Opinia Eksperta

"Development of the European Network in Orphan Cardiovascular Diseases"
„Rozszerzenie Europejskiej Sieci Współpracy ds Sierocych Chorób Kardiologicznych"

EKSPERT: Prof. Andrzej Rudziński, kardiolog dziecięcy

Afiliacja: *Klinika Kardiologii Dziecięcej, Instytut Pediatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie*

PODSUMOWANIE PRZYPADKU

Autorzy przedstawili przypadek mężczyzny lat 23 (mc. 47 kg i wzrost - 163 cm), ze złożoną wadą wrodzoną serca określoną jako: TGA, VSD, zarośnięcie lewej zastawki przedsionkowo-komorowej i hipoplazja prawej komory, po operacji metodą Fontana. W październiku 1989 r (w wieku 1.5 mies.) wykonano u niego poszerzenie komunikacji międzyprzedsionkowej i "banding" tętnicy płucnej. W wieku 3 lat miał wykony zabieg hemi-Fontana, zaś w 6 lat później (listopad 98) operację zmodyfikowaną metodą Fontana z 3.5 mm fenestracją. Przy przyjęciu u pacjenta stwierdzono marskość wątroby, ascites, hipoproteinemię z hipoalbuminemią sugerujące zespół enteropatii wysiękowej i anemię mikrocytarną. Ponadto stwierdzono u niego prawostronny niedowład oraz cechy przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV infection). W październiku 2013 chory został ponownie przyjęty do leczenia z powodu nasilającej się od kilku miesięcy nietolerancji wysiłku, obrzęku powłok brzusznych i obrzęków obwodowych (klasa III wydolności serca w skali NYHA). W badaniu fizycznym stwierdzono szmer skurczowy nad tętnicą płucną i w pn Erba, powiększenie wątroby, ascites i obrzęki kończyn dolnych, próchnicę uzębienia oraz przepuklinę pępkową. W EKG występował rytm zatokowy 90/min., z wydłużeniem czasu PQ - (0.22 sec.), okresowy blok przedsionkowo-komorowy II stopnia oraz epizody rytmu węzłowego 60/min. W badaniu EKG metodą Holtera występował w przewadze rytm zatokowy 90/min., z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia (czas PQ - 0.24 sec.). Obecne były także epizody zaawansowanego bloku II stopnia typu Mobitz II oraz rytmu węzłowego 56/min. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono poszerzenie żyły wrotnej (12 mm), żyły głównej dolnej (17 mm), obniżenie EF (45-50%) komory systemowej, łagodną niedomykalność zastawki dwudzielnej (pierścień - 47 mm). Stosunek E/A - wynosił 0.56/0.41 m/sec (1.35), zaś E/E' - 4,5. W obrębie tunelu łączącego IVC z RPA występowały dodatkowe echa sugerujące obecność skrzeplin. W obu jamach opłucnowych stwierdzano niewielką ilość płynu (20-30 mm). W badaniach biochemicznych zwracało uwagę obniżenie w surowicy krwi poziomu białka całkowitego (42.9 g/l), albumin (24.5 g/l), K^+ (3.5 mmol/L), i Fe^{+++} (6.9

norma - 12.5-26 l'/mol/l), podwyższenie D-dimerów (2998, norma <500 µg/l). Wartości morfologii krwi, CRP, prób wątrobowych, w tym GGTP oraz fosfatazy alkaicznej były prawidłowe. Poziom NT-pro BNP był podwyższony (421 - norma dla mężczyzn <55 lat - 64 pg/ml) (1). W leczeniu przeciw-zakrzepowym stosowano: Enoxyparynę (40 mg 2 x dz). W celu zmniejszenia obciążenia objętościowego serca, przesięków do jam surowiczych i obrzęków obwodowych stosowano Furosemid (1 x dz) i Spironol (50 mg 1x dz). W zwalczaniu enteropatii wysiękowej poza lekami moczopędnymi stosowano Prednison (2.5 mg 1 x dz). W leczeniu przeciw-padaczkowym stosowano Kwas walproinowy (500 mg 1 x dz) i Wigabatrynę (500 mg 2 x dz). W trakcie pobytu stosowano wlewy albumin i bogato białkową dietę (1.5-3 g/kg mc) z dodatkiem preparatów zawierających średnio-łańcuchowe kwasy tłuszczowe (olej MCT). Według relacji ustnej autorów prezentacji pacjent nie stosował się poza szpitalem do wydawanych zaleceń, w tym diety i leczenia farmakologicznego.

DYSKUSJA

W cewnikowaniu serca i angiokardiografii przed operacją Fontana w tym przypadku stwierdzono nieco inną morfologię wady niż przedstawiona w prezentacji. Wykazano prawidłowe powiązania żylno-przedsionkowe i prawidłowe położenie przedsionków (*situs solitus*) oraz niezgodność powiązania prawego ujścia przedsionkowo-komorowego, tj prawy przedsionek komunikował się przez zastawkę dwudzielną z anatomicznie lewą komorą położoną prawostronnie (*L-loop* komór). Natomiast lewostronne ujście przedsionkowo-komorowe było zarośnięte. Obecny był ubytek międzyprzedsionkowy pozwalający na przepływ krwi z lewego do prawego przedsionka. W okolicy podaortalnej stwierdzono duży ubytek międzykomorowy. Łączył on prawostronnie położoną dobrze rozwiniętą, morfologicznie lewą komorę z hipoplastyczną, odpływową częścią lewostronnie położonej, morfologicznie prawej komory. Od niej odchodziły obie tętnice główne położone "bok do boku", z tętnicą płucną położoną nieco z przodu i po lewej w stosunku do aorty. Niezależnie od wspomnianych różnic wada ta należy do szczególnej grupy złożonych nieprawidłowości rozwojowych układu krążenia, których zasadniczą cechą jest obecność jednej prawidłowo rozwiniętej i niedorozwój lub brak drugiej komory serca. Andreson użył terminu "functionally single ventricle" (czynnościowo pojedyncza komora - CPK) dla podkreślenia funkcjonalnej roli jednej w pełni rozwiniętej komory niezależnie od jej anatomicznego wariantu (morfologicznie prawa, lewa, nieokreślona) (2). Występowanie czynnościowo pojedynczej komory oceniane jest na 2-10% ogółu wad wrodzonych serca. Rozbieżności w tej ocenie wynikają z braku przyjęcia jednolitej nomenklatury i klasyfikacji (3). Tą grupę poza zmianami morfologii komór serca cechuje znaczna różnorodność towarzyszących zamian w układzie krążenia, jak anomalie żył systemowych i/lub płucnych, wady przegród serca, zastawek przedsionkowo-komorowych i tętniczych, nieprawidłowości połączeń przedsionkowo-komorowych i komorowo-tętniczych oraz nieprawidłowe położenie serca w klatce piersiowej (malpozycja serca) (3,4,5). Ta rozmaitość wad towarzyszących determinuje sposób wstępnego leczenia. Kolejny etap, a to operacja hemi-Fontana lub Glenna) i docelowy (operacja zmodyfikowaną metoda Fontana) są takie same (3,4,5). Celem wstępnych zabiegów w tej grupie wad jest zapewnienie niezaburzonego spływu żylnego systemowego i płucnego, eliminacja utrudnień przepływu systemowego i uzyskanie optymalnego przepływu płucnego (wymagającego ograniczeń w wadach z nadmiernym, a

zwiększenia w wadach z obniżonym przepływem płucnym). Ze względu na zwiększony przepływ płucny w tym przypadku wstępnie wykonano "banding" tętnicy płucnej ograniczający wielkość przepływu i ciśnienia płucnego, a wskutek atrezji zastawki trójdzielnej poszerzono jednocześnie komunikację międzyprzedsionkową poprawiając spływ z żył systemowych do czynnościowo pojedynczej (anatomicznie lewej) komory. Wstępne zabiegi operacyjne mające na celu zrównoważenie przepływów krwi w obydwu krwiobiegach i redukcję przeciążenia wstępnego czynnościowo pojedynczej komory wykonywane są w okresie noworodkowym, z ryzykiem od 5 do 25%, zależnie od postaci wady i rozległości operacji. "Banding" tętnicy płucnej wykonywany jest zazwyczaj około 3 tyg. życia i nie stanowi istotnego ryzyka (4,5). W drugim etapie (który zwykle wykonuje się około 6-7 miesiącu życia), stosowane są dwie równorzędne metody: zespolenie końca żyły głównej górnej do boku gałęzi płucnej po tej samej stronie – określana mianem dwukierunkowego zespolenia Glenna albo powiększone zespolenie żyły głównej górnej w okolicy jej wejścia do prawego przedsionka z prawą gałęzią tętnicy płucnej (bok do boku), z jednoczesnym zamknięciem połączenia z prawym przedsionkiem łatą z Gore-texu – nazywane operacją hemi-Fontana. W tym przypadku przeprowadzono zabieg hemi-Fontana, bardzo późno bo dopiero w wieku 3 lat. Ta metoda jest bardziej rozległa, ale stanowi jednocześnie wstęp do zastosowania bocznego tunelu w obrębie prawego przedsionka podczas docelowego zabiegu Fontana, kierującego spływ z żyły głównej dolnej do prawej gałęzi tętnicy płucnej.

Zabieg ten rozdziela krążenie płucne od systemowego i przywraca w pełni szeregowy charakter krążenia. Operację przeprowadza się około 2.5-3 roku życia. W tym przypadku wykonano ją znacznie później z niejasnych powodów. Wcześniejsze leczenie zapobiega skutkom przewlekającej się hipoksji i jej następstwom, sinicy, tworzeniu się przetok żylno-żylnych i systemowo-płucnych kolateral. Dla ograniczenia nadmiernego wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego, jak możliwości dopełnienia CPK i poprawy jej rzutu (zwłaszcza we wczesnym okresie pooperacyjnym) stosowane jest wytworzenie w ścianie tunelu niewielkiej fenestracji (około 4 mm). Kosztem jest niewielka desaturacja systemowej krwi tętniczej i wzrost ryzyka zatorowości. Obecność fenestracji przeciwdziała skutkom nadmiernie podwyższonego OCŻ tj. przesiekom do jam surowiczych: osierdzia, opłucnych i otrzewnej. W omawianym przypadku w odległej kontroli nie stwierdzono jej obecności. najpewniej z powodu spontanicznego zamknięcia. Niezbędnymi warunkami powodzenia zabiegu docelowego są: prawidłowy opór i ciśnienie w krążeniu płucnym, dostateczna funkcja skurczowa i rozkurczowa CPK, uzyskanie laminarnego spływu krwi z żył systemowych do gałęzi tętnicy płucnej i możliwie równomiernego, laminarnego w nich przepływu. Czynnikami ryzyka są: przerost mięśnia CPK (wskutek przeciążenia objętościowego lub ciśnieniowego), jej dysfunkcja skurczowa lub rozkurczowa, podwyższone ciśnienie końcowo-rozkurczowe CPK, podwyższony opór płucny, zniekształcenia, zwężenia gałęzi tętnicy płucnej powodujące wzrost oporów (impedancji) przepływu, utratę energii kinetycznej i wzrost ciśnienia w poprzedzającym układzie naczyniowym, istotna niedomykalność zastawki przedsionkowo-komorowej (3,4,5). Nawet najlepsze wyniki leczenia zmodyfikowaną metodą Fontana nie zmieniają faktu, że jest to operacja paliatywna. W układzie krążenia pozostaje tylko jedna komora bez korzyści wynikającej z dodatkowego pulsacyjnego wzmocnienia krążenia płucnego. Konsekwencją takiej anatomii jest stale podwyższone ciśnienie żylne (średnie OCŻ 10-15 mm Hg) i podwyższony opór, przeciwko któremu pracuje CPK, będący sumą oporów: systemowego, w układzie Fontana i płucnego.

Podwyższonemu ciśnieniu żylnemu towarzyszy relatywnie niskie ciśnienie w tętnicy płucnej, co określono mianem paradoksu fizjologii krążenia po operacji Fontana (5). Spośród pacjentów, którzy przeżyli okres okołooperacyjny wolność od wszystkich zdarzeń będących powodem zgonów i konieczności przeszczepu w okresie 10 lat dotyczyła 90%, 20 lat - 83%, zaś 25 lat - 70% (6). Powikłania po leczeniu tego typu wynikają z następstw operacji na poszczególnych etapach oraz "fizjologii" krążenia typu Fontany. Ich występowanie zwiększa się z czasem przeżycia wskutek zjawisk określanych mianem wyczerpywania się (atrition) możliwości tego typu krążenia. Do najczęściej występujących powikłań należą różne formy arytmii nadkomorowej, w tym na tle dysfunkcji węzła zatokowego i zaburzenia przewodzenia, zmiany zakrzepowo zatorowe, upośledzenie funkcji wątroby prowadzące do marskości, enteropatię wysiękową, postępującą dysfunkcję chronicznie niedopełnionej objętościowo CPK, tworzenie się różnorodnych kolateral międzynaczyniowych, z których część zwiększa obciążenie objętościowe CPK, część omija krążenie płucne sprzyjając desaturacji, poliglobulii, policytemii i sinicy. Należy podkreślić także związane z tym typem krążenia ograniczenia wydolności fizycznej oraz neurorozwojowe (4,5,7). Te ostatnie powstają na tle powtarzających się operacji w krążeniu pozaustrojowym, zmian zatorowych w CSN, przewlekłego niedotlenienia i nierzadko występujących od urodzenia deficytów neurologicznych. Większość z powyższych wystąpiły w omawianym przypadku przyczyniając się istotnie do obniżenia wydolności krążenia. Przeżywalność pacjentów z zarośnięciem zastawki trójdzielnej po operacji Fontana jest obiecująca, szczególnie po wprowadzeniu jej modyfikacji. W obserwacji Mair i wsp. 215 chorych z tym typem wady (u 34 z przełożeniem wielkich tętnic) operowanych w okresie 1973 - 1998 zmarło ogółem 45, w tym tylko 3 spośród 58 operowanych w latach 1988-97. Powodem 26 późnych zgonów (w okresie od 4 mies. do 18 lat po operacji) były: zaburzenia rytmu serca (7), postępująca niewydolność serca (4), powikłania po re-operacjach (3), zmiany zatorowo-zakrzepowe (3), enteropatia wysiękowa (3), problemy płucne (2), wypadki (2), przyczyny nieznane (2). Ogółem 171 pacjentów pozostawało w obserwacji od 1 do 24 lata, mediana 13 lat (8). Sposób stosowanego leczenia w prezentowanym był prawidłowy. Na niezadowalający efekt na pewno miał wpływ brak współpracy pacjenta, a także poważne powikłanie w postaci zapalenia wątroby typu C. W takiej sytuacji nie ma możliwości stosowania bardziej zaawansowanej terapii ani kierowania chorego do przeszczepu serca.

Należy wspomnieć, że przeszczepienie serca stanowi jedyną alternatywną formę leczenia chorych z CPK i jedyną możliwość dla pacjentów z pogarszającym się stanem układu krążenia po operacji Fontana. Poważnym ograniczeniem takiej opcji jest jednak niedostatek dawców i konkurencyjność biorców, u których rozległość zmian w układzie krążenia i innych narządach jest zazwyczaj daleko mniejsza. Ma to ogromne znaczenie rokownicze i jest powodem poważnych dylematów etycznych i moralnych w podejmowaniu decyzji o takim
leczeniu.

Zakażenie wirusem HCV jest jedną z najczęstszych przyczyn przewlekłego zapalenie wątroby typu C, i jedną z najczęstszych powodów jej przeszczepu. Jest też istotnym czynnikiem ryzyka nowotworów wątroby. Transmisja zakażenia dokonuje się drogą pozajelitową przez użycie zakażonego sprzętu medycznego lub przez transfuzję krwi (obecnie bardzo rzadko). Infekcja może być przeniesiona przez narkomanów nie używających jednorazowych igieł, drogą płciową, a także od matki do płodu. Większość (85%) nowo

zakażonych pacjentów jest niezdolnych do eliminacji wirusa i przechodzi w stan przewlekłego zakażenia. Czynnik infekcyjny w tej chorobie należy do grupy RNA - wirusów. Można wśród nich wyróżnić co najmniej sześć podtypów o różnym profilu genetycznym. Ma to znaczenie w leczeniu choroby (najlepsze wyniki dla genotypu 1), jak i trudności w stworzeniu szczepionki przeciwko infekcji HCV. W początkowym okresie przebieg choroby jest bezobjawowy. Stopień uszkodzenia wątroby określa się na podstawie biopsji obrazującej stłuszczenie hepatocytów i zwłóknienie. Obecnie stosowana terapia, jak podawanie interferonu, ribawariny (Rebetol) w skojarzeniu z bezpośrednim lekiem przeciw-wirusowym - telaprevierem (Incivek) lub boceprevirem (Victrelis) istotnie (50-60%) poprawia rokowanie szczególnie dla genotypu 1 wirusa. Leczenie to u większości zwalcza trwale proces zapalny i bliznowacenie miąższu wątroby. U części pozostaje jednak niezadowalające (9).

Powikłanie to u chorych narażonych na przewlekły zastój żylny, jak u pacjentów z CPK po operacji Fontana stanowi ogromne wyzwanie terapeutyczne i ma niewątpliwy wpływ na odlegle rokowanie.

OPINIA EKSPERTA

Przedstawiony przypadek ilustruje bardzo poważne problemy diagnostyczne i terapii u pacjenta ze złożoną wadą wrodzoną serca typu pojedynczej, anatomicznie lewej komory położonej prawostronnie, współistniejącej z zarośnięciem lewostronnej zastawki przedsionkowo-komorowej, z ubytkiem międzykomorowym i międzyprzedsionkowym oraz z odejściem obu głównych tętnic od hipoplastycznej prawej komory położonej lewostronnie. Pacjenta poddano leczeniu etapowemu z zabiegiem hemi-Fontana w wieku 3 lat i docelową operacją Fontana w wieku 9 lat, to jest znacznie później niż jest to zalecane. Nie są jasne powody tego opóźnienia. W następnych latach po zabiegu wystąpiły u niego niemal wszystkie spośród bardzo poważnych powikłań po tego typu leczeniu. Możliwe jest, że ich wystąpienie może w części wynikać z opóźnienia czasu leczenia. Dodatkowo stwierdzono u niego padaczkę oraz wirusowe zapalenie wątroby typu C niejasnego (poprzetoczeniowe?) pochodzenia. Każde z powikłań krążeniowych, które wystąpiły (enteropatia wysiękowa, zmiany zakrzepowo zatorowe z niedowładem, upośledzenie funkcji skurczowej systemowej - lewej komory, zaburzenia rytmu i przewodzenia) są nierzadko obserwowane w różnym czasie po operacji Fontana (np. enteropatia wysiękowa dotyczy 3.7-24% chorych i pojawia się średnio 2-3 lata po zabiegu) i stanowi znaczne ryzyko zgonu. W leczeniu enteropatii wysiękowej ostrożnie stosowano leki moczopędne, wlewy preparatów białkowych, odpowiednią dietę i sterydy. Poprawę w tych przypadkach obserwowano po zastosowaniu wazodilatatorów płucnych, jak Sildenafil lub Bozentan, które mają zmniejszać ponadto ryzyko tętniczo żylnych przetok i poprawiać funkcję systemowej komory (10). Tam gdzie jest to możliwe po wcześniejszej ocenie angiograficznej i hemodynamicznej konieczna jest eliminacja interwencyjna lub operacyjna możliwych powodów utrudnień przepływu w układzie Fontana i gałęziach tętnicy płucnej. Należy stwierdzić, że żadna z opcji ani farmakologiczna ani operacyjna lub/i interwencyjna nie gwarantuje pełnego ustąpienia tego zespołu (10). Spośród poważnych zaburzeń rytmu nie występowały u tego chorego jak dotąd tylko arytmie przedsionkowe. U pacjenta stwierdzono także umiarkowana dysfunkcję rozkurczową i skurczową systemowej komory, co również jest udziałem tych chorych i sprawia znaczne problemy terapeutyczne.

PODSUMOWANIE

Przedstawiony przypadek złożonej wady wrodzonej serca ilustruje możliwości leczenia chorych z pojedynczą, w tym przypadku systemową lewą komorą. Obrazuje także typ powikłań, jakie mogą wystąpić po docelowej operacji zmodyfikowaną metodą Fontana. Na uwagę zasługuje fakt, że w trakcie obserwacji wystąpiła większość z opisywanych komplikacji po tego typu terapii, z wyjątkiem arytmii przedsionkowych i włóknistego zapalenia oskrzeli. Możliwe, że opóźnienie z niejasnych przyczyn czasu drugiego i docelowego etapu leczenia mogło przyczynić się do wcześniejszego wystąpienia omawianych powikłań. Stosowana terapia była adekwatna do stwierdzanych problemów. W możliwym niekorzystnym rokowaniu udział może mieć w tym przypadku brak współpracy chorego w leczeniu i prawdopodobnie zbyt mała presja ze strony jego rodziny.

REFERENCJE

1. Solnica B.: Peptydy natriuretyczne BMP i NT-pro BNP. Medycyna Praktyczna 2005/09.
2. Anderson RH, Becker AE, Wilkinson JL. Proceedings: morphogenesis and nomenclature of univentricular hearts. Br Heart J. 1975;37:781–782.
3. Khairy P. Poirier N, Mercier L-A. Univentricular heart. Circulation 2007; 115: 800-812
4. Earing MG, Hagler DJ, Edwards WD. Univentricular atrioventricular connection. w: Moss and Adams' Heart Disease in Infants Children and Adolescents, 8th ed.; red. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, Wolters Kluwer, Lippincott,Williams&Wilkins, Philadelphia 2013:1175-1194.
5. Rudziński A, Weryński P, Kużma J i wsp. Czynnościowo pojedyncza komora - implikacje diagnostyczne i terapeutyczne, jakie wyzwania i możliwości leczenia oraz rokowanie. Kardiologia po dyplomie 2009;2:1-12.
6. de Leval MR. The Fontan circulation: a challenge to William Harvey? Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005;2:202–208.
7. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE et al. Long-term survival, modes of death and predictors of mortality in patents with Fontan surgary. Circulation 2008;117:85-92.
8. Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for the tricuspid atresia; early and late results of a 25-years experience with the 216 patients. JACC 2001;37:933-39.
9. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. Hepatology 2009;49:1335-1374.
10. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM i wsp. Hypoplastic left heart syndrome: Current consideration and expectation. JACC 2012;59: S1-S42.