

Tętniak rozwarstwiający aorty jako przykład pozanerkowej manifestacji autosomalnej dominującej wielotorbielowatości nerek – opis przypadku i przegląd literatury

Rozwarstwienia aorty tworzą się głównie na jej odcinku piersiowym. Choroba ta może symulować inne rozpoznanie ze względu na swoje mało charakterystyczne objawy (ból w klatce, duszność, spadek ciśnienia czy też omdlenia), chociażby ostry zespół wieńcowy. Przyczyn tętniaków można wymieniać wiele, z czego najważniejsze wydaje się nadciśnienie tętnicze, które dotyka około 32% populacji polskiej. Często występuje w takich schorzeniach jak zapalenia naczyń (choroba Takayasu), czy też uwarunkowanych genetycznie zespołach – Marfana czy Turnera. Rzadko jednak występują w autosomalnej dominującej wielotorbielowatości nerek (ADPKD) – jednej z najczęstszych wrodzonych chorób dotyczących tego narządu. Manifestacje sercowo-naczyniowe w przebiegu tej choroby są częste, ale same rozwarstwienia aorty należą do rzadkości – stanowią jedynie 2,3% przyczyn zgonu, pozostając w tyle za tętniakami krążenia mózgowego czy infekcjami. Jednak jak się okazuje, na przykładzie naszej pacjentki, warto brać to rozpoznanie pod uwagę.

(NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, 138-111)

Aortic dissecting aneurysm as an example of non-renal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease - a case report and review of the literature

Aortic dissections form in its thoracic segment. Primary it may simulate any other diagnosis because of its not very characteristic symptoms (chest pain, dyspnoea, pressure drop and fainting), for example acute coronary syndrome. We may mention many causes of dissection, but it seems hypertension to be the most important cause of its creation. Hypertension affects 32% Polish population. Aortic dissection appears in many diseases, such as vasculitis (Takayasu's disease) and genetically conditioned syndromes – Marfan and Turner but really rare in autosomal dominant polycystic kidney, one of the most common kidney disease. In fact cardio-vascular manifestations are common, but aortic dissection seems to be rather rare – it is only 2.3% causes of death in this group of patients, after infections and intracranial aneurysms. However it appears to be worth of consideration this diagnosis in that disease, which we showed in our case report.

(NEPROL. DIAL. POL. 2019, 23, 138-141)

Wprowadzenie

Tętniaki aorty mogą się tworzyć na kilku jej odcinkach. Znacznie częściej występują w części brzusznej niż piersiowej. Natomiast jej rozwarstwienie tworzy się prawie wyłącznie w części piersiowej [1]. Można je podzielić w zależności od etiologii, budowy, kształtu. Rozwijają się podstępnie przez wiele lat, nie dając o sobie znać [2]. Aorta to naczynie, które musi wytrzymać wysokociśnieniowy układ dzięki swojej budowie - ciśnienie wygenerowane przez mięsień sercowy, a zależy to od jej budowy oraz średnicy. Rozwarstwianie aorty powstaje najczęściej w wyniku zaburzeń strukturalnych – pęknięcia drobnych naczynek, vasa vasorum, co powoduje powstanie śródściennego krwiaka i rozwarstwienia. Do pęknięcia drobnych naczynek zwykle dochodzi przy niekon-

trolowanym nadciśnieniu tętniczym. Inną przyczyną może być zwyrodnienie torbielowe warstwy środkowej [2,3]. Rozwarstwienia tworzą się najczęściej w aorcie wstępującej (panuje tam najwyższe ciśnienie), następnie jej część zstępująca, łuk i najrzadziej w aorcie brzusznej [2]. Szerzą się one dystalnie, ewentualnie w aorcie brzusznej dosercowo. Nielezione tętniaki mogą pęknąć, w wyniku czego dochodzi do tamponady serca, krwawienia do jamy opłucnej, otrzewnej lub do śródpiersia. Rozwarstwienie może również objąć odgałęzienia aorty jak: pień ramienno-główny, tętnice biodrowe wspólne, tętnice szyjne wspólna lewą oraz podobojczykową lewą. Objawy ostrego zespołu aortalnego to: ból w klatce piersiowej, często opisywany jako „rozdzierający”, promieniujący do pleców, zaburzenia neurologiczne – omdlenia, hi-

Ewa KWIATKOWSKA
Anna LORENZ
Kazimierz CIECHANOWSKI

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Ciechanowski

Słowa kluczowe:

- tętniak rozwarstwiający aorty
- autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek
- nadciśnienie tętnicze

Key words:

- aortic dissection
- Autosomal dominant polycystic kidney disease
- hypertension

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 11.06.2019
Zaakceptowano: 30.09.2019

Adres do korespondencji:

Ewa Kwiatkowska
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny Szczecin
tel: 91 466 11 96, fax: 91 466 11 97
e-mail: ewakwiat@gmail.com

potensja, a nawet objawy wstrząsu, deficyt tętna na kończynach, objawy sugerujące ostry zespół wieńcowy (przy zajęciu naczyń wieńcowych), szmer rozkurczowy nad zastawką aortalną, tamponada serca, wysięk w jamie opłucnej wskutek krwawienia, objawy niewydolności mięśnia sercowego, ostra niewydolność nerek oraz jelit [2,3].

Przyczyny rozwarstwień, można podzielić na genetycznie uwarunkowane oraz naczyniowo-sercowe (Tab. I) Należy dodać, że przyczyny jatrogenne również należy brać pod uwagę, np. po cewnikowaniu serca, operacji kardiologicznej. Mimo tak licznych danych literaturowych na temat patogenezy tętniaków rozwarstwiających aorty rzadko bierze się pod uwagę autosomalną dominującą wielotorbielowość nerek. ADPKD to najczęstsza choroba uwarunkowana genetycznie dotycząca ten narząd (częstość występowania szacuje się na 1:1000 do 1:400 urodzeń) [4]. Charakteryzuje się występowaniem licznych torbieli zarówno w korze, jak i w rdzeniu nerki. Wyróżnia się dwa podtypy tego schorzenia. Podtyp 1, w którym dochodzi do mutacji genu PDK1 kodującego polycystynę 1 (jest to białko błonowe, które pełni dwie funkcje – kanału jonowego oraz mechanoreceptora, odpowiedzialnego za proliferację i interakcję pomiędzy komórkami) stanowi aż 85% przypadków ADPKD [4,5]. Podtyp 2 wywołany jest mutacją w genie PKD2, który koduje polycystynę 2 – kanał jonowy zależny od jonów wapnia, regulujący transport polycystyny 1 w obrębie komórki. Objawy choroby można podzielić na nerkowe i pozanerkowe. Nasza wiedza na temat patogenezy objawów pozanerkowych jest bardzo ograniczona. (Tab. II)

Przebieg naturalny

Okolo połowa pacjentów z ADPKD rozwija przewlekłą chorobę nerek, która wymaga leczenia nerkozastępczego. Przyczyną zgonu może być niewydolność nerek oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe, które stanowią niemal ich połowę (tętniaki mózgu, naczyń wieńcowych, aorty, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze) [6].

Opis przypadku

62-letnia pacjentka chorująca na przewlekłą niewydolność nerek w przebiegu ADPKD zgłosiła się na SOR z powodu silnego przeszywającego bólu w klatce piersiowej, promieniującego do nadbrzusza. Bólowi towarzyszyły wysokie wartości ciśnienia tętniczego – 240/140 mmHg. Poza tym w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono nieprawidłowości. W wywiadzie hemodializa przez okres 3 lat aż do przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego do prawego dołu biodrowego 12 lat wcześniej, nefrektomia nerki własnej prawej, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, napadowe migotanie przedsionków, ostre zapalenie trzustki na tle jatrogennymi. Nerka przeszczepiona w stadium 3b przewlekłej niewydolności nerek Ojciec pacjentki oraz dwoje dzieci również cierpią na ADPKD. W wykonanym EKG bez cech sugerujących zawał mięśnia sercowego. W badaniach dodatkowych wysokie warto-

Tabela I

Przyczyny genetyczne oraz naczyniowo-sercowe tętniaków rozwarstwiających aorty [2,3].
Genetic and cardio-vascular causes of aortic dissecting aneurysm [2,3].

Genetyczne	Naczyniowo-sercowe
Zespół Marfana	Nadciśnienie tętnicze
Zespół Ehlersa-Danlosa IV	Dwupłatkowa zastawka aortalna lub proteza
Zespół Loeysa-Dietza	Zapalenia naczyń
Zespół Turnera	Urazy
Rozstrzeń pierścienia aorty	Ciąża (zwłaszcza III trymestr)

Tabela II

Najczęstsze objawy kliniczne występujące w ADPKD.
The most common clinical symptoms found in ADPKD.

Objawy nerkowe	Objawy pozanerkowe
Nykturia, poliuria	Torbiele wątroby
Nadciśnienie tętnicze	Tętniaki wewnątrzczaszkowe
Niewydolność nerek	Torbiele trzustki
Zakażenia układu moczowego	Torbiele śledziony
Krwimocz	Przepukliny brzuszne
Albuminuria	Zastawkowe wady serca
Bóle brzucha lub okolicy lędźwiowej	Uchylkowość jelita grubego
Kamica nerkowa	Tętniaki aorty

ści CRP, D-dimer, dehydrogenazy mleczanowej, podwyższone wartości mocznika i kreatyniny, prawidłowe stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego: troponina, kinaza kreatyninowa – frakcja sercowa. W wykonanej echokardiografii przezklatkowej stwierdzono tętniak rozwarstwiającej aorty wstępującej. Następnie wykonano echokardiografię przezprzełykową potwierdzając: tętniak aorty z jej poszerzeniem w części wstępującej, jej łuku oraz cieśni. Błona rozwarstwienia penetruje do pnia ramienno-głowowego, ale nie do tętnicy szyjnej wspólnej lewej oraz podobojczykowej lewej. Kanał fałszywy z krwią echogenną słabo wykrzepiony. Tętniak obejmuje również zastawkę aortalną. W angio-TK uwidoczono dwa rozwarstwienia. Pierwsze rozpoczynające się na poziomie pnia ramienno-głowowego, sięgający aż do zastawki aortalnej, kanał rzekomy ma przebieg przednio-boczny i średnicę 22 mm, zaś kanał prawdziwego 23 mm. Przełyk w kanale rzekomym jest jedynie częściowy. Drugie rozwarstwienie na poziomie odejścia tętnicy podobojczykowej lewej bez objęcia go, entry widoczne tuż za ujściem tętnicy. Kanał prawdziwy ma średnicę 18 mm, a rzekomy o położeniu grzbietowym – 23 mm. Kończy się on 6 cm od odejścia pnia trzewnego, jest częściowo wykrzepiony. Rozpoznano tętniak rozwarstwiający aorty piersiowej Stanford A(II Debakeya). Po wyrównaniu ciśnienia tętniczego i konsultacji kardiologicznej pacjentka została zakwalifikowana do operacji.

Dolegliwości, z którymi zgłosiła się pacjentka należy różnicować z ostrym ze-

społem wieńcowym, ostrym zapaleniem trzustki, zapaleniem osierdzia, zatorowości płucną, pęknięcie przełyku (zespół Boerhavego).

ADPKD a choroby sercowo-naczyniowe

Wyniki najnowszych badań sugerują znaczący udział chorób sercowo-naczyniowych na przeżywalność pacjentów z ADPKD. Zaburzenia układu krążenia stanowią aż 46% przyczyn zgonu w tej chorobie. W ADPKD może dochodzić do powstawania tętniaków i tętniaków rozwarstwiających niemal wszystkich dużych naczyń tętnicznych. Istnieją doniesienia o tętniakach aorty brzusznej, piersiowej, tętnic szyjnych, kręgowych i mózgowych [7]. Najczęściej tętniaki zajmują tętnice mózgowie: występują u 10% pacjentów bezobjawowych i 25% procent pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym dotyczącym krwawień podpajecznokowych i domózgowych. Wśród licznych sercowo-naczyniowych przyczyn zgonu pacjentów z ADPKD tętniak rozwarstwiający aorty stanowi 2,3%. Tak duża częstość chorób sercowo-naczyniowych wśród chorych z ADPKD wynika z zaburzonej funkcji polycystyny. Jest ona nie tylko mechanoreceptorem, ale pełni też szereg innych funkcji. Na poziomie komórkowym polycystyna 1 i 2 jest obecna w śródbłonku i komórkach warstwy mięśniowej ścian naczyń [8]. Opisuje się je również w miofibroblastach [9,10]. W badaniach na myszach stwierdzono, że delecja PKD 1 i 2 w śródbłonku powoduje zwiększoną śmiertelność płodu,

jak i zaburzenia tworzenia łożyska i krwawienia w jego obrębie [11]. Delecja PKD 1 w obrębie warstwy mięśniowej naczyń powoduje znaczną degenerację włókien elastycznych w obrębie ściany aorty zstępującej [12]. Uważa się, że mutacja PKD 1 i 2 jest przyczyną powstawania nadciśnienia tętniczego poprzez nieprawidłowy efekt nacyniorozszerzający na działanie sił ścinających w naczyniach aorty. Policystyna jest białkiem sensorycznym obecnym na powierzchni rząsek endotelium – wyczuwa ona wzrost ciśnienia tętniczego i sił ścinających [13,14]. Prawidłowy śródbłonek w odpowiedzi na te zmiany hemodynamiczne zwiększa stężenia tlenu azotu, co działa nacyniorozszerzająco, a śródbłonek z delecją PKD 1 i 2 nie zwiększa stężenia tlenu azotu [15]. Rzęski obecne na śródbłonku nieposiadające policystyny 1 i 2 nie wyczuwają zmian ciśnienia i sił ścinających – tym samym nie reagują zwiększając stężenie tlenu azotu. Zaburzenie to zostało potwierdzone w wielu badaniach eksperymentalnych [13,14]. Do dziś nie wiemy, która z mutacji predysponuje do powstawania zaburzeń w obrębie naczyń. Badania na myszach z brakiem jednego z alleli PKD 2 w obrębie komórek mięśniowych ściany naczynia wykazała zaburzenie homeostazy wewnątrzkomórkowej wapnia, pod postacią zmniejszonego podstawowego stężenia wapnia, zwiększenia wapnia w magazynach retikulum endoplazmatycznego i zmniejszenie aktywności kanałów wapniowych w tych organellach. Zaburzenie to daje efekt fenotypowy pod postacią licznych zaburzeń w obrębie naczyń wewnątrzmożgowych w odpowiedzi na stres hemodynamiczny jak np.: usunięcie nerki, podwiązanie tętnicy szyjnej, podanie mineralokortykoidów. W grupie kontrolnej takich zaburzeń nie obserwowano [16-19] Delecja jedno lub obu alleli PKD1

w obrębie komórek mięśniowych ściany aorty powoduje nadmierną odpowiedź na TGF- β [12]. Zaburzenie pod postacią przeregulowania odpowiedzi na TGF- β jest podobne jak w zespole Marfana, w którym również występują częściej tętniak aorty [20-22]. W innym badaniu myszy z delecją genu PKD1 wykazywały w aorcie ekspresję policystyny 1 tylko w 26% w stosunku do normalnego poziomu. W grupie tej tętniak rozwarstwiający aorty był powszechny. Obserwowano również gromadzenie matrix pozakomórkowego pomiędzy blaszkami elastyny w ścianie aorty doprowadzając do rozdarcia intymy i krwawienia wewnątrz ściany naczynia [23]. Badanie obejmujące chorych z ADPKD badające ich genom pozwoliło na znalezienie licznych loci, które mogą być odpowiedzialne za tworzenie tętniaków. Jednak stworzenie systemu identyfikującego ryzyko wymagało by badań kohortowych na bardzo licznej grupie z ADPKD. Nie stwierdzono różnic w występowaniu powikłań naczyniowych w zależności od typu mutacji PKD-1 czy 2, choć w przypadku tej drugiej uszkodzenie nerek jest łagodniejsze [24]. Można uznać, że mutacja policystyny w dwójki sposób prowadzi do powstawania tętniaków i tętniaków rozwarstwiających aorty. Po pierwsze wynika to z zaburzonej funkcji policystyny jako białka obecnego w ścianie naczynia i odpowiedzialnego za jego funkcję. Po drugie nieprawidłowe działanie policystyny w śródbłonku naczyń powoduje obniżone stężenie tlenu azotu. Nieprawidłowa reakcja naczynia na wzrost ciśnienia i sił ścinających dodatkowo naraża je na uszkodzenie (Ryc. 1).

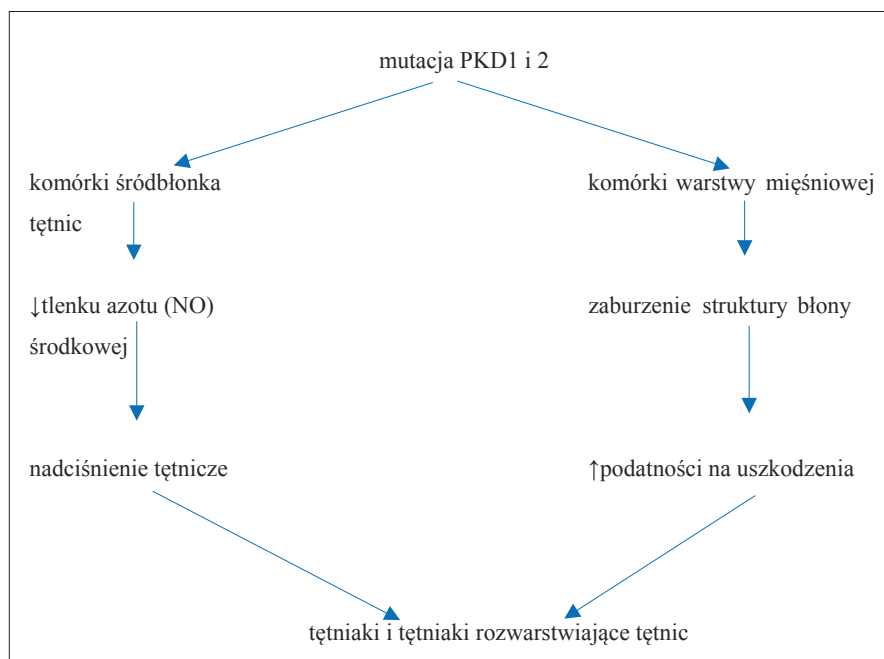
Wnioski

Autosomalna dominująca wielotorbielowość nerek rzadko manifestuje się pod postacią tętniaków aorty, dlatego nie

powstały żadne wytyczne skringu tego powikłania. Znacznie częstszym problemem w tej jednostce chorobowej jest pogarszająca się niewydolność nerek, która finalnie wymaga leczenia nerkozastępczego oraz inne zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym, takie jak nadciśnienie tętnicze czy niewydolność mięśnia sercowego oraz tętniaki krążenia mózgowego. Dlatego też pacjentom cierpiącym na to schorzenie zaleca się okresowe angio-MR, które pozwala na wcześniejsze wykrycie zmian naczyniowych. Nadciśnienie tętnicze tylko przyspiesza proces tworzenia się tętniaków, dlatego warto je monitorować i odpowiednio leczyć, aby zapobiec ich powstaniu. Należy jednak pamiętać o rozwarstwieniu aorty u każdego, nawet młodego pacjenta z ADPKD i objawami, które mogą to powikłanie sugerować.

Piśmiennictwo

1. Norman PE, Powell JT. Site specificity of aneurysmal disease. *Circulation* 2010; 121: 560-568.
2. Milanowska B, Michalak E, Janaszek-Sitkowska H, Franaszczyk M, Płoski R. i wsp: Rodzinne tętniaki i rozwarstwienia aorty piersiowej. *Kardiologia Polska* 2011; 69, 12: 1291-1297.
3. Kabat M, Pęczkowska M, Janaszek-Sitkowska H, Makowiecka-Cieśla M, Januszewicz A. i wsp: Rozwarstwienie aorty piersiowej typu A analiza kliniczna, obserwacje odległe. *Nadciśnienie tętnicze*, 2001; 5: 1.
4. Różański J, Ciechanowski K: Autosomalnie dominująca wielotorbielowość nerek. Fakty i mity. *Forum Nefrologiczne* 2010; 5: 140-147.
5. Neves JB, Rodrigues FB, Antonio Lopes JA. Autosomal dominant polycystic kidney disease and coronary artery dissection or aneurysm: a systematic review. *Renal Failure* 2016; 38: 4.
6. Rahman E, Niaz FA, Al-Suwaidi A, Nahir S, Bashir M. et al: Analysis of causes of mortality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20: 806-810.
7. Kim K, Drummond I, Ibraghimov-Beskrovnaya O, Klingler K, Arnaout M: Polycystin 1 is required for the structural integrity of blood vessels. *PNAS.* 2000; 97: 1731-1736.
8. Boulter C, Mulroy S, Webb S, Fleming S, Brindle K, Sandford R: Cardiovascular, skeletal, and renal defects in mice with a targeted disruption of the Pkd1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 12174-12179.
9. Somlo S, Rutecki G, Giuffra LA, Reeders ST, Cugno A, Whittier FC: A kindred exhibiting cosegregation of an overlap connective tissue disorder and the chromosome 16 linked form of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 4: 1371-1378.
10. Ramirez F, Dietz H: Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev.* 2007; 17: 252-258.
11. Garcia-Gonzalez MA, Outeda P, Zhou Q, Zhou F, Menezes LF. et al: Pkd1 and Pkd2 are required for normal placental development. *PLoS ONE.* 2010;5:e12821.
12. Liu D, Wang CJ, Judge DP, Halushka MK, Ni J. et al: A Pkd1-Fbn1 genetic interaction implicates TGF- β signaling in the pathogenesis of vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 81-91.
13. Nauli SM, Kawanabe Y, Kaminski JJ, Pearce WJ, Ingber DE, Zhou J: Endothelial cilia are fluid



Rycina 1
Schemat powstawania tętniaków tętnic w wyniku mutacji policystyny.
Pattern of arterial aneurysm formation as a result of polycystin mutation.

- shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1. *Circulation* 2008; 117: 1161-1171.
14. **AbouAlaiwi WA, Takahashi M, Mell BR, Jones TJ, Ratnam S. et al:** Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. *Circ Res* 2009; 104: 860-869.
 15. **Nauli SM, Kawanabe Y, Kaminski JJ, Pearce WJ, Ingber DE, Zhou J:** Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1. *Circulation* 2008; 117: 1161-1171.
 16. **Qian Q, Hunter LW, Li M, Marin-Padilla M, Prakash YS. et al:** Pkd2 haploinsufficiency alters intracellular calcium regulation in vascular smooth muscle cells. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: 1875-1880.
 17. **Morel N, Vandenberg G, Ahrabi AK, Caron N, Desjardins F. et al:** PKD1 haploinsufficiency is associated with altered vascular reactivity and abnormal calcium signaling in the mouse aorta. *Pflugers Arch.* 2009; 457: 845-856.
 18. **Qian Q, Hunter LW, Du H, Ren Q, Han Y, Sieck GC:** Pkd2^{+/-} vascular smooth muscles develop exaggerated vasoconstriction in response to phenylephrine stimulation. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 485-493.
 19. **Du H, Wang X, Wu J, Qian Q:** Phenylephrine induces elevated RhoA activation and smooth muscle α -actin expression in Pkd2[±] vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res.* 2010; 33: 37-42.
 20. **Neptune ER, Frischmayer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE. et al:** Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2003; 33: 407-411.
 21. **Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL. et al:** Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312: 117-121.
 22. **Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, Bedja D, Chen Y. et al:** Noncanonical TGF β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science* 2011; 332: 358-361.
 23. **Hassane S, Claij N, Lantinga-van Leeuwen IS, Van Munsteren JC, Van Lent N. et al:** Pathogenic sequence for dissecting aneurysm formation in a hypomorphic polycystic kidney disease 1 mouse model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 2177-2183.
 24. **Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggarr-Malik AK. et al:** Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999; 9: 103-107.