

Pregledni rad

Kliničke karakteristike, prognoza i ishod operisanih od tetralogije Fallot

**Biljana Milinković¹,
Dejan Bokonjić²,
Bojan N. Joksimović²,
Verica Prodanović¹**

¹Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 12/04/2019
Prihvaćen – Accepted: 10/95/2019

Adresa autora:
Dr sc. med. Biljana Milinković
9. maja br. 4, 73 300 Foča
milinkovic.biljana@yahoo.com

Copyright: ©2019 Milinković B, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Napredak u dijagnostici i liječenju doveli su do značajnog poboljšanja sudbine djece rođene sa tetralogijom Fallot sa perioperativnim mortalitetom od 2-3% i tridesetogodišnjom stopom preživljavanja od 90%. Ipak, većina ovih pacijenata ima rezidualne postoperativne morfološke i hemodinamske poremećaje kao i poremećaje srčanog ritma, prvenstveno zbog volumena opterećenja desne komore uzrokovanog hroničnom pulmonalnom regurgitacijom. Unaprijeđene hirurške procedure smanjile su ranu smrtnost na manje od 3%, ali se godišnja stopa smrtnosti višestruko povećava 20-30 godina nakon inicijalne hirurške sanacije, uglavnom zbog neželjenih kardioloških događaja. U longitudinalnom praćenju pacijenata poslije operacije tetralogije Fallot veliki značaj ima rano otkrivanje morfoloških i hemodinamskih rezidualnih poremećaja kako kod asimptomskih tako i pacijenata sa simptomima radi pravovremenog opredjeljenja za nove terapijske mjere (npr. zamjena pulmonalne valvule), a sve u cilju poboljšanja toka i ishoda liječenja. Magnetna rezonanca srca je dijagnostička metoda koja pruža najprecizniju i najtačniju procjenu pojedinih parametara srčane disfunkcije i loših ishoda kao i definisanje prediktivne vrijednosti pojedinih parametara. Dosadašnja brojna istraživanja svjedoče da je povećanje rizika smrtnosti povezano sa progresivnom dilatacijom i disfunkcijom desne komore, a preko ventrikulo-ventrikularne interreakcije i disfunkcijom lijeve komore. Identifikacija parametara, koji mogu da predvide rizik za buduće neželjene kardijalne događaje kao što su ventrikularna tahikardija i srčana insuficijencija, može da pomogne prilagođavanju terapijskog pristupa, koji bi vodio unapređenju kvaliteta života i preživljavanja bolesnika.

Ključne riječi: Tetralogia Fallot, disfunkcija desne komore, magnetna rezonanca srca, prognoza

Uvod

Tetralogia Fallot (TOF) je najčešća cijanogena urođena srčana mana (USM) koja čini 6-7% svih urođenih mana srca. Patoanatomski supstrat TOF čine: veliki perimembranozni defekt međukomorske pregrade, dekstroponirana aorta koja jaše nad septumom za 10-50%, opstrukcija izlaznog trakta desne komore i hipertrofija desne komore. Težinu bolesti određuje stepen opstrukcije izlaznog trakta desne komore, koja je obično infundibulo-valvularna, mada se značajne stenoze mogu javiti i na nivou trunkusa plućne arterije i grana plućne arterije. Krajnji stepen opstrukcija izlaznog trakta desne komore je plućna atrezija, kada se plućna cirkulacija napaja preko ductus arteriosus persistens ili patoloških aorto-pulmonalnih kolaterala [1, 2].

Istorijski podaci

TOF je prvi opisao Niels Stenson 1671. godine, iako je precizan anatomske opis ilustrirao William Hunter iz "St Georges Hospital Medical School" u Londonu 1784. godine. Njegov opis velikog ventrikularnog ventrikuloseptalnog defekta, zajedno sa pulmonalnom stenozom, kao i posljedični poremećaj fiziologije, je opisao Etienne-Louis Fallot 1888. godine u svom opisu "L'anatomie pathologique de la maladie bleu", ali naziv tetralogija se pripisuje Maude Abbott-u 1924. godine [2]. U današnje vrijeme se TOF smatra porodicom bolesti koje karakteriše slična intrakardijalna anatomija, ali vrlo varijabilna u smislu anatomije plućne cirkulacije, povezanih abnormalnosti i ishoda.

Incidenca i prevalenca

Od dojenčadi rođenih sa urođenim manama srca oko 3% do 5% će imati TOF odnosno 0,28 na 1000 ili 1 u 3600 živorođenih. Nema razlika u incidenci između muške i ženske djece [3]. Ispitivanja genetske podloge TOF pokazuju da je mikrodelecija regiona q11 hromozoma 22 prisutna kod 25% pacijenata. Tetralogija je blisko povezana i često dijagnostikovana kod pacijenata sa Di George-ovim sindromom ili kardiofacijalnim sindromom, te spada u grupu konotrunkalnih anomalija. Mogući načini nasljeđivanja TOF su: multifaktorijski (2,5-3%), autozomno dominantni (50% gen NKX2.5), autozomno recesivni (25% gen Jagged 1) i model tri gena (2,5-3% geni FOG2) [3-5].

Anatomija, patofiziologija i hemodinamika tetralogije Fallot

Težinu bolesti TOF najvećim dijelom određuje stepen opstrukcije izlaznog trakta desne komore. Stenoza izlaznog trakta desne komore kod TOF može biti tako velika da je pritisak u desnoj komori isti ili veći nego u lijevoj komori, a u isto vrijeme se dio „jašuce aorte“ direktno puni iz desne komore, što dovodi do značajnog desno-lijevog šanta. Drugim riječima, krv iz desne komore se dijelom usmjerava u plućnu arteriju, a dijelom direktno u aortu, a stepen desno-lijevog šanta određuje stepen stenozne izlaznog trakta desne

komore. Kako je stenoza dijelom infundibularna tj. mišićna, a dijelom valvularna, težina desno-lijevog šanta može da se mijenja kod istog djeteta, posebno kada dolazi do konstrikcije infundibuluma desne komore [6, 7]. Pacijenti sa TOF preoperativno imaju oštećenu globalnu funkciju desne komore. S jedne strane, stenoza plućne arterije dovodi do povećanog pritiska u desnoj komori tako da se razvija kompenzaciono remodelovanje i hipertrofija desne komore. S druge strane, ventrikularni defekt septuma rezultira desno-lijevim šantom i hipoksijom miokarda. Hipertrofija desne komore i hipoksija doprinose smanjenju sistolne i dijastolne funkcije desne komore, a može doći i do fibroze miokarda [2, 6, 7].

Kliničke karakteristike

Kliničke karakteristike TOF su direktno povezane sa težinom anatomske defekata. Većina novorođenčadi sa TOF ima poteškoća sa hranjenjem i često nemaju odgovarajući prirast u tjelesnoj težini. Djeca sa plućnom atrezijom mogu postati cijanotična kada se ductus arteriosus zatvori. Neka djeca imaju dovoljno plućnog krvotoka i ne izgledaju cijanotično tzv "Bijeli Fallot" i oni ostaju asimptomatski [1, 2, 6, 7].

Bolest se dobro toleriše u neonatalnom i ranom odojačkom uzrastu, kada cijanoza može biti klinički neprimjetna ili blaga. Sa rastom djeteta se povećava stepen opstrukcije izlaznog trakta desne komore i cijanoza postaje sve izraženija. Kod teških opstrukcija izlaznog trakta desne komore se između šestog i devetog mjeseca života mogu javiti „krize cijanoze“. One se javljaju u stanjima simpatičke stimulacije, npr. uznemirenosti, bola

Tabela 1. Simptomatologija tetralogije Fallot

Centralna cijanoza
Maljičasti prsti
Smanjena tolerancija napora (dispneja)
Usporen rast i razvoj
Neurološke komplikacije (glavobolja, usporen psihomotorni razvoj, konvulzije)
Cerebrovaskularni akcidenti
Spontana intravaskularna tromboza
Apscesi mozga

poslije kupanja i produženog plača, a odlikuju se progresivnim pogoršanjem cijanoze, tahipnejom i metaboličkom acidozom, sa mogućim gubitkom svijesti i posturalnog tonusa. Ove situacije su životno ugrožavajuće i bez urgentne terapije se mogu fatalno završiti. Veća djeca sa nekorigovanom TOF, koja prohodaju, u toku igranja često čučnu i loše tolerišu napor [1, 2, 8].

Dijagnostika

U procjeni funkcije desne komore postoje brojne poteškoće uzrokovane nepravilnim geometrijskim oblikom, neposrednom retrosternalnom pozicijom, a postoji i dodatno deformisanje i postoperativno remodelovanje kod TOF. Ograničenja ehokardiografije (EHO), široko dostupne, relativno jeftine i bezbjedne dijagnostičke metode su poteškoće u vizuelizaciji određenih dijelova desnog srca i nemogućnost precizne kvantitativne procjene [8-10].

U brojnim studijama su rađena ispitivanja korelacije tradicionalnih ehokardiografskih parametara sistolne funkcije desne komore (amplituda longitudinalnog kretanja anulusa trikuspidne valvule-TAPSE, frakciono skraćanje desne komore i maksimalna brzina pokreta anulusa trikuspidne valvule) i parametara novih metoda kao što su longitudinalno naprezanje (longitudinal strain -LS) i parametri magnetne rezonance srca. Istraživanja su pokazala najveću korelaciju između longitudinalnog naprezanja slobodnog zida desne komore sa ejskcionom frakcijom desne komore na magnetnoj rezonanci srca. Globalna longitudinalna funkcija desne komore je oslabljena kod pacijenata sa TOF, posebno kod odraslih pacijenata. Globalno uzdužno naprezanje desne komore (engl. global longitudinal strain - GLS)

i brzina deformacije (engl. Global longitudinal strain rate - GLSRs) su signifikantno niži kod pacijenata sa TOF ali nema značajne razlike u ovim parametrima između djece i odraslih [9-13].

Kvantifikacija diferencijalnog toka krvi u svakom pojedinačnom segmentu pluća je korisna u procjeni hemodinamskog značaja stenoze plućne arterije ili plućnih vena. Ova mjerenja se izvode korišćenjem nuklearne scintigrafije. Kateterizacija srca se radi samo u slučaju kompleksnih formi TOF sa hipoplazijom pulmonalnog vaskularnog stabla ili kod sumnje na postojanje, za hirurgiju značajnih, pridruženih anomalija [9, 13].

Magnetna rezonanca srca se smatra referentnom dijagnostičkom metodom za kvantifikaciju veličine i funkcije desne komore i pulmonalne regurgitacije kod pacijenata sa operisanom TOF, jer omogućava sveobuhvatnu preciznu procjenu morfologije i fiziologije desnog i lijevog srca i doprinosi odluci optimalne vrste i vremena reintervencije. Magnetna rezonanca je skupa metoda i zahtjeva mnogo vremena, što ograničava široku kliničku primjenu [9].

Liječenje

Liječenje TOF je hirurško, i to po tipu palijativne i kompletne korekcije. Danas se kod većine djece TOF kompletno hirurški koriguje, optimalno između šestog i dvanaestog mjeseca života. Palijativna korekcija se radi veoma rano, i to kod djece sa teškom hipoplazijom plućne arterije [2]. Sastoji se od kreiranja aorto-pulmonalnog šanta (modifikovani Blalock Taussig šant), gdje se interponira vaskularni sintetički graft između a. subclaviae i grane plućne arterije, sa ciljem da se izazove rast plućne arterije i da se kasnije omogućiti kompletna korekcija mane [26, 29]. Blalock

Tabela 2. Dijagnostika tetralogije Fallot: karakteristični nalazi dobijeni pojedinim dijagnostičkim metodama

<p>Fizikalni nalaz: snažan ejskcionni sistolni šum na bazi srca lijevo, sa širokom propagacijom, uz oslabljen drugi ton na pulmonalnom ušću.</p> <p>Rendgenske karakteristike TOF: srčana silueta je u obliku klompe, naglašen pulmonalni zaliv, plućna vaskularna šara oskudna.</p> <p>EKG promjene: desna srčana osovina sa znacima hipertrofije desne komore.</p> <p>Laboratorijski nalazi: policitemija, hiperglobulija, povećan hematokrit</p>

i Taussig su opisali prvi sistemski arterijsko-pulmonalni šant 1945. godine. Prvu operaciju TOF na otvorenom srcu su objavili Lillehei i Varco 1954. godine [2, 15, 16].

Negativan uticaj starosti djeteta u vrijeme primarne kompletne operacije na kasniju smrtnost se može objasniti dužim trajanjem hipoksije i povećanog pritiska u desnoj komori, što povećava incidencu kasnijih aritmija. Kasna smrtnost i kardiovaskularni mortalitet je niži kod onih koji su operisani u mlađem uzrastu, naročito onih mlađih od tri godine. Zbog toga se predlaže da se operacije TOF izvode rano (tj. starost ≤ 3 godine) kako bi se izbjegli dugoročni efekti hipoksije i preopterećenja desne komore. Prisustvo patoloških aorto-pulmonalnih kolaterala je značajan prediktor rane i kasne srčane smrtnosti kod pacijenata sa TOF. Makro kolaterale ima 2,9% pacijenata sa jednostavnim oblikom TOF. Prisustvo patoloških aorto-pulmonalnih kolaterala često ukazuje na relativno male i kompleksne plućne arterije. Pored toga, dugotrajna izloženost ovih kolaterala visokom pritisku iz aorte može dovesti do remodelacije vaskularnog zida i do razvoja kasnije plućne hipertenzije. Uvođenje Ballock-Taussig-ovog šanta prije totalne reparacije i unifokalizacije patoloških aorto-pulmonalnih kolaterala na centralne grane plućne arterije može izazvati distorziju plućne arterije. Ovi faktori mogu pojačati pulmonalnu regurgitaciju koja uzrokuje prekomjerno opterećenje desne komore, a zatim pojavu kasnih aritmija i povećanu smrtnost [17, 18].

Anatomija, patofiziologija i hemodinamika nakon operacije tetralogije Fallot

Po definiciji, TOF uključuje stenozu izlaznog trakta desne komore, ali i pored unaprijeđenih hirurških tehnika (konduit, patch) pacijenti sa hirurški korigovanom TOF skoro uvijek imaju rezidualnu postoperativnu deformaciju izlaznog trakta desne komore (suženje ili dilataciju). Rezidualna ili rekurentna opstrukcija izlaznog trakta desne komore može se desiti u bilo kom periodu nakon operacije, ali je najčešća u prvih nekoliko godina nakon inicijalne reparacije [19, 20].

Većina djece podvrgnute kompletnoj reparaciji

ima nekomplikovan postoperativni oporavak, a za manjinu postoperativni period je komplikovan zbog poremećene dijastolne funkcije desne komore uprkos očuvanju biventrikularne sistolne funkcije. Ovakvi pacijenti zahtjevaju duže trajanje inotropne potpore, produženu ventilaciju, veće doze diuretika i duži boravak u jedinicama intenzivne njege [21].

Rezidualne postoperativne sekvele

Strukturne abnormalnosti nakon operacije TOF se mogu podijeliti u nekoliko grupa (Tabela 3) [9, 22].

Pulmonalna regurgitacija je najčešća rezidualna sekvela kod pacijenata sa operisanom TOF koja je povezana sa progresivnom dilatacijom i oštećenjem sistolne funkcije desne komore. Dilatacija i disfunkcija desnog srca negativno utiču na geometriju i funkciju lijevog srca zbog nepovoljne ventrikulo-ventrikularne interakcije [21]. Povećanje pritiska i volumena desne komore je povezano sa zaravnjenjem interventrikularnog septuma što rezultira u otežanom dijastolnom punjenju lijeve komore. Stoga je odnos volumena desne i lijeve komore, koji uključuje parametar neželjenih efekata pulmonalne regurgitacije na dilataciju desne komore i kompresiju lijeve komore, značajan prediktor težine pulmonalne regurgitacije i disfunkcije desnog i lijevog srca [22-24].

Mlađi pacijenti tolerišu dobro postoperativnu pulmonalnu regurgitaciju, ali u odraslom dobu hemodinamsko opterećenje hroničnom pulmonalnom regurgitacijom počinje da utiče na toleranciju napora i preživljavanje. Dugoročne studije ishoda pacijenata sa TOF bilježe promjenu krive preživljavanja u drugoj deceniji nakon hirurške korekcije [25, 26]. Pulmonalna regurgitacija je snažno povezana sa kasnim neželjenim događajima koji mogu da dovedu do iznenadne smrti. U početku, funkcija desne komore može biti kompenzovana povećanjem regurgitacionog volumena kod teške pulmonalne regurgitacije. Ovu kompenzaciju karakteriše povećanje end-dijastolnog volumena sa hipertrofijom desne komore, što dovodi do održavanja niskih pritisaka punjenja ove komore. Međutim, tokom vremena, nastavlja se hronično opterećenje volumenom i odnos mase prema volumenu se smanjuje, što dovodi

Tabela 3. Strukturne abnormalnosti nakon operacije tetralogije Fallot

1. **Sekundarne abnormalnosti** koje su posljedica hirurške intervencije: pulmonalna regurgitacija, ožiljak izlaznog trakta desne komore, ventrikuloseptalni defekt patch-a
2. **Rezidualne ili rekurentne lezije:** opstrukcija izlaznog trakta desne komore, stenoza grane plućne arterije, defekt interventrikularnog septuma, defekt interatrijalnog septuma
3. **Stečene lezije:** trikuspidalna regurgitacija, aneurizma izlaznog trakta desne komore, dilatacija korjena aorte, aortna regurgitacija, disfunkcija lijeve komore
4. **Povezane anomalije:** aortno-pulmonalne arterijske kolaterale

do povećanja pritiska punjenja i smanjenja funkcije miokarda [27-29].

Iako blaga do umjerena opstrukcija izlaznog trakta desne komore može biti dobro tolerisana u djetinjstvu i adolescenciji, incidenca oštećenja funkcionalnog statusa, srčanih poremećaja, aritmija i smrti se skoro utrostruče tokom treće postoperativne decenije [30, 31]. Dokazan je odnos između stepena i tipa remodelovanja desne komore i elektrofizioloških svojstava i utvrđen prag produženja QRS od 180 ms za pojavu simptomatske ventrikularne tahikardije i iznenadne smrti [32, 33].

Smanjenje odnosa masa-volumen desne komore, smanjena sistolna funkcija lijeve komore i atrijalna tahiaritmija povezani su sa rizikom od smrti ili ventrikularnom tahikardijom, dok volumen i ejskciona frakcija desne komore nisu povezani sa ovim rizicima [34-36]. Villafañe i sar. [17] ističu da su atrijalna i rientri tahikardija češće od ventrikularne tahikardije kod operisanih od TOF. Atrijalna tahikardija se registruje tokom evaluacije kod više od 30% pacijenata, a ventrikularne aritmije kod oko 10% pacijenata. Atrijalni flater ili fibrilacija i ventrikularna tahikardija se češće viđaju u trećoj i četvrtoj deceniji života [37-40].

Od ostalih rezidualnih poremećaja nakon operacije TOF opisani su trikuspidna regurgitacija, disfunkcija lijeve komore, dilatacija aortnog korjena i ascendentne aorte, aortna regurgitacija, rezidualni atrijalni i ventrikularni septalni defekt, aneurizma izlaznog trakta desne komore, stenoza grana pulmonalne arterije [43]. Prema podacima iz literature, prevalencija dilatacije aorte varira u širokom rasponu između 15% i 87%. Prediktori veće dimenzije dilatacije aortnog korjena i ascendentne aorte u TOF su: muški pol, plućna atrezija i prethodni operativni tretmani, što zahtjeva različitu strategiju praćenja i nadzora

kod muških pacijenata sa TOF s obzirom na veći rizik za ozbiljne komplikacije [84].

Kao faktori rizika za kardiovaskularnu smrtnost pacijenata operisanih od TOF identifikovani su povećana starost pri operaciji, prethodna operacija šanta i prisustvo patoloških aorto-pulmonalnih kolateralala [42-44]. Palijativne procedure odlažu kompletnu operaciju ali ne povećavaju stopu reintervencija. Vrijeme kompletne reparacije TOF nije povezano sa kliničkim ishodom ni sa stopom reoperacija [44].

Zamjena plućne valvule

Indikacije za zamjenu plućne valvule kod pacijenata sa operisanom TOF razlikuju se kod bolesnika bez simptoma i onih sa simptomima.

A. *Asimptomski pacijenti* sa dva ili više sljedećih kriterijuma kao indikacije za zamjenu plućne valvule:

1. Enddijastolni pritisak desne komore >150 mL/m² ili Z-skore > 4
2. Odnos enddijastolnih volumena desne i lijeve komore >2
3. Endsistolni volumen desne komore > 80 mL/m²
4. Ejekciona frakcija desne komore $< 47\%$
5. Ejekciona frakcija lijeve komore $< 55\%$
6. Velika aneurizma izlaznog trakta desne komore
7. QRS trajanje >140 ms
8. Tahiaritmija povezana sa volumen opterećenjem desnog srca

Pored ovih i druge hemodinamski značajne abnormalnosti su indikacija za zamjenu plućne valvule kod bolesnika bez simptoma:

1. Opstrukcija izlaznog trakta desne komore sa sistolnim pritiskom u desnoj komori \geq

- 2/3 sistemskog
2. Teška stenoza grana pulmonalne arterije (< 30% protoka afektiranog pluća) koja nije pogodna za transkatetersku balon dilataciju
 3. Najmanje umjerena trikuspidalna regurgitacija; lijevo desni šant od rezidualnog atrijalnog ili ventrikularnog septalnog defekta sa odnosom pulmonalno sistemskog protoka $\geq 1,5$
 4. Teška aortna regurgitacija
 5. Teška aortna dilatacija (dijametar ≥ 5 cm)

B. Simptomski pacijenti. Indikacije za zamjenu plućne valvule: 1. Intolerancija napora koja se ne može objasniti ekstrakardijalnim uzrocima (npr bolesti pluća, muskuloskeletne anomalije, genetske anomalije, gojaznost); 2. Simptomi i znaci srčane insuficijencije (u blagom naporu ili u toku odmora koje se ne mogu objasniti ekstrakardijalnim uzrocima, periferni edem); 3. Sinkopa koja se može pripisati aritmiji.

Neke studije objavljuju da su pacijenti sa najvećim vrijednostima preoperativno indeksiranog enddijastolnog pritiska desne komore nakon zamjene plućne valvule imali najveći pad postoperativnog volumena desne komore, ali su isti pacijenti imali najniže poboljšanje postoperativne NYHA funkcionalne klase odnosno kliničkog stanja što je dokazano metodom meta regresije. Istovremeno sistolna funkcija lijeve komore, izražena kao ejectiona frakcija se ne mijenja značajnije ni poslije zamjene plućne valvule [45, 46].

U najvećoj meta-analizi izvedenoj do danas koja je analizirala pacijente sa korigovanom TOF koji su razvili plućnu insuficijenciju nakon zamjene plućne valvule pokazano je: 1) nesumnjivo smanjenje frakcije pulmonalne regurgitacije; 2) poboljšanje indeksiranih volumena desne komore ali ne i poboljšanje ejectione frakcije; 3) poboljšanje sistolne funkcije lijeve komore mjerenom ejectionom frakcijom, uprkos porastu indeksiranog enddijastolnog volumena lijeve komore i nepromijenjenog indeksiranog enddijastolnog volumena lijeve komore; 4) smanjenje trajanja QRS-a; 5) poboljšanje simptoma; 6) stvarno poboljšanje sistolne funkcije desne komore; 7) najbolje odgovore u smislu geometrije desne komore u postoperativnom periodu kod pacijenta sa većim

preoperativnim indeksiranim enddijastolnim volumenom desne komore, ali uprkos poboljšanju geometrije desne komore bez značajnijeg poboljšanja kliničkog stanja i smanjenja simptoma; 8) najbolje odgovore u smislu geometrije desne komore u postoperativnom periodu kod osoba sa većim preoperativnim indeksiranim enddijastolnim volumenom desne komore; 9) da su bolesnici sa većim smanjenjem frakcije pulmonalne regurgitacije imali najbolji odgovor u smislu geometrije desne komore u postoperativnom periodu; 10) pacijenti sa većim brojem dodatnih procedura imali su najbolje odgovore u smislu geometrije desne komore u postoperativnom periodu [47,48].

Hirurška zamjena plućne valvule udružena je sa značajnim smanjenjem volumena desne komore i povećanjem sistolne funkcije desne i lijeve komore, skraćanjem trajanja QRS, poboljšanjem simptoma i funkcionalne klase NYHA [48]. Vrijeme zamjene plućne valvule je predmet debata zbog neusaglašenih stavova vezanih za kriterijume gdje većina istraživača koristi end-dijastolni volumen desne komore indeksiran na površinu tijela, dok drugi koriste odnos end-dijastolnog volumena desne i lijeve komore [49].

Zaključak

Napredak u pedijatrijskoj kardiologiji i kardiologiji i revolucionarne promjene u praćenju i liječenju pacijenata omogućio je većini pacijenata sa TOF da prežive do odraslog doba. Međutim, unaprijeđene hirurške procedure ipak ne omogućavaju savršenu restauraciju normalnih anatomskih i funkcionalnih odnosa, tako da je za većinu pacijenata potrebno doživotno praćenje i mnogi zahtijevaju kasnije intervencije zbog rezidualnih strukturnih i hemodinamskih abnormalnosti.

Najčešća postoperativna komplikacija kod pacijenata nakon operacije TOF je pulmonalna regurgitacija koja je povezana sa progresivnom dilatacijom desne komore koja dovodi do poremećaja njenje sistolne funkcije, a preko ventrikulo-ventrikularne interreakcije utiče i na globalnu funkciju lijeve komore. Dilatacija desne komore odgovorna je za aritmije, intoleranciju fizičkog napora, srčanu insuficijenciju i smrt.

Međutim, u kliničkoj praksi pojavljuju se i

pacijenti sa umjerenom pulmonalnom regurgitacijom i disfunkcijom desne komore koja može biti uzrokovana oštećenjem miokarda tokom operacije, trikuspidalnom insuficijencijom, prisustvom šantova i brojnim drugim uzrocima. Sa druge strane, tokom postoperativne evaluacije se nađu pacijenti koji imaju veliku pulmonalnu regurgitaciju, a normalnu veličinu i funkciju desne komore i ne zahtijevaju reintervenciju. Adaptivni odgovor desne komore na volumen opterećenja koji je posljedica pulmonalne regurgitacije ne zavisi samo od stepena i dužine trajanja pulmonalne regurgitacije nego i od karakteristika desne komore i plućnih arterija. Volumen opterećenje desne komore uzrokuje povećanje enddiastolnog volumena desne komore, ali vremenom i povećanje endsistolnog volumena desne komore, što vodi progresivnom pogoršanju funkcije miokarda. U odraslom dobu loša adaptacija hipertrofisane i nekomplijantne desne komore na prekomjerno volumen opterećenje signifikantne pulmonalne

regurgitacije dovodi do progresivne disfunkcije i oštećenja desnog srca.

Hirurško popravljavanje TOF kod starije djece povezano je sa više operativnih komplikacija kao što su krvarenje, disfunkcija desne komore, sindrom niskog kardijalnog autputa, aritmije pa čak i smrtnost. Prednosti ranog popravka uključuju sprečavanje oštećenja organa hipoksijom, očuvanje miokarda, prevencije hipertrofije desne komore, fibroze, a u nekim slučajevima i poboljšanje razvoja plućnih arterija i pluća.

Kod odraslih pacijenata operisanih od TOF nakon zamjene plućne valvule dolazi do brzog poboljšanja sistolne funkcije dok je za poboljšanje diastolne funkcije potrebno duže vremena.

Kod pacijenata operisanih od TOF česti su poremećaji ritma: blok desne grane sa produženjem QRS kompleksa su prisutni kod većine pacijenata, a atrijski flater ili fibrilacija i ventrikularna tahikardija se pojavljuju tek u trećoj ili četvrtoj deceniji života.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo bilo ko od autora.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Ethical approval. This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Literatura

1. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet* 2009;374:1462-71.
2. Shinebourne EA, Anderson RH. Fallot's tetralogy. In: Paediatric cardiology. Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M, eds. 2nd edn. Toronto: Churchill Livingstone; 2002.
3. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11. 2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112(1):101-7.
4. Gioli-Pereira L, Pereira AC, Bergara D, Mesquita S, Lopes AA, Krieger JE. Frequency of 22q11. 2 microdeletion in sporadic non-syndromic tetralogy of Fallot cases. *Int J Cardiol* 2008;126(3):374-8.
5. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;138(4):307-13.
6. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1068-74.
7. Norgard G, Gatzoulis MA, Moraes F, Lincoln C, Shore DF, Shinebourne EA, et al. Relationship between type of outflow tract repair and postoperative right ventricular diastolic physiology in tetralogy of Fallot: implications for long-term outcome. *Circulation* 1996;94(12):3276-80.
8. Chowdhury UK, Sathia S, Ray R, Singh R, Pradeep KK, Venugopal P. Histopathology of the right ventricular outflow tract and its relationship to clinical outcomes and arrhythmias in patients with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(2):270-7.
9. Valente AM, Cook S, Festa P, Ko HH, Krishnamurthy R, Taylor AM, Warnes CA, Kreutzer J, Geva T. Multimodality imaging guidelines for patients

- with repaired tetralogy of fallot: a report from the American Society of Echocardiography: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society for Pediatric Radiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(2):111-41.
10. Moon TJ, Choueiter N, Geva T, Valente AM, Gauvreau K, Harrild DM. Relation of biventricular strain and dyssynchrony in repaired tetralogy of fallot measured by cardiac magnetic resonance to death and sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2015;115(5):676-80.
 11. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13(9).
 12. Geva T. MRI Is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7(1):190-7.
 13. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lissi M, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):47-52.
 14. Kempny A, Fernández-Jiménez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, et al. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of fallot and healthy control. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:32.
 15. Karl TR, Sano S, Pornviliwan S, Mee RB. Tetralogy of Fallot: favorable outcome of nonneonatal transatrial, transpulmonary repair. *Ann Thorac Surg* 1992;54(5):903-7.
 16. Kirklin JW, Blackstone EH, Pacifico AD, Kirklin JK, Barger JL. Risk factors for early and late failure after repair of tetralogy of Fallot, and their neutralization. *Thorac Cardiovasc Surg* 1984;32(4):208-14.
 17. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins KJ, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM, et al. Hot topics in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2155-66.
 18. Kirklin JW, Blackstone EH, Pacifico AD, Kirklin JK, Barger JL. Risk factors for early and late failure after repair of tetralogy of Fallot, and their neutralization. *Thorac Cardiovasc Surg* 1984;32(4):208-14.
 19. Chen S, Keegan J, Dowsey AW, Ismail T, Wage R, Li W, et al. Cardiovascular magnetic resonance tagging of the right ventricular free wall for the assessment of long axis myocardial function in congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:80.
 20. Geva T. Cardiac magnetic resonance is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7(1):190-7.
 21. Alghamdi MH, Mertens L, Lee W, Yoo SJ, Grosse-Wortmann L. Longitudinal right ventricular function is a better predictor of right ventricular contribution to exercise performance than global or outflow tract ejection fraction in tetralogy of Fallot: A combined echocardiography and magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(3):235-9.
 22. Winter MM, Bernink FJ, Groenink M, Bouma BJ, van Dijk AP, Helbing WA, et al. Evaluating the systemic right ventricle by CMR: the importance of consistent and reproducible delineation of the cavity. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10(1):40.
 23. Spiewak M, Małek LA, Petryka J, Mazurkiewicz L, Werys K, Biernacka EK, et al. Repaired tetralogy of Fallot: Ratio of right ventricular volume to left ventricular volume as a marker of right ventricular dilatation. *Radiology* 2012;265(1):78-86.
 24. Yao Q, Hu X, Shen Q, Qiao Z, Pa M, Qian B, et al. Differential effect of the ratio of right ventricular volume to left ventricular volume in children with repaired tetralogy of Fallot. *Cardiology* 2016;133:135-40.
 25. Kato A, Drolet C, Yoo S, Redington AN, Grosse-Wortmann A, Grosse-Wortmann L. Vicious circle between progressive right ventricular dilatation and pulmonary regurgitation in patients after tetralogy of Fallot repair? Right heart enlargement promotes flow reversal in the left pulmonary artery. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:34.
 26. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356(9234):975-81.
 27. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, Babu-Narayan SV, Evans SP, Gatzoulis M, et al. Rationale and design of an International Multicenter Registry of patients with repaired tetralogy of Fallot to define risk factors for late adverse outcomes: the INDICATOR cohort. *Pediatr Cardiol* 2013;34(1):95-104.
 28. Frigiola A, Tsang V, Bull C, Coats L, Khambadkone S, Derrick G, et al. Biventricular response after pulmonary valve replacement for right ventricular outflow tract dysfunction: is age a predictor of outcome?. *Circulation* 2008;118(14 suppl 1):S182-90.
 29. Muzzarelli S, Ordovas KG, Cannavale G, Meadows AK, Higgins CB. Tetralogy of Fallot: impact of the excursion of the interventricular septum on left ventricular systolic function and fibrosis after surgical repair. *Radiology* 2011;259(2):375-83.

30. Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, Rao VK, Coles JG, Freedom RM, et al. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot?. *Circulation* 2000;102 (suppl 3):Iii-123.
31. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes Jr JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: Shunt lesions. *Circulation* 2008;117(8):1090-9.
32. Cullen S, Shore D, Redington A. Characterization of right ventricular diastolic performance after complete repair of tetralogy of Fallot: restrictive physiology predicts slow postoperative recovery. *Circulation* 1995;91(6):1782-9.
33. Cavalcanti PE, Sá MP, Santos CA, Esmeraldo IM, de Escobar RR, de Menezes AM, et al. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2227-43.
34. Kuehne T, Saeed M, Gleason K, Turner D, Teitel D, Higgins CB, Moore P. Effects of pulmonary insufficiency on biventricular function in the developing heart of growing swine. *Circulation* 2003;108(16):2007-13.
35. Van Straten A, Vliegen HW, Hazekamp MG, Bax JJ, Schoof PH, Ottenkamp J, et al. Right ventricular function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Radiology* 2004;233(3):824-9.
36. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JC, et al. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(11):2044-52.
37. Frigiola A, Tsang V, Nordmeyer J, Lurz P, van Doorn C, Taylor AM, et al. Current approaches to pulmonary regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(3):576-81.
38. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol* 2005;95(6):779-82.
39. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Radiology* 2003;226(1):24-8
40. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117(13):1717-31.
41. Bankier AA, Levine D, Halpern EF, Kressel HY. Consensus interpretation in imaging research: is there a better way? *Radiology* 2010;257(1):14-7.
42. Graham TP. Ventricular performance in adults after operation for congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;50(3):612-20.
43. Diller GP, Kempny A, Liodakis E, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Uebing A, et al. Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2012;125:2440-6.
44. Menon SC, Kaza AK, Puchalski MD. Effect of ventricular size and function on exercise performance and the electrocardiogram in repaired tetralogy of Fallot with pure pulmonary regurgitation. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;5(2):151
45. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol* 2005;95(6):779-82.
46. Garson A, McNamara DG. Sudden death in a paediatric cardiology population: relationship to prior arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988;5:134B-37B
47. Prakash A, Powell AJ, Geva T. Multimodality non-invasive imaging for assessment of congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(1):112-25.
48. Cavalcanti PEF, Oliveira Sá MPB, Santos CA, Esmeraldo IM, de Escobar RR, de Menezes AM, et al. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients ,from 48 studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(23):2227-43.
49. Geva T, Gauvreau K, Powell AJ, Cecchin F, Rhodes J, Geva J, et al. Randomized trial of pulmonary valve replacement with and without right ventricular remodeling surgery. *Circulation* 2010;122(11 suppl 1):S201-8.
50. Milinković B. Parametri magnetne rezonance srca koji najbolje determinišu stepen remodelovanja i disfunkcije desnog srca kod bolesnika operisanih od Tetralogiae Fallot. Doktorska disertacija. Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, 2018.

Clinical characteristics, prognosis and outcome of patients with repaired tetralogy of Fallot

Biljana Milinković¹, Dejan Bokonjić², Bojan N. Joksimović², Verica Prodanović¹

¹University Hospital Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Progress in diagnosis and treatment has led to a significant improvement in the fate of children born with tetralogy of Fallot, with the perioperative mortality of 2-3% and a 30-year survival rate of 90%. However, the majority of these patients have residual postoperative morphological and hemodynamic disorders, as well as heart rhythm disorders, primarily due to the volume loading of the right ventricle caused by chronic pulmonary regurgitation. Improved surgical techniques have reduced early mortality to less than 3%, but the annual mortality rate has increased 20-30 years after initial surgical remediation, mainly due to unwanted cardiac events. In longitudinal monitoring of patients after repair of tetralogy of Fallot, early detection of morphological and hemodynamic residual disorders both in asymptomatic and symptomatic patients is of great importance. The purpose of this is a timely identification of new therapeutic measures (e.g. pulmonary valve replacement) in order to improve the course and outcome of treatment. Cardiovascular magnetic resonance imaging is a diagnostic method that provides the most precise and accurate estimation of individual parameters of cardiac dysfunction and poor outcomes. Furthermore, it plays a significant role in defining the predictive ability of individual parameters. Previous research has shown that the increase in mortality risk coincides with progressive dilation and right ventricular dysfunction, by means of ventriculo-ventricular interaction and left ventricular dysfunction. Identification of parameters that can predict the high-risk patients for future unwanted cardiac events such as ventricular tachycardia and cardiac insufficiency can assist the customization of a therapeutic approach leading to improvement in quality of life and patient's survival rate.

Keywords: tetralogy of Fallot, right ventricular dysfunction, cardiovascular magnetic resonance imaging, prognosis