			+	–	+	+
Mikrohemorágie	–			+	+/-	+/-	–

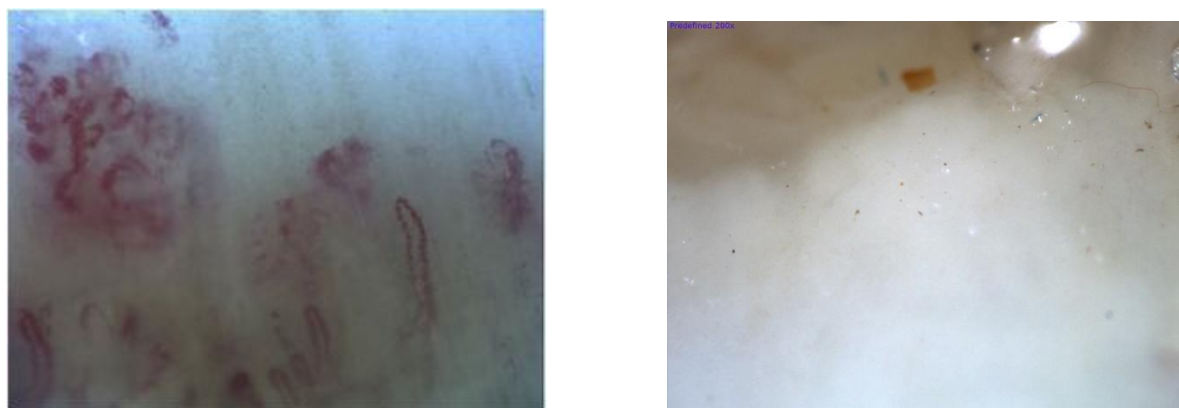
Iné systémové ochorenia spojivového tkaniva nemajú typický kapilaroskopický obraz. Pri týchto ochoreniach môžu byť prítomné nešpecifické kapilárne abnormality (znížený počet kapilár, elongované kapiláry, rozšírené kľučky, prominencia subpapilárneho plexu, mikrohemorágie, abnormálne tvary kapilár), avšak z hľadiska ochorenia nie sú diagnostické.



**Obrázok 56. Normálne kapilaroskopické nálezy.**



**Obrázok 57. Megakapiláry – obraz sklerodermie v skorej a aktívnej fáze.**



**Obrázok 58. Abnormálne kapiláry (ľavý obrázok) reprezentujúce neoangiogenézu a ischemické ložiská až ischemická púšť (pravý obrázok) znázorňujúce obraz sklerodermie v neskej fáze.**

V diferenciálnej diagnóze sa uvažuje aj o akrocyanóze, perniu a paroxýzmálnom digitálnom hematóme.

**Akrocyanóza** je symetrické, nebolestivé a relatívne perzistentné modravé alebo modročervené sfarbenie rúk a nôh, ktoré sa môže rozširovať nad zápästia a členky. Na rozdiel od Raynaudovho fenoménu nie je presne ohraničená, neprebíha v atakoch a nie je spojená s parestéziami,

diskomfortom alebo bolesťou. Zriedkavo môžu byť postihnuté aj iné oblasti tela, ako špička nosa, uši alebo pery. Akrocyanóza vzniká v chladnom prostredí alebo pri emočnom strese, postihnuté oblasti môžu byť mierne opuchnuté a sprevádzané hyperhidrózou. Častejšie sa vyskytuje u žien, osôb s nízkou hmotnosťou a u detí. Fyziologická akrocyanóza sa vyskytuje u 30 % novorodencov a s rastom dieťaťa obvykle ustupuje.

**Pernio** (chillblains) predstavuje zápalové kožné ochorenie vznikajúce u predisponovaných jedincov v dôsledku expozície chladu a vlhkým nemrznúcim podmienkam. Môže byť kombinované s Raynaudovým fenoménom alebo akrocyanózou. Na miestach vystavených chladu a vlhku sa objavujú svrbiace, pálivé a bolestivé červenopurpurové makuly a papuly, niekedy sprevádzané pľuzgiermi, kožnou nekrózou alebo ulceráciami. Najčastejšie sú lokalizované na rukách, nohách, ušiach a tvári.

**Paroxysmálny digitálny hematóm (Achenbachov syndróm, spontánný digitálny hematóm)** vzniká ako náhla bolesť spojená s modravým sfarbením podobným hematómu na prstoch rúk alebo nôh. Nepostihuje špičky prstov a nereaguje na zmeny vonkajšej teploty. Vyskytuje sa najčastejšie u žien v 4–6 dekáde, vzniká spontánne alebo po minimálnej traume. Môže byť sprevádzaný edémom, ktorý bráni pohybu prsta. Vysvetľuje sa spazmom, alebo ruptúrou vény, trvá niekoľko dní a spontánne ustúpi. Liečba nie je potrebná.

### **Liečba Raynaudovho fenoménu**

K všeobecným opatreniam patrí udržiavanie primeranej telesnej teploty rúk, končatín a tepelného jadra. Dôležité je tiež odstránenie spúšťajúcich faktorov, napríklad ukončenie terapie liekmi zhoršujúcimi prejavy Raynaudovho fenoménu, eliminácia expozície vibráciám a nefajčenie. U pacientov s primárnym Raynaudovým fenoménom sa symptómy počas života zvyčajne nezhoršujú a môžu dokonca ustupovať. Farmakoterapia je indikovaná u pacientov nereagujúcich na všeobecné opatrenia, so symptómami výrazne ovplyvňujúcimi sociálny a pracovný život, a predovšetkým u pacientov so sekundárnym Raynaudovým fenoménom pri systémových ochoreniach spojivového tkaniva.

### **Liečba nekomplikovaného Raynaudovho fenoménu (bez digitálnych ulcerácií)**

Liekmi prvej voľby sú blokátory kalciových kanálov (hlavne nifedipín, amlodipín, diltiazem), avšak ich efektivita na ataky Raynaudovho fenoménu napriek širokému používaniu bola posudzovaná v relatívne malom počte štúdií.

Pri sekundárnom Raynaudovom fenoméne u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na blokátory kalciových kanálov sa využívajú inhibítory fosfodiesterázy-5 (PDE-5) (hlavne sildenafil, ale aj tadalafil, vardenafil) a zriedkavejšie inhibítory fosfodiesterázy-3 (cilostazol). Liečba inhibítormi PDE-5 u pacientov so systémovou sklerózou bola spojená so znížením frekvencie, zmiernením priebehu a skrátením atakov Raynaudovho fenoménu, avšak nie sú dôkazy podporujúce ich použitie u pacientov s primárnym Raynaudovým fenoménom. Pre klinicky silne vyjadrený Raynaudov fenomén a pri nedostatočnej odpovedi na perorálnu terapiu môže byť u pacientov so systémovou sklerózou použitý intravenózný iloprost (prípadne alprostadil, epoprostenol). U pacientov s nedostatočnou liečebnou odpoveďou sa môže zväžiť liečba selektívnym inhibítorom spätného vychytávania serotonínu fluoxetínom, ktorej účinnosť na zlepšenie atakov bola demonštrovaná v malej štúdií Coleiro a kol.

K liečbe s otáznou účinnosťou patria inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, antagonisty angiotenzínu II, alfa blokátory a nitráty. Skúša sa lokálne aplikovaný glyceroltrinitrát vo forme gélu, alebo náplastí. Vzhľadom na zvýšenú aktivitu trombocytov u pacientov so systémovou sklerózou niektorí odborníci používajú antiagregačnú terapiu. Liečivá využívané pre liečbu Raynaudovho fenoménu sú znázornené v tabuľke 18.

**Tabuľka 18. Príklady liekov používaných pri liečbe Raynaudovho fenoménu.**

Lieková skupina	Liečivo	Používaná dávka
<b>Blokátory kalciových kanálov</b>	Nifedipín (s pomalým uvoľňovaním)	10–40 mg dvakrát denne
	Amlodipín	5–10 mg raz denne
<b>Inhibítory fosfodiesterázy-5</b>	Sildenafil	Od 25 mg trikrát denne do 50 mg trikrát denne
	Tadalafil	Od 10 mg alternujúcou formou liečby po 20 mg denne
<b>Blokátory receptora pre angiotenzín II</b>	Losartan	25–100 mg raz denne
<b><math>\alpha</math>-blokátory</b>	Prazosín	Od 500 $\mu$ g dvakrát denne po 2 mg dvakrát denne
<b>Selektívny inhibítor spätného vychytávania serotonínu</b>	Fluoxetín	20 mg raz denne

### **Liečba Raynaudovho fenoménu komplikovaného digitálnymi ulceráciami**

Raynaudov fenomén s digitálnymi ulceráciami je najčastejšie pozorovaný u pacientov so systémovou sklerózou. U týchto pacientov National Health Service England clinical commissioning policy odporúča postup v krokoch:

1. Štandardná iniciálna farmakoterapia a režimové opatrenia

2. Pri nedostatočnej efektívite sildenafil 25 mg trikrát denne so zvýšením na 50 mg trikrát denne.
3. Pri nedostatočnej efektívite intravenózne prostanoidy s frekvenciou každých 6–8 týždňov.
4. Kombinovaná liečba intravenóznymi prostanoidmi a sildenafilom.
5. Bosentan.

Kým intravenózne prostanoidy (iloprost, alprostadil, epoprostenol) majú priaznivý účinok na hojenie digitálnych ulcerácií, perorálna liečba treprostnilom a selexipagom hojenie ulcerácií nezlepšovala. Antagonista endotelínového-1 (ET-1) receptora bosentan sa používa pri prevencii rekurentných ulcerácií u pacientov so systémovou sklerózou. Redukuje vznik nových ulcerácií, avšak pravdepodobne neovplyvňuje už vytvorené ulcerácie. Liečba bosentanom je odporúčaná u pacientov s mnohopočetnými digitálnymi ulceráciami napriek liečbe blokátormi kalciových kanálov, inhibítorm PDE-5 alebo prostanoidmi. Efektívita duálneho antagonistu ET-1 receptora macitentanu je predmetom prebiehajúcich štúdií. Nezriedka je potrebná analgetická liečba (prípadne aj s krátkodobo podávanými opiátmi) a pri infekcii antibiotická liečba. Pri suchej nekróze je vhodnejšia autoamputácia, pri infekcii je potrebné odstránenie nekrotického tkaniva a zriedkavo amputácia.

### **Záver**

Priebeh primárneho Raynaudovho fenoménu je zvyčajne benígny, avšak u časti pacientov s iníciaľne predpokladaným primárnym Raynaudovým fenoménom sa môže v priebehu času rozvinúť systémové ochorenie spojivového tkaniva. Sekundárny Raynaudov fenomén, najčastejšie spojený so systémovou sklerózou, môže byť v pokročilých štádiách ochorenia komplikovaný digitálnymi ulceráciami. U všetkých pacientov s Raynaudovým fenoménom sa odporúča vykonať kapilaroskopické vyšetrenie nechtového lôžka a základné laboratórne testy vrátane stanovenia antinukleárných protilátok. Liekmi prvej voľby sú blokátory kalciových kanálov. Pri mikrocirkulačných poruchách a ulceráciách spojených so systémovou sklerózou sú indikované inhibítory fosfodiesterázy-5 a intravenózne prostanoidy. Pacienti s digitálnymi ulceráciami, u ktorých štandardná liečba nie je účinná, by na prevenciu vzniku ďalších ulcerácií mali byť liečení bosentanom.

### **Literatúra**

- Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC, Visona A et al. ESVM guidelines - the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *Vasa*. 2017;46(6):413-423.
- Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(9):1038-43.
- Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(6):580-587.

Herrick AL. Evidence-based management of Raynaud's phenomenon. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(12):317-329.

Choi E, Henkin S. Raynaud's phenomenon and related vasospastic disorders. *Vasc Med.* 2021;26(1):56-70.

Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327-1339.

Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D, Allanore Y et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun.* 2014;48-49:60-5.

NHS. England Clinical Commissioning Policy: Sildenafil and bosentan for the treatment of digital ulceration in systemic sclerosis. 2015, [https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/specialised-services-policies/user\\_uploads/bosntn-sildnfl-syst-sclerosis-pol.pdf](https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/specialised-services-policies/user_uploads/bosntn-sildnfl-syst-sclerosis-pol.pdf)

Rašiová M, Koščo M, Moščovič M, Tormová Z, Bavoľárová M, Farkašová L, Dekanová L. Raynaudov fenomén. *Interná medicína.* 2022; 22 (4), 165-170.

Raynaud M. On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities, 1864. London: The New Sydenham Society; 1888.

Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP et al. EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases and the Scleroderma Clinical Trials Consortium Group on Capillaroscopy. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102458.

Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL, Distler O, Guerra MG, Denton CP et al. EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases. Fast track algorithm: How to differentiate a "scleroderma pattern" from a "non-scleroderma pattern". *Autoimmun Rev.* 2019; 18(11):102394.

Van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*, 65(11), 2737–2747.

## 10. Panvové venózne ochorenie

### Úvod

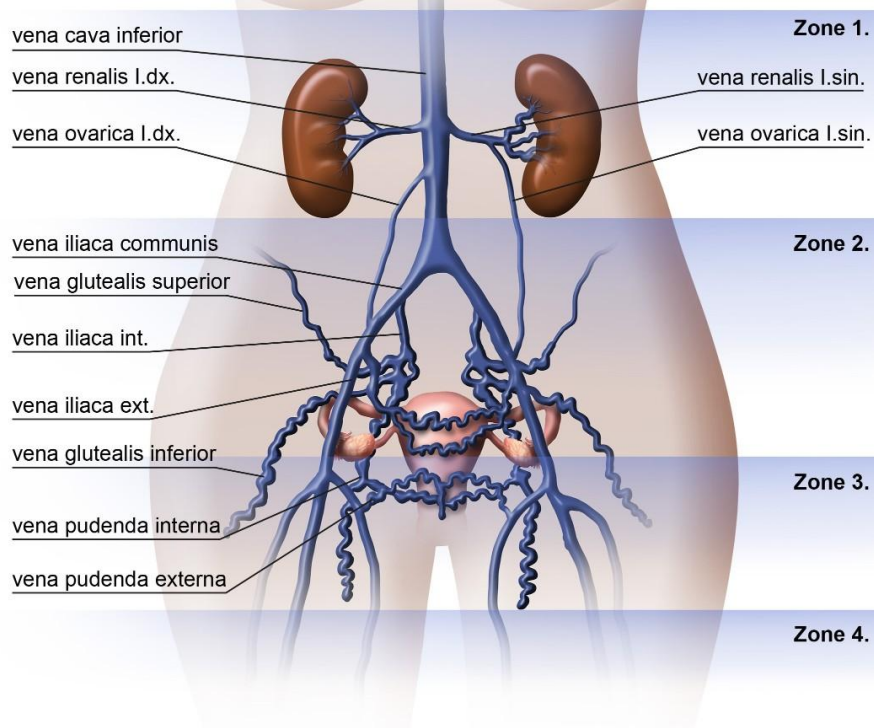
Ochorenie panvových vén je spektrum symptómov a znakov pochádzajúcich z panvových vén (gonadálne vén, vnútorné iliacké vén a ich prítoky a panvové venózne plexy) a z ich drenážnych vén (ľavá obličková vena, iliacké vén a vén výtokových bodov panvy).

Toto spektrum ochorení zahŕňa symptómy vznikajúce z refluxu, najčastejšie z gonadálnych a vnútorných iliackých vén a obštrukcie, zvyčajne ľavej renálnej vény alebo ľavej spoločnej iliackej vény. Panvové venózne ochorenie môže byť spôsobené aj inými príčinami ako napríklad trombóza alebo aplázia dolnej dutej žily, obštrukcia pravých iliackých vén, alebo externá kompresia panvových vén. Hemodynamické následky sú spojené s rôznymi klinickými prejavmi. **Vyskytujú sa bolesti ľavého boku a/alebo abdomenu a hematória (symptómy typické pre nekolateralizovanú kompresiu ľavej obličkovej vény), chronická panvová bolesť (typicky sa vyskytujúca pri primárnom refluxe v ovariálnych a/alebo vnútorných iliackých vénach), venózne klaudikácie (pri obštrukcii iliackých vén alebo dolnej dutej žily) a symptomatické vulvárne a perineálne varixy a varixy dolných končatín v atypickej alebo typickej distribúcii.**

Podobné symptómy môžu u pacientov vzniknúť z rôznych príčin (napr. chronická panvová bolesť môže pochádzať z primárneho refluxu v ľavej ovariálnej véne, kompresie ľavej spoločnej iliackej vény alebo kompresie ľavej obličkovej vény) a jedna anatomická abnormalita môže viesť k rôznym symptómom (napr. kompresia ľavej obličkovej vény môže byť asymptomatická, spojená s bolesťou ľavého boku a/alebo abdomenu a hematóriou, alebo chronickou panvovou bolesťou). To môže viesť k diagnostickým chybám a prispieť k suboptimálnym terapeutickým výsledkom.

Klasifikácia spoločného zastrešujúceho pojmu panvové venózne ochorenie bola navrhnutá medzinárodnou pracovnou skupinou American Vein and Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders. Táto klasifikácia je založená na dominantných symptómoch, lokalizácii varixov a patofyziologickom podklade panvového venózneho ochorenia s prihliadnutím na anatomické zóny abdomenu a panvy (obrázok 59). Anatomické zóny abdomenu a panvy sú usporiadané v zostupnom poradí a zahŕňajú symptómy a varixy spojené s ľavou obličkovou vénou (zóna 1), gonadálnou, vnútornou iliackou vénou a panvovými venóznymi plexami (zóna 2) a extrapelvickými varixami panvového pôvodu

(zóna 3). Tabuľka 19. zobrazuje anatomické zóny zahrnuté v klasifikácii Symptómy-Varixy-Patofyziológia (SVP).



**Obrázok 59. Anatomické zóny abdomenu a panvy vo vzťahu k panvovému venóznemu ochoreniu v klasifikácii Symptómy-Varixy-Patofyziológia (SVP).**

Zóna 1: oblasť ľavej renálnej vény; Zóna 2: gonadálne, vnútorné iliacké vény a panvové venózne plexy; Zóna 3: extrapelvické varixy panvového pôvodu vzniknuté refluxom a cez výtokové body panvy šíriace sa do genitálií, perineálnej oblasti a žíl dolných končatín; Zóna 4: povrchové a hlboké vény dolných končatín (klasifikované CEAP klasifikáciou). int.: interna; ext.: externa.

**Tabuľka 19. Klasifikácia panvového venózneho ochorenia podľa American Vein and Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders.**

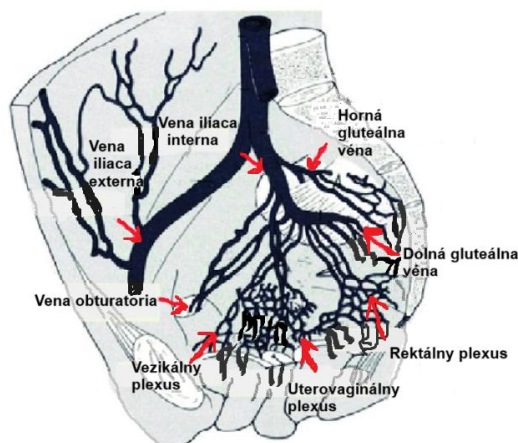
(S) Symptómy	(V) Varixy	(P) Patofyziológia
S0: bez symptómov	V0: neabdominálne, pelvické, alebo extrapelvické varixy pelvického pôvodu	<b>Anatómia:</b> Dolná dutá žila (IVC) Ľavá renálna vena (LRV) Gonadálna vena <sup>1</sup> (GV) Spoločná iliacká vena <sup>1</sup> (CIV) Vonkajšia iliacká vena <sup>1</sup> (EIC) Vnútorňá iliacká vena <sup>1</sup> (IIV) Vény výtokových bodov panvy <sup>2</sup> (PELV)
S1: renálne symptómy venózneho pôvodu	V1: renálne hĺbové varixy	
S2: chronická panvová bolesť venózneho pôvodu	V2: pelvické varixy	
S3: extrapelvické symptómy venózneho pôvodu	V3: extrapelvické varixy pelvického pôvodu	<b>Hemodynamika:</b> Obštrukcia: trombotická/netrombotická (O) Reflux: trombotický/netrombotický (R)
a. lokalizované symptómy asociované s vénami externých genitálií (vulva, skrotum) b. lokalizované symptómy asociované s panvovým pôvodom a vénami dolných končatín c. venózne klaudikácie	a. genitálne varixy (vulvárne varixy a varikokéla) b. varixy DK pelvického pôvodu	<b>Etiológia:</b> Trombotická (T) Netrombotická: reflux, proximálna obštrukcia alebo externá kompresia (NT) Kongenitálna: vaskulárne malformácie (C)

<sup>1</sup>ďalšie rozdelenie na ľavú, pravú, bilaterálnu; <sup>2</sup>zahŕňa inguinálny, obturatórny, pudendálny a/alebo gluteálny bod

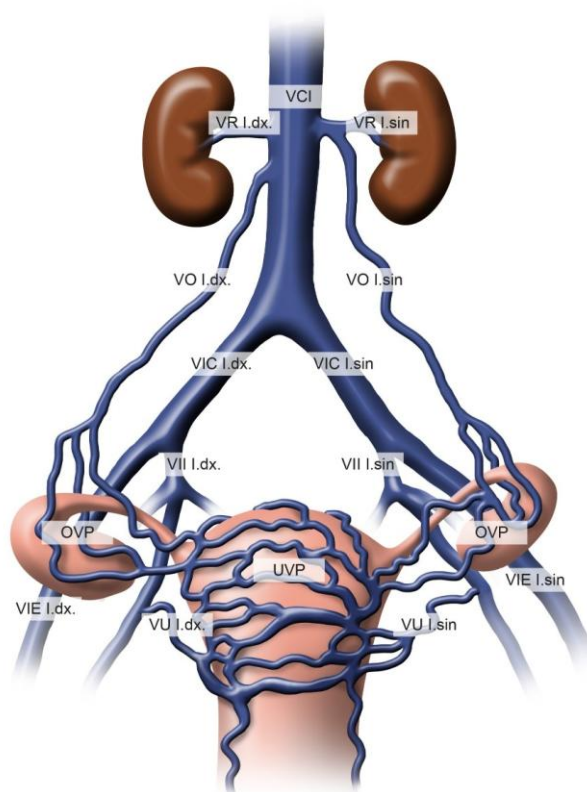
### Anatómia a klinický obraz panvového venózneho ochorenia

Panvový venózný systém je komplexný. Jeho parietálne prítoky sprevádzajú artérie a majú viaceré anatomické varianty. Viscerálne prítoky sú variabilné a tvoria ich avalvulárne venózne plexy, ktoré sú čiastočne drénované do avalvulárnych vnútorných iliackých vén a čiastočne do gonadálnych vén. Venózne plexy sú navzájom prepojené (čo vysvetľuje variabilitu klinických prejavov) a patrí k nim rektálny plexus (drénovaný aj do portálnej vény), vezikálny plexus, prostatický plexus u mužov a uterinný a vaginálny plexus u žien, často označovaný ako uterovaginálny plexus. Väčšina pacientov s panvovou venóznou hypertenziou, bez ohľadu na jej pôvod, je asymptomatická alebo má len mierne panvové symptómy. Asymptomatické panvové varikózne plexy boli pri CT alebo MR-angiografii zaznamenané u 38–47 % pacientov. Anatomické varianty, ako kompresia ľavej spoločnej iliackej vény pravou spoločnou iliackou artériou (May-Thurnerov syndróm), alebo kompresia ľavej renálnej vény (nutcracker fenomén), sa vyskytujú často aj u asymptomatických jedincov, preto je dôležité interpretovať nález v kontexte klinických symptómov pacienta.

Anatómia panvových a ovariálnych vén je schematicky znázornená na obrázku 60 a 61, najčastejšie príčiny panvového venózneho ochorenia na obrázku 62.

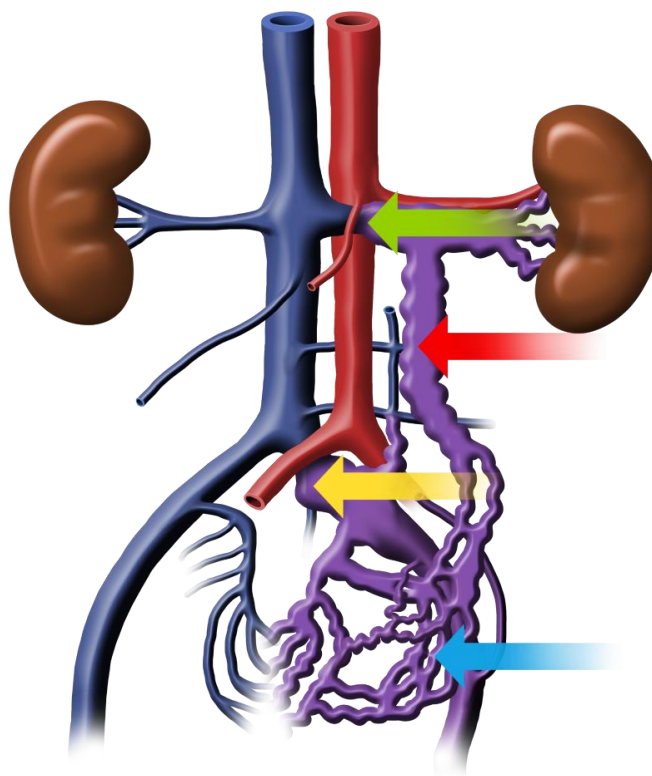


**Obrázok 60. Panvová, ovariálna venózna anatómia a panvové venózne plexy.**



**Obrázok 61. Panvová, ovariálna venózna anatómia a panvové venózne plexy.**

Uterinný venózny plexus (UVP) je drénovaný pravou (VU I.dx.) a ľavou uterinnou vénou (VU I.sin.) do vnútorných iliackých vén (VII) ktoré majú anastomózy s vonkajšími iliackými vénami (VIE) a venózny tok smeruje do spoločných iliackých vén (VIC). UVP v hornej časti tvorí anastomózy s ovariálnym venóznym plexom (OVP) ktorý je drénovaný do ovariálnych vén (VO). VO sú tvorené spojením dvoch alebo troch prítokov, ktoré sa stretávajú na úrovni štvrtého bedrového stavca. VO I.sin. takmer vždy ústi do ľavej renálnej veny (VR I.sin.), zatiaľ čo pravá ovariálna vena (VO I.dx.) ústi do dolnej dutej žily (VCI), hoci v 10 % prípadov do VR I.dx. Venózny tok z rektálneho a vezikulárneho plexu je drénovaný do vnútornej iliackej veny.



**Obrázok 62. Najčastejšie príčiny panvového venózneho ochorenia.**

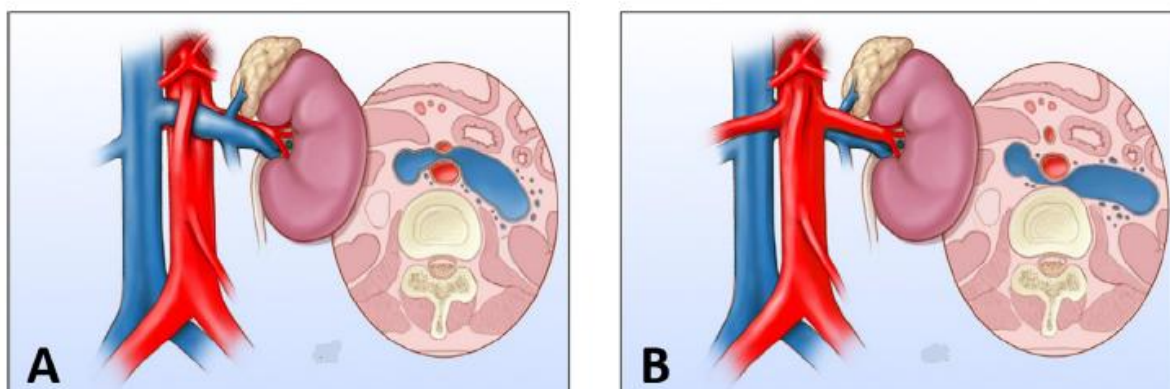
Zelená šípka: kompresia ľavej renálnej vény medzi arteria mesenterica superior a aortou (nutcracker fenomén/fenomén luskáčika); Červená šípka: retrográdny tok v ľavej ovariálnej véne; Žltá šípka: kompresia ľavej spoločnej iliackej vény pravou spoločnou iliackou artériou (May-Thurnerov syndróm); Modrá šípka: retrográdny tok v panvových venózných plexoch.

Podľa dominantnej klinickej prezentácie sa panvové venózne ochorenie sa môže rozdeliť do štyroch hlavných typov prezentácií.

#### **Panvové venózne ochorenie spojené s kompresiou ľavej renálnej vény**

K obštrukcii ľavej renálnej vény medzi aortou a arteria mesenterica superior (AMS) dochádza pri ostróm odstupe AMS z aorty, ktorého dôsledkom je malý priestor medzi aortou a AMS komprimujúci ľavú renálnu venu. Ďalšími príčinami sú strata retroperitoneálneho tukového tkaniva pri výraznom úbytku hmotnosti, menej často útlakom pri lymfadenopatii, malignite, tehotenstve, vážnej lordóze a ptóze obličky. Ak kompresia nie je kolateralizovaná, môžu sa vyskytnúť symptómy súvisiace s renálnou venóznou hypertenziou (mikro- alebo makrohematúria pri ruptúre peripelvických a periureterálnych varixov a/alebo bolesť abdomenu prípadne ľavého boku). Kolateralizácia obštrukcie ľavej renálnej vény cez perirenálne kolaterály, lumbárny plexus, ľavú gonadálnu venu môže spôsobiť dilatáciu

panvových venózných plexov s klinickým obrazom panvovej bolesti a u mužov varikokély. Príčina ortostatickej proteinúrie nie je presne vysvetlená, predpokladá sa poškodenie nefrónu venóznou hypertenziou. Pacienti môžu byť asymptomatickí (nutcracker fenomén, alebo luskáčikový fenomén). Pri prítomnosti symptómov ide o nutcracker syndróm (luskáčikový syndróm). Menej častá zadná kompresia (zadný luskáčikový syndróm/fenomén) vzniká kompresiou ľavej renálnej vény medzi aortou a telom stavca. Kompresia ľavej renálnej vény je znázornená na obrázku 63.

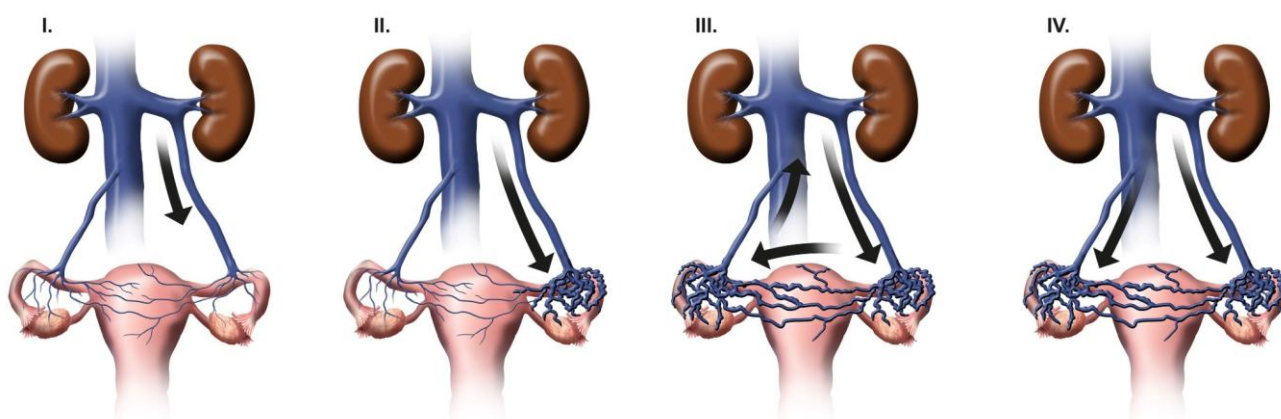


**Obrázok 63. A. Kompresia ľavej renálnej vény medzi aortou a arteria mesenterica superior. B. Zadná kompresia ľavej renálnej vény medzi aortou a chrbticou.**

### **Panvové venózne ochorenie spojené s chronickou panvovou bolesťou venózneho pôvodu**

Chronická panvová bolesť je podľa American College of Gynecology and Obstetrics necyklická bolesť trvajúca najmenej šesť mesiacov, lokalizovaná v panve, prednej brušnej stene, v oblasti umbiliku, alebo znemožňujúca bolesť v lumbosakrálnej oblasti vyžadujúca lekársku pomoc. Chronická panvová bolesť, pocit tupej ťažoby alebo plnosti je rôznej intenzity a zvyčajne je lokalizovaný asymetricky. Bolesť sa zhoršuje počas menštruácie, dlhodobého státia, tehotenstva a na konci dňa. Vymiznutie postkoitálnej bolesti zvyčajne vyžarujúcej do konečníka môže trvať niekoľko hodín. Môže byť prítomná dysmenorea, urologické problémy (dráždivosť močového mechúra, dyzúria, polakizúria), rektálny diskomfort a citlivosť vaječníkov. Nešpecifické pridružené symptómy zahŕňajú bolesť hlavy, chrbta, nafukovanie, nevoľnosť a kŕče v bruchu. Symptómy sú často sprevádzané depresiou alebo úzkosťou. Výskyt chronickej panvovej bolesti stúpa s počtom tehotenstiev a po menopauze sa príznaky zmierňujú alebo dokonca vymiznú. Najčastejšou príčinou chronickej panvovej bolesti u žien je reflux a inkompetencia ovariálnej vény šíriaca sa do panvových venózných plexov. Predisponujúcimi faktormi sú varixy, retroverzia maternice, viacpočetné tehotenstvá a rodinná anamnéza

varikózných vén. Častejší reflux v ľavej ovariálnej véne sa vysvetľuje jej väčšou dĺžkou a vtokom do ľavej renálnej vény v pravom uhle v porovnaní s pravou ovariálnou vénou, ktorá je kratšia a ústi do vena cava inferior pod šikmým uhlom. Riziko refluxu zvyšuje primárna valvulárna insuficiencia. Neprítomné chlopne boli dokumentované u 13–15 % žien v hornej časti ľavej ovariálnej vény a u 6 % žien v hornej časti pravej ovariálnej vény. Stupne rozšírenia retrográdneho toku pochádzajúceho z ľavej ovariálnej vény do panvových žíl sú znázornené na obrázku 64. Ženské pohlavné hormóny a tehotenstvo zvyšujú riziko chronickej panvovej bolesti. Estrogény vedú k dilatácii ovariálnych vén a bol dokumentovaný negatívny vplyv progesterónu na žilové chlopne. Počas menštruačného cyklu sú ovariálne vény exponované výrazne vyššej koncentrácii estrogénov v porovnaní s koncentráciou estrogénov v periférnej krvi. Vyššie riziko chronickej panvovej bolesti u viacrodičiek je vysvetľované zväčšenou kapacitou panvových vén v tehotenstve, ich dilatáciou a inkompetenciou ktorú zhoršuje obštrukcia drenáže panvových žíl tlakom maternice.



**Obrázok 64. Stupne rozšírenia retrográdneho toku pochádzajúceho z vena ovarica l.sin.**

I. Retrográdny tok vo VO l.sin. nezasahuje do parauterinných vén; II. Retrográdny tok vo VO l.sin. zasahuje do ipsilaterálnych parauterinných vén; III. Retrográdny tok vo VO l.sin.s prechodom cez stredovú oblasť do pravých parauterinných vén; IV. Reflux z VO l.sin. a súčasne reflux z VO l.dx.

### **Panvové venózne ochorenie spojené s proximálnou vénovou obštrukciou**

Pri závažnej obštrukcii ľavej spoločnej iliackej vény tlakom pravej spoločnej iliackej artérie dochádza k refluxu až retrográdnemu toku v ipsilaterálnej vnútornej iliackej véne s drenážou venóznej krvi do panvových venózných plexov a kontralaterálnych iliackých vén. Existujú aj varianty kompresie pravej spoločnej iliackej vény alebo dolnej dutej žily (pri vysokej bifurkácii aorty). Klinickým obrazom iliokaválnej obštrukcie sú venózne klaudikácie, ktoré sa zmiernia

v pokoji alebo eleváciou postihnutej končatiny. Môže byť prítomný opuch dolnej končatiny (častejšie ľavej), varikózne vény a hypertenzia vo venózných plexoch panvy s chronickou panvovou bolesťou.

### **Panvové venózne ochorenie spojené s extrapelvickými varixami pelvického pôvodu**

Panvová venózna hypertenzia šírením cez panvové výtokové body môže byť príčinou vulvárnych a perineálnych varixov, atypických varixov dolných končatín, hlavne v gluteálnej a posteromediálnej oblasti stehna, ale aj typických safenózných varixov. Asi jedna tretina žien s ochorením panvových žíl má vulvárne varixy a až 90 % žien môže mať varixy dolných končatín v typickej alebo atypickej lokalizácii. Franceschi a kol. opísali šesť panvových výtokových bodov zahŕňajúcich perineálny bod: reflux cez pudendálnu вену; obturátorový bod: reflux cez obturátorovú вену; horný gluteálny bod: reflux cez hornú gluteálnu вену; dolný gluteálny bod: reflux cez dolnú gluteálnu вену; inguinálny bod: reflux cez vény okrúhleho väzu maternice, a klitoriálny bod: reflux z dorzálnej vény klitorisu.

Vulvárne varikozity vznikajú šírením refluxu z pudendálnych vén, kým perineálne, gluteálne a zadné stehenné varixy sú väčšinou spôsobené refluxom z vnútornej iliackej vény. Existuje silná súvislosť medzi hemoroidmi a refluxom vo vnútornej iliackej véne.

### **Diagnóza panvového venózneho ochorenia**

Rádiologické nálezy sa u symptomatických a asymptomatických pacientov prekrývajú, preto je dôležitá korelácia diagnostických nálezov s klinickými znakmi. Aktuálne neexistuje jednoznačná zhoda v diagnostických kritériách pre podjednotky panvového venózneho ochorenia. Diagnóza je limitovaná náročným ultrasonografickým vyšetrením (DUS), jeho nedostatočnou senzitivitou, chýbaním adekvátnej provokačnej metódy, nemožnosťou zobrazenia chlopní a chýbaním štandardizovanej metodiky na zobrazenie pelvického refluxu. Pred určením panvového venózneho ochorenia ako príčiny ťažkostí pacienta je potrebné vylúčiť všetky alternatívne patológie.

### **Diagnóza panvového venózneho ochorenia vznikajúceho v zóna 1- renálna oblasť**

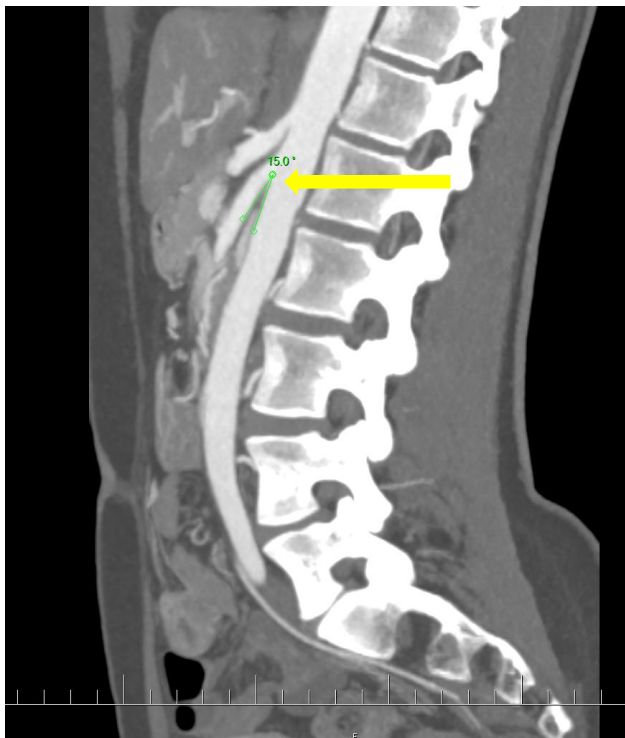
Možnosti potvrdenia diagnózy kompresie ľavej renálnej vény v aortomezenterickom uhle sú znázornené v tabuľke 20. Pri DUS sa určuje pomer vrcholovej systolickej rýchlosti v ľavej renálnej véne v aortomezenterickom uhle k vrcholovej systolickej rýchlosti v ľavej renálnej véne v obličkovom híle. Z CT-venografického alebo MR-venografického vyšetrenia sa určí uhol medzi aortou a AMS (normálne hodnoty sú 45–90°). Keďže absolútne priemery ľavej

renálnej vény sú rôzne, používa sa pomer priemeru ľavej renálnej vény v hile k jej priemeru v aortomezenterickom segmente. Zlatým štandardom je retrográdna venografia s/bez intravaskulárnej ultrasonografie (IVUS) s vyšetrením tlakového gradientu medzi ľavou renálnou vénou a dolnou dutou žilou (norma < 1 mmHg). Je potrebné poznamenať, že aj asymptomatickí pacienti môžu mať renokaválne tlakové gradienty  $\geq 3$  mmHg a symptomatickí pacienti môžu mať po vytvorení kolaterálneho obehu tlakový gradient < 3 mmHg. Diagnózu kompresie ľavej renálnej vény v aortomezenterickom uhle podporuje izolovaná hematuria z ľavého ureterálneho ústia diagnostikovaná pri cystoskopii. **Vyšetrenia by mali byť realizované v polohe na ľavom boku, pretože vyšetrenia v ležiacej polohe na chrbte môžu viesť k falošne pozitívnym výsledkom.** Pacienti vyšetrení IVUS mali v ležiacej polohe na chrbte 55 % stenózu ľavej renálnej vény, ktorá pri vyšetrení v polohe na ľavom boku nebola potvrdená. Je potrebná dostatočná hydratácia pacienta, pretože dehydratácia nadhodnocuje stupeň kompresie. CT-venografické nálezy a DUS nálezy pri kompresii ľavej renálnej vény sú znázornené na obrázkoch 65–69.

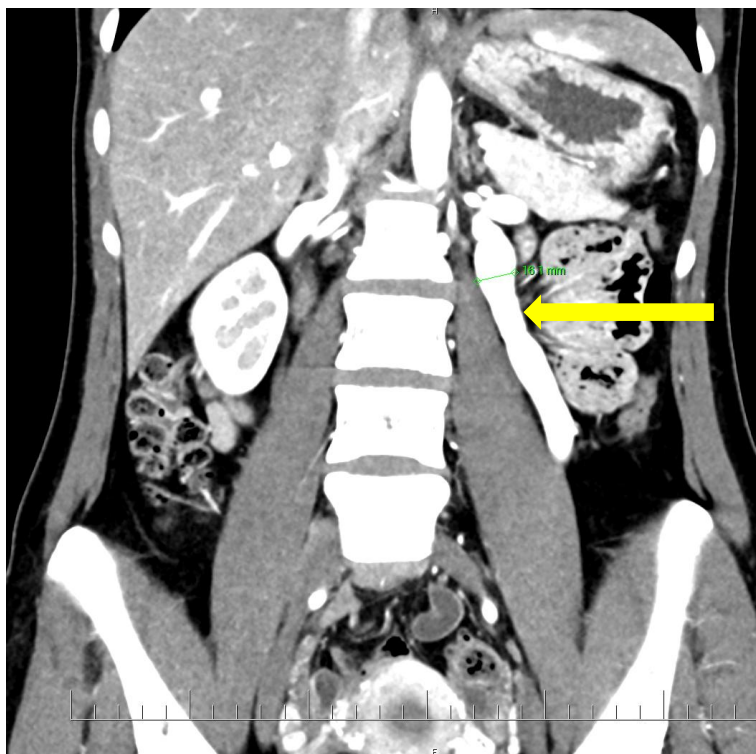
**Tabuľka 20. Nálezy podporujúce kompresiu ľavej renálnej vény v aortomezenterickom uhle.**

Modalita	Nález
Ultrasonografia	Pomer PSV v aortomezenterickom uhle k PSV v oblasti obličkového hílu > 4-5 (Pomer je vyšší pri vyšetrovaní v stojí).
CT-angiografia MR-angiografia	Priemer renálnej vény v hile obličky ku priemeru v aortomezenterickej oblasti $\geq 4,9$ . Znak zobáka na axiálnych snímkach (náhle zúženie až prerušenie LRV v oblasti AMS). Uhol zobáka ľavej renálnej vény (rozšírenie za zúžením v aortomezenterickom uhle) > 32°. Aortomezenterický uhol < 35°, podľa niektorých názorov < 41°. Dorzolaterálna torzia ľavej obličky. Znaky panvovej kongescie a dilatácia ľavej gonadálnej vény.
Katétrová venografia a IVUS	Renokaválny gradient > 3 mmHg. Renokaválny gradient > 1 a $\leq 3$ mmHg pri vytvorených kolaterálnych vénach.

AMS: arteria mesenterica superior; IVUS: intravaskulárna ultrasonografia; LRV: ľavá renálna vena; PSV: vrcholová systolická rýchlosť.



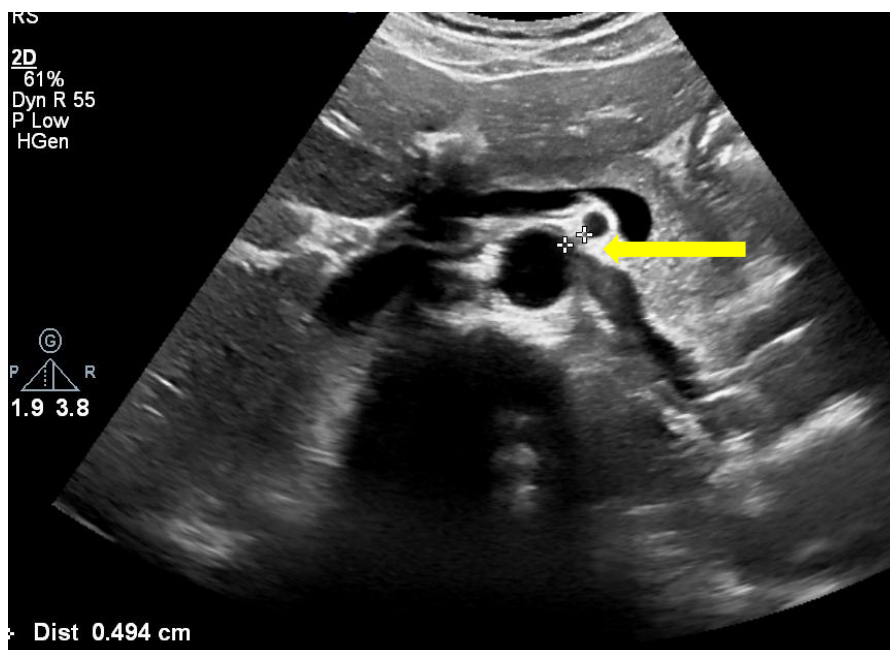
Obrázok 65. Nálezy pri CT-angiografickom vyšetrení kompresie ľavej renálnej vény. Aortomezenterický uhol =15°



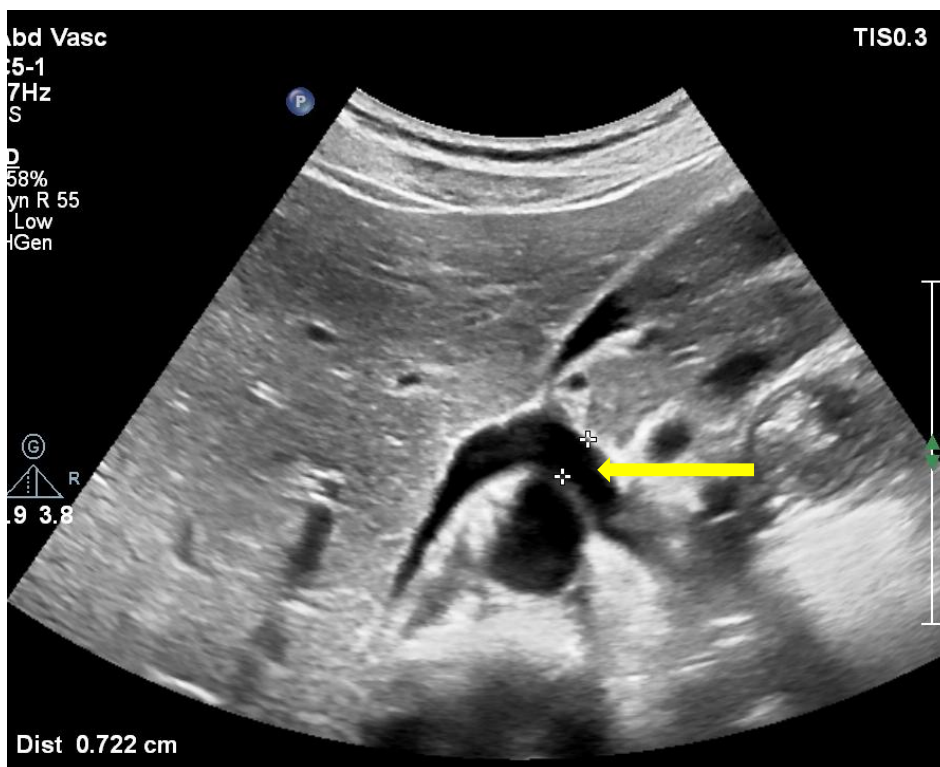
Obrázok 66. Nálezy pri CT-venografickom vyšetrení kompresie ľavej renálnej vény. Dilatovaná ľavá ovariálna vena ( 16,1 mm) predstavujúca kolaterálnu venóznou cestu.



Obrázok 67. Nálezy pri CT-venografickom vyšetrení kompresie ľavej renálnej vény. Znak zobáka ľavej renálnej vény.



Obrázok 68. Nálezy pri ultrasonografickom vyšetrení suspektnej kompresie ľavej renálnej vény pri vyšetrení na chrbte (znak zobáka ľavej renálnej vény).



**Obrázok 69. Nálezy pri ultrasonografickom vyšetrení suspektnej kompresie ľavej renálnej vény, ktorá pri vyšetrení na ľavom boku nebola potvrdená.**

#### **Diagnóza panvového venózneho ochorenia vznikajúceho v zóne 2 - gonadálne vény, vnútorné iliacké vény a panvové venózne plexy**

Nálezy podporujúce diagnózu panvového venózneho ochorenia vznikajúceho v zóne 2 sú uvedené v tabuľke 21. Klinické vyšetrenie potvrdzuje paracervikálnu, retrocervikálnu, uterinnú a ovariálnu citlivosť. Prvým krokom je DUS (transvaginálna, transabdominálna). Transvaginálna ultrasonografia poskytuje lepšiu vizualizáciu panvového venózneho plexu. Jej výhodou je, že nie je ovplyvnená obezitou a plynatosťou pacientky. Ovariálna vena s priemerom 6 mm a viac bola pri vyšetrení transabdominálnou ultrasonografiou spojená s 96 % pozitívnou prediktívnou hodnotou prítomnosti panvových varixov. **Reflux v panvových a ovariálnych vénach počas Valsalvovho manévra je vyšetrovaný v reverznej Trendelenburgovej polohe a v stoji.**

Senzitivita MR-venografie, preferovanej kvôli absencii ionizujúceho žiarenia, je vyššia v porovnaní s DUS, ale nižšia v porovnaní s katérovou venografiou. CT-venografia nie je primárnou zobrazovacou metódou u žien s reprodukčným potenciálom, ale môže vylúčiť inú panvovú patológiu a kompresívne syndrómy (vrátane syndrómu kompresie ľavej renálnej vény a kompresie ľavej spoločnej iliackej vény. **Pri vyšetrení panvových venózných plexov**

**použitím CT-venografie a MR-venografie v polohe na chrbte môžu byť výsledky podhodnotené, preto tieto vyšetrenia by mali byť realizované v reverznej Trendelenburgovej polohe.**

Zlatým diagnostickým štandardom je katérová venografia (selektívna ovariálna a iliacká venografia) počas Valsalvovho manévra a v reverznej Trendelenburgovej polohe. Je realizovaná pri silnej klinickej anamnéze, nepresvedčivých výsledkov neinvazívnych vyšetrení a pred endovaskulárnou liečbou. Beardove kritériá zahŕňajú maximálny priemer ovariálnej vény (normálny priemer < 5 mm, mierne rozšírené = 5–8 mm, veľmi rozšírené > 8 mm; čas do vymiznutia kontrastu (0, 20 a 40 sekúnd) a stupeň dilatácie a torzuoizity vén (normálny: vény majú malý priemer a sú rovné, stredný: vény sú kľukaté, závažný: vény sú veľmi kľukaté a široké). Každé kritérium je hodnotené od 1 do 3 bodov. Konečné skóre viac ako 5 bodov je považované za splnenie diagnostických kritérií panvového venózneho ochorenia s 91 % senzitivitou a 89 % špecificitou.

**Pri podozrení na kompresiu ľavej spoločnej iliackej vény pravou spoločnou iliackou artériou by pacient mal byť vyšetrený v polosediacej 45° polohe, pri ktorej dôjde k poklesu gravitačného tlaku v ľavej spoločnej iliackej véne a objaveniu sa venózneho toku (pri kompresii sa tok neobjaví). Podozrenie vzniká pri pomere vrcholovej systolickej rýchlosti v mieste stenózy a pred stenózou > 2,5 a pri chýbaní fázického venózneho toku pod stenózou. Z ďalších vyšetrení sa využíva CT-venografia, MR-venografia, IVUS a katérová venografia so stanovením tlakového gradientu medzi pravou a ľavou vonkajšou iliackou vénou (hemodynamicky signifikantný je pokojový tlakový gradient > 2 mmHg). Aj tu je **pred vyšetrením potrebná dostatočná hydratácia.****

Diferenciálna diagnostika panvových bolestí zahŕňa ochorenia močových ciest, tráviaceho traktu, ochorenia pohybového aparátu, poruchy neurologického pôvodu, gynekologické problémy a poruchy duševného zdravia.

**Tabuľka 21. Nálezy podporujúce diagnózu panvového venózneho ochorenia vznikajúceho v zóne 2.**

<b>Modalita</b>	<b>Nález</b>
<b>Ultrasonografia</b>	Ovariálna vena > 6 mm. Priemer kľukatých panvových vén > 5 mm. Pomalý tok krvi ≤ 3 cm/s alebo obrátený reverzný tok. Dilatované tortuózne vény v myometriu komunikujúce s bilaterálnymi panvovými varikóznymi vénami.
<b>CT-venografia</b> <b>MR-venografia</b>	Aspoň 4 ipsilaterálne kľukaté parauterinné vény rôzneho priemeru, aspoň jedna s priemerom > 4 mm alebo priemerom ovariálnej vény > 8 mm.
<b>Katétrová venografia</b>	Priemer ovariálnej vény > 6 mm s preukázaným refluxom. Retencia kontrastu v panvových vénach > 20 sekúnd. Prekrvenie panvového venózneho plexu a/alebo opacifikácia ipsilaterálnej (alebo kontralaterálnej) vnútornej iliackej vény. Kontrastná náplň vo vulvovaginálnych a stehenných varixoch.

### **Diagnóza pri perineálnych a vulvárnych varixoch panvového pôvodu a pri varixoch dolných končatín panvového pôvodu**

Ultrasonograficky by pri vulvárnych a perineálnych varixoch mali byť vyšetrené panvové výtokové body a varixy dolných končatín. Ďalšia diagnostika smeruje k určeniu pôvodu varixov (obštrukcia dolnej dutej žily, kompresia ľavej spoločnej iliackej vény, kompresia ľavej renálnej vény, inkompetencia a reflux ľavej gonadálnej vény atď).

### **Liečba panvového venózneho ochorenia**

#### **Liečba kompresie ľavej renálnej vény a kompresie ľavej spoločnej iliackej vény**

**Liečba kompresie ľavej renálnej vény v aortomezenterickom uhle** závisí od veku pacienta, príčiny kompresie a symptómov pacienta. U pacientov mladších ako 18 rokov, pri miernej hematúrii a u pacientov s miernymi a tolerovateľnými symptómami je odporúčaná konzervatívna liečba. U detí pri raste spojenom s hmotnostným prírastkom môžu symptómy vymiznúť, čo sa vysvetľuje nárastom tukového tkaniva medzi aortou a AMS a parciálnou kolateralizáciou venózneho toku. U pacientov s nízkou hmotnosťou môže pomôcť zvýšenie hmotnosti. Invazívna liečba je zvažovaná u pacientov so závažnou hematúriou, anémiou a silnou panvovou bolesťou (u pacientov < 18 rokov trvajúcou > 24 mesiacov; u dospelých trvajúcou > 6 mesiacov). Pri chirurgickej liečbe sa najčastejšie realizuje transpozícia ľavej renálnej vény s jej reimplantáciou distálnejšie do dolnej dutej žily (s alebo bez použitia vena saphena magna pri plastike). Pri zadnom syndróme luskáčika je realizovaná anteriórna transpozícia ľavej renálnej vény.

Indikácia stentingu ľavej renálnej vény je kontroverzná. Je pravdepodobné, že riziko migrácie stentu prevyšuje výhody perkutánnej procedúry a nie sú známe dlhodobé výsledky tejto terapie. Embolizácia ľavej ovariálnej vény je v tomto prípade nevhodná (ľavá ovariálna vena predstavuje kolaterálnu cestu venózneho drenáže a symptómy renálnej venózneho hypertenzie sa po embolizácii môžu zhoršiť).

**Liečba kompresie ľavej spoločnej iliackej vény pravou spoločnou iliackou artériou (May-Thurnerov syndróm)** závisí od závažnosti symptómov a znakov. Pri miernych symptómoch sa odporúča konzervatívna terapia a kompresívna liečba, pri stredných a vážnych symptómoch, znakoch chronickej venózneho insuficiencie (CEAP C4–6) v prípade netrombotickej kompresie možno zvážiť angioplastiku a stenting ľavej spoločnej iliackej vény. Štúdia Lakhanpala a kol. dokumentovala po stentingu spoločnej iliackej vény zlepšenie symptómov u 56 % žien. V inej štúdii zlepšenie symptómov po endovaskulárnej liečbe bolo prítomné u 68–100 % žien, ale 6–32 % žien nezaznamenalo zlepšenie ťažkostí.

**Liečba panvového venózneho ochorenia vznikajúceho z refluxu v gonadálnych vénach, vnútorných iliackých vénach a v pelvických venózných plexoch**

Dobrá klinická efekt pri panvovom venóznom ochorení bol dokumentovaný pri liečbe mikronizovanou purifikovanou flavonoidnou frakciou (MPFF), ktorá má na žilovú stenu ochranný a tonizujúci účinok. Dávky MPFF 1000 mg denne znižovali závažnosť panvových symptómov a dávka 1000 mg dvakrát denne bola spojená s rýchlejšim ústupom symptómov.

Akceptovanou liečbou sú analgetiká, vrátane krátkodobej alebo intermitentnej liečby nesteroidnými antiflogistikami, avšak efekt tejto liečby je krátkodobý. Bol opísaný priaznivý účinok gabapentínu a amitriptylínu. Medoxyprogesterón a analóg gonadotropín uvoľňujúceho hormónu goserelín môžu poskytnúť krátkodobú úľavu, hoci zlepšenie symptómov často nie je trvalé. Pre nežiaduce vedľajšie účinky sa dlhodobá hormonálna liečba neodporúča.

V prípade zlyhania farmakoterapie u pacientov s chronickou závažnou panvovou bolesťou v dôsledku refluxu v gonadálnych vénach, vnútorných iliackých vénach a ich prítokoch je možná endovaskulárna oklúzia inkompetentných ovariálnych vén, vnútorných iliackých vén a ich prítokov. Podľa Spoločnosti pre vaskulárnu chirurgiu a Amerického venózneho fóra je embolizácia v tomto prípade odporúčaná na úrovni 2 B dôkazov. Odporúčanie je založené skôr na empirických údajoch než na dôkazoch z klinických štúdií. Pri embolizácii sa používajú coils, zátky, tekuté lepidlá a skleroterapeutické činidlá. Hoci neexistujú žiadne údaje podporujúce nadradenosť jednej metodiky pred druhou, najčastejšie sa používajú coils s alebo bez tekutých

sklerotizujúcich látok. Embolizovaná je celá dĺžka ovariálnej vény. Prebiehajú diskusie o tom, či sa má vykonať uni- alebo bilaterálna embolizácia ovariálnej vény. Je potrebné zdôrazniť, že publikované údaje sú limitované heterogenitou štúdií a rôzne dlhým sledovaním pacientok.

Embolizácia inkompetentných prítokov alebo častí vnútorných iliackých vén môže byť vykonaná spolu s embolizáciou ovariálnej vény alebo v nasledujúcom odloženom zákroku. Komplikácie embolizácie panvových vén boli dokumentované u 3,4–4,4 % pacientok. Zahŕňajú migráciu coilu (do pravej komory, pľúcneho obehu), perforáciu žily, lokálnu flebitídu, hlbokú žilovú trombózu a kontrastné reakcie. Výskyt komplikácií stúpa na 14,8 %, ak sa za komplikáciu považuje prechodný postembolizačný abdominálny diskomfort (bolesť v oblasti panvy, dolnej časti chrbta, horúčka). Migrácia coilov je častejšia pri embolizácii vnútorných iliackých vén a ich prítokov, preto niektorí autori pri ich ošetrovaní preferujú skleroterapiu. Chirurgická liečba (retroperitoneálna alebo laparoskopická ligácia/resekcia ovariálnej vény, hysterektómia s ovarektómiou) sa neodporúča.

### **Liečba perineálnych varixov a varixov dolných končatín panvového pôvodu**

Pri liečbe atypických varixov v oblasti perinea, vulvy a zadnej strany stehna sa používa priama perkutánná skleroterapia. Coiling vén v tejto oblasti je spojený s diskomfortom. U pacientov s varixami dolných končatín panvového pôvodu bez symptómov panvového venózneho ochorenia sa ako iniciálna terapia odporúča ošetrovanie varixov dolných končatín minimálne invazívnou procedúrou alebo ligácia únikových bodov panvy bez ošetrovania panvových vén. Pri varixoch dolných končatín sa odporúča kompresívna terapia.

### **Záver**

Panvové venózne ochorenie predstavuje súbor symptómov a klinických znakov vznikajúcich na podklade venózneho hypertenzie a dilatácie žíl v panvových venózných plexoch. Etiopatogenéza tohto ochorenia zahŕňa viacero klinických podjednotiek. Presná identifikácia príčiny, stanovenie diagnózy a výber optimálnej liečby sú naďalej spojené s viacerými otáznikmi. Chýbajú jednoznačné diagnostické kritériá a často neexistuje korelácia medzi nálezmi na zobrazovacích vyšetreniach a klinickými ťažkosťami pacienta. Kľúčové je vylúčiť iné príčiny ťažkostí pacientov, selektovať pacientov, ktorí budú z intervencie pravdepodobne profitovať a zvoliť terapeutický postup v súlade s medicínou založenou na dôkazoch.

### Literatúra

- Antignani PL, Lazarashvili Z, Monedero JL, Ezpeleta SZ, Whiteley MS, Khilnani NM, Meissner MH, et al. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document. *Int Angiol.* 2019;38(4):265-283.
- Arnoldussen CW, de Wolf MA, Wittens CH. Diagnostic imaging of pelvic congestive syndrome. *Phlebology.* 2015;30(1 Suppl):67-72.
- Bařabuszek K, Toborek M, Pietura R. Comprehensive overview of the venous disorder known as pelvic congestion syndrome. *Ann Med.* 2022;54(1):22-36.
- Basile A, Failla G, Gozzo C. Pelvic Congestion Syndrome. *Semin Ultrasound CT MR.* 2021;42(1):3-12.
- Beard RW, Highman JH, Pearce S, Reginald PW. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *Lancet.* 1984;2(8409):946-9.
- Bendek B, Afuape N, Banks E, Desai NA. Comprehensive review of pelvic congestion syndrome: causes, symptoms, treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020;32(4):237-242.
- De Gregorio MA, Guirola JA, Alvarez-Arranz E, et al. Pelvic venous disorders in women due to pelvic varices: treatment by embolization: experience in 520 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2020;31(10):1560–1569.
- De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, Giannoukas A, Gohel M, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184-267.
- Franceschi C, Bahnini A. Points de fuite pelviens viscéraux et varices des membres inférieurs. *Phlébologie* 2004; 57: 37–42.
- Gavrilov SG, Vasilyev AV, Krasavin GV, et al. Endovascular interventions in the treatment of pelvic congestion syndrome caused by May-Thurner syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(6):1049–1057.
- Gavrilov SG, Karalkin AV, Moskalenko YP, Grishenkova AS. Efficacy of two micronized purified flavonoid fraction dosing regimens in the pelvic venous pain relief. *Int Angiol.* 2021;40(3):180-186.
- Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, Lohr JM, et al.. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011;53(5 Suppl):2S-48S.
- Gültařli NZ, Kurt A, Ipek A, Gümüş M, Yaziciođlu KR, Dilmen G, Tař I. The relation between pelvic varicose veins, chronic pelvic pain and lower extremity venous insufficiency in women. *Diagn Interv Radiol.* 2006;12(1):34-8.
- Hiomura T, Nishioka T, Nishioka S, Ikeda H, Tomita K. Reflux in the left ovarian vein: analysis of MDCT findings in asymptomatic women. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(5):1411-5.
- Chait J, Sen I, Kalra M. Nutcracker Syndrome: How to Diagnose It and When/How Should It Be Treated in the Pelvic Venous Disease Population. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2021;24(1):100734. doi: 10.1016/j.tvir.2021.100734.
- Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e98-e109. doi:10.1097/AOG.0000000000003716.
- Jeanneret C, Beier K, von Weymarn A, Traber J. Pelvic congestion syndrome and left renal compression syndrome - clinical features and therapeutic approaches. *Vasa.* 2016;45(4):275-82.
- Kashef E, Evans E, Patel N, Agrawal D, Hemingway AP. Pelvic venous congestion syndrome: female venous congestive syndromes and endovascular treatment options. *CVIR Endovasc.* 2023;6(1):25. doi: 10.1186/s42155-023-00365-y.
- Khan TA, Rudolph KP, Huber TS, Fatima J. May-Thurner syndrome presenting as pelvic congestion syndrome and vulvar varicosities in a nonpregnant adolescent. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2019;5(3):252-254.
- Knuttinen MG, Xie K, Jani A, Palumbo A, Carrillo T, Mar W. Pelvic venous insufficiency: imaging diagnosis, treatment approaches, and therapeutic issues. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;2004(2):448-58.

- Knutninen MG, Naidu S, Oklu R, Kriegshauser S, Eversman W, Rotellini L, Thorpe PE. May-Thurner: diagnosis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S159-S164.
- Kolber MK, Cui Z, Chen CK, Habibollahi P, Kalva SP. Nutcracker syndrome: diagnosis and therapy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(5):1140-1149.
- KW, Cho JY, Kim SH, Yoon JH, Kim DS, Chung JW, Park JH. Diagnostic value of computed tomographic findings of nutcracker syndrome: correlation with renal venography and renocaval pressure gradients. *Eur J Radiol.* 2011;80(3):648-54.
- Ignacio EA, Dua R, Sarin S, Harper AS, Yim D, Mathur V, Venbrux AC. Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(4):361-8.
- Labropoulos N, Borge M, Pierce K, Pappas PJ. Criteria for defining significant central vein stenosis with duplex ultrasound. *J Vasc Surg.* 2007;46(1):101-7.
- Lakhanpal G, Kennedy R, Lakhanpal S, et al. J. Pelvic venous insufficiency secondary to iliac vein stenosis and ovarian vein reflux treated with iliac vein stenting alone. *J Vasc Surg Venous Lymphat. Disord.* 2021;9(5):1193–1198.
- Mangla A, Hamad H. May-Thurner Syndrome. [Updated 2024 Mar 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554377/>
- Meissner MH, Gibson K. Clinical outcome after treatment of pelvic congestion syndrome: sense and nonsense. *Phlebology.* 2015;30(1 Suppl):73-80.
- Meissner MH, Khilnani NM, Labropoulos N, Gasparis AP, Gibson K, Greiner M, Learman LA, et al. The Symptoms-Varices-Pathophysiology classification of pelvic venous disorders: A report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(3):568-584.
- Nasser F, Cavalcante RN, Affonso BB, Messina ML, Carnevale FC, de Gregorio MA. Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(1):65-8.
- Narese D, Bracale UM, Vitale G, Porcellini M, Midiri M, Bracale G. What the young physician should know about May-Thurner syndrome. *Transl Med UniSa.* 2016 Jan 31;12:19-28.
- O'Brien MT, Gillespie DL. Diagnosis and treatment of the pelvic congestion syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(1):96-106. doi: 10.1016/j.jvsv.2014.05.007.
- Park SJ, Lim JW, Ko YT, Lee DH, Yoon Y, Oh JH, Lee HK, et al. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(3):683-8.
- Phillips D, Deipolyi AR, Hesketh RL, Midia M, Oklu R. Pelvic congestion syndrome: etiology of pain, diagnosis, and clinical management. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(5):725-33.
- Rašiová M, Koščo M, Hudák M, Pavlíková V, Bavoľárová M. Pelvic venous disease. *Cor et vasa.* 2025; 67 (3) (2025): 386-392.
- Ribeiro FS, Puech-Leão P, Zerati AE, Nahas WC, David-Neto E, De Luccia N. Prevalence of left renal vein compression (nutcracker phenomenon) signs on computed tomography angiography of healthy individuals. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(6):1058-1065.
- Tsukanov YT, Tsukanov AY, Levanskiy EG. Secondary Varicose Small Pelvic Veins and Their Treatment with Micronized Purified Flavonoid Fraction. *Int J Angiol.* 2016; 25(2): 121–127.
- Villalba L., Chin P. Pelvic venous disorders. Embracing the new SVP classification. *Medicine Today.* 2022;23(5):14-22.
- Wu Z, Zheng X, He Y, et al. Stent migration after endovascular stenting in patients with nutcracker syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016;4(2):193–199.

## **Vybrané cievne ochorenia**

*Učebnica pre vysoké školy*

Autor: doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach  
vo Vydavateľstve ŠafárikPress

Rok vydania: 2026  
Počet strán: 143  
Rozsah: 10,49 AH  
Vydanie: prvé



ISBN 978-80-574-0510-8 (e-publikácia)