



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED

DIRETTORE: Prof. Roberto Vettor

U.O.C. CLINICA MEDICA V

DIRETTORE: Prof. Paolo Angeli

TESI DI LAUREA

**LA VALUTAZIONE NON-INVASIVA DEL DANNO  
EPATICO ASSOCIATO ALLA CARDIOPATIA  
CONGENITA TRATTATA CON CIRCUITO DI  
FONTAN (FONTAN-ASSOCIATED LIVER DISEASE)**

Relatore:

**Prof. Liliana Chemello**

Correlatore:

**Dr.ssa Luisa Cavalletto**

Laureando:

**Samuele Gava**

Anno accademico 2021/2022



# Indice

<b>RIASSUNTO</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>1 INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
1.1 Cardiopatie congenite e stadi del Fontan . . . . .	5
1.2 Fontan failure e complicanze . . . . .	14
1.3 Fontan-Associated Liver Disease . . . . .	17
1.3.1 Istologia: la cirrosi inversa . . . . .	18
1.3.2 L'evoluzione del paziente con Fontan . . . . .	21
1.3.3 La diagnosi e stadiazione del FALD . . . . .	22
1.4 Terapia impiegata . . . . .	30
<b>2 OBIETTIVI DELLO STUDIO</b>	<b>35</b>
<b>3 MATERIALI E METODI</b>	<b>37</b>
3.1 Disegno dello studio . . . . .	37
3.2 Raccolta dati anamnestici ed EO . . . . .	38
3.3 Analisi statistica . . . . .	41
<b>4 RISULTATI</b>	<b>43</b>
4.1 Aspetti generali della popolazione . . . . .	43
4.2 Descrizione della casistica in relazione al tempo in- tercorso dal Fontan . . . . .	45
4.3 Descrizione delle complicanze (failing Fontan/FALD) nella popolazione in studio . . . . .	49
4.4 Score diagnostici . . . . .	50
4.5 Analisi della sopravvivenza e del rischio di complicanze	53
<b>5 DISCUSSIONE</b>	<b>57</b>
<b>6 CONCLUSIONI</b>	<b>63</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>64</b>



# RIASSUNTO

## Contesto

I difetti cardiaci univentricolari complessi vengono trattati con l'intervento di Fontan che consiste nella deviazione del ritorno venoso sistemico verso le arterie polmonari. Al giorno d'oggi, sono molti i pazienti che raggiungono l'età adulta con una buona qualità di vita. Purtroppo in questa coorte si presentano una serie di complicazioni, o cosiddetta failing Fontan (FF), che incide sfavorevolmente sulla spettanza di vita, soprattutto per l'insorgenza di una malattia epatica congestizia e poi fibrosante o Fontan-Associated Liver Disease (FALD). Negli ultimi decenni, quindi, la diagnostica specifica ha assunto notevole importanza per identificare e stadiare precocemente l'epatopatia associata, al fine di ottimizzare la gestione del paziente sia dal punto di vista clinico che chirurgico.

## Scopo dello Studio

a) caratterizzare i pazienti con FF, compresi quelli con FALD, in relazione alla durata del Fontan; b) identificare i cut-off predittivi per la stadiazione della fibrosi epatica, (FORNS, LSPS, SSPS) con la misurazione della rigidità del fegato (LS) e della milza (SS); e gli score prognostici per identificare l'ipertensione portale e il rischio di complicanze epatiche maggiori (VAST, MELD XI) c) definire un profilo di rischio (Padua Risk Score) per l'insorgenza di complicanze legate alla cirrosi epatica individualizzato al singolo paziente.

## Materiali e Metodi

120 pazienti ambulatoriali (68 maschi/52 femmine), età media  $24,8 \pm 11,6$  anni, nati con ventricolo singolo corretto con circuito di Fontan, sono stati reclutati prospetticamente dal 2019 al 2022. Ciascun paziente è stato sottoposto ad anamnesi completa, esame obiettivo e profilo specifico degli esami ematochimici e una valutazione strumentale con: ECG, ecocardiografia, stress test cardiopolmonare ed ecografia addominale con Doppler o TC/MRI, misurazione della rigidità sia del fegato che della milza con elastografia transitoria (Fibroscan, Echosens, Paris).

## Risultati

Sulla base del tempo trascorso dall'intervento di Fontan sono stati formati 3 gruppi di 40 pazienti ciascuno, (Gruppo A: <15 anni; Gruppo B: 15-25 anni;

Gruppo C: >25 anni), per confrontare i dati clinici, biochimici e le caratteristiche di imaging. Le curve ROC sono state costruite per la standardizzazione dei punteggi e l'applicazione di cut-off con migliore accuratezza diagnostica per il FALD. Infine, sono stati confrontati due gruppi estrapolati dalla popolazione in studio sulla base di criteri indicativi di malattia epatica avanzata e/o con ipertensione portale, attraverso criteri selettivi come il VAST ( $\geq 2$ ), la dimensione della vena porta ( $>12$  mm) e la velocità del flusso portale ( $<12$  cm/s) e proponendo anche il nuovo Padova Risk Score per la predizione delle complicanze correlate al failing Fontan / FALD. Sono stati identificati 66 pazienti (55%) con un profilo di rischio basso-moderato (hazard ratio 0,30) e 54 pazienti (45%) con un profilo di rischio elevato (hazard ratio 3,29). Il peggioramento della funzionalità epatica, renale e cardiaca è diventato evidente con il passare del tempo dall'intervento chirurgico, in particolare con l'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier, la necessità di avviare il monitoraggio epatico è emersa già dopo la prima decade nella coorte di pazienti con cuore univentricolare e circuito di Fontan. In particolare, nel triennio in esame si sono registrati 9 decessi e un solo trapianto con esito favorevole (8,3%).

## **Conclusioni**

la standardizzazione ed applicazione di un algoritmo per la sorveglianza delle malattie epatiche nei pazienti con Fontan basata sulle misurazioni di LS (cut-off  $> 20,2$  kPa; sens. 84,5%; spec.79,0%;  $p<0,001$ ) ed SSPS (cut-off $>2,28$ ; sens. 91,2%; spec. 91,1%;  $p<0,001$ ) hanno mostrato la maggior accuratezza diagnostica per il FALD. Questi strumenti potranno agevolare la gestione clinica e chirurgica del paziente con FALD, per stabilire adeguati percorsi per il trattamento e la valutazione del paziente che necessiterà di trapianto di cuore o combinato di cuore-fegato.

# ABSTRACT

## Background

The univentricular heart defect is treated with the Fontan operation, that consist in the diversion of the systemic venous return to the pulmonary arteries. Nowadays, there are many patients who reach adulthood with a good quality of life. Unfortunately, in this cohort there is a series of complications the so-called failing Fontan, which negatively affects the life expectancy, especially due to the onset of a congestive and then fibrosing liver disease or Fontan-Associated Liver Disease (FALD). In recent decades, therefore, specific diagnostics has assumed significant importance to identify and stage FALD early, in order to optimize patient management both from a clinical and surgical point of view.

## Objective of the study

a) to characterize patients with failing Fontan, including those with FALD, in relation to the duration of the Fontan; b) to identify liver fibrosis scores, (FORNS, VAST, MELD-XI) and those composite by measurement of Liver (LS) and Spleen (SS) stiffness (LSPS and the new proposed SSPS) for prognosis of portal hypertension, and c) to define the risk profile (new “Padua Risk Score”) for profiling the risk of major liver complications tailored to the individual patient.

## Patients and Methods

120 outpatients (68 males/52 females), mean age of  $24,8 \pm 11,6$  years born with single ventricle corrected by Fontan circuit-have been recruited prospectively from 2019 to 2022 ( $18,5 \pm 13,1$ ). Each patient underwent a complete anamnesis, physical examination and specific profile of hematochemical tests and an instrumental evaluation with: ECG, echocardiography, cardiopulmonary stress tests and abdominal ultrasound with Doppler or CT/MRI, measurement of both liver and spleen stiffness with transient elastography (Fibroscan, Echosens, Paris).

## Results

Based on the time elapsed since Fontan’s surgery (Group A: <15 years; Group B: 15-25 years; Group C: >25 years), 3 groups were formed (each of 40 cases), to compare the clinical, biochemical and imaging features. ROC curves were built for standardization of scores and cut-off with better diagnostic accuracy

for FALD. Finally two groups were identified in the population based on criteria selective for advanced liver disease with portal hypertension: ie. VAST score ( $\geq 2$ ) or portal vein size ( $>12\text{mm}$ ) and portal flow ( $<12\text{cm/s}$ ) and through the Padua Risk Score, developed during the study, 66 patients (55%) were identified with a low-moderate risk profile (hazard ratio 0,30); while 54 patients (45%) with a high risk profile (hazard ratio 3,29). The worsening of hepatic, renal and cardiac function became evident with elapsed time from Fontan surgery, in particular with the Kaplan-Meier survival analysis, the need to start liver monitoring emerged already after the first decade. In particular, in the three-year period under study there were 9 deaths and only one transplant with a favourable outcome.

## **Conclusions**

An algorithm for liver disease surveillance in Fontan patients is necessary: liver stiffness (cut-off  $> 20.2\text{ kPa}$ ; sens. 84.5%; spec.79.0%;  $p<0,001$ ), and the SSPS (cut-off $>2,28$ ; sens. 91.2%; spec. 91.1%;  $p<0.001$ ) proved to be the most accurate score to diagnosed FALD and may be the first standardized guideline bringing together professional organization from cardiology and hepatology would to simplify the management of FALD, to establish clear pathways for transplant assessment and organ listing.



# INTRODUZIONE

## 1.1 Cardiopatie congenite e stadi del Fontan

### Le cardiopatie congenite

Le cardiopatie congenite costituiscono la causa più frequente di malformazioni congenite, con una prevalenza pari all'1%, distribuita equamente a livello mondiale [1, 2], che raggiunge il 10% quando i casi di aborto vengono considerati come popolazione di riferimento [3]. Le malformazioni cardiache complesse sono spesso letali, se non trattate farmacologicamente e chirurgicamente, ma le tecniche diagnostiche e di terapia applicate negli ultimi decenni hanno aumentato in maniera esponenziale la percentuale di sopravvivenza di questi pazienti. Questo miglioramento nella gestione clinica si riflette nell'età media della popolazione affetta da cardiopatia congenita, che è passata da 14 anni nel periodo 1985-2000 a 25 anni nel 2010. Allo stesso modo, se si considera la percentuale rappresentata tra bambini ed adulti con cardiopatia congenita, nella coorte 2000-2010, questa risulta dell'11 e 57%, rispettivamente [4], deducendo un maggiore controllo della malformazione nei feti e la migliore aspettanza di vita nei nuovi nati. Nella maggioranza dei casi l'eziologia non è nota, con una probabile associazione di multipli fattori, e riconoscendosi solo in circa il 10% dei casi la causa genetica, che si associa a cardiopatia, spesso anche con un complesso quadro di alterazioni cariotipiche sistemiche. Un esempio è la trisomia 21, condizione che si associa in circa la metà dei casi (45%) a cardiopatie congenite. Il rischio maggiore di sviluppo di alterazioni a livello cardiocircolatorio si ha nel periodo di formazione del cuore, ovvero il primo trimestre di gravidanza. Un'esposizione ad agenti teratogeni, quali agenti virali, farmaci (talidomide, litio, anti-convulsivanti) o radiazioni in tale periodo comporta infatti un documentato rischio di cardiopatie congenite [5].

### La diagnosi di cardiopatia

I neonati con cardiopatia congenita si presentano solitamente con scompenso cardiaco e cianosi presenti dal momento della nascita. Nel caso di ipoafflusso polmonare, dovuto per esempio a stenosi della polmonare, la cianosi sarà moderata-severa, con quadro clinico grave, già nelle prime ore post-partum. Nel caso di iperafflusso polmonare, per esempio da stenosi aortica, la severità

della cianosi sarà minore. I segni e sintomi generici sono comunque la: tachicardia, sudorazione, fatica cronica, stanchezza, mancanza di respiro, dolore toracico, scarsa crescita, clubbing ungueale. All'esame obiettivo, sulla base del difetto anatomico presente, si evidenzia la presenza di soffi sistolo-diastolici di moderata-severa entità. Dal punto di vista strumentale un'ecocardiografia permette una visualizzazione rapida del difetto, alla quale farà seguito l'utilizzo di sofisticate tecniche d'imaging come la risonanza magnetica nucleare (RMN), che fornisce un quadro dettagliato sia dei difetti che dei volumi telesistolici e telediastolici del cuore e della sua cinetica utili in vista del primo intervento correttivo [6].

### La circolazione di Fontan

Nel 1971 il Dr. Francis Fontan ideò e praticò per la prima volta un tipo di operazione chirurgica inizialmente specifica per la correzione dei nati con atresia della tricuspide. Dopo oltre 50 anni di sviluppo, oggi l'intervento di Fontan ha trovato impiego in tutte le condizioni patologiche in cui il cuore anatomico è funzionalmente univentricolare. Tale intervento è per sua natura palliativo, in quanto non restituisce un cuore biventricolare, ma garantisce efficacemente la ricostruzione di due circuiti separati tra circolazione polmonare e sistemica, questo ha comportato l'aumento significativo della sopravvivenza nei soggetti con atresia di una valvola atrio-ventricolare, o con ipoplasia di un ventricolo e quindi con camera ventricolare unica [figure 1.1, 1.2, 1.3].

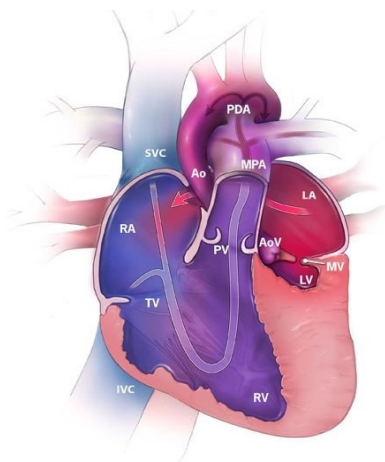


Figura 1.1: *Sindrome del cuore sinistro ipoplasico. Entrambe le circolazioni, sistemica e polmonare, sono a carico del ventricolo destro. Immagine tratta da "Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities".*

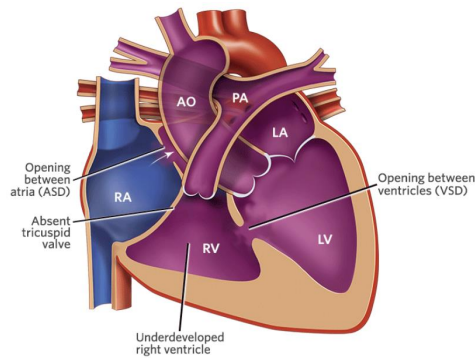


Figura 1.2: *Atresia della valvola tricuspide. L'assenza di comunicazione tra atrio e ventricolo destro è la caratteristica che contraddistingue questa patologia. Spesso la presenza di un difetto interventricolare è associata al quadro patologico principale di atresia. Immagine tratta da "The Children Hospital of Philadelphia".*

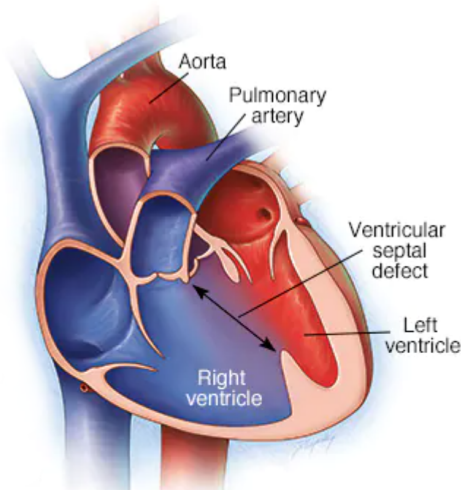


Figura 1.3: *Cuore univentricolare. Nella figura è rappresentata una condizione di ventricolo destro a doppia uscita (DORV), in cui un unico ventricolo sostiene entrambe le circolazioni. Immagine tratta da "Mayo Clinic".*

L'intervento garantisce, in breve, la correzione attraverso un riempimento passivo e quindi non pulsato del circolo polmonare ed il mantenimento di una circolazione sistemica, che resta a carico del singolo ventricolo presente, generalmente in 2/3 dei casi di tipo sinistro. Conseguentemente a questa condizione, si instaura nel tempo un aumento della pressione venosa sistemica con diminuzione del precarico ed una disfunzione diastolica con aumento della stiffness del ventricolo funzionale, condizioni che determinano la diminuzione dell'output cardiaco [7] ed una serie di complicanze tardive sistemiche, poiché sono coinvolti anche i polmoni, il fegato, i reni e l'intestino.

Se da un lato la procedura di Fontan ha avuto un'ampia diffusione, per via dell'ottimo successo nel breve periodo, d'altro canto sono invece emerse sempre

più frequentemente una serie di alterazioni patologiche, che rientrano nel quadro sindromico denominato failing Fontan, e questo ha portato alla modifica nei decenni delle tecniche chirurgiche adottate.

In principio, l'intervento consisteva nell'unione della camera atriale destra al circolo polmonare [figura 1.4], in quanto la contrattilità cardiaca era ritenuta fondamentale per il mantenimento di una sufficiente pressione a livello polmonare. Nei decenni è stata però individuata una problematica paradossale: nel circuito di Fontan classico si crea infatti una dilatazione della camera atriale, con diminuzione della capacità contrattile, diminuzione della perfusione polmonare e aumento del rischio di aritmia e trombogenesi.

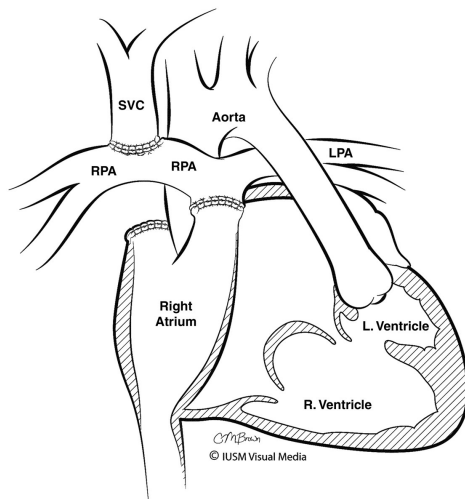


Figura 1.4: *Circuito di Fontan originale. La vena cava superiore viene anastomizzata con l'arteria polmonare destra, mentre la vena cava inferiore sbocca in atrio destro, anastomizzato con l'arteria polmonare. Immagina tratta da "The Fontan Procedure: Anatomy, Complications, and Manifestations of Failure" [8].*

Inizialmente l'intervento consisteva nella modifica della circolazione in un unico atto operatorio, ma negli anni la tecnica cardiocirurgica si è evoluta con interventi programmati in più sedute, in modo da garantire l'adattamento alle pressioni modificate da parte del cuore e dei polmoni.

Nel momento in cui si opera l'iniziale palliazione i determinanti principali del trattamento sono il flusso polmonare e la resistenza vascolare polmonare, che determinano il tipo di intervento. In periodo perinatale l'obiettivo principale è infatti garantire la circolazione polmonare e sistemica, da una parte con pressione arteriosa sufficiente alla perfusione, dall'altra con un ritorno venoso tale da permettere una circolazione funzionale. Appare chiaro che, nel momento

in cui si risolve la condizione iniziale e si ha una diminuzione delle resistenze polmonari, ciò a cui si mira è il raggiungimento di un adeguato volume sanguigno intraventricolare associato a una corretta ossigenazione dei tessuti.

Il primo degli atti operatori viene effettuato solitamente con carattere d'urgenza, vista la cianosi moderata-grave spesso presente. Questo mira a ristabilire un regolare flusso polmonare e diminuire la resistenza vascolare polmonare, pertanto il tipo di intervento da svolgere dipenderà dalle seguenti condizioni:

- **Flusso polmonare e sistemico non ostruiti.** In questo caso, dove spesso è presente uno shunt sinistro-destro, il trattamento consiste nel bendaggio dell'arteria polmonare. Questo processo permette di limitare l'iperflusso polmonare e le sue conseguenze, come l'ipertensione polmonare e il rimodellamento vascolare [9].
- **Atresia o stenosi polmonare severa.** La procedura utilizzata è lo shunt di Blalock-Taussig, a oggi shunt BT modificato, è una procedura palliativa che crea una anastomosi tra la succlavia destra e il ramo destro dell'arteria polmonare. L'intervento serve a garantire un adeguato flusso ematico polmonare in condizioni cianogene quali atresia tricuspidalica, tetralogia di Fallot o quadri congeniti complessi [10].
- **Stenosi polmonare di entità moderata.** Se la saturazione arteriosa è adeguata, non sono necessari interventi chirurgici in epoca neonatale.
- **Flusso sistemico ostruito.** Gli interventi da effettuare variano in base alla localizzazione e all'entità dell'ostruzione. In caso di coartazione aortica può essere sufficiente un intervento di coartectomia. L'intervento di Norwood è un ulteriore passo fondamentale nella palliazione delle cardiopatie congenite, soprattutto in condizione di cuore sinistro ipoplasico, quadro spesso associato con ipoplasia aortica. La procedura consiste, brevemente, nell'interruzione della arteria polmonare, con ricostruzione dell'arco aortico utilizzando un graft in polipropilene [figura 1.5]. A questo si associa uno shunt BT modificato, che garantisce la perfusione polmonare per via retrograda [11]. L'intervento di Damus-Kaye-Stansel si utilizza invece prevalentemente in condizioni quali Doube-Inlet Left Ventricle (DILV), atresia tricuspidalica con TGA, canale atrioventricolare completo con camera accessoria sinistra. In questo tipo di alterazioni l'arteria polmonare viene sezionata prima della biforcazione e anastomizzata con l'aorta, in modo da bypassare l'ostruzione al flusso sistemico. Il flusso polmonare viene garantito tramite uno shunt BT [12]. In caso di TGA, una procedura spesso

utilizzata è la atriosettostomia (sec. Rashkind), tramite la quale si crea una comunicazione interatriale che garantisce un aumento della saturazione sistemica per risolvere la situazione di grave cianosi che caratterizza questa malformazione [13].

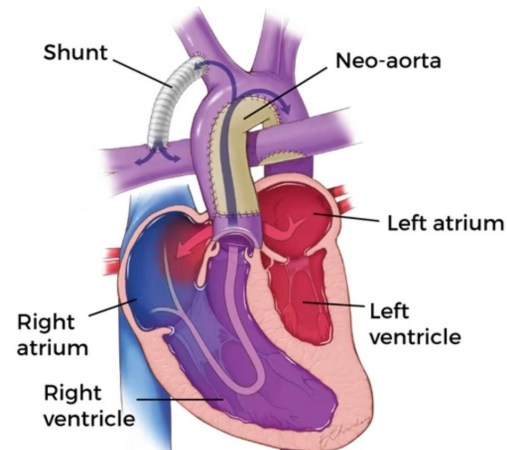


Figura 1.5: *Intervento di Norwood e shunt di Blalock-Taussig. L'aorta viene ricostruire tramite plastica dell'arteria polmonare. La perfusione polmonare è garantita dallo shunt sistemico-polmonare di Blalock-Taussig. Immagine tratta da "The Children Hospital of Philadelphia".*

Il secondo stadio dell'intervento correttivo di Fontan viene eseguito tra i 4 e i 12 mesi di vita, quando è stato ottenuto l'abbassamento delle pressioni a livello polmonare. Inizialmente il secondo e terzo stadio si effettuavano contemporaneamente. Successivamente però le due procedure sono state separate, per permettere un adattamento cardio-vascolare ed impedire l'aumento repentino di flusso a livello polmonare, con congestione linfatica e versamento pleurico [8]. Sono proposte generalmente due tipologie di intervento il cui obiettivo è comunque l'unione della VCS con l'arteria polmonare destra, queste sono:

- **Anastomosi cavo-polmonare bidirezionale (sec. Glenn).** L'intervento secondo Glenn consiste nella creazione di una anastomosi cavo-polmonare, con sutura termino-laterale della VCS sulla APD e chiusura della parte distale della VCS in comunicazione con l'atrio destro tramite sutura. L'operazione viene definita bidirezionale, in quanto il sangue derivante dalla VCS perfonde entrambe le arterie polmonari [14]. La progressiva cianosi che si instaura è conseguente alle due problematiche relative a questo intervento: la formazione di numerosi circoli anastomotici VCS-VCI per la diminuzione delle resistenze cui è posta la VCS e la persistenza di uno shunt artero-venoso importante a livello cardiaco [15].

- **Anastomosi cavo-polmonare superiore (Hemi-Fontan).** L'intervento di Hemi-Fontan mira a creare una anastomosi tra VCS e APD con sutura latero-laterale e utilizzo di una patch a valle per l'esclusione dell'atrio destro. In questo intervento, rispetto alla Glenn bidirezionale, sembra diminuito il rischio di lesioni iatrogene al nervo frenico o al nodo seno-atriale in corso del terzo stadio [16]. La scelta dell'una o dell'altra procedura è comunque basata sull'esperienza dell'equipe.

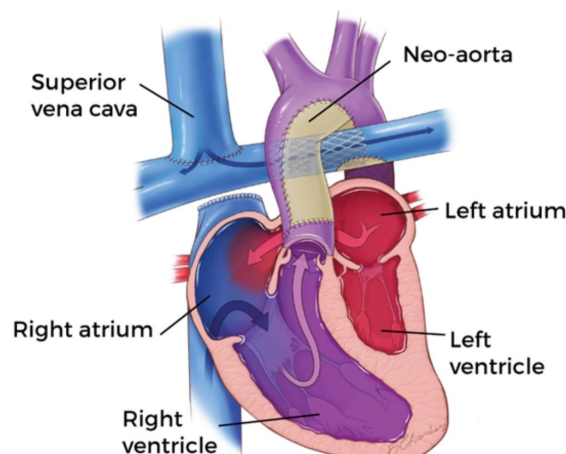


Figura 1.6: *Anastomosi cavo-polmonare bidirezionale sec. Glenn. Il drenaggio da parte della vena cava superiore avviene direttamente in arteria polmonare destra, dove per via retrograda giunge anche in arteria polmonare sinistra. Immagine tratta da "The Children Hospital of Philadelphia".*

L'ultimo stadio viene infine completato tra gli 1 e i 5 anni di età. Tramite questa procedura si completa l'anastomosi cavo-polmonare, con unione termino-laterale della VCI alla APD e separazione definitiva delle circolazioni sistemica e polmonare [17]. Al termine degli interventi il circuito sistemico-polmonare è connesso in serie, con ossigenazione del sangue nei polmoni e successivo passaggio del sangue ossigenato alla circolazione sistemica, con risoluzione della cianosi [figura 1.8].

Le modalità con cui si può effettuare il collegamento sono due: tramite tunnel intracardiaco oppure tramite utilizzo di un condotto extracardiaco. Il condotto extracardiaco, nonostante neghi la possibilità di effettuare una eventuale ablazione atriale in sede intra-operatoria, offre numerosi vantaggi, quali un minore rischio di aritmie da cicatrici chirurgiche, riduzione dei tempi ischemici durante l'atto chirurgico e migliore emodinamica [18]. Il vantaggio principale del Lateral Tunnel, che utilizza un patch suturato alla parete atriale, è che garantisce un adattamento con l'accrescimento, laddove il condotto extracar-

diaco utilizzato manterrà sempre le medesime dimensioni [18].

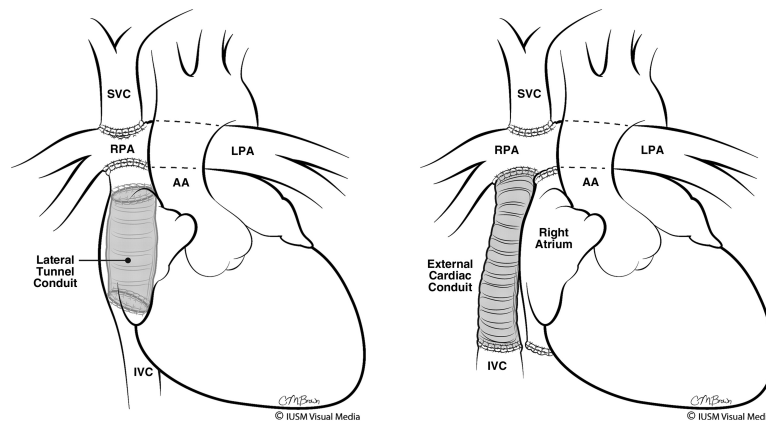


Figura 1.7: Le due tecniche di anastomosi della VCI alla APD. A sinistra anastomosi cavo-polmonare totale lateral-tunnel intracardiaco; a destra anastomosi cavo-polmonare totale con condotto extracardiaco. Immagine tratta da "The Fontan Procedure: Anatomy, Complications, and Manifestations of Failure" [8].

L' utilizzo di un condotto fenestrato, che permetta un drenaggio parziale del sangue venoso dalla VCI all'atrio destro, garantisce da una parte l'aumento più graduale del flusso polmonare, mentre dall'altra un aumento del precarico, e ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza soprattutto nei pazienti ad alto rischio [19]. Nel tempo comunque la fenestrazione si chiude autonomamente o tramite procedura chirurgica endovascolare se necessario, ottenendo un condotto completamente separato dall'atrio. A oggi l'utilizzo di condotti fenestrati è ridotto, grazie alla separazione in stadi della procedura e alla selezione attenta dei pazienti.

I criteri di selezione per definire il candidato ideale alla circolazione di Fontan furono per la prima volta presentati da Choussat et al. nel 1977 [tabella I], mentre nel tempo, con il corso della pratica chirurgica, sono rimasti solo due criteri d'esclusione per la procedura di completamento del terzo stadio del Fontan, elencati di seguito in tabella.

In particolare, in riferimento a uno studio di Hosein et al. [20], nei pazienti con pressione polmonare media pari a 7mmHg e buon funzionamento ventricolare la mortalità a breve termine è stimata dello 0,4%, mentre nei casi con ipertensione polmonare e disfunzione ventricolare, questa percentuale sale al 24%. In aggiunta a questi due criteri, un diametro minore dell'arteria polmonare in epoca pre-intervento si è dimostrato un fattore di rischio per un outcome sfavorevole a lungo termine [20].



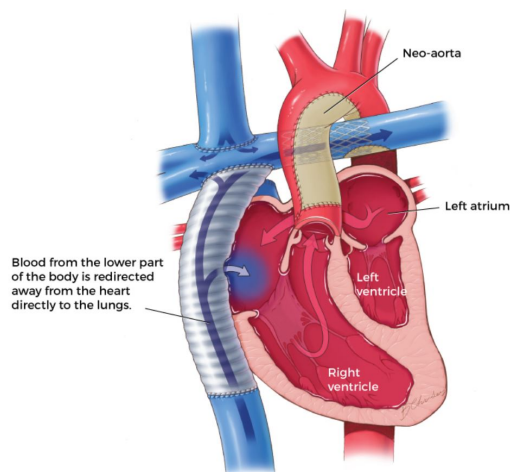


Figura 1.8: *Circuito di Fontan completo. In figura si visualizza il drenaggio permesso dalla fenestrazione del condotto extracardiaco in atrio destro. Immagine tratta da "The Children Hospital of Philadelphia".*

### L'evoluzione e la sopravvivenza

La sopravvivenza post-intervento è aumentata esponenzialmente negli ultimi decenni. La percentuale di popolazione che a 10 anni mantiene un circuito di Fontan intatto e perfettamente funzionante è del 90%. Considerando la mortalità, il tasso di sopravvivenza è del 95% a 1 anno e del 79% a 20 anni [figura 1.9]. I fattori di rischio maggiormente associati a un esito negativo, soprattutto nel breve termine post-Fontan, sono l'alta pressione polmonare nel pre-operatorio e la necessità di lungo drenaggio pericardico nel post-chirurgico [21].

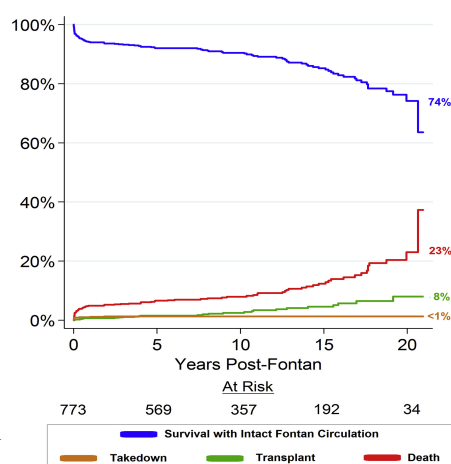


Figura 1.9: *Sopravvivenza e incidenza cumulativa di trapianto, morte e necessità di re-intervento dopo circuito di Fontan. Immagine tratta da "Long-term survival after the fontan operation: twenty years of experience at a single center." [21].*

<b>Criteri di inclusione dei pazienti candidati per la circolazione di Fontan (sec. Choussat et al. 1977)</b>
Età > 4 anni
Ritmo sinusale
Normale ritorno venoso sistemico
Normale volume atriale
Pressione polmonare media < 15mmHg
Resistenze polmonari < 4 unità/m <sup>2</sup>
FE ventricolare > 60%
Normale valvola mitrale
Assenza di alterazioni anatomiche della arteria polmonare
<b>Attuali criteri di esclusione per il paziente candidato al Fontan</b>
Pressione polmonare > 15 mmHg
Disfunzione del ventricolo funzionale con FE < 60%

Tabella I: *Criteri di selezione per il paziente candidato al completamento della paliazione sec. Fontan.*

## 1.2 Fontan failure e complicanze

La maggior parte delle complicanze cardiache nei pazienti con circuito di Fontan classico avviene per accumulo di sangue e dilatazione dell'atrio destro, dovuta all'ipertensione polmonare ed alla mancanza di una propulsione esercitata dal ventricolo mancante. L'insieme di alterazioni patologiche che si instaurano nei pazienti con circuito di Fontan è conseguente alla disfunzione dapprima diastolica e poi sistolica che si vengono a creare, con conseguente alterazione della pressione venosa sistemica [figura 1.10]. Le complicanze associate alla circolazione di Fontan sono:

- **Ritardo dell'accrescimento.** Generalmente la popolazione di pazienti con Fontan ha una statura più bassa rispetto alla popolazione normale. Questo ritardo nella crescita può essere visto come un indicatore di alterato output cardiaco, che necessita quindi di essere investigato per valutare un'eventuale alterazione emodinamica richiedente ulteriore correzione chirurgica o via catetere [23].
- **Intolleranza allo sforzo.** Si accompagna solitamente a ritardo dell'accrescimento, è dovuta probabilmente a incompetenza cronotropa del cuore o ad alterata compliance polmonare durante l'esercizio. È più frequente nei pazienti la cui circolazione è sostenuta da un ventricolo funzionalmente destro o con circuito di tipo lateral tunnel [23].

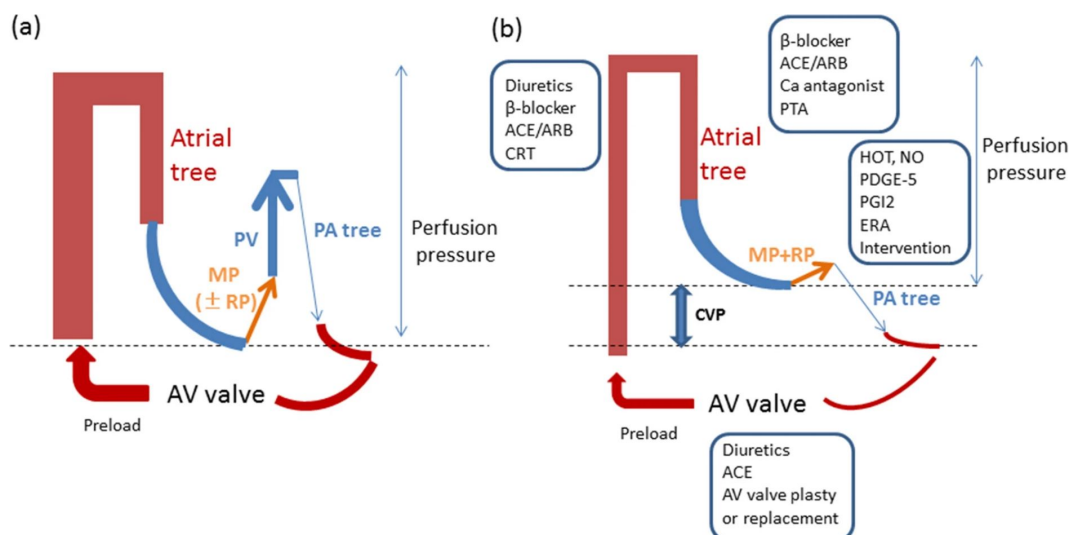


Figura 1.10: *Variazione delle pressioni nei pazienti con palliazione secondo Fontan. Immagine tratta da "Fontan-associated liver disease and hepatocellular carcinoma in adults" [22].*

- Aritmia.** Costituisce una delle complicanze più rilevanti del Fontan, in quanto comporta alterazioni emodinamiche che portano rapidamente a deterioramento del paziente. In questa rientrano diversi quadri patologici, quali la disfunzione del nodo seno-atriale, il ritmo giunzionale, il blocco atrio-ventricolare, le tachicardie ventricolari e sopraventricolari, fino al rischio di morte improvvisa. La percentuale di eventi aritmici correla con il tipo di chirurgia alla quale il paziente è stato sottoposto: nella anastomosi atriopolmonare inizialmente usata la percentuale di eventi aritmici era del 60%, mentre attualmente, con anastomosi cavo-polmonare, la percentuale si attesta circa al 12% [24]. Oltre al tipo di chirurgia effettuata, la grandezza delle incisioni chirurgiche costituisce il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di aritmie. Il trattamento con ablazione del focolaio aritmico mostra inoltre una percentuale di successo molto inferiore alla popolazione senza Fontan, con recidiva in questi pazienti, nel caso particolare di tachicardia sopraventricolare, del 60% dopo un anno [25].
- Enteropatia proteino-disperdente (PLE).** La PLE può essere conseguente a lesioni mucosali, infiammazione, linfangectasia o congestione venosa e linfatica. Nei pazienti con Fontan l'aumentata pressione venosa che si sviluppa comporta una perdita di proteine a livello intestinale, che diventa manifesta nel momento in cui l'organismo riesce a riassorbire una quantità di proteine inferiore a quella che viene persa. Tipicamente proteine quali l'albumina sierica e le immunoglobuline risultano precocemente compro-

messe, mentre i livelli di insulina non subiscono alterazioni. La diminuita capacità di assorbimento di nutrienti, dovuta a un coesistente aumento della pressione linfatica nel paziente con Fontan, crea una perdita di proteine nel paziente che va costantemente integrata con una specifica dieta [26].

- **Bronchite plastica.** La bronchite plastica è considerata come una complicanza rara ma fatale, spesso a insorgenza pediatrica, nei pazienti con palliazione secondo Fontan. La formazione di essudati non infiammatori e composti prevalentemente da fibrina/mucina, che presentano linfociti come elementi cellulari, vede come fattori scatenanti l'aumentata pressione a livello linfatico e una alterazione del gradiente pressorio alveolo-capillare, dovuti alla congestione venosa, che si stabilisce lentamente nel lungo termine [27].
- **Ipertensione polmonare.** Il quadro patologico di ipertensione polmonare comprende un gruppo eterogeneo di cause, che possono essere spiegate dal punto di vista patogenetico con la presenza di uno shunt sinistro-destro con aumento del flusso polmonare o con un quadro di scompenso sinistro con ipertensione polmonare post-capillare [28]. Nel paziente con Fontan l'ipertensione polmonare risulta una delle complicanze a più rapida insorgenza e di più difficile gestione, vista la copresenza di più fattori che determinano alterazione delle resistenze vascolari e stress endoteliale del circolo polmonare [29].
- **Shunt.** La presenza di shunt si associa solitamente a cianosi e saturazione a riposo  $< 90\%$ , indicativi della presenza di shunt destro-sinistro per difetto intracardiaco, circoli collaterali o fistole del circolo polmonare. In questi pazienti è indicato un trattamento di embolizzazione dei circoli collaterali con coil oppure chiusura del difetto intracardiaco per via endovascolare [23]. In altri casi si possono avere alterazioni aorto-polmonari che portano a uno shunt sinistro-destro, nei quali l'aorta o i suoi rami collaterali, quali mammarie interne o brachiocefaliche, scaricano una parte del flusso sanguigno nel circolo polmonare [30].
- **Tromboembolismo.** Nel paziente con circolazione di Fontan sono numerosi i fattori favorenti la formazione di trombi: aritmia, alterazioni del flusso con stasi, policitemia indotta da ipossia, alterazioni coagulative da danno epatico. Su questo si riflette l'alta percentuale di eventi tromboembolici nei pazienti con Fontan, con rischio di stroke pari a 3-19% dei casi [31].

Localizzazione	Complicanza
Ventricolo sistemico	Intolleranza allo sforzo, ischemia, infarto
Circolazione polmonare	Stenosi, Dilatazione, Ipertensione polmonare
Vena cava inferiore	Aumento della pressione venosa
Atrio destro (Fontan classico)	Dilatazione, aritmie, trombogenesi
Sistema linfatico	Enteropatia proteino-disperdente, bronchite plastica, Versamento pleurico e/o pericardio, Chilotorace
Vasi sanguigni	Trombosi, Embolismo

Tabella II: *Complicanze del failing Fontan.*

### 1.3 Fontan-Associated Liver Disease

Si definisce Fontan-Associated Liver Disease l'epatopatia che si sviluppa nei pazienti in relazione al tempo intercorso dal completamento della palliazione secondo Fontan. Contrariamente a quanto accade nelle epatopatie da virus o sostanze tossiche, in cui la patogenesi è legata a un meccanismo immunologico o pro-infiammatorio, il *primum movens* nell'epatopatia da Fontan è la congestione venosa sistemica, che conduce a danno tramite tre meccanismi:

- **Aumento della pressione venosa epatica.** La mancanza di propulsione a valle comporta una stasi a livello epatico, con congestione e ostruzione del flusso intraparenchimale.
- **Diminuzione del flusso epatico con ischemia arteriosa.** Il quadro ischemico cronico al quale si espone il parenchima epatico vede da una parte come causa la congestione venosa, dall'altra un cuore con disfunzione sistolica che non garantisce una pressione di perfusione arteriolare adeguata.
- **Diminuzione dell'ossigenazione arteriosa.** La dilatazione sinusoidale, con aumento delle dimensioni delle fenestrate e extravasazione proteica, comporta una alterata diffusione dell'ossigeno agli epatociti.

Il quadro che caratterizza infatti il fegato nel paziente con palliazione è il fegato da stasi, in cui si evidenziano distensione sinusoidale e atrofia epatocitaria [32]. Clinicamente si ha un'epatomegalia, che sfocia poi laboristicamente in alterazione degli indici di funzionalità epatica con fibrosi, ipertensione portale, ascite, ittero e cirrosi in ultima istanza.

### 1.3.1 Istologia: la cirrosi inversa

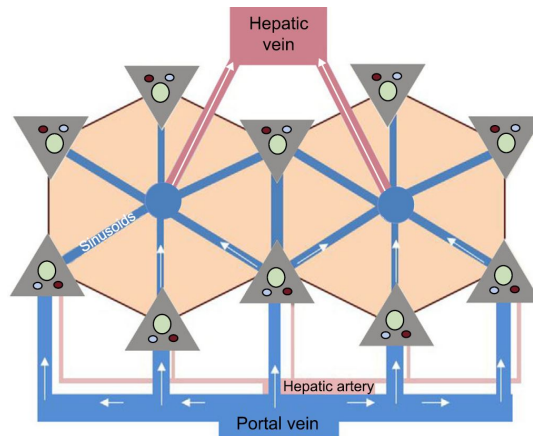


Figura 1.11: *Fisiologia della circolazione epatica a livello di unità funzionale lobulare. Immagine tratta da "Fontan-associated liver disease: a review"[33].*

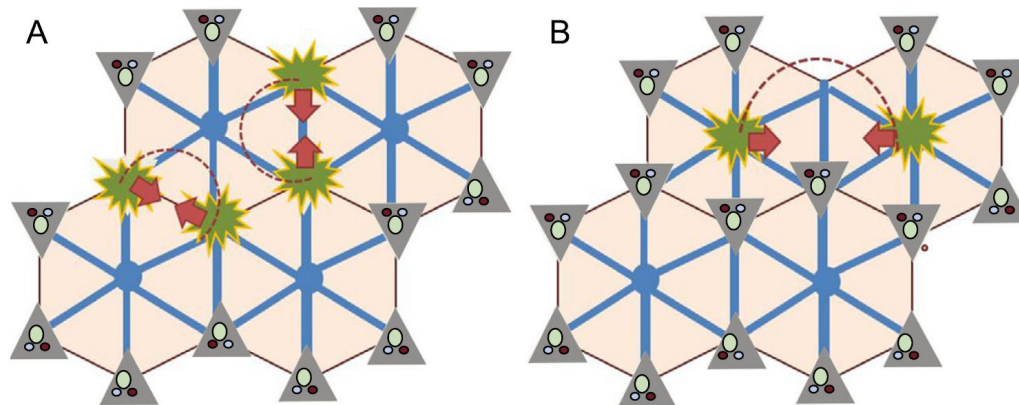


Figura 1.12: *Fibrosi epatica. A: Espansione della fibrosi nel cirrotico "classico". B: Espansione della fibrosi nel paziente con Fontan. Immagine tratta da "Fontan-associated liver disease: a review"[33].*

Il fegato è un organo con circolazione particolare: riceve circa  $2/3$  del sangue dal sistema venoso portale e  $1/3$  circa dal sistema arterioso epatico, con drenaggio venoso esclusivamente a carico delle vene epatiche, che portano il sangue alla VCI e successivamente al cuore destro. Comprendere l'organizzazione delle unità funzionali epatiche, i lobuli, appare fondamentale per assimilare il processo patologico nel paziente che manifesta il FALD [34].

Lo sviluppo di cirrosi classica vede come fattori eziologici principali l'alcol, i virus epatotropi e la NAFLD [35]. Da un punto di vista patogenetico il processo che normalmente porta a cirrosi è mediato da un danno diretto da tossici o dal sistema immune rivolto verso l'epatocita, determinandosi un processo flogistico-infiammatorio secondario al danno stesso, localizzato soprattutto in zona 1 del lobulo, dove vi è maggiore ossigenazione. Da qui si assiste poi a

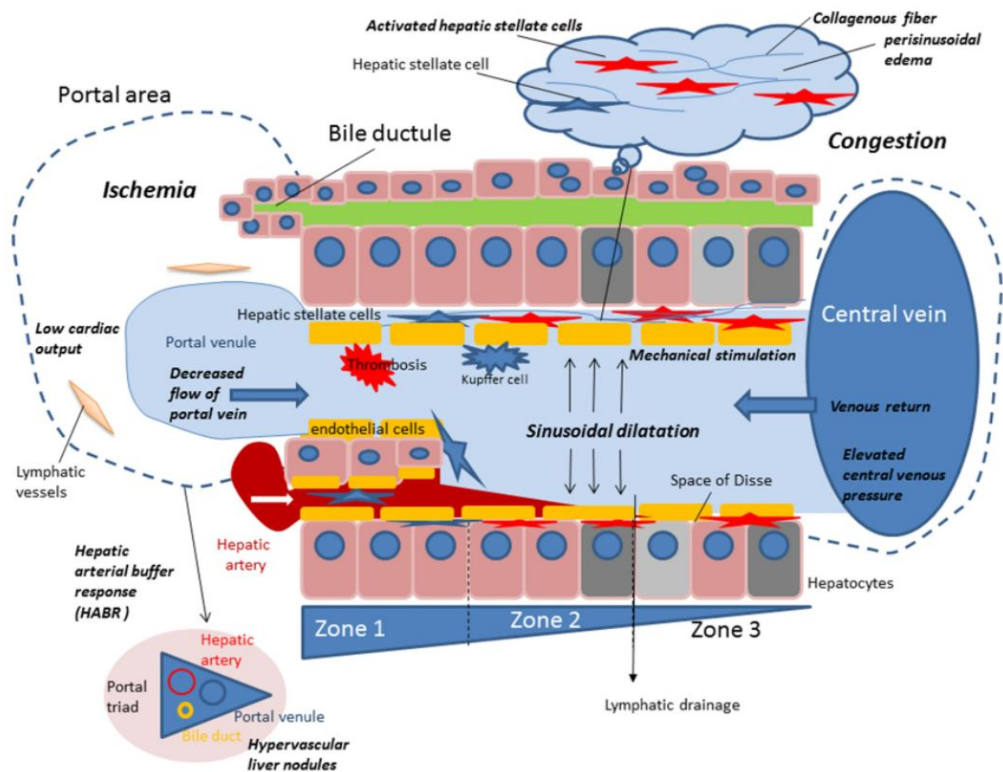


Figura 1.13: *Istologia del paziente con FALD. La congestione centrale si diffonde verso la zona portale, portando a necrosi epatocitaria diffusa. Immagine tratta da "Fontan-associated liver disease and hepatocellular carcinoma in adults" [22].*

una diffusione porto-portale e porto-centrale con formazione di fibrosi settale a ponte tra spazi portali e centrali [36], che in fase avanzata si diffonde a tutto il parenchima [figura 1.12a].

Nel paziente con palliazione secondo Fontan, invece lo sviluppo di cirrosi avviene come disturbo circolatorio determinato da un notevole aumento delle pressioni venose sistemiche, con iniziale coinvolgimento della VCI, che si diffonde alle vene sovraepatiche e successivamente ai sinusoidi epatici [figure 1.12b, 1.13]. Con l'alterazione del flusso venoso si ha una risposta dilatatoria sul versante arterioso epatico, conosciuto come HABR (Hepatic Arterial Buffer Response), che permette nello stadio iniziale il mantenimento del flusso di ossigeno. Successivamente si ha una dilatazione dei sinusoidi epatici per congestione e ipossia parenchimale che coinvolgono inizialmente la zona pericentrale del lobulo. Questo insieme di fattori porta a necrosi cellulare, con rilascio di mediatori pro-infiammatori, tra cui TGF-beta [37]. Conseguentemente all'aumento dei fattori pro-infiammatori si ha una attivazione delle cellule stellate nello spazio di Disse, con produzione di fibronectina e fibrosi [22]. L'edema perisinusoidale e l'ischemia parenchimale che sostengono il danno epatico por-

tano a progressione della fibrosi, che colpisce inizialmente la zona pericentrale (zona 3), con successiva fibrosi a ponte centro-centrale, fino a coinvolgimento in stadio avanzato delle zone portalì [figura 1.14]. Se si considera inoltre la triade di Virchow come insieme di fattori necessari allo sviluppo di trombosi, appare chiaro che in questo quadro i tre elementi sono contemporaneamente rappresentati, con possibilità di sviluppo di microtrombi, con aggravamento del quadro di sofferenza a livello epatocitario [38]. Nonostante questa ipotesi sia ancora oggetto di studio, nel futuro potrebbe rivelarsi necessario investigare, in quest'ottica, un eventuale ruolo protettivo degli anticoagulanti (che i pazienti con Fontan spesso assumono) in senso anti-trombotico anche a livello epatico. Questo quadro istopatologico, tipicamente rappresentato nei pazienti in cui l'eziologia dell'epatopatia ha carattere cardiogeno, prende il nome di *cirrosi inversa*, per l'alterato andamento del processo fibrotico rispetto a quanto accade normalmente. A questo fenomeno si associa la comparsa di noduli rigenerativi [39], spesso iperecogeni e con aspetto ipervascolarizzato in fase arteriosa. La numerosità di questi noduli associa con il tempo intercorso dalla procedura chirurgica, mentre la localizzazione è solitamente confinata alla periferia, a indicare una probabile origine vascolare del quadro istologico [40].

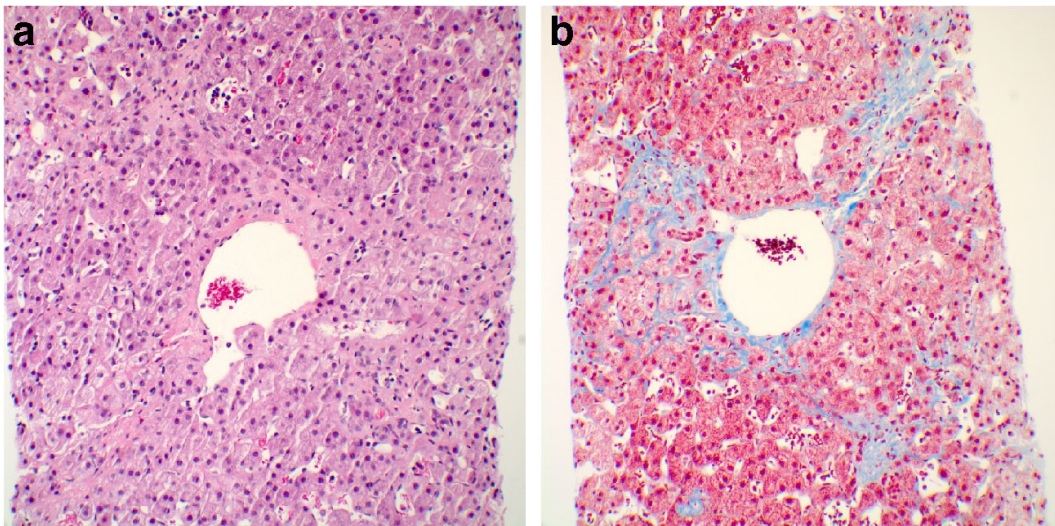


Figura 1.14: *Biopsia epatica in un paziente con FALD di 20 anni. a) Colorazione ematossilina-eosina, ingrandimento 200×. b) La colorazione tricromica di Masson mostra la presenza di fibrosi pericentrale e perisinusoidale, con iniziale fibrosi a ponte. Immagine tratta da "Imaging of Fontan-associated liver disease" [41].*



### 1.3.2 L'evoluzione del paziente con Fontan

La storia naturale del paziente con Fontan evolve inevitabilmente a un quadro di sofferenza epatica, che si articola in diverse fasi [figura 1.15] e la cui entità è proporzionale a durata della palliazione e ai valori di pressione venosa centrale [22]. D'altra parte l'esposizione a ulteriori fattori danneggianti, in particolare virus epatotropi (HBV e HCV), consumo di alcol, farmaci (methotrexate) o assunzione di sostanze tossiche per il fegato aumenta esponenzialmente il rischio e l'entità del danno del FALD.

I reperti istologici che si possono trovare sono molteplici, e riflettono un diverso stadio di evoluzione della patologia [33]:

- **Congestione sinusoidale con necrosi epatocitaria**, con insorgenza precedente alla procedura chirurgica e sviluppo progressivo nei primi anni post-intervento. I pazienti sono solitamente asintomatici, ma si riscontra un aumento delle GGT, in quanto i canalicoli biliari sono i primi elementi a soffrire nella congestione zonale che si crea. In contemporanea si può riscontrare un lieve rialzo di bilirubina. Alla biopsia si nota la presenza di edema perisinusoidale ed anche periportale nei casi con FALD avanzata [42].
- **Fibrosi portale senza ipertensione portale**, con sviluppo tra i 5 e i 10 anni post-intervento di Fontan. Il danno epatico si estende diffusamente agli epatociti, portando a un rialzo degli indici di citolisi epatica, con rialzo della LDH nel caso in cui l'output cardiaco sia particolarmente limitato. Istologicamente si inizia a riportare la presenza di noduli rigenerativi e iniziale fibrosi perisinusoidale, che risulta sempre reversibile nel caso di trapianto cardiaco [43].
- **Fibrosi portale con ipertensione portale**, con alterazione della circolazione che interessa anche il distretto splancnico. In questa fase si ha l'aumento di dimensioni della milza (splenomegalia), con alterazioni della conta piastrinica e dei globuli bianchi (leuco-piastrinopenia da ipersplenismo), e lo sviluppo di disfunzione epatica con alterazione della sintesi proteica e di fattori della coagulazione. A queste condizioni si associano, in ultima analisi, un aumentato rischio di ascite e sanguinamenti da varici gastro-esofagee e/o emorroidarie [44]. In ultima considerazione resta il rischio maggiore per questi pazienti che è rappresentato dallo sviluppo di epatocarcinoma, che nei pazienti con FALD è stato stimato a 1.5-5.0% annuo [45]. I noduli maligni appaiono ipercaptanti in fase arteriosa e con wash-out (ipocaptanti) in fase portale, in concomitanza con un rialzo di alfa-fetoproteina. Questi elementi non sono comunque patognomonici e sempre presenti nei pazienti con

FALD, per questo motivo la diagnosi differenziale appare più difficoltosa e la biopsia è spesso l'unico approccio diagnostico [46].

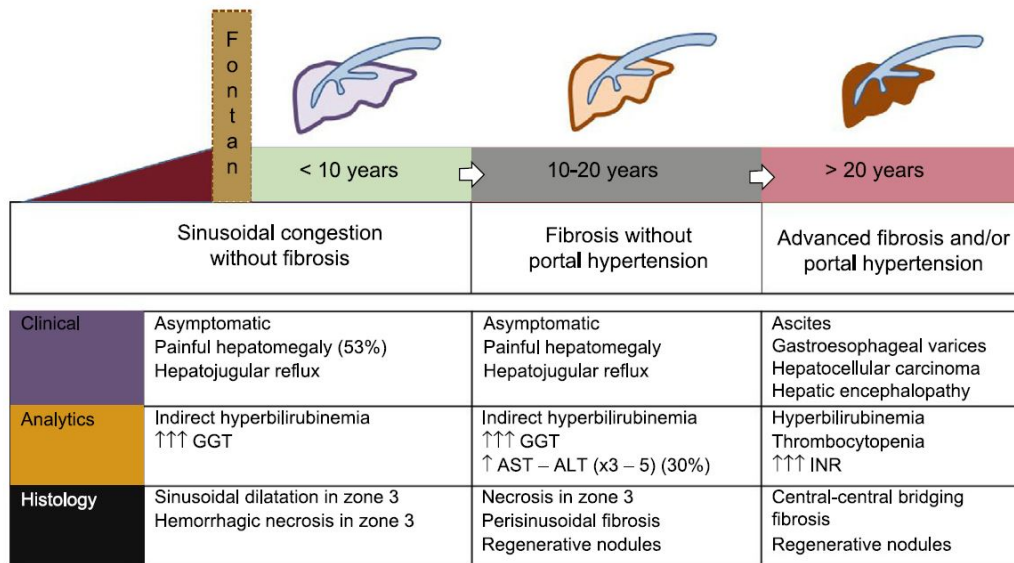


Figura 1.15: *Evoluzione negli anni del quadro nel paziente con FALD. Immagine tratta da "Fontan-associated liver disease: a review" [33].*

### 1.3.3 La diagnosi e stadiazione del FALD

La presenza di epatopatia nei pazienti con palliazione secondo Fontan è universalmente riconosciuta e inequivocabile. Tuttavia, attualmente, l'unica metodologia di analisi che permette una diagnosi accurata è la biopsia epatica, procedura non scevra da rischi, considerando anche il quadro pro-emorragico presente nei pazienti con FALD e spesso il concomitante uso di anticoagulanti. Negli ultimi anni, grazie anche all'avanzamento nelle tecniche diagnostiche, lo sviluppo di metodiche per la stadiazione incruenta dell'epatopatia sta riscontrando molto interesse. Purtroppo linee guida ufficiali per l'utilizzo di score prognostici o specifiche metodiche non sono ancora tuttavia presenti.

#### I test ematochimici e gli score diagnostici

Gli esami ematochimici possono fornire indicazioni utili per sospettare condizioni avanzate sullo stadio del FALD e per rilevare il coinvolgimento splenico nel momento in cui si sviluppa anche lo stato d'ipertensione portale, con il riscontro di piastrinopenia o leuco-piastrinopenia da sequestro nell'ipersplenismo. Le complicanze del failing Fontan sono però, come sottolieato, multi-organo, e la necessità di valutare numerosi parametri ha portato all'utilizzo

di diversi score [figura 1.16], la cui esistenza è però legata alla stadiazione di epatopatie estranee alla eziopatogenesi che si crea con la pseudo-circolazione del circuito di Fontan.

Sicuramente il **MELD** è uno tra gli score prognostici più diffuso ed usato in molti centri di riferimento per la decisione sul trapianto d'organo, ma poiché nel calcolo della formula è incluso l'INR, il suo utilizzo per i pazienti con cardiopatia congenita risulta non sempre attuabile, in quanto spesso in terapia anticoagulante. Per questo motivo un indice più specifico appare il **MELD-XI**, introdotto specificamente per la prognosi dell'insufficienza epatico-renale nei pazienti trattati con anticoagulanti [47]. Nonostante ci siano studi che evidenziano una correlazione significativa tra MELD-XI e fibrosi nei pazienti con FALD, non è attualmente possibile stabilire un cut-off predittivo per lo sviluppo di morbidità o di mortalità nei casi con cardiopatia e circuito di Fontan [48].

L'indice **APRI** (AST to Platelet Ratio Index) è stato proposto per l'identificazione non invasiva della fibrosi clinicamente significativa e della cirrosi nei pazienti affetti da epatite C. I cut-off utilizzati per l'esclusione o la predizione di fibrosi sono  $<0.5/>1.5$ , con una zona grigia intermedia [49]. Nei pazienti con Fontan l'utilizzo di questo indice ha trovato diffusione limitata, probabilmente perché il rialzo delle AST è molto variabile e si nota solo in circa 1/3 dei pazienti [50].

Il **Forns index**, introdotto anch'esso per l'identificazione della fibrosi nei pazienti con epatite C, si è dimostrato efficace anche in altre condizioni di epatopatia. Questo indice tiene conto della conta piastrinica, delle GGT e della colesterolemia, condizioni che risultano alterate in corso di insufficienza funzionale epatica. Il valore di cut-off pari a 4.21 è stato identificato come valore di esclusione di una fibrosi clinicamente significativa, risparmiando la necessità di biopsia epatica in questi casi [51].

Il **FIB-4**, testato per l'individuare la fibrosi epatica nei pazienti con co-infezione HIV/HCV, ha mostrato un VPN pari a 89.0% con cut-off  $<1.45$  e un VPP pari a 65% con cut-off  $> 3.25$  [52]. Il fattore limitante di questo score è la necessità di dover comunque effettuare una biopsia per i pazienti che mostrano valori intermedi tra i due definiti cut-off.

Il **LSPS** (Liver stiffness-Spleen size-to-Platelet Score) è uno score introdotto nel 2010, il cui significato è importante per la valutazione della ipertensione portale e della presenza varici esofagee nei pazienti con epatite B. I valori di cut-off  $<3.5$  e  $>5.5$  hanno mostrato un VPN del 94.0% e un VPP del 94.2% rispettivamente [53] ed è uno degli score più utilizzati per diagnosticare in mo-

do non invasivo la presenza di varici esofagee.

<b>Scores</b>	<b>Parametri e formule</b>	<b>Cut-offs</b>
<b>APRI</b> [49]	$(\text{AST}/\text{limite superiore di norma [U/L]}) \times (100/\text{piastrine [10}^9\text{/L]})$	>0.7 fibrosi significativa >1 probabile cirrosi
<b>Forns index</b> [51]	$7.811 - 3.131 \ln(\text{piastrine [10}^9\text{/L]}) + 0.781 \ln(\text{GGT [U/L]}) - 0.014 \times \text{colesterolo [mg/dl]}$	<4.2 fibrosi assente >6.9 fibrosi significativa
<b>FIB-4</b> [52]	$\text{Età [anni]} \times \text{AST [U/L]} / (\text{Piastrine [10}^9\text{/L]} \times \sqrt{\text{ALT [U/L]}})$	<1.3 esclusa fibrosi avanzata >2.67 fibrosi avanzata
<b>MELD-XI</b> [47]	$5.11 \ln(\text{bilirubina [mg/dL]}) + 11.76 \ln(\text{creatinina [mg/dL]}) + 9.44$	>12 aumentato rischio di mortalità
<b>LSPS</b> [53]	$\text{Valore di LS [kPa]} \times \text{diametro milza (cm)} / \text{piastrine [10}^9\text{/L]}$	>1.1 presenza di varici GE >2.2 varici ad alto rischio

Figura 1.16: *Indici per la diagnosi dell'epatopatia. APRI: AST to Platelet Ratio Index; FIB-4: Fibrosis-4; MELD-XI: Model for End-stage Liver Disease eXcluded INR; LSPS: Liver stiffness-Spleen size-to-Platelet Score.*

Oltre a questi score, che assumono le caratteristiche di variabili continue, vi sono altri score categorici per identificare l'epatopatia su base clinica. Il VAST score è basato sulla presenza di ascite, varici GE, splenomegalia e trombocitopenia, sommando un punto per ognuno dei parametri. Fornisce, quando  $\geq 2$ , con ottima sensibilità e specificità, la probabile diagnosi di epatopatia evolutiva e/o cirrosi epatica. Nello studio di Elder et al., dove è stato presentato questo score, un punteggio  $\geq 2$  è risultato correlato a un rischio di eventi avversi maggiori (morte, necessità di trapianto, HCC) di ben 9,8 volte maggiore rispetto alla popolazione dove il VAST score era inferiore a 2 [54].

### L'ecografia e il doppler vasale dell'addome superiore

In uno studio di Bae et al. [55], il cui scopo era valutare la capacità dell'imaging di identificare la presenza di epatopatia, si sono evidenziati diversi reperti che si associano all'epatopatia tipica del fegato da stasi cardiogena. Questi sono risultati: l'alterazione dell'ecostruttura parenchimale (55%), più tipicamente con aspetto disomogeneo o definita *a cielo stellato* [figura 1.17], la nodularità superficiale e del margine epatico (36%), le lesioni iperecogene (35%), segni di ipertensione portale (36%), la splenomegalia (36%), l'ascite (3%). Le lesioni

focali iperecogene si sono dimostrate solitamente multifocali e rappresentate prevalentemente a livello del lobo destro, che probabilmente per anatomia e rete venosa riceve maggiormente l'ipertensione venosa cavale ed il picco massimo di lesioni iperecogene è risultato corrispondere ad un tempo dall'intervento di 10-15 anni [55].

Nonostante siano necessarie delle conferme, si ipotizza che l'ecografia epatica, se effettuata utilizzando trasduttori ad alta frequenza (5-15 MHz) e personale esperto, possa evidenziare il quadro di fibrosi, rappresentato da lesioni iperecogene diffuse, prima che compaiano le alterazioni ematochimiche [55]. Per questo motivo l'ecografia dovrebbe rientrare tra gli esami che vanno a costituire la flow-chart di follow-up del paziente con Fontan. Associando il Doppler è inoltre possibile individuare l'eventuale riduzione del flusso portale o addirittura, nelle fasi finali, la sua inversione con una specificità tra 90% e 100%.

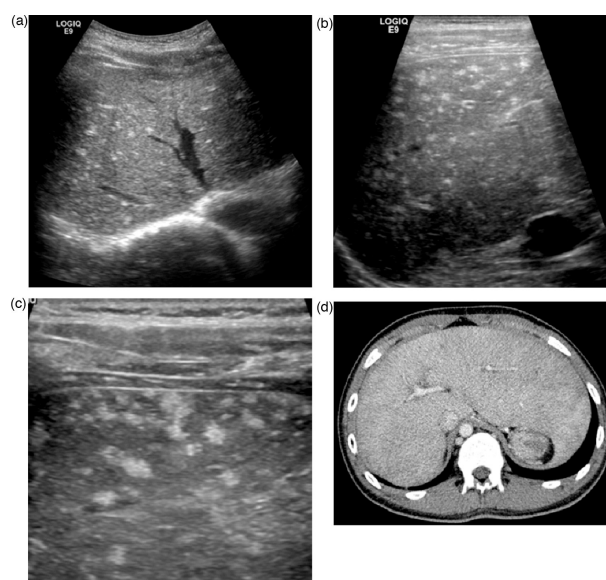


Figura 1.17: *Ecografia. a,b,c) Reperti ecografici in paziente con FALD, con aspetto a cielo stellato per presenza di multiple lesioni focali; d) Immagini TC dello stesso paziente che confermano un aspetto disomogeneo del parenchima. Immagine tratta da "Fontan-associated liver disease: Spectrum of US findings" [55].*

### La risonanza magnetica nucleare (RMN)

La risonanza magnetica nucleare costituisce uno degli esami cardine soprattutto per la diagnosi differenziale in presenza di lesioni focali epatiche [56]. Tuttavia, considerando il lavoro svolto da Langguth et al. [57], si è evidenziato un potenziale ruolo della RMN nella valutazione dell'epatopatia: i tempi

delle fasi T1 e T2 variano localmente all'interno del parenchima, suggerendo l'entità della fibrosi e della congestione in loco. Per tutti i segmenti epatici e per i lobi destro e sinistro, i tempi di rilassamento T1 e T2 si sono dimostrati maggiori nei pazienti con Fontan rispetto ai controlli. La riduzione del coefficiente di diffusione apparente (ADC) potrebbe inoltre riflettere una iniziale alterazione del microcircolo, non visibile altrimenti [57]. Le limitazioni legate a questa tecnica di imaging sono però l'alto costo e la presenza frequente in questi pazienti di punti metallici o di pacemaker cardiaco, fattori che impediscono l'esecuzione dell'esame. Inoltre, la RMN con l'utilizzo di mezzo epatospecifico è ormai riconosciuta come metodica gold standard per la diagnosi di HCC.

### **Lo studio emodinamico**

Il gradiente pressorio venoso epatico è definito tramite utilizzo di un catetere dotato di palloncino, inserito per via trans-giugulareo trans-femorale, con misurazione della pressione venosa libera a livello della VCI e delle vene sovraepatiche (Free Hepatic Venous Pressure - FHVP) e successiva misurazione della pressione di incuneamento capillare a palloncino gonfio (Wedge Hepatic Venous Pressure - WHVP) [58]. La differenza tra questi due valori definisce il gradiente di pressione venosa epatica, normalmente nell'intervallo 1-5mmHg. Un aumento sopra a 5mmHg definisce lo stato di ipertensione portale, che diventa clinicamente significativa quando >10mmHg, con alta probabilità di cirrosi [59], mentre il valore >12mmHg costituisce il cut-off per definire l'alto rischio di rottura di varici esofagee [60]. I maggiori vantaggi dell'utilizzo nella popolazione con circuito di Fontan riguardano la possibilità di valutare le pressioni in corso di cateterismo cardiaco, che risulta un esame fondamentale anche per la misurazione delle pressioni cardiache e polmonari. Numerosi studi della letteratura ne sottolineano il valore diagnostico e prognostico per la gestione dei casi con cuore univentricolare corretto con circuito di Fontan. Tuttavia, nei pazienti con Fontan, la misurazione del gradiente può risultare sottostimata, a causa della frequente presenza di fistole e shunt porto-sistemici, che si formano a causa della congestione venosa cronica, con risultati che potrebbero non riflettere l'effettivo rischio attuale del paziente [61].

### **La biopsia epatica**

La biopsia epatica costituisce un fondamentale esame per la conferma diagnostica sulla presenza di fibrosi e sulla stadiazione del FALD. Le vie di accesso al parenchima epatico possono essere endovascolare o percutanea. In particolare,

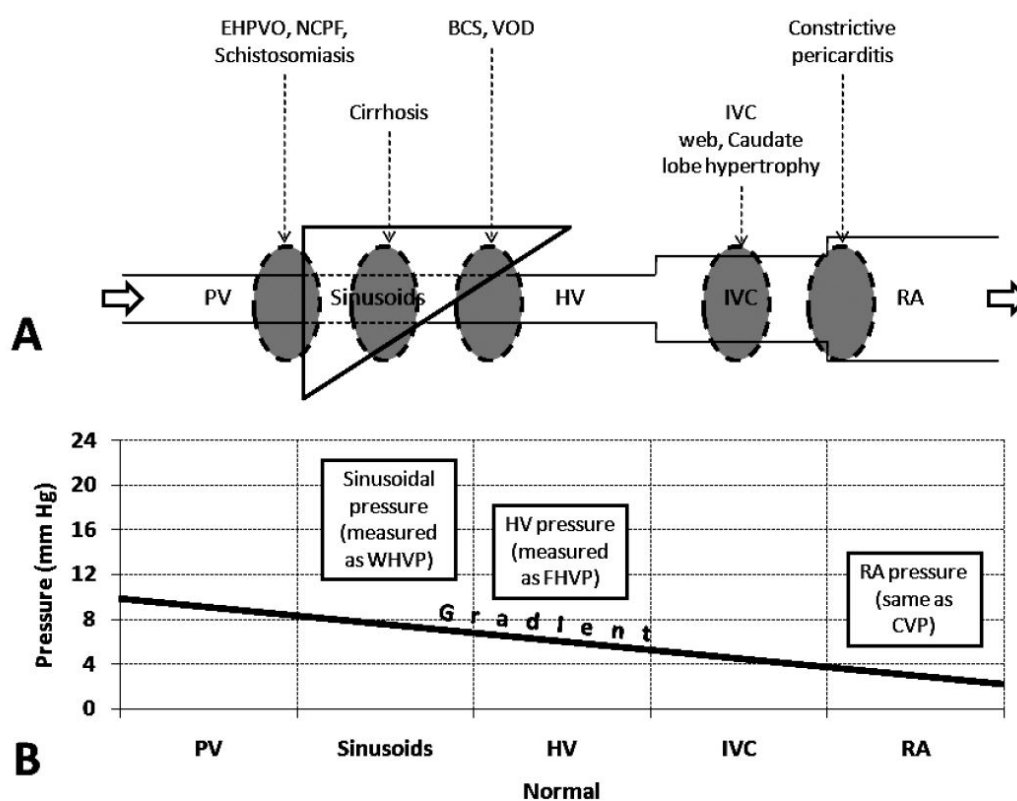


Figura 1.18: A) Diagramma schematico rappresentante i diversi livelli di ostruzione a livello di circolazione portale/epatica. B) Variazione della pressione venosa nei vari distretti. Immagine tratta da "Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn" [58].

è stato dimostrato che la quantità di collagene depositato, indicativo dell'entità della fibrosi, aumenta con l'aumentare del tempo intercorso dall'intervento di palliazione [62]. Vi sono molte controindicazioni relative ed alcune assolute nel praticare questa tecnica negli individui con Fontan (rischio di sanguinamento, anatomia con situs viscerum inversus, terapia anticoagulante o cirrosi con ipertensione portale, difficoltà tecniche nel bambino), e che comunque può sotto o soprastimare, nel singolo e limitato campione raccolto, la definizione dello stadio di fibrosi. Infine, la biopsia epatica non restituisce nessuna informazione sul grado di funzionalità epatica, che risulta il fattore più utile alla gestione di questi casi, specialmente sulla prognosi post-operatoria, quando necessitano di interventi chirurgici maggiori [63].

### I test da sforzo cardiopolmonari (CPET)

Nonostante la particolare anatomia che contraddistingue i pazienti con cardiopatia congenita, molti di questi non lamentano alcuna limitazione funzionale

durante l'esercizio. Alcuni studi, come quello proposto da Brochu et al. [64], dimostrano però una mancanza di correlazione tra la percezione soggettiva del paziente e i risultati ai test cardio-polmonari. Per questo motivo negli anni i test da sforzo cardio-polmonari hanno trovato sempre più ampio impiego nella valutazione del quadro clinico nei pazienti con cardiopatia congenita, essendo questi indicatori della funzione miocardica-muscolare e polmonare del paziente con circuito di Fontan [65].

Le alterazioni che portano a intolleranza allo sforzo nel paziente con cardiopatia congenita complessa sono numerose: incompetenza cronotropa con mancato aumento della frequenza cardiaca, disfunzione sisto-diastolica, aumento delle resistenze polmonari, diminuzione della compliance arteriosa, vasodilatazione splanchnica, disregolazione autonoma, alterazione del pre-carico ventricolare [66]. Considerando lo studio di Kempny et al. [67], che ha definito i valori di riferimento attualmente utilizzati per la valutazione cardio-polmonare dei pazienti con cardiopatia congenita, si sono evidenziati tre parametri particolarmente importanti:  $VO_2$  max, polso  $O_2$ ,  $VE/VCO_2$  slope.

- **$VO_2$  max.** Il massimo sforzo è definito come la capacità massima del sistema cardiovascolare di portare l'ossigeno ai tessuti e la capacità dei muscoli di estrarre tale ossigeno. L'equazione di Fick esprime tale capacità come  $VO_2 = (SV \times HR) \times (C_aO_2 - C_vO_2)$ , dove SV: stroke volume; HR: heart rate;  $C_aO_2$ : ossigeno arterioso;  $C_vO_2$ : ossigeno venoso. Al picco dello sforzo, l'equazione di Fick diventa  $VO_{2max} = (SV_{max} \times HR_{max}) \times (C_aO_{2max} - C_vO_{2max})$ . Questo parametro riflette la capacità aerobica di una persona ed è il parametro maggiormente utilizzato per valutare la fitness cardiopolmonare di una persona. In una persona sana, il plateau di ossigeno si raggiunge in corrispondenza dello sforzo massimo, mentre nei pazienti con Fontan questo plateau è raggiunto precocemente e il valore di  $VO_{2max}$  è minore [65]. Il valore  $VO_{2max}$  è espresso in ml/kg/min e valori  $<16.6$ ml/kg/min identificano in modo affidabile i pazienti con maggiore probabilità di eventi avversi cardiovascolari a medio termine [68].
- **polso  $O_2$ .** Il polso di  $O_2$  è definito dal rapporto  $VO_2/FC$ , ed è un indicatore della performance cardiaca, indicando la quantità di ossigeno espulsa in aorta a ogni battito. Analizzando nel tempo la variazione del rapporto definito dal polso di  $O_2$ , il grafico risultante avrà una conformazione a parabola con raggiungimento del plateau al raggiungimento della  $FC_{max}$ . Nei soggetti con patologie cardiache questo parametro costituisce un indice della performance cardiaca, definendo la presenza di scompenso, e raggiun-



ge il valore di plateau in maniera precoce e con valori inferiori al predetto [69].

- **VE/VCO<sub>2</sub> slope.** Questo valore rappresenta l'efficienza respiratoria e indica la capacità dell'organismo di eliminare la CO<sub>2</sub> in risposta a un suo aumento durante l'esercizio. Il valore VE/VCO<sub>2</sub> dipende dalla pressione parziale di CO<sub>2</sub> e dai volumi degli spazi morti fisiologici. Un aumento dei valori di VE/VCO<sub>2</sub> slope indica un mismatch ventilo-perfusorio, che nei pazienti con Fontan è dovuto a disfunzione sistolica, stasi polmonare, ipertensione polmonare, presenza di shunt. In una metanalisi degli studi effettuati in letteratura, Poggio et al. [70] individuano il cut-off medio di 35 (cut-off min: 32; cut-off max: 45) come valore oltre il quale VE/VCO<sub>2</sub> slope è in grado di predire la comparsa di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti.

### **L'elastografia epatica (Fibroscan)**

L'elastografia epatica transiente, introdotta negli ultimi decenni, è diventata una valida alternativa alla biopsia epatica nella diagnosi e stadiazione della fibrosi epatica. Tra i vantaggi di questa tecnica diagnostica, possiamo elencare: la facile riproducibilità, il rischio nullo di complicanze, il basso costo, la possibilità di svolgimento in sede ambulatoriale, la rapidità dell'esame, l'applicazione anche in bambini dai 5 anni e la possibilità di esplorazione di più zone del parenchima epatico. L'unico fattore limitante è il fallimento della misurazione, ma che ormai con l'uso della sonda adatta al paziente (sonda S per bambini, M per adulti normoconformati o XL per obesi) risulta praticamente raro e resta difficoltoso solo nei casi con situs viscerum inversus [71]. Inizialmente l'utilizzo dell'elastografia epatica era limitato ai casi di epatite C cronica, dove l'utilizzo combinato del Fibroscan e di marker ematici hanno composto alcuni accurati score diagnostici, che hanno mostrato un'accuratezza diagnostica sovrapponibile o forse migliore a quella ottenuta con la biopsia epatica nella stadiazione della fibrosi. Va ribadito che non esiste un unico modo di stadiazione adattato per tutte le patologie all'atto della misurazione della stiffness e la definizione del grado di fibrosi, che resta correlato specificamente alla popolazione in esame. Come nella figura 1.19, esistono vari cut-off impiegati per la definizione degli stadi di fibrosi da minima (F0-F1) a severa (F4) e molti studi differiscono, come riportato nella metanalisi di Stebbing et al. [72], nel definire i cut-off applicati nei diversi quadri patologici. Questo è dovuto alla eterogeneità parenchimale dovuta ad altre componenti, oltre alla fibrosi, come in corso di NAFLD, in cui è molto rappresentata la componente stea-

tosica epatocitaria o nell'epatite B, caratterizzata invece da un forte infiltrato linfocitario. Infine, il paziente con FALD avrà sicuramente una componente congestizia che si aggiunge alla fibrosi, per cui i valori di cut-off tra gli stadi di fibrosi potrebbero essere del tutto diversi rispetto al paziente con epatopatia epatitica virale.

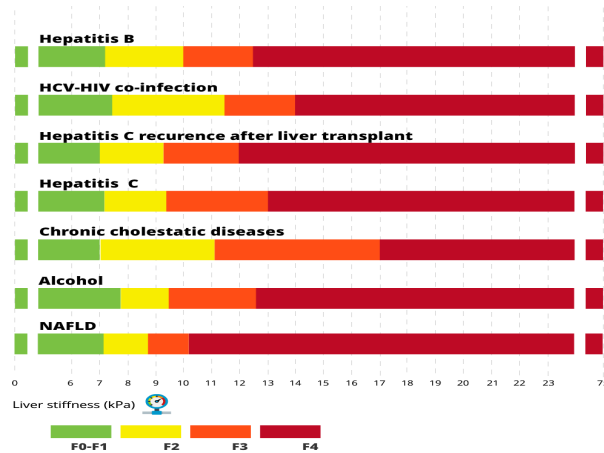


Figura 1.19: Valori di cut-off espressi in kPa al Fibroscan adattati per patologia. Immagine tratta da "Cirrhosicare.ca".

## 1.4 Terapia impiegata

L'intervento chirurgico costituisce uno step fondamentale per la sopravvivenza dei pazienti con cardiopatia congenita, ma appare evidente che la terapia non possa prescindere dal supporto farmacologico per prevenire l'insorgenza o trattare le complicanze. In uno studio eseguito da Anderson et al. [73], si sono valutate le terapie mediche utilizzate in diversi centri e vengono segnalate le complicanze più frequentemente presenti in questi pazienti, come: lo scompenso cardiaco (37%), l'insufficienza valvolare (33%) e la trombosi cerebrale o stroke (8%). In relazione a questo, i farmaci più utilizzati sono rappresentati da antitrombotici, ACEi, diuretici e antiaritmici.

La base fisiopatologica che porta allo sviluppo di scompenso cardiaco nel paziente con circolazione di Fontan differisce da quella in paziente con cuore biventriolare, e risulta dalla somma di più fattori concausali: ipertensione venosa sistemica, aritmia, PLE, circoli collaterali. Nonostante questo, l'utilizzo di diuretici, in particolare agenti dell'ansa, è molto diffuso in questa popolazione, anche se in alcuni studi è stato riportato lo sfavorevole outcome in questi casi dopo trapianto cardiaco [74], e questo sottolinea quanto sia necessario approfondire la validità delle scelte terapeutiche in questa complessa patologia.

L'insorgenza di eventi trombotici è una complicanza ricorrente nei pazienti con Fontan, soprattutto per la possibilità di stenosi del condotto utilizzato per l'anastomosi e per la frequente aritmia associata agli interventi. Le linee guida per i pazienti con cardiopatia congenita, definite nel 2020 dalla European Society of Cardiology [75], suggeriscono l'utilizzo di Warfarin nei pazienti con precedenti eventi trombotici. I NAO, vista la mancanza di dati in relazione al loro utilizzo, non sono raccomandati, ma il loro utilizzo è consentito in casi selezionati. Come già definito per i diuretici, anche l'utilizzo di ACEi è ampiamente diffuso in pazienti con disfunzione ventricolare nonostante, anche in questo caso, manchino delle linee guida. Alcuni recenti studi [76, 77] hanno sottolineato la necessità di valutare in maniera più approfondita l'utilizzo di ACE-inibitori, in quanto questi non hanno mostrato differenze significative nei pazienti che ne facevano uso, portando invece all'insorgenza di numerosi effetti collaterali nelle popolazioni analizzate. L'assunzione di ACEi è comunque sembrata correlata con una diminuzione dei valori di NT-proBNP, suggerendo un ruolo nel miglioramento dei valori pressori durante il riempimento ventricolare [77]. Come delineato precedentemente, l'ipertensione polmonare e la congestione vascolare sistemica, soprattutto a livello splancnico, giocano un ruolo fondamentale nella comparsa di complicanze. In quest'ottica sono numerosi gli studi recenti che mirano a valutare il ruolo dei vasodilatatori (Bosentan/Sildenafil) in questa popolazione. Come suggerito da uno studio del 2017 [78], un aumento delle resistenze polmonari ( $> 2U/m^2$ ) e una riduzione dell'indice cardiaco ( $< 2.5 L/min/m^2$ ) sono associati a un aumentato rischio di failing Fontan a 5 anni. D'altra parte, l'utilizzo di Bosentan in combinazione con Sildenafil [79] o di Bosentan in monouso [80], hanno dimostrato un miglioramento dell'emodinamica, dei valori di  $SpO_2$  sia a riposo che durante l'esercizio, infine anche della tolleranza allo sforzo e dello status clinico generale.

Se il management farmacologico assume un ruolo fondamentale nel rallentare la comparsa del failing Fontan, il trattamento chirurgico con trapianto cardiaco costituisce il quarto e ultimo stadio della palliazione di Fontan nei pazienti con cardiopatia congenita. Nel 2019 l'Advanced Cardiac Therapy Improving Outcomes Network (ACTION) [81] ha pubblicato dei criteri di riferimento sui quali basare la scelta del trapianto cardiaco in paziente con Fontan [figura 1.20]. Nonostante questo, a oggi il timing e la decisione di effettuare un trapianto ortotopico di cuore costituiscono uno dei problemi maggiori per i pazienti con failing Fontan, in quanto dipendenti dai tempi in lista e dalla valutazione delle numerose complicanze multi-organo conseguenti alla circolazione di Fontan. Oltre alle complicanze sistemiche associate, bisogna considerare la complessità

<p><b><u>Cardiac/Systemic Ventricular Dysfunction</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Severe<sup>1</sup> systolic dysfunction by echocardiogram, MRI, or cardiac catheterization.</li> <li>2) Moderately depressed (by qualitative assessment) systolic function on imaging when accompanied by <math>\geq</math> moderate systemic AV valve regurgitation.</li> <li>3) Significant growth derangement or failure to thrive including cachexia or linear growth failure</li> <li>4) Decreasing exercise tolerance by patient report or as measured on sequential formal exercise testing or 6-minute walk</li> <li>5) Significant electrophysiologic abnormalities, including recurrent arrhythmias despite therapy, implantation of a cardiac pacemaker, or aborted sudden cardiac death event</li> </ol> <p><b><u>Fontan Pathway Dysfunction</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Symptomatic, chronic fluid overload persisting despite new or increasing diuretic therapy</li> <li>2) Occurrence of chronic pleural effusions or ascites, chylous or nonchylous, refractory to therapy and occurring outside the initial Fontan post-operative period</li> <li>3) Major hemodynamic disturbance <i>resulting in symptoms</i> despite therapy including: low systemic cardiac output, diastolic ventricular failure, significantly elevated Fontan pressure, or symptomatic cyanosis</li> </ol> <p><b><u>Lymphatic Dysfunction</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Protein-losing enteropathy that has failed medical therapy and requires multiple hospital admissions in a 12-month period or PLE requiring repeated albumin infusions to treat symptoms despite standard PLE medical therapy</li> <li>2) Plastic bronchitis requiring chronic therapy</li> </ol> <p><b><u>Extra-cardiac Dysfunction</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Hemoptysis requiring evaluation that is unrelated to an infection and persists after standard intervention</li> <li>2) Liver disease with impaired synthetic function/abnormal liver function testing or undergoing evaluation for liver transplantation</li> <li>3) Chronic kidney disease – Stage 3 or greater<sup>2</sup></li> </ol> <hr/> <p><sup>1</sup> Severe systolic dysfunction in a single ventricle can be graded by a qualitative assessment or by using calculated ejection fractions as follows: &lt; 35% by echocardiogram or MR for a single LV; &lt; 30% by MR for a single RV.</p> <p><sup>2</sup> Stage 3 CKD is an eGFR between 30 and 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup></p>
---

Figura 1.20: *Criteri per la valutazione del trapianto di cuore in pazienti con Fontan. Immagine tratta da "Transplantation of the failing Fontan" [81]*

dell'intervento, effettuato in pazienti che hanno un'anatomia alterata e sono già stati sottoposti numerose volte a sternotomia. In un recente studio [82], l'analisi della sopravvivenza a un anno dei pazienti con Fontan trattati con OHT, se confrontati con i trapiantati per altre cardiopatie corrette senza circuito di Fontan, ha mostrato un outcome sovrapponibile sia ad un anno e poi nel lungo termine (sopravvivenza ad 1 anno post-OHT nei Fontan del 89% vs. 92% nei casi senza Fontan). Ad oggi, non esiste un sistema di valutazione per prevedere la capacità di recupero epatica e la sopravvivenza, che siano validati nel post-OHT in soggetti con circuito di Fontan e fibrosi epatica significativa, mentre nei soggetti con FALD, il declino della sintesi epatica, la cirrosi scompensata o l'insorgenza di HCC focale, generalmente richiedono il trapianto combinato di cuore e fegato (CHLT). Questa tipologia di intervento, nonostante la sua complessità, ha mostrato dei risultati molto buoni [83], ma applicabili solo in centri d'eccellenza, ma può rappresentare l'unica opzione di sopravvivenza in casi superselezionati. In particolare, l'evenienza di HCC primitivo è verosimile nel FALD [34] e spesso i pazienti non sono candidabili ai trattamenti d'elezione, rappresentati da quelli loco-regionali (radio-ablazione, alcolizzazione) o dalla

resezione chirurgica. Perciò la candidabilità al trapianto combinato (CHLT) assume una notevole importanza e si baserà sui criteri di Milano [figura 1.21] e sul MELD score  $>15$  (in assenza di terapia warfarinica, altrimenti si utilizzerà il MELD-XI score  $>12$ ) [83]. Anche in questo caso, visto l'esiguo numero di interventi CHLT effettuati, i dati sull'outcome si basano su limitate casistiche e sicuramente non sono ancora disponibili delle linee guida.

- **Presenza di un singolo nodulo di HCC ( $\leq 5$  cm di diametro) oppure di neoplasia multifocale limitata ad un massimo di tre noduli, ciascuno di diametro non superiore a 3 cm**
- **Assenza di localizzazioni tumorali extraepatiche (linfonodali o in altre sedi metastatiche)**
- **Assenza di invasione vascolare neoplastica dei principali rami venosi intraepatici (portali, sovraepatici) o extraepatici (vena porta, vena cava) confermata o sospetta alle valutazioni pre-operatorie.**

Figura 1.21: *Criteri di Milano per la selezione al trapianto di fegato (OLT) nel paziente con riscontro di epatocarcinoma (HCC) evolutivo.*



## OBBIETTIVI DELLO STUDIO

Al giorno d'oggi, la coorte di pazienti nati con cuore univentricolare corretto con circuito di Fontan si sta ampliando, ma una serie di complicanze insite nella pseudo-circolazione di Fontan o cosiddetto failing Fontan, sta condizionando negativamente la spettanza di vita, specialmente per l'insorgenza di una epatopatia congestizia e poi fibrosante o Fontan-Associate Liver Disease (FALD). Negli ultimi decenni pertanto ha assunto rilevante importanza la diagnostica specifica per individuare precocemente e stadiare il FALD. Per l'estrema eterogeneità che caratterizza il quadro clinico dei pazienti con circuito di Fontan, si rende necessaria la definizione di linee guida comuni per la gestione ed il monitoraggio di questa rara e complessa cardiopatia congenita. È stato pertanto condotto nel nostro Dipartimento di Medicina, uno studio di coorte prospettico nel periodo 06/2019-06/2022, con follow-up medio di  $18,5 \pm 13,1$  mesi, che ha arruolato consecutivamente 120 pazienti (età media  $24,8 \pm 11,6$  anni; 68 maschi/52 femmine) con palliazione di Fontan, con i seguenti obiettivi:

- **Definire**, sulla base delle evidenze clinico-laboratoristiche e di imaging strumentale, un percorso clinico, nel corso delle routinarie visite ambulatoriali che consenta una valutazione multidisciplinare (cardiologo, internista-epatologo, nefrologo e gastroenterologo) ed individualizzata, in base allo stadio di funzionalità cardiaca ed epatica, del paziente con Fontan.
- **Valutare** e confrontare alcuni score già noti, ma anche con il saggio di un nuovo indice da noi proposto, per la stadiazione della fibrosi, verificando l'applicabilità ai pazienti con epatopatia associata al Fontan (FALD), al fine di identificare i casi che presentano un quadro di fibrosi avanzata o cirrosi epatica e quindi a rischio di complicanze maggiori.
- **Studiare**, attraverso l'analisi della sopravvivenza, il timing di insorgenza delle complicanze più comuni del failing Fontan e di quelle più temibili, come l'epatocarcinoma (HCC), associate al FALD, che se non identificate in maniera precoce, potrebbero compromettere la possibilità di un trattamento radicale della complicanza con l'esecuzione salvavita di un trapianto di cuore o combinato di cuore-fegato.





# MATERIALI E METODI

## 3.1 Disegno dello studio

Questo è uno studio di coorte osservazionale-prospettico, che ha consecutivamente arruolato 120 pazienti con cardiopatia congenita complessa tipo cuore univentricolare trattati con palliazione di Fontan, seguiti presso l'Azienda Ospedaliera di Padova (U.O.C. Cardiochirurgia e Cardiologia Pediatrica e dell'Adulto) nel triennio 2019-2022, e valutati dal punto di vista internistico-epatologico nell'ambulatorio del Centro Regionale Specializzato nelle Malattie del Fegato, U.O.C. Clinica Medica 5 del Dipartimento di Medicina-DIMED. Nella figura 3.1 si possono seguire le caratteristiche generali dei pazienti analizzati e dei tipi di cardiopatia congenita presi in considerazione.

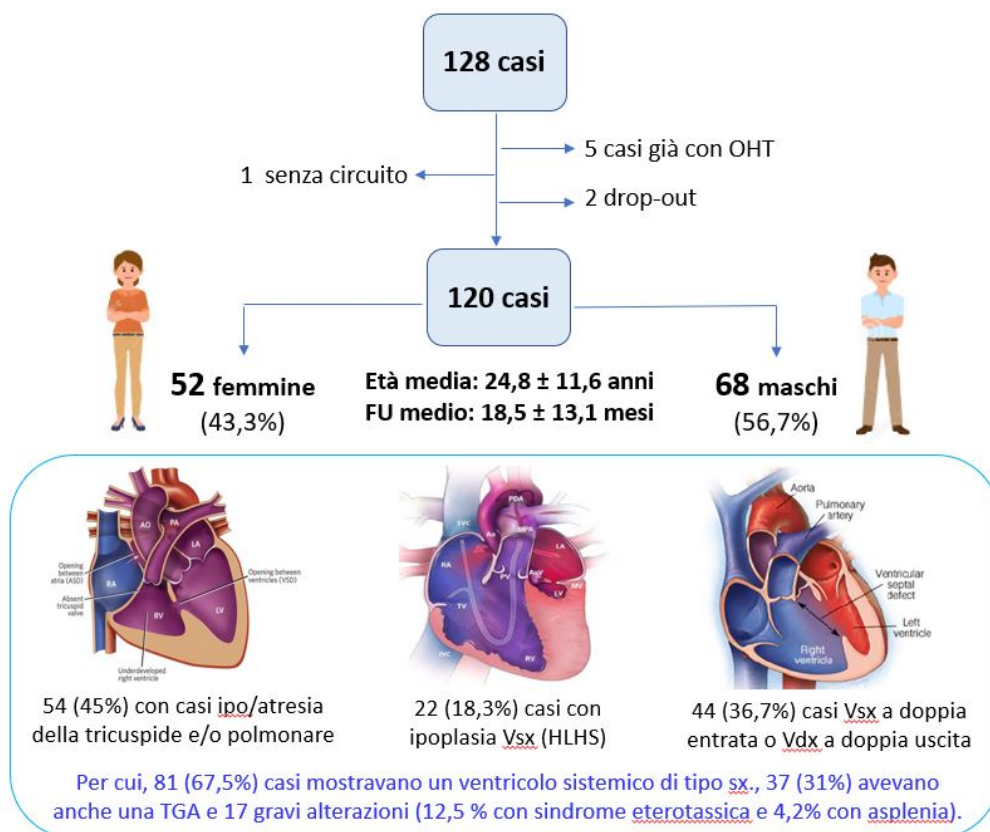


Figura 3.1: *Flow-chart e criteri d'esclusione della coorte di pazienti con cuore univentricolare e circuito di Fontan e specifiche caratteristiche generali e cliniche d'inclusione.*

## 3.2 Raccolta dati anamnestici ed EO

Previa raccolta di un consenso informato scritto, è stata effettuata un'accurata anamnesi del paziente per raccogliere le seguenti caratteristiche cliniche:

- Il tipo di cardiopatia congenita presente e la storia cardio-chirurgica;
- La terapia farmacologica in atto (suddivisa in quattro categorie: antitrombotici, antipertensivi, antiaritmici, vasodilatatori);
- L'eventuale posizionamento di pacemaker;
- La presenza di comorbilità (es. infezione HBV, HCV o altre cause di epatopatia cronica; screezio o insufficienza renale, o altre patologie associate);
- L'esposizione a fattori di rischio (es. fumo, alcol);
- La familiarità per patologie cardiovascolari;
- La tolleranza allo sforzo da parte del paziente.

Al momento dell'accesso presso il nostro ambulatorio epatologico, ad ogni paziente è stato effettuato un completo esame obbiettivo, specialmente per indagare l'eventuale presenza di epato-splenomegalia o di segni cutanei quali, subittero, eritema palmare, spider naevi, ascite, edemi declivi e circoli venosi collaterali superficiali. Durante la vista sono stati raccolti i parametri antropometrici (altezza, peso, BMI, superficie corporea) e vitali (FC, PAO, sat.O<sub>2</sub>).

### Parametri ematochimici e virologici

Sono stati eseguiti inoltre, a digiuno, gli esami ematochimici seguenti: emocromo con formula leucocitaria, PT, INR, bilirubina totale e frazionata, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, sideremia, ferritina, transferrina, % saturazione O<sub>2</sub>, ammoniemia, glicemia, insulina, HOMA-index, esame urine, cistatina C, creatinina con eGFR, acido urico, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, profilo proteico, PCR,  $\alpha$ 2-macroglobulina,  $\alpha$ -feto proteina,  $\alpha$ 1-antitripsina fecale, troponina, BNP. È stato effettuato anche un profilo microbiologico per la ricerca di virus epatitici, con esecuzione di HBsAg e anti-HCV. I valori ottenuti hanno consentito di applicare per ogni paziente attraverso la specifica formula, i seguenti score: APRI, Forns, FIB-4, LSPS e MELD-XI. Infine, abbiamo anche ottenuto un nuovo score, denominato SSPS, proposto per identificare il paziente con FALD ed ipertensione portale, calcolando il valore ottenuto con la Spleen stiffness (kPa) x Spleen size (diametro in cm) / Platelet o SSPS.

### **Parametri ecografici**

Un operatore esperto, in paziente a digiuno, ha misurato con l'uso di ecografo Toshiba Aplio 3.0: il volume epatico (in mm), il volume splenico (in mm), descritto il margine epatico, l'ecostruttura e l'ecogenicità del parenchima epatico, misurato il diametro della vena porta, delle vene sovraepatiche destra, media e sinistra e della vena cava inferiore (VCI, in mm). Inoltre, con tecnica Doppler è stata misurata la velocità del flusso portale (valori della norma  $\geq 12$  cm/secondo).

### **Parametri di ecocardio-Dopplergrafia cardiaca a riposo**

Per l'esecuzione dell'esame ogni paziente è stato fatto sdraiare in posizione supina. È stata poi posizionata una sonda ricoperta di gel in corrispondenza della finestra di esplorazione cardiaca. Attraverso l'emissione e registrazione degli echi prodotti da ultrasuoni trasmessi dalla sonda (trasduttore) posizionata sul torace è stato possibile ricostruire le caratteristiche morfologiche e funzionali del miocardio. In questo modo sono state visualizzate le camere cardiache, cui si sono misurate dimensioni e valutate la funzione di pompa e lo stato delle valvole.

In particolare abbiamo misurato: il volume telediastolico (in ml), il volume telesistolico (in ml), la gittata sistolica o stroke volume (come differenza dei precedenti parametri, in ml), la gettata cardiaca o cardiac output (in L/min, valori normali tra 4-8), la frazione d'eiezione (come % di gittata sistolica rispetto al volume telediastolico, espressi in ml con valori di norma  $>55$ ). Inoltre è stato misurato e raccolto il diametro della VCI e l'indice di collassabilità (definita dalla differenza del calibro venoso tra inspirio ed espirio), che risulta inversamente proporzionale al grado di congestione venosa sistemica ed infine l'indice cardiaco, in relazione alla gittata cardiaca aggiustata alla superficie corporea (GC/Sq, espressa in L/min/m<sup>2</sup>, valori della norma compresi tra 2,5-4). A questi esami si è associata la definizione della classe NYHA del paziente.

### **Parametri ai tests da sforzo cardiopolmonare**

Il test cardiopolmonare è un'analisi che sincronizzata all'elettrocardiogramma da sforzo permette di avere a disposizione il quadro complessivo dello stato fisiologico e della capacità di esercizio di un individuo. Rispetto a un tradizionale elettrocardiogramma da sforzo, permette di valutare non solo il comportamento elettrocardiografico sotto sforzo, ma anche il metabolismo, in particolare la ventilazione, il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica

durante l'attività fisica.

Per l'esecuzione del test, i soggetti sono stati collegati ad un elettrocardiografo a 12 derivazioni, quindi posizionati sul cicloergometro o sul tapis roulant, programmati per un'attività di lavoro standardizzata. Attraverso un boccaglio o una maschera allacciati ad un rilevatore sono stati misurati, ad ogni atto respiratorio, i volumi di aria in entrata ed analizzata la differenza dei gas scambiati a livello degli alveoli. Tutti i dati raccolti durante l'esercizio sono elaborati da un software dedicato, che permette di ottenere una serie di grafici (grafici di Wasserman), dove viene rappresentato l'adattamento individuale all'esercizio in termini di ventilazione e metabolismo. Il test è stato interrotto al momento dell'esaurimento della riserva funzionale dei pazienti o della comparsa di dispnea o altri sintomi che controindichino la prosecuzione.

I principali parametri studiati sono stati rilevati al basale, in diverse fasi dello sforzo, in particolare al momento di sforzo massimale, e nei primi minuti di riposo.

Sono stati indagati i seguenti parametri: FC basale e FC max, PAO basale e PAO max, VO<sub>2</sub>max, polso d'ossigeno, VE-VCO<sub>2</sub> slope, soglie anaerobiche.

### **La misurazione della stiffness epatica e splenica con Fibroscan**

La stiffness epatica e splenica è stata ottenuta utilizzando il Fibroscan (Echosens, Parigi). Esso è un apparecchio, costituito da una sonda ad ultrasuoni applicata sull'asse di un vibratore che genera un'onda elastica, la quale si propaga per via transcutanea nel parenchima di un organo con una velocità direttamente proporzionale alla rigidità media o stiffness e quindi indirettamente al suo grado di rigidità o fibrosi/congestione [figura 3.2].

Per effettuare l'esame, il paziente è posto in decubito supino con le braccia estese sopra la testa, mentre l'apice della sonda, ricoperto di gel, è posizionato tra il nono e l'undicesimo spazio intercostale, al di sotto del margine superiore del fegato, tra la linea ascellare media e quella anteriore, perpendicolarmente alla parete toracica [figura 3.2].

L'onda esamina la stiffness in un volume di parenchima epatico o splenico approssimativamente cilindrico di circa 1 cm di diametro per 4 cm di lunghezza, ad una profondità di 25-30 mm. La velocità ottenuta è poi convertita in kilopascal (kPa), con scala da 2,5 a 75. La metodica è stata ritenuta valida tollerando una variabilità delle misurazioni entro un range interquartile (IQR)  $\leq 3$ . Nella nostra coorte il 99% delle misurazioni sono risultate valide. Lo stesso principio è stato applicato per la misurazione della stiffness splenica (SS), ottenendo misurazioni valide nel 93% dei casi. Essa assume particolare importanza tenendo

presente la stretta correlazione tra la splenomegalia e l'ipertensione portale. Infatti, nelle fasi più avanzate dall'epatopatia, l'ipertensione portale e la congestione splancnica si riflettono anche sulla milza portando ad un suo aumento di volume e ciò rende possibile misurarne la stiffness [32]. In particolare nella nostra popolazione è stata introdotta nel tentativo di identificare soggetti con eventuale grado avanzato di ipertensione portale e quindi per agevolare la diagnosi di cirrosi epatica cardiogena con ipertensione portale.

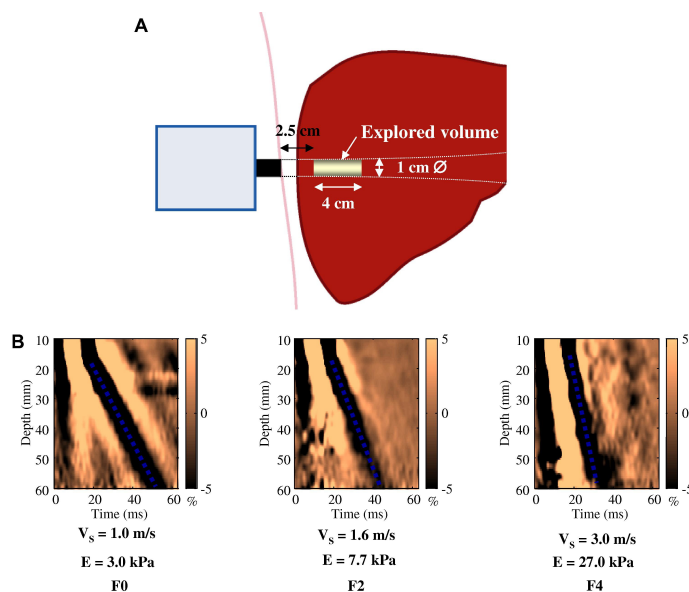


Figura 3.2: *Funzionamento del Fibroscan con relativi valori schematici d'esempio. Immagine tratta da "WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver" [84].*

### 3.3 Analisi statistica

I dati raccolti sono stati analizzati tramite il software di statistica MedCalc. Un valore di p-level  $\leq 0,05$  è stato considerato come statisticamente significativo. Le variabili categoriali sono state espresse come valore e percentuale, e per il confronto tra gruppi è stato utilizzato il test esatto di Fisher, mentre le variabili continue espresse come  $\text{media} \pm \text{deviazione standard}$ , sono state confrontate per gruppi con il t-test. La performance diagnostica dei marcatori di patologia epatica è stata analizzata attraverso curve ROC, confrontando 2 sottogruppi di pazienti: a) coloro con  $< 2$  punti o b) con  $\geq 2$  punti, se presenti almeno due delle seguenti condizioni: ascite, varici GE, splenomegalia, piastrinopenia, dilatazione della vena porta o riduzione del flusso portale quali criteri selettivi per la definizione di Fontan associated liver disease (FALD).

L'identificazione del cut-off di significatività per ciascuno degli score analizzati ed il loro confronto ha definito i criteri di sensibilità, specificità e VPP degli score d'interesse utilizzati e la miglior accuratezza diagnostica tra quelli considerati. Le correlazioni tra la stiffness epatica o Liver Stiffness (LS) ed il diametro della VCI e tra la stiffness splenica o Spleen Stiffness (SS) misurate in kPa ed il diametro della milza sono state ottenute con la regressione lineare di Pearson-test di Spearman-rho. Infine, una prima analisi di sopravvivenza (Kaplan-Meier) ci ha consentito di mettere in rapporto i casi censored dall'evento: decesso e/o trapianto ed una seconda analisi, è stata impostata per stimare gli eventi avversi (determinanti del failing Fontan) in relazione al tempo intercorso dalla data di completamento del Fontan con posizionamento del circuito. Infine, il confronto tra le Kaplan-Meier dei soggetti con profilo a maggior o minor rischio di complicanze associate particolarmente all'epatopatia da stasi o Fontan-associated Liver Disease o FALD sono state confrontate con il Log-rank test.

Il profilo è stato calcolato: a) selezionando 3 variabili di laboratorio tra le più significativamente relate alla patologia evolutiva (valori di linfociti  $<1.1/\text{mm}^3$ , di piastrine  $\leq 150.000/\text{mm}^3$  e di GGT  $\geq 45$  U/L per le femmine,  $\geq 65$  U/L per i maschi e  $\geq 25$  U/L per i bambini), ciascuna se confermata = 1 punto; b) il diametro della VCI ( $>18$  mm) e della milza ( $>12$  cm), ciascuna se confermata = 1 punto; e c) i valori di LS (se  $<20,2$  kPa = 0 punti, compresi tra 20,2-30,6 = 1 punto e  $\geq 30,7$  = 3 punti) e di SS (se  $<30,6$  kPa = 0 punti, compresi tra 30,7-39,9 = 1 punto e tra 40-49,9 = 2 punti e  $\geq 50$  = 3 punti). La somma finale compresa in un range tra 0-11, ha determinato la categoria di rischio: lieve o moderato se  $<5$  oppure alto o severo se  $\geq 5$ .

# RISULTATI

## 4.1 Aspetti generali della popolazione

Sono stati analizzati 120 pazienti con età media pari a  $24,8 \pm 11,6$  anni, di cui 68 maschi (56,7%) e 52 femmine (43,3%), visti prospetticamente dal 06/2019 al 06/2022, dimostrando un follow-up medio, considerato dal tempo intercorso dalla prima all'ultima visita eseguita nel nostro ambulatorio, di  $18,5 \pm 12,4$  mesi. Nel confronto iniziale tra maschi e femmine, si sono riscontrate, come atteso, differenze statisticamente significative nei valori antropometrici: peso (media  $54,2 \pm 15,0$  kg; maschi  $56,8 \pm 15,1$  kg; femmine  $50,9 \pm 14,4$  kg;  $p < 0,05$ ) e altezza (media  $162,2 \pm 16,1$  cm; maschi  $166,3 \pm 16,9$  cm; femmine  $156,7 \pm 13,3$  cm;  $p < 0,01$ ).

All'esame obiettivo 116 pazienti (96,7%) hanno mostrato epatomegalia e in 73 pazienti (60,8%) si è rilevata splenomegalia, mentre in 41 pazienti (34,2%) sono stati evidenziati segni cutanei riconducibili all'epatopatia quali eritema palmare, spider naevi, presenza di circoli collaterali superficiali.

Il VAST score, che assegna un punteggio fino a 4 punti, cioè un punto per ciascuna delle seguenti alterazioni: presenza di ascite, varici GE, splenomegalia e piastrinopenia, è risultato compatibile con uno stadio di epatopatia evolutiva (con score  $\geq 2$ ) in 52 (43,3%) casi, dimostrando un valore predittivo positivo del 96,8%.

L'esame ecografico dell'addome superiore, ha definito nell'83,3%, 67,5% e 50,8% dei pazienti la presenza di: un volume epatico aumentato, un'ipertrofia del lobo caudato e la splenomegalia, quando i diametri longitudinali considerati sono apparsi  $> 15,5$ cm,  $> 2,5$ cm e  $> 12$ cm, rispettivamente. Il valore medio per il diametro della VCI è risultato pari a  $18,9 \pm 4,2$  mm, mostrando quindi una dilatazione ( $> 18$ mm) nel 54,2% dei pazienti, mentre le vene sovraepatiche sono apparse dilatate ( $> 12$ mm) nel 50,0% dei pazienti. Inoltre, il diametro medio della milza è stato di  $12,3 \pm 2,0$  cm e della vena porta di  $11,5 \pm 2,2$  cm, con un flusso portale medio pari a  $13,7 \pm 4,4$  cm/s.

I valori di elastometria ottenuti con Fibroscan hanno mostrato una stiffness epatica media pari a  $21,7 \pm 10,3$  kPa (maschi  $23,1 \pm 11,3$  kPa; femmine  $19,9 \pm 8,6$  kPa;  $p = ns$ ) e splenica media pari a  $32,7 \pm 12,3$  kPa (maschi  $35,5 \pm 12,9$  kPa; femmine  $29,0 \pm 10,3$  kPa;  $p < 0,05$ ).

All'ecocardiografia non è stata individuata alcuna differenza statisticamente significativa nelle classi NYHA tra i due sessi (Maschi: NYHA I-II-III o IV =

21-34-13 casi; Femmine: 13-30-9 casi, rispettivamente;  $p = ns$ ) e nella frazione d'iezione (M: 49,7% vs F:52,1%;  $p = ns$ ). Ai test cardiopolmonari sono apparsi significativamente diversi i valori di  $VO_2max$  (media  $26,4 \pm 7,7$  ml/kg/min; maschi  $29,2 \pm 7,5$  ml/kg/min; femmine  $22,7 \pm 6,4$  ml/kg/min;  $p < 0,05$ ) e polso  $O_2$  (media  $10,0 \pm 3,1$  ml; maschi  $7,6 \pm 4,5$ ; femmine  $8,3 \pm 1,9$  ml;  $p < 0,05$ ).

In ambito farmacologico il 37% (44 casi) della popolazione in studio assumeva una terapia medica con 3 o più farmaci. Considerando le varie categorie di farmaci usati: 62 pazienti assumevano antiaggreganti (51,7%), 49 pazienti (40,8%) assumevano anticoagulanti, 14 pazienti (11,7%) assumevano vasodilatatori (Bosentan/Sildenafil), 36 pazienti (30,0%) assumevano diuretici, 3 pazienti (2,5%) assumevano cardiocinetici, 48 pazienti (40,0%) assumevano antiipertensivi, 37 pazienti (30,8%) assumevano anti-aritmici e 8 pazienti (6,7%) erano in trattamento anti-epilettici.

### **Caratteristiche cardiologiche e degli interventi chirurgici**

Nella popolazione in studio, il cuore di tipo univentricolare ha presentato nel 67,5% dei casi (81 pazienti) un ventricolo funzionante di tipo sinistro e in 39 (32,5%) è invece risultato di tipo destro. In particolare, riguardo il tipo di cardiopatia congenita diagnosticata, questa è apparsa in 22 pazienti (18,3%) tipo sindrome del cuore sinistro ipoplasico (HLHS), 54 (45,0%) sono stati raggruppati in quanto affetti da ipoplasia/atresia della tricuspide o della polmonare, correlata a ipoplasia del ventricolo destro, 21 (17,5%) avevano una malformazione tipo ventricolo sinistro a doppia entrata (Double Inlet Left Ventricle, DILV) e 23 (19,2%) avevano difetti di altro tipo (Double Outlet Right Ventricle, DORV o Canale atrio-ventricolare completo). La malformazione cardiaca è risultata particolarmente complessa in: 37 (30,8%) casi che mostravano anche la traslocazione dei grossi vasi (TGA), ampi difetti interatriali o ventricolari o dotto arterioso pervio in 89 (74,5%), mentre in 12 (12,5%) è stata riscontrata la presenza di eterotassia, e 5 (4,2%) tra questi presentavano anche asplenia [figura 3.1].

Per quanto riguarda il tipo di correzione (Fontan), 27 pazienti (22,5%) hanno subito una procedura di tipo atrio-polmonare e 93 pazienti (77,5%) un'anastomosi cavo-polmonare totale, di cui 32 pazienti (26,7%) trattati con lateral tunnel e 61 pazienti (50,8%) con condotto extracardiaco. Se si considerano le tempistiche dell'intervento, la media in anni per l'età del paziente al momento dello stadio finale della correzione secondo Fontan è risultata pari a  $4,5 \pm 3,6$  anni, mentre il tempo intercorso dal Fontan a oggi è stato di  $20,6 \pm 10,8$  anni.



Tipo cardiopatia e storia chirurgica	Casi totali	Maschi	Femmine	p-value
N. casi	120	52	68	ns
Età media (anni)	24,8 ± 11,6	23,8 ± 11,4	25,8 ± 11,5	ns
Anni dal Fontan	20,6 ± 10,8	19,9 ± 10,4	21,6 ± 11,4	ns
Tipo di cardiopatia (%)				
- HLHS	22 (18,3)	13 (19,1)	9 (17,3)	ns
- TA, HRHS, PH	54 (45,0)	31 (45,6)	23 (44,2)	ns
- DILV	21 (17,5)	11 (16,2)	9 (17,3)	ns
- altro	23 (19,2)	12 (17,6)	11 (21,2)	ns
Tipo di Fontan (%)				
- atrio-polmonare	27 (22,5)	12 (17,6)	15 (28,8)	ns
- lateral tunnel	32 (26,7)	20 (29,4)	12 (23,1)	ns
- extracardiaco	61 (50,8)	36 (52,9)	25 (48,1)	ns
Tipo ventricolo sistemico (%)				
- sinistro	81 (67,5)	47 (69,1)	34 (65,4)	ns
- destro	39 (32,5)	21 (30,9)	18 (34,6)	ns
Presenza DIV/DIA (%)	89 (74,2)	51 (75,0)	38 (55,9)	ns

Tabella IV: *Caratteristiche cardiologiche generali della popolazione.*

In riferimento alla storia cardiocirurgica, è stata documentata la frequente insorgenza di complicanze minori in 49 (40,8%) casi (posizionamento di pacemaker o correzioni di stenosi, aneurismi, fistole o shunt vasali) o maggiori in 22 (18,3%) casi (ostruzione o trombosi del circuito di Fontan, presenza di severa insufficienza o stenosi della valvola AV, dilatazione abnorme atriale). In 21 pazienti (17,5%) è riportata la presenza di pacemaker.

Come si vede anche in tabella IV, i dati cumulativi e separati per genere non hanno mostrato nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda i parametri esplorati che risultano prettamente relati alla cardiopatia.

## 4.2 Descrizione della casistica in relazione al tempo intercorso dal Fontan

La popolazione di studio è stata suddivisa in tre gruppi, sulla base del tempo intercorso dal completamento della correzione di Fontan, descrivendo un gruppo A (< 15 anni), che mostrava un tempo medio intercorso di  $8,8 \pm 4,4$  anni, un gruppo B (15-25 anni) con tempo medio di  $19,8 \pm 2,9$  anni e un gruppo C (> 25 anni) con tempo medio di  $33,3 \pm 4,7$  anni, ciascuno comprendente 40 casi.

Nel gruppo A nessun paziente è stato sottoposto ad anastomosi di tipo atrio-

Caratteristiche dei pazienti	Tempo intercorso da intervento correttivo di Fontan					
	Gruppo A	p-value a-b	Gruppo B	p-value b-c	Gruppo C	p-value c-a
Fascia di tempo	≤15 anni		15-25 anni		≥25 anni	
N. casi (M/F)	40 (23/17)	ns	40 (24/16)	ns	40 (21/19)	ns
Età media (anni)	13,3 ± 3,6	<0,01	22,4 ± 3,2	<0,01	38,2 ± 7,2	<0,01
Anni dal Fontan	8,8 ± 4,0	<0,01	19,8 ± 2,9	<0,01	33,3 ± 4,7	<0,01
Tipo cardiopatia (%)						
- HLHS	11 (27,5)	ns	10 (25,0)	<0,01	1 (2,5)	<0,01
- TA/PH	8 (20,0)	0,05	20 (50,0)	ns	26 (65,0)	<0,01
- DILV	7 (17,5)	ns	3 (7,5)	0,04	11 (27,5)	ns
- altro	14 (35,0)	ns	7 (17,5)	ns	2 (5,0)	<0,01
Tipologia intervento (%)						
- atrio-polmonare	0 (0,0)	ns	1 (2,5)	<0,01	26 (65,0)	<0,01
- lateral tunnel	2 (5,0)	<0,01	20 (50,0)	0,04	10 (25,0)	0,03
- extracardiaca	38 (95,0)	<0,01	19 (47,5)	<0,01	4 (10,0)	<0,01
Tipo ventricolo sistemico (%)						
- sinistro	20 (50,0)	ns	24 (60,0)	<0,01	37 (92,5)	<0,01
- destro	20 (50,0)		16 (40,0)		3 (7,5)	
Trasposizione dei grossi vasi (%)						
- assente	29 (72,5)	ns	34 (85,0)	<0,01	20 (50,0)	ns
- presente	11 (27,5)		6 (15,0)		20 (50,0)	
DIA/DIV (%)						
- assente	15 (37,5)	ns	10 (25,0)	ns	6 (15,0)	0,04
- presente	25 (62,5)		30 (75,0)		34 (85,0)	

Tabella V: *Caratteristiche generali delle cardiopatie e degli interventi in relazione al tempo intercorso dal Fontan.*

polmonare, 2 (5,0%) a una cavo-polmonare totale di tipo lateral tunnel e ben 38 (95,0%) a una anastomosi extracardiaca; nel gruppo B invece la numerosità maggiore è rappresentata tra i casi che hanno ricevuto una cavo-polmonare totale tipo lateral tunnel con 20 pazienti (50,0%) o di tipo extracardiaco (19 pazienti, 47,5%); infine nel gruppo C è presente la maggioranza delle anastomosi atrio-polmonari, effettuate in 26 pazienti (65,0%), mentre 10 pazienti (25,0%) hanno ricevuto un lateral tunnel e 4 pazienti (10,0%) una anastomosi con condotto extracardiaco.

All'esame obiettivo, si noti soprattutto come quasi tutti i pazienti si presentano con epatomegalia, indipendentemente dal gruppo, mentre la splenomegalia e i segni cutanei compatibili con uno stato di ipertensione portale risultano crescenti come numero di casi nei tre gruppi, raggiungendo l'82,5% e il 62,5% dei casi rispettivamente nei casi del gruppo C, p-value < 0,01 [Tabella VI].

All'ecografia dell'addome si sono evidenziate differenze statisticamente significative per ogni parametro analizzato, in particolare il diametro della vena cava inferiore (VCI), la percentuale di dilatazione delle vene sovraepatiche, la dimensione della milza e il diametro della vena porta sono aumentate propor-

Parametri valutati	Tempo intercorso da intervento correttivo di Fontan					
	Gruppo A	p-value a-b	Gruppo B	p-value b-c	Gruppo C	p-value c-a
Fascia di tempo	≤15 anni		15-25 anni		≥25 anni	
<b>Esame obiettivo</b>						
Altezza (cm)	149,8 ± 19,0	<0,01	169,3 ± 9,6	ns	167,3 ± 9,9	<0,01
Peso (kg)	42,1 ± 15,5	<0,01	57,8 ± 8,6	<0,01	62,8 ± 11,5	<0,01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18,1 ± 3,8	<0,01	20,1 ± 2,6	<0,01	22,2 ± 3,0	<0,01
Epatomegalia (%)	37 (92,5)	ns	39 (97,5)	ns	40 (100)	ns
Splenomegalia (%)	13 (32,5)	<0,01	27 (67,5)	ns	33 (82,5)	<0,01
Segni cutanei (%)	4 (10,0)	0,048	12 (30,0)	<0,01	25 (62,5)	<0,01
<b>Reperti ecografici</b>						
Diametro VCI (mm)	16,7 ± 3,4	0,02	18,5 ± 3,5	<0,01	21,6 ± 4,2	<0,01
Dilatazione VCI (%)	8 (20,0)	<0,01	21 (52,5)	<0,01	36 (90,0)	<0,01
Dilatazione sovraepatiche (%)	6 (15,0)	<0,01	21 (52,5)	<0,01	35 (87,5)	<0,01
Dimensioni milza (cm)	11,5 ± 1,9	ns	12,2 ± 1,7	0,01	13,3 ± 2,0	<0,01
∅ Vena Porta (mm)	10,2 ± 2,1	0,01	11,4 ± 1,9	<0,01	12,8 ± 1,9	<0,01
Flusso portale (cm/s)	16,7 ± 4,7	<0,01	13,4 ± 3,6	0,02	11,5 ± 3,6	<0,01
<b>Elastometria (Fibroscan)</b>						
Liver stiffness (kPa)	16,2 ± 6,9	<0,01	21,7 ± 9,9	0,02	27,3 ± 10,8	<0,01
Spleen stiffness (kPa)	26,2 ± 10,4	0,04	31,5 ± 11,3	<0,01	39,5 ± 11,4	<0,01
<b>Test cardiopolmonari</b>						
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	28,7 ± 6,7	ns	29,7 ± 8,2	<0,01	21,4 ± 5,2	<0,01
% predetto	69,1 ± 17,0	ns	67,8 ± 15,8	0,01	59,2 ± 14,5	0,02
Soglia anaerobica 1 (ml/kg/min)	19,1 ± 4,6	ns	21,2 ± 15,9	0,01	14,0 ± 3,1	<0,01
Soglia anaerobica 2 (ml/kg/min)	23,8 ± 4,9	ns	25,6 ± 8,4	<0,01	17,8 ± 4,3	<0,01
Polso O <sub>2</sub> (ml)	8,6 ± 2,2	<0,01	10,7 ± 3,2	ns	10,3 ± 3,4	0,02
% predetto	81,6 ± 27,0	ns	87,1 ± 20,8	ns	90,8 ± 18,3	ns
VE/VCO <sub>2</sub> slope	35,4 ± 5,6	ns	33,1 ± 7,0	ns	34,1 ± 6,8	ns
<b>Ecocolordoppler cardiaco</b>						
Classe NYHA (%)						
- I	17 (42,5)	ns	12 (30,0)	0,03	5 (12,5)	<0,01
- II	20 (50,0)	ns	22 (55,0)	ns	22 (55,0)	ns
- III/IV	3 (7,5)	ns	6 (15,0)	ns	13 (32,5)	<0,01
Frazione d'eiezione (%)	51,2 ± 11,3	ns	49,6 ± 13,1	ns	51,4 ± 9,8	ns

Tabella VI: *Caratteristiche cliniche e strumentali nei gruppi descritti in relazione al tempo intercorso dal Fontan.*

zionalmente all'intervallo dal Fontan, come si può vedere in Tabella VI; mentre i valori di velocità del flusso portale sono risultati diminuire con l'aumentare del tempo intercorso.

La stiffness epatica è risultata con valori crescenti nei tre gruppi, da valori di 16,2 ± 6,9 kPa nel gruppo A a 27,3 ± 10,8 nel gruppo C, come pure si riscontra per i valori della stiffness splenica (Gruppo A: 26,2 ± 10,4 vs Gruppo C: 39,5 ± 11,4).

Ai test cardiopolmonari i valori medi della popolazione in studio di VO<sub>2</sub>max sono risultati di 26,4 ± 7,7 ml/kg/min (soglia anaerobica 1 e 2 rispettivamente 18,1 ± 10,4 ml/kg/min e 22,3 ± 7,1 ml/kg/min), il polso di O<sub>2</sub> di 10,0 ml e

il valore di VE/VCO<sub>2</sub> slope di  $34,1 \pm 6,6$ , mentre analizzando i tre gruppi di pazienti, solo l'analisi di VO<sub>2</sub>max e relative soglie hanno mostrato una riduzione in relazione al tempo intercorso dal Fontan.

I parametri ottenuti all'ecocardiografia non hanno dimostrato differenze significative tra i gruppi descritti, risultando una frazione d'eiezione media per l'intera popolazione pari a  $50,7 \pm 11,4$  %. Nel confronto dei singoli gruppi, si è mantenuta costante la percentuale di pazienti inseriti in classe NYHA II, che costituisce la più frequente nei tre gruppi. Si è notato invece un aumento statisticamente significativo della percentuale di pazienti in classe NYHA III/IV (Gruppo A: 7,5% vs Gruppo C 32,5%,  $p < 0,01$ ), in parallelo a una diminuzione dei pazienti in classe NYHA I (Gruppo A: 42,5% vs Gruppo C 12,5%,  $p < 0,01$ ), in relazione al tempo intercorso dall'intervento.

Agli esami ematochimici, riportati in Tabella VII, si nota un aumento significativo della percentuale di soggetti linfopenici con l'aumentare del tempo, dei valori di INR, GGT, creatinemia,  $\alpha$ 2-macroglobulina,  $\alpha$ 1-antitripsina fecale, troponina, BNP. In parallelo a un aumento di questi valori si nota una significativa diminuzione dei valori relativi alla conta piastrinica e albuminemia (p-value per tutti  $< 0,05$  in relazione al tempo intercorso).

Esami ematochimici	Tempo intercorso da intervento correttivo di Fontan					
	Gruppo A	p-value a-b	Gruppo B	p-value b-c	Gruppo C	p-value c-a
Fascia di tempo	$\leq 15$ anni		15-25 anni		$\geq 25$ anni	
Globuli bianchi ( $\times 10^9$ /L)	$5,59 \pm 2,03$	ns	$5,63 \pm 1,73$	0,01	$4,64 \pm 1,40$	0,02
Linfociti ( $\times 10^9$ /L)	$1,55 \pm 0,86$	0,01	$1,15 \pm 0,42$	ns	$0,99 \pm 0,44$	$< 0,01$
Emoglobina (g/L)	$151,9 \pm 18,1$	ns	$154,0 \pm 21,9$	0,04	$143,8 \pm 22,8$	ns
Piastrine ( $\times 10^9$ /L)	$218,1 \pm 76,8$	0,01	$172,7 \pm 64,4$	0,05	$145,0 \pm 57,5$	$< 0,01$
INR	$1,34 \pm 0,34$	ns	$1,47 \pm 0,70$	0,02	$1,85 \pm 0,67$	$< 0,01$
Bilirubina totale ( $\mu$ mol/L)	$13,9 \pm 6,4$	0,01	$25,5 \pm 24,3$	ns	$23,4 \pm 16,3$	$< 0,01$
ALT (U/L)	$26,0 \pm 10,4$	ns	$27,5 \pm 11,1$	ns	$35,2 \pm 32,2$	ns
GGT (U/L)	$35,5 \pm 17,7$	$< 0,01$	$68,6 \pm 31,4$	0,05	$89,1 \pm 56,8$	$< 0,01$
ALP (U/L)	$69,9 \pm 28,5$	$< 0,01$	$93,7 \pm 28,7$	ns	$90,8 \pm 44,4$	0,02
Colesterolo (nmol/L)	$3,2 \pm 0,6$	ns	$3,4 \pm 0,7$	ns	$3,7 \pm 0,9$	0,01
Ammonio ( $\mu$ mol/L)	$40,1 \pm 14,7$	ns	$39,3 \pm 20,4$	0,05	$32,9 \pm 14,0$	0,04
$\alpha$ 2-macroglobulina (g/L)	$2,8 \pm 0,4$	0,03	$2,8 \pm 0,5$	ns	$2,5 \pm 0,6$	0,04
Ferritina ( $\mu$ g/L)	$51,1 \pm 42,6$	ns	$98,7 \pm 115,5$	0,04	$117,6 \pm 180,6$	ns
Creatinina ( $\mu$ mol/L)	$56,0 \pm 13,4$	$< 0,01$	$71,0 \pm 14,4$	ns	$76,6 \pm 16,6$	$< 0,01$
Cistatina C (mg/L)	$0,9 \pm 0,3$	ns	$0,9 \pm 0,3$	ns	$1,0 \pm 0,5$	ns
Acido urico (mmol/L)	$0,31 \pm 0,09$	ns	$0,33 \pm 0,12$	0,05	$0,32 \pm 0,11$	ns
Proteine totali (g/L)	$72,5 \pm 6,6$	ns	$75,2 \pm 6,3$	0,01	$71,8 \pm 11,2$	ns
Albumina (g/L)	$43,9 \pm 4,5$	$< 0,01$	$45,7 \pm 4,6$	0,01	$42,1 \pm 6,9$	$< 0,01$
$\alpha$ -Fetoproteina ( $\mu$ g/L)	$2,7 \pm 1,6$	ns	$4,2 \pm 4,7$	ns	$4,1 \pm 4,8$	ns
$\alpha$ 1-antitripsina fecale (mg/dL)	$2,8 \pm 2,5$	ns	$5,1 \pm 9,5$	ns	$17,0 \pm 34,0$	ns
Troponina (ng/L)	$3,8 \pm 9,1$	ns	$3,8 \pm 3,7$	ns	$9,3 \pm 17,1$	0,03
BNP (ng/L)	$131,9 \pm 149,9$	ns	$191,6 \pm 198,6$	ns	$244,3 \pm 263,1$	0,03

Tabella VII: *Variazione degli esami ematochimici nei gruppi considerati in relazione al tempo intercorso dal Fontan.*

### 4.3 Descrizione delle complicanze (failing Fontan/FALD) nella popolazione in studio

Considerando le complicanze nella popolazione in studio, è stata analizzata l'insorgenza di casi con failing Fontan, che si sono caratterizzati per presenza di: aritmia, scompenso cardiaco, ipertensione polmonare enteropatia proteino-disperdente, ascite, varici, epatocarcinoma e insufficienza renale in relazione ai gruppi descritti per tempo intercorso dal Fontan. Anche in questo caso è apparso un netto aumento delle complicanze proporzionalmente agli anni trascorsi dal Fontan, infatti nel gruppo C, con oltre 25 anni dalla correzione, si è registrato il maggior numero di casi con: aritmia (55,0%;  $p < 0,01$ ), scompenso cardiaco (57,5%;  $p < 0,01$ ), PLE (27,5%;  $p < 0,01$ ), ascite (30,0%;  $p < 0,05$ ) e varici (27,5%;  $p < 0,01$ ) ed insufficienza renale (22,5%) [figura 4.1]. L'unica complicanza con un rapporto inversamente proporzionale si è dimostrata l'ipertensione polmonare, la cui differenza comunque non è risultata statisticamente significativa.

Si noti come già dopo 15 anni dal Fontan (vedi gruppo B e C) si descrivono i primi casi di sviluppo di HCC con diagnosi di complessivi 5 casi, pari al 6,25% dei pazienti considerati.

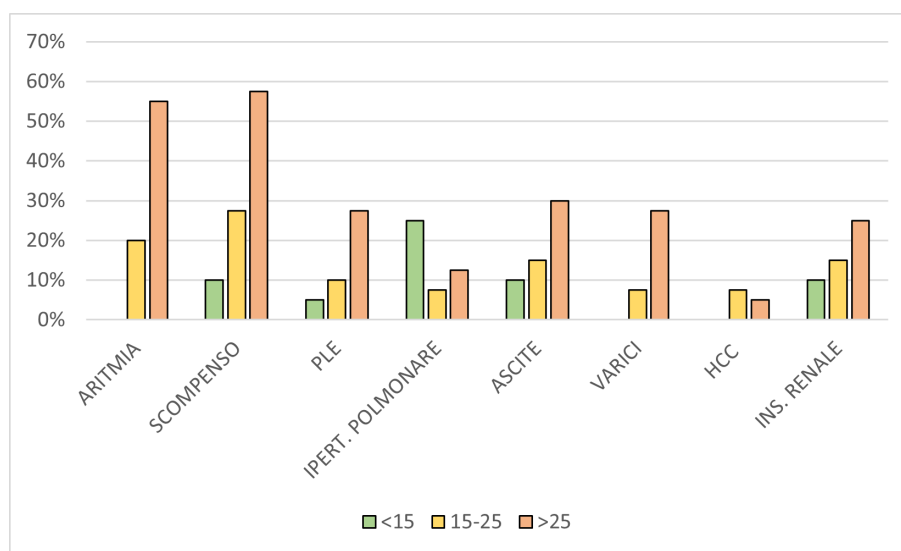


Figura 4.1: Confronto delle complicanze nei tre gruppi considerati, in relazione al tempo intercorso dal Fontan.

Anche l'aumentato consumo di farmaci è apparso in relazione ai pazienti con maggior tempo intercorso dal Fontan [figura 4.2].

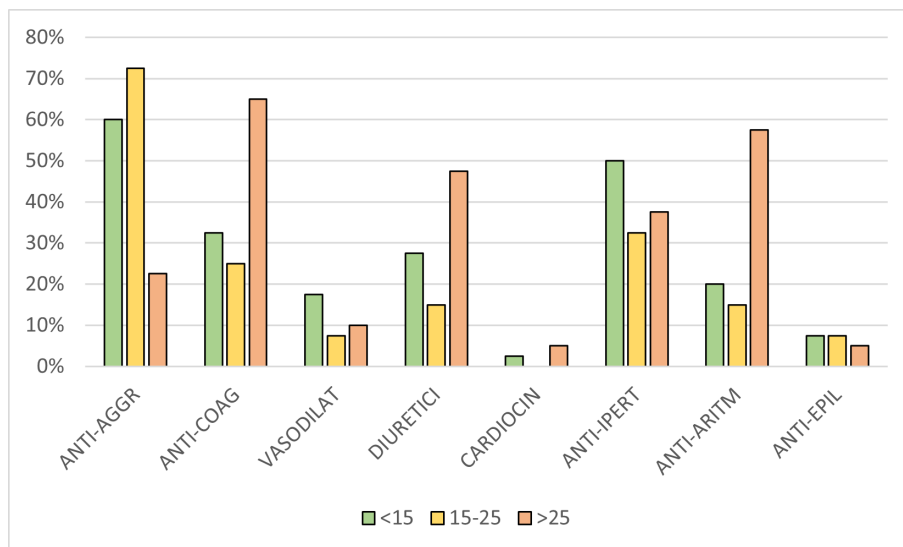


Figura 4.2: Confronto della terapia farmacologica nei tre gruppi considerati, in relazione al tempo intercorso dal Fontan.

#### 4.4 Score diagnostici

In base al numero di complicanze associate alla presenza di FALD, i pazienti sono stati esaminati in due gruppi, per identificare eventuali differenze statisticamente significative nelle due casistiche. La presenza di FALD è stata definita dal VAST score (almeno due condizioni presenti tra: varici, ascite, trombocitopenia e splenomegalia) e due criteri aggiuntivi come l'aumento del diametro della vena porta ( $>12\text{mm}$ ) e la diminuzione del flusso portale ( $<12\text{cm/s}$ ), quando indicato. Esclusa la presenza di epatomegalia, rappresentata similmente nei due gruppi, tutti i parametri valutati hanno mostrato delle differenze statisticamente significative tra casi  $< 2$  o  $\geq 2$  con criteri selettivi di FALD ( $p < 0,01$ ) [tabella VIII].

Questa suddivisione ha permesso quindi di definire i cut-off degli score più comunemente utilizzati per la stadiazione della fibrosi epatica attraverso delle curve ROC in relazione alla presenza di FALD. Nella figura 4.3 sono riportati i parametri e gli score attualmente in utilizzo per la valutazione dell'epatopatia con relativo valore di cut-off calcolato in riferimento alla popolazione con circuito di Fontan. Il valore di cut-off per la Liver Stiffness (LS) è risultato di 20,2 kPa, pari quasi al doppio dei valori normalmente utilizzati per definire la presenza di cirrosi, e ha mostrato sensibilità e specificità di 84,5% e 79,0%, rispettivamente. I valori di Spleen Stiffness (SS) (cut-off = 31,2 kPa) hanno mostrato sensibilità del 84,2% e specificità del 85,7%. Il FORNS index, score combinato che tiene conto dei valori di GGT, età, conta piastrinica e coleste-

Parametri valutati	Criteri selettivi del FALD		
	< 2	≥ 2	p-value
<b>Caratteristiche generali</b>			
Numero (M/F)	62 (30/32)	58 (38/20)	ns
Età media	18,6 ± 8,3	31,1 ± 10,8	<0,01
Anni dal Fontan	14,8 ± 8,4	26,8 ± 9,6	<0,01
Tipologia intervento (%)			
- atrio-polmonare	4 (6,5)	23 (39,7)	<0,01
- lateral tunnel	10 (16,1)	22 (37,9)	<0,01
- extracardiaca	48 (77,4)	13 (22,4)	<0,01
Tipo ventricolo sistemico (%)			
- sinistro	38 (61,3)	43 (74,1)	ns
- destro	24 (38,7)	15 (25,9)	
<b>Esame obiettivo</b>			
Epatomegalia (%)	58 (93,5)	58 (100,0)	ns
Splenomegalia (%)	18 (29,0)	55 (94,8)	<0,01
Segni cutanei (%)	2 (3,2)	39 (32,8)	<0,01
<b>Reperti ecografici</b>			
Diametro VCI (mm)	16,3 ± 2,6	21,7 ± 3,9	<0,01
Dilatazione VCI (%)	13 (21,0)	52 (89,7)	<0,01
Dilatazione sovraepatiche (%)	11 (17,7)	49 (84,5)	<0,01
Dimensioni milza (cm)	10,9 ± 1,1	13,8 ± 1,6	<0,01
∅ Vena Porta (mm)	10,1 ± 1,7	13,0 ± 1,7	<0,01
Flusso portale (cm/s)	16,4 ± 4,4	11,2 ± 2,5	<0,01
<b>Elastometria (Fibroscan)</b>			
Liver stiffness (kPa)	15,4 ± 5,5	28,5 ± 10,0	<0,01
Spleen stiffness (kPa)	24,1 ± 7,2	41,1 ± 10,2	<0,01
<b>Esami ematochimici</b>			
Piastrine (×10 <sup>9</sup> /L)	223,3 ± 64,5	130,8 ± 45,9	<0,01
Linfociti (×10 <sup>9</sup> /L)	1,51 ± 0,69	0,93 ± 0,42	<0,01
GGT (U/L)	42,5 ± 22,7	89,6 ± 50,4	<0,01

Tabella VIII: *Confronto per le caratteristiche dell'intervento e gli esami clinico-laboratoristici relativi ai pazienti suddivisi per presenza o meno di FALD.*

rolo, si è dimostrato un buon indicatore della presenza di FALD, con cut-off pari a 4,03 e valori di sensibilità e specificità di 91,2% e 86,0% rispettivamente. Allo stesso modo LSPS (cut-off = 1,39) ha mostrato un'alta accuratezza, con sensibilità pari a 91,2% e specificità pari a 86,2%. Il nuovo score sviluppato SSPS (cut-off = 2,3) che ha tenuto conto dei valori di SS x il diametro della milza / la conta piastrinica, è risultato il più affidabile nell'individuare i pazienti con FALD, mostrando valori di sensibilità pari a 91,2% e specificità di 91,1%. L'indice APRI (cut-off = 0,45; sens. 70,7%; spec. 82,3%) e lo score prognostico MELD-XI (cut-off > 9; sens. 63,8%; spec. 72,6%) hanno invece riportato una accuratezza inferiore rispetto agli altri score o parametri. In relazione ai cut-off individuati, sono stati calcolati i valori predittivi positivi dei singoli score, risultati pari a: LS 80,0%, SS 82,8%, FORNS 86,9%, LSPS 86,9%, SSPS 91,3%. Tutti i parametri hanno mostrato comunque una significatività statistica con p-value < 0,001.

Per FORNS, LSPS, SSPS, LS e SS, i quali hanno mostrato un'accuratezza

diagnostica maggiore, è stato inoltre effettuato un confronto [figura 4.3] che evidenzia come lo score combinato SSPS sia quello con AUROC maggiore ( $0,960 \pm 0,016$ ) e come tutti i parametri inseriti mostrino una AUROC  $> 0,9$ .

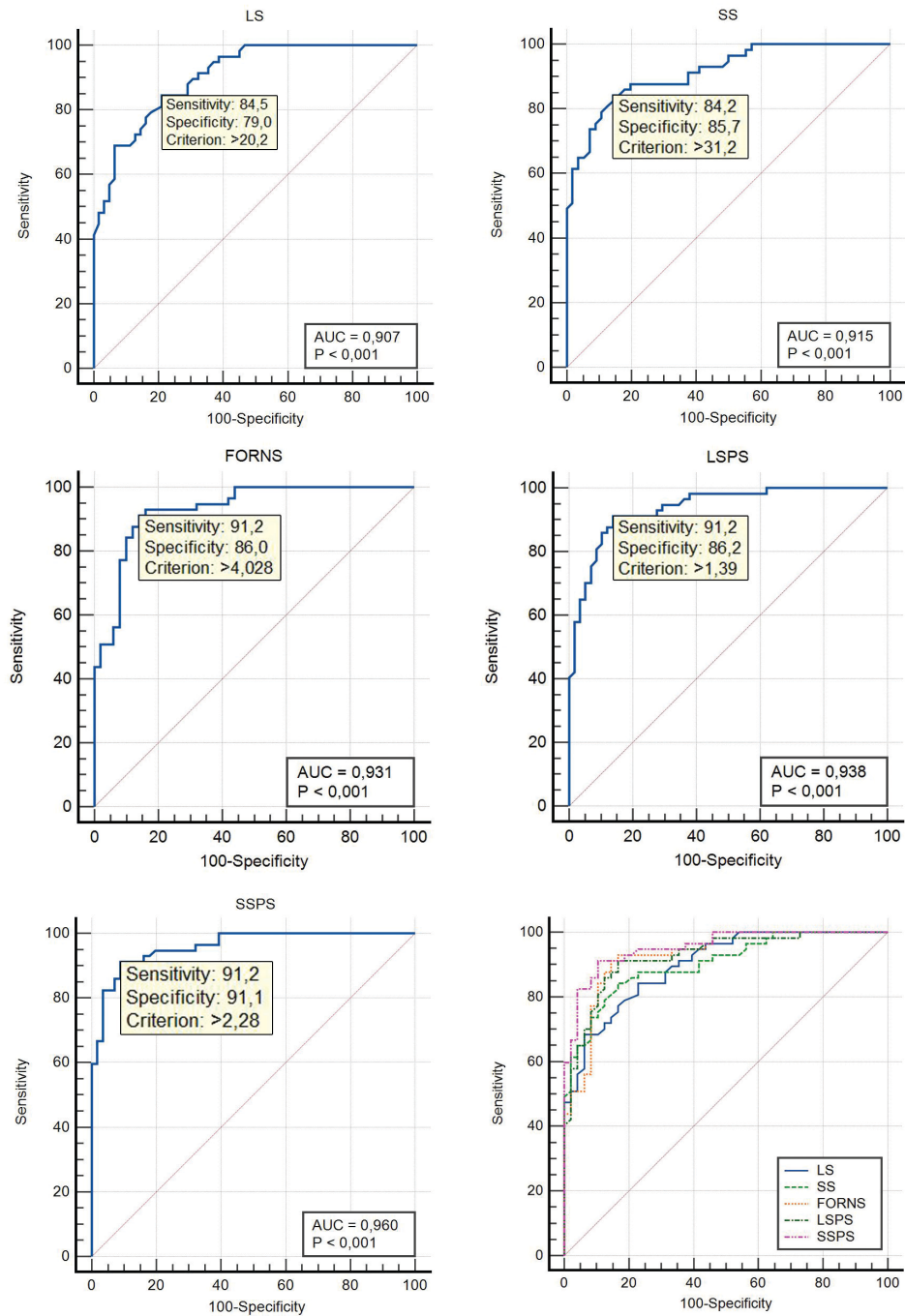


Figura 4.3: Curve ROC per definire il cut-off degli score in uso in relazione alla definizione di FALD e per confronto della loro accuratezza diagnostica.



## 4.5 Analisi della sopravvivenza e del rischio di complicanze

Tra i pazienti inclusi nello studio, 9 pazienti sono deceduti e 1 ha subito trapianto cardiaco (totale 8,3%). Di questi, 3 sono deceduti per complicanze relative al post operatorio dopo trapianto, 3 in seguito alla diffusione multiorgano di HCC e 3 per altre complicanze relative alla condizione di avanzata patologia multiorgano e sistemica. Se si considera la probabilità di sopravvivenza al tempo intercorso di 15, 20 e 25 anni dall'intervento di Fontan nella coorte in oggetto, che ha mostrato un tempo medio di  $20,6 \pm 10,8$  anni, questa è risultata del 94,2%, 87,7% e 81,0%, rispettivamente [figura 4.4].

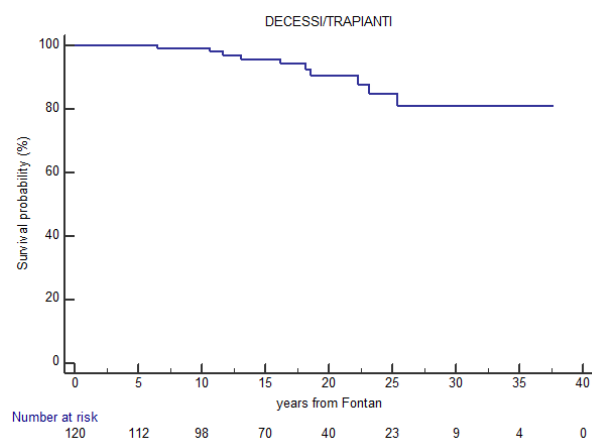


Figura 4.4: *Analisi di Kaplan-Meier per la stima della sopravvivenza nella popolazione in studio.*

Nel grafico in figura 4.5 è riportata la distribuzione degli eventi attribuibili al failing Fontan/sviluppo di FALD che intervengono dal tempo del Fontan. Se si considera la probabilità di rischio di failing Fontan al tempo intercorso di 15, 20 e 25 anni nell'intera coorte, questa è risultata del 19,8%, 41,8%, 57,7%, rispettivamente, considerando il tempo medio di insorgenza di complicanze nella popolazione studiata pari a  $17,6 \pm 16,5$  anni.

Si noti in figura 4.6, che considerando la distribuzione dei casi con failing Fontan/FALD quando considerata in relazione alle categorie di tempo intercorso dal Fontan, precedentemente descritte nei Gruppi A ( $\leq 15$  anni), B (15-25 anni) e C ( $\geq 25$  anni), questa ha mostrato un incremento significativo tra i gruppi A, B e C e pari al 17,5%, 47,5% e 80,0%, rispettivamente ( $p < 0,0001$ ).

In relazione alla nuova proposta di un Padua Risk Score per stadiare il profilo di rischio di failing Fontan e/o sviluppo di FALD abbiamo applicato un sistema a punteggio da assegnare al singolo paziente in base ai parametri codificati come

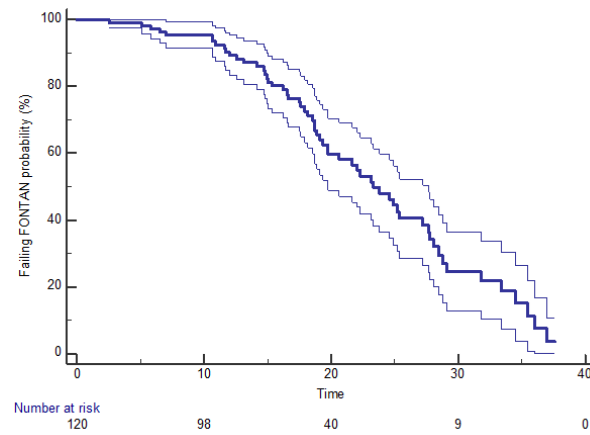


Figura 4.5: *Analisi della probabilità di insorgenza di failing Fontan e/o sviluppo di FALD nella popolazione in studio (riga in neretto  $\pm$  variazioni CI95%).*

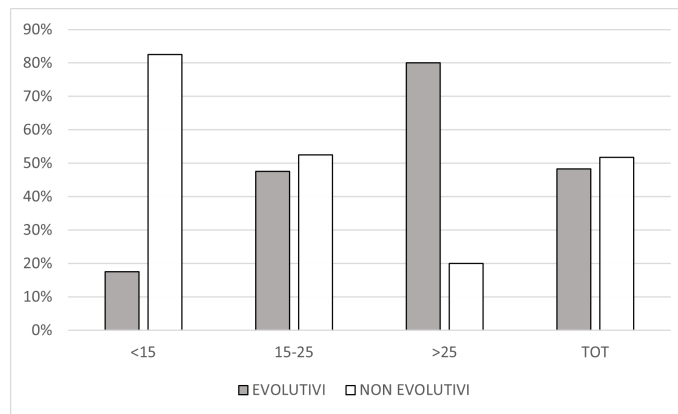


Figura 4.6: *Casi che hanno manifestato una patologia evolutiva (failing Fontan/FALD) in correlazione ai gruppi distinti in base al tempo intercorso dal Fontan.*

riportati in figura 4.7. I pazienti con score totale  $<5$  hanno mostrato un profilo di rischio basso-moderato, mentre coloro con punteggio  $\geq 5$  hanno presentato un rischio alto. In particolare, i pazienti della classe di rischio bassa-moderata (66 casi, evolutività del 12%) hanno presentato un tasso di rischio per failing Fontan/FALD con hazard ratio dello 0,30, con un età media di 20,4 anni (CI 95%: 18,0-22,7), dal momento della diagnosi, mentre i 54 pazienti che hanno mostrato un profilo di rischio alto, sono risultati evolutivi nell'93,0% dei casi, presentando quindi un tasso di evolutività con hazard ratio di 3,29, (cioè più di 10 volte maggiore rispetto ai casi con basso rischio), con un'età media di 31,4 anni (CI 95%: 27,8-35,0) dal momento della diagnosi di failing Fontan/FALD (p-value $<0,01$ ).

**Parametri impiegati per la stratificazione del rischio, sec. Padua Risk Score (PRS)**

GRADO DI FIBROSI - FALD				
	Assente o minima	Progressiva	Significativa	Severa
Stiffness epatica (kPa)	< 20,2 0 punti	20,2-30,6 1 punto	≥ 30,7 2 punti	
Stiffness splenica (kPa)	< 30,6 0 punti	30,7-39,9 1 punto	40-49,9 2 punti	≥ 50 3 punti
Livello GGT (U/L)	Alterato (≥ 45 F; ≥ 65 M) 1 punto			
Linfopenia (<1,1 mm <sup>3</sup> )	Alterato 1 punto			
Conta PLTS (< 150.000 mm <sup>3</sup> )	Alterato 1 punto			
Vena cava inferiore (Ø >18mm)	Alterato 1 punto			
Milza (Ø >12 cm)	Aumentata 1 punto			
Range 0-10; Rischio basso-moderato < 5 punti, Rischio alto ≥ 5 punti				

Figura 4.7: Modalità di costruzione del punteggio per il Padua Risk Score.

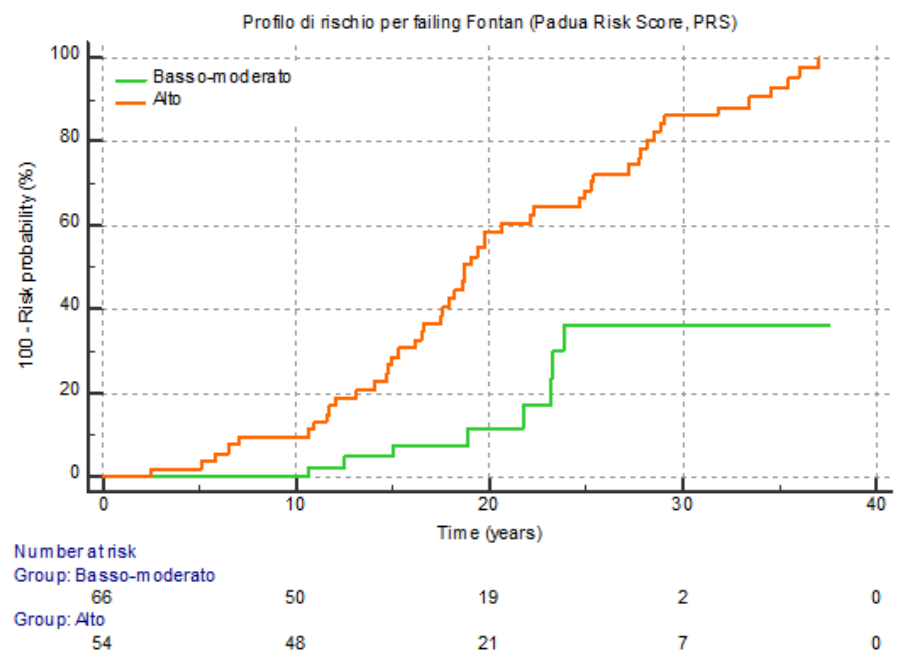


Figura 4.8: Profili evolutivi in relazione alla classe di rischio definita dal nuovo Padua Risk Score proposto.

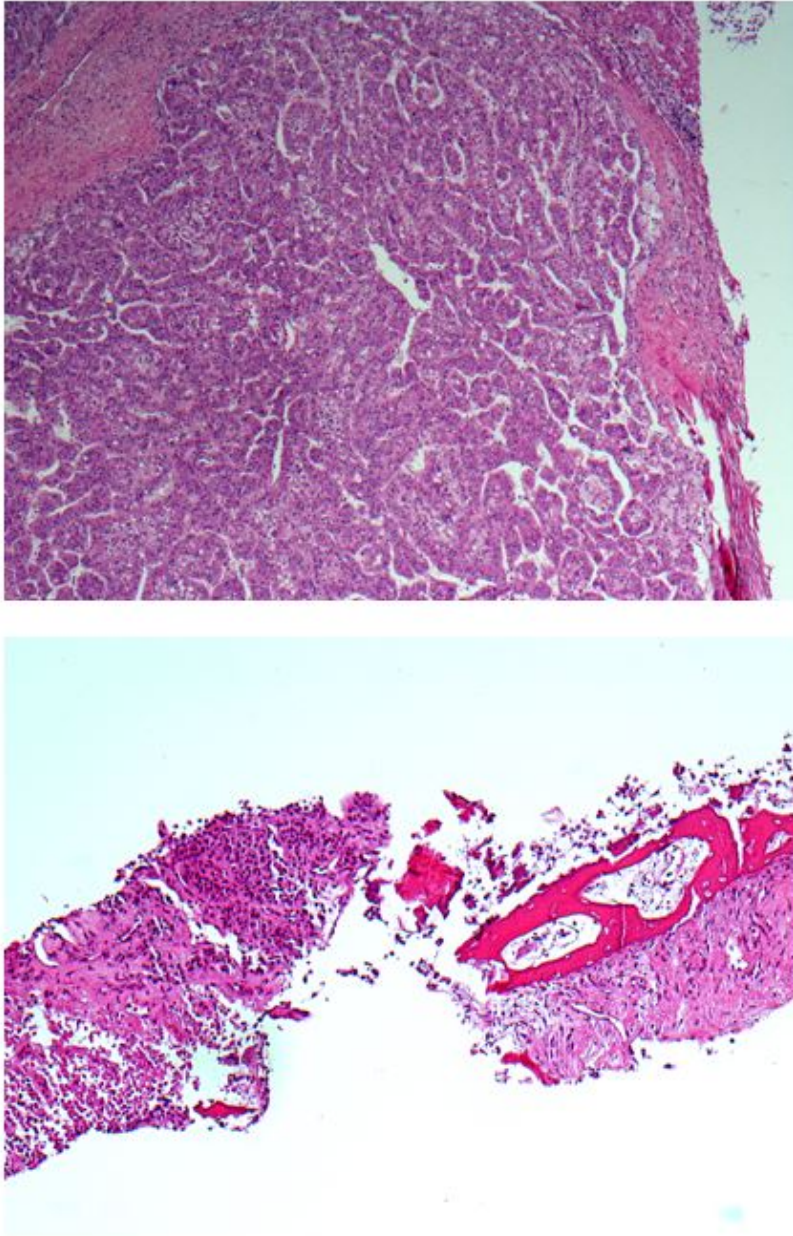


Figura 4.9: *Aspetto istologico di un caso (maschio, 27 anni) che ha sviluppato epatocarcinoma (istotipo G3), in alto, risultato metastatico a livello costale, in basso.*

## DISCUSSIONE

Prima dell'applicazione della tecnica cardio-chirurgica proposta dal Prof. Francis Fontan (1968) la percentuale di sopravvivenza ad un anno tra i nati con la sindrome del cuore univentricolare, che rappresenta il 3-6% delle cardiopatia congenite complesse (incidenza: 2-8 neonati/1000) era rara, tanto da definirli "i nati morti". Il progresso in campo cardiocirurgico dagli anni '70 risultò efficace a restituire una buona aspettativa e qualità di vita in questa coorte di pazienti, che pertanto oggi raggiunge un'età media di circa 30 anni e consta in Italia ormai più di 5000 casi, almeno per i portatori di circuito di Fontan. Varie sono state le tappe che hanno portato all'ottimizzazione della procedura di Fontan, che nella pratica clinica odierna, come si evince anche da questa tesi, si indirizza nel 95% dei casi alla correzione con condotto extracardiacco piuttosto che lateral tunnel, mentre è stata totalmente dismessa l'anastomosi atrio-polmonare.

La sopravvivenza nel soggetto con Fontan, che nella nostra coorte è risultata a 15, 20, 25 anni dal Fontan del 94%, 87% e 81% dei casi, non risulta priva di complicanze, che incidono già dopo 15 anni dall'intervento correttivo con una serie di complicanze minori o maggiori [85], che hanno inciso nel 19,8%, 41,8% e 57,7% della popolazione in studio quando analizzata a 15, 20 e 25 anni dal tempo intercorso dal Fontan e che hanno determinato un outcome sfavorevole in 58/120 (48,3%) dei casi esaminati.

In questo contesto clinico, che viene definito come condizione di failing Fontan e che comprende ormai una serie di complicanze cardiache, ma soprattutto un'interessamento multi-organo e quindi sistemico, lo sviluppo di Fontan Associated Liver Disease o FALD sta assumendo un'importanza clinica rilevante. Questa complicanza viene definita dall'istaurarsi di una epatopatia con fegato da stasi, che può in maniera subdola portare alla fibrosi severa o cirrosi epatica, anche con stato ingravescente d'ipertensione portale, ma senza mostrare l'alterazione dei più comuni marcatori di funzionalità epatica.

Purtroppo nella nostra casistica ben 5 casi hanno sviluppato lesioni epatiche sospette, nel FU di  $18,4 \pm 13,5$  mesi, di cui 4 hanno avuto diagnosi di epatocarcinoma (HCC) e 3 sono già deceduti ad un'età media di 37,3 anni, mentre altri 56 casi (46,7%) hanno mostrato l'insorgenza di altre complicanze associate alla cirrosi epatica, come: ascite (22 casi, 18,3%) e/o varici GE (14 casi, 11,7%).

Ormai è ampiamente descritta in Letteratura [86, 50] la relazione tra tempo intercorso dal Fontan e comparsa di failing Fontan, quasi a condizionare una

diversa spettanza di vita dalla riottenuta dopo il completamento della correzione di Fontan, pertanto abbiamo voluto suddividere la casistica presentata dapprima in tre gruppi, caratterizzati dal tempo intercorso dal Fontan di  $<15$ , tra 15-25 e  $\geq 25$  anni. I gruppi descritti (40 casi ciascuno) hanno infatti mostrato una diversa incidenza di failing Fontan o/e sviluppo di FALD, che è stata osservata in 7 (17,5%), 19 (47,5%) e 32 (80%) dei casi nei gruppi A, B e C rispettivamente, come descritti in figura 4.5, confermando che il circuito di Fontan mostra un tempo determinato di efficacia sul paziente, tant'è che più recentemente negli anni è stato introdotto il termine di "palliazione di Fontan" ed ormai si parla di effettuare anche un IV stadio o intervento curativo, rappresentato dal trapianto di cuore (OHT).

Pertanto risulta importante cercare di definire i parametri specifici utili per la diagnosi precoce della patologia evolutiva. Per esempio, si può notare in tabella VI, che mentre quasi tutti i pazienti presentano epatomegalia (92,5-100% dei casi), la presenza di splenomegalia (e correlata piastrinopenia) può indirizzare ad approfondire la reale situazione del paziente, dapprima con ecografia dell'addome e, se necessario con l'esecuzione di una TAC o RMN.

D'altra parte, si può notare come il 90% dei casi con maggior tempo intercorso dal Fontan presentano la dilatazione della VCI, mostrando un diametro medio di  $21,6 \pm 4,2$  vs  $16,7 \pm 3,4$ , riscontrato in coloro con minor tempo dal Fontan ( $p < 0,01$ ), come pure si è dimostrato il rallentamento della velocità del flusso portale in relazione diretta al tempo intercorso dal Fontan ( $p < 0,01$ ). Pertanto questi due marcatori sicuramente si possono dimostrare utili per un'iniziale inquadramento del paziente ed esprimono il ruolo patologico, che assume in questa specifica patologia, lo stato di ipertensione venosa sistemica e del circolo portale dovuta alla pseudo-circolazione di Fontan, che determina anche la dilatazione cavale ed è fondamentale per la formazione del fegato da stasi.

La tecnica del Fibroscan, con la misurazione della stiffness epatica e splenica si è dimostrata di fondamentale aiuto nella definizione dei casi con patologia progressiva, in cui la rigidità del parenchima epatico e splenico sono aumentate in maniera direttamente proporzionale al tempo intercorso dal Fontan (LS da 16,2 kPa a 27,3 kPa e SS da 26,2 kPa a 39,5 kPa, nei gruppi con meno di 15 anni o più di 25 dal Fontan, rispettivamente;  $p < 0,01$  per entrambi), nella nostra casistica. D'altra parte ormai vari dati della letteratura hanno proposto questa metodica, non cruenta, come la più accurata per la diagnosi e stadiazione della fibrosi epatica, anche nei casi con epatopatia cardiogena. I valori di LS presentati come significativamente correlati all'evoluitività della patologia cardiogena sono risultati nei vari studi compresi tra 21,2 [86] e 25,6

kPa [87] e il valore di 27,7 kPa è stato descritto essere in correlazione con la severità del FALD e la pressione venosa epatica e portale che sono state misurate attraverso cateterismo selettivo [88].

Analizzando i valori definiti ai test cardiopolmonari, la media per la popolazione di  $VO_2\max$  ( $26,4 \pm 7,7$  ml/kg/min) risulta leggermente superiore ai valori riportati in diversi studi riguardanti i pazienti con Fontan [66, 68]. Per quanto riguarda l'analisi dei diversi gruppi, in accordo con la letteratura, i valori di  $VO_2\max$  e soglie anaerobiche risultano in diminuzione con il progredire del tempo dal Fontan. Il polso di  $O_2$  vede, al contrario, un aumento statisticamente significativo, da attribuire probabilmente all'incompetenza cronotropa del paziente con Fontan, riportata anche in letteratura [89, 90].

La frazione d'eiezione all'ecocardiografia ha mostrato dei valori medi pari a  $50,7 \pm 11,4$  %, in linea con la letteratura che ha descritto questo tipo di pazienti [91], mentre si è notato un peggioramento della classe NYHA dal 7,5% al 32,5% nel confronto tra i gruppi con meno di 15 anni o più di 25 anni dal Fontan.

Tra l'analisi dei valori ematochimici, le variazioni più significative, sostenute anche da numerosi studi in letteratura [92, 93, 33], sono state: la diminuzione della conta piastrinica (gruppo A =  $218,1 \pm 76,8 \times 10^9/L$ ; gruppo C =  $145,0 \pm 57,5 \times 10^9/L$ ;  $p < 0,01$ ); la presenza di linfopenia (gruppo A = 35,0%; gruppo C = 72,5%;  $p < 0,01$ ); l'incremento dei valori di GGT (gruppo A =  $35,5 \pm 17,7$  U/L; gruppo C =  $89,1 \pm 56,8$  U/L;  $p < 0,01$ ) e la diminuzione di albumina (gruppo A =  $43,9 \pm 4,5$  U/L; gruppo C =  $42,1 \pm 6,9$  U/L;  $p < 0,01$ ). In accordo con la riduzione dell'albumina, da attribuire all'alterata sintesi proteica conseguente al danno epatico, si è notato un aumento statisticamente significativo dell'INR (gruppo A =  $1,34 \pm 0,34$  U/L; gruppo C =  $1,85 \pm 0,67$  U/L;  $p < 0,01$ ), che va guardato in ottica critica definendo la possibilità che questa alterazione sia anche legata al numero di pazienti che faceva uso di anticoagulanti nei due gruppi (gruppo A = 32,5%; gruppo C = 35,0%;  $p < 0,01$ ). A differenza di quanto accade normalmente in caso di epatopatia di altra eziologia, nei pazienti con Fontan non è spesso presente l'alterazione degli indici epatici [49, 94, 95, 96]. In particolare, nel nostro studio le AST (gruppo A =  $32,7 \pm 11,0$  U/L; gruppo C =  $35,1 \pm 22,4$  U/L;  $p = ns$ ) e le ALT (gruppo A =  $26,0 \pm 10,4$  U/L; gruppo C =  $35,2 \pm 32,2$  U/L;  $p = ns$ ) non hanno dimostrato differenze statisticamente significative.

I parametri ematochimici sono poi serviti per la valutazione dell'epatopatia all'interno dei vari score proposti. Lo score prognostico MELD-XI, che tiene conto dei valori ematici di bilirubina e creatinina, non risulta così accurato

nell'individuare i pazienti con epatopatia rispetto agli altri score (sens. 63,8%, spec. 72,6%). Questo concorda con quanto riportato in letteratura [33, 97], in quanto l'aumento dei valori di bilirubina avviene in modo tardivo e non correla con il grado di fibrosi presente nel paziente con circuito di Fontan. Allo stesso modo l'indice APRI (sens. 70,7%, spec. 82,3%), il quale si basa sui valori di AST, non risulta molto preciso come gli altri score, come pure confermato dalla letteratura [33].

Un altro importante aspetto che abbiamo voluto proporre in questa tesi è stata l'analisi che ci ha permesso di identificare i vari cut-off dei parametri ematochimici, che erano apparsi statisticamente significativi nei pazienti con complicanze. A tal fine abbiamo applicato i criteri selettivi del FALD, distinguendo due gruppi con punteggio  $<2$  o  $\geq 2$  e pertanto, come visibile in tabella VIII, abbiamo potuto descrivere le differenze nei casi che presentavano una patologia più evolutiva. Sono state confermate un'età media maggiore, il maggior tempo intercorso dal Fontan, la presenza di epato-splenomegalia, l'aumentato diametro della VCI, delle sovraepatiche, della vena porta, e delle dimensioni della milza, come pure la ridotta conta piastrinica e dei linfociti e aumentati livelli di GGT, come statisticamente associati alla categoria con criteri selettivi del FALD  $\geq 2$  (per tutti  $p < 0,01$ ).

Come si può vedere in figura 4.3 sono stati identificati una serie di cut-off con alta sensibilità e specificità. La stiffness epatica e splenica hanno dimostrato un cut-off di 20,2 kPa e 30,7 kPa rispettivamente e questo, se associato alla semplicità con la quale queste misurazioni possono essere effettuate, ne sottolinea l'importanza in ambito ambulatoriale. Il FORNS index, che tiene conto dei valori di piastrine e GGT nella sua formula, già risultati correlati al tempo dal Fontan, si è rivelato un buon indicatore dei casi in cui è presente epatopatia (cut-off = 4,0; sens. 91,2%, spec. 86,0%). Il LSPS, allo stesso modo, prendendo in considerazione le dimensioni della milza e i valori di stiffness epatica, ha permesso un'identificazione accurata dei casi con progressione di malattia al cut-off di 1,4 (sens. 91,2%, spec. 86,2%). Infine, abbiamo proposto un nuovo indice, l'SSPS, che ha tenuto conto dei valori di SS x il diametro della milza / la conta piastrinica, e ci ha permesso di identificare il paziente con iniziale stato di ipertensione portale, attraverso il cut-off di 2,3 (sens. 91,2%; spec. 91,1%; VPP 91,3%) ed è risultato pertanto quello che più accuratamente ha diagnosticato i casi con FALD evolutivo.

Per ultimo, vogliamo presentare il nostro Padua Risk Score (PRS), che abbiamo definito molto utile nella stratificazione del rischio di patologia evolutiva intesa come failing Fontan e sviluppo di FALD nella nostra casistica. Co-



me si può vedere, abbiamo potuto estrapolare due profili diversi di rischio di complicanze nei pazienti con Fontan, attraverso un sistema di punteggio, che ha incluso i parametri precedentemente descritti come significativi per l'insorgenza di patologia evolutiva, dove è stato mostrato un hazard ratio 10 volte superiore (PRS < 5: 0,30 vs PRS ≥ 5: 3,29) nel gruppo definito ad alto rischio. Se si considera infatti il rischio per un paziente di sviluppare Failing Fontan/FALD a 10 anni dall'intervento, questo è vicino allo 0% nel gruppo con rischio lieve-moderato e sale al 10% nei pazienti con rischio alto, mentre un'identica analisi valutata a 20 anni dal Fontan si è dimostrata variare dal 10% al 60%, rispettivamente.

I pazienti che hanno visto l'insorgenza di un evento avverso maggiore, ovvero 10 pazienti deceduti/trapiantati (10/54, 18,5%) e 5 pazienti con HCC (5/54, 9,2%), erano tutti inseriti all'interno della classe di rischio alto, sottolineando nuovamente l'aumentato rischio di mortalità, che vi è in questo gruppo e l'accuratezza dello score nel predire il rischio di patologia.

In conclusione, la valutazione internistico-epatologica attraverso esecuzione di esami ematochimici, ecografia epatica e/o altre tecniche di imaging risulta fondamentale nella gestione del paziente con cuore univentricolare e circuito di Fontan. La applicazione di algoritmi per la stadiazione del profilo di rischio in questi casi, per agevolare la gestione clinica e chirurgica del paziente con FALD, per stabilire adeguati percorsi per il trattamento e la valutazione del paziente che necessiterà di trapianto di cuore o combinato di cuore-fegato.

### **Limiti dello studio**

Il principale limite dello studio è legato alla rarità e soprattutto alla complessità delle cardiopatie congenite, tipo cuore univentricolare, che rappresentano uno spettro molto eterogeneo, alle quali si aggiunge la possibile presenza di una sindrome eterotassica che in questa casistica è stata di 12 casi (10%), con asplenia in 5 casi (4,2%) nei quali ovviamente non è stato possibile completare le valutazioni raccogliendo i parametri della milza.

Un altro limite è per ora costituito dalla mancanza di uno studio longitudinale in cui una analisi per misure ripetute nel tempo, ci consenta meglio di identificare le variabili più importanti nel determinare i quadri più rapidamente evolutivi.

Infine, l'esecuzione di cateterismo con specifica standardizzazione del rilievo delle pressioni venose intraepatiche, ad oggi non è ancora procedura routinaria

per pazienti con circuito di Fontan, e potrebbe fornire importanti indicazioni a tal riguardo.

## CONCLUSIONI

Questo studio ha enfatizzato la necessità di uno screening per tutti i pazienti sottoposti ad intervento di Fontan, al fine di stadiare l'epatopatia associata, già a partire dalla decade successiva al Fontan, con l'esecuzione routinaria di Fibroscan per la misurazione della stiffness epatica e splenica (LS e SS) e nei casi con fibrosi avanzata anche con monitoraggio ecografico e dosaggio di AFP per la diagnosi precoce di epatocarcinoma (HCC), che in questa casistica è stato riscontrato in 5 casi (4,2%), con percentuale annua di circa 1,4%, molto simile ai tassi d'incidenza nella cirrosi post-epatitica. Sono inoltre risultati diagnostici con elevata accuratezza gli score di fibrosi applicati (FORNS, LSPS, SSPS) e quelli per la valutazione di ipertensione portale e prognostici per indicazione al trapianto (VAST, MELD XI). Infine il Padova Risk Score, sviluppato durante lo studio, ha consentito di identificare nel 45% della casistica i soggetti con un profilo di rischio elevato (HR 3,29).

La applicazione di algoritmi per la stadiazione del profilo di rischio in questi casi, può agevolare la gestione clinica e chirurgica del paziente con FALD e stabilire adeguati percorsi per il trattamento e la valutazione del paziente che necessiterà di trapianto di cuore o combinato di cuore-fegato.



# Bibliografia

- [1] Denise Van Der Linde, Elisabeth EM Konings, Maarten A Slager, Maarten Witsenburg, Willem A Helbing, Johanna JM Takkenberg, and Jolien W Roos-Hesselink. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(21):2241–2247, 2011.
- [2] Pierre-Luc Bernier, Ada Stefanescu, Gordan Samoukovic, and Christo I Tchervenkov. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. In *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*, volume 13, pages 26–34. Elsevier, 2010.
- [3] Michael Jorgensen, Elizabeth McPherson, Christina Zaleski, Pushpa Shivaram, and Christopher Cold. Stillbirth: the heart of the matter. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(3):691–699, 2014.
- [4] Ariane J Marelli, Raluca Ionescu-Ittu, Andrew S Mackie, Liming Guo, Nandini Dendukuri, and Mohammed Kaouache. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*, 130(9):749–756, 2014.
- [5] Bruno Marino Ennio Mazzerà, Gianluca Brancaccio. *Introduzione alle cardiopatie congenite*. Editrice Librerie Dedalo, Roma, Italia, 2017.
- [6] RongRong Sun, Min Liu, Lei Lu, Yi Zheng, and Peiyong Zhang. Congenital heart disease: causes, diagnosis, symptoms, and treatments. *Cell biochemistry and biophysics*, 72(3):857–860, 2015.
- [7] Timothy T Gordon-Walker, Kevin Bove, and Gruschen Veldtman. Fontan-associated liver disease: A review. *Journal of cardiology*, 74(3):223–232, 2019.
- [8] Tyler B Fredenburg, Tiffanie R Johnson, and Mervyn D Cohen. The fontan procedure: anatomy, complications, and manifestations of failure. *Radiographics*, 31(2):453–463, 2011.
- [9] Robert A Albus, George A Trusler, Teruo Izukawa, and William G Williams. Pulmonary artery banding. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 88(5):645–653, 1984.
- [10] Usha Kiran, Shivani Aggarwal, Arin Choudhary, B Uma, and Poonam Malhotra Kapoor. The blalock and taussig shunt revisited. *Annals of cardiac anaesthesia*, 20(3):323, 2017.
- [11] Mohan Mathew John and Emmett Dean McKenzie. Norwood procedure: How i do it. *JTCVS techniques*, 4:205–207, 2020.

- [12] Henry C Cheung, Christopher Lincoln, Robert H Anderson, Siew Yen Ho, Elliot A Shinebourne, Simos Pallides, and Michael L Rigby. Options for surgical repair in hearts with univentricular atrioventricular connection and subaortic stenosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 100(5):672–681, 1990.
- [13] Debraj Mukherjee, Mark Lindsay, Yiyi Zhang, Thomas Lardaro, Hayley Osen, David C Chang, Joel I Brenner, and Fizan Abdullah. Analysis of 8681 neonates with transposition of the great arteries: outcomes with and without rashkind balloon atrial septostomy. *Cardiology in the Young*, 20(4):373–380, 2010.
- [14] Shi-Min Yuan and Hua Jing. Palliative procedures for congenital heart defects. *Archives of cardiovascular diseases*, 102(6-7):549–557, 2009.
- [15] Richard A Jonas. Indications and timing for the bidirectional glenn shunt versus the fenestrated fontan circulation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 108(3):522–524, 1994.
- [16] William I Douglas, Caren S Goldberg, Ralph S Mosca, Ian H Law, and Edward L Bove. Hemi-fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome: outcome and suitability for fontan. *The Annals of thoracic surgery*, 68(4):1361–1367, 1999.
- [17] Jack Rychik, Andrew M Atz, David S Celermajer, Barbara J Deal, Michael A Gatzoulis, Marc H Gewillig, Tain-Yen Hsia, Daphne T Hsu, Adrienne H Kovacs, Brian W McCrindle, et al. Evaluation and management of the child and adult with fontan circulation: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 140(6):e234–e284, 2019.
- [18] Paul Khairy and Nancy Poirier. Is the extracardiac conduit the preferred fontan approach for patients with univentricular hearts? the extracardiac conduit is not the preferred fontan approach for patients with univentricular hearts. *Circulation*, 126(21):2516–2525, 2012.
- [19] Matthew S Lemler, William A Scott, Steven R Leonard, Daniel Stromberg, and Claudio Ramaciotti. Fenestration improves clinical outcome of the fontan procedure: a prospective, randomized study. *Circulation*, 105(2):207–212, 2002.
- [20] Riad BM Hosein, Andrew JB Clarke, Simon P McGuirk, Massimo Griselli, Oliver Stumper, Joseph V De Giovanni, David J Barron, and William J Brawn. Factors influencing early and late outcome following the fontan procedure in the current era. the ‘two commandments’? *European journal of cardio-thoracic surgery*, 31(3):344–353, 2007.
- [21] Tacy E Downing, Kiona Y Allen, Andrew C Glatz, Lindsay S Rogers, Chitra Ravishankar, Jack Rychik, Jennifer A Faerber, Stephanie Fuller, Lisa M Montenegro, James M Steven, et al. Long-term survival after

- the fontan operation: twenty years of experience at a single center. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 154(1):243–253, 2017.
- [22] Tomomi Kogiso and Katsutoshi Tokushige. Fontan-associated liver disease and hepatocellular carcinoma in adults. *Scientific Reports*, 10(1):1–14, 2020.
- [23] Barbara J Deal and Marshall L Jacobs. Management of the failing fontan circulation. *Heart*, 98(14):1098–1104, 2012.
- [24] Constantine Mavroudis, Barbara J Deal, Carl L Backer, Robert D Stewart, Wayne H Franklin, Sabrina Tsao, Kendra M Ward, and R Andrew DeFreitas. 111 fontan conversions with arrhythmia surgery: surgical lessons and outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*, 84(5):1457–1466, 2007.
- [25] Sing-Chien Yap, Louise Harris, Candice K Silversides, Eugene Downar, and Vijay S Chauhan. Outcome of intra-atrial re-entrant tachycardia catheter ablation in adults with congenital heart disease: negative impact of age and complex atrial surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(19):1589–1596, 2010.
- [26] Jonathan N Johnson, David J Driscoll, and Patrick W O’Leary. Protein-losing enteropathy and the fontan operation. *Nutrition in Clinical Practice*, 27(3):375–384, 2012.
- [27] Jennifer Racz, Gerta Mane, Michael Ford, Lindsay Schmidt, Jeffrey Myers, Theodore J Standiford, Kurt R Schumacher, Carlen Fifer, Mark W Russell, and Kathleen A Stringer. Immunophenotyping and protein profiling of fontan-associated plastic bronchitis airway casts. *Annals of the American Thoracic Society*, 10(2):98–107, 2013.
- [28] Rainer Kozlik-Feldmann, Georg Hansmann, Damien Bonnet, Dietmar Schranz, Christian Aplitz, and Ina Michel-Behnke. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (pah-chd, pphvd-chd). expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. the european paediatric pulmonary vascular disease network, endorsed by ishlt and dgpk. *Heart*, 102(Suppl 2):ii42–ii48, 2016.
- [29] Jason Widrich and Mrin Shetty. Physiology, pulmonary vascular resistance. 2020.
- [30] Hajime Ichikawa, Toshikatsu Yagihara, Hidefumi Kishimoto, Fumitaka Isobe, Fumio Yamamoto, Kyouichi Nishigaki, Osamu Matsuki, and Tsuyoshi Fujita. Extent of aortopulmonary collateral blood flow as a risk factor for fontan operations. *The Annals of thoracic surgery*, 59(2):433–437, 1995.

- [31] Paul Monagle, Andrew Cochrane, Brian McCrindle, Lee Benson, William Williams, and Maureen Andrew. Thromboembolic complications after fontan procedures—the role of prophylactic anticoagulation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 115(3):493–498, 1998.
- [32] Moira Hilscher and William Sanchez. Congestive hepatopathy. *Clinical Liver Disease*, 8(3):68, 2016.
- [33] Luis Téllez, Enrique Rodríguez-Santiago, and Agustín Albillos. Fontan-associated liver disease: a review. *Annals of hepatology*, 17(2):192–204, 2018.
- [34] Anabel Fernandez-Iglesias and Jordi Gracia-Sancho. How to face chronic liver disease: the sinusoidal perspective. *Frontiers in medicine*, 4:7, 2017.
- [35] Sylvie Naveau, Gabriel Perlemuter, and Axel Balian. Epidemiology and natural history of cirrhosis. *La Revue du praticien*, 55(14):1527–1532, 2005.
- [36] Ahmed Ghallab, Maiju Myllys, Christian H Holland, Ayham Zaza, Walaa Murad, Reham Hassan, Yasser A Ahmed, Tahany Abbas, Eman A Abdelrahim, Kai Markus Schneider, et al. Influence of liver fibrosis on lobular zonation. *Cells*, 8(12):1556, 2019.
- [37] Thomas Greuter and Vijay H Shah. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *Journal of gastroenterology*, 51(6):511–519, 2016.
- [38] Douglas A Simonetto, Hui-yin Yang, Meng Yin, Thiago M de Assuncao, Jung Hee Kwon, Moira Hilscher, Shuchong Pan, Liu Yang, Yan Bi, Arthur Beyder, et al. Chronic passive venous congestion drives hepatic fibrogenesis via sinusoidal thrombosis and mechanical forces. *Hepatology*, 61(2):648–659, 2015.
- [39] Timothy Bryant, Zaheer Ahmad, Harry Millward-Sadler, Kashif Burney, Brian Stedman, Tim Kendall, Joseph Vettukattil, Marcus Haw, Anthony P Salmon, Richard Cope, et al. Arterialised hepatic nodules in the fontan circulation: hepatico-cardiac interactions. *International journal of cardiology*, 151(3):268–272, 2011.
- [40] Kazuhide Shimamatsu and Ian R Wanless. Role of ischemia in causing apoptosis, atrophy, and nodular hyperplasia in human liver. *Hepatology*, 26(2):343–350, 1997.
- [41] Jonathan R Dillman, Andrew T Trout, Tarek Alsaied, Anita Gupta, and Adam M Lubert. Imaging of fontan-associated liver disease. *Pediatric Radiology*, 50(11):1528–1541, 2020.



- [42] Fred M Wu, Maureen M Jonas, Alexander R Opotowsky, Amy Harmon, Roshan Raza, Chinweike Ukomadu, Michael J Landzberg, Michael N Singh, Anne Marie Valente, Gabriele Egidy Assenza, et al. Portal and centrilobular hepatic fibrosis in fontan circulation and clinical outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(7):883–891, 2015.
- [43] Jack Rychik, Gruschen Veldtman, Elizabeth Rand, Pierre Russo, Jonathan J Rome, Karen Krok, David J Goldberg, Anne Marie Cahill, and Rebecca G Wells. The precarious state of the liver after a fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatric cardiology*, 33(7):1001–1012, 2012.
- [44] Sonia Camposilvan, Ornella Milanesi, Giovanni Stellin, Andrea Pettenazzo, Lucia Zancan, and Lorenzo D’Antiga. Liver and cardiac function in the long term after fontan operation. *The Annals of thoracic surgery*, 86(1):177–182, 2008.
- [45] Sumeet K Asrani, Carole A Warnes, and Patrick S Kamath. Hepatocellular carcinoma after the fontan procedure. *The New England journal of medicine*, 368(18):1756–1757, 2013.
- [46] Joseph T Poterucha, Jonathan N Johnson, M Yasir Qureshi, Patrick W O’Leary, Patrick S Kamath, Ryan J Lennon, Crystal R Bonnicksen, Phillip M Young, Sudhakar K Venkatesh, Richard L Ehman, et al. Magnetic resonance elastography: a novel technique for the detection of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma after the fontan operation. In *Mayo Clinic Proceedings*, volume 90, pages 882–894. Elsevier, 2015.
- [47] Douglas M Heuman, Anastasios A Mihos, Adil Habib, HoChong S Gilles, R Todd Stravitz, Arun J Sanyal, and Robert A Fisher. Meld-xi: a rational approach to “sickest first” liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver transplantation*, 13(1):30–37, 2007.
- [48] William N Evans, Ruben J Acherman, Michael L Ciccolo, Sergio A Carrillo, Alvaro Galindo, Abraham Rothman, Brody J Winn, Noel S Yumiaco, and Humberto Restrepo. Meld-xi scores correlate with post-fontan hepatic biopsy fibrosis scores. *Pediatric cardiology*, 37(7):1274–1277, 2016.
- [49] Chun-Tao Wai, Joel K Greenon, Robert J Fontana, John D Kalbfleisch, Jorge A Marrero, Hari S Conjeevaram, and Anna S-F Lok. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis c. *Hepatology*, 38(2):518–526, 2003.
- [50] Christoph H Kiesewetter, Nick Sheron, Joseph J Vettukattill, Nigel Hacking, Brian Stedman, Harry Millward-Sadler, Marcus Haw, Richard Cope, Anthony P Salmon, Muthukumaran C Sivaprakasam, et al. Hepatic changes in the failing fontan circulation. *Heart*, 93(5):579–584, 2007.

- [51] Xavier Forns, Sergi Ampurdanes, Josep M Llovet, John Aponte, Llorenç Quintó, Eva Martinez-Bauer, Miquel Bruguera, Jose Maria Sánchez-Tapias, and Juan Rodés. Identification of chronic hepatitis c patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*, 36(4):986–992, 2002.
- [52] Richard K Sterling, Eduardo Lissen, Nathan Clumeck, Ricard Sola, Mendes Cassia Correa, Julio Montaner, Mark S. Sulkowski, Francesca J Torriani, Doug T Dieterich, David L Thomas, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with hiv/hcv coinfection. *Hepatology*, 43(6):1317–1325, 2006.
- [53] Beom Kyung Kim, Kwang-Hyub Han, Jun Yong Park, Sang Hoon Ahn, Ja Kyung Kim, Yong Han Paik, Kwan Sik Lee, Chae Yoon Chon, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in b-viral liver cirrhosis. *Official journal of the American College of Gastroenterology—ACG*, 105(6):1382–1390, 2010.
- [54] Robert W Elder, Nancy M McCabe, Camden Hebson, Emir Veledar, Rene Romero, Ryan M Ford, William T Mahle, Brian E Kogon, Anurag Sahu, Maan Jokhadar, et al. Features of portal hypertension are associated with major adverse events in fontan patients: the vast study. *International journal of cardiology*, 168(4):3764–3769, 2013.
- [55] Jung Min Bae, Tae Yeon Jeon, Jung Sun Kim, Seokhwi Kim, Sook Min Hwang, So-Young Yoo, and Ji Hye Kim. Fontan-associated liver disease: Spectrum of us findings. *European Journal of Radiology*, 85(4):850–856, 2016.
- [56] Nicola Panvini, Marco Dioguardi Burgio, Riccardo Sartoris, Cesare Maino, Morgane Van Wettere, Aurélie Plessier, Audrey Payancé, Pierre-Emmanuel Rautou, Magalie Ladouceur, Valérie Vilgrain, et al. Mr imaging features and long-term evolution of benign focal liver lesions in budd-chiari syndrome and fontan-associated liver disease. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 103(2):111–120, 2022.
- [57] Patrick Langguth, Mona Salehi Ravesh, Jörg Detlev Moritz, Katy Rinne, Paul Lennard Harneit, Joshua Kian Khodami, Joachim Graessner, Anselm Uebing, Olav Jansen, Marcus Both, et al. Non-contrast enhanced magnetic resonance imaging for characterization of fontan associated liver disease. *International journal of cardiology*, 349:48–54, 2022.
- [58] Ashish Kumar, Praveen Sharma, and Shiv Kumar Sarin. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn. *Indian J Gastroenterol*, 27(2):74–80, 2008.
- [59] Satish Nagula, Dhanpat Jain, Roberto J Groszmann, and Guadalupe Garcia-Tsao. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis—a histological classification of the severity of cirrhosis. *Journal of hepatology*, 44(1):111–117, 2006.

- [60] Guadalupe Garcia-Tsao, Roberto J Groszmann, Rosemarie L Fisher, Harold O Conn, Colin E Atterbury, and Morton Glickman. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*, 5(3):419–424, 1985.
- [61] Alexander C Egbe, William R Miranda, Gruschen R Veldtman, Rondell P Graham, and Patrick S Kamath. Hepatic venous pressure gradient in fontan physiology has limited diagnostic and prognostic significance. *CJC open*, 2(5):360–364, 2020.
- [62] David J Goldberg, Lea F Surrey, Andrew C Glatz, Kathryn Dodds, Michael L O’Byrne, Henry C Lin, Mark Fogel, Jonathan J Rome, Elizabeth B Rand, Pierre Russo, et al. Hepatic fibrosis is universal following fontan operation, and severity is associated with time from surgery: a liver biopsy and hemodynamic study. *Journal of the American Heart Association*, 6(5):e004809, 2017.
- [63] Matthew C Schwartz, Lisa M Sullivan, Andrew C Glatz, Elizabeth Rand, Pierre Russo, David J Goldberg, Jonathan J Rome, and Meryl S Cohen. Portal and sinusoidal fibrosis are common on liver biopsy after fontan surgery. *Pediatric cardiology*, 34(1):135–142, 2013.
- [64] Marie-Claude Brochu, Jean-François Baril, Annie Dore, Martin Juneau, Pierre De Guise, and Lise-Andrée Mercier. Improvement in exercise capacity in asymptomatic and mildly symptomatic adults after atrial septal defect percutaneous closure. *Circulation*, 106(14):1821–1826, 2002.
- [65] Khaled Albouaini, Mohaned Egred, Albert Alahmar, and David Justin Wright. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgraduate medical journal*, 83(985):675–682, 2007.
- [66] Gerhard-Paul Diller, Konstantinos Dimopoulos, Darlington Okonko, Wei Li, Sonya V Babu-Narayan, Craig S Broberg, Bengt Johansson, Beatriz Bouzas, Michael J Mullen, Philip A Poole-Wilson, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*, 112(6):828–835, 2005.
- [67] Aleksander Kempny, Konstantinos Dimopoulos, Anselm Uebing, Pamela Mocerri, Lorna Swan, Michael A Gatzoulis, and Gerhard-Paul Diller. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *European heart journal*, 33(11):1386–1396, 2012.
- [68] Susan M Fernandes, Mark E Alexander, Dionne A Graham, Paul Khairy, Mathieu Clair, Elizabeth Rodriguez, Dorothy D Pearson, Michael J Landzberg, and Jonathan Rhodes. Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following fontan surgery. *Congenital heart disease*, 6(4):294–303, 2011.

- [69] Artur Haddad Herdy, Luiz Eduardo Fonteles Ritt, Ricardo Stein, Claudio Gil Soares de Araújo, Mauricio Milani, Romeu Sérgio Meneghelo, Almir Sérgio Ferraz, Carlos Hossri, Antonio Eduardo Monteiro de Almeida, Miguel Morita Fernandes-Silva, et al. Cardiopulmonary exercise test: background, applicability and interpretation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 107:467–481, 2016.
- [70] Rosana Poggio, Hernán Cohen Arazi, Mariano Giorgi, and Santiago G Miriuka. Prediction of severe cardiovascular events by  $\dot{v}_E/\dot{v}_{CO_2}$  slope versus peak  $\dot{v}_{O_2}$  in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *American heart journal*, 160(6):1004–1014, 2010.
- [71] Laurent Castera, Xavier Forns, and Alfredo Alberti. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of hepatology*, 48(5):835–847, 2008.
- [72] Justin Stebbing, Lavanta Farouk, George Panos, Mike Anderson, Long R Jiao, Sundhiya Mandalia, Mark Bower, Brian Gazzard, and Mark Nelson. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *Journal of clinical gastroenterology*, 44(3):214–219, 2010.
- [73] Page AW Anderson, Roger E Breitbart, Brian W McCrindle, Lynn A Sleeper, Andrew M Atz, Daphne T Hsu, Minmin Lu, Renee Margossian, and Richard V Williams. The fontan patient: inconsistencies in medication therapy across seven pediatric heart network centers. *Pediatric cardiology*, 31(8):1219–1228, 2010.
- [74] Lauren Andrade, Juan M Ortega-Legaspi, Katherine Awh, Stephanie Fuller, Bhavesh Patel, Lynda Tobin, Joyce Wald, and Yuli Y Kim. Diuretic use in the adult fontan. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*, 8:100387, 2022.
- [75] Helmut Baumgartner, Julie De Backer, Sonya V Babu-Narayan, Werner Budts, Massimo Chessa, Gerhard-Paul Diller, Bernard Lung, Jolanda Kluin, Irene M Lang, Folkert Meijboom, et al. 2020 esc guidelines for the management of adult congenital heart disease: The task force for the management of adult congenital heart disease of the european society of cardiology (esc). endorsed by: Association for european paediatric and congenital cardiology (aepc), international society for adult congenital heart disease (isachd). *European heart journal*, 42(6):563–645, 2021.
- [76] Thomas G Wilson, Ajay J Iyengar, David S Winlaw, Robert G Weintraub, Gavin R Wheaton, Thomas L Gentles, Julian Ayer, Leeanne E Grigg, Robert N Justo, Dorothy J Radford, et al. Use of ace inhibitors in fontan: rational or irrational? *International journal of cardiology*, 210:95–99, 2016.
- [77] Lisette M Hartevelde, Nico A Blom, Covadonga Terol Espinosa de Los Monteros, Irene M Kuipers, Lukas AJ Rammeloo, Mark G Hazekamp, J Gert van Dijk, and Arend DJ Ten Harkel. 3-month enalapril

treatment in pediatric fontan patients with moderate to good systolic ventricular function. *The American journal of cardiology*, 163:98–103, 2022.

- [78] Alexander C Egbe, Heidi M Connolly, William R Miranda, Naser M Am-mash, Donald J Hagler, Gruschen R Veldtman, and Barry A Borlaug. Hemodynamics of fontan failure: the role of pulmonary vascular disease. *Circulation: Heart Failure*, 10(12):e004515, 2017.
- [79] Michele D’Alto, Emanuele Romeo, Paola Argiento, Berardo Sarubbi, Giuseppe Santoro, Nicola Grimaldi, Anna Correra, Giancarlo Scognamiglio, Maria Giovanna Russo, and Raffaele Calabrò. Bosentan–sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and eisenmenger physiology. *International journal of cardiology*, 155(3):378–382, 2012.
- [80] Ida Jeremiasen, Karin Tran-Lundmark, Nikmah Idris, Phan-Kiet Tran, and Shahin Moledina. Pulmonary vasodilator therapy in children with single ventricle physiology: effects on saturation and pulmonary arterial pressure. *Pediatric Cardiology*, 41(8):1651–1659, 2020.
- [81] Amanda D McCormick and Kurt R Schumacher. Transplantation of the failing fontan. *Translational Pediatrics*, 8(4):290, 2019.
- [82] Kathleen E Simpson, Elizabeth Pruitt, James K Kirklin, David C Naftel, Rakesh K Singh, R Erik Edens, Aliessa P Barnes, and Charles E Canter. Fontan patient survival after pediatric heart transplantation has improved in the current era. *The Annals of thoracic surgery*, 103(4):1315–1320, 2017.
- [83] Leigh C Reardon, Eugene C DePasquale, Jana Tarabay, Daniel Cruz, Hillel Laks, Reshma M Biniwale, Ronald W Busuttill, Fady M Kaldas, Sammy Saab, Robert S Venick, et al. Heart and heart–liver transplantation in adults with failing fontan physiology. *Clinical transplantation*, 32(8):e13329, 2018.
- [84] Giovanna Ferraioli, Carlo Filice, Laurent Castera, Byung Ihn Choi, Ioan Sporea, Stephanie R Wilson, David Cosgrove, Christoph F Dietrich, Dominique Amy, Jeffrey C Bamber, et al. Wfumb guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound in medicine & biology*, 41(5):1161–1179, 2015.
- [85] Haruki Komatsu, Ayano Inui, Kanako Kishiki, Hironari Kawai, Sachiyo Yoshio, Yosuke Osawa, Tatsuya Kanto, and Tomoo Fujisawa. Liver disease secondary to congenital heart disease in children. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 13(7):651–666, 2019.
- [86] Anastasia Schleiger, Peter Kramer, Madeleine Salzmann, Friederike Danne, Stephan Schubert, Christian Bassir, Tobias Müller, Frank Tacke,

- Hans-Peter Müller, Felix Berger, et al. Evaluation of fontan failure by classifying the severity of fontan-associated liver disease: a single-centre cross-sectional study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 59(2):341–348, 2021.
- [87] Bahruz Aliyev, Zuhul Bayramoglu, Kemal Nisli, Rukiye Eker Omeroglu, and Aygün Dindar. Quantification of hepatic and splenic stiffness after fontan procedure in children and clinical implications. *Ultrasound Quarterly*, 36(4):350–356, 2020.
- [88] Anastasia Schleiger, Madeleine Salzmänn, Peter Kramer, Friederike Danne, Stephan Schubert, Christian Bassir, Tobias Müller, Hans-Peter Müller, Felix Berger, and Stanislav Ovroutski. Severity of fontan-associated liver disease correlates with fontan hemodynamics. *Pediatric Cardiology*, 41(4):736–746, 2020.
- [89] Gerhard-Paul Diller, Darlington O Okonko, Anselm Uebing, Konstantinos Dimopoulos, Stephanie Bayne, Richard Sutton, Darrel P Francis, and Michael A Gatzoulis. Impaired heart rate response to exercise in adult patients with a systemic right ventricle or univentricular circulation: prevalence, relation to exercise, and potential therapeutic implications. *International journal of cardiology*, 134(1):59–66, 2009.
- [90] Manish Bansal, Justin J Fiutem, James A Hill, Mary Ann O’Riordan, and Kenneth G Zahka. Oxygen pulse kinetics in fontan patients during treadmill ramp protocol cardiopulmonary exercise testing. *Pediatric cardiology*, 33(8):1301–1306, 2012.
- [91] Renee Margossian, Marcy L Schwartz, Ashwin Prakash, Lisa Wruck, Steven D Colan, Andrew M Atz, Timothy J Bradley, Mark A Fogel, Lynne M Hurwitz, Edward Marcus, et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging measurements of functional single ventricular volumes, mass, and ejection fraction (from the pediatric heart network fontan cross-sectional study). *The American journal of cardiology*, 104(3):419–428, 2009.
- [92] Monica Mattes, Jason Connor, Susan S Kelly, and Matthew C Schwartz. Lymphopenia in patients with single-ventricle heart disease after the fontan operation. *Congenital Heart Disease*, 11(3):270–275, 2016.
- [93] Yoshiharu Isoura, Akira Yamamoto, Yuki Cho, Eiji Ehara, Atsushi Jogo, Tsugutoshi Suzuki, Yuga Amano-Teranishi, Kiyohide Kioka, Takashi Hamazaki, Yosuke Murakami, et al. Platelet count and abdominal dynamic ct are useful in predicting and screening for gastroesophageal varices after fontan surgery. *Plos one*, 16(10):e0257441, 2021.
- [94] Vo Duy Thong and Bui Thi Huong Quynh. Correlation of serum transaminase levels with liver fibrosis assessed by transient elastography in vietnamese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of General Medicine*, 14:1349, 2021.

- [95] David W Molander, Erwin Sheppard, and Mary A Payne. Serum transaminase in liver disease. *Journal of the American Medical Association*, 163(16):1461–1465, 1957.
- [96] JK Limdi and GM Hyde. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgraduate medical journal*, 79(932):307–312, 2003.
- [97] Juliet Emamaullee, Ali N Zaidi, Thomas Schiano, Jeffrey Kahn, Pamela L Valentino, Ryan E Hofer, Timucin Taner, Joyce W Wald, Kim M Olthoff, John Bucuvalas, et al. Fontan-associated liver disease: screening, management, and transplant considerations. *Circulation*, 142(6):591–604, 2020.