

ПРОТЕИНГУБЕЩА ЕНТЕРОПАТИЯ СЛЕД ОПЕРАЦИИ ТИП ФОНТАН

П. Шивачев, М. Цонзарова¹, Л. Маринов, В. Йотова

Key words: *Protein-losing enteropathy, Fontan operation, univentricular heart, failing Fontan circulation*

Операцията на Фонтан представлява финална хирургия в стратегията на етапна палиация при децата родени с „еднокамерен“ тип вродени сърдечни малформации (ВСМ). Основният принцип е формулиран от Francois Fontan през 1970 г. и се състои в директното насочване на системния венозен кръвоток към белодробната циркулация. Първите операции, извършени от Fontan и Baudet през 1971 г., са при деца с атрезия на трикуспидалната клапа. През следващите години спектърът на децата, подложени на Фонтан хирургия се разширява и обхваща тези с обща камера от ляв и десен тип с двоен и единичен вход, дебалансиран атриовентрикуларни септални дефекти, атрезия на белодробната артерия без междукамерен дефект и др. През 1981-83 г., благодарение на операцията на Norwood, децата с фаталната по своята естествена еволюция ВСМ – синдром на хипопластично ляво сърце (СХЛС), получават шанс за живот. Следоперативните резултати от операциите тип Фонтан непрекъснато се подобряват, благодарение на добрата селекция и подготовката на пациентите, усъвършенстването на оперативните техники, реанимацията и съвременното медикаментозно лечение /1,3,6/. Преживяемостта след тотална cavo-пулмонална анастомоза (ТКПА), извършена над 2 год. възраст е над 90% /18/, а според

УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна
¹НКБ – София

PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY AFTER FONTAN OPERATION

Shivachev P, M. Conzarova, I. Marinov, V. Jotova

Four decades have passed from the start of the application of the reconstructive cardiac surgery Fontan type for patients with “univentricular” congenital heart malformations (CHM), as the post-operative results continuously improve. However there are several complications, connected with the features of the Fontan circulation. Protein-losing enteropathy (PLE) is a frequent late complication with a poor prognosis and high mortality. We present a case of a girl with PLE, which manifested five years after total cavo-pulmonary connection (TCPC) with extracardial, non-fenestrated conduit, at tricuspid atresia. The clinical presentation of the disease was with edema, ascites and hypoproteinemia, unstable stools and pubertas precox. The performed intracardial examination showed: pressure in the pulmonary artery – 16 mm Hg, pulmonary vascular resistance - 0,96 WU, transpulmonary gradient – 4,5 mm Hg and poor left-ventricular function. The treatment with a diet, infusions of Humanalbumin, Furanthril, Spironolacton, Captopril and Sildenafil, led to resolution of the symptoms. There is a necessity for regular post-operative follow up of the patient who have undergone palliative, reconstructive Fontan operation, with the main aim to find early and to treat the postoperative complications.

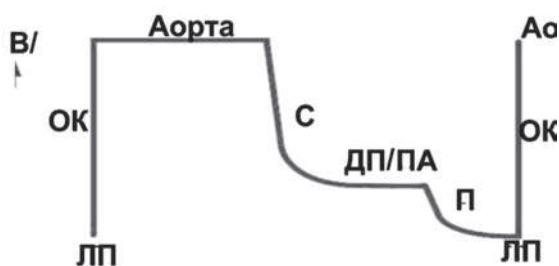
Driscoll, 2007 при добре селектирани пациенти тя достига до 95-97% /3/. Въпреки това са възможни редица ранни и късни

следоперативни усложнения, поради което е необходим редовен следоперативен контрол на оперираните пациенти.

Протеингубещата ентеропатия (ПГЕ) представлява синдром, характеризиращ се с ентэрална загуба на протеини, лоша интестинална абсорбция и едеми. Тя се явява усложнение на различни първични заболявания, включително и хронични сърдечни като: застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатии, констриктивен перикардит, след операции тип Mustard и други. Честотата на ПГЕ след операциите тип Фонтан е между 1 и 13,4% /1,2,5/. Има съобщения за асоцииране и общи патогенетични механизми между нея и пластичния бронхит /5/.

Патогенетични механизми при ПГЕ са недостатъчно изяснени, но основно място заемат абнормната хемодинамика и промените в интестиналните тънкочревни клетки след Фонтан операциите /17/. Циркулацията след Фонтан е двусерийна, но еднокамерна с пасивно белодробно транзитиране, чиято основна движеща сила е системното венозно налягане (фиг. 1).

Създава се бавен венозен кръвоток, податлив към хронични плеврални изливи, хилоторакс, атриални аритмии и др. Повишеното централно венозно налягане (ЦВН) и намаленият сърдечен дебит (СД) са едни от основните причини за ПГЕ. Установена е и абнормална, ло-



Фиг. 1 Серийна циркулация тип Фонтан.

кална, интестинална циркулация с повишено мезентериално съдово съпротивление с хипоперфузия, венозна конгестия и активиране на ренин-ангиотензинова-

та система (РАС) /16,19/. Други патогенетични фактори са нарушенията в лимфната система и системното възпаление. Всичко това води до интестинална загуба на серумни протеини, албумини, имуноглобулини, лимфоцити и др. Рискови фактори за ПГЕ след хирургия тип Фонтан са: дълъг кардиопулмонален байпас, дяснокамерна анатомия, коагулационни аномалии, мукозни увреждания (потенцирани от имунния дефицит и хипопротеинемията), активирана РАС, камерна дисфункция, стенози на белодробната артерия (БА), хронично повишено дяснопредсърдно налягане и др.

Клиничната изява на заболяването се характеризира с лоша интестинална абсорбция с отоци (79%), изливи (75%) и диария (11%) /11/. Типични са генерализираните отоци, асцитата, плевралните и перикардни изливи. Наблюдават се и слабост, загуба на тегло, изоставане във физическото развитие. Възможни са тетания, остеопения и имунен дефицит – хуморален и клетъчен /1/. При леките случаи може да се наблюдава само хипопротеинемия без диария.

Параклинично се установяват: нисък общ белтък, албумини, калций, гама-глобулини и селективна загуба на Т-хелпери.

Диагнозата се подкрепя от увеличението на $\alpha 1$ -антитрипсин ($\alpha 1$ -АТ) в изхожданията (над 3мг/г) както и от $\alpha 1$ -АТ клиранс (над 27мл/дн). Ендоскопията установява интестинален оток и дилатирани лимфни съдове, а чревната биопсия – лимфангиектазии /10/.

Прогнозата на заболяването е крайно неблагоприятна. Съобщава се за 5 год. преживяемост в 40-50%, а от 10 год. в 20% (18). Леталитетът е до 56% през първите 5 години от заболяването /1/.

Терапевтичната стратегия при ПГЕ е поэтапна и подчинена на тежестта на заболяването и задължително се предшества от хемодинамична оценка чрез интракардиално изследване /8,16,17/. Необходима е диета богата на протеини и средноверижни мастни киселини. При тежките случаи са необ-

ходими заместващи инфузии с хуманалбу-мин. Има съобщения за добър ефект от приложението на калций и витамин Д /9/. Поради имунната дисфункция се препоръчва рутинно следене на нивата на имуноглобулините и Т клетките, както и прилагането на интравенозен имуноглобулин, антибиотици и ваксини /1/. Симптоматичното лечение се води с диуретици – Furanthril и Aldacton. Патогенетично се използват медикаменти подобряващи хемодинамиката и СД като инхибитори на ангиотензин-конвергиращия ензим - Captopril, Enalapril и инотропни медикаменти. Препоръчва се приложението на кортикостероиди, които стабилизират интестиналната клетъчна мембрана и имат противовъзпалителен ефект във високи дози интравенозно за 1-2 седмици, последвани от 1-2mg/kg перорално /15/. Лимитиращият фактор при това лечение са страничните ефекти. Друг медикамент с патогенетичен механизъм е високомолекулярният хепарин, който също стабилизира интестиналната клетъчна мембрана. Има съобщения за дефицит на ентерален хепаринсулфат при ПГЕ /11/. През последните години има редица съобщения за добър ефект от приложението на медикаменти намаляващи белодробното съдово съпротивление (БСС) /4,13,14/. Препоръчва се приложението на Sildenafil в доза 1-2mg/kg. Медикаментът инхибира фосфодиестераза 5 и увеличава цикличния гуанозинмонофосфат (цГМФ). Подобряват се проявите на компрометираната Фонтан циркулация като: PLE, PV, хилосни изливи, изразена хипоксемия и др. /14/, нормализира се мезентериалния кръвоток /19/, увеличават се двигателния капацитет, белодробната вентилация и кислородната консумация /4/.

Успоредно с медикаментозното лечение при ПГЕ се използват и редица транскатетърни и хирургически методи. Преди всичко е необходимо оптимизиране на Фонтан циркулацията - отстраняване на резидуални и интеркурентни аномалии. Това включва: койл оклузия или лигиране на системно-пулмонални шънтове, чрез което се отстранява турбулентния кръвоток /12/, балонна ангиопласти-

ка или стентирание на стенози на БА, атриален пейсинг и други. Фенестрацията представлява създаване на изкуствен дефект на каво-пулмоналния канал с дясно-ляв шънт и цианоза, като най-често ЦВН остава непроменено, но значително се повишава сърдечният индекс. Транскатетърната фенестрация е често с разочароващи резултати: спонтанна оклузия в 63%, непълно и недефинитивно подобрене /20/. Препоръчва се антикоагулантна терапия преди и след нея. По-сигурна е хирургическата фенестрация. В много центрове се извършват първични фенестрирани Фонтан операции, предимно при пациентите с висок риск, което подобрява ранната следоперативна преживяемост /7/. При неуспех от горните процедури се препоръчва конверсия на Фонтан циркулацията (например преминаване от атриопулмонална анастомоза към ТКПА) или Fontan takedown – връщане към бидирекционален Glenn. Сърдечната трансплантация остава дефинитивна палиация, при която се постига двукамерна циркулация с една хирургическа процедура. Основните недостатъци са: недостигът на донори и продължителната имunosупресивна терапия.

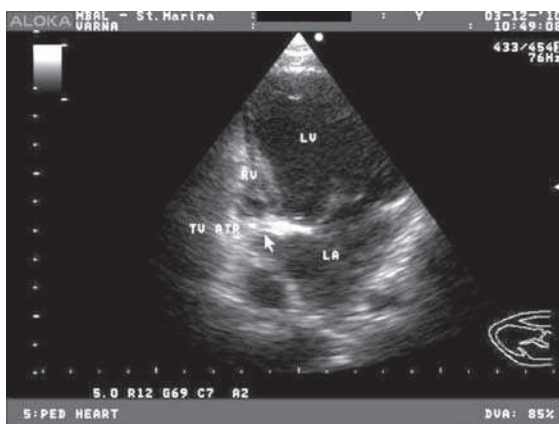
В практиката всеки лекар може да се срещне с някое от гореизброените усложнения при все повече успешно преживели сърдечната корекция пациенти. Поради това представяме един демонстративен случай на 8 годишно момиче с ПГЕ.

Клиничен случай:

Момиче с установена след раждането ВСМ, уточнена като трикуспидална атрезия тип липсваща дясна предсърдно-камерна връзка. На 23 дн. възраст в НКБ София е поставен модифициран Blalock-Taussig (B/T) шънт, а на 10 мес. възраст - бидирекционална Glenn анастомоза. На 3 год. възраст е извършена ТКПА с кондюит, без фенестър с прекъснат антерограден кръвоток в БА. Ранният следоперативен резултат е добър. На 8 год. възраст, 5 години след Фонтан корекцията, при хоспитализация в клиниката, са установени

данни за ПГЕ: асцит, хипопротеинемия и нестабилни изхождания. В рамките на 2-3 месеца преди хоспитализацията детето е лекувано с антихистаминови препарати за „алергия“ поради увеличаващите се, макар и дискретни, отоци по лицето.

Ехокардиографски са установени атрезия на трикуспидалната клапа с хипопластична ДК (Фиг. 2), дилатирани леви сърдечни кухини и митрален клапен пръстен с митрална регургитация до I степен. Форамен булбовентрикуларе (7мм.) е нерестриктивен. Налице е камерно-артериална конкордантност с атрезизирана БА без антерограден кръвоток. Левият клон на БА е с размер 5,6 mm, а десният - 9 mm. Размерът на долната празна вена е 12 mm, на горната празна вена (ГПВ) - 11 mm.. Визуализира се неестотична анастомоза ГПВ-ДБА (Фиг. 3). Екстракардиалният кондуит е 15 mm, без фенестър. Установява се нискоскоростен, респираторно променлив кръвоток в каво-пулмоналните анастомози.



Фиг. 2. Атрезия на трикуспидалната клапа.

По технически причини не е изследван α 1-АТ клирънс. Започнато е лечение с богата на белтъци диета, инфузии на Хуманалбумин, Фурантрил, Спиринолактон и Каптоприл.

Детето е насочено към НКБ София, където е извършено интракардиално изследване. Установени са: неувеличено налягане в белодробната артерия – 16 mm Hg, бело-

дробно съдово съпротивление от 0,96 WU, транспулмонален градиент 4,5 mm Hg и лоша лявокамерна функция. Към медикаментозното лечение е добавен Силденафил.



Фиг. 3. Горна, бидирекционална Глен анастомоза.

ПГЕ след реконструктивната хирургия тип Фонтан е тежко и животозастрашаващо усложнение, което силно влошава далечната прогноза и води до висока смъртност. Етиопатогенезата на заболяването все още е недостатъчно изяснена и разработените медикаментозни и хирургически лечебни техники са недостатъчно ефективни. Необходима е ранна диагностика на заболяването с проследяване на стойностите на серумния общ белтък и албумини, α 1-АТ в изхожданията и ехокардиографска оценка на средоперативните резултати. Важни също така е добрата селекция на пациентите, кандидатстващи за хирургия тип Фонтан и разработването на по-надежни методи на лечение на протеингубещата ентеропатия.

Книгопис:

1. Chakrabarti S, Keeton BR, Salmon AP, Vettukattil JJ. Acquired combined immunodeficiency associated with protein losing enteropathy complicating Fontan operation. *Heart* 2003; 89(10):1130-1131.
2. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, et al. Five- to fifteen-year follow-up af-

- ter Fontan operation. *Circulation* 1992; 85(2):469-496.
3. Driscoll DJ. Long-term results of the Fontan operation. *Pediatr Cardiol* 2007; 28(6):438-442.
 4. Goldberg DJ, French B., McBrige MG, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the Fontan operation. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. [SAFO] trial. *Circulation* 2011; 123:1185-1193.
 5. Guimaraes V, Atik E, Castelli J, et al. Association of plastic bronchitis to protein-losing enteropathy after Fontan operation. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(4): e109-112.
 6. Hess J. Long-term problems after cavopulmonary anastomosis: diagnosis and management. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49(2): 98-100.
 7. Harada Y, Uchita S, Sakamoto T, et al. Do we need fenestration when performing two-staged total cavopulmonary connection using an extracardiac conduit? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009; 9: 50-54.
 8. Khambadkone S. The Fontan pathway: What's down the road? *Ann Pediatr Card* 2008; 1: 83-92.
 9. Soo-Jin K, Park I-S, Song J-Y, et al. Reversal of protein-losing enteropathy with calcium replacement in a patient after Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(4): 1456-1457.
 10. Lin WS, Hwang MS, Chung HT, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: clinical analysis of nine cases. *Chang Gung Med J* 2006; 29(5): 505-512.
 11. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al. Protein-losing enteropathy after the fontan operation: an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1063-73.
 12. Masetti P, Marianeschi SM, Cipriani A, et al. Reversal of protein-losing enteropathy after ligation of systemic-pulmonary shunt. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(1): 235-236.
 13. Beghetti M. Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. *Heart* 2010; 96: 911-916.
 14. Reinhardt Z, Uzun O, Bhole V, et al. Sildenafil in the management of the failing Fontan circulation. *Cardiol Young* 2010; 20(5): 522-525.
 15. Rychik J, Piccoli DA, Barber G. Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. *The Am J of Cardiol* 1991; 68(6): 819-821.
 16. Rychik J, Spray TL. Strategies to treat protein-losing enteropathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2002; 5: 3-11.
 17. Rychik J. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2007; 2(5): 288-300.
 18. Tarnok A, Bocsi J, Lenz D, et al. Protein losing enteropathy after Fontan surgery-clinical and diagnostic aspects. *Transfus Med Hemother* 2007; 34: 164-167.
 19. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(6):e39-40.
 20. Vyas H, Driscoll DJ, Cabalka AK, et al. Result of transcatheter Fontan fenestration to treat protein losing enteropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69(4): 584-589.

Адрес за кореспонденция:

д-р Петър Шивачев
 МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД
 Катера по педиатрия и медицинска
 генетика
 ул. „Хр. Смирненски“ № 1
 9010, гр. Варна
 e-mail: DrShivachev@yahoo.com