

ULOGA DIJAGONALNE BRAZDE UŠNE RESICE (FRANKOVOG) ZNAKA U KLINIČKOJ PROCENI KORONARNOG RIZIKA

572.545:616.12-008

Elizabeta Dadić-Nikoloska, Ljudmila Efremovska, Kristina Pavlovska

Institut za medicinsku i eksperimentalnu fiziologiju sa antropologijom,
Medicinski fakultet - Skoplje, Makedonija

Izvod: Povezanost prisutne dijagonalne brazde ušne resice (BUR) i koronarne arterijske bolesti (KAB) prvi je uočio Frank 1973, (pozitivni znak ušne resice). Ova povezanost još uvek izaziva kontroverze. Cilj ovog rada je evaluacija asociranosti među bilateralno prisutnom brazdom, preaurikularnim borama (PAB) i KAB sa drugim koronarnim rizik faktorima na uzorku Makedonske poulacije. Ukupno 150 ispitivanih pacijenata (između 30-80 godina) izbalansirano je po polu i starosti. Kod 70 od njih dijagnostificirana je KAB. Kontrolna grupa obuhvata 80 pacijenata (asimptomatskih) sa urednim EKG nalazom. Bilateralno postojanje dijagonalne brazde ušne resice i preaurikularnih bora, signifikantno i pozitivno koreliraju sa KAB, hipertenzijom, starošću (>40), muškim polom i pušenjem. Pozitivna prediktivna vrednost prisustva bilateralne brazde i PAB u dijagnostici KAB iznosi 60%. Bilateralne brazde i PAB su važan dermatološki indikator KAB i mogu biti korisno dijagnostičko sredstvo u kliničkoj praksi ubuduće.

Ključne reči: BUR (brazde ušne resice), PAB (preaurikularne bore), KAB (koronarna arterijska bolest)

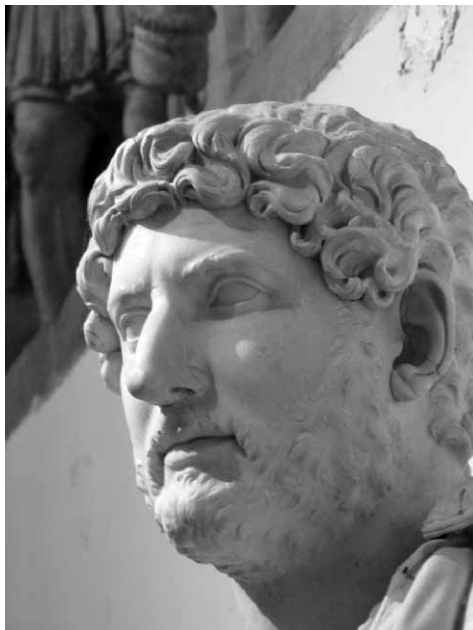
Uvod

Uzrok smrti Rimskog imperatora Hadrijana koji je vladao pre gotovo 2000 godina (76-138 god. n.e.) bila je najverovatnije kardiovaskularna bolest. Na nađenim skulpturama jasno se zapaža markantna dijagonalna brazda na lobulusima ušnih školjki (Petraakis, 1980) (Slika 1).

Def: Dijagonalna brazda ušne resice (BUR) je nabor koji se proteže od ušnog kanala, koso dole prema ivici lobulusa pod uglom od približno 45° (Kirkham, 1989) (Slika 2). Asocijaciju prisutne BUR kao fizičkog znaka i koronarne arterijske bolesti (KAB) prvi uočava Frank 1973. god.

Od tada do danas napravljene su brojne studije o brazdi ušne resice kao markeru za KAB. Miot et al., 2006, osim što ispituje prisustvo BUR uključuje još jedan dermatološki znak - preaurikularne bore (PAB) (Slika 3). Simultanim ispitivanjem oba dermatološka znaka nalazi pozitivnu prediktivnu vrednost od čak 90%. Ipak, postoje i studije koje spore vrednost Frankovog znaka i PAB ili kompletno negiraju njihovu

asocijaciju sa KAB (Jorde et al., 1984; Gral et al., 1983; Brady et al., 1987; Davis et al., 2000). Dilema o nastajanju Frankovog znaka (BUR) t. e. dali je brazda ušne resice konstituionalno-genetska ili samo manifestacija bržeg starenja kože još uvek je otvorena. Interes za ranu dijagnostiku i prevenciju ishemične bolesti srca podsticaj je u traženju jednostavnih i neinvazivnih prediktora KAB. Ovim radom određivali smo prediktivnu vrednost BUR i PAB u kliničkoj proceni koronarnog rizika i njegovu povezanost sa ostalim rizik faktorima.



Slika 1. Imperator Hadrijan (76-138 god. n. e)
Figure 1. Emperor Hadrian (76-138 year A. D.)

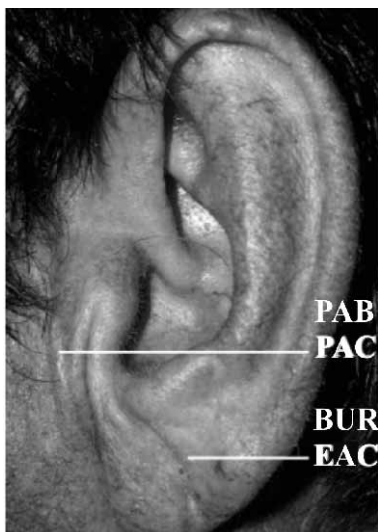


Slika 2. Frank-ov znak (BUR)
Figure 2. Frank's sign (ELC)

Iako brojni podatci iz literature govore u prilog asocijaciji među KAB i BUR (Elliot, 1983; Tozosaki et al., 1986; Cumberland et al., 1987; Ishii et al., 1991; Evrengul et al., 2004; Edston et al., 2006) ona na uzorku makedonske populacije do danas nije istraživana. S obzirom na prevalencu KAB sa velikim posledičnim mortalitetom i invalidnošću, svaki klinički pokazatelj koji upućuje na povećanu sklonost za nastanak koronarne bolesti može korisno poslužiti u dijagnostičke i preventivne svrhe.

Materijal i metod rada

Ispitivač je metodom inspekcije utvrđivao prisutnost obeležja (BUR) (uni-bilateralno) po opisu (Lichstein i sur. 1976) i PAB slep za predhodnu istoriju pacijenta ili eventualnu dijagnozu KAB. U periodu januar-april 2009. godine evaluirano je 150 pacijenata: 70 sa koronarnom arteriskom bolešću (KAB+) i 80 kontrolnih pacijenata sa urednim kardiološkim statusom (KAB-).



Slika 3. Preaurikularne bore (PAB)
Figure 3. Preauricular creases (PAC)

BUR+ znakom smatrana je brazda veća od 1/2 dijagonalnog dijametra ušnog lobulusa nezavisno dali se javljala uni ili bilateralno. Nakon fizičkog skrininga uzimani su lični i anamnestički podatci pacijenata o prisustvu / odsustvu drugih rizik faktora: uzrast, pušenje, hiperlipidemija, HT i dijabet, pa su klasificirani kao kontrolna grupa KAB+ ili KAB- grupa.

KAB je dijagnosticirana po kriterijumima WHO:

Korišteni su klasični klinički testovi.

Pacijenti su smatrani HT+ ako $P > 140 \times 90$ mm Hg ili su na terapiji.

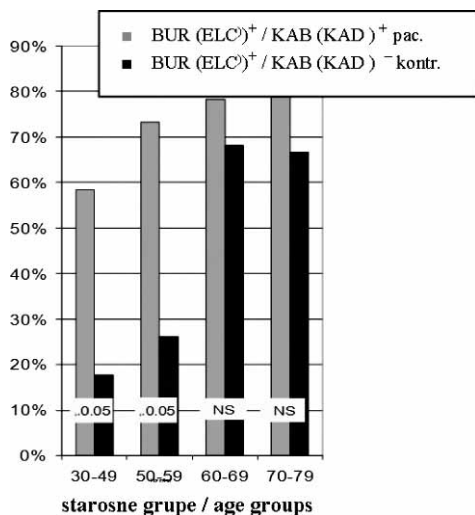
Hiperlipidemični ako ukupan holesterol nadmašuje 260 mg/dl.

Pušači - staž duži od 5 godina u kontinuitetu.

Dijabetičari - za vrednosti > 126 mg/dl. ili uzimaju terapiju.

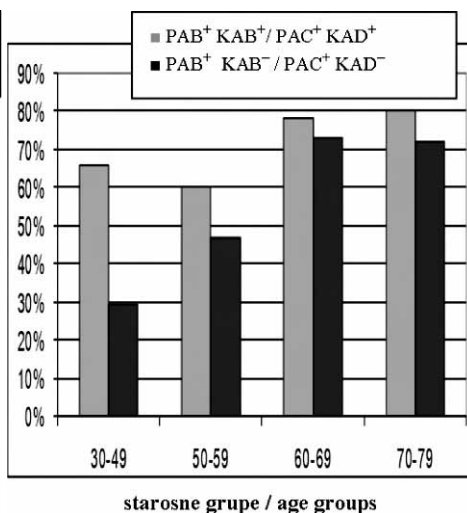
Pacijente sa i bez KAB podelili smo u četiri starosne grupe: (30-49; 50-59; 60-69; 70-79).

Rezultati



Grafik 1. Zastupljenost BUR prema starosnim grupama

Figure 1. Distribution of ELC in subjects by age groups



Grafik 2. Učestalost PAB prema starosnim grupama

Figure 2. Distribution of PAC in subjects by age groups

Tabela 1. Kliničke karakteristike pacijenata

Table 1. Clinical characteristics of patients

	KAD- KAB-	KAD + KAB+	P
Br. pac. / No.pat.	70	80	
BUR+ / ELC+	36	52	N.S.
BUR+ 60 god. / ELC+ 60 years	9/40	18/27	p < 0,005
Hipertenzija / Hypertension 140/90 mm Hg	29	48	p < 0,001
Šćerna bolest / Dijabetes melitus	6	9	N.S.
Pušenje / Ssmoking	15	26	p < 0,05
Lipidemija / Lipidemia	22	36	p < 0,01
Pol ♂/♀ / Sex ♂/♀	44/36	43/27	p < 0,005

Tabela 2. Prediktivna vrednost BUR za KAB po polovima

Table 2. Predictive value of the ELC for CAD by gender

Pacijenti sa KAB Patients with CAD	P.P. R.P.	L.N. F.N.	P.N. R.N.	L.P. F.P.	Senzitivnost P.P.			Specifičnost P.N.			Pozit. pred vred. P.P		
					100		100		100				
					P.P.	L.N.	P.N.	L.P.	P.P.	L.P.	P.P.	L.P.	
					R.P.	F.N.	R.N.	F.P.	R.P.	F.N.	R.P.	F.P.	
♂	37	6	21	23	86%			47%			61,6%		
♀	15	12	23	13	55%			63%			53%		
Total ♂/♀	52	18	44	36	74%			55%			59%		

P.P. pravi pozitivni (KAB+ / BUR+)

L.N. lažno negativni (KAB+ / BUR-)

R.P. really positive (CAD+ / ELC +)

F.N. false negative (CAD+ / ELC -)

P.N. pravi negativni (KAB- / BUR-)

L.P. lažno pozitivni (KAB- / BUR+)

R.N. really negative (CAD-/ELC-)

F.P. false positive (CAD- / ELC+)

Tabela 3. X² analiza BUR i PAB* kod ispitanika sa i bez KAB

Table 3. Chi Square Analysis of the ELC and PAC in subjects with and without CAD.

	KAB CAD		P
	KAB+ CAD+	KAB- CAD-	
BUR+ ELC+	52	36	p < 0,005
BUR- ELC-	18	44	
PAB+ PAC+	51	45	p < 0,05
PAB- PAC-	19	35	
BUR+ PAB+ ELC+ PAC+	41	21	
BUR- PAB- ELC- PAC-	8	25	p < 0,005

Diskusija

U posljednjih 20 godina više studija koje se odnose na različite geografske regione (SAD, Danska, Poljska, Brazil, Japan, Turska, Hrvatska, Iran) potvrdila su asocijaciju među KAB i BUR (Elliot et al., 1983; Toyosaki et al., 1986; Evrengul et al., 2004; Edston E et al., 2006; Mirić et al., 1998). Publikovani rezultati u svetu ukazuju na evidentno veću frekvenciju BUR u zemljama sa visokom prevalencijom KAB i suprotno, BUR se sreće puno manje u zemljama gde je frekvencija KAB osobito niska pr. Havaji i neke aziske zemlje (Isunado et al., 1982; Lichstein et al., 1976). Postoje i reference u kojima se asocijacija među BUR i KAB kompletno isključuje. To se pre svega odnosi na pojedine etničke grupe: Amerikance sa Indiskim etničkim poteklom i pacijenti sa Bekwith-Wiedman sindromom. (Overfield et al., 1983; Widemann, 1979).

Dobiveni rezultati ovog istraživanja koji se odnose na Makedonsku populaciju pokazuju signifikantnu razliku u zastupljenosti BUR ($p < 0,05$) među ispitivanim grupama (KAB+/ KAB-) mlađim od 60 godina (Grafik 1) što ide u prilog povezanosti ovog dermatološkog znaka sa KAB.

Iako link i kontrolni mehanizmi simultanog nastajanja BUR i KAB, još uvek nisu sasvim jasni, u post-mortem studijama nađene su histopatološke promene na lobulama KAB+ i BUR+ pacijenata (Lichstein et al., 1976; Kaukola, 1977). Ova saznanja sugerišu simultane aterosklerotske promene dveju terminalnih cirkulacija (srce, ušni lobulusi) koje su bez mogućnosti za kolateralan arterijski dotur što je verovatno u osnovi patofiziološkog mehanizma u oba slučaja (Miot et al. 2006). Generalno se smatra da gubitak elastina elastinskih vlakna verifikovanih na uzorcima biopsije uzetih od afektiranih individua, odražavaju pojavu mikrovaskularne bolesti. Jako vaskularizovana struktura lobulusa ušne resice manifestuje ove promene time što počinje da se nabire i skuplja i time formira brazdu.

Danas postoje mišljenja da je BUR rezultat pojačane aktivnosti androgena (Verma et al. 1989, Evrengul et al., 2004), dok postojanje rasnih i međuetničkih razlika u prevalenci BUR i KAB ide u prilog genetski determiniranom faktoru. Ovakvo tumačenje podržavaju i triput veće nađene vrednosti za HLA-B27, asocijacija sa C3-F genom odgovornim za ateroskleroza kao i polimorfizmom na hromozomu II (Kirkham et al., 1989).

Neki autori BUR tretiraju jednostavno samo kao marker biološkog starenja (Pasternac et al., 1982) usled čega dolazi do propadanja elastina na ušnoj resici. Sa njom se ne rađamo i ona se uobičajeno javlja samo kasnije u životu. Iako (Sprague, 1976) nalazi ovaj znak i među veoma mladim pacijentima (3, 4 i 17 godina) najmlađi pacijent u višegodišnjim istraživanjima Kaukole, bio je 26 godišnjak sa KAB. Kod relativno mladih individua prisustvo BUR može biti refleksija prevremenog starenja koje se odvija simultano sa starenjem koronarnih arterija, pa BUR odtuda može biti indikator biološke starosti koja ne odgovara hronološkom uzrastu. Stoga BUR može identifikovati osobe koje stare brže u odnosu na generalnu populaciju.

Među pacijenima starijim od 30 godina koje smo mi istraživali, proporcija BUR+ povećavala se sa svakom dekadom. KAD je bila signifikantno više zastupljena među pacijentima sa BUR u svim starosnim grupama, osim kod pacijenata starijim od 60 godina, gde razlika među grupama postoji, ali nije signifikantna. Naši rezultati, a i

podatci drugih autora sugerišu da su pojave koje dovode do brazde, znatno brže kod koronarnih bolesnika.

U odnosu na polov dimorfizam takođe je nađena signifikantno veća zastupljenost BUR među muškim ispitanicima sa KAB ($p < 0,01$) što potvrđuju i radovi drugih autora (Evrengul et al., 2004). Rezultati ovog rada pokazali su signifikantnu povezanost među BUR+ i ostalim rizik faktorima: hipertenzijom, pušenjem, lipidemijom, ali ne i sa dijabetes mellitus-om, slično kao i radovi (Evrengul et al., 2004; Mirić et al., 1998; Kirkham, 1989) (Tabela 1).

Osetljivost, specifičnost i pozitivna prediktivna vrednost znaka određivana je kod ispitanika oba pola (Tabela 2). Nađena nešto niža prediktivna vrednost kod ispitanika ženskog pola možda je refleksija manje zastupljenosti KAB kod žena. Takođe i ispitivanje populacija sa niskom prevalencom KAB veoma verovatno imaće puno više lažno pozitivnih ispitanika, što u znatnoj meri može umanjiti prediktivnu vrednost znaka. Odtuda (Kuri et al., 2001) nalazi pozitivnu prediktivnu vrednost BUR+ od 33,3% među japanskom populacijom.

Miot et al., 2006 godine analizira dodatno postojanje preaurikularnih bora i njihovu asociranost sa KAB. On nalazi da simultana verifikacija dveju brazdi (BUR i PAB) omogućava još veću prediktivnu vrednost za KAB. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na postojanje signifikantne razlike među grupama i kada su oba dermatološka znaka analizirana zajedno (Tabela 3).

Dobiveni rezultati ovog rada kao i podatci iz literature ukazuju da integriranje Frank-ovog znaka u koronarni rizik profil može uvećati prediktivnu sigurnost za postojanje KAB. Skrining BUR+ pacijenata koji još uvek ne pokazuju simptome bolesti može pomoći u detekciji KAB u njenim najranijim stadijumima, što omogućuje rano uvođenje preventivnih mera (redovne kontrole, HT, Hol.) mnogo pre eventualnog nastajanja bolesti.

Iako simultana verifikacija BUR i PAB nije superiorna u odnosu na rutinske kliničke pretrage ona manifestuje prediktivnu vrednost za procenu KAB i izvedena je u maksimalno neinvazivnom maniru. Studije ubuduće moraju biti u smeru određivanja impakta ovih promena u proceni kardiološkog rizika. Ovo je pilot studija preseka koja obuhvata samo 150 pacijenata, ubuduće je potrebno više longitudinalnih studija na većem uzorku i primenu rezultata koronarne angiografije (zlatni standard za KAB+).

Literatura

- Brady PM, Zive MA, Goldberg RJ. A new wrinkle to the ear lobe crease. *Arch Intern Med* 1987; 147:65-6.
- Cumberland GD, Riddick L, Vinson R. Earlobe crease and coronary atherosclerosis. The view from forensic pathology. *Am J Forensic Med Pathol* 1987; 8(1):9-11.
- Davis TM, Balme M, Jackson D, Stuccio G, Bruce DG. The diagonal ear lobe crease (Frank's sign) is not associated with coronary artery disease or retinopathy in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Aust N Z J Med* 2000 Oct; 30(5):573-7.
- Edston E. The earlobe crease, coronary artery disease and sudden cardiac death: An autopsy study on 520 individuals. *Am J Forensic Med Pathology* 2006; 209:271-5.
- Elliot WJ. Earlobe crease and coronary artery disease. *Am J Med.* 1983; 75: 1024-32.
- Evrengul H, Dursunglu D, Kaftan A. Bilateral Diagonal Earlobe Crease and Coronary Artery Disease: A Significant Association. *Dermatology* 2004; 209: 271-5.
- Frank ST. Aural sign of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1973; 289: 327-8.

- Gral T, Thornburg M. Earlobe crease in a cohort of elderly veterans. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31:134-6.
- Ishii T, Asuwa N, Masuda S. Earlobe crease and atherosclerosis. An autopsy study. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(3):315-6.
- Isunado T, Ito I, Katabira Y. Histological study on ear lobe crease (in Japanese) *Hihu* 1982; 24:352-60.
- Jorde LB, Williams RR, Hunt SC. Lack of association of diagonal earlobe crease with other cardiovascular risk factors. *Western J Med* 1984; 140:220-3.
- Kaukola S: The diagonal ear-lobe crease, a physical sign associated with coronary heart disease. *J Am Geriatr Soc* 1977; 25: 183-5.
- Kirkham N, Murrells T, Melcher DH, Morrison EA. Diagonal earlobe creases and fatal cardiovascular disease: A necropsy study. *Br Heart J*. 1989; 61:361-364.
- Kuri M, Hayashi Y, Kagawa K. Evaluation of diagonal ear-lobe crease as a marker of coronary artery disease. *Anesthesia* 2001; 6:1160-2.
- Lichstein E, Chapman I, Gupta PK et al., Diagonal ear-lobe crease as a coronary artery sclerosis. *Ann Intern Med* 1976; 85:337-8.
- Miot AH et al., Association between coronary artery disease and the diagonal earlobe and preauricular creases in men. *An Bras Dermatol*. 2006; 81(1):29-33.
- Mirić D, Fabijanić D, Guino L. Dermatological indicators of coronary risk factors. A case-control study. *Int J Cardiol*. 1998; 67: 251-5.
- Overfield T, Call EB. Earlobe type, race and age. Effects on earlobe creasing. *J Am Geriatr Soc*. 1983; 31:479-81.
- Pasternac A, Sami M: Predictive value of the ear crease sign in coronary artery disease. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 645-69.
- Petrakis NL. Diagonal earlobe creases; type A behavior and the death of Emperor Hadrian. *Medicine in Perspective*. 1980; 132:87-91.
- Salamati P, Nazeri I, Alehossein M, Sotoudeh K, Rezaee A., Earlobe crease and coronary artery disease. *Pak J Med Sci*. 2008; Vol.24:4: 600-3.
- Sprague DH: Diagonal ear-lobe crease as an indicator of operative risk. *Anesthesiology*. 1976; 45: 362-4.
- Toyosaki N, Tsuchiza M, Hashimoto T. Earlobe crease and coronary heart disease in Japanese. *Heart Vessels* 1986; 2(3):161-5.
- Verma SK, Khamesra R, Mehta LK, Bordia A: Ear-lobe crease and ear canal hair as predictors of coronary artery disease in Indian population. *Indian Heart J* 1989; 41: 86-91.
- Wdemann HR. Earlobe creases, congenital and acquired. *N Eng J Med* 1979; 301:11.

THE ROLE OF DIAGONAL EARLOBE CREASE (FRANK'S SIGN) IN CLINICAL EVALUATION OF CORONARY RISK

Summary

The association between the presence of diagonal earlobe crease (ELC) and coronary artery disease (CAD) was first reported by Frank 1973 (positive ear lobe sign). This connection still remains controversial. The aim of this study was to evaluate the association between bilateral ELC, preauricular creases (PAC) to CAD and other coronary risk factors. A total of 150 patients were examined (aged 30 - 80) grouped by age and sex. 70 of them were diagnosed with CAD. The control group included 80 patients (asymptomatic) with normal ECG. Bilateral ELC and preauricular creases were significantly and positively correlated with CAD, hypertension, age(>40), male gender

and cigarette smoking. Positive predictive value of the ELC and PAC for CAD was 60%. The bilateral ELC and PAC were an important dermatological indicators of CAD and they might be a useful diagnostic tool in clinical examination of patients.

Key words: ELC (earlobe crease), PAC (preauricular creases), CAD (coronary artery disease)