



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO-NEFRO-TORACICHE**

Ciclo 36°

Settore Concorsuale: 06/E1 CHIRURGIA CARDIO-TORACO-VASCOLARE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/23 CHIRURGIA CARDIACA

TITOLO TESI

**VALUTAZIONE NON INVASIVA DELL'EPATOPATIA FONTAN
INDOTTA**

Presentata da: *DR. ANDREA GIULIO QUARTI*

Coordinatore Dottorato

PROF. NICCOLO' DADDI

Supervisore

PROF. GAETANO D. GARGIULO

Esame finale anno 2024

Alla mia famiglia passata,
Alla presente,
Alla futura,
A chi mi ha sostenuto in tutti questi anni.

A voi giunga il mio "Grazie"

Un ringraziamento particolare per l'aiuto ricevuto a:

Dr.ssa Carla Serra
Dr. Lucio Careddu
Dr. Riccardo Nania
Dr. Fabio Niro

INDICE

1. Abstract	Pag. 4
2. Introduzione:	Pag. 5
2.1 Il cuore Univentricolare	
2.2 Fontan: brevi cenni di storia della tecnica chirurgica	Pag. 9
2.3 Fontan: brevi cenni di fisiologia	Pag. 14
2.4 Cenni di circolazione epatica	Pag. 19
2.5 FALD: Fontan Associated Liver Disease	Pag. 24
2.6 Markers e Scores sierologici della FALD	Pag. 30
2.7 Imaging non invasivo	Pag. 32
2.8 Terapia	Pag. 40
3. Pazienti e metodi	Pag. 45
4. Analisi statistica e Risultati	Pag. 52
5. Discussione e Conclusioni	Pag. 57
6. Appendice	Pag. 69

1. ABSTRACT

Introduzione:

L'intervento di Fontan comporta un aumento istantaneo della pressione venosa centrale che causa, nel medio-lungo termine, una forma di epatopatia specifica detta FALD. Il monitoraggio della FALD è complesso ma potrebbe consentire di bloccarne o rallentarne l'insorgenza. Lo studio ha valutato l'efficacia delle modalità di monitoraggio non invasivo.

Materiale e metodi:

Sei pazienti (età media 24 anni) operati presso l'IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna sono stati sottoposti a RMN 4D-Flow e ad Ecodoppler epatico. Sono stati raccolti i dati anagrafici, morfologici, anamnestici e i markers sierologici per il calcolo degli scores MELD-XI, APRI, FIB4, i valori di Shear Stress assiale e circonferenziale e gli indici di pulsatilità e resistenza delle arterie epatica e renale.

Risultati:

Il tempo trascorso tra la Fontan e lo studio è stato di 17,8 anni. Età media alla Fontan 6,8 anni. Tutti i pazienti avevano un quadro compatibile con epatopatia. I markers sierologici e gli scores MELD-XI, APRI e FIB4 si sono dimostrati di scarsa utilità. All'ecografia tutti i pazienti avevano ecostruttura irregolare, splenomegalia e valori elevati di pulsatilità e resistenza dell'arteria epatica e splenica. La rigidità epatica media è stata di 12,4 Kpa. Alla RMN 4DF lo Shear stress assiale è stato massimo a livello del condotto (0,16 Pa) e minimo a livello delle vene sovra epatiche (0,05 Pa). Lo Shear Stress si è mostrato massimo nei pazienti con emodinamica sfavorevole e peggior quadro ecografico addominale, evidenziando aree di inefficienza energetica.

Conclusioni:

La combinazione delle diagnostiche di imaging non invasive potrebbe rivelarsi adeguata per il monitoraggio della FALD. In particolare, la RMN 4D Flow potrebbe rivelare aree di inefficienza energetica predisponenti alla FALD. Questo potrebbe indirizzare in modo specifico la terapia dei pazienti operati o addirittura indurre la modifica del disegno della Fontan verso forme più efficienti.

2. INTRODUZIONE

2.1 Il cuore univentricolare

Prima di poter parlare di circolazione di Fontan e dei problemi ad essa connessa, è importante descrivere, anche solo in estrema sintesi, il cuore univentricolare. Negli ultimi 60 anni lo studio delle patologie congenite e l'approccio anatomico-patologico a queste, hanno compiuto progressi incredibili e sono state scritte pagine fondamentali per la classificazione delle varie forme patologiche. Questo progresso è andato a di pari passo con lo studio cardiologico e con le tecniche di correzione cardiocirurgiche, facendo della fine dello scorso millennio un periodo magico ed unico per lo sviluppo della cardiologia e cardiocirurgia pediatrica e congenita.

Andiamo a cominciare.

Potremmo immaginare il cuore come un organo costituito da tre strati sovrapposti, connessi l'uno all'altro da due giunzioni ¹. I tre strati sono rappresentati dagli atri, dai ventricoli e dai grandi vasi. Le due giunzioni sono rappresentate dalla connessione atrio ventricolare e da quella ventricolo-arteriosa. Esistono poi due possibili configurazioni spaziali, quella D e quella L loop a seconda che il cuore sia avvolto con un'elica destro o sinistro-gira.

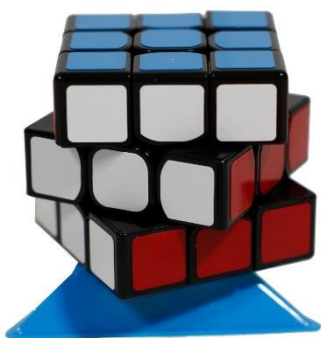


Fig. 1

Il cuore è una combinazione di tre strati sovrapposti, uniti da due connessioni.

Le giunzioni sono provviste normalmente di due valvole, quella atrio ventricolare è composta da mitrale ed aorta, mentre quella ventricolo arteriosa è composta da aorta e polmonare. La connessione si definisce biventricolare quando ogni atrio si connette con un ventricolo, qualunque esso sia, in modo distinto. In questo caso i ventricoli sono morfologicamente ben formati, cioè sono composti da una zona inlet, una apico-

trabecolare ed una outlet. L'individuazione di tre zone, rispetto alle due ritenute fondamentali per decenni, è datata 1975 ² e non è banale. La terza zona, inserita più di recente e rappresentata dalla porzione trabecolata apicale, consente infatti di individuare se il ventricolo è morfologicamente destro o sinistro. Il primo, infatti, ha trabecole più grossolane e meno ordinate, mentre il secondo ha trabecole decisamente più sottili.

La connessione si definisce univentricolare quando è assente una valvola o quando entrambe aggettano completamente o per la maggior parte in una sola camera ventricolare (ventricolo a doppio ingresso). In entrambe le condizioni un ventricolo è generalmente di buone dimensioni, mentre l'altro è ipoplasico. Il ventricolo dominante può essere destro ed in tale caso quello ipoplasico è il sinistro ed è posto posteriormente; ovvero il ventricolo dominante può essere sinistro ed in tal caso quello destro è ipoplasico ed è posto anteriormente. Esiste infine la possibilità che il ventricolo unico sia di tipo indeterminato. Il fatto che la connessione sia concordante o discordante non influenza la suddivisione tra connessione biventricolare o univentricolare (Fig. 1).

Ad ogni modo, quando vi è una connessione atrioventricolare unica, un ventricolo è normalmente grande ed uno è ipoplasico e si parlerà di cuore anatomicamente univentricolare.

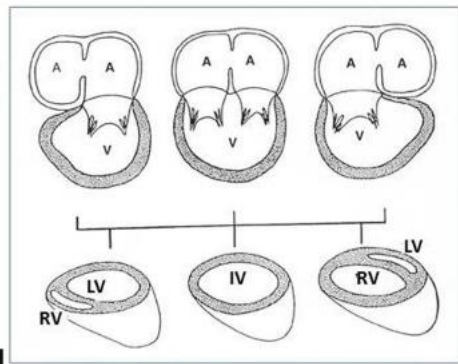


Fig. 2

Connessione atrioventricolare univentricolare ³

Ciò che vale per la giunzione atrio-ventricolare, vale anche per quella ventricolo-arteriosa, in questo caso si parlerà però di ventricolo a doppia uscita o di singola uscita a seconda che le due valvole siano connesse maggiormente ad un solo ventricolo o se una delle due valvole ventricolo arteriose è assente.

Il ventricolo può anche essere funzionalmente unico. Il concetto di cuore funzionalmente univentricolare ⁴, è stato introdotto per comprendere quei quadri anatomici caratterizzati

dalla presenza di due ventricoli, entrambi formati dalle tre zone caratteristiche, ma con uno dei due ventricoli inadatto a svolgere la sua funzione di pompa originaria.

E' il caso per esempio dei cuori anatomicamente biventricolari con atresia della valvola aortica o della valvola polmonare (a setto intatto). In questi casi i ventricoli possono essere tripartiti ma non possono svolgere la loro funzione di pompa. Ciò significa che per queste condizioni, la correzione biventricolare può non essere fattibile. Esistono poi ulteriori condizioni quali l'ipoplasia della valvola mitralica, il cuore sinistro ipoplasico, il canale atrio-ventricolare sbilanciato, le sindromi eterotassiche e l'anomalia di Ebstein che possono anche essere caratterizzate dalla presenza di due ventricoli, ma che non sono funzionali per una circolazione biventricolare.

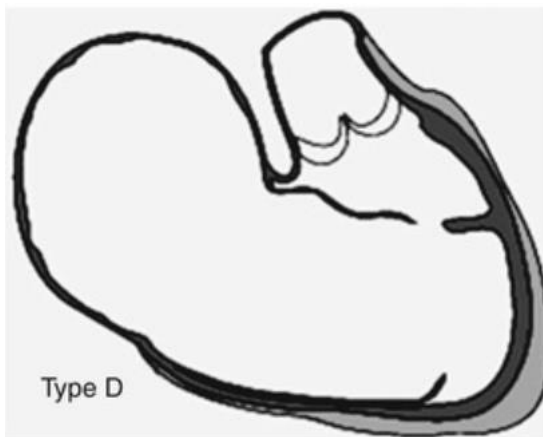


Fig. 3

Anomalia di Ebstein tipo D. Il sacco tricuspidalico.

In conclusione, il cuore può essere anatomicamente o funzionalmente univentricolare a seconda che abbia un solo ventricolo con camera accessoria o due ventricoli dei quali uno inadatto alla sua funzione. Esiste infine una terza categoria, i cuori chirurgicamente univentricolari, quelli nei quali l'anatomia è di tale complessità che non è ad oggi pianificabile una correzione biventricolare e che il chirurgo porta a circolazione di Fontan. Tutti questi pazienti sono caratterizzati dal fatto che avranno una circolazione di Fontan e andranno inevitabilmente incontro alle sue sequele.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Praagh R. The segmental approach to diagnosis in congenital heart disease. Birth Defects, Original Article Series 8. Baltimore: Williams and Wilkins (1972). p. 4–23.
2. Goor DA, Lillehei CW. Congenital Malformations of the Hearts. New York, NY: Grune and Stratton (1975). p. 1–37
3. Frescura C, Thiene G. The new concept of univentricular heart Front Ped 2014;2: 62
4. Shinebourne EA, Macartney FJ, Anderson RH. Sequential chamber localization: logical approach to diagnosis in congenital heart disease. Br Heart J (1976) 38:327–40. doi:10.1136/hrt.38.4.327

2.2 Fontan: brevi cenni di storia della tecnica chirurgica

Quando il paziente si presenta con un cuore anatomicamente univentricolare o funzionalmente univentricolare, l'unica soluzione ad oggi possibile è la creazione di una circolazione detta di Fontan. Nel 1971 F. Fontan e E. Baudet riportarono su Thorax ¹ un nuovo intervento per trattare l'atresia della valvola tricuspide. Il concetto era molto semplice. Si trattava di separare la circolazione arteriosa da quella venosa e di convogliare tutto il sangue venoso direttamente verso i polmoni. Questa procedura rappresenta certamente un passo storico per il trattamento del cuore univentricolare.

Andata incontro a numerose modifiche e migliorie, essa, originariamente, consisteva nell'anastomizzare la vena cava superiore (VCS) all'arteria polmonare con tecnica end to end. Quindi si procedeva ad anastomizzare l'atrio destro con l'arteria polmonare con o senza interposizione di una valvola, ed a legare l'arteria polmonare prossimale. Infine si procedeva a chiusura della fossa ovale e al posizionamento di una seconda valvola tra vena cava inferiore ed atrio destro. L'utilizzo delle valvole aveva lo scopo di evitare la stagnazione del sangue nel distretto cavale inferiore, evitando l'insorgenza di quella che a loro avviso poteva essere una sindrome cavale inferiore. A questo punto tutto il sangue venoso veniva ridirezionato ai polmoni mentre il sangue arterioso si dirigeva verso la circolazione sistemica.

Prima del 1971, la chirurgia palliativa per l'atresia della tricuspide consisteva nello shunt sistemico polmonare e nell'anastomosi cavo polmonare. Proprio quest'ultimo intervento introdotto da Glenn ² ha rappresentato lo stimolo che ha condotto alla concettualizzazione dell'intervento di Fontan. Dopo aver sperimentato l'intervento sui cani, con insuccesso, i due chirurghi francesi avevano stabilito che il cane fosse un modello inadatto a sperimentare la loro procedura e proseguirono comunque con l'applicazione della loro tecnica nell'essere umano. Il concetto si basava sul fatto che, a loro avviso, l'atrio destro ipertrofico nei pazienti con atresia della tricuspide, sarebbe stato sufficiente a vicariare il ventricolo destro nel generare adeguata pressione per alimentare la circolazione polmonare. D'altra parte, nel 1954 uno studio di Jamison aveva messo in evidenza che assistere il ventricolo sinistro fibrillante con una pompa, era sufficiente a mantenere una circolazione adeguata senza necessità di assistere anche il ventricolo destro ³. Nonostante vari tentativi di utilizzare l'auricola destra per generare portata polmonare il solo W. Glenn

aveva dato dimostrazione clinica di poter bypassare parzialmente il ventricolo destro, potendo inviare, tramite l'anastomosi cavo-polmonare, circa il 30% del sangue venoso corporeo direttamente ai polmoni.

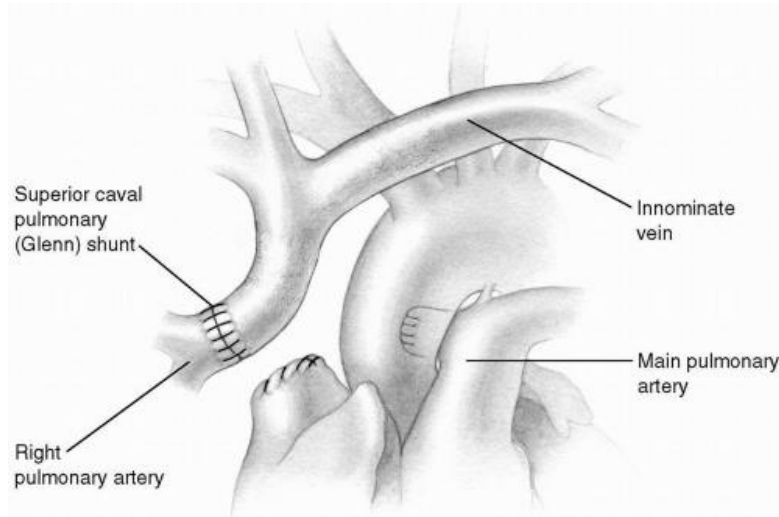


Fig. 1

Anastomosi cavo-polmonare secondo la tecnica originale descritta da Glenn

Il lavoro originale di Fontan e Baudet descriveva l'utilizzo di questa tecnica in 3 pazienti, dei quali due sopravvissero alla procedura. Tutti e tre i pazienti vennero sottoposti alla chirurgia in età oggi ritenuta avanzata e compresa tra i 12 ed i 36 anni. In tutti e tre i pazienti, ai due chirurghi, apparve evidente la necessità di fare uso di ampia quantità di volume per mantenere un bilancio postoperatorio emodinamico adeguato. Inoltre, si accorsero immediatamente che mantenere basse pressioni di ventilazione e che l'estubazione rapida rappresentavano un vantaggio.

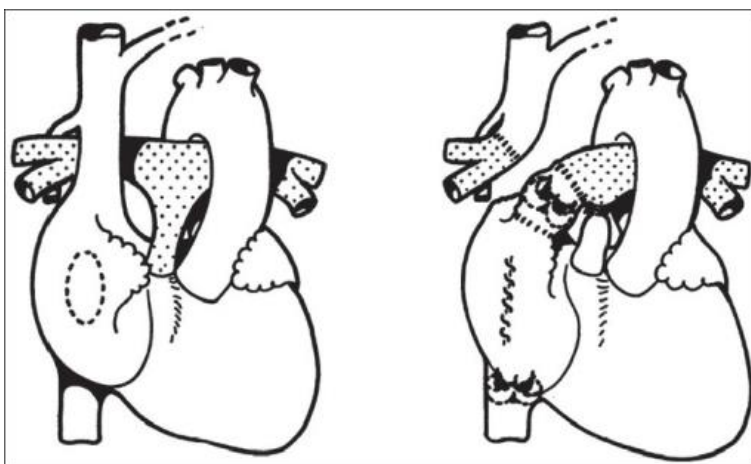


Fig. 2

Disegno originale del lavoro di Fontan e Baudet.

A dx la tecnica originale.

Negli anni successivi vi fù un susseguirsi di applicazioni dei principi di Fontan in pazienti con diagnosi diversa dalla atresia della tricuspide, ma comunque accomunati dall'aver una fisiologia di tipo univentricolare. Molte furono anche le modifiche al disegno originale della Fontan. Quelle più significative sono certamente la modifica apportata da Kreutzer⁴, da DeLeval⁵ e da Marcelletti⁶.

Kreutzer descrisse una tecnica alternativa di connessione atrio-polmonare in due pazienti. Il torrente ematico venoso poteva transitare verso i polmoni con interposizione di un homograft o utilizzando la polmonare stessa del paziente, sfruttando la sola caduta di pressione. Si relegava all'atrio destro la sola funzione di condotto di interposizione tra le vene cave e l'arteria polmonare.

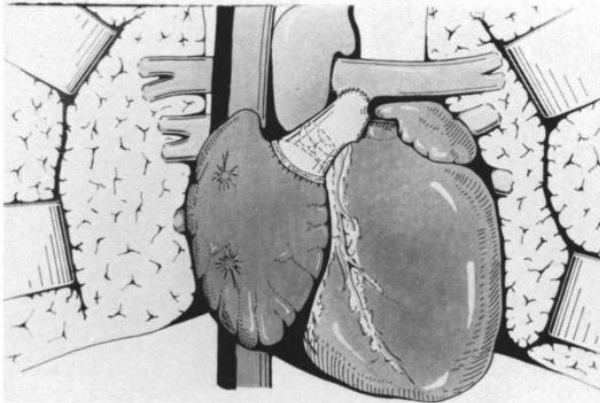


Fig. 3

Intervento di Kreutzer

DeLeval intuì che un condotto di calibro uniforme avrebbe avuto vantaggi fluidodinamici e progettò una modifica che consisteva nel costruire un tunnel all'interno dell'atrio destro, tra la vena cava inferiore e la vena cava superiore che infine veniva anastomizzata all'arteria polmonare. Questo sarebbe rimasto un breve preludio all'intervento ideato da Marcelletti pochi anni dopo, che consisteva nel creare un tunnel extracardiaco con un condotto artificiale tra la vena cava inferiore e l'arteria polmonare.

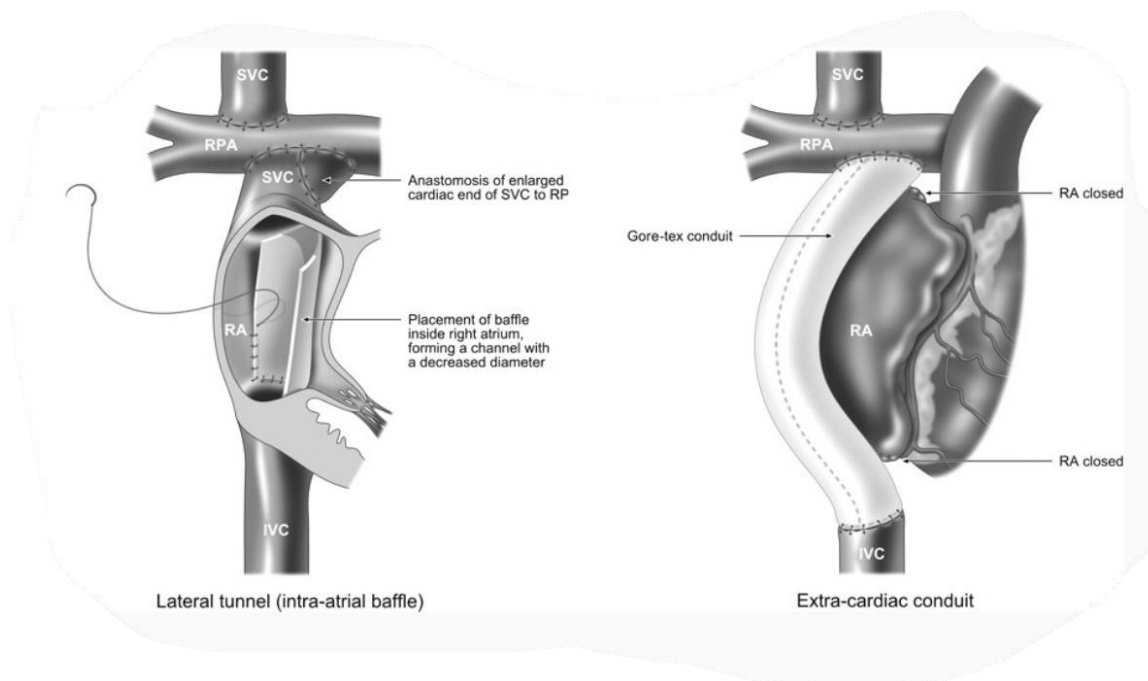


Fig. 4 Il tunnel intracardiaco ed il tunnel extracardiaco a confronto.

Il tunnel extracardiaco era più facile da eseguire, poteva essere eseguito a cuore battente senza necessità di arresto cardioplegico del cuore e comportava un minor numero di cicatrici cardiache. Ben presto questa ultima tecnica divenne la preponderante ed è anche quella maggiormente utilizzata ai giorni nostri.

L'intervento di Fontan è stato eseguito in un setting anatomico via via più ampio e non confinato alla sola atresia della tricuspide. La selezione dei pazienti è ovviamente cruciale e tutta la gestione del neonato con cuore anatomicamente o funzionalmente univentricolare si concentra nel rendere il paziente un candidato ideale alla futura Fontan. Ciò significa, nei fatti, garantire un flusso polmonare non ostruito, mantenere una pressione polmonare inferiore a 15 mmHg e cercare di preservare una adeguata funzione ventricolare o comunque una telediastolica contenuta. Per ottenere questi risultati va tenuto conto di tutti i fattori che possono influire su di essi come ad esempio: avere una via di efflusso sistemica non ostruita, preservare o ripristinare la funzione della valvola atrio ventricolare; preservare o ripristinare un ritmo sequenziale atrio-ventricolare, preservare o ripristinare una corretta funzione della valvola ventricolo-arteriosa, preservare la funzione polmonare e così via.

Con il passare degli anni si è notato che giungere alla Fontan per steps è vantaggioso sia in termini di mortalità che di morbidità, quindi, ad oggi essa viene suddivisa in due step

distinti: la anastomosi cavo polmonare bidirezionale a livello della vena cava superiore e, solo successivamente, la creazione di un condotto tra la cava inferiore e l'arteria polmonare. Spesso questi due steps sono preceduti da un primo step che, a seconda della patologia di base, può essere rappresentato dal bendaggio dell'arteria polmonare nei pazienti con cuore univentricolare ed iperafflusso polmonare, o dallo shunt sistemico polmonare nei pazienti con cuore univentricolare ed ipoafflusso polmonare.

Ridurre i risultati a poche immagini estrapolate da più di mille lavori pubblicati ed indicizzati è opera ardua ma a titolo esemplificativo si riportano i risultati di un'ampia serie di pazienti operati in un singolo centro e seguiti nel corso di 25 anni⁷. In questo lavoro, la mortalità immediata, nell'era successiva al 1990, è prossima allo zero. Fattori di rischio di morte sono rappresentati da pressione polmonare pre operatoria elevata, vena cava superiore sinistra persistente, valvola atrio ventricolare comune, era chirurgica e tipo di Fontan, con la tecnica atrio polmonare che si è mostrata più rischiosa della tecnica con tunnel laterale o con condotto extracardiaco. Anche a lungo termine la Fontan atrio polmonare classica rappresenta un fattore di rischio, mentre lo stage della Fontan con un primo step rappresentato dalla Glenn riduce il rischio di morte a lungo termine. Globalmente la sopravvivenza a 15 anni dopo Fontan atrio polmonare era pari a 81% (IC 73-87%) mentre per la Fontan con lateral tunnel era pari a 95% (IC 78-98%).

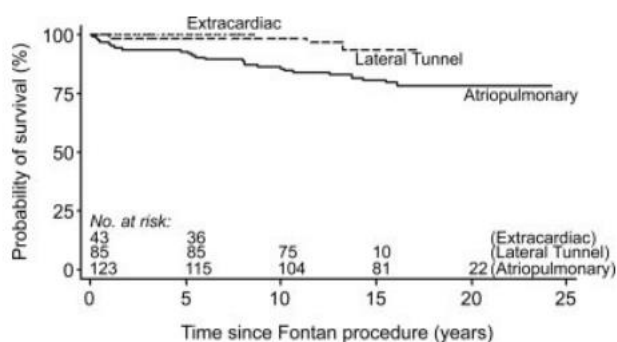
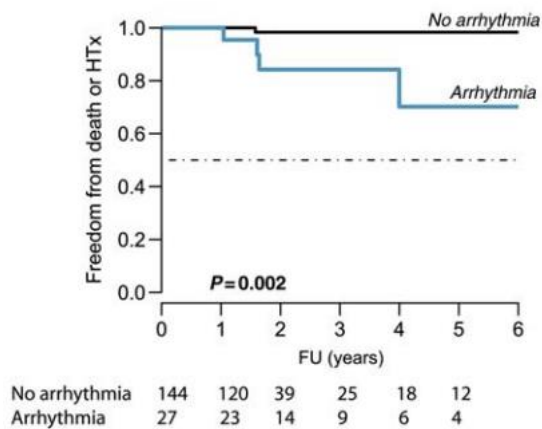


Fig 5

Probabilità di sopravvivenza in base alla tecnica utilizzata.

La comparsa di aritmie rappresenta una complicanza frequente a lungo termine che ha frequenza maggiore nei pazienti con Fontan atrio polmonare⁷, e rappresenta un serio fattore di rischio di morte o di riduzione della libertà da trapianto⁸.

**Fig. 6**

Libertà da decesso o trapianto cardiaco nei pazienti con condotto extracardiaco e presenza o assenza di aritmia

2.2 Fontan: brevi cenni di fisiologia

La circolazione di Fontan si regge su un presupposto piuttosto semplice. La circolazione viene mantenuta interamente dal ventricolo sistemico e il flusso ematico verso i polmoni è totalmente passivo, non essendoci alcuna forza propulsiva verso di essi. Il movimento del sangue dalla periferia venosa verso i polmoni, è gestito solo dalla caduta delle resistenze lungo il tragitto e dalla vis a tergo.

Se il presupposto è piuttosto semplice, le implicazioni di questo sull'organismo sono quanto mai complesse e molteplici.

Il cuore dei mammiferi infatti è disegnato per possedere un doppio circuito quello polmonare e quello sistemico, connessi in serie e supportati da un doppio sistema di pompa. Nei pazienti con cuore univentricolare, esiste una sola pompa e i due circuiti sono in parallelo. Questo comporta desaturazione sistemica e overload del ventricolo unico. Nella circolazione di Fontan, tutte le comunicazioni tra la circolazione sistemica e quella polmonare vengono chiuse e la circolazione torna ad essere in serie, tuttavia la pompa rimane unica. Il vantaggio di questa procedura è quello di ripristinare una saturazione quasi normale e di ridurre l'overload del ventricolo unico, alla spesa di causare congestione venosa sistemica e riduzione della portata cardiaca. Quest'ultima non è più determinata dal cuore in sé, quanto dal flusso transpolmonare e quindi dalle resistenze vascolari polmonari.

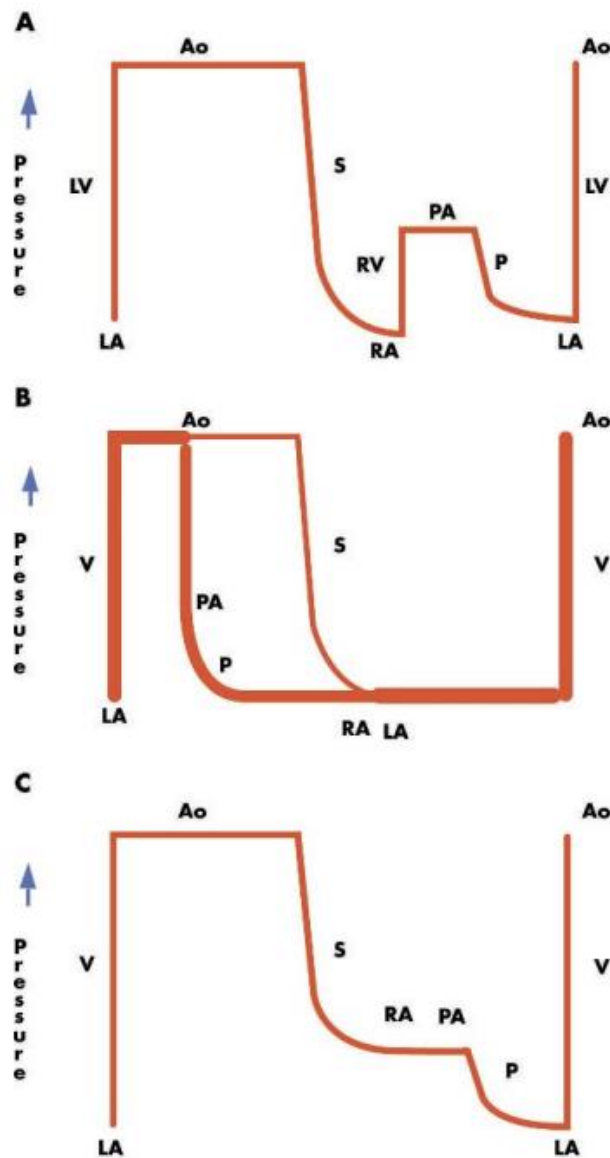


Fig. 7

A: circolazione normale. Il ventricolo sinistro crea un gradiente di pressione tra atrio sinistro e aorta. La pressione scema lungo il distretto arterioso e quello venoso fino a raggiungere un valore minimo in atrio destro. Qui il ventricolo destro crea un nuovo gradiente tra atrio destro e arteria polmonare e la pressione successivamente scema lungo l'albero polmonare fino a raggiungere un minimo in atrio sinistro che è comunque superiore alla pressione in atrio destro

B: Cuore univentricolare con circolazioni in parallelo. Il ventricolo unico in overload crea un gradiente di pressione tra atrio sinistro ed aorta. Il sangue si distribuisce in parte nella circolazione sistemica ed in parte in quella polmonare. La pressione sistemica e quella polmonare scemano nei rispettivi alberi circolatori e le pressioni si equalizzano in atrio destro e sinistro che hanno pari pressione, di qui il ventricolo unico crea nuovo gradiente di pressione.

C: circolazione di Fontan. La circolazione è nuovamente in serie. Il ventricolo unico crea gradiente di pressione tra atrio sinistro ed aorta, la pressione scema fino al distretto venoso dove ha un valore pari alla pressione polmonare, di qui la pressione scema lungo l'albero polmonare fino a raggiungere un valore minimo al rientro in atrio sinistro.

Il circuito di Fontan non può essere costruito in periodo neonatale. Infatti, a questa età le resistenze polmonari sono troppo alte per garantire un buon funzionamento. Inoltre, le dimensioni delle vene cave e delle arterie polmonari sono troppo piccole, di fatto precludendo la possibilità di creare una anastomosi cavo polmonare. Nel periodo neonatale quindi, a seconda della patologia di base si deve cercare di raggiungere un adeguato bilanciamento tra il flusso sistemico e quello polmonare, che garantisca al

contempo una adeguata saturazione ed una ridotta pressione polmonare, tale almeno da non precludere la successiva creazione del circuito di Fontan.

All'età di circa 6 mesi si può programmare l'anastomosi cavo polmonare che garantisce una certa quantità di portata polmonare e comporta la riduzione dell'overload sul ventricolo unico. La cavo polmonare garantisce una stabilità della saturazione per qualche anno, cioè fino allo sviluppo corporeo. Con la crescita infatti la proporzione del flusso cavale superiore, sul flusso venoso totale, si riduce e quindi l'effetto della cavopolmonare sulla saturazione corporea diventa meno evidente. In pratica la desaturazione marcata torna a fare capolino con il passare degli anni. Inoltre tra la cava superiore e la cava inferiore si crea un gradiente di pressione che comporta la nascita di una fitta serie di collaterali tra l'estremità superiore del corpo e quella inferiore.

A partire dall'età di 3 anni circa, si può proseguire il percorso chirurgico eseguendo l'intervento di completamento secondo Fontan. A quest'età infatti le strutture vascolari hanno dimensioni adeguate. All'intervento di Fontan si può aggiungere una fenestrazione che metta in comunicazione il condotto con l'atrio unico. La fenestrazione è, da una parte, causa di eventuale modesta desaturazione ma, dall'altra, consente di ridurre la pressione nel condotto e di precaricare il ventricolo unico. In genere la fenestrazione è praticata nei pazienti con profilo ad alto rischio.

La Fontan a lungo termine porta a una lunga serie di potenziali complicanze:

- *Funzione ventricolare:* Il ventricolo unico è sottoposto a sovraccarico di volume dall'epoca fetale fino al completamento di Fontan. Quindi esso cresce in forma sferica e si caratterizza per ipertrofia eccentrica. La cavo polmonare prima, e la Fontan successivamente, riducono l'effetto del sovraccarico. Si stima che il preload ventricolare sia, al momento della Fontan, ridotto a livelli inferiori a quelli previsti per BSA. Il ventricolo quindi evolve da una forma caratterizzata da overload ad una forma di severo underload con ipertrofia che diviene manifesta. Questo causa disfunzione sia sistolica che diastolica. La portata cardiaca a questo punto può ridursi ulteriormente poiché il ventricolo non precaricato ha una disfunzione diastolica tale da essere caratterizzato da elevata pressione telediastolica che comporta, a sua volta, una ulteriore riduzione del preload, portando il paziente

verso un quadro di severa bassa portata. Di qui la necessità in alcuni casi di procedere al take down della Fontan.

- *Aritmia*: i pazienti con circolazione di Fontan hanno una particolare predisposizione per lo sviluppo di aritmie. La comparsa di aritmie è proporzionale agli anni trascorsi dalla creazione della Fontan. Inoltre, come già detto, le aritmie sono maggiormente presenti nei pazienti con Fontan atriopolmonare, al punto che in molti casi si è provveduto al take down della forma atriopolmonare per ricondurre il circuito di Fontan alla forma con tunnel extracardiaco, associata o meno a chirurgia dell'aritmia ¹⁰. Le aritmie, le più frequenti delle quali sono la tachicardia sopraventricolare, il flutter e la disfunzione del nodo seno atriale, possono innalzare il valore di pressione atriale compromettendo la circolazione di Fontan. Il trattamento può essere condotto farmacologicamente o tramite ablazione. Tuttavia l'accesso all'atrio unico o al ventricolo può essere complesso soprattutto se la Fontan è del tipo extracardiaco.
- *Disfunzione linfatica*: l'elevata pressione nella vena cava superiore è un fattore che limita il drenaggio linfatico dal dotto toracico. Questo può comportare nelle prime fasi postoperatorie la comparsa di chilotorace o chilo-pericardio. A lungo termine, il drenaggio linfatico inefficace può essere causa di complicanze temibili come la enteropatia protidodisperdente (3,8% dei pazienti ¹¹) e la bronchite plastica. In entrambi i casi si assiste all'accumulo di proteine nello spazio extracellulare. Se nell'enteropatia l'effetto netto è quello di perdere proteine nelle feci con conseguente ipoalbuminemia, nella bronchite plastica, si formano stampi proteici nei bronchi che escludono intere aree polmonari dalla ventilazione. In entrambi i casi la terapia definitiva è esclusivamente il trapianto cardiaco.
- *Epatopatia*: la epatopatia Fontan indotta è un quadro conosciuto fin dall'inizio degli anni '80 e si caratterizza per la comparsa di cirrosi evolutiva. Inizialmente ha andamento indolente per svariati anni, fino ad evolvere in una situazione di cirrosi scompensata la cui unica terapia è il trapianto combinato cuore-fegato.

BIBLIOGRAFIA

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26:240-8
2. Glenn WWL, Patino JF. Circulatory bypass of the right heart. *Yale J Biol Med* 1954;27: 147-51.
3. Jamison WL, Gemeinhardt W, Alai J, Bailey CP. Artificial maintenance of the systemic circulation without participation of the right ventricle. *Circ Res* 1954;2: 315-8
4. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, et al. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:613-23.
5. Leval MR, Kilner P, Gewillig M, et al. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:682-95.
6. Giannico S, Corno A, Marino B, Cicini MP, Gagliardi MG, Amodeo A, Picardo S, Marcelletti C. Total extracardiac right heart bypass. *Circulation*. 1992 Nov;86(5 Suppl):II110-7
7. D'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation* 2007; 116 [suppl I]:I-157-I-164.
8. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K et al 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
9. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart* 2005; 91:839-846
10. Mavroudis C, Deal BJ, Backer CL. The beneficial effects of total cavopulmonary conversion and arrhythmia surgery for the failed Fontan. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2002;5:12–24.
11. Mertens L, Hagler D, Sommerville J, et al. Protein losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter evaluation. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 1998;115:1063–73.

2.4 Cenni di Circolazione Epatica

Il fegato riceve circa il 25% della portata cardiaca benchè costituisca solo il 2,5% del peso corporeo globale. Le cellule parenchimali epatiche sono quelle maggiormente perfuse in tutto il corpo, ed ogni cellula parenchimale entra in contatto con il flusso ematico almeno su due lati. Di tutto l'ammontare del flusso ematico al fegato, il 20/30 % proviene dall'arteria epatica, i restanti due terzi circa, provengono dalla vena porta ¹.

L'unità microvascolare del fegato è il lobulo epatico che rappresenta un agglomerato di epatociti delle dimensioni di circa 2 mm. Il plesso costituito dal sistema portale e dall'arteria epatica, entra nel lobulo ed il sangue portale ed arterioso si mescolano completamente a livello dei sinusoidi epatici.

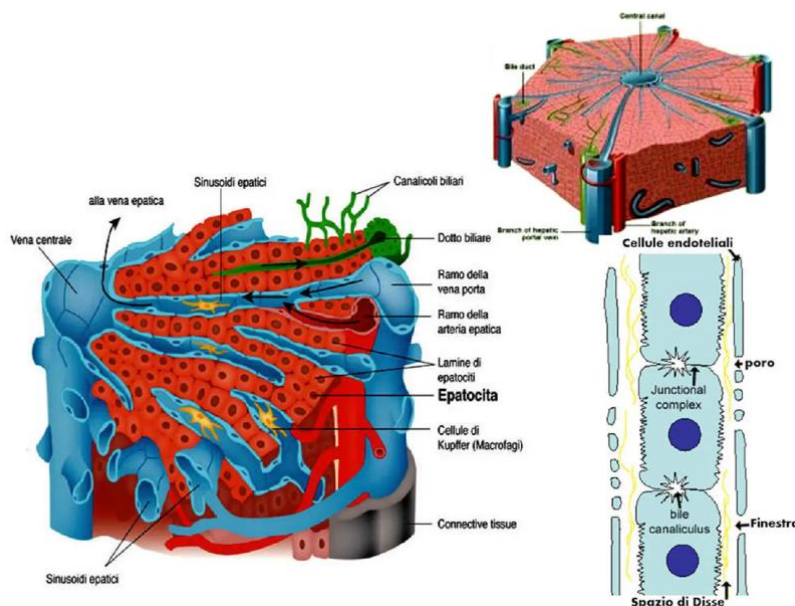


Fig. 1

Il lobulo epatico

Tutto il flusso in entrata avviene a livello centrale, mentre quello in uscita, tramite il sistema delle vene sovra epatiche, avviene in periferia. Per tale motivo tra la zona centrale e la periferia si forma un gradiente di ossigeno (e di altre sostanze) che si riflette anche sul lavoro cellulare. Infatti, le cellule centrali sono ricche di enzimi respiratori, mentre quelle periferiche, che ricevono un sangue che ha già attraversato vari strati cellulari, sono più ricche di enzimi microsomiali.

Il sistema di afflusso, tramite l'arteria epatica e la vena porta, separati prima dell'ingresso nel fegato, una volta dentro l'organo, si intrecciano tra di loro e, a loro volta,

con il sistema biliare (Fig.1). Il sistema di deflusso è invece costituito dalle vene sovra epatiche che sboccano in vena cava inferiore.

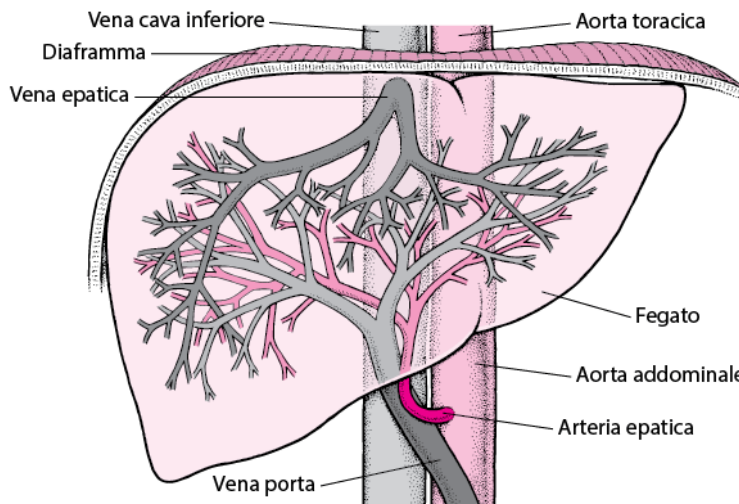


Fig. 2

La circolazione epatica

Il sistema ad alta pressione e ad alto contenuto di ossigeno dell'arteria epatica si mescola completamente con quello a bassa pressione e a basso contenuto di ossigeno della vena porta.

Non solo il flusso ematico al fegato è molto alto, ma lo è parimenti anche il suo contenuto ematico. Questo rappresenta un fattore fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi cardiovascolare. Infatti il fegato rappresenta il maggior reservoir venoso dell'organismo. Esso ha un ruolo cruciale quando si ha una grave perdita di volemia o al contrario quando si ha una espansione di volume, ed ha un ruolo ampiamente riconosciuto nel determinare la risposta ai vasopressori, agli anti-ipertensivi e ai farmaci che riducono l'after-load.

Il fegato ha un ruolo cruciale come sistema di capacitanza. L'integrità della sua funzione di capacitanza è cruciale nel determinare gli effetti di vasodilatazione e vasocostrizione sia del sistema arterioso che di quello venoso. Si calcola infatti che un aumento o una riduzione fino al 25% del volume ematico, possa essere accomodato rapidamente dal fegato. E' piuttosto comune poter valutare senza neppure l'ausilio della tecnologia, le modifiche in termini di volume epatico. Ad esempio, senza allontanarsi dalle cardiopatie congenite, è piuttosto comune imbattersi in epatomegalia in tutte le condizioni caratterizzate da scompenso cardiaco o da innalzamento della pressione venosa centrale.

Per svolgere questa funzione, il fegato ha lacune venose tali che il 30% del suo volume consiste in sangue e che quasi il 50% del sangue contenuto in esso può essere reso disponibile per l'organismo in soli 90 secondi².

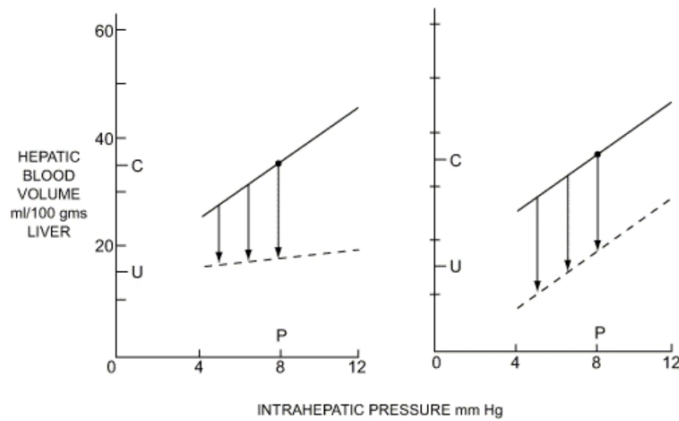


Fig. 3

La linea tratteggiata indica il valore di volume non stress, mentre la linea continua indica la compliance.

La capacitanza del fegato, o volume ematico totale, consiste di un volume definito di stress e un volume di non stress. Il volume di stress dipende dalla relazione che intercorre tra la pressione intraepatica e la compliance epatica. La compliance è una misura dell'elasticità del letto vascolare ed è definita come il cambiamento di volume che si ottiene per ogni cambiamento di una unità di pressione. La compliance epatica ha andamento lineare per valori di pressione fisiologici.

La circolazione epatica ha molti punti di interazione che servono per mantenere il flusso epatico il più costante possibile anche in condizioni estreme. Il flusso ematico costante al fegato è garantito da un sistema tampone operato dalla arteria epatica.

Il flusso ematico all'interno del fegato si distribuisce in modo uniforme in tutto il parenchima e sia il flusso della vena porta che quello dell'arteria epatica concorrono alla perfusione delle cellule parenchimali epatiche³. Il fegato non è in grado di controllare il flusso portale che risulta quindi essere passivo. Al contrario, in un fegato normale, l'arteria epatica svolge un ruolo tampone al fine di mantenere la perfusione del fegato. Questo meccanismo, benchè non fosse conosciuto nei dettagli, venne descritto per la prima volta nel 1873 da Gad⁴. In caso di stasi venosa della vena porta, l'arteria epatica garantisce un surplus di flusso ad alta pressione consentendo il lavaggio dei sinusoidi e garantendo continuità al flusso ematico. Il sistema tampone funziona tramite l'adenosina che viene

rilasciata nello spazio di Mall, un compartimento all'interno del quale passa la triade portale: arteria epatica, vena porta e dotti biliari. La concentrazione di adenosina è regolata dal grado di wash out prodotto dal flusso ematico. Ciò significa che se il flusso portale si riduce, la concentrazione di adenosina aumenta e produce vasodilatazione dell'arteria epatica. Esiste anche un secondo meccanismo di autoregolazione intrinseca della arteria epatica simile a quello descritto in precedenza. La riduzione del flusso ematico tramite l'arteria epatica porta ad un aumento dell'adenosina nello spazio di Mall e alla vasodilatazione arteriosa. Bisogna sottolineare che la relazione tra il flusso dell'arteria epatica e quello della vena porta, non sono reciproci e che solo l'arteria epatica concorre a tamponare la riduzione di flusso intraepatica.

In definitiva se il flusso portale si riduce severamente, la risposta tampone comporta una vasodilatazione dell'arteria epatica fino a raggiungere valori massimali. E' tuttavia anche vero il contrario. In caso di aumento del flusso venoso portale, si assisterà ad una vasocostrizione dell'arteria epatica fino a valori massimali.

Ma cosa significa *Valori Massimali* ?

Non è ben chiaro quanto l'arteria epatica possa supplire al calo di flusso della vena porta, tuttavia si stima che la capacità di tamponare il calo di portata portale sia prossimo al 70%.

Il normale rapporto tra flusso portale e flusso dell'arteria epatica è pari a circa 2,5, ma questo valore cambia in relazione alle condizioni del paziente e a possibili patologie epatiche. In queste condizioni si nota come il sistema tampone manifesti dei limiti.

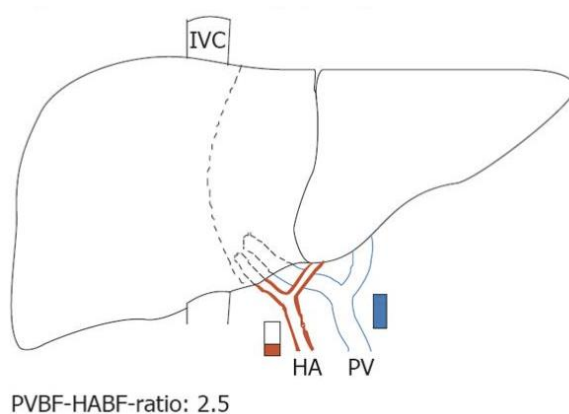


Fig. 4

Rapporto tra flusso venoso portale e flusso dell'arteria epatica

Nei pazienti con cirrosi e fibrosi epatica, la necrosi epatocellulare stimola l'attivazione delle cellule epatiche stellate e la loro trasformazione in miofibroblasti. La conseguenza è la riduzione degli spazi sinusoidali epatici, l'alterazione del metabolismo cellulare e

l'aumento della resistenza vascolare. Questa causa ipertensione portale e la creazione di shunt sistemico portali. L'effetto combinato di aumento della resistenza vascolare intra-epatica e la formazione dei circoli collaterali comporta una riduzione del flusso portale intra-epatico. Come conseguenza si attiva il sistema tampone dell'arteria epatica ⁵. Ne pazienti cirrotici il rapporto tra flusso arterioso e flusso venoso portale è pari a circa 0,88 (valore basale nei pazienti sani 0,58). Questo significa che il sistema tampone è attivato di base e, se da un punto di vista possiamo dire che stia facendo il suo lavoro, da un altro punto di vista possiamo dire che, essendo un sistema già sotto stress in condizioni di base, ha una scarsa riserva di azione. Quando alla cirrosi si sovrappone un ulteriore quadro morboso come la riduzione della portata cardiaca, piuttosto che la perdita improvvisa di volume ematico, quadro tutt'altro che raro considerato il rischio di emorragia da varici esofagee o di emottisi, il sistema tampone entra in crisi.

Questa breve introduzione era doverosa se si considera il quadro fisiopatologico dei pazienti sottoposti a palliazione di Fontan, nei quali si ha la simultanea combinazione di epatomegalia da stasi venosa, ridotta elasticità del tessuto epatico, ipertensione portale e bassa portata.

BIBLIOGRAFIA

1. W. Wayne Lutt Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology Morgan and Claypool Life Sciences 2009
2. Greenway CV, Lutt WW. The hepatic circulation. In: Handbook of Physiology—The Gastrointestinal System I. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., Volume 1, Part 2, Chapter 41, pp. 1519–1564, 1989
3. Lutt WW, Legare DJ, Daniels TR. The comparative effect of administration of substances via the hepatic artery or portal vein on hepatic arterial resistance, liver blood volume and hepatic extraction in cats. *Hepatology* 4: pp. 927–932, 1984
4. Gad J. Studies on the relations of the blood stream of the portal vein to the blood stream in the hepatic artery. Dissertation, G. Schade, Berlin, 1873
5. Richter S, Mücke I, Menger MD, Vollmar B. Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;279:G454-G462.
6. 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 [PMID: 21182219 DOI: 10.3748/wjg.v16.i48.6046]

2.5 FALD: Fontan Associated Liver Disease

La mortalità nei pazienti affetti da cardiopatia congenita è cambiata in modo significativo nelle ultime 4 decadi e, non solo la mortalità nei bambini si è ridotta di più del 30%, ma la maggior parte dei decessi avviene ormai in età adulta. L'aumento della sopravvivenza in età pediatrica non solo ha portato ad un aumento della prevalenza delle CHD in questa fascia di età pari al 18%, ma ha inevitabilmente condotto ad un aumento della prevalenza anche in età adulta, con un incremento dei congeniti adulti, nelle ultime due decadi, dell'85%. Nel 2000 i pazienti adulti con CHD hanno eguagliato infine i pazienti pediatrici e successivamente sono diventati la popolazione preponderante della cardiocirurgia congenita ^{1,2}.

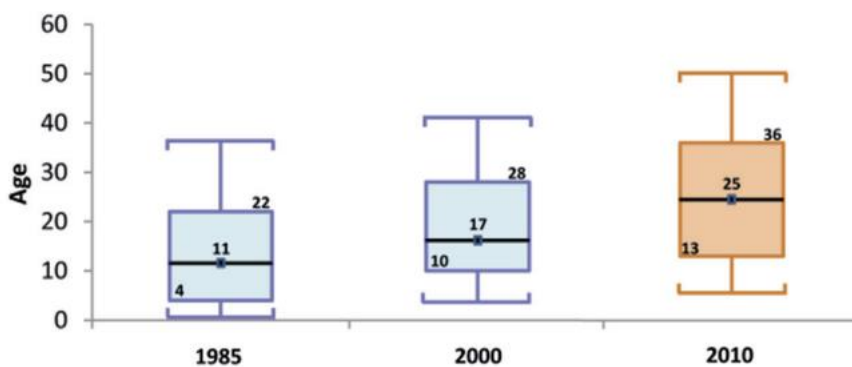


Fig. 1

Età mediana dei
pazienti con
forme complesse
di CHD

La prevalenza dei bambini nati vivi con un ventricolo unico è stimata essere di circa 35/100.000. Fino al 1971, la sopravvivenza era affidata all'eventuale bilanciamento del flusso sistemico con quello polmonare, ma dopo l'avvento della Fontan e delle sue modifiche tecniche, la sopravvivenza è aumentata in modo significativo fino a raggiungere come evidenziato nei capitoli precedenti, il ragguardevole valore di 95 % a 10 anni dall'intervento chirurgico. Si stima che, ad oggi, il numero di pazienti vivi, con circolazione di Fontan sia pari a circa 70.000.

Come già enunciato in precedenza, esistono diverse comorbidità legate alla circolazione di Fontan che di fatto limitano la libertà da eventi cardiovascolari ad un valore pari al 29% a 15 anni. E' interessante notare come molte di queste comorbidità, se si eccettuano le aritmie, vengano da organi diversi dal cuore.

Tra questi organi, il fegato è un classico bersaglio. I motivi che lo rendono particolarmente vulnerabile sono vari: il fegato è attraversato dalla maggior parte del ritorno venoso addominale; il flusso venoso portale si regola sul gradiente tra la vena porta e le vene sovra-epatiche; la formazione di collaterali che spostano il ritorno venoso in altri organi, riduce ulteriormente il flusso venoso epatico; il drenaggio linfatico è inefficace nei pazienti con Fontan. Quindi è un dato di fatto che la FALD si sviluppa nei pazienti con circolazione di Fontan e lo sviluppo è graduale ed inesorabile nel corso degli anni. Peraltro, se si pensava che la FALD si instaurasse solo molti anni dopo l'intervento di Fontan, ora si è visto che la FALD può essere presente anche solo pochi anni dopo l'intervento di Fontan³ e che è presente in ben l'80% dei pazienti con circolazione di Fontan⁴.

Il fegato riceve un'ampia percentuale del flusso sistemico ed è supportato da un doppio sistema vascolare, quello dell'arteria epatica e quello della vena porta. Come già visto, quando il flusso della vena porta si riduce, l'arteria epatica offre un potenziale sistema tampone per garantire che il flusso totale al fegato rimanga invariato. Non è vero l'opposto. Cioè, la riduzione del flusso dell'arteria epatica non comporta aumento del flusso della vena porta. Nella Fontan coesistono entrambi i problemi, la ridotta portata della vena porta e la ridotta portata dell'arteria epatica.

Il fegato dei pazienti con ventricolo unico può evolvere in cirrosi a causa di ulteriori fattori, in diversi periodi della vita. Questi si possono estrinsecare già in utero, quando la pressione portale può essere elevata, come ad esempio nei pazienti con PFO restrittivo, ventricolo sinistro ipoplasico o severa insufficienza tricuspidaica. In periodo neonatale, la cianosi e l'ischemia possono ulteriormente contribuire al danno epatico. Anche i pazienti che vengono sottoposti ad intervento chirurgico possono riportare un danno legato alla perfusione in circolazione extracorporea. Quindi nessuna fase è esente da rischi. A questo si aggiunge il danno che si cagiona durante i vari step chirurgici. Non è al momento chiaro, infatti, l'entità del danno imputabile al fatto che un neonato venga sottoposto a intervento palliativo, di fatto prolungando il periodo cianosi per almeno tre anni. Né quanto danno si generi tra il tempo della anastomosi cavo-polmonare e la circolazione di Fontan.

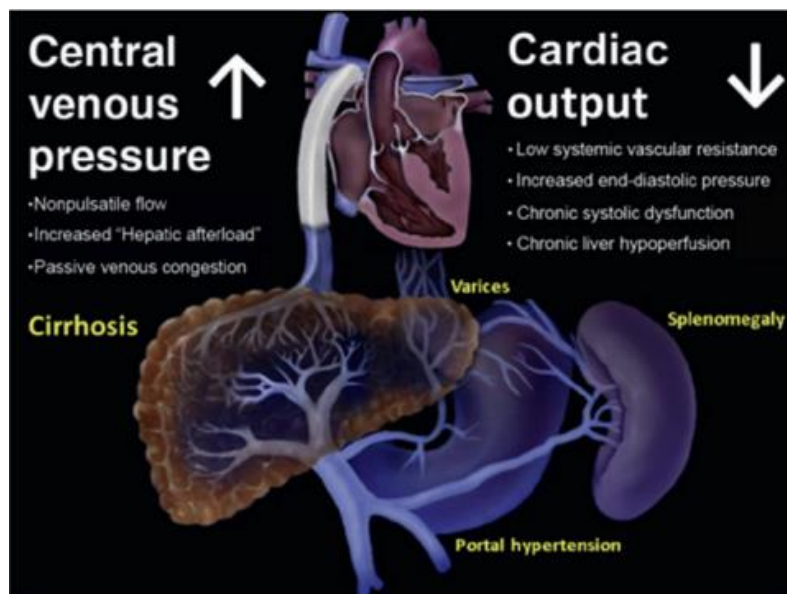


Fig. 2

Effetti indotti dalla Fontan sulla circolazione epatica

Certamente al momento dell'intervento di Fontan la pressione venosa aumenta in modo repentino di almeno 10 mmHg, di fatto triplicando all'incirca il suo limite normale.

Questo quadro, già di per sé peculiare, peggiora durante l'attività fisica, quando la pressione venosa può aumentare fino a 20-25 mmHg. A questo si aggiunge la richiesta di sangue da parte del tessuto muscolare, di fatto creando i presupposti per un danno epatico legato a bassa portata⁵. Anche l'insufficienza della tricuspide (IT) è causa di aumento della pressione venosa centrale, tuttavia in presenza di IT la pressione venosa è pulsatile e non continua come nella Fontan.

L'aumento della PVC si riflette sul deflusso delle vene sovra epatiche e a ritroso nei sinusoidi epatici. Questo causa aumento della pressione portale. L'ipertensione portale attiva il sistema tampone dell'arteria epatica che provocandone l'aumento della portata. Si assiste quindi ad arterializzazione del flusso epatico analogamente ai quadri morbosi caratterizzati da ostruzione delle vene sovra epatiche⁶. L'effetto tampone diventa inefficace quando la pressione portale supera i 20-25 mmHg o quando la portata dell'arteria epatica è ridotta, quadri entrambi compatibili con l'attività fisica⁷. In aggiunta, la comparsa frequente di collaterali veno-venosi o artero-venosi polmonari aggrava ulteriormente il quadro ischemico degli organi splancnici.

Un ruolo importante è inoltre giocato dal drenaggio linfatico. Nei pazienti con congestione venosa epatica, il sistema linfatico si attiva per contenere l'edema del fegato e degli organi splancnici. Nei pazienti con circolazione di Fontan questo è inefficiente, poiché il sistema

linfatico drena in vena cava superiore ed anch'essa ha pressione venosa elevata. Quindi il quadro della Fontan è una situazione circolatoria molto peculiare, che causa ipertensione portale, ma in modo diverso da quanto avviene nei pazienti con epatite, con sindrome di Budd Chiari, con IT severa, con alcolismo o con neoplasia. Infatti nei pazienti con Fontan non c'è un vero gradiente tra vena porta e vene sovra epatiche e non c'è gradiente tra vena porta/vene sovra epatiche e vena cava superiore, di fatto rendendo inutili tutti i sistemi di drenaggio linfatico o anche venoso che si instaurano tra il distretto cavale inferiore e quello superiore nei pazienti non Fontan con epatopatia di altra natura.

Appare intuitivo quindi che la FALD sia tanto più grave quanto più tempo è passato dalla Fontan, nei pazienti con Fontan failure e quanto più è alta la pressione venosa (e quindi i fattori che la influenzano) ⁸.

Dal punto di vista istologico, la cirrosi da FALD ha caratteristiche uniche. L'elevata pressione venosa comporta dilatazione dei sinusoidi epatici con fuoriuscita di sangue nello spazio di Disse. Si può instaurare un quadro di necrosi emorragica che porta allo sviluppo di fibrosi pericentrale e perisinusoidale. La deposizione fibrosa è causata dall'attivazione di vie cellulari meccanico-sensitive e dall'attivazione delle cellule stellate. Queste inducono la secrezione di fibronectina e causano la formazione di una matrice extracellulare. La cirrosi può evolvere fino a caratterizzarsi per la presenza di noduli con foci epatici rigenerativi. Alcuni studi post-mortem hanno mostrato che alcune anomalie come la fibrosi sinusoidale e portale sono in realtà presenti anche nei pazienti che muoiono nei primi 30 gg ^{9,10} postoperatori, quindi verosimilmente lo shear stress vascolare, che è immediato, può essere un fattore di rischio per la deposizione fibrotica anche a breve termine.

Il gold standard per la stadiazione è la biopsia, per quanto le alterazioni del parenchima epatico non siano omogeneamente distribuite in tutto il fegato, con il rischio che la biopsia possa sovrastimare o sottostimare il quadro patologico ¹¹.

L'ascite può comparire nelle fasi precoci o può essere assente nelle fasi tardive, di fatto rendendo non specifico questo reperto per la stadiazione della FALD. Un quadro spesso presente è la splenomegalia. Questa si spiega con l'ipertensione portale che comporta anche ipertensione al deflusso venoso della milza, che quindi tende ad essere dilatata. Come conseguenza, si assiste anche ad un maggior sequestro piastrinico ed a conseguente piastrinopenia.

Macroscopicamente, il quadro si identifica nella presenza di un fegato con margini arrotondati e nodulare, predisposto allo sviluppo di epatocarcinoma. Il rischio annuale di evoluzione in epatocarcinoma è pari circa 0,2-1 %¹². Questo si può presentare già in giovane età e non appare correlato necessariamente al grado di cirrosi, ma alla circolazione di Fontan stessa, rendendo quest'ultima un fattore indipendente di rischio a prescindere dall'evoluzione cirrotica del fegato¹³.

Il decorso clinico e la sintomatologia sono simili a quelli che si osservano nei pazienti con cirrosi, con l'aggiunta dei sintomi specifici di origine cardiaca, specie quando all'epatopatia si sovrappone un quadro di scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ et al. Fontan associated liver disease JACC, 2017; 70: 3173-94
2. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation* 2014;130:749-56
3. Agnoletti G, Ferraro G, Bordese R et al. Fontan circulation causes early severe liver damage. Should we offer patients a tailored strategy? *Int J Cardiol* 2016; 209: 60-5
4. Keung CY, Zentner D, Gibson RN et al. Fontan-associated liver disease: pathophysiology, investigations, predictors of severity and management. *Eur J Gastroenterol* 2020; 32(8): 907-915
5. Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, et al. Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart*. 2007;93:579–84.
6. deLange C, Moller T, Hebelka H. Fontan-associated liver disease: diagnosis, surveillance, and management. *Front in Ped* 2023; 11:1100514
7. Higashiyama H, Yamaguchi M, Kumada K, et al. Functional deterioration of the liver by elevated inferior vena cava pressure: a proposed upper safety limit of pressure for maintaining liver viability in dogs. *Intensive Care Med*. 1994;20:124–9.
8. Shimizu M, Miyamoto K, Nishihara Y et al. *Heart Vessel* 2016; 31:1514-1521
Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985;249:G549-56
9. Schwartz MC, Sullivan L, Cohen MS et al. Hepatic pathology may develop before the Fontan operation in children with functional single ventricle: an autopsy study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:904-909
10. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS et al. Liver disease in patients after the Fontan operation *Am J Cardiol* 2016; 117:456-60
11. Chemello L, Padalino M, Zanon C et al. Role of Transient elastography to stage Fontan-associated Liver disease (FALD) in adults with single ventricle Congenital Heart Disease Correction *J Cardiovasc Dev Dis* 2021; 8:117
12. Egbe AC, Poterucha JT, Warnes CA et al. Hepatocellular carcinoma after Fontan operation. *Circ* 2018; 138 (7): 746-8
13. Possner M, Gordon-Walker T, Egbe AC et al. Hepatocellular carcinoma and the Fontan circulation: clinical presentation and outcomes. *Int J Cardiol* 2021; 322: 142-8

2.6 MARKERS E SCORES SIEROLOGICI DELLA FALD

2.6.1 Markers

I markers sierologici della FALD sono quanto mai sfuggenti e gli esami possono essere normali per lungo tempo. Le fasi iniziali possono essere caratterizzate da un modesto aumento delle GGT, che ad oggi rimane il fattore maggiormente presente dopo l'intervento di Fontan ¹. Il fatto che l'aumento delle GGT sia evidente in tutti i quadri di congestione epatica, lascia pensare che la Fontan, che inizialmente si caratterizza proprio per la congestione epatica, non sia un'eccezione. L'aumento delle AST e delle ALT può essere presente ma solo nelle fasi tardive ^{1,2} evidenziando come le alterazioni epatiche siano in prima analisi di tipo congestizio e che il quadro necrotico ed emorragico sia più tardivo. Nelle fasi tardive, quando si instaura ipertensione portale severa, si assiste anche al calo delle piastrine secondario a splenomegalia ³. L'aumento della bilirubina è presente solo in fase di cirrosi scompensata, quindi non è utile come screening, così come appare poco utile utilizzare il valore di INR, che può sì modificarsi con la cirrosi, ma che è viziato dal fatto che molti pazienti in Fontan sono sottoposti a terapia cronica con Warfarin. La riduzione dell'albumina può essere presente ma ancora una volta in modo aspecifico. Infatti, l'ipoalbuminemia è tanto più grave quanto più alla Fontan si associa la nefropatia, l'enteropatia protido disperdente o la malnutrizione.

Infine, si è notato che l'aumento dell'alfa fetoproteina, che sembrava un marker promettente, è presente solo se coesiste la presenza di epatocarcinoma.

2.6.2 Sistemi di score

Non esiste un sistema validato di score sierologico per la FALD. Tutti i sistemi che sono stati introdotti per valutare le condizioni del fegato, sono validi per patologie epatiche diverse da quelle Fontan-indotte. Si tratta di un lungo elenco di possibili scores di scarso utilizzo perché si basano su variazioni di AST e ALT, bilirubina, piastrine e GGT che, come già detto in precedenza, non si alterano che nella fase finale e scompensata e se lo fanno è in modo aspecifico.

Scoring system	Variables	Prediction of fibrosis in FALD
AST/ALT ratio	AST, ALT	Difficult to evaluate early fibrosis since a mild increase in these serum markers is common due to congestion
APRI	AST, platelet count	Dedicated to scoring hepatitis C not validated in FALD. Decrease in platelet count is associated with advanced disease
FIB-4	AST, ALT, platelet count, age	Performs less well for FALD patients since the majority are <40 years
MELD	Bilirubin, creatinine, INR, sodium	Not appropriate in FALD patients with anticoagulant therapy
MELD-IX	Bilirubin, creatinine	Correlates to biopsy-proven FALD fibrosis. Potential role in predicting outcome for transplantation heart vs. heart-liver
Forns index	GGT, cholesterol, platelet count, age	Takes into account GGT which is also commonly increased in congestive hepatopathy
Pohl score	AST, ALT, platelet count	Dedicated to scoring for hepatitis C not validated in FALD. Decrease in platelet count is associated with advanced disease
Cirrhosis discriminant score	GGT, AST, ALT, INR, upper limit of AST, platelet count, age	Dedicated to scoring for hepatitis C not validated in FALD

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate aminotransferase; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index; FIB-4, fibrosis-4; MELD, model for end-stage liver disease; MELD XI, model for end-stage liver disease excluding the international normalized ratio; FALD, Fontan-associated liver disease; INR, International Normalized Ratio; GGT, gamma-glutamyl transferase.

Fig. 1 Scores sierologici e fattori critici per il loro utilizzo

Gli scores APRI e Fib-4 sono poco utili. Il primo e' dedicato alla valutazione dell'epatopatia indotta da epatite C, non e' validato per la FALD ed utilizza come fattori di calcolo AST e PLT, che si modificano solo tardivamente nella FALD. Il secondo si basa su fattori come AST, ALT, PLT ed eta' e non e' validato per la FALD, considerato anche il fatto che la popolazione con FALD e' generalmente piuttosto giovane.

Lo score MELD (Model for End stage Liver Disease) e la sua forma pediatrica, il PELD, non sono validi per la stadiazione dell'epatopatia Fontan indotta, poichè tra le variabili analizzate c'è l'INR che potrebbe essere alterato per l'utilizzo del Warfarin. La forma modificata del MELD, il MELD-XI⁴, che esclude l'INR, ha mostrato dati più promettenti. Il suo valore infatti sembrerebbe correlarsi con la stadiazione ottenibile con la biopsia epatica benchè non sia stato ancora individuato un valore valido di cut-off⁵. La letteratura e' comunque piuttosto ambigua circa il valore da attribuire al MELD-XI e non esiste ad oggi un consenso universale sulla sua validita' ed efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaulitz R, Haber P, Sturm E et al Serial evaluation of hepatic function profile after Fontan operation. Herz 2014; 39(1):98-104
2. Kim SO, Lee SY, Jang SI et al. Hepatic stiffness using shear wave elastography and the related factors for a Fontan circulation. Pediatr Cardiol 2018; 39: 57-65
3. Bradley E, Hendrickson B, Daniels C. Fontan liver disease: a review of an emerging epidemic and management options. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2015; 17-51
4. Heuman DM, Mihas AA, Habib A et al. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. Liver Transpl 2007; 13(1): 30-7
5. Amdani S. Failing Fontan-heart or heart-liver transplant: the jury is (still) out? J Heart Lung Transpl 2021; 40(9): 1020

2.7 IMAGING NON INVASIVO

La diagnostica non invasiva non ha la stessa accuratezza di quella invasiva, rappresentata dalla biopsia. Tuttavia, considerato che i pazienti hanno alta PVC e spesso sono anticoagulati o quanto meno anti-aggregati, la tendenza è quella di cercare di eseguire un follow up non invasivo tramite ecografia, TAC o Risonanza Magnetica. La diagnostica per immagini ha l'indubbio valore di quantificare la presenza dei noduli e seguirli nella loro potenziale evoluzione in epatocarcinoma. La biopsia viene di fatto utilizzata per stadiare il quadro di fibrosi e valutare la necessità di trapianto, o per lo studio dei noduli epatici sospetti. Essa non rappresenta una diagnostica di monitoraggio.

2.7.1 Ecografia

L'ecografia dell'addome manca di specificità per quel che riguarda la valutazione e la stadiazione della Fontan. Infatti non è in grado di valutare la comparsa precoce di fibrosi e fatica a distinguere gli effetti della congestione epatica da quelli della fibrosi.

Se questi sono i fattori limitanti, l'ecografia mostra comunque anche indubbi vantaggi. E' rapida, indolore, non invasiva ed in mani esperte consente di stadiare e valutare la progressione dei noduli epatici. Consente di valutare al contempo anche altri organi addominali criticamente colpiti dalla circolazione di Fontan, quali i reni e la milza e consente di valutare la presenza eventuale di ascite. E' divenuta quindi, a prescindere, un elemento essenziale per il follow up del paziente con Fontan sia per lo studio morfologico del fegato che per l'aspetto doppler dei vasi che lo attraversano.

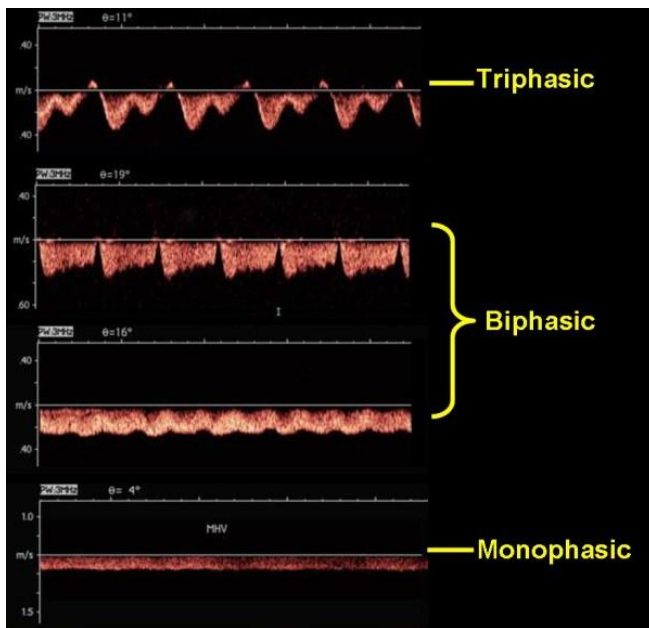
L'ecografia associata all'elastografia¹ è stata introdotta più di recente per valutare il quadro di rigidità del fegato. Essa consente di misurare la rigidità epatica restituendo valori di elasticità tissutale. Il meccanismo di funzionamento prevede che venga trasmessa un'onda di vibrazione di media ampiezza e bassa frequenza che si propaga attraverso il fegato consentendo di valutarne l'elasticità. La velocità di propagazione è maggiore nel fegato fibrotico rispetto ad un fegato normale.

La letteratura è ricca di studi che associano il valore di elastografia alla gravità della cirrosi nei pazienti con FALD. Inoltre, molti lavori associano l'entità della rigidità con la durata della circolazione di Fontan. È altresì vero che ci sono diversi studi che non trovano alcuna associazione. Il principale problema è correlato al fatto che la rigidità del fegato può essere

dovuta anche a congestione e che l'elastografia non riesce a distinguere tra congestione e fibrosi. Infatti, l'elastografia è alterata già dalle immediate fasi post operatorie ² quando la congestione rappresenta il principale elemento patologico. Inoltre, l'elastografia può risentire della disfunzione ventricolare che può infatti essere causa di congestione. Per tale motivo ad oggi non ci sono sicuri valori di cut-off del valore di rigidità tissutale, indicativi della presenza, della progressione o della gravità della FALD.

Dal punto di vista dell'ecotessitura, il fegato all'ecografia si presenta con pattern eterogeneo di ecogenicità e spesso si nota una certa nodularità della parte più superficiale. L'organo è ingrossato e il lobo caudato ed il sinistro sono ipertrofici, similmente a quanto si riscontra nella sindrome di Budd-Chiari. In sede perivascolare si può notare infiltrazione adiposa. Se si utilizza l'ecografia con contrasto diviene evidente un ridotto ed eterogeneo enhancement nella fase venosa portale che è più accentuato in periferia rispetto alle zone centrali del parenchima ³.

Lo studio doppler si sta mostrando estremamente interessante ed ha implicazioni che potrebbero risultare essenziali nel futuro dello studio della FALD. Lo spettro doppler dell'onda delle vene sovra epatiche di individui sani è generalmente trifasica, con un doppio flusso in allontanamento dal fegato durante la diastole atriale e ventricolare e un flusso epatopeto in fase di sistole atriale. L'aspetto trifasico tende a scomparire con l'aumento della rigidità epatica. L'onda perde di pulsatilità, tende a non avere più flusso retrogrado e può diventare piatta ⁴. Lo spettro d'onda delle vene sovra epatiche è influenzato dalla respirazione benché nella Fontan la respirazione abbia un ridotto effetto sul flusso venoso cavale inferiore (ha un effetto maggiore su quello superiore) ed il ritorno venoso sia quasi esclusivamente governato dalla forza propulsiva del ventricolo sistemico. Nella Fontan lo spettro è quasi sempre monofasico o bifasico, ad eccezione della ormai rara connessione atrio-polmonare nella quale il flusso è bifasico e riflette la contrazione atriale. Il flusso monofasico è caratteristico in tutte le forme di ipertensione portale ed a questo si associa una riduzione della velocità del flusso nella vena porta. Secondo alcuni autori, questo effetto è dovuto all'infiltrazione fibrotica intorno alla parete delle vene sovra epatiche che ne riduce l'elasticità. La misura del gradiente lungo le vene sovra epatiche, che è di aiuto nei quadri usuali di cirrosi non trova grande applicazione nella FALD considerato che non c'è gradiente significativo tra la vena porta e la vena cava inferiore, essendo l'incremento in toto della PVC la causa di ipertensione portale.

**Fig 1**

Diversi tipi di morfologia dell'onda venosa nelle vene sovra epatiche ^{5*}.

L'appiattimento del pattern del ritorno venoso dalle vene sovra-epatiche è indicativo di ipertensione portale. A questo pattern si associa un elevato valore dell'indice di pulsatilità dell'arteria epatica. La pulsatilità è indicativa della rigidità del vaso e, nei quadri di cirrosi, la pulsatilità è elevata e parimenti è elevato anche il valore dell'indice di resistenza dell'arteria epatica. Quindi riassumendo nei quadri di cirrosi conclamata si assiste a appiattimento dell'onda venosa nelle vene sovra epatiche ed un aumento degli indici di pulsatilità e di resistenza dell'arteria epatica ⁵. L'associazione tra pulsatilità e resistenza arteriosa non è mai stato studiato appieno nei pazienti con FALD, ma potrebbe rivelarsi di grande utilità se si considera che esiste inoltre una correlazione tra questi indici e il MELD score ⁶.

Infine, la milza merita una menzione, poiché appare ormai sempre più evidente che la splenomegalia si associ alla FALD. Anche per l'arteria splenica vale quanto detto per l'arteria epatica e cioè che la valutazione dell'indice di pulsatilità e di resistenza non sono state studiate in modo specifico nella FALD ma si sono mostrate alterate nei pazienti con cirrosi con aumento sia dell'indice di pulsatilità, che di quello di resistenza ⁷.

Al momento non si è trovata correlazione tra le dimensioni della vena porta e delle vene sovra epatiche ed un quadro di cirrosi.

2.7.2 TAC e RMN

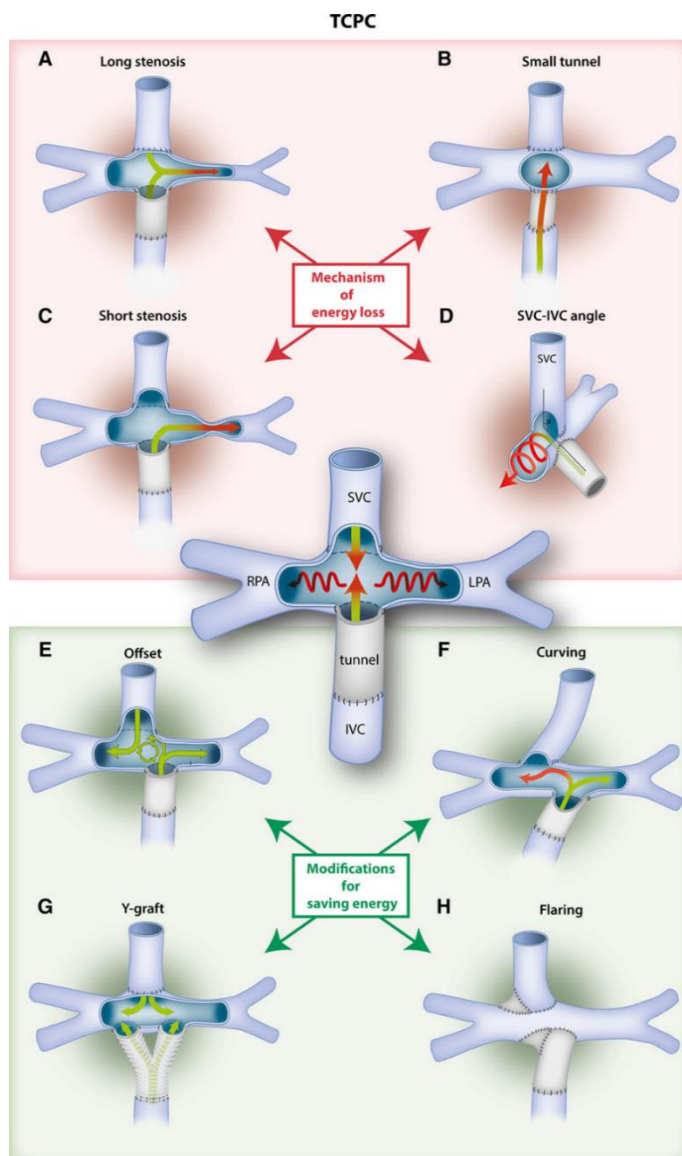
Sia la TAC che la RMN sono utilizzate per lo studio dei pazienti con FALD. La TAC è certamente più veloce ma sottopone il paziente a radiazioni ionizzanti e per tale motivo la RMN è la metodica di imaging che più frequentemente si abbina all'ecografia addominale. La RMN d'altronde può essere controindicata nei pazienti con dispositivi metallici come i pace maker o il defibrillatore. La RMN offre sicuramente dei vantaggi: consente la tipizzazione tissutale, nella sua forma 4D consente di valutare entità di flusso, energia cinetica del torrente ematico, stress di parete ed elastografia del fegato⁸. In una RMN standard eseguita dopo la Fontan, le immagini in T2 mostrano una elevata intensità del segnale epatico a causa della elevata congestione. Le immagini diffusion weighted invece hanno un aspetto disomogeneo. La congestione epatica si manifesta anche nelle immagini vascolari che si caratterizzano per la presenza di un pattern di enhancement disomogeneo nelle zone epatiche periferiche, che si bilancia nelle sezioni più tardive ad indicare che la congestione potrebbe alterare la perfusione dell'arteria epatica e della vena porta. Infine, è da sottolineare che la escrezione biliare è rallentata probabilmente a causa della riduzione della funzione epatica³.

Più interessante è l'utilizzo della RMN 4D Flow. L'introduzione del software 4D flow ha consentito di valutare i flussi all'interno del circuito di Fontan, suddividendolo in vari segmenti. Si può quindi valutare il flusso nei rami polmonari, nel condotto di interposizione tra la VCI e l'arteria polmonare, nella VCI e nella VCS. Ancora più interessante è la valutazione dell'energia del flusso. L'utilizzo dello studio computazionale del flusso può risultare utile. Esso fa riferimento alla rappresentazione numerica delle leggi fisiche che governano il flusso di un fluido in un determinato distretto. Predicendo la velocità e la pressione del fluido si può valutare il pattern di flusso e l'interazione tra il fluido ed il distretto nel quale scorre. L'analisi di questo modello può portare alla valutazione della termodinamica del fluido e all'analisi di come l'energia cambi lungo il percorso del fluido. Lo studio computazionale di fluidodinamica del torrente ematico nel circuito di Fontan ha trovato una correlazione tra il consumo energetico lungo il circuito e un pessimo outcome a medio-lungo termine della Fontan. Il consumo energetico, espresso come perdita di energia di una unità di volume di sangue in analisi (definito voxel), è spesso legato alla geometria del circuito⁹. Una unità di volume ematico ha una propria energia cinetica, una energia di valore negativo (agisce in opposizione all'energia

cinetica) dovuta all'attrito tra il sangue ed i vasi ed una energia negativa dovuta al flusso vorticoso in determinate condizioni. In pratica, il flusso vorticoso che si determina per la geometria delle anastomosi è causa di aumento dell'energia di attrito ed insieme impattano sull'energia cinetica del sangue producendo un aumento della resistenza all'avanzamento del torrente ematico e compromettendo il corretto funzionamento del circuito di Fontan. In particolare, il sangue a livello delle pareti del vaso è più lento del sangue al centro del vaso. Si genera quindi un gradiente di velocità tra i vari strati del flusso ematico, tanto più elevato, quanto maggiore è l'attrito. Il condotto non è il solo punto di perdita energetica, anche l'anastomosi del condotto lo è. Il perché questo si verifichi è abbastanza intuitivo. Il circuito di Fontan è costruito con due anastomosi a "T" o end to side, affacciate una all'altra. Questa zona è molto soggetta al flusso vorticoso e i due flussi venosi si contrastano. Inoltre la presenza di angoli retti non consente la presenza di flusso laminare. Anche la mancata elasticità del condotto e la lunghezza del ramo polmonare sinistro (per non parlare della presenza di eventuali stent) impattano in modo significativo sull'avanzamento del torrente ematico. Non sorprende quindi che il condotto ed il ramo sinistro siano le sedi di maggior perdita di energia⁹. Una misura indiretta della frizione che il sangue ha con le pareti dei vasi è il Wall Shear Stress che altro non è che la forza di frizione tangenziale che intercorre tra il flusso ematico e l'endotelio dei vasi o la parete del condotto e che già è stata associata a diversi quadri eziopatologici per ciò che riguarda lo sviluppo di placche e di aneurismi ad esempio a livello carotideo o addominale¹⁰. Il WSS è massimo a livello della arteria polmonare sinistra e in corrispondenza degli angoli delle anastomosi tra il condotto e il ramo polmonare. Sorprendentemente nello studio di Sundareswaran KS¹¹ si è visto come la perdita di energia lungo il circuito di un paziente a riposo rappresenti solo circa il 15% di tutta l'energia persa nella circolazione polmonare, e assorba solo il 2% della forza ventricolare. Eppure durante esercizio simulato, la perdita energetica lungo il circuito può aumentare fino al sorprendente valore del 155% delle resistenze vascolari polmonari diventando quindi determinante.

Come effetto logico della legge di Poiseuille la dimensione dei vasi gioca un effetto molto importante ed infatti anche nei tratti con flusso laminare la perdita energetica è elevata se il condotto è di piccole dimensioni. Così la perdita energetica può ad esempio essere ridotta se si dilata un tratto stenotico, un fatto piuttosto intuitivo. Allo stesso modo la dimensione del condotto ha un enorme valore per minimizzare la perdita energetica del

sangue. Hsia e coll ¹² hanno mostrato come vi sia una riduzione della perdita energetica lungo un condotto, con l'aumentare del diametro del condotto. Tuttavia il guadagno energetico non era infinito, poichè al di sopra di diametri pari a 20 mm in pazienti di 3 anni si assisteva a perdita energetica dovuta a stagnazione del sangue con conseguente perdita di energia cinetica. In particolare hanno sottolineato come un aumento del rapporto tra diametro del condotto e diametro della VCI al di sopra di certi valori, comportasse una perdita energetica. Al contrario una minima stenosi tra VCI e condotto, con impatto emodinamico apparentemente modesto e gradienti invasivi inferiori a 2 mmHg, può associarsi a perdita energetica molto importante, persino maggiore di quella che si perde in tutto l'albero polmonare. Lo studio di Rijnberg et al ¹³ si è spinto oltre ed ha provato a dare suggerimenti geometrici per ottimizzare la perdita energetica del flusso ematico.

**Fig 2**

Proposte geometrica per l'ottimizzazione del circuito di Fontan

Una gestione ottimale dell'energia cinetica prevede che il rapporto tra i due flussi polmonari destro e sinistro sia compreso tra il 45% ed il 55%. Quando il flusso si dirige preferenzialmente verso un polmone, la perdita energetica è cospicua. Poiché la VCI porta la maggior parte del flusso (rapporto VCI/VCS 65%:35% al si sopra dei 6 anni), la connessione della VCI prevalentemente al ramo polmonare sinistro, che è generalmente più piccolo, comporta perdita energetica. L'affacciarsi delle due vene cave nello stesso punto comporta la co-presenza di due flussi di verso opposto con vorticosità e perdita energetica, per cui consiglia un offsetting delle due anastomosi pari al diametro delle vene cave. Infine l'eliminazione degli angoli dalle anastomosi potrebbe ridurre la perdita energetica.

Ovviamente le speculazioni geometriche cozzano con le necessità e le contingenze chirurgiche, ma vale la pena sottolineare come questa nuova valutazione energetica del flusso venoso possa portare alla valutazione di possibili aree critiche di perdita energetica che possono essere invisibile in un laboratorio di emodinamica ma che possano essere comunque risolte in emodinamica. È il caso ad esempio della rilevazione di aree stenotiche apparentemente insignificanti cui non si dà peso ma che alla RMN 4D Flow possono essere sede di caduta energetica significativa. Questo potrebbe spiegare quadri di disfunzione d'organo significativa ed inattesa in circuiti di Fontan apparentemente perfetti. Gli studi attuali di valutazione del WSS nei pazienti con Fontan sono molto scarsi e la correlazione del WSS con la comparsa della FALD non è ancora stata valutata.

Molto recente è l'utilizzo dell'elastografia con RMN che ha però gli stessi limiti della elastografia con ECO e che quindi non distingue tra congestione e fibrosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713
2. DiPaola FW, Schumacher KR, Goldberg CS et al. Fontan operation on liver stiffness in children with single ventricle physiology. *Eur Radiol* 2017; 27:2434-2442
3. Kim TH, Yang HK, Jang HJ et al. Abdominal imaging findings in adult patients with Fontan circulation. *Insights Imaging* 2018; 9(3): 357-67
4. Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S et al. Liver cirrhosis: changes of doppler waveform of hepatic veins. *Radiology* 1991; 178: 513-6
5. Zhang L, Yin J, Duan Y et al. Assessment of intrahepatic blood flow by doppler ultrasonography: relationship between the hepatic vein, portal vein, hepatic artery and portal pressure measured intraoperatively in patients with portal hypertension. *BMC Gastroenterology* 2011; 11:84
6. Westra SJ, Zaninovic AC, Vargas J et al. The value of portal vein pulsatility on duplex sonograms as a sign of portal hypertension in children with liver disease. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 167-72
7. Baik SK. Haemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: a review. *Liver Int.* 2010 Nov;30(10):1403-13
8. Chavhan GB, Farras Roca L, Coblenz AC. Liver magnetic resonance imaging: how we do it. *Pediatr Radiol* 2022; 52(2): 167-176
9. Rijnberg FM, Juffermans JF, Hazekamp MG, Helbing WA, Lamb HJ, Roest AAW, Westenberg JJM, van Assen HC. Segmental assessment of blood flow efficiency in the total cavopulmonary connection using four-dimensional flow magnetic resonance imaging: vortical flow is associated with increased viscous energy loss rate. *Eur Heart J Open.* 2021 Aug 9;1(2):oeab018
10. Goudot G, van Kempen A. Wall shear stress: the challenges of a rising imaging marker in current clinical practice. *J Thorac Dis* 2023; 15(5): 2371-2373
11. Sundareswaran KS, Pekkan K, Dasi LP, Whitehead K, Sharma S, Kanter KR, Fogel MA, Yoganathan AP. The total cavopulmonary connection resistance: a significant impact on single ventricle hemodynamics at rest and exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295:H2427–H2435
12. Hsia TY, Migliavacca F, Pittaccio S, Radaelli A, Dubini G, Pennati G, de Leval M. Computational fluid dynamic study of flow optimization in realistic models of the total cavopulmonary connections. *J Surg Res.* 2004; 116:305–313
13. Rijnberg FM, Hazekamp MG, Wentzel JJ, de Koning PJH, Westenberg JJM, Jongbloed MRM, Blom NA, Roest AAW. Energetics of Blood Flow in Cardiovascular Disease: Concept and Clinical Implications of Adverse Energetics in Patients With a Fontan Circulation. *Circulation.* 2018 May 29;137(22):2393-2407

2.8 Terapia

La FALD è la fase ultima di un processo molto complesso che può essere correlato al cuore, o addirittura a situazioni contingenti. L'età del paziente, il ritmo cardiaco, la durata della Fontan, il grado di cianosi, la presenza di fenestrazioni, l'abuso di alcol o l'utilizzo di farmaci epatotossici, sono tutti fattori che vanno valutati in modo scrupoloso.

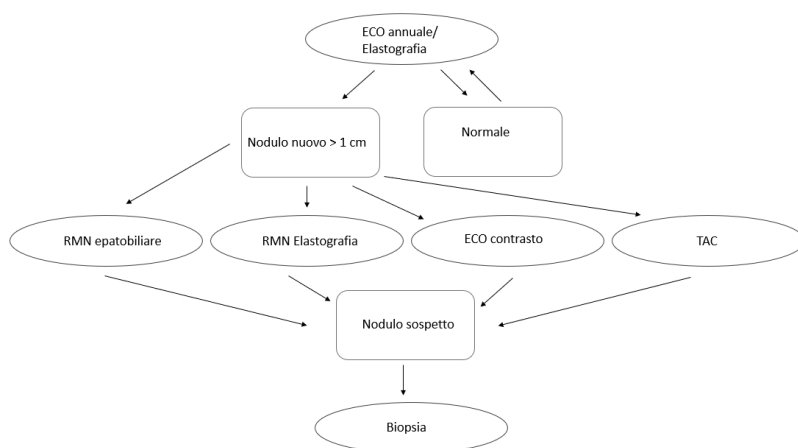
Certamente prima di pensare a qualunque forma di terapia è fondamentale valutare se ci siano fattori che possono essere curati immediatamente. Eventuali stenosi del circuito, leak nel tunnel, anomalie del ritmo vanno individuati prontamente e curati. Abbiamo visto come le nuove metodiche di RMN 4D flow possono evidenziare lo shear stress evidenziando criticità nel circuito tali da causare caduta di energia del torrente ematico, senza che nulla sia evidente neppure al cateterismo cardiaco.

Discutere quindi di terapia della FALD è un compito arduo ed è fondamentale contestualizzare la terapia al tipo di failure che sta alla base della FALD.

	FF con riduzione FE	FF con FE conservata (disfunzione diastolica)	FF con cuore normale (non cardiaca)	FF con anomalia del drenaggio linfatico (PLE, bronchite plastica)
Funzione sistolica	Ridotta	Normale	Normale	Normale
Telediastolica	Elevata	Elevata	Normale	Bassa/Normale
Portata cardiaca	Bassa/Normale	Bassa/Normale	Normale	Normale
Resistenze sistemiche	Elevata	Elevata	Bassa/Normale	Bassa/Normale

Fig. 1 Fenotipi dei pazienti con Fontan Failure (FF)

Se il problema è la funzione cardiaca, l'utilizzo dei farmaci anti scompenso può essere di giovamento. Inoltre l'utilizzo dei beta bloccanti (da valutare nei pazienti con anomalie del nodo del seno atriale), si è mostrato utile nei pazienti con varici esofagee sanguinanti. La coesistenza di ipertensione polmonare può essere trattata con vasodilatatori polmonari, benché ciò non sia ancora stato validato. Peraltro, la misurazione delle resistenze polmonari è difficoltosa e la presenza di un basso gradiente trans-polmonare in regime di Fontan può in realtà essere il risultato di una sottostima. Infatti nel lavoro di Mitchel et al¹ la misurazione del gradiente trans polmonare in pazienti con Fontan prima e dopo il trapianto cardiaco, ha evidenziato come il flusso pulsato slatentizzi la presenza di un gradiente trans polmonare significativamente più alto rispetto a quello misurato prima del trapianto in presenza della Fontan.

**Fig. 2**

Flow chart per la valutazione dei noduli epatici

Quando il problema è il drenaggio linfatico, l'infusione di albumina e l'implementazione della volemia del paziente possono risultare in un giovamento. Certamente, più di ogni cosa, è di enorme importanza la prevenzione dell'insorgenza della FALD per una qualunque causa trattabile. Per cui il consiglio attuale è quello di valutare il quadro epatico prima della Fontan per poter poi analizzare l'evoluzione nel periodo post Fontan. Le metodiche ad oggi consigliate sono l'analisi sierologica annuale accompagnata dall'ecografia ed eventualmente dalla RMN. In caso di anomalia dei markers sierologici la RMN, ed eventualmente la biopsia, sono fondamentali. In caso di presenza di noduli di nuova insorgenza, se il nodulo supera il centimetro di diametro, è essenziale uno studio con metodica specifica ed eventualmente una biopsia.

Studio diagnostico	FALD
Test di funzione epatica	<ul style="list-style-type: none"> La sierologia standard si correla scarsamente con la FALD MELD XI potrebbe correlarsi alla mortalità
Ultrasuoni	<ul style="list-style-type: none"> Non studia a fondo nei pazienti con FALD Operatore dipendente Consente di valutare il flusso nei segmenti arteriosi e venosi in modo non invasivo
TAC/RMN	<ul style="list-style-type: none"> La TAC espone a radiazioni Non sono adeguate per rilevare le fasi iniziali di cirrosi La RMN non può essere eseguita in presenza di ICD/PM RMN 4D consente di valutare i flussi nei segmenti venosi e arteriosi La RMN consente di valutare lo stress di parete
Elastografia	<ul style="list-style-type: none"> La rigidità epatica correla con il grado di fibrosi, ma fatica a distinguere fibrosi da congestione
Biopsia	<ul style="list-style-type: none"> Alta specificità Metodica ad alto rischio a causa di coagulopatia e alta pressione venosa

Fig. 3 Vantaggi e punti critici delle metodiche diagnostiche

Quando il problema non ha cause evidenti e la terapia giunge ad un punto morto, l'unica soluzione è il trapianto di cuore o di cuore e fegato. Il trapianto di fegato isolato è sempre la scelta sbagliata ², poiché il fegato rappresenta solo un organo bersaglio della situazione cardiaca e non rappresenta mai il *primum movens* della condizione morbosa. La scelta tra trapianto isolato di cuore o trapianto combinato cuore-fegato non è un processo standardizzato ed è guidato da indicazioni centro dipendente. Tuttavia, va segnalato che il trapianto del solo cuore è gravato da alta mortalità per la condizione morbosa del fegato e che la regressione della cirrosi è descritta, ma sporadica ed imprevedibile ³. L'utilizzo del MELD-XI score può aiutare per la valutazione dello stato del fegato essendo che un alto valore di MELD-XI si correla con la morte nei pazienti che si sottopongono al solo trapianto di cuore, ponendosi quindi come un utile score indicativo della necessità di trapianto combinato ⁴.

2.8.1 Trapianto combinato cuore-fegato

Il primo trapianto combinato cuore-fegato è stato eseguito con successo nel 1984⁵ in un paziente con una patologia genetica ereditaria e, nonostante la complessità della procedura, è stato utilizzato con sempre maggiore frequenza negli anni successivi. Ad oggi il suo utilizzo è prevalentemente destinato a pazienti con patologia congenita⁶. L'indicazione chirurgica per trapianto combinato può essere posta per un problema cardiologico, con epatopatia secondaria, o per epatopatia primaria cui si associa un problema cardiologico.

L'indicazione nel caso della FALD è abbastanza complessa. I test di funzione epatica possono essere normali e il valore di INR può risultare fuorviante se si considera che spesso i pazienti con Fontan sono in terapia con anticoagulanti orali. Generalmente, la decisione viene presa da un team congiunto ed in presenza di un quadro scompensato di cirrosi avanzata. La valutazione del quadro di cirrosi è eseguita tramite biopsia, che rimane, ad oggi, il gold standard per la diagnosi. Lo studio del registro americano ⁷ ha evidenziato che la sopravvivenza è in costante miglioramento e che raggiunge, rispettivamente, l'86,8% e il 77,9% ad 1 e 5 anni dall'intervento. Inoltre, ha evidenziato che, nonostante la popolazione sottoposta a trapianto combinato sia ora principalmente rappresentata dai pazienti con cardiopatia congenita, questa non rappresenta un fattore di rischio.

Sganga et al ⁸ hanno evidenziato come nel loro centro, i pazienti con Fontan sottoposti al solo trapianto di cuore hanno avuto mortalità significativamente più alta di quelli con trapianto combinato, con valori di sopravvivenza ad un anno pari al 67% contro 89% per i pazienti che hanno ricevuto un trapianto combinato.

Quanto alla possibilità di eseguire un trapianto sequenziale cuore e fegato, si è visto che la mortalità è maggiore rispetto a quella del trapianto combinato ⁹ con doppio trapianto contestuale.



Fig. 4

Cuore-fegato en block

Il migliore outcome osservato nel trapianto combinato sembra correlarsi all'immunoprotezione conferita dal fegato del donatore. Questo dato trova riscontro anche nell'evidenza che il trapianto combinato si associa a riduzione del rischio di rigetto del cuore. Il fegato potrebbe agire da filtro verso gli anticorpi specifici HLA di classe 1 prodotti dal ricevente nei confronti degli organi donati.

Quindi in conclusione il trapianto combinato è fattibile, è indicato nei pazienti con cirrosi avanzata ed è da preferirsi al trapianto di solo cuore o al trapianto sequenziale prima di cuore e poi di fegato. Esiste una evidenza consistente che il trapianto combinato si associ a ridotto rischio di rigetto del cuore.

BIBLIOGRAFIA

1. Mitchell MB, Campbell DN, Ivy D, et al. Evidence of pulmonary vascular disease after heart transplantation for Fontan circulation failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:693–702.
2. Emamaullee J, Zaidi AN, Schiano T, Kahn J, Valentino PL, Hofer RE, et al. Fontan-associated liver disease: screening, management, and transplant considerations. *Circulation.* (2020) 142(6):591–604. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045597
3. Baek JS, Bae EJ, Ko JS, et al. Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart.* 2010;96: 1750–5. 56.
4. Amdani S, Simpson KE, Thrush P, Shih R, Simmonds J, Knecht K, et al. Hepatorenal dysfunction assessment with the model for end-stage liver disease excluding INR score predicts worse survival after heart transplant in pediatric Fontan patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (2022) 163(4):1462–73.e12. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.02.014 144.
5. Starzl T, Bahnson H, Hardesty R, et al. Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1984; 323:1382–1383.
6. Rizvi S, Challapalli J, Maynes E, et al. Indications and outcomes of combined heart-liver transplant: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev* 2020; 34:100517.
7. Alexopoulos S, Wu W, Ziogas I, et al. Adult combined heart-liver transplantation: the United States experience. *Transpl Int* 2022; 35:10036.
8. Sganga D, Hollander S, Vaikunth S, et al. Comparison of combined heart– liver vs heart-only transplantation in pediatric and young adult Fontan recipients. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40:298–306
9. Yamaguchi Y, Burrier C, Roth C, et al. Sequential versus combined heart-liver transplantation in the USA. *Dig Dis Sci* 2020; 65:2427–2432.

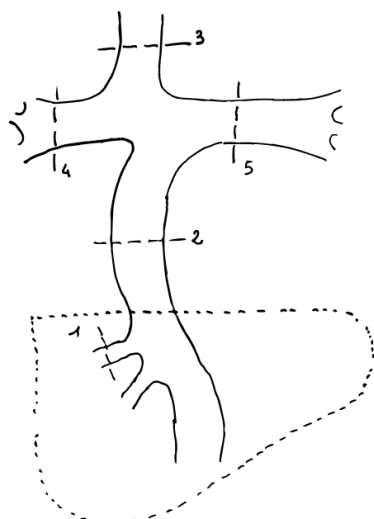
3. PAZIENTI E METODI

Il progetto di studio aggiornato di diagnostica non invasiva nei pazienti con Fontan è stato sottoposto a revisione presso il comitato etico dell'IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna con il nome di Fontan-Reg. Il progetto è stato inviato al Ministero con successiva accettazione come no-profit con il codice RC-2022-2773292.

Il progetto aggiornato ha previsto la selezione di pazienti con cuore univentricolare sottoposti in precedenza a Fontan extracardiaca presso l'IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna. Ai pazienti è stata fornita una dettagliata spiegazione circa la finalità dello studio e nella fattispecie è stato spiegato quanto, sia la RMN, che il successivo studio ecografico del fegato, fossero volti alla valutazione ed alla stadiazione del quadro di epatopatia indotta dalla Fontan (FALD). I pazienti candidati sono stati selezionati in base alla compliance allo studio. Sono stati esclusi i pazienti claustrofobici e quelli che per motivi personali avrebbero necessitato di sedazione farmacologica per tollerare lo studio in Risonanza Magnetica. Di tutti i pazienti è stato costruito un data base con la raccolta dei dati anagrafici, dati morfometrici, storia clinica con particolare attenzione agli interventi pregressi e al tempo intercorso tra uno step chirurgico ed il successivo, raccolta dei valori sierologici di funzionalità epatica, renale, e fattori reologici al momento della Fontan ed all'ultimo follow-up.

I pazienti individuati sono stati sottoposti a Risonanza Magnetica 4D per la sola valutazione del circuito di Fontan. Dei pazienti iniziali, 6 hanno potuto giovare di successiva ricostruzione tramite software per elaborare i dati di fluidodinamica. I criteri di esclusione dalla ricostruzione computazionale sono stati: presenza di corpi metallici con creazione di artefatti significativamente limitanti per la valutazione del flusso lungo il circuito di Fontan, artefatti di movimento ed interruzione precoce dello studio di imaging. Lo studio computazionale delle immagini 4D ha portato all'analisi del torrente ematico lungo 5 tratti del circuito di Fontan come evidenziato in Fig. 1:

1. vena sovra epatica sinistra
2. condotto
3. vena cava superiore
4. arteria polmonare destra e sinistra

**Fig. 1**

Sede di campionatura del flusso

In un solo paziente è stata campionata anche la vena cava superiore sinistra e la vena azygos ed in un ulteriore paziente è stata campionata anche la vena emyazygos.

La campionatura è stata volta alla valutazione del flusso all'interno del segmento, che è stato espresso in ml/battito ed in litri al minuto. Nei vari segmenti è stato quindi calcolato il valore di Shear Stress Assiale e Circonferenziale ed è stata valutata la presenza di vortici lungo il tragitto.

Tutti i pazienti hanno eseguito una visita cardiologica dettagliata con valutazione elettrocardiografica ed ecocardiografia con particolare attenzione a: funzione del ventricolo unico, funzione delle valvole atrio-ventricolari e ventricolo arteriose. Hanno eseguito inoltre radiografia del torace ed esami del sangue con particolare attenzione a: emoglobina/ematocrito, conteggio piastrinico, creatinemia, bilirubinemia, AST, ALT, GGT, INR, Albuminemia. I markers sierologici sono stati utilizzati per il calcolo degli scores: APRI, MELD-XI, Fib4.

I pazienti sono quindi stati sottoposti ad elastografia ed ecografia epatica. L'elastografia è stata condotta in 12 punti per ogni paziente per evitare la sottostima o la sovrastima dell'eventuale rigidità epatica. È stata quindi valutata la dimensione della vena cava, il pattern di flusso delle vene sovra epatiche, la presenza di ascite, la presenza di lesioni epatiche, il volume derivato del lobo destro, del caudato e del sinistro, il profilo del fegato e l'ecotessitura, la dimensione della milza ed infine il diametro della vena porta. Con metodica doppler sono state valutate l'indice di resistenza e di pulsatilità dell'arteria epatica destra e sinistra e dell'arteria splenica.

I pazienti (5 femmine; 1 maschio) avevano età media di 24 anni (range 10,8 – 46,5 anni), tutti e 6 prima dell'intervento di Fontan extracardiaca, avevano eseguito almeno un intervento (2 MBTS, 1 PAB, 1 Kawashima, 1 Norwood, 1 Glenn ed atrioseptectomia), 4 ne avevano subito un secondo (1 Kawashima, 1 Fontan-Kreutzer, 1 Glenn e DKS, 1 Glenn). Età media al primo intervento 5,2 mesi (range 0,3 mesi-10 mesi); età media al secondo intervento 1,4 anni (range 0,2 anni-3,8 anni); età media alla Fontan 6,8 anni (range 3,8 anni-11 anni). 4 pazienti avevano ventricolo unico morfologicamente sinistro, due morfologicamente destro. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a Fontan extracardiaca con condotto in gore tex di dimensione media 16,7 mm (range 14-20). Un paziente è stato posto in warfarin mentre i restanti hanno seguito terapia con aspirina. L'analisi è stata condotta dopo 17,2 anni (range 5,4-42,7 anni) dall'esecuzione della Fontan. Nessuno dei pazienti aveva criteri di Fontan failure e tutti erano in classe NYHA I. 4 pazienti mostravano ritmo sinusale e 2 ritmo atriale ectopico.

I dati anagrafici e biometrici sono riportati in Appendice, Tabella 1.

3.1.1 PAZIENTE 1

Paziente di 10,8 anni, maschio.

Diagnosi: Canale atrioventricolare-Fallot, Isomerismo sinistro, Destrocardia, Azygos continuation.

Primo intervento: Shunt di Blalock-Taussig modificato a 6 mesi di vita

Secondo intervento: Kawashima a 1 anno di vita

Terzo intervento: Fontan extracardiaca (14 mm) a 5,2 anni di vita

Durata della Fontan: 5,6 anni

BSA alla Fontan: 0,68 m²

BSA allo studio: 1,11 m²



Fig. 2

Diagramma illustrante l'anatomia del paziente 1

3.1.2 PAZIENTE 2

Paziente di 46,5 anni, femmina.

Diagnosi: Atresia della Tricuspid

Primo intervento: Shunt di Blalock-Taussig modificato a 2 mesi di vita

Secondo intervento: Fontan-Kreutzer a 3,8 anni di vita

Terzo intervento: Conversione a Fontan extracardiaca (20 mm) a 34 anni di vita

Durata della Fontan: 42,7 anni

BSA alla Fontan: 0,77 m²

BSA allo studio: 1,4 m²

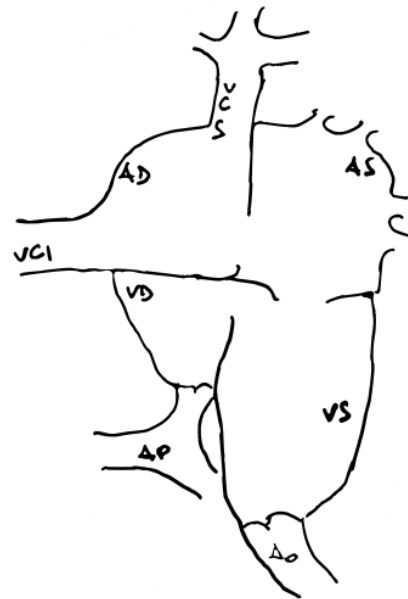


Fig.3

Diagramma illustrante l'anatomia del paziente 2

3.1.3 PAZIENTE 3

Paziente di 26,8 anni femmina

Diagnosi: Ventricolo unico di tipo destro, isomerismo sinistro

Primo intervento: Kawashima a 10 mesi di vita

Secondo intervento: Fontan extracardiaca (14 mm) a 9 anni di vita

Durata della Fontan: 17,8 anni

BSA alla Fontan: 0,85 m²

BSA allo studio: 1,56 m²

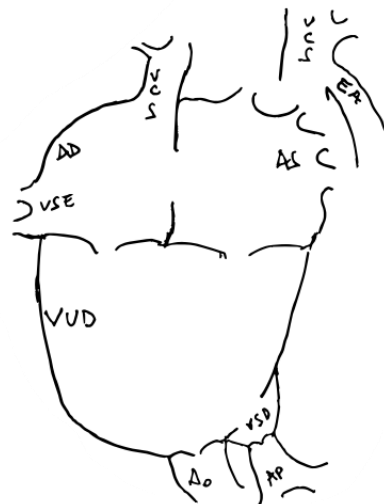


Fig. 4

Diagramma illustrante l'anatomia del paziente 3

3.1.4 PAZIENTE 4

Paziente di 30,9 anni femmina

Diagnosi: ventricolo unico di tipo sinistro a doppia entrata

Primo intervento: Bendaggio dell'arteria polmonare a 3 mesi di vita

Secondo intervento: Glenn e Damus-Kay-Stansel a 10 mesi di vita

Terzo intervento: Fontan extracardiaca

(16 mm) a 11 anni di vita

Durata della Fontan: 19,9 anni

BSA alla Fontan: 0,98 m²

BSA allo studio: 1,69 m²

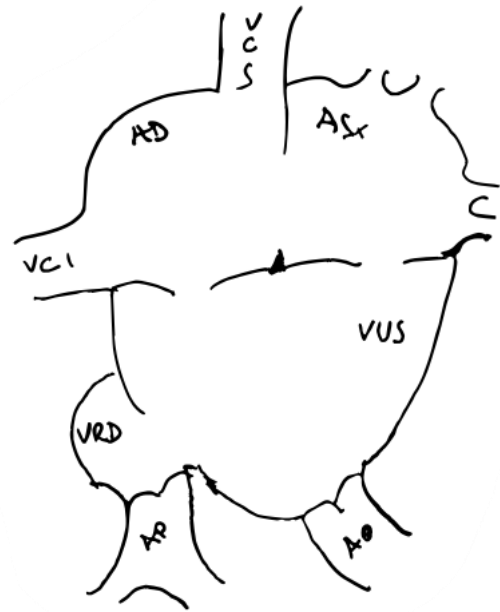


Fig. 5

Diagramma illustrante l'anatomia del paziente 4

3.1.5 PAZIENTE 5

Paziente di 11,4 anni femmina

Diagnosi: Sindrome del cuore sinistro ipoplasico

Primo intervento: Norwood a 10 giorni mesi di vita

Secondo intervento: Glenn a 6 mesi di vita

Terzo intervento: Fontan extracardiaca (16 mm) a 6 anni di vita

Durata della Fontan: 5,4 anni

BSA alla Fontan: 0,76 m²

BSA allo studio: 1,28 m²

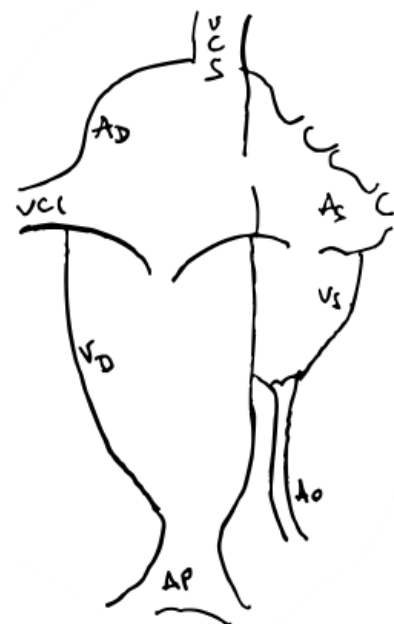


Fig. 6

Diagramma illustrante l'anatomia del paziente 5

3.1.6 PAZIENTE 6

Paziente di 17,5 anni femmina

Diagnosi: Ventricolo unico di tipo sinistro a doppia entrata

Primo intervento: Glenn e atrioseptectomia modificato a 10 mesi di vita

Secondo intervento: Fontan extracardiaca (20 mm) a 6 anni di vita

Durata della Fontan: 11,5 anni

BSA alla Fontan: 0,79 m²

BSA allo studio: 1,59 m²

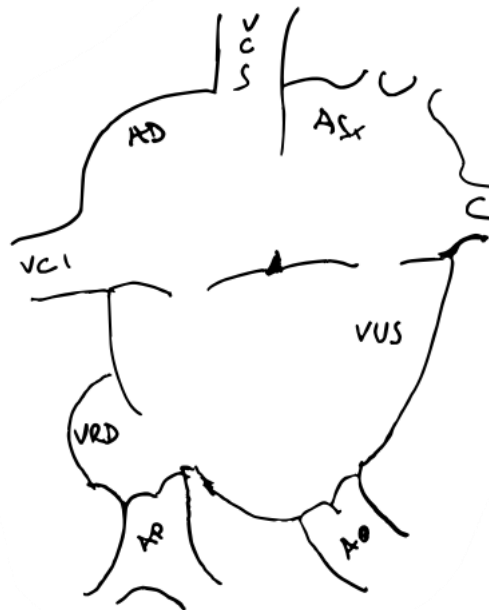


Fig. 7

Diagramma illustrante l'anatomia del paziente 6

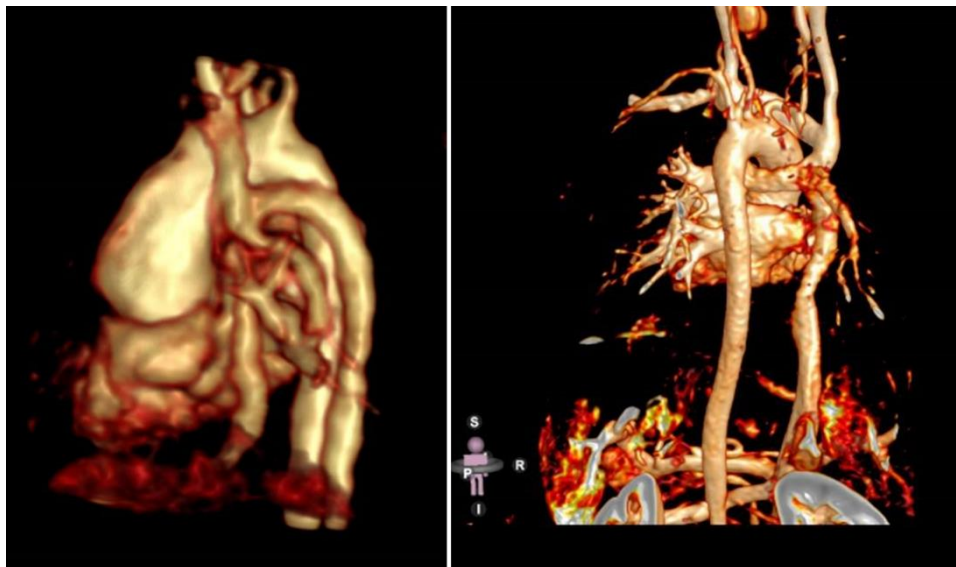


Fig. 8

A sinistra il paziente 1 con evidenza di azygos continuation in dextrocardia. A destra il paziente n° 2 con il circuito di Fontan visto interamente da una proiezione posteriore.

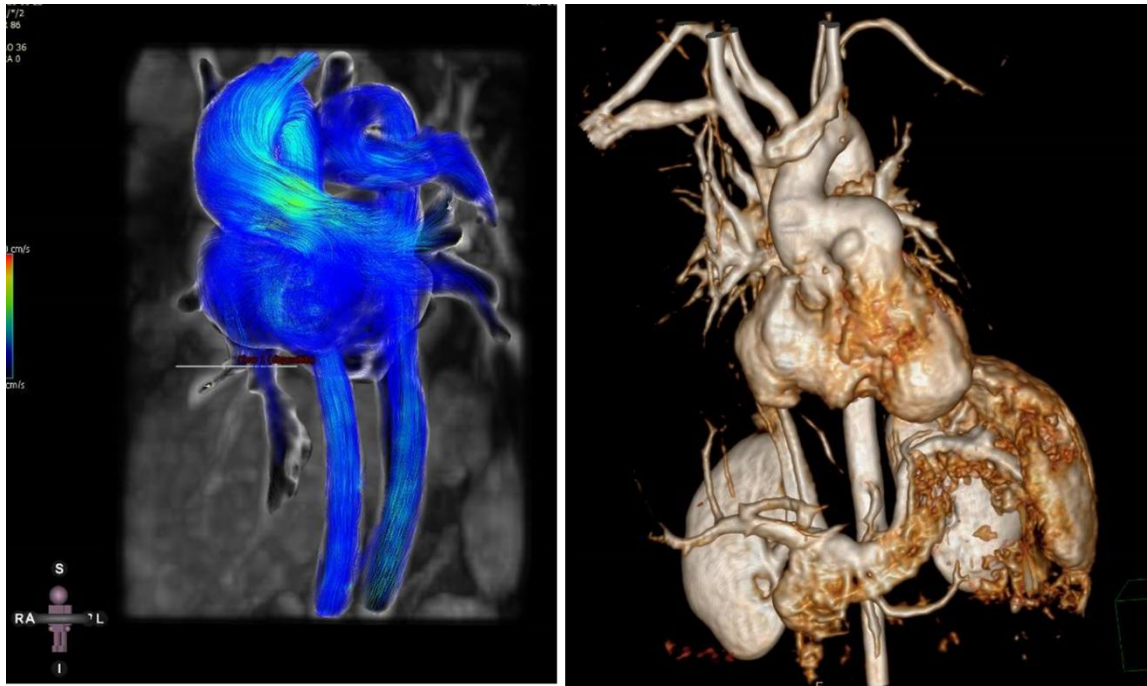


Fig. 9

A sinistra il paziente 3 con evidenza di emiazygos continuation. A destra il paziente n° 4 nel quale si nota la Damus Kay Stansel

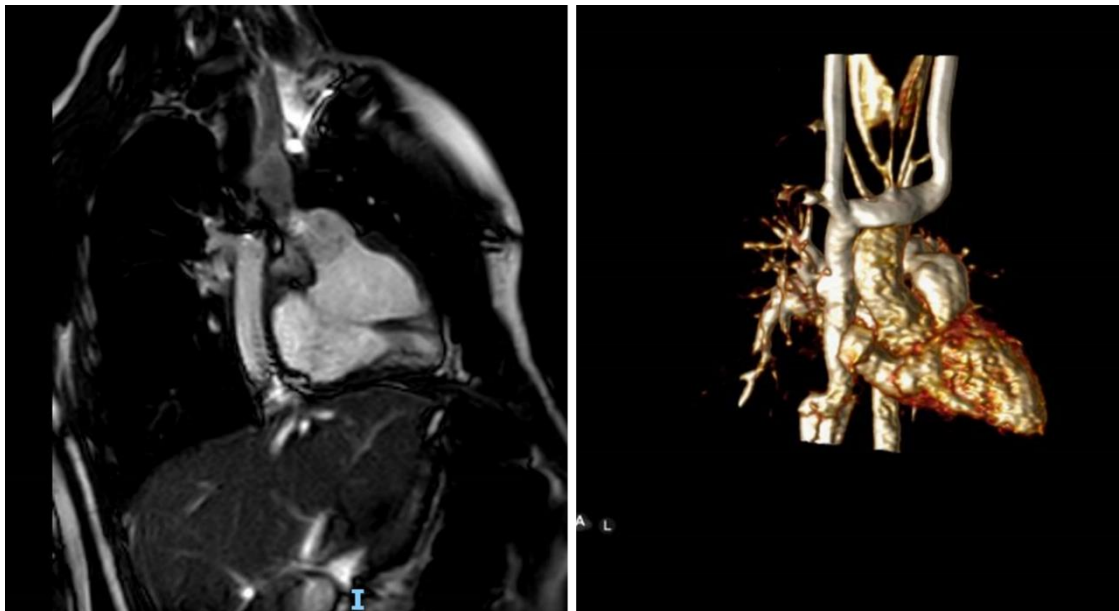


Fig. 10

A sinistra il paziente 5 e a destra il n° 6 con il condotto extracardiaco in primo piano.

4. ANALISI STATISTICA

I dati raccolti in data base sono stati analizzati dal punto di vista statistico e sono espressi come media \pm deviazione standard o come media (range).

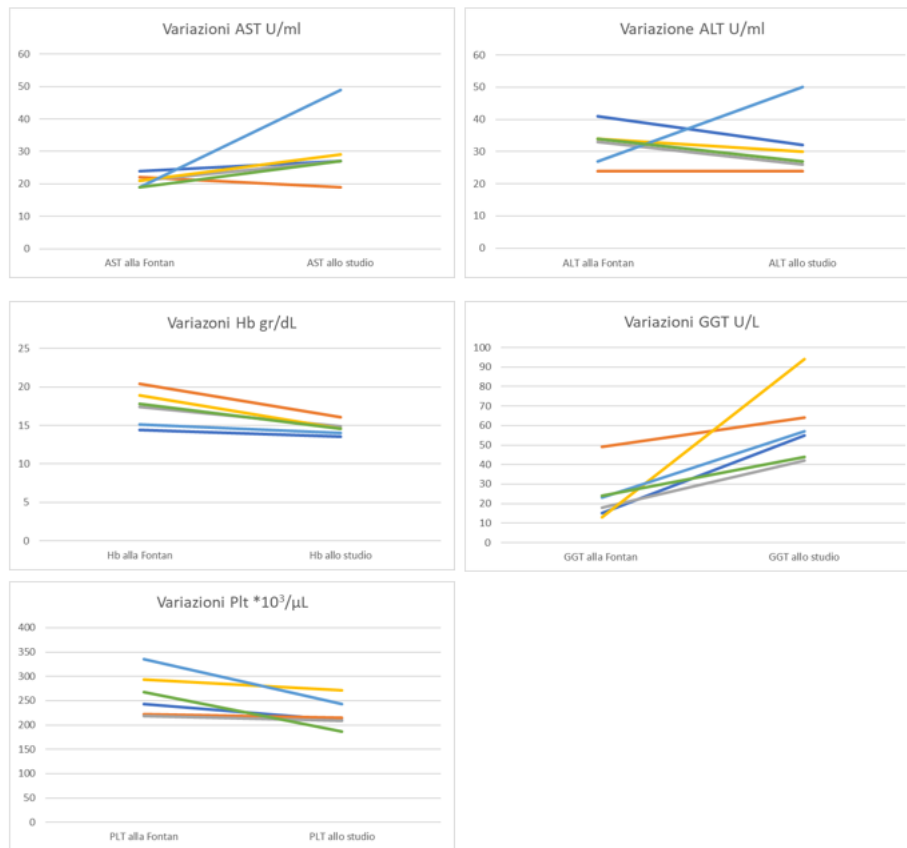
I valori relativi alla rigidità del fegato raccolti in numero di 12 campioni per paziente sono espressi come mediana, IQR e IQR/mediana.

5. RISULTATI

I pazienti sottoposti a Fontan ad una età media di 6,8 anni avevano una BSA media di 0,8 m². La saturazione media era pari a 79,8% con emoglobina media di 17,8 gr/dL. L'indice di Nakata medio al cateterismo pre Fontan era pari a 349 mm²/m² e solo un paziente (n°5) aveva un valore inferiore a 200 (valore di 159 mm²/m²). I valori di ossigenazione ed emoglobina al momento dello studio del fegato e quindi dopo un periodo medio di 17,2 anni sono divenuti rispettivamente 95,2% e 14,6 gr/dL, evidenziando una significativa riduzione del grado di cianosi. Dal punto di vista dei markers sierologici al momento della Fontan non si sono evidenziati valori alterati per quanto riguarda il conteggio piastrinico, i valori di AST, ALT, GGT, Bilirubina, Albumina, Creatininemia. Al momento dello studio epatico i valori non avevano alterazioni degne di rilievo, ma si è notata una lieve riduzione della conta piastrinica da 263,2 *10³ plt/ μ L vs. 225*10³ plt/ μ L. Inoltre, si è notato un lieve incremento dei valori di GGT da 25,7 U/L a 61,0 U/L. I valori di creatinina sono rimasti nei range di norma in entrambi i periodi presi in considerazione.

Il paziente n° 4 e' quello che avuto l'incremento piu' severo delle GGT da 13 U/L a 94 U/L mentre il paziente n° 5 e' quello che ha avuto il piu' netto incremento dei valori di AST ed ALT da 19 U/mL a 49 U/mL e da 27 U/mL a 50 U/mL rispettivamente.

I valori dei markers sierologici sono riportati nei grafici 1-5 a seguire.



Dal punto di vista ecocardiografico cardiaco al momento della Fontan tutti i pazienti avevano una funzione del ventricolo unico nella norma, 3 mostravano insufficienza lieve della valvola atrio-ventricolare, 1 insufficienza moderata ed uno moderata-severa (pz n° 6). 1 paziente mostrava insufficienza della valvola ventricolo arteriosa sistemica di grado lieve. Nessuno aveva evidenza di gradiente al di sotto della valvola ventricolo arteriosa sistemica e nessuno aveva gradiente tra la vena cava superiore e l'arteria polmonare. Tutti erano in ritmo sinusale.

Al momento dello studio del fegato la funzione ventricolare era nella norma in tutti i pazienti. 4 mostravano insufficienza della valvola atrio-ventricolare di grado lieve, uno di grado lieve moderato ed uno di grado severo (pz n° 4). 2 pazienti avevano insufficienza della valvola ventricolo arteriosa di grado lieve e per il resto non si evidenziavano alterazioni degne di nota. Nel periodo post Fontan si assisteva alla comparsa di ritmo atriale ectopico in due pazienti.

L'ecografia epatica ha evidenziato margini irregolari in tutti i pazienti ed ecostruttura granulosa. Un paziente (n° 2) ha mostrato la presenza di un nodulo iperecogeno delle dimensioni inferiori ad 1 cm ed è entrato nel percorso di Follow-up per l'epatocarcinoma. Dal punto di vista strutturale tutti i pazienti avevano ipertrofia del lobo sinistro cui si associava ipotrofia del lobo destro in tre pazienti. Il lobo caudato era ipertrofico in due pazienti. La lunghezza media del lobo destro era pari a 14,5 cm ed il rapporto Dx/sx medio era inferiore a 1 ed in particolare era 0,78. Un paziente (n° 2) aveva ascite nello scavo pelvico. Tutti i pazienti mostravano splenomegalia con un'area splenica media di 45,5 cm².

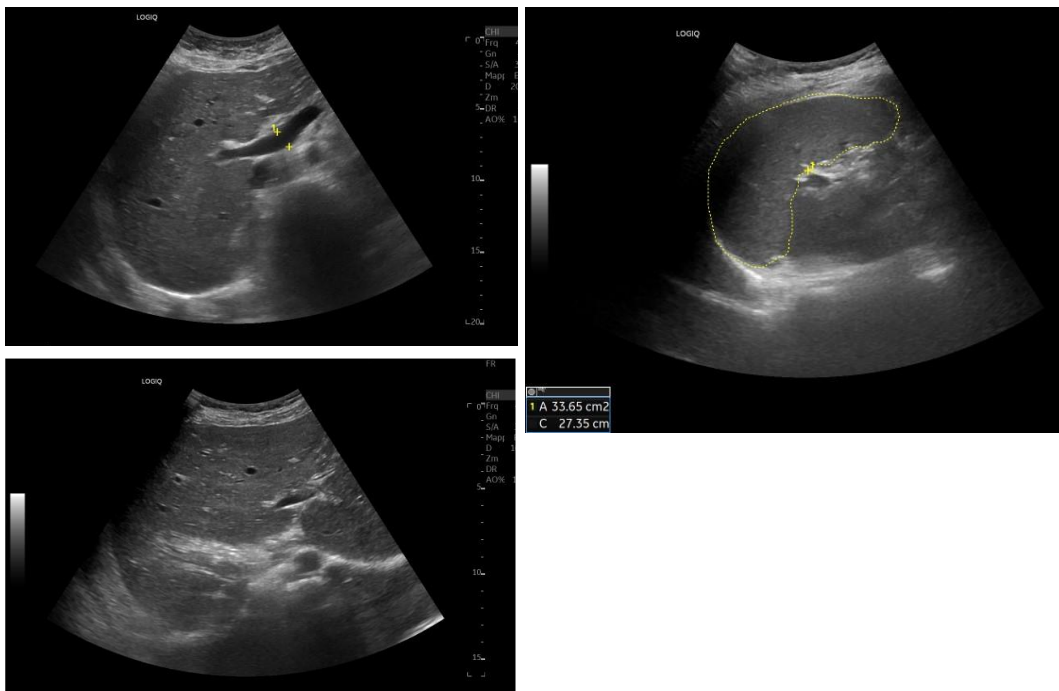


Fig. 1

Analisi morfologica. In alto a sinistra la misura della vena porta del paziente 4, a destra l'area della milza del paziente 1. In basso l'aspetto disomogeno e granuloso del fegato del paziente n° 1.

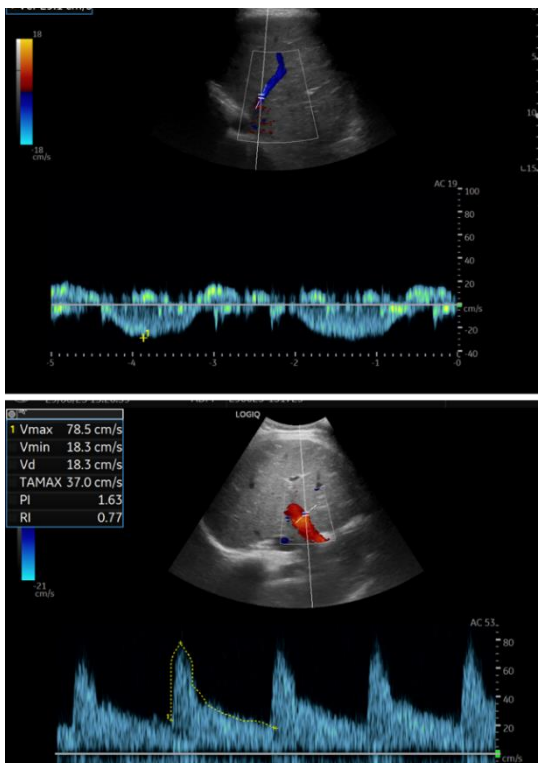
La valutazione elastografica ha riportato un valore medio di 12,4 KPa (9,75-14,74) con valori di IQR di 2,3 e IQR/mediana di 17,2. La vena cava al tratto intra epatico era pari a 17,01 mm, mentre la vena porta aveva diametro medio di 10,6 mm.

Parametro	Valore	m1	m2	m3
Misure B Mode				
Rigidità, kPa				
Site1				
E1	13.28 kPa	14.16	13.28	
E2	14.42 kPa	14.42		
E3	17.72 kPa	17.72		
E4	16.15 kPa	16.15		
E5	10.55 kPa	10.55		
E6	12.95 kPa	12.95		
E7	12.37 kPa	12.37		
E8	15.06 kPa	15.06		
E11	17.75 kPa	17.75		
E12	19.13 kPa	19.13		
E mediana	14.74 kPa			
E IQR	4.30 kPa			
E IQR/mediana	29.1%			
N	10			

Fig. 2

Misure di rigidità epatica nel paziente n° 4. I
La campionatura è stata condotta in 12 punti ed è stata calcolata la mediana, IQR e IQR/mediana.

Lo studio doppler ha evidenziato, nelle vene sovra-epatiche, la presenza di onde monofasiche in tre pazienti, mentre i restanti tre avevano onde bifasiche. La velocità nella vena porta si è mostrata pari a 25 cm/sec. E' stato calcolato il pulsatility ed il resistance index dei rami destro e sinistro delle arterie epatiche e dell'arteria splenica ed i valori sono risultati superiori alla norma nel 100% dei pazienti vedi in Appendice Tab. 4.

**Fig. 3**

In alto l'aspetto bifasico del flusso nelle vene sovra epatiche del paziente n° 5

In basso il calcolo dell'indice di pulsabilità e di resistenza dell'arteria epatica destra del paziente n° 4

La risonanza magnetica è stata mirata allo studio fluidodinamico del circuito di Fontan. I valori di flusso espressi in Lt/min sono riportati in Appendice Tab 5 mentre quelli indicativi del valore di shear stress assiale e circonferenziale sono riportati in Appendice Tab. 6.

Lo shear stress assiale massimo è stato raggiunto a livello del condotto in goretex con valori uniformemente distribuiti al di sopra del valore di 0,12 Pa mentre i valori più bassi si sono registrati nelle vene sovra epatiche con valori uniformemente al di sotto di 0,07 Pa.

Lo shear stress circonferenziale ha mostrato valori più omogenei nei vari segmenti analizzati, anche se il valore rilevato a livello del ramo polmonare sinistro è stato globalmente più elevato che in ogni altra parte del circuito.

Per valutare la validità dei valori prodotti dallo studio computazionale di fluidodinamica, è stata valutata la discrepanza tra il ritorno venoso globale (flusso nel condotto + flusso cavale superiore destro e/o sinistro + flusso eventuale della vena azygos o emiazygos) ed il flusso globale nei due rami dell'arteria polmonare, trovando una discrepanza pari al 6,1 % (flusso venoso medio 3,28 litri/min vs flusso polmonare medio 3,08 Lt/min). Allo stesso modo è stato calcolata la discrepanza tra il valore del flusso cavale inferiore sommato a quello della vena sovra epatica sinistra ed il flusso nel condotto, con evidenza di una discrepanza del 14%. Tuttavia il calcolo del flusso delle vene sovra epatiche è stato condotto nel solo collettore sinistro.

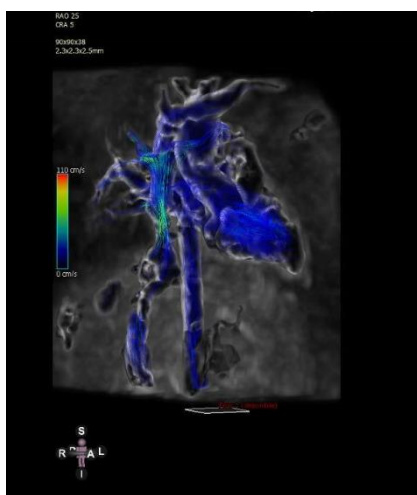


Fig. 4

Mappa color coded. A ciascun vettore e' associato un colore che rappresenta la velocita'. La mappa serve per valutare il pattern di flusso. Si nota nel paziente n° 6 una accelerazione a livello dell'anastomosi prossimale tra il condotto e la vena cava inferiore.

5. DISCUSSIONE

Tra le cardiopatie congenite, quelle caratterizzate da cuore univentricolare sono tra le più severe. Il cuore può essere univentricolare nel senso anatomico del termine; quindi, può caratterizzarsi per la presenza di un solo ventricolo sia esso destro o sinistro cui si associa talvolta un secondo ventricolo rudimentale. In aggiunta, in alcuni casi, il cuore può definirsi funzionalmente univentricolare se, pur in presenza di due ventricoli regolarmente tripartiti, uno dei due non può assolvere al suo compito. Esiste inoltre una ampia categoria di patologie cardiache estremamente complesse che, pur essendo caratterizzate dalla presenza di due ventricoli, possono essere trattate come se il quadro fosse quello di una cardiopatia caratterizzata da un ventricolo unico.

Fino al 1971, le CHD caratterizzate da cuore anatomicamente o funzionalmente univentricolare potevano ambire alla palliazione mediante bendaggio dell'arteria polmonare o shunt sistemico polmonare per adeguare e bilanciare il flusso sistemico con quello polmonare. A partire dal 1971 con l'avvento della tecnica descritta da Fontan e Baudet si è aperta una nuova era cardiocirurgica che ha condotto ad una palliazione definitiva dei pazienti con cuore univentricolare. La Fontan prevede che il ritorno venoso sistemico venga direzionato verso le arterie polmonari senza che circoli all'interno del cuore. In particolare, dopo varie modifiche, lo schema attuale prevede che il flusso cavale superiore sia connesso ad un ramo polmonare direttamente con anastomosi end to side e che il flusso cavale inferiore venga fatto confluire nei rami polmonari, con interposizione di un condotto protesico extra cardiaco. Questa procedura è eseguita in step, che in genere non sono meno di tre ad eccezione di quadri anatomici particolari. Il primo avviene nei giorni successivi alla nascita e consiste nel modulare il rapporto tra la portata sistemica e quella polmonare. Se la portata polmonare è inadeguata, si procede a shunt sistemico polmonare, se la portata polmonare è eccessiva, si procede al bendaggio. Il secondo step prevede l'anastomosi cavo polmonare bidirezionale. La vena cava superiore viene distaccata dall'atrio destro e connessa all'arteria polmonare. Questo step viene eseguito non prima dei 5-6 mesi di età. A questa età il ritorno venoso cavale superiore rappresenta il 45% del ritorno venoso sistemico totale e l'intervento garantisce una saturazione prossima all'85-90%. Con la crescita si verifica una più rapida espansione della parte inferiore del corpo, quindi la proporzione di sangue venoso refluo dalla vena cava superiore si riduce e così anche la saturazione sistemica. Si rende necessario quindi

procedere alla diversione di tutto il sangue venoso verso le arterie polmonari. E' ciò che succede con l'intervento di Fontan. La cava inferiore è distaccata dall'atrio destro e connessa alle arterie polmonari con l'interposizione di un condotto protesico, generalmente costituito da Goretex. A questo punto tutto il sangue venoso ad eccezione di quello refluo dal seno coronarico è direzionato ai polmoni e la saturazione al termine della procedura è prossima al 95%.

Il fatto che il sangue fluisca verso i polmoni in modo passivo, quindi senza che vi sia una forza propulsiva ventricolare, comporta una serie di peculiarità fisiopatologiche specifiche. Il flusso venoso fluisce verso le arterie polmonari, per vis a tergo, sospinto dal ritorno venoso stesso. La pressione venosa centrale che di solito ha il valore più basso tra tutte le pressioni dell'albero circolatorio, dopo la Fontan ha lo stesso valore della pressione polmonare. Il punto più basso in termini di pressione, dell'albero circolatorio, diventa a questo punto l'atrio sinistro. L'incremento della pressione venosa è immediato e comporta una serie di effetti a cascata. L'aumento della PVC causa congestione venosa cavale superiore ed inferiore. All'aumento della PVC corrisponde una riduzione del gradiente arterovenoso a livello di tutti gli organi che entrano quindi in uno stato di sofferenza cronica. A questo si aggiunge il fatto che la portata cardiaca, dopo la Fontan, si riduce. In estrema sintesi si ha, al contempo, un aumento della PVC ed una riduzione della portata sistemica.

L'aumento della PVC causa anche un rallentato drenaggio del sistema linfatico, che anatomicamente drena nel distretto cavale superiore. La disfunzione del drenaggio linfatico può essere causa di edema di tutti gli organi addominali ed è la causa di versamento pleurico e di ascite.

Gli organi bersaglio sono molteplici. I polmoni possono essere sede di raccolta di materiale proteico, condizione che va sotto il nome di bronchite plastica. Il tratto gastroenterico può anch'esso caratterizzarsi per la perdita di proteine, condizione che va sotto il nome di enteropatia protido-disperdente. I reni possono soffrire per la congestione venosa e la riduzione della portata, condizione che predispone all'insufficienza renale.

L'organo bersaglio più complesso da analizzare è certamente il fegato. Il fegato ha un doppio sistema di vascolarizzazione. Uno rappresentato dall'arteria epatica ed uno dalla vena porta. Entrambi i sistemi portano sangue nei sinusoidi dove il sangue arterioso e ad alta pressione dell'arteria epatica, si mescola con quello venoso a bassa pressione della

vena porta. Il doppio distretto vascolare garantisce al fegato una autoregolazione del flusso ematico molto precisa anche in condizioni estreme. Quando c'è riduzione del flusso della vena porta infatti, l'arteria epatica può agire da sistema tampone per mantenere una portata epatica costante. Come ciò avvenga non è completamente noto, tuttavia si suppone che la riduzione del flusso portale possa indurre alla riduzione della rimozione di agenti vasodilatatori dalle cellule epatiche che, accumulandosi, potrebbero indurre a vasodilatazione dei rami dell'arteria epatica con conseguente aumento di flusso. Questo sistema tampone funziona in modo unidirezionale. La riduzione del flusso arterioso, quindi, non è compensata da un aumento del flusso venoso portale. L'intervento di Fontan si associa ad un rapido incremento della pressione venosa centrale e questo causa un rapido incremento della pressione nelle vene sovra-epatiche e, a monte, della vena porta. L'aumento della pressione nelle vene sovra-epatiche causa una riduzione del flusso portale, cui però non fa seguito un aumento della portata arteriosa epatica come dovrebbe avvenire per effetto tampone. Infatti, la Fontan si associa anche ad una riduzione della portata cardiaca, poiché la diversione del flusso cavale inferiore in arteria polmonare causa, almeno nelle fasi iniziali, l'underfilling del ventricolo unico. Il fegato si viene così a trovare in una condizione caratterizzata da ridotto flusso arterioso sistemico e da congestione venosa. Questo predispone all'attivazione delle cellule stellate epatiche, che depongono tessuto fibroso. La fibrosi epatica è quindi un fatto ineluttabile e progressivo che si associa alla Fontan e che in ultima analisi può causare un franco quadro di cirrosi e l'insorgenza di epatocarcinoma. Questa condizione va sotto il nome di Epatopatia Associata a Fontan o FALD, dall'acronimo inglese.

Lo studio della FALD non è di facile soluzione. I markers sierologici rimangono stabili fino alle fasi finali, quando insorge un vero e proprio scompenso epatico. Gli scores di cirrosi ampiamente utilizzati per le cirrosi indotte da virus, farmaci, alcool, non sono risultati utili nei pazienti palliati con Fontan. Ad oggi il gold standard della stadiazione, è rappresentato dalla biopsia epatica che, però, si accompagna ad un rischio procedurale non trascurabile, considerata la combinazione tra l'alto valore di PVC e la fragile coagulazione che si riscontra negli epatopatici.

Il motivo dello studio è volto ad analizzare la possibilità di combinare una serie di studi di imaging non invasivo per la valutazione della FALD.

Di tutti i pazienti con Fontan operati negli ultimi 23 anni presso l'IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, 6 pazienti sono stati sottoposti a RMN e sono stati ottenuti dati validi e affidabili di fluido dinamica. I motivi per i quali molti studi non sono stati idonei sono da ricercarsi nella presenza di artefatti da corpi metallici, che seppur costituiti da materiale paramagnetico, adeguato quindi allo studio con RMN, hanno prodotto distorsione del segnale tale da precludere la ricostruzione 4D-Flow. I 6 pazienti con imaging di RMN adatto, sono stati presi come popolazione campione e hanno completato l'iter previsto.

I pazienti hanno una età media alla Fontan pari a 6,8 aa. Il paziente n° 2 ha eseguito una Fontan-Kreutzer all'età di 3,8 anni che è stata convertita a Fontan extracardiaca all'età di 34 anni. Tuttavia, considerato che la sua pressione venosa centrale era elevata fin dall'età di 3,8 anni e che è questa che incide massimamente per la FALD, il suo periodo di Fontan è stato calcolato dalla Fontan-Kreutzer e non dalla conversione.

Ovviamente i dati comparati tra il giorno di esecuzione dell'intervento di Fontan e il periodo di studio del fegato, mostrano un generale e significativo incremento della saturazione e la contestuale riduzione dell'emoglobina. Con l'intervento di Fontan ha termine il periodo di cianosi ed il paziente gode dei benefici della separazione tra la circolazione venosa e quella sistemica. Nella popolazione in esame la saturazione è aumentata da 79,8% a 95,2%, mentre il valore di emoglobina è sceso da 17,8 gr/dL a 14,6 gr/dL. Quanto influisca la cianosi nei primi anni, per l'instaurarsi della FALD, non è noto. Tuttavia, in letteratura sono descritti casi di cirrosi epatica precedenti alla Fontan¹ che sono stati spiegati con la presenza di congestione epatica già dall'età neonatale (si pensi ai pazienti con ventricolo sinistro ipoplasico e PFO restrittivo) e con il periodo prolungato di cianosi dalla nascita all'intervento di Fontan. In particolare, nella popolazione dello studio l'età media al primo step è stata di 6 mesi. L'età media al secondo step è stata di 1,5 anni, dato quest'ultimo, viziato dal paziente n° 2 che ha avuto il secondo step a 3,8 anni e che è consistito in intervento di Fontan-Kreutzer. Infine, l'età media alla Fontan è stata di 6,8 aa, dato in linea con il timing descritto in letteratura. D'altra parte, è noto da tempo, che se è vero che la Fontan nei primi mesi di vita potrebbe accorciare il tempo di esposizione dei vari organi alla cianosi, è altresì vero che la mortalità di questa procedura in età precoce è significativamente più alta di quella che si ha, se si raggiunge la circolazione di Fontan per step. Esiste poi la variabile del tempo trascorso tra l'intervento

di Fontan e questo studio. E' infatti noto che la FALD, pur avendo andamento imprevedibile, si presenti con una certa latenza dall'intervento chirurgico e con gravità proporzionale al tempo trascorso da questo. Nella popolazione in studio il tempo medio trascorso dalla Fontan è stato di 17,2 anni (range 5,4-42,7 aa).

Pur nella impossibilità di eseguire una inferenza statistica valida, in considerazione dell'esiguità del campione, i dati evidenziano un uniforme trend in aumento per le GGT da un valore medio di 23,6 U/L a quello di 59,3 U/L rispettivamente al momento della Fontan e al momento dello studio. Questo potrebbe essere legato alla congestione epatica più che alla FALD, ma è comunque un dato significativo ed osservato in tutti i pazienti. Parimenti il conteggio piastrinico è uniformemente in riduzione, da un valore medio di $263 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ a $222 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. Il quadro si spiega per la co-presenza di splenomegalia. Analogamente al quadro di cirrosi di altra origine e di ipertensione polmonare, la splenomegalia è il risultato della congestione della vena splenica. La milza, agendo da sistema filtro, può sequestrare piastrine che quindi sono ridotte nel siero. All'ecografia dell'addome l'area media della milza è stata pari a $45,5 \text{ cm}^2$ rispetto ad un valore normale, definito come spleen index (prodotto dei diametri trasversale e longitudinale), pari a $15\text{-}20 \text{ cm}^2$. Il dato è consistente con lo studio di Chemello et al ² che hanno individuato tra i fattori di rischio di FALD avanzata proprio la splenomegalia, quando associata ad altri parametri come il valore di rigidità epatica, la riduzione del flusso nella vena porta o la presenza di varici esofagee.

Il paziente n° 5 ha mostrato incremento significativo dei valori di AST e ALT. E' l'unico paziente, nella popolazione in esame, con sindrome del cuore sinistro ipoplasico ed è l'unico con indice di Nakata inferiore a $200 \text{ mm}^2/\text{m}^2$. La sindrome da cuore sinistro ipoplasico è la più grave tra quelle nel gruppo di studio. Tuttavia, è arduo affidare l'alterazione dei markers sierologici a questa patologia, mentre certamente il basso indice di Nakata potrebbe spiegare l'insorgenza precoce della FALD considerato che l'indice si calcola sulle dimensioni delle arterie polmonari e che queste, inevitabilmente, quando sono di piccole dimensioni, possono ridurre l'efficienza energetica del torrente ematico. Allo studio di RM non sorprende quindi che il paziente n° 5 sia quello che ha minor flusso polmonare destro e sinistro e maggior velocità di flusso in questi distretti. Il flusso è infatti proporzionale alla quarta potenza del diametro. Tuttavia, questo paziente è anche quello che mostra il più alto valore di Wall Shear Stress (WSS) assiale in entrambi i rami

polmonari ed il più alto valore di stress circonferenziale nel ramo sinistro. Lo Shear Stress è un valore che indica il grado di attrito che la colonna di sangue esercita sulle pareti dei vasi ed esprime quindi l'energia dissipata sulle pareti vascolari dal sangue in movimento. Il significato di questo valore è ancora tutto da scoprire. In ambito vascolare lo shear stress è attualmente studiato per analizzare la sua influenza sulla origine delle placche aterosclerotiche e sulla genesi degli aneurismi. Limitatamente al quadro della circolazione di Fontan, lo shear stress potrebbe indicare una area di attrito che causa riduzione dell'energia del torrente ematico. Questo potrebbe correlarsi all'aumento della congestione e ad un quadro di scadimento della funzione degli organi splancnici più precoce rispetto a pazienti con shear stress più basso. Lo shear stress è influenzato dalla viscosità ematica e dalla frequenza con la quale il sangue cambia velocità e direzione. Il paziente n° 5 aveva uno stent nel ramo polmonare sinistro che potrebbe spiegare in parte l'elevato valore di WSS. Allo studio ecografico dell'addome, il paziente n° 5 è il paziente che ha mostrato il valore più elevato di elastografia SW (Shear Wave), pari a 17 Kpa (media del gruppo 12,4 Kpa). L'elastografia SW viene condotta mediante emissione di onde meccaniche trasversali che si espandono perpendicolarmente alla direzione della forza che le ha generate e che vengono attenuate dal tessuto. La velocità di propagazione aumenta con l'aumentare della rigidità del tessuto. E' interessante notare come tutti i parametri sia di RMN, che di Ecografia, che di markers sierologici siano concordi nell'evidenziare, in questo paziente, un quadro non favorevole di circolazione di Fontan pur in assenza di un correlato clinico. Questo paziente d'altronde ha la patologia più severa e le condizioni anatomiche più sfavorevoli.

La valutazione degli scores di rischio APRI, MELD-XI e FIB-4 non ha evidenziato significativa differenza tra il periodo della Fontan ed il periodo dello studio del fegato. Questo potrebbe essere dovuto alla esiguità della popolazione, comunque questo dato è in linea con la letteratura. La stadiazione della FALD, utilizzando gli scores di rischio della cirrosi indotta da cause non emodinamiche, è stata molto controversa e sostanzialmente fallimentare nella maggior parte degli studi pubblicati. E' un dato di fatto che la FALD decorre in modo silente fin dalle prime fasi postoperatorie, si aggrava nel corso degli anni e può talvolta evolvere in cirrosi scompensata. Solo a questo punto l'utilizzo degli scores di rischio può guidare nella scelta terapeutica indicando o non indicando la necessità di

ricorrere a trapianto di fegato. L' utilizzo degli scores prima di giungere alla cirrosi scompensata è invece stato di scarsa utilità.

Lo studio ecografico dell'addome ha mostrato che i pazienti dopo Fontan mostrano invariabilmente un quadro simil cirrotico, caratterizzato da valori di elasticità epatica media pari a 12,4 Kpa contro un valore normale di circa 5,1 Kpa. Normalmente un valore superiore a 7,6 Kpa è indicativo di fibrosi avanzata, ma nel caso della Fontan è difficile distinguere quanto di questo valore sia dovuto alla congestione e quanto alla fibrosi. E' infatti stato osservato che l'elasticità epatica è alterata già dalle prime ore dopo l'intervento di Fontan ed appare difficile pensare che questo sia dovuto alla deposizione fibrotica. Tuttavia, è ragionevole ritenere che alla distanza media di 17,8 anni dalla Fontan vi siano entrambe le componenti, sia quella congestizia che quella fibrotica. La biopsia sarebbe certamente dirimente, ma l'invasività di questa diagnostica in una popolazione particolarmente fragile come quella dei pazienti con ventricolo unico, ne limita l'utilizzo. Il paziente n°4 e' quello che ha avuto il maggior incremento dei valori di GGT. Questo paziente ha il valore maggiore di shear stress assiale dopo il paziente n°5 a livello del condotto ed e' quello con maggior stress circonferenziale a livello del ramo polmonare destro. Inoltre e' il paziente con piu' elevato indice di pulsatilità e di resistenza sia delle arterie epatiche che di quella splenica. All'ecocardiografia, il paziente n° 4 e' anche quello con insufficienza severa della valvola atrio-ventricolare. I dati ad ogni modo convergono tutti verso un quadro di epatopatia significativa. Il paziente n° 2, a 43 anni di distanza dall'intervento di Fontan ha valori di elastografia particolarmente contenuti rispetto al resto della popolazione e questo potrebbe indicare che da una parte è vero che il tempo conduce ad un peggioramento della cirrosi, dall'altra è però altrettanto vero che la quantità di energia del torrente ematico potrebbe essere ancora più significativo per la comparsa della FALD rispetto al solo tempo di esposizione ad alte PVC. Per rispondere a questo quesito sarebbe interessante valutare se lo WSS dei pazienti con stadio avanzato di FALD sia significativamente più alto di quello dei pazienti senza FALD a prescindere dal tempo trascorso dall'intervento di Fontan. Di certo nel paziente n° 2 il tempo assume importanza nello sviluppo dell'epatocarcinoma, il cui rischio di insorgenza è incrementale e proporzionale al tempo di deposizione di tessuto fibroso nel fegato. Il paziente è l'unico per il quale è stato individuato un nodulo inferiore al centimetro che lo ha posto

all'attenzione del servizio di diagnostica epatica, che lo ha inserito in un programma di follow-up semestrale.

Nei pazienti studiati la struttura epatica è risultata invariabilmente anomala e caratterizzata da margini irregolari con ecostruttura granulosa. Il lobo destro ha mostrato segni di ipotrofia in tre pazienti mentre il lobo sinistro è risultato ipertrofico nel 100% del campione. Il rapporto destro/sinistro è risultato pari a 0,78 ben al di sotto del valore normale. Il quadro è compatibile con quanto si osserva nella cirrosi indotta da altre patologie. Infine il lobo caudato è risultato ipertrofico in 2 pazienti. E' interessante notare come la dimensione della vena porta (10,6 mm) e la velocità (25 cm/sec) siano nei limiti di norma così come l'indice di congestione dato dal rapporto tra l'area della vena porta in cm^2 e la velocità del flusso al suo interno (0,035). Dal punto di vista doppler la pulsatilità delle vene sovra epatiche è risultata monofasica in tre pazienti e bifasica nei restanti tre. Anche questo dato è comune nei pazienti con cirrosi benchè nella circolazione di Fontan questo dato possa essere messo in correlazione con il fatto che l'assenza della pompa cardiaca rende non pulsato il ritorno venoso. È interessante la valutazione della pulsatilità e della resistenza misurate sull'arteria epatica destra e sinistra e sull'arteria splenica. L'applicazione di questo studio nei pazienti con Fontan è nuova e mostra valori di resistenza di poco superiori alla norma sia a destra che a sinistra, ma valori di pulsatilità decisamente aumentati e pari a 1,51 a livello dell'arteria epatica sinistra e di 1,25 a livello dell'arteria epatica destra. L'indice di pulsatilità è calcolato come differenza tra il flusso al picco della sistole e flusso minimo diastolico diviso per la velocità media registrata durante tutto il ciclo cardiaco. Esso indica il grado di resistenza del parenchima a valle del vaso analizzato. In pratica è un indice di resistenza epatica ed è indice indiretto del grado di cirrosi epatica. Analogamente i valori di pulsatilità e resistenza dell'arteria splenica sono risultati elevati, quadro che associato alla splenomegalia dipingono un quadro di cirrosi e ipertensione polmonare.

Lo studio doppler del fegato apre spunti interessanti poiché l'indice di pulsatilità e di resistenza dell'arteria epatica e di quella splenica, possono essere correlati al grado ed alla severità della fibrosi e possono divenire un parametro importante per la stadiazione della FALD. La valutazione morfologica è consistente con il quadro di cirrosi in tutti i pazienti, anche nel numero 1 e nel numero 5, che sono stati sottoposti a Fontan da poco più di 5 anni. Se lo studio del fegato potrebbe da una parte sembrare poco specifico per la Fontan

è altrettanto vero che è indispensabile per lo screening alla ricerca della eventuale formazione di noduli epatici che possono evolvere verso l'epatocarcinoma, come avvenuto nel paziente n°2 che ha un nodulo inferiore al centimetro ed è anche quello da più tempo esposto cronicamente a valori elevati di PVC.

La RMN 4D Flow ha mostrato dati sorprendenti e promettenti in ottica futura. Lo studio 4D l'ha trasformata dall'essere un'indagine morfologica ad essere uno studio funzionale. Innanzi tutto, la valutazione dei flussi nei vari distretti vascolari, dato finora ottenibile solo con il cateterismo cardiaco, è sembrata efficace. In modo banale abbiamo voluto misurare la congruità dei dati di flusso ottenuti durante lo studio. Incrociando i dati sul valore di ritorno venoso sistemico globale (VCS+ Condotta+ ev Azy o Emiazy) con il valore di flusso rilevato nelle arterie polmonari (RPDx e RPSx), si è rilevata una discrepanza pari al 6,1%. Dalla rilevazione dei flussi, appare evidente che il flusso si distribuisca maggiormente verso il polmone destro, rispetto al sinistro. Questo si può spiegare con diversi fattori: il polmone destro è più grande del sinistro ed ha maggiore capacità; l'arteria polmonare sinistra è più lunga e offre maggiore resistenza; lo streaming di flusso dell'anastomosi cavo polmonare favorisce la perfusione del polmone destro; il condotto extracardiaco è anastomizzato al ramo destro della polmonare. Quanto all'anastomosi cavo-polmonare è interessante da notare che nei due pazienti con VCS sinistra (n°1, 5), pur in presenza di una Glenn posta a sinistra, il polmone maggiormente rifornito di sangue venoso è comunque il destro.

Lo WSS è indice dell'attrito del sangue sul vaso che lo contiene. Esso è influenzato da diversi fattori, come la viscosità, le dimensioni del vaso, la sua elasticità, la sua lunghezza e la turbolenza del flusso. Il fatto è che, qualunque sia la causa di una variazione dello WSS, questo comporta l'alterazione di energia del torrente ematico e potrebbe rendere inefficiente la circolazione di Fontan. Ciò significa che la RMN 4D Flow riesce a vedere dove l'occhio umano e un catetere non riescono a vedere. Una anastomosi può sembrare perfetta e potrebbe anche non essere rilevabile alcun gradiente, tuttavia, la RMN 4D Flow potrebbe trovare aree di ridotta efficienza tali da compromettere la circolazione di Fontan. Nello studio la sede di maggiore WSS assiale è il condotto extracardiaco con un valore di 0,16 Pa. Questo dato può essere spiegato con la rigidità del condotto e l'aumento dell'energia cinetica che il sangue subisce in questo tratto. In ambito vascolare uno WSS basso o uno WSS elevato sono parimenti anomali. Lo WSS basso è stato associato al

rischio di formazione di ateromi a livello carotideo. Inoltre, anche il cambiamento continuo del valore di WSS può risultare in un fattore anomalo. Esso è associato alla presenza di vortici e di turbolenze che possono causare formazione di ateromi. Allo stesso modo anche un valore elevato di WSS è risultato associato alla formazione di placche ad alto rischio a livello delle coronarie e delle carotidi ed è stato associato alla formazione di aneurismi a livello dell'aorta toracica ^{3,4}. Il significato che questo valore assume nella circolazione di Fontan non è del tutto chiaro. Un valore elevato di WSS potrebbe evidenziare una energia cinetica turbolenta. In letteratura è stato evidenziato che la presenza di vortici turbolenti potrebbe associarsi alla perdita di energia del flusso ematico. Questo potrebbe verificarsi per il fatto che il flusso cavale superiore e inferiore si affacciano in opposizione di flusso sul medesimo tratto dell'arteria polmonare. A tal proposito sarebbe interessante vedere se ciò avviene anche nei pazienti con cava superiore sinistra e condotto extracardiaco destro. Oppure, potrebbe verificarsi a livello dell'anastomosi del condotto con l'arteria polmonare dove, per effetto della perpendicolarità dei due vasi si creano flussi turbolenti inefficienti. Infine potrebbe verificarsi per la presenza di una stenosi. Questa metodica è nuova ed ha ampi margini di miglioramento ed ottimizzazione nel prossimo futuro.

La terapia in caso di FALD è di difficile standardizzazione. Certamente lo screening continuo può consentire di valutare l'insorgenza di noduli meritevoli di follow up più stretto al fine di monitorare la eventuale evoluzione in epatocarcinoma. Inoltre, l'evoluzione verso la FALD può sollevare la necessità di ottimizzare il circuito della Fontan. Ciò significa: migliorare, ove possibile, il percorso vascolare lungo i vari segmenti del circuito; ottimizzare le pressioni atriali sinistre mantenendo o ripristinando un ritmo sinusale; ottimizzare la funzione della valvola atrio-ventricolare o ventricolo arteriosa; ottimizzare la funzione polmonare. Se tuttavia, nonostante il monitoraggio attivo, la FALD si presenta in forma scompensata, ad oggi la terapia migliore è il trapianto di cuore o il trapianto combinato cuore fegato.

5.1 CONCLUSIONI

La FALD è una ineluttabile patologia che si associa alla circolazione di Fontan. La sua insorgenza è imprevedibile e può verificarsi da pochi anni dopo l'intervento di Fontan a molte decadi dopo il completamento della procedura. Il monitoraggio consente di

valutare l'insorgenza e la eventuale progressione dell'epatopatia e potrebbe portare all'attuazione di manovre correttive per rallentarne o bloccarne il decorso.

Nello studio, l'utilizzo combinato di metodiche non invasive ha mostrato, pur nella esiguità del numero di pazienti nel campione, alcuni spunti interessanti. I markers sierologici sono poco utili e aspecifici. Essi si alterano solo in presenza di cirrosi scompensata. Parimenti sono di scarsa utilità gli scores di valutazione epatica utilizzati per epatopatie diverse dalla FALD. L'elastografia non è in grado di distinguere tra congestione e fibrosi, tuttavia, l'aumento progressivo del valore di rigidità epatica potrebbe indicare un trend evolutivo in peggioramento. L'ecografia consente di monitorare la presenza di noduli e l'utilizzo del doppler consente di monitorare la rigidità epatica con la valutazione dell'indice di pulsatilità e resistenza delle arterie epatiche destra e sinistra e dell'arteria splenica. La metodica più affascinante è la risonanza magnetica 4D Flow che associa al dato morfologico, il dato funzionale. Laddove il cateterismo consente di valutare la presenza di restringimenti e di gradienti di pressione, la risonanza magnetica consente una indagine morfologica classica, unita alla possibilità di valutare il flusso nei diversi distretti vascolari analogamente a quanto fattibile con il cateterismo cardiaco. In aggiunta, però, la RMN 4D Flow potrebbe consentire di valutare eventuali aree di inefficienza energetica invisibili al cateterismo e all'ecografia, tali da poter essere trattate in emodinamica o prevenute durante l'intervento chirurgico. Il concetto di efficienza energetica potrebbe portare infine a considerare di modificare il disegno chirurgico della Fontan, dove possibile, per ottimizzare il flusso ematico riducendo le turbolenze. Questo potrebbe ridurre il rischio di insorgenza di FALD nei pazienti sottoposti a Fontan. In almeno due pazienti si è verificata la concordanza tra i dati ottenuti in ecografia epatica e quelli ottenuti con RMN 4D-Flow. Un ulteriore studio è necessario per capire a fondo le potenzialità dei valori di WSS e dei pattern doppler dell'arteria epatica e splenica.

LIMITI

La popolazione di pazienti è molto esigua per qualunque calcolo statistico ed è stata ridotta rispetto al progetto iniziale per contingenze legate alla pandemia.

BIBLIOGRAFIA

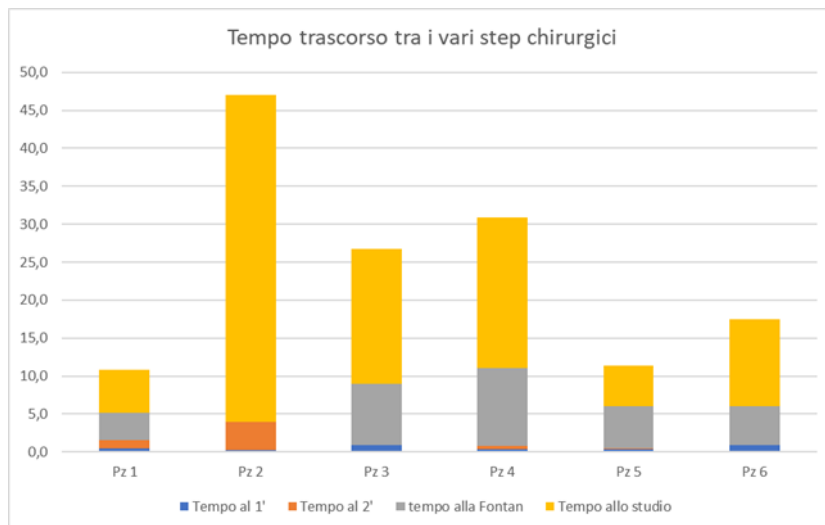
1. Schwartz MC, Sullivan L, Cohen MS et al. Hepatic pathology may develop before the Fontan operation in children with functional single ventricle: an autopsy study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:904-909
2. Chemello L, Padalino M, Zanon C. Et al. Role of transient elastography to stage Fontan-Associated Liver Disease (FALD) in adults with single ventricle congenital heart disease correction *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8:117
3. Trenti C, Ziegler M, Bjarnegard N et al. Wall shear stress and relative residence time as potential risk factors for abdominal aortic aneurysms in males: 4D flow cardiovascular magnetic resonance case-control study. *J Cardiovasc Mag Res* 2022; 24:18-30
4. Markl M, Wegent F, Zech T, et al. In vivo wall shear stress distribution in the carotid artery: effect of bifurcation geometry, internal carotid artery stenosis, and recanalization therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Nov;3(6):647-55

6. APPENDICE

N° paziente	Età alla Fontan (aa)	Peso alla Fontan (Kg)	Altezza alla Fontan (cm)	Età allo studio (aa)	Peso allo studio (Kg)	Altezza allo studio (cm)
1	5,2	16	105	10,8	32,5	135
2	3,8	21	108	46,5	48	149
3	9,0	20,7	122	26,8	61	150
4	11,0	28,1	124	30,9	63	164
5	6,0	20	107	11,4	42	143
6	6,0	20	112	17,5	57	161
Media	6,8	21	113,0	24,0	50,6	150,3

Tab. 1

Dati morfometrici alla Fontan ed al momento dello studio



Tab. 2

Tempo trascorso tra i vari step e tra la Fontan e il presente studio.

N° Pz	All'intervento di Fontan			Allo studio		
	APRI	MELD-XI	FIB-4	APRI	MELD-XI	FIB-4
1	0,337	9	0,38	0,260	9	0,27
2	0,216	9	1,06	0,177	9,5	0,83
3	0,303	9	0,86	0,258	9	0,66
4	0,232	9	0,78	0,213	9	0,60
5	0,161	9	0,20	0,403	9	0,31
6	0,254	9	0,70	0,290	9	0,47
Media	0,250	9	0,663	0,266	9,08	0,52

Tab. 3

Valutazione di MELD-XI, APRI e FIB-4 alo momento della Fontan e al momento dello studio.

N° Pz	RIHA SN	PIHA SN	RIHADX	PIHADX	RISA	PISA
1	0,70	1,27	0,69	1,23	0,55	0,82
2	0,70	1,30	0,75	1,44	0,70	1,22
3	0,70	1,29	0,59	0,93	0,54	0,79
4	0,88	2,51	0,77	1,63	0,72	1,36
5	0,75	1,35	0,64	1,02	0,61	0,92
6	0,69	1,33	0,66	1,22	0,60	0,87
Media	0,74	1,51	0,68	1,25	0,62	1,00

Tab. 4

Dati doppler che illustrano il pulsatility index e il resistance index a livello de'arteria epatica destra e sinistra e a livello del''arteria splenica.

RI: indice di resistenza; PI: indice di Pulsatilità; HA arteria epatica; SA arteria splenica

N° pz	VCI	VCSdx	VCS sn	Condotto	RPDx	RPSx	vv. SE	Azy/Emi
1		0,45	0,60	0,62	1,55	0,95	0,30	0,76
2	2,03	0,44		2,51	2,03	0,88	0,73	
3	0,94	0,16		1,15	1,07	2,40	0,36	1,74
4	3,38	0,52		3,98	1,94	1,61	0,17	
5	0,78		0,81	1,20	0,91	0,84	0,40	
6	2,54	0,87		3,92	2,32	2,00	0,38	
Media	1,93	0,49	0,71	2,23	1,64	1,45	0,39	1,25

Tab. 5

Valori di flusso in vari segmenti espressi in Litri/min

vv. SE: vene sovra epatiche

Wall shear stress (WSS) assiale medio (Pa)								
n° Pz	VCI	VCSdx	VCS sn	Condotto	RPDx	RPSx	vv. SE	Azy/Emi
1		0,06	0,08	0,13	0,09	0,07	0,05	0,13
2	0,10	0,04		0,17	0,07	0,08	0,07	
3	0,10	0,09		0,12	0,11	0,08	0,06	0,08
4	0,12	0,10		0,19	0,06	0,08	0,02	
5	0,07		0,16	0,13	0,15	0,14		
6	0,21	0,08		0,21	0,07	0,09	0,04	
Media	0,12	0,07	0,12	0,16	0,09	0,09	0,05	0,11
Wall shear stress (WSS) circonferenziale medio (Pa)								
N° Pz	VCI	VCSdx	VCS sn	Condotto	RPDx	RPSx	vv. SE	Azy/Emi
1		0,05	0,06		0,06	0,06	0,05	0,08
2	0,07	0,04		0,09	0,05	0,09	0,10	
3	0,06	0,09		0,07	0,04	0,04	0,03	0,04
4	0,05	0,08		0,05	0,11	0,06	0,03	
5	0,03		0,09	0,03	0,06	0,14		
6	0,10	0,05		0,10	0,09	0,10	0,03	
Media	0,06	0,06	0,08	0,07	0,07	0,08	0,05	0,06

Tab. 6

Valore di Shear Stress assiale e circonferenziale nei vari distretti del circolo di Fontan.

vv SE: vene sovra epatiche