

STRESZCZENIE

Wprowadzenie

Pacjent po operacji Fontana to pacjent ze złożoną wrodzoną wadą serca o typie czynnościowo pojedynczej komory, czyli taką w której nie jest możliwa korekcja wady serca. Rutynowe leczenie operacyjne warunkujące przeżycie dziecka ma charakter paliatywny i odbywa się wieloetapowo. Etapem wieńczącym leczenie operacyjne torem jednokomorowym jest operacja Fontana, którą wykonuje się zazwyczaj gdy dziecko osiąga wiek przedszkolny. Jej celem jest wytworzenie układu z pojedynczą komorą zaopatrującą krążenie systemowe, a napływ krwi do płuc odbywa się w sposób bierny bez udziału komory. Ten нефизjologiczny układ krążenia nazywany „krążeniem Fontana” wraz ze swoją charakterystyczną cechą jaką jest podwyższone żyłne ciśnienie systemowe, niesie ze sobą znaczące odległe konsekwencje. Jedną z nich jest choroba wątroby związana z krążeniem Fontana (FALD). Definicja FALD obejmuje zmiany histopatologiczne i czynnościowe występujące jako następstwo wytworzenia krążenia Fontana, niezwiązane z innymi procesami takimi jak infekcja, leki, alkohol. Zmiany te obejmują szereg patologii: zastój, zwłóknienie i marskość, a w części przypadków także zmiany złośliwe (rak wątrobowokomórkowy).

Cele pracy

Celem pracy była ocena:

- częstości występowania FALD u dzieci,
- przebiegu klinicznego i stopnia nasilenia FALD,
- czynników predysponujących do wystąpienia FALD,
- przydatności metod diagnostyki nieinwazyjnej we wczesnym rozpoznaniu i monitorowaniu choroby.

Dodatkowym celem pracy było opracowanie i rozpowszechnienie standardu i harmonogramu przesiewowych badań w kierunku FALD.

Metodyka i wyniki

Badaniem zostało objętych 30 pacjentów z rozpoznaniem złożonej wrodzonej wady serca pod postacią czynnościowo pojedynczej komory po operacji Fontana wykonanej w latach 2006-2015, którzy pozostają pod opieką IPCZD.

Badanie składało się z dwóch części. W części pierwszej (retrospektywnej) powstała baza zawierająca dane pacjentów dotyczące szczegółów dotychczasowego leczenia. W drugiej części badania (prospektywnej) zaplanowano dwie hospitalizacje pacjentów w Klinice Kardiologii IPCZD w odstępie rocznym. Wykonano następujące badania:

- ocena stanu klinicznego z oceną objawów niewydolności serca
- badania: EKG oraz 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera
- badanie echokardiograficzne
- badania laboratoryjne oceniające funkcję wątroby wraz z oznaczeniem punktacji w skali PELD/MELD, MELD-XI, APRI, skali Child-Turcotte-Pugh oraz analizą FibroTest
- USG jamy brzusznej z badaniem przepływu metodą Dopplera w naczyniach wątrobowych, żyły wrotnej, naczyniach kręgowych
- ocena spoistości wątroby w elastografii metodą USG (FibroScan) z oceną wg skali METAVIR
- rezonans magnetyczny wątroby z elastografią metodą rezonansu magnetycznego z oceną wg skali METAVIR i dodatkowo elastografię śledziony.

Po wykonaniu pełnego zaplanowanego panelu badań układu krążenia były podejmowane indywidualne decyzje o rozszerzeniu diagnostyki kardiologicznej o badanie serca w rezonansie magnetycznym lub cewnikowanie serca oraz ewentualnej modyfikacji leczenia. Na te decyzje nie miały wpływu badania dotyczące FALD.

Grupa badana składała się z 30 pacjentów po operacji Fontana (w tym 20 chłopców - 66,6%, w średnim wieku: 13,1 lat; 21 dzieci (70%) z komorą systemową lewą, 7 dzieci (23,3%) z komorą systemową prawą, 2 dzieci z nieodróżnicowaną komorą systemową. Operację Fontana wykonano w średnim wieku 6,2 lat, średni czas od operacji do badania pierwszego wynosił 6,9 lat. Dwukrotne badania wykonano u większości pacjentów (N1 = 30, N2 = 26).

U wszystkich pacjentów w badanej grupie wykluczono zakażenie HBV i HCV.

W badaniu pierwszym rozpoznanie FALD zostało postawione u 29 pacjentów (96,7%), wykryte zmiany utrzymywały się również w badaniu 2. Tylko u 1 dziecka nie rozpoznano FALD w 1 ani 2 badaniu. U dzieci z rozpoznaniem FALD stwierdzano odchylenia w

badaniach laboratoryjnych oceniających funkcję wątroby. Żaden z badanych nie prezentował objawów niewydolności wątroby, u żadnego nie stwierdzono podwyższonego stężenia AFP.

W pierwszym badaniu USG jamy brzusznej niejednorodność miąższu wątroby w stwierdzono u 6 pacjentów (20%), u 5 z nich zmiany utrzymywały się w badaniu 2 (pozostały 1 nie miał wykonanego badania po roku). U wszystkich badanych dzieci stwierdzono prawidłowy przepływ w żyłę wrotnej, u żadnego nie uwidoczono zmian ogniskowych w wątrobie podejrzanych o nowotwór.

W celu analizy stopnia nasilenia FALD dla obu badań wzięto pod uwagę cztery składowe: wyniki badań czynnościowych wątroby, ocenę wydolności wątroby w międzynarodowych skalach (PELD, MELD, MELD-XI, APRI, Child-Turcotte-Pugh), ocenę spoistości wątroby w elastografii metodą USG i MRI. Podjęto próbę zróżnicowania składowych (przekrwienie i stan zapalny oraz włóknienie) wpływających na wzmożenie spoistości wątroby poprzez badanie ActiTest i FibroTest.

Badanie nie wykazało istotności klinicznej żadnego z badanych parametrów oceniających funkcję wątroby (wartości nie przekraczały 5 x górnej granicy normy dla płci i wieku). Nawet gdy stwierdzono istotność statystyczną różnic w wynikach pomiędzy badaniem pierwszym a badaniem drugim, to różnice te nie miały znaczenia klinicznego.

Biorąc pod uwagę prawidłowe wartości parametrów uwzględnionych w skalach PELD i Child-Turcotte-Pugh u większości badanych dzieci, wyżej wymienione skale okazały się nieprzydatne w tej grupie pacjentów. Pomimo istotności statystycznej różnic wyników w skalach MELD-XI i APRI w badaniu pierwszym i drugim, różnice te nie miały istotności klinicznej.

U wszystkich pacjentów w pierwszym i drugim badaniu stwierdzono wzmożenie spoistości wątroby w elastografii zarówno metodą USG (FibroScan) jak i metodą rezonansu magnetycznego. Średnia spoistość wątroby w elastografii metodą USG (FibroScan) i metodą MR wynosiła w badaniu pierwszym 17.63kPa i 4.44kPa oraz odpowiednio w badaniu drugim 17.24kPa i 4.47kPa. Badanie wykazało, że w tej grupie pacjentów wyniki spoistości wątroby ocenianej w elastografii metodą USG i MR nie są tożsame. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy spoistością wątroby w badaniu pierwszym i drugim stwierdzono tylko dla elastografii metodą USG (FibroScan), ale różnica ta nie miała istotności klinicznej. W skali METAVIR wyniki u wszystkich pacjentów w badanej grupie wskazywały na zaawansowane włóknienie lub marskość wątroby.

Porównując badanie pierwsze z badaniem drugim stwierdzono istotny statystycznie wzrost wartości ActiTestu świadczącego o przekrwieniu wątroby, nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu wartości FibroTestu.

Zbadano powiązania między wynikami: elastografii metodą USG, elastografii metodą MR, badania ActiTest, badania FibroTest. W badaniu pierwszym wykazano istotną korelację dodatnią jedynie pomiędzy spoistością wątroby ocenianą w elastografii USG (FibroScan) a wynikiem ActiTestu. W badaniu drugim wykazano istotną korelację dodatnią jedynie pomiędzy spoistością wątroby ocenianą w elastografii USG (FibroScan) a spoistością wątroby ocenianą w elastografii metodą MR. Zależność pomiędzy spoistością wątroby w elastografii metodą USG (FibroScan) a wynikiem ActiTestu odnotowano jedynie na poziomie trendu ($0.05 < p < 0.10$).

Cechami wtórnymi FALD określono wszystkie zmiany występujące wskutek przewlekłego biernego przekrwienia i włóknienia wątroby: hipersplenizm i splenomegalię oraz wzmożenie spoistości śledziony oceniane w elastografii MR. Przeprowadzono analizę zależności występowania cech wtórnych FALD od stopnia nasilenia zmian w wątrobie ocenianych w elastografii i analizie FibroTest oraz od okołooperacyjnych czynników ryzyka i czasu obserwacji.

W obu badaniach jedynie masa ciała w czasie operacji była istotnie niższa w podgrupie pacjentów z hipersplenizmem. W żadnym badaniu nie wykazano natomiast zależności pomiędzy wystąpieniem hipersplenizmu a nasileniem spoistości wątroby w elastografii.

W badaniu pierwszym wykazano, że wystąpienie splenomegalii wiązało się z istotnie większą spoistością wątroby w elastografii metodą MR, istotnie niższymi wartościami ciśnienia w tętnicach płucnych przed operacją oraz istotnie większym wiekiem pacjentów w momencie badania (ale nie okresem od operacji) niż w podgrupie pacjentów bez splenomegalii. W badaniu drugim nie wykazano zależności pomiędzy wystąpieniem splenomegalii a żadnymi badanymi zmiennymi.

W badaniu pierwszym wykazano obecność istotnych ujemnych korelacji pomiędzy spoistością śledziony w elastografii MR a wiekiem w czasie operacji oraz spoistością śledziony a ciśnieniem w układzie Fontana na koniec operacji. Dodatnią korelację odnotowano w przypadku czasu od operacji do badania. W badaniu drugim odnotowano obecność silnej korelacji dodatniej jedynie pomiędzy spoistością śledziony w elastografii MR a spoistością wątroby w elastografii MR.

W celu określenia czynników predysponujących do nasilonego rozwoju FALD analizowano: cechy osobnicze pacjenta, przebieg okresu okołoperacyjnego, stan kliniczny pacjenta w momencie badania, wyniki nieinwazyjnych badań układu krążenia, obecność objawów niewydolności układu limfatycznego i dodatkowych patologii w USG jamy brzusznej w obu badaniach.

Na podstawie danych z badania pierwszego jak i drugiego stwierdzono, że

- istnieje istotna zależność pomiędzy spoistością wątroby ocenianą w elastografii metodą USG (FibroScan) a płcią osoby badanej (mężczyźni mieli istotnie większą spoistość wątroby), masą ciała w trakcie operacji (większa spoistość wątroby w przypadku osób z większą masą), BMI w momencie badania (większa spoistość wątroby u osób z większym BMI), oraz oceną w skali NYHA (większa spoistość wątroby u osób w wyższej klasie NYHA);
- nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy spoistością wątroby ocenianą w elastografii MR a żadnym z badanych parametrów;
- istnieje istotna zależność pomiędzy wynikiem ActiTestu a płcią osoby badanej (mężczyźni mieli istotnie większe wyniki ActiTestu w porównaniu do kobiet), BMI w momencie badania (istotnie większe wyniki ActiTestu w przypadku wyższego BMI), oceną w skali NYHA (wynik ActiTestu istotnie wzrastał u osób w wyższej klasie NYHA), obniżoną kurczliwość komory systemowej (odnotowano wzrost punktacji ActiTestu u osób z nieprawidłowościami w ECHO w porównaniu do osób z prawidłowym wynikiem ECHO).

W celu określenia czy odchylenia, które spowodowały podjęcie decyzji kardiologicznych mają swoje odbicie również w nasileniu FALD w obu badaniach analizowano wszystkie parametry służące do rozpoznania i określenia stopnia nasilenia FALD. W badaniu pierwszym wykazano istotną różnicę w spoistości wątroby w elastografii metodą MR pomiędzy podgrupami pacjentów: istotnie mniejszą spoistość wątroby w elastografii MR zaobserwowano u dzieci nie potrzebujących dodatkowej diagnostyki lub modyfikacji leczenia. W badaniu drugim wykazano istotną różnicę w spoistości wątroby zarówno w elastografii metodą MR jak i metodą USG (FibroScan) pomiędzy podgrupami pacjentów: istotnie mniejszą spoistość wątroby w zaobserwowano u dzieci nie potrzebujących dodatkowej diagnostyki lub modyfikacji leczenia.

Przeprowadzono analizę wyników badań oceniających stopień nasilenia FALD (elastografia metodą USG FibroScan i MR, ActiTest, FibroTest) w podgrupie pacjentów wymagających

interwencji terapeutycznej (konieczności dodatkowej diagnostyki kardiologicznej lub modyfikacji leczenia) i w podgrupie pacjentów nie wymagających interwencji terapeutycznej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stopniu nasilenia FALD pomiędzy podgrupą pacjentów wymagających interwencji terapeutycznej a podgrupą pacjentów nie wymagających interwencji terapeutycznej.

Wnioski

1. Cechy uszkodzenia wątroby bez objawów klinicznych jej niewydolności można stwierdzić u prawie wszystkich pacjentów w odległym okresie obserwacji po operacji metodą Fontana (w badanym materiale średnio 6,9 lat) już w wieku pediatrycznym, nawet jeżeli wyniki badań kardiologicznych wskazują na dobry efekt leczenia operacyjnego.
2. Różnicowanie występującej u wszystkich pacjentów po operacji Fontana wzmożonej spoistości wątroby stwierdzanej w elastografii metodą USG i MR jest możliwe dzięki analizie FibroTest. Podstawową rolę we wzmożeniu spoistości wątroby w badanej grupie pediatrycznej odgrywało przekrwienie narządu.
3. U pacjentów z hipersplenizmem, splenomegalią i wzmożoną spoistością śledziony nie wykazano związku pomiędzy ich wystąpieniem a nasileniem FALD.
4. Czynniki predysponującymi do nasilenia FALD są: płeć męska, większa masa ciała w czasie operacji, otyłość w czasie badania i stopień niewydolności serca.
5. Dane uzyskane z badań oceniających stopień nasilenia FALD (elastografia metodą USG FibroScan i metodą MR, ActiTest, FibroTest) są przydatne w monitorowaniu pacjentów w odległym okresie po operacji Fontana, uzupełniają się wzajemnie i mogą być podstawą do podejmowania decyzji diagnostyczno-terapeutycznych.
6. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań uzupełniono stworzony na podstawie dostępnego piśmiennictwa schemat monitorowania pacjentów w odległym okresie po operacji Fontana o systematycznie wykonywany panel badań mający na celu wykrycie FALD. Schemat ten jest aktualnie rutynowo wykorzystywany w Klinice Kardiologii IPCZD.