

# Risultati a medio termine dell'approccio integrato all'atresia polmonare con difetto interventricolare e collaterali sistemico-polmonari maggiori

Adriano Carotti, Sonia B. Albanese, Giuseppe Minniti, Paolo Guccione\*, Roberto M. Di Donato

Dipartimento di Cardiocirurgia Pediatrica, \*Dipartimento di Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

## Key words:

Congenital heart disease;  
Fallot, tetralogy of;  
Pulmonary valve;  
Ventricular septal defect.

**Background.** The aim of this study was to validate the preliminary surgical results of the integrated approach to pulmonary atresia, ventricular septal defect (VSD), and multiple aortopulmonary collateral arteries by retrospective analysis of our center experience.

**Methods.** Between January 1994 and January 2003, 40 patients aged 22 days to 13 years underwent surgery for pulmonary atresia, VSD, and multiple aortopulmonary collaterals. Case selection was based on preoperative calculation of total neopulmonary arterial index (TNPAI), pulmonary arterial index (PAI), and pulmonary arteries-to-collateral arteries lung segment perfusion ratio ( $S_{pa}:S_{ca}$ ). The decision for a possible VSD closure during one-stage procedures was based on an intraoperative pulmonary flow study. Twenty-seven patients with a TNPAI  $\geq 150$  mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> underwent primary unifocalization, irrespective of PAI and  $S_{pa}:S_{ca}$ . Conversely, 13 patients with a TNPAI  $< 150$  mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> and hypoplastic (PAI  $< 100$  mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) dominant ( $S_{pa}:S_{ca} > 1$ ) pulmonary arteries received a first-stage right ventricular outflow tract reconstruction, followed by unifocalization and repair (i.e., VSD closure) in 11 cases.

**Results.** Among 38 patients who received total unifocalization, the overall reparability rate was 84% (first instance repairs: n = 29; delayed VSD closure: n = 3; 95% confidence interval 72-96%), with a survival rate at 7.8 years of 83%. Repaired survivors (n = 29) are asymptomatic (n = 25) or mildly symptomatic (n = 4) at a follow-up interval of  $43 \pm 30$  months, with a  $0.48 \pm 0.2$  mean hemodynamic right ventricular/left ventricular pressure ratio.

**Conclusions.** Increasing experience with the integrated approach to pulmonary atresia, VSD, and multiple aortopulmonary collaterals has confirmed the preliminary results of our surgical series. The pulmonary flow study remains the most accurate intraoperative test for successful management of VSD during unifocalization procedures.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (2): 128-136)

© 2004 CEPI Srl

## Introduzione

La chirurgia dell'atresia polmonare con difetto interventricolare e collaterali sistemico-polmonari maggiori (AP+DIV+MAPCAS) è evoluta in maniera sostanziale nello scorso decennio<sup>1-5</sup>. Nel 1995 il gruppo della University of California di San Francisco ha descritto un nuovo approccio a detta patologia basato sull'unifocalizzazione in tempo unico, eseguita per sternotomia mediana. La percentuale di probabilità di associare con successo la correzione intracardiaca all'unifocalizzazione è stata inizialmente del 90%<sup>6</sup>. Tuttavia, dopo un'estesa applicazione di detta tecnica, lo stesso gruppo statunitense ha recentemente riportato tassi di correggibilità decisamente inferiori (66-69%)<sup>7,8</sup> in asso-

ciazione all'unifocalizzazione totale. Questi dati probabilmente stanno ad indicare i limiti di un unico approccio, applicato in maniera universale nell'ambito di una patologia eterogenea, in particolar modo se esteso anche ai casi anatomicamente meno favorevoli. Al contrario, il cosiddetto "approccio integrato" individualizzato all'AP+DIV+MAPCAS, sviluppato presso il nostro centro<sup>9</sup>, ha aumentato la probabilità di correzione completa della patologia a prescindere (con poche eccezioni) dalla complessità anatomica della stessa. Infatti, basandosi sull'identificazione preoperatoria e sull'analisi quantitativa delle fonti di flusso polmonare, è possibile selezionare per trattamento in tempo unico o stadiato casi dell'intero spettro di varianti anatomiche, con un considerevole aumento delle

Lavoro selezionato del XXI Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (Roma, 23-27 novembre 2002).

Ricevuto il 21 gennaio 2004; accettato il 6 febbraio 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Adriano Carotti

Dipartimento  
di Cardiocirurgia  
Pediatrica  
Ospedale Pediatrico  
Bambino Gesù  
Piazza S. Onofrio, 4  
00165 Roma  
E-mail: carotti@opbg.net

possibilità globali di perseguire la correzione della cardiopatia.

Il presente studio, basato su un'analisi retrospettiva dell'esperienza chirurgica del nostro centro, ha lo scopo di validare i risultati preliminari dell'approccio integrato all'AP+DIV+MAPCAS e di definire l'utilità dei parametri pre ed intraoperatori in esso utilizzati.

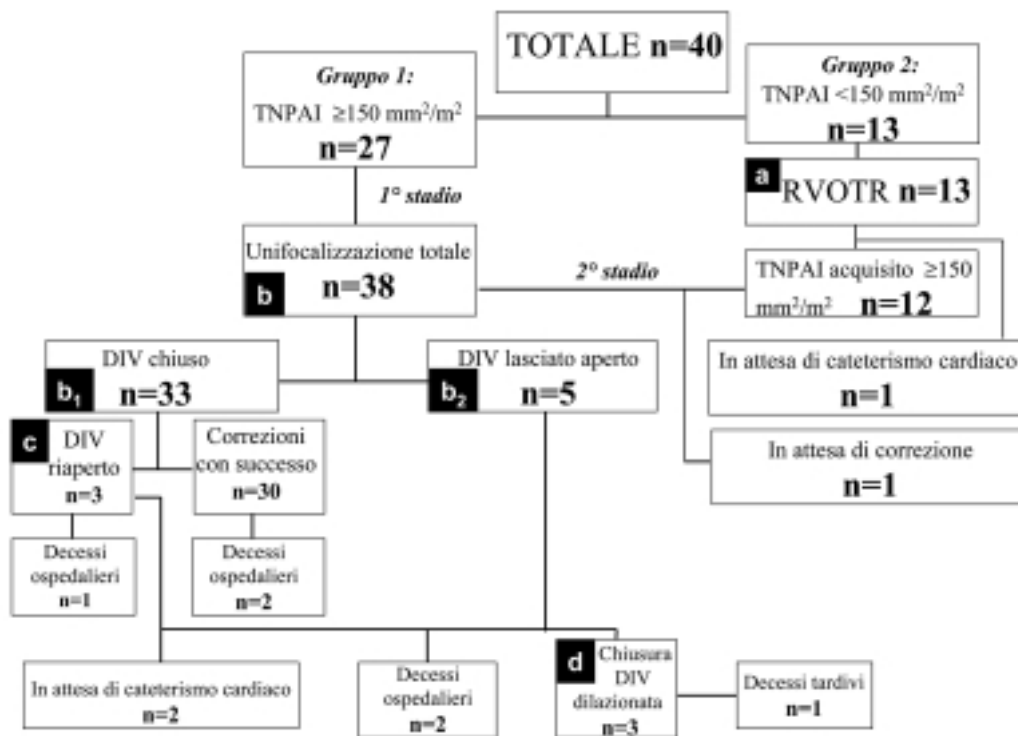
### Materiali e metodi

Dal gennaio 1994 al gennaio 2003, sono stati sottoposti a trattamento chirurgico presso la nostra Istituzione 40 pazienti con AP+DIV+MAPCAS. Età media all'intervento è stata di  $37 \pm 47$  mesi, con un range compreso tra 22 giorni e 13 anni. La distribuzione di età ha evidenziato una percentuale del 65% di pazienti con  $\leq 2$  anni, con un decremento significativo dell'età media nella parte più recente della casistica [ $64 \pm 54$  (range 2-156;  $n = 15$ ) mesi prima del 1998 rispetto a  $20 \pm 33$  (range 0.7-156;  $n = 25$ ) mesi dal 1998 ( $p = 0.001$ )]. Un paziente era portatore di blocco atrioventricolare congenito; 8 era stati già precedentemente sottoposti a palliazione. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiografia bidimensionale con Doppler, seguita da cateterismo cardiaco e studio angiografico, al fine di valutare con accuratezza l'anatomia ed il calibro dei MAPCAS e delle arterie polmonari native (se presenti), nonché il numero di segmenti polmonari perfusi rispet-

tivamente dagli uni o dalle altre. In ciascun caso sono stati calcolati l'area di sezione indicizzata delle arterie polmonari (indice arterioso polmonare o indice di Nakata-PAI<sup>10</sup>), la sua somma con le aree di sezione indicizzate dei MAPCAS (indice arterioso neopolmonare totale-TNPAl<sup>7</sup>), nonché il cosiddetto rapporto di perfusione segmentale arterie polmonari/collaterali ( $S_{pa}:S_{ca}$ ). Sono state considerate ipoplasiche le arterie polmonari con un PAI  $< 100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ , mentre sono state definite dominanza dei MAPCAS o delle arterie polmonari le condizioni in cui il rapporto  $S_{pa}:S_{ca}$  è stato rispettivamente  $< 1$  o  $> 1$ .

La selezione dei pazienti si è basata principalmente sul calcolo preoperatorio del TNPAl, assumendo il valore di cut-off  $\geq 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  come indicativo di una compliance globale del letto vascolare polmonare sufficiente a permettere l'unifocalizzazione in tempo unico associata a correzione della cardiopatia<sup>9</sup>. Nella maggioranza di detti casi, il flusso polmonare era assicurato da MAPCAS ben sviluppati, in presenza di arterie polmonari ipoplasiche e con severe anomalie di arborizzazione, ovvero in assenza delle arterie polmonari stesse. Ventisette pazienti con dette caratteristiche anatomiche (Fig. 1, gruppo 1, primo stadio) sono stati sottoposti ad unifocalizzazione, a prescindere dai valori di PAI e  $S_{pa}:S_{ca}$  preoperatori.

Al contrario, nei casi con TNPAl  $< 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ , caratterizzati da arterie polmonari severamente ipoplasiche ma dominanti, associate a MAPCAS responsabili



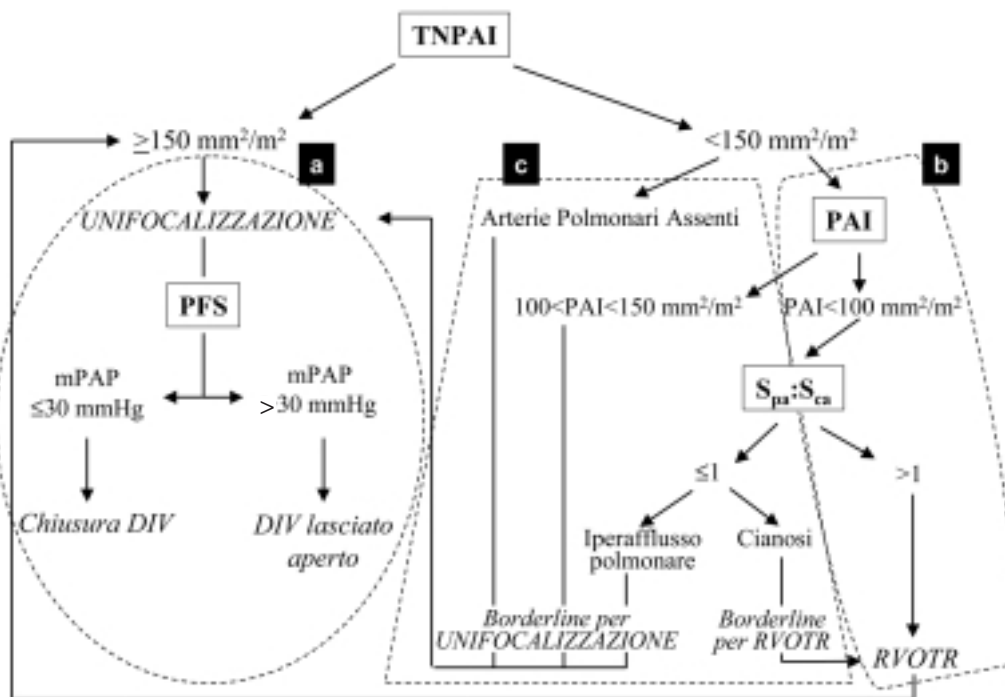
**Figura 1.** Modalità e risultati del trattamento di 40 pazienti con atresia polmonare, difetto interventricolare (DIV) e collaterali sistemico-polmonari multipli operati presso la nostra istituzione dal gennaio 1994 al gennaio 2003. RVOTR = ricostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro; TNPAl = indice arterioso neopolmonare totale. a = RVOTR; b = unifocalizzazione totale con DIV chiuso (b<sub>1</sub>) o lasciato aperto (b<sub>2</sub>); c = riapertura del DIV per sovrasiستمicità ventricolare destra; d = chiusura dilazionata del DIV.

della perfusione di solo pochi segmenti polmonari, l'unifocalizzazione primaria è stata considerata non fattibile. Alla luce di ciò, 13 pazienti con una situazione anatomica del genere (Fig. 1, gruppo 2) sono stati trattati elettivamente inducendo in prima istanza flusso anterogrado nelle arterie polmonari, in modo tale da promuovere la loro crescita centrale ed intrapolmonare.

**Trattamento chirurgico.** *Unifocalizzazione totale in tempo unico per sternotomia mediana ± correzione.* Il nostro approccio chirurgico per l'unifocalizzazione totale in tempo unico e per lo studio dei flussi intraoperatorio ("pulmonary flow study"-PFS) è stato già riportato in precedenza<sup>9,11</sup>. In breve, in anestesia generale standard, si procede all'identificazione di tutti i collaterali attraverso la dissezione del seno trasverso del pericardio e del mediastino posteriore. Detti collaterali vengono tutti circondati ed occlusi immediatamente prima dell'inizio della circolazione extracorporea. Quest'ultima viene condotta secondo una strategia  $\alpha$ -stat, utilizzando un "priming" tamponato cristalloide od ematico, in modo tale da mantenere un valore di ematocrito del perfusato del 25% nel corso di tutta la procedura. Il flusso di pompa viene mantenuto a 120-150 ml/kg/min ad una temperatura di 30°C durante tutto il tempo dell'unifocalizzazione, eseguita a cuore battente non eiettivo. Si procede, poi, ad un ulteriore raffreddamento a 25°C ad un flusso di pompa di 100-120 ml/kg/min al momento del PFS e lo si mantiene per tutto il periodo di arresto cardioplegico richiesto per la

chiusura del difetto interventricolare (Fig. 1b<sub>1</sub>) o per l'anastomosi ventricolare del condotto (Fig. 1b<sub>2</sub>). L'indicazione del PFS alla chiusura del difetto interventricolare si basa sul raggiungimento di un valore pressorio medio polmonare  $\leq 30$  mmHg a letto arterioso polmonare unifocalizzato perfuso con un flusso ematico pari ad un indice cardiaco teorico di 2.5 l/min/m<sup>2</sup> (Fig. 2a).

*Ricostruzione palliativa del tratto di efflusso ventricolare destro.* La ricostruzione palliativa del tratto di efflusso ventricolare destro (RVOTR) è stata preferita a procedure di shunt centrale termino-laterale, al fine di minimizzare la potenzialità di distorsione delle arterie polmonari centrali e di fornire un accesso sicuro in caso di successive procedure interventistiche di dilatazione percutanea. Come riportato in precedenza<sup>9,11</sup>, la RVOTR è stata eseguita in bypass ipotermico (22°C) ad alti flussi (150-200 ml/kg/min), utilizzando una strategia  $\alpha$ -stat ed un breve periodo di arresto cardioplegico, al fine di evitare fenomeni di embolia gassosa. Nella nostra esperienza precoce, la RVOTR è stata eseguita mediante interposizione di un homograft di piccola taglia in pazienti con arterie polmonari molto piccole (di diametro  $< 2.5$  mm, n = 2) ovvero mediante impianto di condotto protesico (politetrafluoroetilene o dacron, n = 3) o di patch transanulare (n = 3) in pazienti con arterie polmonari piccole (di diametro  $> 2.5$  mm, ma con PAI  $< 100$  mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, n = 6)<sup>9</sup>. Recentemente, invece, abbiamo preferito impiantare in maniera estensiva heterograft



**Figura 2.** Protocollo di trattamento di pazienti con atresia polmonare, difetto interventricolare (DIV) e collaterali sistemico-polmonari multipli seguito presso la nostra istituzione. mPAP = pressione arteriosa polmonare media; PAI = indice arterioso polmonare; PFS = studio dei flussi; RVOTR = ricostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro;  $S_{pa}:S_{ca}$  = rapporto di perfusione segmentale arterie polmonari/collaterali; TNPAI = indice arterioso neopolmonare totale. Linea tratteggiata: gruppo di trattamento a (unifocalizzazione totale ± correzione associata), b (approccio stadiato), c (situazioni borderline).

valvolati (Shelhigh Inc., Millburn, NJ, USA, n = 5), data la carenza cronica di homograft di piccola taglia ed una generale preferenza per condotti dotati di valvola<sup>11</sup>.

**Microdelezione del cromosoma 22q11.2.** Al ricovero, tutti i pazienti sono stati analizzati dal punto di vista fenotipico e genotipico e sottoposti a screening per la microdelezione del cromosoma 22q11.2 (del22q) mediante FISH test.

**Follow-up.** Il follow-up perioperatorio è stato raccolto mediante analisi retrospettiva di tutte le cartelle ospedaliere ed ambulatoriali. La mortalità è stata sempre riferita alla prima procedura eseguita: è stata definita precoce, se verificatasi entro 30 giorni; ospedaliera, se occorsa oltre i 30 giorni, ma entro i termini del ricovero ospedaliero; tardiva, se verificatasi in qualsiasi momento dopo la dimissione dall'ospedalizzazione della prima procedura chirurgica eseguita. La maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a controlli clinici di routine, ad esami ecocardiografici e, laddove possibile, a cateterismo cardiaco elettivo ed a scintigrafia polmonare con <sup>99m</sup>Tc. Due pazienti sono risultati persi al follow-up per ritorno alla nazione straniera di origine.

**Analisi statistica.** I dati riportati sono espressi come media  $\pm$  DS, range o intervalli di confidenza (IC) al 95%. È stata eseguita analisi statistica per definire: a) l'influenza della del22q sul fenotipo anatomico e sulla mortalità globale; b) l'evoluzione postoperatoria dei parametri emodinamici in confronto a quelli rilevati al PFS.

Il confronto dei valori medi delle variabili continue è stato eseguito mediante test t di Student indipendente (distribuzione normale) ovvero mediante Mann-Whitney U-test (analisi non parametrica). Le variabili dicotome sono state analizzate mediante Fisher exact test. L'analisi della sopravvivenza è stata eseguita mediante il metodo Kaplan-Meier.

## Risultati

**Outcome chirurgico.** I pazienti del gruppo 1, sottoposti ad unifocalizzazione, hanno ricevuto chiusura combinata del difetto interventricolare nel 78% dei casi (21 su 27; IC 95% 62-94%).

I pazienti del gruppo 2, trattati con la RVOTR, hanno presentato tutti decorsi postoperatori privi di complicanze. Uno di essi è in attesa di cateterismo cardiaco di controllo, mentre gli altri 12 hanno evidenziato, ad un intervallo medio dalla palliazione di  $18 \pm 6$  mesi (range 6-30 mesi), crescita significativa delle arterie polmonari centrali, con un incremento del valore medio del PAI da  $44 \pm 28$  mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (range 16-89 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) a  $180 \pm 65$  mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (range 125-337 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) ( $p < 0.0001$ ) ed un valore acquisito del TNPAI a seguito della palliazione costantemente  $> 150$  mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (Fig. 1a). Un-

dici di loro sono stati successivamente sottoposti ad unifocalizzazione e correzione (Fig. 1, secondo stadio), mentre l'ultimo è ancora in attesa dell'intervento correttivo.

Globalmente, unifocalizzazione totale in tempo unico è stata eseguita in 38 pazienti (Fig. 1b), in 33 dei quali (87%; IC 95% 76-98%) è stato possibile procedere anche a chiusura associata del difetto interventricolare (Fig. 1b<sub>1</sub>). Dei 38 pazienti, 29 (27 durante procedure primarie e 2 durante procedure secondarie) hanno ricevuto un PFS intraoperatorio. Sulla base di detto test, il difetto interventricolare è stato chiuso in 25 casi su 29.

Tre pazienti del gruppo 1 hanno richiesto riapertura del difetto interventricolare (Fig. 1c) a causa del rilievo di sovrassitemicità ventricolare destra a fine circolazione extracorporea, con riduzione del tasso globale di correggibilità in unico stadio al 79% (IC 95% 66-92%). Il PFS intraoperatorio si è dimostrato inattendibile in 2 casi (falsamente rassicurante in un caso, probabilmente malinterpretato nel secondo); nel terzo caso, invece, la comunicazione interventricolare è stata chiusa nonostante un risultato borderline del PFS stesso (in presenza di pressione media polmonare di 30 mmHg). I due fallimenti descritti del PFS dovrebbero essere inclusi nella nostra curva di apprendimento della metodica: essi rappresentano gli unici esempi di cattiva gestione del difetto interventricolare della nostra casistica. A riprova di ciò, tutti gli altri 22 pazienti il cui difetto interventricolare è stato chiuso sulla base del PFS hanno evidenziato valori pressori arteriosi polmonari medi postoperatori ( $24 \pm 3$  mmHg, range 15-28 mmHg) del tutto simili a quelli rilevati in corso di PFS ( $25 \pm 4$  mmHg, range 13-29 mmHg) (differenze delle medie 0.94, IC 95% -1.53 - 3.41,  $p = \text{NS}$ ), con un rapporto pressorio medio ventricolo destro/ventricolo sinistro (pVD/pVS) di  $0.5 \pm 0.1$  (range 0.3-0.75). Inoltre, tutti i 4 pazienti, il cui difetto interventricolare è stato lasciato aperto sulla base del PFS, hanno evidenziato un rapporto tra flusso polmonare e flusso sistemico (Qp:Qs), misurato nel postoperatorio precoce con l'ausilio di cateteri intracardiaci posizionati all'intervento, persistentemente  $\leq 1$ .

Complicanze postoperatorie maggiori sono state: setticemia in 3 casi, 2 dei quali a patogenesi fungina; sanguinamento dalle vie aeree in 2 casi.

Nel decorso postoperatorio precoce i reinterventi sono stati un'assistenza extracorporea in ECMO ("extracorporeal membrane oxygenation") della durata di 46 ore ed una legatura di MAPCA residuo. Entrambe le procedure sono state eseguite su pazienti del gruppo 1 ed hanno avuto decorsi favorevoli. Un altro paziente, infine, ha ricevuto per 2 volte sostituzione di homograft infetto.

A seguito di procedure di unifocalizzazione, si sono verificati 5 decessi nel corso del ricovero ospedaliero (13%, IC 95% 2-24%). Si è trattato di due decessi precoci (per vasculopatia polmonare in un caso e per mo-

tivi non chiariti dall'autopsia nell'altro) e di 3 decessi ospedalieri (su base settica in 2 casi e per emorragia dalle vie aeree nell'ultimo).

Le infezioni sono state la principale causa di reinterventi (n = 2 sostituzioni di homograft infetto nello stesso paziente) e di mortalità ospedaliera (n = 2).

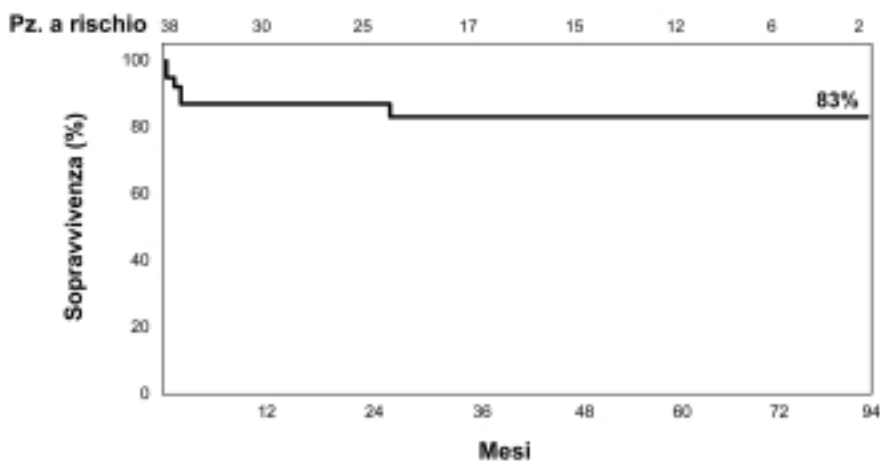
I pazienti sopravvissuti hanno avuto una degenza media ospedaliera di  $18 \pm 19$  giorni (range 6-90 giorni) ed hanno presentato decorsi postoperatori globalmente favorevoli. Disfunzione temporanea del nervo frenico o del nervo vago a seguito di dissezione chirurgica si è verificata in 2 casi rispettivamente ed è sempre regredita spontaneamente nell'arco di pochi giorni; al contrario, broncospasmo di moderata entità si è protratto in tutti i casi (n = 6) oltre i tempi di degenza ospedaliera<sup>12</sup>.

**Follow-up.** L'intervallo medio di follow-up è stato di  $43 \pm 30$  mesi (range 1-94 mesi). Tre pazienti sono stati rioperati rispettivamente a 2, 28 e 60 mesi dalla procedura iniziale per sostituzione dell'homograft ventricolo destro-arteria polmonare a seguito di endocardite su condotto, in 2 casi e di degenerazione calcifica dello stesso, in 1 caso. Un altro paziente è stato sottoposto a ricostruzione bilaterale delle arterie polmonari a 30 mesi dal primo intervento per stenosi dei rami distali. Tutte queste procedure hanno presentato decorsi non complicati. Il paziente con blocco atrioventricolare congenito è stato sottoposto a impianto di pacemaker endocavitario a 6 mesi dall'intervento per disfunzione degli elettrodi epicardici precedentemente impiantati. Tre pazienti con difetto interventricolare lasciato aperto (n = 2) o riaperto (n = 1) in corso di unifocalizzazione sono stati sottoposti a chiusura dilazionata del difetto interventricolare stesso, rispettivamente a 9, 10 e 30 mesi dalla procedura iniziale (Fig. 1d). In tutti i casi sono state associate un'estesa ricostruzione delle arterie polmonari e la sostituzione del condotto ventricolo destro-arteria polmonare. Due pazienti hanno avuto decorsi

postoperatori non complicati con rapporto pVD/pVS medio di 0.5 e tempi di dimissione rapidi; al contrario, il terzo è deceduto a seguito di emorragia delle vie aeree durante lo svezzamento dal ventilatore, nonostante un rapporto pVD/pVS di 0.4. Non si sono verificati ulteriori decessi. La sopravvivenza ad un follow-up massimo di 7.8 anni è stata dell'83% (Fig. 3).

Dei pazienti inizialmente sottoposti a RVOTR, uno ha sviluppato aneurisma del tratto di efflusso ventricolare destro a 4.5 mesi dall'intervento, per sovrasiaticità ventricolare destra relata a progressiva restrittività del difetto interventricolare. Detto paziente è stato sottoposto a sostituzione del condotto ventricolo destro-arteria polmonare, resezione dell'aneurisma ed ampliamento della comunicazione interventricolare, seguiti da un periodo di 62 ore di ECMO per il trattamento della disfunzione miocardica postoperatoria. Sedici mesi dopo, lo studio angiografico ha evidenziato adeguata crescita delle arterie polmonari native, per cui il paziente è attualmente in attesa di intervento correttivo. Infine, un paziente è in attesa di cateterismo cardiaco di controllo.

Dei 29 pazienti sottoposti a correzione completa di cui è disponibile un follow-up completo, 25 sono asintomatici, mentre 4 presentano lieve sintomatologia da sforzo. Essi presentano un valore medio della pressione di picco ventricolare destra valutata con ecocardiografia bidimensionale Doppler di  $44 \pm 13$  mmHg (range 30-70 mmHg). Diciassette pazienti sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco di controllo di routine a  $14 \pm 6$  mesi (range 6-19 mesi) dalla procedura iniziale, in 7 casi associati a procedure interventistiche di dilatazione delle arterie polmonari (n = 5) con o senza posizionamento di stent (n = 1) o di embolizzazione di collaterali residui (n = 3). Il cateterismo cardiaco (n = 16) ha evidenziato un valore pressorio medio ventricolare destro di  $45 \pm 15$  mmHg (range 23-78 mmHg), nonché livelli di pressione arteriosa media polmonare ( $20 \pm 3$  mmHg, range 14-25 mmHg) contro  $24 \pm 4$  mmHg, ran-



**Figura 3.** Sopravvivenza (metodo Kaplan-Meier) dopo unifocalizzazione (n = 38) o palliazione iniziale (n = 2) in 40 pazienti con atresia polmonare, difetto interventricolare e collaterali sistemico-polmonari multipli operati presso la nostra istituzione dal gennaio 1994 al gennaio 2003.

ge 15-28 mmHg) e rapporti pVD/pVS ( $0.48 \pm 0.2$ , range 0.22-0.8 contro  $0.52 \pm 0.1$ , range 0.35-0.75) stabili o in riduzione rispetto a quanto rilevato nell'immediato postoperatorio (differenze delle medie della pressione arteriosa media polmonare 3.6, IC 95% 1.04-6.16,  $p = 0.007$ ; differenza delle medie di pVD/pVS 0.04, IC 95% -0.08 - 0.16,  $p = \text{NS}$ ).

Infine, 6 pazienti sono stati sottoposti a scintigrafia polmonare perfusione con  $^{99m}\text{Tc}$ , che ha dimostrato in tutti sostanziale bilanciamento della distribuzione del flusso arterioso polmonare.

**Microdelezione del cromosoma 22q11.2.** È stata rilevata del22q in 17 pazienti (42%, IC 95% 27-58%). La sua occorrenza non si è correlata con alcun particolare fenotipo anatomico, né per quanto concerne la vascolarizzazione polmonare (numero medio di MAPCAS  $3.3 \pm 1.5$ ,  $n = 17$  contro  $3 \pm 1.4$ ,  $n = 23$ ,  $p = \text{NS}$ ;  $S_{\text{pa}}:S_{\text{ca}}$  medio  $1.5 \pm 1.4$ ,  $n = 17$  contro  $2.3 \pm 2.4$ ,  $n = 23$ ,  $p = \text{NS}$ ), né per prevalenza di arco aortico destro (59%,  $n = 10$  contro 35%,  $n = 8$ ,  $p = \text{NS}$ ) o di atresia infundibulare (59%,  $n = 10$  contro 52%,  $n = 12$ ,  $p = \text{NS}$ ).

Mortalità postoperatoria precoce si è verificata in 2 pazienti con del22q. Si sono altresì verificate infezioni postoperatorie, comprese due polmoniti fungine, un'endocardite fungina ed una polmonite da *Pseudomonas*, in 4 pazienti con del22q. Le infezioni fungine si sono costantemente correlate con una depressione della sottopopolazione linfocitaria  $\text{CD}_4$  e sono state responsabili di 2 su 3 decessi ospedalieri. L'ultimo caso di mortalità ospedaliera si è verificato in un paziente con del22q per emorragia dalle vie aeree. Infine, un paziente con del22q è deceduto tardivamente a seguito di emorragia dalle vie aeree verificatasi nel decorso postoperatorio a seguito di chiusura secondaria del difetto interventricolare. In sintesi, tutti i 6 decessi si sono verificati in pazienti con del22q per motivi connessi e non alla loro immunodeficienza. L'associazione tra del22q e mortalità è risultata statisticamente significativa (6/17 contro 0/23,  $p = 0.003$ ).

## Discussione

Nel 1995, Hanley ed il suo gruppo<sup>6</sup> hanno proposto un approccio chirurgico rivoluzionario all'AP+DIV+MAPCAS, migliorando drasticamente la prognosi di pazienti fino ad allora soggetti ad una serie infinita di procedure di unifocalizzazione monolaterali<sup>1-4</sup> prima di poter eventualmente sviluppare i requisiti di correggibilità<sup>5</sup>. Essi hanno introdotto in letteratura una serie di concetti importanti, quali: 1) l'unifocalizzazione in tempo unico per sternotomia mediana, associata o meno a correzione intracardiaca; 2) il reclutamento del maggior numero possibile di segmenti polmonari; 3) la proscrizione di materiale protesico ai fini dell'unifocalizzazione; 4) l'indicazione alla chirurgia precoce; 5) la valutazione emodinamica intraoperatoria del letto va-

scolare polmonare unifocalizzato (il cosiddetto PFS)<sup>6,7</sup>. L'unifocalizzazione primaria transternotomica è stata successivamente adottata anche da altri centri con l'apporto di variazioni minori alla tecnica originale<sup>9,13,14</sup>. Tuttavia, sebbene la probabilità di correzione associata fosse inizialmente del 90%<sup>6</sup>, detto valore è recentemente sceso al di sotto del 70%<sup>7,8</sup>. Questo suggerisce che, a prescindere dalla sofisticatezza della procedura eseguita, non esiste alcun tipo di unifocalizzazione che possa di per sé "creare" un letto vascolare arterioso polmonare sufficiente per una correzione intracardiaca, a meno che non esista un substrato vascolare adeguato (arterie polmonari native + MAPCAS) da poter assemblare.

Sebbene fortemente ispirati dal contributo della University of California di San Francisco, sin dal 1994 il nostro gruppo ha adottato un approccio all'AP+DIV+MAPCAS più individualizzato (il cosiddetto "approccio integrato"), basato sulla selezione dei pazienti, eseguita in funzione della valutazione preoperatoria delle fonti di flusso polmonare<sup>9</sup>. Come riportato nel 1998, abbiamo diviso arbitrariamente i pazienti in due gruppi: quelli con  $\text{TNPAI} \geq 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ , indirizzabili ad unifocalizzazione totale e correzione e quelli con  $\text{TNPAI} < 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ , candidati a palliazione preliminare con RVOTR, al fine di promuovere la crescita delle arterie polmonari native e di creare i presupposti per la correzione secondaria<sup>9</sup>. Il nostro gruppo pone, inoltre, particolare attenzione ai valori pressori arteriosi medi polmonari in corso di PFS intraoperatorio, al fine di decidere se procedere o meno alla chiusura del difetto interventricolare nel corso delle procedure di unifocalizzazione totale.

Come già riportato, i risultati della nostra casistica preliminare, sebbene particolarmente soddisfacenti, sono stati limitati dal numero di casi e dalla durata del follow-up, nonché sono stati in qualche maniera influenzati da un'età media dei pazienti relativamente elevata<sup>9</sup>. A 5 anni di distanza dalla prima nostra pubblicazione, la nostra esperienza è aumentata a 40 casi, con un netto decremento dell'età media dei pazienti e con un'applicazione ancor più estesa dei susposti criteri di selezione pre ed intraoperatoria. Nel presente studio abbiamo rianalizzato i nostri protocolli di trattamento al fine di definire l'utilità dei parametri perioperatori utilizzati.

**Protocollo di trattamento.** *Approccio in singolo stadio* (Fig. 2a). Nella nostra esperienza precoce, un  $\text{TNPAI} \geq 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  si è quasi sempre correlato a correggibilità in singolo stadio della cardiopatia (14/15 casi, 93%, IC 95% 80-100%)<sup>9</sup>. Al contrario, i risultati attuali evidenziano che, sebbene l'unifocalizzazione totale da sola sia stata eseguita con successo in tutti i pazienti con tali caratteristiche morfometriche a prescindere dall'anatomia preoperatoria delle arterie polmonari native e/o del rapporto  $S_{\text{pa}}:S_{\text{ca}}$ , è stato possibile procedere a contemporanea chiusura del difetto interventricolare solamente nel 79% (IC 95% 66-92%) dei casi (difetto

interventricolare lasciato aperto in prima istanza:  $n = 5$ ; difetto interventricolare riaperto:  $n = 3$ ), con un decremento (sebbene non significativo) del numero di unifocalizzazioni e correzioni in singolo stadio rispetto a quanto rilevato nella nostra esperienza precoce. Da questo punto di vista, il PFS intraoperatorio ha rivestito un ruolo di basilare importanza nel processo decisionale per la chiusura del difetto interventricolare durante le procedure in singolo stadio. L'accuratezza di detto test nel predire il valore medio pressorio arterioso polmonare postoperatorio, in pazienti che hanno ricevuto la chiusura del difetto interventricolare, è stata del 91% (IC 95% 79-100%), mentre il rapporto Qp:Qs non ha mai superato il valore dell'unità in nessuno dei pazienti in cui la comunicazione interventricolare è stata lasciata aperta. Il tutto a suffragare un'accuratezza globale del PFS fino al 93% (IC 95% 83-100%).

**Approccio stadiato** (Fig. 2b). I risultati attuali corroborano la nostra esperienza iniziale<sup>9</sup> sviluppata nella coorte di pazienti con TNPAI  $< 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  sottoposti a palliazione con RVOTR. Svareti gruppi hanno proposto procedure palliative classiche volte a spingere flusso anterogrado in arterie polmonari native ipoplasiche in modo da indurre la crescita<sup>15-18</sup>. Mentre la letteratura recente, da una parte, esprime criteri ristrettissimi per tale tipo di trattamento palliativo<sup>19</sup> e, dall'altra, propone l'applicazione estesa di uno stadio preliminare di RVOTR in tutti i pazienti<sup>16,20</sup>, i nostri risultati suggeriscono che i pazienti con arterie polmonari ipoplasiche, ma dominanti sono probabilmente quelli che hanno maggior probabilità di trarre beneficio da detto tipo di trattamento. Infatti, tutti i pazienti con tali caratteristiche, così trattati, hanno avuto un decorso postoperatorio favorevole (in assenza di iperafflusso polmonare significativo), una crescita adeguata delle arterie polmonari entro  $18 \pm 6$  mesi dalla procedura in 12 su 13 casi ed un'effettiva o potenziale correggibilità acquisita in almeno il 92% dei casi (12/13).

Crediamo che, in questo gruppo di pazienti, ogni tipo di approccio alternativo, quale l'unifocalizzazione primaria, risulti nell'impossibilità alla chiusura associata del difetto interventricolare e potenziale run-off preferenziale nei collaterali unifocalizzati, con significativo iperafflusso distrettuale e conseguente insufficiente crescita delle arterie polmonari native.

**Situazioni borderline** (Fig. 2c). Mentre i risultati della nostra casistica in pazienti con un TNPAI  $< 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  suggeriscono chiare indicazioni in caso di arterie polmonari ipoplasiche, ma dominanti, non è possibile desumere informazione alcuna riguardo a pazienti con un PAI  $< 100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  ed un  $S_{pa}:S_{ca} \leq 1$  (arterie polmonari ipoplasiche non dominanti) ovvero con un PAI compreso tra 100 e  $150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ . Nella prima, rara situazione, l'approccio chirurgico dovrebbe probabilmente essere individualizzato sulla base dello stato clinico preoperatorio del paziente: la presenza di ciano-

si preoperatoria dovrebbe consigliare una RVOTR, mentre una condizione preoperatoria di iperafflusso polmonare dovrebbe spingere verso l'unifocalizzazione totale.

Per quanto concerne, invece, pazienti con PAI compreso tra 100 e  $150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ , essi dovrebbero essere considerati provvisti di arterie polmonari centrali di taglia normale, sebbene la distribuzione periferica delle stesse sia generalmente difettiva in presenza di MAPCAS. Per questa ragione essi dovrebbero essere sottoposti ad unifocalizzazione primaria e PFS, sebbene non sussista rispondenza ai suesposti criteri preoperatori per detto tipo di approccio. Stesso dicasi per pazienti con TNPAI  $< 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  ed assenza delle arterie polmonari.

**Età ottimale all'intervento.** I vantaggi di un approccio chirurgico precoce, peraltro già sottolineati in letteratura<sup>7,8</sup>, si esprimono principalmente nel prevenire la stenosi progressiva dei MAPCAS e la vasculopatia polmonare segmentale<sup>21,22</sup>.

Detti vantaggi vanno comunque soppesati rispetto alla morbilità perioperatoria associata all'attivazione tempo-dipendente della risposta infiammatoria al bypass cardiopolmonare<sup>23</sup> specialmente nei bambini<sup>24</sup>, nonché alla morbilità da condotto, particolarmente evidente nell'infanzia precoce<sup>25</sup>.

La nostra prima casistica ha incluso prevalentemente pazienti con un'età media relativamente elevata, in qualche maniera ad esprimere una selezione spontanea di pazienti con circolazione polmonare "protetta"<sup>9</sup>. Al contrario, il decremento significativo dell'età media all'intervento nella parte più recente della nostra esperienza<sup>11</sup>, unitamente alla sostanziale conferma dei risultati ottenuti ci spingono a perseguire una politica di trattamento chirurgico precoce, in funzione della sintomaticità del paziente e della fisiologia della patologia.

Sulla base di dette considerazioni, il nostro protocollo corrente prevede, in caso di cianosi, chirurgia a qualsiasi età; in caso di iperafflusso polmonare, invece, il trattamento chirurgico viene espletato entro e non oltre l'anno di età.

**Microdelezione del cromosoma 22q11.2.** La del22q appare associata ad un decorso globalmente sfavorevole dopo trattamento chirurgico dell'AP+DIV+MAPCAS. Questa peculiarità, non necessariamente dovuta a caratteristiche anatomiche relate alla sindrome in sé<sup>26</sup>, dovrebbe giustificare l'applicazione di un protocollo di valutazione dell'immunocompetenza preoperatoria dei pazienti con del22q candidati a chirurgia per AP+DIV+MAPCAS, nonché la somministrazione di una profilassi antifungina perioperatoria, se giustificato da una condizione di depressione immunitaria.

**Limiti dello studio.** L'assenza di un gruppo di controllo e la relativa limitatezza del numero dei pazienti non permettono sofisticate analisi statistiche. Inoltre, è ne-

cessario un periodo di follow-up più lungo per dedurre conclusioni definitive sui risultati a lungo termine del protocollo di trattamento riportato.

In conclusione, l'ulteriore esperienza maturata nell'approccio integrato all'AP+DIV+MAPCAS ha sostanzialmente confermato i risultati preliminari della nostra casistica chirurgica. Tuttavia siamo coscienti che la ricerca di una modalità di trattamento ottimale di questa patologia costituisca, ancora adesso, un processo in evoluzione. Di conseguenza, gli indiscutibili miglioramenti ottenuti con l'approccio integrato (tasso di riparabilità globale 84%, IC 95% 72-96%; sopravvivenza a 7.8 anni 83%) possono lasciare ancora margine per ulteriore miglioramento.

## Riassunto

**Razionale.** Il presente studio, basato su un'analisi retrospettiva dell'esperienza chirurgica del nostro centro, ha lo scopo di validare i risultati preliminari del cosiddetto "approccio integrato" all'atresia polmonare con difetto interventricolare (DIV) e collaterali sistemico-polmonari multipli.

**Materiali e metodi.** Dal gennaio 1994 al gennaio 2003, sono stati trattati chirurgicamente 40 pazienti portatori di atresia polmonare con DIV e collaterali sistemico-polmonari multipli, con età compresa tra 22 giorni e 13 anni. La selezione dei casi è stata eseguita sulla base del calcolo preoperatorio dell'indice arterioso neopolmonare totale (TNPAI), dell'indice arterioso polmonare (PAI) e del rapporto di perfusione segmentale arterie polmonari/collaterali ( $S_{pa}:S_{ca}$ ). La decisione di procedere a chiusura del DIV nel corso delle procedure in tempo unico è stata basata sul risultato di uno studio dei flussi intraoperatorio. Ventisette pazienti con  $TNPAI \geq 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  sono stati sottoposti ad unifocalizzazione primaria, a prescindere dai valori di PAI e  $S_{pa}:S_{ca}$ . Al contrario, 13 pazienti con  $TNPAI < 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  ed arterie polmonari ipoplasiche ( $PAI < 100 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ ), ma dominanti ( $S_{pa}:S_{ca} > 1$ ) hanno ricevuto una ricostruzione palliativa del tratto di efflusso ventricolare destro, seguita da unifocalizzazione e correzione (mediante chiusura del DIV) in 11 casi.

**Risultati.** Nell'ambito dei 38 pazienti sottoposti a unifocalizzazione totale, il tasso globale di correggibilità è stato dell'84% (correzioni in prima istanza:  $n = 29$ ; chiusura dilazionata del DIV:  $n = 3$ ; intervallo di confidenza 95% 72-96%), con tasso di sopravvivenza a 7.8 anni dell'83%. I pazienti corretti sopravvissuti ( $n = 29$ ) sono asintomatici ( $n = 25$ ) o paucisintomatici ( $n = 4$ ) ad un intervallo di follow-up di  $43 \pm 30$  mesi e presentano un rapporto medio pressorio emodinamico ventricolo destro/ventricolo sinistro di  $0.48 \pm 0.2$ .

**Conclusioni.** L'ulteriore esperienza maturata nell'approccio integrato all'atresia polmonare con DIV e collaterali sistemico-polmonari multipli ha confermato

i risultati preliminari della nostra casistica chirurgica. Lo studio dei flussi resta il test intraoperatorio più accurato ai fini di una corretta indicazione alla chiusura o meno del DIV nel corso delle procedure di unifocalizzazione.

**Parole chiave:** Cardiopatia congenita; Difetto interventricolare; Fallot, tetralogia di; Valvola polmonare.

## Bibliografia

1. Puga FJ, Leoni FE, Julsrud PR, Mair DD. Complete repair of pulmonary atresia, ventricular septal defect, and severe peripheral arborization abnormalities of central pulmonary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 1018-29.
2. Sawatari K, Imai Y, Kurosawa H, Isomatsu Y, Momma K. Staged operation for pulmonary atresia and ventricular septal defect with major aortopulmonary collateral arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 738-50.
3. Iyer KS, Mee RB. Staged repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major systemic to pulmonary artery collaterals. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 65-72.
4. Yagihara T, Yamamoto F, Nishigaki K, et al. Unifocalization for pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 392-402.
5. Shimazaki Y, Tokuan Y, Lio M, et al. Pulmonary artery pressure and resistance late after repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 425-40.
6. Reddy VM, Liddicoat JR, Hanley FL. Midline one-stage complete unifocalization and repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collaterals. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 832-45.
7. Reddy VM, Petrossian E, McElhinney DB, Moore P, Teitel DF, Hanley FL. One-stage complete unifocalization in infants: when should the ventricular septal defect be closed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 858-68.
8. Reddy VM, McElhinney DB, Amin Z, et al. Early and intermediate outcomes after repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries: experience with 85 patients. *Circulation* 2000; 101: 1826-32.
9. Carotti A, Di Donato RM, Squitieri C, Guccione P, Catena G. Total repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collaterals: an integrated approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 914-23.
10. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, et al. A new method for quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 610-9.
11. Carotti A, Albanese SB, Minniti G, Guccione P, Di Donato RM. Increasing experience with integrated approach to pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 719-26.
12. Schulze-Neick I, Ho Y, Bush A, et al. Severe airflow limitation after the unifocalization procedure: clinical and morphological correlates. *Circulation* 2000; 102 (Suppl III): III142-III147.
13. Tchervenkov CI, Salasidis G, Cecere R, et al. One-stage midline unifocalization and complete repair in infancy versus multiple-stage unifocalization followed by repair for complex heart disease with major aortopulmonary collaterals. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 727-37.



14. Moritz A, Marx M, Wollenek G, Domanig E, Wolner E. Complete repair of PA-VSD with diminutive or discontinuous pulmonary arteries by transverse thoracosternotomy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 646-50.
15. Freedom RM, Pongiglione G, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD. Palliative right ventricular outflow tract construction for patients with pulmonary atresia, ventricular septal defect, and hypoplastic pulmonary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 24-36.
16. Watterson KG, Wilkinson JL, Karl TR, Mee RB. Very small pulmonary arteries: central end-to-side shunt. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1132-7.
17. Pagani FD, Cheatham JP, Beekman RH 3rd, Lloyd TR, Mosca RS, Bove EL. The management of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia and diminutive pulmonary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1521-33.
18. Rome JJ, Mayer JE, Castaneda AR, Lock JE. Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia: rehabilitation of diminutive pulmonary arteries. *Circulation* 1993; 88: 1691-8.
19. Rodenfeld MD, Reddy VM, Thompson LD, et al. Surgical creation of aortopulmonary window in selected patients with pulmonary atresia with poorly developed aortopulmonary collaterals and hypoplastic pulmonary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1147-54.
20. Metras D, Chetaille P, Kreitmann B, Fraisse A, Ghez O, Riberi A. Pulmonary atresia with ventricular septal defect, extremely hypoplastic pulmonary arteries, major aorto-pulmonary collaterals. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 590-7.
21. Rabinovich M, Herrera-DeLeon V, Castaneda AR, Reid L. Growth and development of pulmonary vascular bed in patients with tetralogy of Fallot with or without pulmonary atresia. *Circulation* 1981; 64: 1234-49.
22. Liao P, Edwards WD, Julsrud PR, Puga FJ, Danielson GK, Feldt RH. Pulmonary blood supply in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1343-50.
23. Meri S, Aronen M, Leijala M. Complement activation during cardiopulmonary bypass in children. *Complement* 1988; 5: 46-54.
24. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 978-87.
25. Rafani B, Mee RB, Ratliff N. Evidence for rejection of homograft valves in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 111-7.
26. Chessa M, Butera G, Bonhoeffer P, et al. Relation of genotype 22q11 deletion to phenotype of pulmonary vessels in tetralogy of Fallot and pulmonary atresia-ventricular septal defect. *Heart* 1998; 79: 186-90.