

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE MEDICHE SPECIALISTICHE**

**Ciclo 27**

**Settore Concorsuale di appartenenza: 06E1**

**Settore Scientifico disciplinare: MED 23**

**VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI CARDIO-  
RESPIRATORIE ED EPATICHE IN PAZIENTI CON CUORE  
UNIVENTRICOLARE TRATTATI CON INTERVENTO  
DI CONNESSIONE CAVO-POLMONARE TOTALE**

**Presentata da: CARLO PACE NAPOLEONE**

**Coordinatore Dottorato**

**PROF. S. MATTIOLI**

**Relatore**

**PROF. G.D. GARGIULO**

**Esame finale anno 2015**

## Riassunto

### Scopo della ricerca

L'intervento di connessione cavo-polmonare totale (TCPC) nei pazienti portatori di cuore univentricolare, a causa della particolare condizione emodinamica, determina un risentimento a carico di numerosi parenchimi. Scopo della ricerca è di valutare l'entità di questo danno ad un follow-up medio-lungo.

### Pazienti e metodi

Sono stati arruolati 115 pazienti, sottoposti ad intervento presso i centri di Cardiocirurgia Pediatrica di Bologna (52 pz) e Torino (63pz).

Il follow-up medio è stato di  $125 \pm 2$  mesi.

I pazienti sono stati sottoposti ad indagine emodinamica (88 pz), test cardiopolmonare (75 pz) e Fibroscan ed ecografia epatica (47 pz).

### Risultati

La pressione polmonare media è stata di  $11.5 \pm 2.6$  mmHg, ed in 12 pazienti i valori di pressione polmonare erano superiori a 15 mmHg. La pressione atriale media era di  $6.7 \pm 2.3$  mmHg ed il calcolo delle resistenze vascolari polmonari indicizzate (RVP) era in media di  $2 \pm 0.99$  UW/m<sup>2</sup>. In 29 pazienti le RVP erano superiori a 2 UW/m<sup>2</sup>.

La VO<sub>2</sub> max in media era pari a  $28 \pm 31$  ml/Kg/min,  $58 \pm 15$  % del valore teorico.

La frequenza cardiaca massima all'apice dello sforzo era di  $151 \pm 22$  bpm, pari al  $74 \pm 17$  % del valore teorico.

Il Fibroscan ha fornito un valore medio di 17.01 kPa (8-34.3 kPa). Cinque pazienti erano in classe F2, 9 pazienti in classe F3 e 33 pazienti risultavano in classe F4. Nei pazienti con follow-up maggiore di 10 anni il valore di stiffness

epatica ( $19.6 \pm 5.2$  kPa) è risultato significativamente maggiore rispetto a quello dei pazienti con follow-up minore di 10 anni ( $15.1 \pm 5.8$  kPa,  $p < 0.01$ ).

La frequenza cardiaca massima raggiunta durante lo sforzo del test cardiopolmonare è risultata significativamente correlata alla morfologia del ventricolo unico, risultando del  $67.8 \pm 14.4\%$  del valore teorico nei pazienti portatori di ventricolo destro contro il  $79.6 \pm 8.7\%$  dei portatori di ventricolo sinistro ( $p = 0.006$ ).

### **Conclusioni**

L'intervento di TCPC determina un risentimento a carico di numerosi parenchimi proporzionale alla lunghezza del follow-up, e necessita pertanto un costante monitoraggio clinico-strumentale multidisciplinare.

## **Introduzione**

La definizione di cuore univentricolare si applica a quelle cardiopatie complesse in cui sia la circolazione sistemica che quella polmonare sono a carico di uno stesso ventricolo.

In genere, sono cuori che anatomicamente presentano un solo ventricolo ben sviluppato, mentre l'altro ventricolo si presenta ipoplasico, incompleto o rudimentale. In altri casi è possibile che, pur essendo presenti due ventricoli, non sia possibile procedere ad una separazione intracardiaca delle circolazioni e pertanto, si parla di "cuore funzionalmente univentricolare" (1).

## **Riferimenti anatomici**

Dal punto di vista anatomico, i cuori univentricolari sono caratterizzati da un ventricolo dominante che può essere di tipo destro, sinistro od indeterminato, e da una seconda camera ventricolare accessoria, il cui sviluppo è estremamente variabile, potendo essere totalmente assente oppure presentare vari gradi di ipoplasia fino a presentarsi come una vera e propria camera rudimentale.

La definizione della morfologia ventricolare in questi casi riveste una particolare importanza, essendo strettamente connessa all'esito funzionale a distanza del trattamento chirurgico in questi pazienti (2).

Per precisare la morfologia ventricolare ci si riferisce alle caratteristiche morfologiche del ventricolo, che verrà definito destro se di forma triangolare, con grossolane trabecolature e corde tendinee della valvola atrio-ventricolare impiantate sul setto interventricolare, o sinistro se ovoidale, con pareti relativamente lisce, fini trabecolature e senza impianto di corde tendinee sul

setto (3-5). Altri aspetti anatomici importanti, ma meno legati all'outcome chirurgico, sono rappresentati dal rapporto tra i due ventricoli, ovvero il looping ventricolare, dalla posizione dei grossi vasi (l'aorta può trovarsi anteriormente, posteriormente oppure "side by side" rispetto alla polmonare) e dalla correlazione fra i vasi ed i ventricoli. Questi risultano importanti in quanto ad essi è dovuto il grado di bilanciamento tra i flussi sistemico e polmonare alla nascita del paziente, e quindi, di conseguenza, la necessità di eseguire un intervento chirurgico che corregga un eventuale sbilanciamento a favore dell'una o dell'altra circolazione.

Altro aspetto da valutare è rappresentato dal situs viscerο-atriale che si definisce solitus (atrio morfologicamente destro è posto a destra, quello morfologicamente sinistro a sinistra), inversus (atrio morfologicamente destro è a sinistra e viceversa), o ambiguus in presenza di sindrome eterotassica (asplenia o polisplenia).

Infine va considerata la modalità di connessione degli atri con il ventricolo unico, che può essere essenzialmente di tre tipi: a doppia entrata, quando entrambe le valvole atrioventricolari sono in connessione con una unica camera ventricolare, a singola entrata, qualora esista una singola connessione atrioventricolare a causa dell'atresia dell'altra valvola atrioventricolare, oppure ad entrata comune, nel caso in cui entrambi gli atri comunichino con un'unica camera ventricolare attraverso una valvola atrio ventricolare comune (3, 6).

La definizione di cuore funzionalmente univentricolare si applica a quei casi nei quali sono presenti due ventricoli normosviluppati ma caratterizzati da una cardiopatia tale da impedire una settazione delle due camere ventricolari, e quindi la correzione biventricolare, che quindi sono gestite come se fossero una camera unica. Appartengono a questa categoria i casi di ventricolo destro o

sinistro a doppia uscita con difetto interventricolare uncommitted, cioè posto in una posizione nell'ambito del setto interventricolare tale da impedire il confezionamento di un tunnel intraventricolare e quindi la correzione biventricolare.

Altri casi di cardiopatia che può presentare caratteristiche anatomiche tali da impedire la correzione biventricolare sono rappresentati da alcuni tipi di canali atrio-ventricolari nei quali esista una evidente dominanza di uno dei due ventricoli oppure da difetti interventricolari ampi nei quali la coesistenza di anomalie delle valvole atrio-ventricolari, vedi straddling, overriding etc. sia tale da impedire la settazione ventricolare (3, 7-9).

## **Fisiopatologia**

Nel cuore univentricolare entrambe le circolazioni, quella sistemica e quella polmonare, sono sostenute da un' unica cavità ventricolare.

Infatti in questo modo il ventricolo unico raccoglie in se sia sangue ossigenato che non ossigenato, con un grado variabile di mixing che può avere anche importanti ripercussioni sulla saturazione finale del paziente, soffrendo di un sovraccarico cronico sia volumetrico che pressorio.

L'aspetto clinico del paziente in questi casi si presenta nelle forme più svariate, a seconda delle caratteristiche anatomiche della cardiopatia.

Gli aspetti fondamentali della fisiopatologia di questi neonati sono rappresentati dal grado di bilanciamento dei flussi sistemico e polmonare e dalla presenza di una patologia ostruttiva a qualunque livello.

I quadri che più spesso si configurano sono:

1. Ipoafflusso polmonare, qualora a causa di una stenosi a livello intracardiaco, sottovalvolare o valvolare polmonare il rapporto QP/QS risulti inferiore a 1, configurando il quadro clinico di un paziente cianotico;
2. Iperafflusso polmonare, qualora in assenza di una ostruzione a qualunque livello sulla via di efflusso polmonare, a causa dello sbilanciamento delle resistenze vascolari il rapporto QP/QS risulti superiore ad 1, con un quadro clinico di scompenso cardiaco congestizio;
3. Bilanciamento dei flussi, nel caso in cui la presenza di una moderata stenosi della via di efflusso polmonare sia adeguata a equilibrare le ridotte resistenze vascolari polmonari rispetto alle sistemiche, determinando un QP/QS molto prossimo ad 1(10).

Oltre questi aspetti fisiopatologici della cardiopatia possono essere presenti altre peculiarità che ne caratterizzino l'aspetto clinico alla nascita e quindi anche il trattamento chirurgico o interventistico:

- Atresia della valvola atrio-ventricolare di sinistra, spesso intimamente legata ad una comunicazione interatriale di calibro insufficiente, con conseguente congestione venosa polmonare da elevata pressione atriale sinistra, distress respiratorio, edema polmonare. E' possibile anche l'omologo speculare, cioè una atresia della tricuspide con un difetto interatriale di tipo restrittivo tale da determinare una ostruzione al ritorno venoso sistemico.

- Insufficienza di una delle valvole atrio-ventricolari o della valvola atrio-ventricolare unica, configurante il quadro clinico di scompenso cardiaco congestizio.

In tutti questi casi la accurata definizione anatomica ed emodinamica della cardiopatia consente di stabilire il percorso terapeutico che sia volto ad ottenere la separazione delle circolazioni polmonare e sistemica, allo scopo di preservare la funzione del ventricolo unico.

Infatti, anche i casi caratterizzati da un bilanciamento dei flussi nella circolazione polmonare e sistemica, la persistenza di due circoli in parallelo a carico del singolo ventricolo causa effetti a lungo termine negativi. Il sovraccarico volumetrico cronico cardiaco esita in uno scompenso cardiaco progressivo, oltre ai rischi connessi alla cianosi cronica, quali la sindrome da iperviscosità, la formazione di ascessi cerebrali, lo stroke embolico (11).

Per questi motivi, anche in questi casi con flussi apparentemente bilanciati l'iter terapeutico ha lo scopo di "riportare" in serie le due circolazioni, al fine di diminuire il carico volumetrico del ventricolo unico e di aumentare la saturazione del sangue riducendo il livello di cianosi.

## **Trattamento chirurgico**

Il trattamento chirurgico di questi pazienti è rappresentato da una terapia stadiata volta alla progressiva separazione delle circolazioni sistemica e polmonare ed al conseguente unloading volumetrico del ventricolo unico.

Quest'obiettivo viene realizzato in 2 o 3 stadi, a seconda della condizione di bilanciamento dei flussi sistemico e polmonare alla nascita o alla coesistenza di



patologia ostruttiva che richieda un trattamento neonatale (12).

Un paziente che alla nascita si presenti con un cuore univentricolare con moderata ostruzione della via di efflusso polmonare, tale da non configurare una dotto-dipendenza, ed in assenza di altre patologie ostruttive, con il fisiologico calo delle resistenze vascolari polmonari che si verifica intorno ai 7 giorni di vita potrebbe mantenere un buon bilanciamento dei flussi sistemico e polmonare, con un QP/QS prossimo ad 1, ed una conseguente accettabile saturazione in ossigeno. In questi casi non è necessario alcun intervento chirurgico neonatale e il trattamento viene posticipato a quello che solitamente rappresenta il secondo stadio della storia chirurgica di questi pazienti.

Più frequentemente, però, si assiste ad un mancato bilanciamento dei flussi o alla coesistenza di patologie ostruttive. In questi casi è necessario un intervento chirurgico neonatale volto ad ottenere un QP/QS prossimo all'1 e che risolva le eventuali problematiche ostruttive.

Sono generalmente tre le possibilità più frequenti:

- Pazienti con iperafflusso polmonare e conseguente scompenso cardiocircolatorio. In questi casi viene eseguito un bendaggio dell'arteria polmonare. Una fettuccia di Teflon viene posizionata intorno al tronco polmonare e calibrata in modo da ridurre il flusso polmonare ed aumentare il flusso sistemico, ovviando allo squilibrio delle resistenze vascolari delle due circolazioni (13).
- Pazienti con ipoafflusso polmonare, dottodipendenti. Si tratta di pazienti gravemente cianotici nei quali il dotto di Botallo viene sostituito da uno shunt sistemico-polmonare. La tecnica descritta da Blalock e Taussig è stata

progressivamente soppiantata dall'attuale condotto in GoreTex che viene posizionato tra il circolo sistemico e quello polmonare, in modo da garantire un flusso polmonare adeguato ed una conseguente ottimale saturazione di ossigeno (14, 15).

- Pazienti con coesistenti ostruzioni. In questi casi, alle soluzioni chirurgiche descritte sopra o assimilabili, si associa la necessità di risolvere la patologia ostruttiva oppure di bypassarla. Si tratta di interventi molto più complessi che riescono a risolvere l'ostruzione, come in una interruzione dell'arco aortico, oppure a ricostruire un efflusso sistemico adeguato attraverso l'arteria polmonare che viene collegata al circolo sistemico (intervento di Norwood o Damus-Kaye-Stansee) (16, 17).

Intorno ai sei mesi di vita, quando le resistenze vascolari polmonari si sono fisiologicamente ridotte, si passa al secondo stadio chirurgico. Questo consiste in un intervento di anastomosi cavo-polmonare bidirezionale (BCPA), col quale la vena cava superiore viene derivata direttamente nell'arteria polmonare, con una prima separazione del flusso venoso da quello arterioso. Si ottiene in questo modo anche un parziale unloading del ventricolo unico, tanto più importante quanto più questo risulta sovraccaricato, come nei ventricoli unici di tipo destro. Al termine dell'intervento il flusso di sangue proveniente dalla vena cava superiore attraversa il circolo polmonare, mentre quello proveniente dalla vena cava inferiore confluisce direttamente nel sangue arterioso sistemico (shunt destro-sinistro). In questo modo si determina una PaO<sub>2</sub> di 30-40 mmHg ed una saturazione arteriosa di O<sub>2</sub> di circa 80-85%. I fattori predittivi per il successo dell'intervento di BCPA sono i seguenti: basse resistenze arteriolari polmonari

(inferiori a  $2 \text{ UW/m}^2$ ), pressione polmonare media inferiore a 15 mmHg, adeguato calibro delle arterie polmonari. Queste vengono valutate utilizzando l'Indice di Nakata, calcolato sommando l'area delle due arterie polmonari all'ilo, indicizzato per la superficie corporea. Valori uguali o superiori a  $300 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  sono predittivi di una migliore prognosi (18).

A circa 4-6 anni di vita con l'intervento di connessione cavo-polmonare totale (TCPC), evoluzione dell'intervento proposto da Fontan nel 1971 (19), si conclude la storia chirurgica di questi pazienti, ottenendo la separazione dei flussi arterioso e venoso mediante la connessione della vena cava inferiore all'arteria polmonare.

Il presupposto per il funzionamento di questo particolare tipo di circolazione è che il sangue cavale attraversi il letto polmonare pur non essendo sostenuto da una funzione contrattile ventricolare, con le resistenze vascolari sistemiche e polmonari disposte in serie e non più in parallelo. La vis-a-fronte determinata dall'avanzamento del sangue eiettato dal ventricolo unico, e la vis-a-tergo conseguente alla progressione della gittata cardiaca mantengono questa circolazione a patto che la pressione nel distretto cavale risulti superiore a quella polmonare ed a quella atriale, garantendo una corretta cascata pressoria e quindi una altrettanto corretta progressione del sangue. L'intervento di Fontan, proposto per i pazienti portatori di atresia della tricuspide, nella sua descrizione iniziale prevedeva, oltre ad una anastomosi cavo-polmonare unidirezionale, la connessione diretta dell'auricola destra sull'arteria polmonare tramite un homograft, chiudendo il difetto interatriale e legando il tronco dell'arteria polmonare (19). Il problema del passaggio da un flusso pulsatile ad un flusso continuo era stato affrontato prevedendo l'atrio destro all'interno del circuito. Si

pensava infatti che la pur debole contrazione atriale fosse comunque sufficiente a garantire una minima pulsatilità del flusso ed un ausilio alla progressione del sangue nel distretto vascolare polmonare. Questa progressione è stata ulteriormente implementata nella variante chirurgica proposta da Bjork nella quale, sfruttando la presenza di una camera accessoria sottopolmonare presente in alcune forme di atresia della tricuspide, l'atrio destro veniva connesso direttamente a questa struttura capace di fornire una contrazione più efficace (20). In questi casi, però, questa si ripercuoteva anche a ritroso sull'atrio, che quindi tendeva a dilatarsi ulteriormente. Si tornò quindi indietro sulla necessità di garantire un flusso pulsatile in arteria polmonare, e venne proposta da Kreutzer l'anastomosi atrio-polmonare diretta, nella quale l'intero atrio destro veniva collegato con una ampia anastomosi al tronco polmonare ed alla prima porzione del ramo polmonare destro (21). I risultati a breve distanza furono tutto sommato accettabili, ma a distanza si manifestarono i punti deboli di questa chirurgia, in quanto l'atrio destro si dimostrò non solo incapace di contribuire alla portata polmonare ma, a causa dell'aumento pressorio, tendeva a dilatarsi causando aritmie e diventava alla fine un evidente punto di debolezza nel circuito causando una notevole perdita di energia.

L'anastomosi diretta dell'atrio alla circolazione polmonare, comunque essa venga ottenuta, aveva anche un effetto importante sulla riduzione del sovraccarico volumetrico del ventricolo unico. Questo si trovava improvvisamente a dover fare i conti con una riduzione del carico, con conseguenti alterazioni soprattutto a carico della funzione diastolica del ventricolo unico.

Questa in alcuni casi, soprattutto qualora si trattasse di ventricoli particolarmente ipertrofici, poteva determinare un esito imprevedibile sulla circolazione di

Fontan (22, 23). Per questo motivo si è passati ad una derivazione in due stadi, riportando in auge l'anastomosi cavo-polmonare già proposta negli anni 50 da Carlon (24), ed aggiornata nella versione attuale da Azzolina (25), e quindi alla connessione cavo-polmonare totale che, escludendo l'atrio dal circuito di Fontan, ne eviti la dilatazione con conseguente perdita di energia potenziale, aritmie, formazione di trombi etc.

La prima versione di questa nuova strada fu quella proposta da De Leval con il "lateral Tunnel", in cui lo sbocco della vena cava inferiore veniva circondato da un patch in GoreTex suturato all'interno della parete atriale in modo da condurre il flusso cavale verso l'auricola destra che veniva sfruttata per consentire l'anastomosi con l'arteria polmonare (26). In questo modo la porzione di atrio sottoposta ad un regime pressorio maggiore risultava minima, riducendo, ma non annullando completamente, i problemi legati alla Fontan atrio-polmonare classica.

L'ultimo upgrade proposto è stato quello di Marcelletti, la cosiddetta connessione cavo-polmonare totale extra-cardiaca, che consiste nell'interporre un condotto protesico tra la vena cava inferiore, dopo averla deconnessa dall'atrio, e l'arteria polmonare (27). In questo modo si evita qualunque ripercussione dell'alterato regime pressorio sull'atrio, evitando dilatazioni, aritmie etc., e mantenendo una fluidodinamica più favorevole. L'unico aspetto negativo risulta legato alla necessità di utilizzare un condotto, e quindi alle sue dimensioni che dovrebbero risultare il più possibile adeguate consentire un flusso da adulto già al bambino nel quale viene impiantato. In realtà questo problema, evidente dal punto di vista teorico, non si è mai rivelato tale nella pratica clinica, in quanto l'avanzamento della data di completamento dell'intervento su bambini di circa 15 kg di peso permette l'utilizzo di condotti

di calibro adeguato, 16-18mm, anche ad un adulto. Inoltre in questo modo si posticipano anche tutti gli effetti del sovraccarico pressorio sulla circolazione splancnica oggetto di questa dissertazione (28).

Contemporaneamente alla prima introduzione dell'intervento di Fontan vennero presentati anche i 10 criteri anatomo-funzionali che dovevano essere rispettati per garantire una buona riuscita dell'intervento a breve e lunga scadenza.

Questi sono definiti come i "Criteri di Choussat" :

1. Età > di 4anni (29)
2. Ritmo sinusale
3. Dimensioni dell'atrio destro nei limiti della norma
4. Arterie polmonari confluenti, assenza di distorsione e buon calibro
5. Drenaggio venoso sistemico e polmonare normale
6. Valvola atrio-ventricolare continente
7. Rapporto arteria polmonare-aorta > di 0,75
8. Resistenze vascolari polmonari totali < 4 UW/m<sup>2</sup>
9. Frazione di eiezione del ventricolo sistemico > 60%
10. Pressione polmonare media < 15 mmHg

Col tempo però l'importanza di queste regole è progressivamente venuta meno, in quanto ci si è gradualmente convinti che non tutti questi criteri erano ugualmente importanti per la riuscita dell'intervento ed il risultato a breve scadenza. Inoltre, con l'aumentare dei tempi di follow-up si è dovuto ammettere che la tenuta dell'emodinamica a distanza era comunque precaria anche se i suddetti criteri venivano pedissequamente rispettati. Pertanto, attualmente dei 10

criteri iniziali sono solo pochi quelli che realmente vengono tenuti in seria considerazione o quanto meno ci si basa meno sull'intera serie in quanto si è dimostrata in grado di garantire la riuscita solo a breve scadenza, ma non riesce a prevedere il successo a distanza di questa circolazione (30).

L'aspetto emodinamico alla base del funzionamento della circolazione tipo Fontan si basa sul sovvertimento dei regimi pressori normalmente esistenti nel distretto cavale ed in arteria polmonare. Infatti, a causa della forza contrattile del ventricolo destro e della continenza delle valvole tricuspide e polmonare, l'emodinamica del cuore normale prevede una pressione cavale minore rispetto a quella in arteria polmonare. Questa regola naturale viene sovvertita in quello che viene definito il "paradosso" della circolazione di Fontan. Infatti in questo caso, non essendoci un ventricolo che spinge il sangue in arteria polmonare, l'unica motivazione fluidodinamica che riesca a comportare la progressione della massa ematica sta nel mantenere una pressione nel distretto cavale superiore rispetto a quella in arteria polmonare, che sarà a sua volta superiore a quella atriale, garantendo il funzionamento del sistema. Ovviamente gli spazi di manovra sono particolarmente ristretti e la garanzia del funzionamento di un intervento di questo genere dipende essenzialmente da un letto vascolare polmonare a basse resistenze, possibilmente intorno a  $2 \text{ UW/m}^2$ , e ad una bassa pressione atriale, legata quindi ad una buona performance del ventricolo unico, alla tenuta della valvola atrio-ventricolare sistemica, all'assenza di aritmie etc. In qualche modo, alla fine, i criteri di Choussat, anche se velatamente, risultano sempre validi!

Un paziente sottoposto ad intervento di Fontan, o di Connessione Cavo-Polmonare Totale, definizione più corretta della tecnica attualmente utilizzata, nella migliore delle ipotesi si presenterà con una pressione nel distretto cavale di 10-12mmHg.

Questo però comporta essenzialmente due problemi, che nel lungo periodo si sono dimostrati non del tutto trascurabili:

- Un evidente impatto sul distretto splancnico, assolutamente non idoneo a tollerare questo regime pressorio.
- Una condizione di relativa ipoperfusione sistemica cronica, con assottigliamento della tonaca media delle arterie sistemiche e aumento della fibrosi miocardica (31).

Un corretto ed attento follow-up a lungo termine di questi pazienti deve quindi prevedere la valutazione di questi due esiti.

## **Descrizione del progetto di ricerca**

Il progetto di ricerca si propone di valutare con le più attuali tecniche strumentali l'impatto dell'intervento di connessione cavo-polmonare totale sulle funzioni cardio-respiratorie del paziente. Il campione è rappresentato da 142 pazienti sottoposti ad intervento di TCPC dal 1990 al 2012 presso la UO di Cardiocirurgia Pediatrica e dell'Età Evolutiva dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi di Bologna (61 pazienti) e la SC di Cardiocirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino-Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita (81 pazienti). Il follow-up medio globale è stato di  $125 \pm 82$  mesi.



### **Bologna S.Orsola**

Il campione è rappresentato da 61 pazienti. In 41 si tratta di portatori di cuore univentricolare di tipo sinistro, in 10 di tipo destro ed in 10 di tipo indeterminato. L'età media all'intervento di TCPC era di 7 anni (3 - 16 aa). In 10 casi si trattava di una TCPC intracardiaca fenestrata, negli altri 51 di extracardiaca.

Durante il follow-up medio di 14 anni (min 1- max 45 aa), 3 pazienti sono stati persi. Tra i 58 restanti, si sono registrati 3 decessi durante il follow-up, mentre 3 pazienti sono stati sottoposti a trapianto di cuore nello stesso periodo. Il campione esaminato è risultato pertanto di 52 pazienti.

### **Torino Regina Margherita**

Ottantuno pazienti sono stati sottoposti ad intervento di TCPC. Si trattava in 63 casi di un ventricolo riconducibile ad una anatomia sinistra ed in 18 destra o indeterminata.

Durante il periodo di follow-up di  $10 \pm 1$  anni, 6 pazienti sono deceduti per cause riconducibili alla loro cardiopatia di base (7.5%). In 2 pazienti si è reso necessario un take-down precoce della TCPC, 6 sono stati persi al follow-up e 4 hanno rifiutato di sottoporsi al protocollo di studio.

Il campione esaminato è risultato pertanto di 63 pazienti, rivalutati ad un età media di  $14 \pm 5$  anni (5 - 33 aa) e ad un peso medio di  $43 \pm 18$  Kg (15 - 85Kg).

In tutti i 115 pazienti rimanenti è stata eseguita una valutazione clinica e strumentale generale, inserita nel programma di follow-up al quale vengono normalmente sottoposti dopo l'intervento chirurgico (Tab.1).

Si è indagata poi la capacità di compiere sforzi fisici, attraverso la valutazione

del test cardio-polmonare, e la quantificazione dell'impatto sul fegato della circolazione tipo Fontan, mediante la valutazione del Fibroscan e dell'ecografia epatica.

	<b>BOLOGNA</b>	<b>TORINO</b>	
	<b>S.Orsola</b>	<b>OIRM</b>	<b>Totale</b>
<b>TCPC</b>	61	81	142
<b>Decessi</b>	3	6	9
<b>Take down</b>	0	2	2
<b>HTx</b>	3	0	3
<b>Persi/rifiuto</b>	3	10	13
<b>Totale</b>	52	63	115

*Tab.1 Riassunto del campione di pazienti*

## **Risultati**

### **Indagine emodinamica**

Sono stati sottoposti ad indagine emodinamica 88 pazienti ad un intervallo di tempo medio dall'intervento di TCPC di  $124 \pm 84$  mesi. L'età media dei pazienti esaminati era di  $14 \pm 5$  anni.

La pressione polmonare media è stata di  $11.5 \pm 2.6$  mmHg, ed in 12 pazienti i valori di pressione polmonare erano superiori a 15mmHg, un valore generalmente considerato un cut-off tra una emodinamica soddisfacente ed una scadente.

La pressione atriale media era di  $6.7 \pm 2.3$  mmHg ed il calcolo delle resistenze

vascolari polmonari (RVP) era in media di  $2 \pm 0.99$  UW/m<sup>2</sup>. In 29 pazienti le RVP erano superiori a 2 UW/m<sup>2</sup>.

Rami collaterali tra la circolazione sistemica e quella polmonare sono stati rinvenuti quasi nella totalità dei pazienti ma sono stati ritenuti emodinamicamente significativi solo in 15 di essi (17%), nei quali è stata contestualmente all'indagine emodinamica eseguita una embolizzazione dei collaterali.

### **Test Cardiopolmonare**

Sono stati sottoposti a test cardiopolmonare con valutazione del consumo di ossigeno 75 pazienti. Il test è stato condotto su cicloergometro utilizzando un protocollo incrementale con rampa di 10Watt/min. La valutazione della Capacità Funzionale ha mostrato un valore medio pari al  $60 \pm 15$  % del valore teorico ( $78 \pm 41$  Watt), mentre la VO<sub>2</sub> max in media era pari a  $28 \pm 31$  ml/Kg/min, pari al  $58 \pm 15$  % del valore teorico. La risposta cronotropa cardiaca ha mostrato in media una frequenza cardiaca massima di  $151 \pm 22$  bpm, pari al  $74 \pm 17$ % del valore teorico.

### **Valutazione epatica**

Quarantasette pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione epatica mediante Fibroscan ed ecografia ad una distanza di 119 mesi dall'intervento di TCPC (4 – 316 mesi). Tutti i pazienti erano portatori di TCPC extracardiaca con condotto in GoreTex. Il valore medio è risultato 17.01 kPa (8 - 34.3 kPa). Considerando la classificazione Metavir, nessun paziente risultava in classe F1 ( $5 < x < 7.1$  kPa), 5 pazienti erano in classe F2 ( $7.2 < x < 9.5$  kPa), 9 pazienti erano in classe F3

( $9.6 < x < 12.5$  kPa) e 33 pazienti risultavano in classe F4 ( $> 12.5$  kPa). Analizzando il tempo trascorso tra l'esecuzione dell'intervento di TCPC e la valutazione del Fibroscan si è potuto evidenziare che tra i pazienti in classe F2 l'intervallo era di  $0.86 \pm 0.15$  anni (0.7 - 1 anni), tra i pazienti in classe F3 erano trascorsi in media  $3.95 \pm 2.68$  anni (0.96 - 8.95 anni) e l'intervallo tra i pazienti in classe F4 era in media di  $5.31 \pm 2.84$  anni (1.14 - 10.09 anni), dimostrando una buona correlazione tra la classe Metavir e la distanza dall'intervento.

L'analisi dei valori di stiffness epatica non ha mostrato una correlazione positiva con la tipologia di ventricolo ne con la presenza o meno di una fenestrazione pervia. E' risultata statisticamente significativa invece la correlazione con il tempo trascorso dall'intervento (Tab.2).

	<b>kPa</b>	<b>p</b>
<b>VDx</b>	17.2±5.4	0.76
<b>VSn</b>	17.8±6.2	
<b>Fenestrato</b>	15.4±5.6	0.37
<b>Non fenestrato</b>	18±6.1	
<b>FU &lt; 10aa</b>	15.1±5.8	0.01
<b>FU &gt; 10aa</b>	19.6±5.2	

*Tab. 2 – Analisi dei risultati del Fibroscan correlati con la morfologia del ventricolo unico, con la presenza o meno di fenestrazione pervia e con la durata del follow-up superiore o meno a 10 anni*

La valutazione ecografica del fegato, eseguita in 47 pazienti, ha mostrato in 6 una vena porta dilatata, in 23 una epatomegalia, in 10 un aspetto nodulare del fegato ed in 35 un aspetto disomogeneo del parenchima epatico.

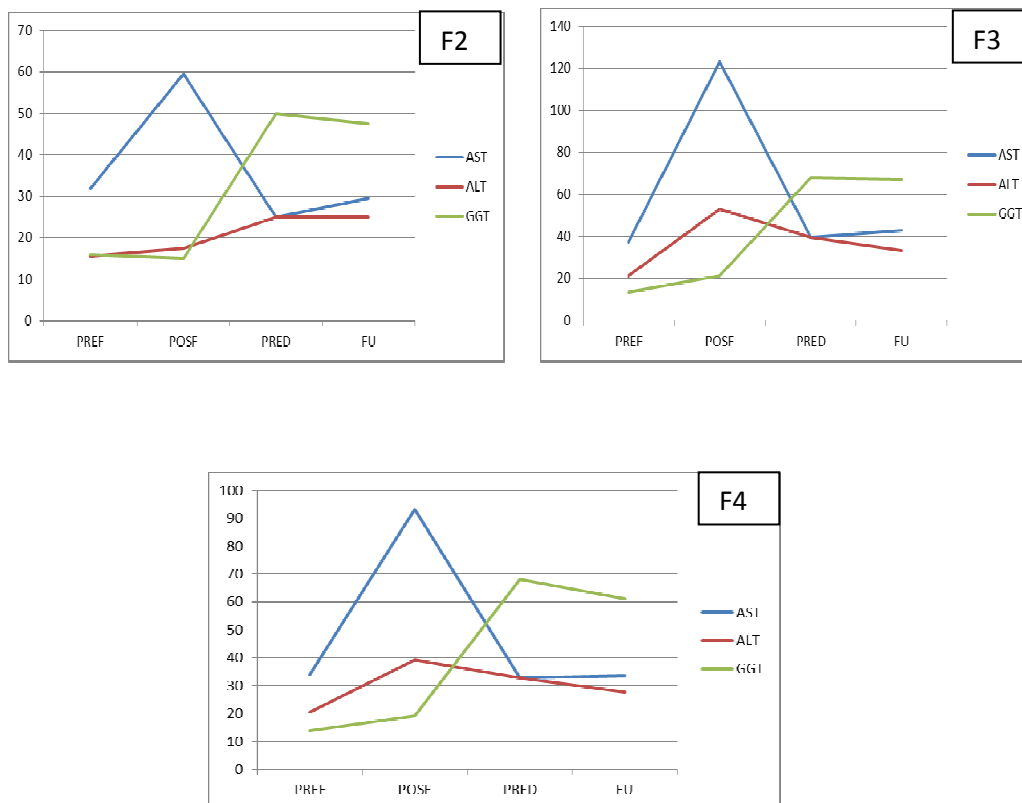
L'analisi dei comuni markers biochimici di funzionalità epatica ha mostrato un significativo incremento dei valori di transaminasi nell'immediato post-operatorio, con sostanziale normalizzazione al momento della dimissione e lieve e costante incremento durante il follow-up. Le  $\gamma$ GT sono invece aumentate costantemente nel corso del ricovero, mantenendosi significativamente più elevate al momento della dimissione rispetto al preoperatorio, e rimanendo sostanzialmente invariate durante il follow-up.

Per quanto riguarda il fibrinogeno, si è assistito ad una riduzione post-operatoria con graduale incremento nel corso della degenza, con una sostanziale tenuta durante il follow-up (Tab.3).

	<b>Pre-op</b>	<b>Post-op</b>	<b>Predimissione</b>	<b>FU</b>
<b>GOT</b>	34.4±10.2	96.3±81.5	33.3±14.2	35.3±10.8
<b>GPT</b>	20.1±9.5	40±51.8	19±12.5	28.6±11.9
<b><math>\gamma</math>GT</b>	13.4±3.5	19.1±9.7	65.5±114	61.6±30.6
<b>Fibrinogeno</b>	276.3±67	216.5±63	344.7±105	300.9±107.5

*Tab. 3 – Variazioni dei markers biochimici di funzionalità epatica*

L'analisi delle variazioni enzimatiche nelle 3 classi Metavir ha mostrato solo lievi differenze di comportamento, esacerbando il picco post-operatorio delle GPT nelle classi Metavir F3 ed F4 rispetto alla classe F2 (Fig.1).



*Fig.1 Variazioni di GOT, GPT e  $\gamma$ GT misurate nel periodo preoperatorio (preF), immediatamente post-operatorio (posF), subito prima della dimissione (Pred) ed all'ultimo Follow-up (FU), divise per la classe Metavir risultante dal Fibroscan.*

## Discussione

La valutazione multidisciplinare di un campione cospicuo (115) di pazienti sottoposti ad intervento di TCPC con un follow-up medio superiore a 10 anni ha dato importanti indicazioni sul futuro di questa popolazione che devono servire a porre la corretta indicazione chirurgica ed identificare il timing adeguato all'esecuzione dell'intervento stesso.

Un aspetto molto inquietante che sta emergendo con l'aumentare della durata dei follow-up in pazienti sottoposti a TCPC è l'impatto sugli organi splancnici di

questo particolare tipo di circolazione. L'aumento della pressione venosa determina una cronica ipertensione a livello delle vene sovrepatiche e quindi a cascata su tutto il sistema venoso portale ed in generale splanchnico.

Negli individui con anatomia cardiaca e funzione normale, la quantità di flusso sanguigno epatico è intorno al 25% della gittata cardiaca. Circa un quarto di questo flusso è completamente ossigenato, in quanto fornito dalla arteria epatica. Il resto è sangue non ossigenato a pressione venosa (in media, 6 mmHg) che giunge attraverso la vena porta. È importante sottolineare che non esiste la capacità di autoregolazione del flusso venoso portale. Questo dipende dalla circolazione mesenterica ed è direttamente connesso al gradiente pressorio esistente tra la vena porta e le vene sovrepatiche. L'arteria epatica, che invece presenta una capacità di autoregolazione, è unica responsabile di tutta la regolazione del flusso di sangue nel fegato. Questa capacità determina quella che è stata definita la "risposta tampone arteriosa epatica" (HABR). Grazie a questa, la diminuzione del flusso portale è bilanciata da un aumento del flusso proveniente dall'arteria epatica. Si stima che l'arteria epatica sia così in grado di compensare una diminuzione del flusso della vena porta che va dal 30 al 60% (32).

Esistono pochi dati sulla circolazione epatica nei pazienti portatori di circolazione tipo Fontan. Tuttavia, alcune implicazioni si possono evincere dalle note alterazioni fisiologiche.

Data l'elevata pressione venosa sistemica e la ridotta portata cardiaca, il flusso portale è verosimilmente ridotto così come la saturazione della vena porta, con conseguente dipendenza del fegato dalla "risposta tampone arteriosa epatica". Questo stato probabilmente esiste anche in pazienti che presentano una emodinamica relativamente favorevole per una circolazione tipo Fontan. Con il

passare del tempo ed il peggiorare della situazione emodinamica è molto verosimile che la capacità della “risposta tampone arteriosa epatica” non sia più sufficiente a compensare la diminuzione del flusso venoso portale, contribuendo a determinare un danno d'organo (33).

Nel corso della storia naturale e chirurgica di questi pazienti, inoltre, sono numerose le situazioni che possono contribuire ad un danno epatico. Le prime fasi di vita del paziente portatore di cuore univentricolare sono ad esempio spesso caratterizzate da collasso cardiovascolare, scompenso congestizio e ipossia marcata, fattori ben noti potenzialmente in grado di causare un danno epatico. Insulti perioperatori al momento della palliazione neonatale, dell'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale o al completamento dell'intervento di connessione cavo-polmonare totale sono anch'essi ben riconosciuti come causa di insulto epatico. Quindi ad una situazione di sofferenza cronica, legata alla congestione venosa ed alla potenzialmente ridotta portata cardiaca, si aggiungono situazioni acute che possono far partire un processo infiammatorio che prosegue poi con l'evoluzione fibrotica e la cirrosi terminale (33).

Dal punto di vista anatomo-patologico, queste lesioni epatiche sono simili ad altre forme di cirrosi cardiaca con prominente dilatazione sinusoidale e fibrosi presumibilmente legate alle alte pressioni venose, ipossia, e diminuita portata cardiaca (34). La presenza di insufficienza epatica progressiva è sempre più frequentemente diagnosticata in questi pazienti, e ci sono anche isolati report che riportano la presenza di carcinoma epato-cellulare in questi pazienti (35). Per questi motivi la valutazione dello stato morfologico e funzionale del fegato assume una grande importanza clinica nel follow-up di questi pazienti. Tuttavia i metodi attualmente disponibili sono insufficienti o inadeguati per



l'identificazione precoce di questi problemi.

La biopsia epatica è lo standard di riferimento tradizionale per la valutazione della fibrosi epatica o cirrosi, ma è invasiva, costosa e decisamente non adatta a rivalutazioni seriate (36).

Inoltre in letteratura sono pochi gli studi istologici del fegato in pazienti portatori di intervento di Fontan. Peraltro la diagnosi istologica risente di una certa variabilità operatore-dipendente anche utilizzando dei sistemi di score standardizzati, e il campione acquisito potrebbe anche non essere rappresentativo nei casi in cui la fibrosi sia distribuita in maniera non omogenea (37). Inoltre, la biopsia epatica ha dimostrato una bassa sensibilità nelle fasi iniziali della fibrosi (38).

I comuni test di funzionalità epatica, bilirubina, albumina e coagulazione, spesso sono normali nella maggior parte di questi pazienti fino alle fasi più avanzate della disfunzione epatica. La valutazione di alcuni marcatori sierici molecolari, come il rapporto aspartato amino-transferasi/piastrine, il Fibrotest (score derivato da 6 esami di funzionalità epatica), l'acido ialuronico e la metallo-proteinasi sono stati segnalati come metodi alternativi sperimentali per la determinazione della presenza e gravità della fibrosi epatica; tuttavia, dal punto di vista clinico la loro bassa sensibilità rimane un problema e i biomarcatori più recenti spesso non sono disponibili in molti centri (39).

Nella nostra esperienza è stato valutato l'andamento dei comuni indici di funzionalità epatica, GOT, GPT e  $\gamma$ GT. In tutti i pazienti esaminati sono stati evidenziati valori pre-operatori nella norma di tutti i tre parametri. Nell'immediato post-operatorio si è assistito ad un repentino incremento dei valori di GOT che poi sono rientrati nella norma entro la dimissione del paziente, mentre lo stesso incremento non è stato registrato per le GPT. Durante

il follow-up, invece, si è registrata una progressiva tendenza all'aumento delle GOT ed alla riduzione delle GPT, che comunque sono rimaste in media entro i valori di riferimento. Le  $\gamma$ GT sono progressivamente aumentate nel periodo post-operatorio, rimanendo tendenzialmente più elevate al momento della dimissione, e sono rimaste sostanzialmente stabili durante il follow-up. Queste variazioni appaiono sostanzialmente riproducibili in tutti i pazienti, con minime e non significative variazioni, e soprattutto non riconducibili al grado di compromissione epatica così come evidenziato dal risultato del Fibroscan. In questo modo, la significatività di questo esame viene ulteriormente messa in discussione, verosimilmente relegandolo ad una delle tante valutazioni che vanno inserite in un follow-up che deve essere necessariamente più completo per risultare valido.

Tecniche di imaging non invasive per la diagnosi e la stadiazione della fibrosi epatica sono sempre più utilizzate nella valutazione delle patologie epatiche negli adulti. L'ecografia standard o la tomografia computerizzata sono in grado di rilevare facilmente le nodularità epatiche, ma hanno evidenti limitazioni nella identificazione della fibrosi, in particolare nelle prime fasi.

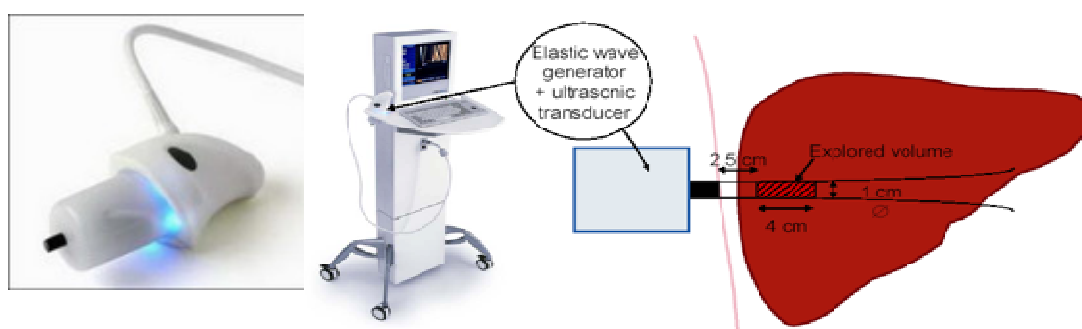
Numerose metodiche invece convergono sulla valutazione del grado di rigidità epatica.

L'elastografia valutata con Risonanza Magnetica (RM) si è dimostrata efficace nella valutazione di una popolazione di pazienti con circolazione tipo Fontan, documentando una elevata rigidità epatica che mostrava una significativa correlazione inversa con la portata cardiaca anch'essa valutata con RM (40, 41).

Tuttavia le valutazioni non invasive del grado di rigidità epatica sono ottenute con tecniche ultrasonografiche, frequentemente utilizzate per la stadiazione della

fibrosi epatica in pazienti adulti. Si tratta di valutazioni basate sulla misurazione della rigidità dei tessuti (elastografia), tra cui ricordiamo la Shear Wave Elastography (SWE), l'elastografia transitoria (TE, Fibroscan®) e impulso di forza di radiazione acustica (ARFI).

L'Elastografia Transitoria, o Fibroscan, misura la velocità di propagazione di onde elastiche generate da una vibrazione usando la tecnica Doppler. Poiché la velocità di propagazione aumenta con la rigidità del parenchima, questa metodica è in grado di stimare il grado di stiffness epatico, che può essere considerato un indice della fibrosi (42).



*Fig. 2 - Rappresentazione schematica delle caratteristiche operative del Fibroscan*

In diversi studi pubblicati in letteratura si dimostra una buona correlazione tra questo indice e i risultati di altre metodiche non invasive volte a valutare il grado di compenso emodinamico di questi pazienti, come la bilirubina sierica, la volumetria splenica, il rapporto aspartato amino-transferasi/piastrine (42). Questa correlazione non è peraltro risultata positiva nella nostra esperienza, dove non siamo riusciti a dimostrare una correlazione positiva tra le variazioni di GOT, GPT e  $\gamma$ GT e la classe Metavir risultante dal Fibroscan.

Alcuni autori hanno evidenziato un limite importante nella valutazione con Fibroscan di questi pazienti legato alla congestione epatica, che agisce come fattore confondente sul risultato finale (43, 44). Questo non toglie comunque importanza al Fibroscan, che va inserito in un contesto generale di valutazioni. Inoltre, la facile ripetibilità dell'esame consente di utilizzarlo per valutare nel tempo l'evoluzione del risentimento epatico. In questo senso, un valore di stiffness particolarmente elevato già a breve distanza dall'intervento di TCPC non sarà certamente indicativo di fibrosi epatica, ma deriverà verosimilmente dal grado di congestione che potrebbe essere segno di valori pressori polmonari elevati e conseguentemente di un compenso emodinamico labile. Invece la misurazione di variazioni del grado di stiffness nel tempo possono essere più indicative di evoluzioni fibrotiche epatiche o di degrado emodinamico, tali da richiedere maggiori approfondimenti diagnostici (45). In una valutazione parallela di due gruppi di pazienti, uno sottoposto ad intervento di connessione cavo-polmonare totale ed uno con altre cardiopatie caratterizzate da aumento delle pressioni venose sistemiche, si è dimostrata una significativa differenza dei risultati della valutazione con Fibroscan, evidenziandosi un maggior grado di compromissione nel gruppo Fontan. Gli autori interpretano questo risultato come secondario alla presenza di fibrosi epatica, che peggiorerebbe il valore di stiffness già alterato dalla congestione epatica (45). Infatti i valori di riferimento utilizzati per la valutazione della cirrosi post-epatite proposti da alcuni autori non risultano adeguati alla valutazione del nostro campione di pazienti, in quanto questi presentano una doppia componente responsabile dell'aumento dello stiffness epatico, la congestione e la fibrosi (46). Il valore di riferimento va pertanto aumentato di una quota relativa alla congestione dovuta all'aumento della pressione venosa, che viene stimata in circa 10 kPa. A questo punto, il

valore di 13 kPa considerato indice di cirrosi postepatitica, risulta assolutamente inadeguato ai pazienti post-Fontan, nei quali valori superiori a 30 kPa sono stati registrati in pazienti con diagnosi ecografica di cirrosi (47).

L'analisi dei risultati del Fibroscan eseguiti nel nostro campione di pazienti ha dimostrato una buona correlazione tra la classe Metavir e la distanza temporale dall'intervento chirurgico (Tab. 2). Inoltre nella totalità dei casi si è dimostrata una alterazione del parenchima, in quanto in nessuno dei nostri pazienti, anche in quelli con una distanza dall'intervento ridotta, si è dimostrata una classe Metavir 0, normale. La spiegazione di questo fenomeno potrebbe risiedere nel fatto che i pazienti portatori di TCPC partono già da valori di congestione epatica maggiori a causa dell'aumento della pressione venosa insito in questa circolazione, come dimostrato anche in letteratura peraltro (44).

La significativa correlazione esistente poi tra il valore della stiffness epatica e l'intervallo temporale dall'intervento implica comunque una progressione del danno epatico derivato da questa circolazione. In qualche modo la classificazione Metavir relativa ai pazienti sottoposti a TCPC dovrebbe modificare i valori di kPa che identificano le varie classi, tenendo conto della improvvisa congestione relativa alle mutate condizioni emodinamiche.

Da questa condizione di base si dovrebbe partire per la valutazione seriata nel tempo della stiffness epatica, in modo da poter cogliere il peggioramento derivato dall'evoluzione della congestione in fibrosi.

In qualche modo la congestione acuta altera la scala di valutazione e rende non applicabili i comuni criteri di valutazione della fibrosi epatica nelle malattie primitive di quest'organo.

La normalità della funzione epatica di questi pazienti con valori di stiffness così alterati conferma l'impossibilità di valutare il risultato dell'elastografia epatica

con le scale comunemente utilizzate per le malattie acquisite.

Che ci sia un danno progressivo è comunque evidenziato dai risultati dell'ecografia, un indice morfologico e non funzionale di valutazione.

La presenza di aspetto disomogeneo del parenchima epatico nell'82% del campione valutato lascia pochi dubbi, anche perché la correlazione tra la presenza di disomogeneità del parenchima epatico e l'intervallo trascorso dall'intervento risulta anche in questo caso positivo.

Lo studio emodinamico è stato effettuato su 88 pazienti.

La pressione polmonare media è stata di  $11.5 \pm 2.6$  mmHg, ed in 12 pazienti i valori di pressione polmonare erano superiori a 15mmHg.

Non sono risultati statisticamente significativi i tentativi di correlare questo valore con la morfologia del ventricolo unico ne con la presenza o meno di fenestrazione pervia o con il periodo intercorso dalla realizzazione della TCPC superiore o meno a 10 anni.

Lo stesso risultato è stato ottenuto per la pressione atriale, che può essere indirettamente considerata anche un indice di funzionalità del ventricolo unico, in quanto, in assenza di vizi emodinamicamente significativi della valvola atrio-ventricolare, può essere considerata alla pari della pressione telediastolica del ventricolo unico (Tab. 4).

	PAP	p	Atrio	p	RVP	p	RVP/RVS	p
<b>VDx</b>	12.2±2.3	0.22	7.4±1.6	0.22	1.9±0.9	0.52	0.1±0.1	0.24
<b>VSn</b>	11±2.7		6.6±2.4		2±1		0.1±0.1	
<b>Fenestrato</b>	11.4±2.8	0.6	6.8±2.6	0.11	2.1±1	0.71	0.14±0.1	0.4
<b>Non fenest</b>	11.6±2.5		6.5±2.1		2±1		0.1±0.1	
<b>FU &lt; 10aa</b>	11.6±3.1	0.65	7.1±2.5	0.15	2±1.1	0.9	0.15±0.1	0.05
<b>FU &gt; 10aa</b>	11.3±2.4		6.4±2.1		2±0.8		0.1±0.1	

*Tab. 4 – Analisi dei risultati emodinamici correlati con la morfologia del ventricolo unico, con la presenza o meno di fenestrazione pervia e con la durata del follow-up superiore o meno a 10 anni*

Lo studio delle resistenze vascolari polmonari indicizzate non è risultato statisticamente correlato alla morfologia del ventricolo ne alla presenza di una fenestrazione pervia, mentre è risultata significativa la correlazione del rapporto RVP/RVS con la lunghezza del follow-up (Tab. 4). Infatti, i pazienti con follow-up superiore a 10 anni mostravano un valore del rapporto RVP/RVS di 0.1±0.1 rispetto ai pazienti seguiti per meno di 10 anni, nei quali il risultato del rapporto era di 0.15±0.1 (p=0.048). Questo risultato potrebbe essere interpretato come un problema primitivo del letto vascolare polmonare. Infatti, l'eventuale costituzione di un circolo collaterale sistemico-polmonare che spesso si vede in questi pazienti, provoca generalmente un aumento della pressione polmonare che nel nostro campione non risultava significativamente variata nel tempo, anche se circolo collaterale era presente in quantità variabili nella totalità dei pazienti, tanto da richiedere l'embolizzazione di rami maggiori in 15 casi.

Il degrado della funzione contrattile del ventricolo unico parimenti genera un risentimento a livello della pressione telediastolica ventricolare e della pressione atriale, anche questa non registrata nella nostra analisi.

Il dato potrebbe essere interpretabile come un effettivo aumento delle resistenze vascolari polmonari primitivo, anche se l'analisi del valore RVP non risulta significativamente correlato al tempo trascorso dall'intervento. Un lavoro sperimentale ha dimostrato che l'assenza di flusso ematico pulsatile sul letto vascolare polmonare causa un progressivo incremento delle resistenze vascolari polmonari determinando dal punto di vista istologico una iperplasia della parete delle vene prospicienti le pareti bronchiali, la pleura ed i lobuli alveolari (48). L'ispessimento della parete venosa era determinato soprattutto dall'iperplasia della muscolatura della tonaca media. Sul versante delle arteriole polmonari non erano presenti alterazioni istologiche. La ridotta presenza di Ossido Nitrico Sintetasi endoteliale in questi polmoni sottoposti a flusso continuo, dimostrata in numerosi studi, rende inutile il trattamento con farmaci che utilizzano questo mediatore, mentre risultano efficaci i donatori di NO esogeno, come l'NO inalatorio o il nitroprussiato.

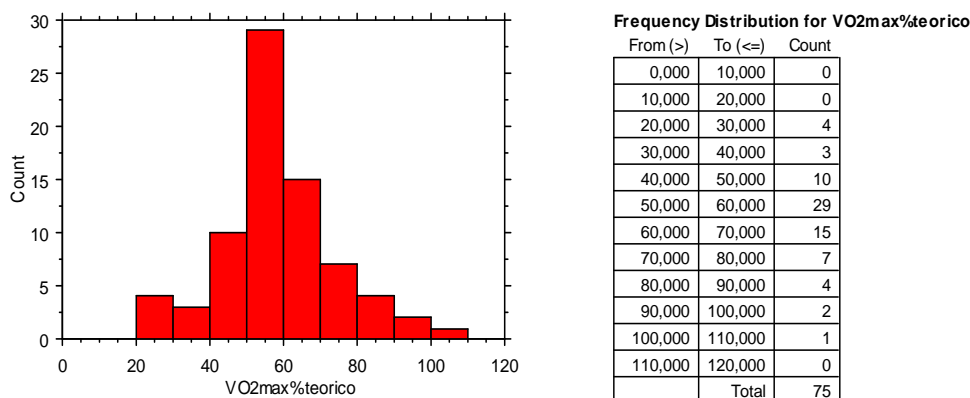
L'aspetto importante che appare verosimilmente confermato anche dalla nostra esperienza è quindi che anche la TCPC non è protetta dall'aumento progressivo delle Resistenze Vascolari Polmonari col tempo (48). La scarsa numerosità del nostro campione richiede però ulteriori approfondimenti per confermare questo dato.

Non è risultata significativa la correlazione tra il valore della RVP ed il risultato del Fibroscan (kPa) o la classe Metavir relativa, cosa che ci saremo aspettati, probabilmente anche in questo caso a causa dello scarso campione disponibile o della necessità di tempi di follow-up maggiori.



I risultati del test cardiopolmonare eseguito hanno mostrato un valore medio di VO<sub>2</sub> max di 28 ± 31 ml/Kg/min, pari al 58 ± 15 % del valore teorico.

Questo risultato, in linea con i dati della letteratura, conferma la scarsa tolleranza allo sforzo di questi pazienti (49).



*Fig. 3 – Distribuzione dei pazienti per risultato del VO<sub>2</sub> max*

La distribuzione dei pazienti per risultato della percentuale del valore teorico della VO<sub>2</sub> max mostra come 46/75 pazienti (61.3%) esibiscano un risultato inferiore al 60%, considerato il cut off per una compromissione funzionale evidente, e che solo 3 pazienti (4%), con un valore superiore al 90% del valore teorico, abbiano un risultato normale (Fig. 3).

Questi dati sono in linea con quelli riportati nella letteratura. Un lavoro di Diller mostra come su 321 pazienti portatori di TCPC solo il 3.7% presentava un valore di percentuale del teorico VO<sub>2</sub>max superiore all'80% (49). Non sono risultati significativi i tentativi di correlazione di questo valore con la morfologia del ventricolo unico, la presenza di fenestrazione pervia o la durata del follow-up superiore a 10 anni (Tab. 5).

	<b>VO<sub>2</sub> max</b>	<b>p</b>	<b>% Teorico</b>	<b>p</b>
<b>VDx</b>	22.2±5.4	0.46	56.3±18.2	0.52
<b>VSn</b>	29.7±35		59.1±14.7	
<b>Fenestrato</b>	24±7.3	0.67	56.5±16.3	0.52
<b>Non fenest</b>	34.7±48.7		58.9±11.6	
<b>FU &lt; 10aa</b>	26.1±8.9	0.57	59.6±18.5	0.45
<b>FU &gt; 10aa</b>	30.4±45.4		56.8±11.5	

*Tab. 5 – Analisi dei risultati del test cardiopolmonare correlati con la morfologia del ventricolo unico, con la presenza o meno di fenestrazione pervia e con la durata del follow-up superiore o meno a 10 anni*

Non è risultata altresì significativa la correlazione tra il grado di compromissione funzionale ed il risultato della stiffness epatica (p=0.28).

Questo aspetto merita una riflessione, in quanto ne deriva che il grado di compromissione epatica viaggia in maniera apparentemente indipendente rispetto all'organismo in toto, potendosi trovare sia valori Metavir F4 in pazienti con buona tolleranza allo sforzo così come il contrario. E' comunque possibile che i risultati della nostra analisi siano inficiati dalla scarsa numerosità del campione o dalla frammentarietà dei dati.

Un aspetto più interessante deriva dall'analisi dell'incremento massimo della frequenza cardiaca durante lo sforzo, anche essa rapportata al valore teorico per quel determinato paziente. Questo valore è stato considerato, indipendentemente dall'uso di farmaci antiaritmici, un indice dal forte valore prognostico nel follow-up delle cardiopatie congenite soprattutto nel paziente adulto, compresi i pazienti

sottoposti ad intervento di Fontan (50,51).

Nel nostro campione di pazienti è risultato positivamente correlato alla morfologia del ventricolo unico, con valori nettamente a favore del ventricolo di morfologia sinistra. Non è risultata invece significativa la correlazione alla presenza o meno di una fenestrazione pervia o di un follow-up superiore ai 10 anni (Tab. 6).

	<b>FC max</b>	<b>p</b>	<b>% Teorico</b>	<b>p</b>
<b>VDx</b>	137.4±27.6	0.01	67.8±14.4	0.006
<b>VSn</b>	157.1±15.5		79.6±8.7	
<b>Fenestrato</b>	152±27.7	0.92	75.8±16.8	0.77
<b>Non fenest</b>	153±19.4		77.5±10.5	
<b>FU &lt; 10aa</b>	151.2±20.9	0.99	73.2±10.9	0.21
<b>FU &gt; 10aa</b>	151.1±22.7		78.4±12.4	

*Tab. 6 – Analisi dei risultati dell'incremento della frequenza cardiaca correlati con la morfologia del ventricolo unico, con la presenza o meno di fenestrazione pervia e con la durata del follow-up superiore o meno a 10 anni*

Se invece consideriamo un cut-off del valore percentuale di incremento della frequenza cardiaca all'apice dello sforzo del 70% del valore teorico, identificando così i 9 pazienti con una evidente riduzione della riserva cronotropa, vediamo che questi risultano significativamente correlati con parametri emodinamici peggiori, come la PAP, LAP, EDLVP, RVP/RVS, mentre non risulta significativa la correlazione con il risultato del grado di stiffness

epatica (Tab.7).

Questo dato conferma quanto riportato in letteratura circa la significatività della riserva cronotropa nella valutazione degli esiti funzionali dei pazienti sottoposti a correzione delle cardiopatie congenite (49-51).

<b>% Valore Teorico FC Max</b>			
	<b>&lt; 70% (9 pz)</b>	<b>&gt; 70% (24pz)</b>	<b>p</b>
<b>kPa</b>	18.6±7.6	17.9±6.1	<b>0.8</b>
<b>PAP</b>	13.6±2.5	11.3±2.1	<b>0.05</b>
<b>LAP</b>	7.4±1.6	5.5±1.3	<b>0.01</b>
<b>EDLVP</b>	8.6±1.5	5.9±1.3	<b>0.001</b>
<b>RVPI</b>	2.2±0.6	1.9±1	<b>0.46</b>
<b>RVP/RVS</b>	0.18±0.1	0.1±0.04	<b>0.01</b>

*Tab. 7 – Correlazione tra il valore percentuale di incremento della frequenza cardiaca inferiore al 70% e le variabili emodinamiche e la stiffness epatica*

## Conclusioni

L'analisi di un campione significativo di pazienti con alcune delle metodiche strumentali più moderne ha dimostrato comunque una buona sopravvivenza globale dopo intervento di TCPC.

Restano ovviamente dei punti ancora da chiarire, soprattutto con l'allungarsi dei follow-up, legati fondamentalmente al destino degli organi splancnici e in generale di tutto l'organismo sottoposto a questa circolazione così particolare. Questo è ancora più vero soprattutto nei pazienti che presentano una buona capacità funzionale, una discreta tolleranza allo sforzo fisico, nei quali può coesistere un grado di compromissione epatica di rilievo apparentemente svincolata da tutti gli altri parametri clinici.

Alla buona sopravvivenza si affianca dunque una alterazione generale ancora tutta da valutare, legata all'impatto del "paradosso" di Fontan su tutti gli organi, cuore, polmone e fegato in primis.

Risulta pertanto di vitale importanza proseguire nell'analisi dei risultati a distanza di questi interventi, considerando che l'allungarsi dei follow-up e la comparsa di metodiche sempre più raffinate di controllo consentiranno di approfondire sempre di più le conoscenze, con prevedibili significativi miglioramenti dell'outcome di questi pazienti.

## Bibliografia

1. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation* 2007;**115**(6):800-812.
2. Anderson RH, Mohun TJ, Moorman AF. What is a ventricle? *Cardiol Young* 2011;**21 Suppl 2**:14-22.
3. Barlow A, Pawade A, Wilkinson JL, Anderson RH. Cardiac anatomy in patients undergoing the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg* 1995;**60**(5):1324-1330.
4. Anderson RH, Tynan M, Freedom RM, Quero-Jimenez M, Macartney FJ, Shinebourne EA, Wilkinson JL, Becker AE. Ventricular morphology in the univentricular heart. *Herz* 1979;**4**(2):184-197.
5. Van PR, David I, Van PS. What is a ventricle? The single-ventricle trap. *Pediatr Cardiol* 1982;**2**(1):79-84.
6. Anderson RH, Becker AE, Tynan M, Macartney FJ, Rigby ML, Wilkinson JL. The univentricular atrioventricular connection: getting to the root of a thorny problem. *Am J Cardiol* 1984;**54**(7):822-828.
7. Wilkinson JL, Anderson RH. Anatomy of functionally single ventricle. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2012;**3**(2):159-164.
8. Jacobs JP, Anderson RH, Weinberg PM, Walters HL, III, Tchervenkov CI, Del DD, Franklin RC, Aiello VD, Beland MJ, Colan SD, Gaynor JW, Krogmann ON, Kurosawa H, Maruszewski B, Stellin G, Elliott MJ. The nomenclature,

definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. *Cardiol Young* 2007;**17 Suppl 2**:1-28.

9. Anderson RH, Ho SY. Which hearts are unsuitable for biventricular correction? *Ann Thorac Surg* 1998;**66**(2):621-626.
10. Dovgan' AM. [The basic anatomical variants of the single heart ventricle and the characteristics of their clinical courses]. *Lik Sprava* 1997;(4):49-53.
11. Sharma R. Surgical therapy for the univentricular heart. *Indian J Pediatr* 2000;**67**(3 Suppl):S37-S40.
12. Walker SG, Stuth EA. Single-ventricle physiology: perioperative implications. *Semin Pediatr Surg* 2004;**13**(3):188-202.
13. Angeli E, Pace Napoleone C, Turci S, Oppido G, Gargiulo G. Pulmonary artery banding. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2012;**2012**:mms010.
14. Taussig H, Blalock A. Surgery of congenital heart disease. *Br Med J* 1947;**2**(4524):462.
15. Sakai K, Goh K, Gohda T, Sakuma M, Matsunami O, Yasuda K, Tanabe T, Murakami T. Modified versus classical Blalock-Taussig shunts for congenital cyanotic heart diseases: a comparison of long-term results. *Jpn J Surg* 1987;**17**(6):470-477.
16. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP. Hypoplastic left heart syndrome: experience with palliative surgery. *Am J Cardiol* 1980;**45**(1):87-91.

17. DeLeon SY, Ilbawi MN, Tubeszewski K, Wilson WR, Jr., Idriss FS. The Damus-Stansel-Kaye procedure: anatomical determinants and modifications. *Ann Thorac Surg* 1991;**52**(3):680-687.
18. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M, Ando M, Takao A. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;**88**(4):610-619.
19. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;**26**(3):240-248.
20. Bjork VO, Olin CL, Bjarke BB, Thoren CA. Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;**77**(3):452-458.
21. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, De PC, Laura JP. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;**66**(4):613-621.
22. Norwood WI, Jacobs ML. Fontan's procedure in two stages. *Am J Surg* 1993;**166**(5):548-551.
23. Bridges ND, Jonas RA, Mayer JE, Flanagan MF, Keane JF, Castaneda AR. Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high-risk Fontan candidates. Early results. *Circulation* 1990;**82**(5 Suppl):IV170-IV176.
24. Carlon CA, Mondini PG, De MR. Surgical treatment of some cardiovascular diseases. *J Int Coll Surg* 1951;**16**(1):1-11.



25. Azzolina G, Eufrate S, Pensa P. Tricuspid atresia: experience in surgical management with a modified cavopulmonary anastomosis. *Thorax* 1972;**27**(1):111-115.
26. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;**96**(5):682-695.
27. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;**100**(2):228-232.
28. Pace Napoleone C, Oppido G, Angeli E, Giardini A, Resciniti E, Gargiulo G. Results of the modified Fontan procedure are not related to age at operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;**37**(3):645-650.
29. Choussat A, Fontan F, Besse P. Selection criteria for the Fontan procedure. In: Anderson RH, Shinebourne EA (eds) *Pediatric Cardiology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland; 1977. p. 559-566.
30. Stern HJ. Fontan "Ten Commandments" revisited and revised. *Pediatr Cardiol* 2010;**31**(8):1131-1134.
31. Rathod RH, Prakash A, Powell AJ, Geva T. Myocardial fibrosis identified by cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement is associated with adverse ventricular mechanics and ventricular tachycardia late after Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**(16):1721-1728.

32. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol* 2010;**16**(48):6046-6057.
33. Rychik J, Veldtman G, Rand E, Russo P, Rome JJ, Krok K, Goldberg DJ, Cahill AM, Wells RG. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol* 2012;**33**(7):1001-1012.
34. Rychik J, Veldtman G, Rand E, Russo P, Rome JJ, Krok K, Goldberg DJ, Cahill AM, Wells RG. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol* 2012;**33**(7):1001-1012.
35. Wu FM, Ukomadu C, Odze RD, Valente AM, Mayer JE, Jr., Earing MG. Liver disease in the patient with Fontan circulation. *Congenit Heart Dis* 2011;**6**(3):190-201.
36. Duarte-Rojo A, Altamirano JT, Feld JJ. Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice. *Ann Hepatol* 2012;**11**(4):426-439.
37. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;**38**(6):1449-1457.
38. Poynard T, Lenaour G, Vaillant JC, Capron F, Munteanu M, Eyraud D, Ngo Y, M'Kada H, Ratzu V, Hannoun L, Charlotte F. Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;**10**(6):657-663.

39. Liu T, Wang X, Karsdal MA, Leeming DJ, Genovese F. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights* 2012;**7**:105-117.
40. Wallihan DB, Podberesky DJ, Marino BS, Sticka JS, Serai S. Relationship of MR elastography determined liver stiffness with cardiac function after Fontan palliation. *J Magn Reson Imaging* 2014;**40**(6):1328-1335.
41. Serai SD, Wallihan DB, Venkatesh SK, Ehman RL, Campbell KM, Sticka J, Marino BS, Podberesky DJ. Magnetic resonance elastography of the liver in patients status-post fontan procedure: feasibility and preliminary results. *Congenit Heart Dis* 2014;**9**(1):7-14.
42. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;**29**(12):1705-1713.
43. Hopper I, Kemp W, Porapakham P, Sata Y, Condon E, Skiba M, Farber L, Porapakham P, Williams TJ, Menahem S, Roberts S, Krum H. Impact of heart failure and changes to volume status on liver stiffness: non-invasive assessment using transient elastography. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**(6):621-627.
44. Millionig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, Stiefel P, Poschl G, Buchler MW, Seitz HK, Mueller S. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010;**52**(2):206-210.

45. Yoo BW, Choi JY, Eun LY, Park HK, Park YH, Kim SU. Congestive hepatopathy after Fontan operation and related factors assessed by transient elastography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**148**(4):1498-1505.
46. Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;**25**(2):291-303.
47. Yoo BW, Choi JY, Eun LY, Park HK, Park YH, Kim SU. Congestive hepatopathy after Fontan operation and related factors assessed by transient elastography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**148**(4):1498-1505.
48. Henaine R, Vergnat M, Bacha EA, Baudet B, Lambert V, Belli E, Serraf A. Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;**146**(3):522-529.
49. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, Gargiulo G, Muller J, Derrick G, Giannakoulas G, Khambadkone S, Lammers AE, Picchio FM, Gatzoulis MA, Hager A. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J* 2010;**31**:3073-3083.

50. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Uebing A, Broberg CS, Babu-Narayan S, Bayne S, Poole-Wilson PA, Sutton R, Francis DP, Gatzoulis MA. Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1250–1256
  
51. Ellestad MH. Chronotropic incompetence: the implications of heart rate response to exercise (compensatory parasympathetic hyperactivity?). *Circulation* 1996;**93**:1485–1487

## Sommario

Riassunto.....	1
Scopo della ricerca .....	1
Pazienti e metodi .....	1
Risultati .....	1
Conclusioni.....	2
Introduzione.....	3
Riferimenti anatomici .....	3
Fisiopatologia.....	5
Trattamento chirurgico.....	7
Descrizione del progetto di ricerca .....	15
Bologna S.Orsola .....	16
Torino Regina Margherita .....	16
Risultati .....	17
Indagine emodinamica.....	17
Test Cardiopolmonare .....	18
Valutazione epatica.....	18
Discussione.....	21
Conclusioni.....	36
Bibliografia .....	37