

Ko ima srce tovarniško okvaro: prirojene napake



ZBORNİK PREDAVANJ

25. MAREC 2021



12. KONGRES MISLI NA SRCE

Ko ima srce tovarniško okvaro: prirojene napake

Zbornik predavanj

*Medicinska fakulteta
Univerze v Ljubljani*

25. marec 2021

Ko ima srce tovarniško okvaro: prirojene napake

Zbornik predavanj 12. kongresa projekta Misli na srce
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, spletna izvedba,
25. marec 2021

organizator: projekt Misli na srce, ki deluje v sklopu Društva
študentov medicine Slovenije

založnik:

Društvo študentov medicine Slovenije

Korytkova ulica 2

1000 Ljubljana

info@dsms.net

www.dsms.net

vodja projekta Misli na srce v študijskem letu 2020/2021:

Erazem Bahčič

urednik: Dan Ažman Pistotnik

lektoriranje: DTL - posebna enota DŠMS

oblikovanje: Dan Ažman Pistotnik, Manca Bregar, Larisa Žerovnik

tisk: (spletna izdaja)

leto izdaje: 2021

število izvodov: /

Vse pravice pridržane.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni
knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 55138051
ISBN 978-961-7072-03-7 (PDF)

PREDGOVOR

Spoštovani udeleženci kongresa in ostali bralci zbornika!

Tudi v letošnjem letu pri projektu Misli na srce tradicionalno organiziramo že 12. kongres, ki bo tokrat zajel tematiko prirojenih srčnih napak. Pred vami je zbornik, v katerem smo zbrali na kongresu predstavljene teme. Rdeča nit predavanj je splošna predstavitev prirojenih srčnih napak vse od samih teoretičnih osnov in diagnostike pa do zdravljenja otrok in odraslih s takšnimi napakami. Pri sestavljanju programa želimo vsako leto znova izbrati teme, ki so uporabne v kliniki, so zanimive in vključujejo novosti ter so primerne tako za nadobudne študente medicine kot tudi za zdravnike z željo po izpopolnjevanju znanja na tem področju.

V teh težavnih časih, ko svet in našo družbo preizkuša huda epidemiološka kriza, je še posebej pomembno, da stopimo skupaj in se prebijemo čez težke trenutke. Zato se nama zdi pomembno, da pohvaliva člane projekta, ki so pomagali pri organizaciji in brez katerih bi letošnji kongres prav gotovo težko ugledal luč sveta. Prav tako pa gre zahvala tudi vsem predavateljem, ki so za kongres pripravili prispevke in našim sponzorjem ter donatorjem.

Za konec vsem želiva veliko novega znanja in uspešno karierno pot.

Žan Bratuša, vodja kongresa

Erazem Bahčič, vodja projekta Misli na srce

VSEBINA

Teoretične osnove prirojenih srčnih napak in
nepravilnosti v razvoju ožilja – 5

"Živijo, midva se pa že poznavata!" - prenatalna
diagnostika prirojenih srčnih napak – 7

Okužba v nosečnosti kot vzrok prirojene srčne napake
pri otroku – 25

Presejalno testiranje novorojenčkov – 33

Ko priprta "vrata" v atrijskem septumu postanejo
patogena – 47

Kirurško zdravljenje otrok s prirojenimi srčnimi
napakami – 53

Zdravljenje odraslih s prirojenimi napakami srca – 61

TEORETIČNE OSNOVE PRIROJENIH SRČNIH NAPAK IN NEPRAVILNOSTI V RAZVOJU OŽILJA

prof. dr. Danijel Petrovič, dr. med., FESC
Specialist interne medicine, kardiologije in vaskularne medicine

Medicinska fakulteta UL, Inštitut za histologijo in embriologijo

asist. Ana Peterlin, dr. med.
Specializantka klinične genetike

Medicinska fakulteta UL, Inštitut za histologijo in embriologijo

Prirojene srčne napake in nepravilnosti v razvoju ožilja sodijo med pogostejše razvojne nepravilnosti. Prirojene srčne napake so posledica motenj v razvoju srca in/ali velikih žil. Pojavnost ocenjujejo na 0,8 %, kar pomeni, da ima približno 8 od 1000 živorojenih otrok prirojeno srčno napako. So pomemben vzrok smrtnosti v perinatalnem obdobju.

Prirojene srčne napake razdelimo na izolirane, kjer je prizadeto le srce, in na kompleksne/sindromske, kjer so poleg razvojnih nepravilnosti srca tudi razvojne nepravilnosti drugih organov in/ali organskih sistemov.

Vzrok izoliranih prirojenih srčnih napak je multifaktorski, je torej kombinacija genetskih dejavnikov in okoljskih vplivov. Trenutno večine prirojenih srčnih napak ne moremo etiološko jasno opredeliti. Nasprotno pa smo uspešnejši v genetski diagnostiki pri kompleksnih/sindromskih prirojenih srčnih napak.

Za razumevanje razvoja srca (kardiogeneze) je ključno poznavanje molekularnogenetskih mehanizmov in razumevanje izražanja genov. Ključno obdobje v razvoju srčnožilnega sistema je med tretjim in devetim embrionalnim tednom (embrij ali zarodek), ko se celice hitro razmnožujejo (proliferacijska faza) in se začnejo tvoriti organi (faza organogeneze). V obdobju razvoja zarodka se spreminja izražanje številnih genov in posledično se razvijejo različni organi. V tej fazi je

izjemno pomembna usklajena regulacija genov, da se organi pravilno razvijejo.

V zadnjem desetletju so metode molekularnogenetske diagnostike močno napredovale, še zlasti velik preskok pa predstavlja uporaba sekvenciranja naslednje generacije (angl. next generation sequencing, NGS). Sekvenciranja naslednje generacije omogoča sekvenciranje celotnega eksoma in celotnega genoma. NGS omogoča zelo uspešno iskanje redkih variant v genih, saj omogoča pokritost celotnega genoma.

Težave pri diagnostiki prirojenih srčnih napak povzročata klinična in genetska heterogenost. Klinična heterogenost pomeni, da se lahko isti sindrom pri različnih osebah izrazi z drugačno klinično sliko. Genetska heterogenost pomeni, da so lahko mutacije v različnih genih odgovorne za podoben fenotip, tj. enako prirojeno srčno napako.

Prirojene srčne napake in nepravilnosti v razvoju ožilja večinoma odkrijemo že med nosečnostjo ali v prvem letu po rojstvu, nekatere pa se lahko prvič pokažejo v odrasli dobi.

Neredno se zgodi, da se interatrijske povezave (defekt preddvornega pretina, defekt prekatnega pretina) in konotrunkalne nepravilnosti odkrije v odrasli dobi. Med vsemi nepravilnostmi v razvoju, ki se največkrat odkrijejo v odrasli dobi, je najpogostejša nepravilnost odprto ovalno okence (perzistentni foramen ovale, PFO). PFO je največkrat asimptomatski, včasih pa se manifestira kot prehodna ishemična ataka ali pa kot očitna možganska kap.

Prav tako poznamo različne razvojne nepravilnosti koronark (venčnih arterij). Možno je, da sprednja descendenta arterija (LAD) oz. leva cirkumfleksna veja (LCX) izvirata neposredno iz aorte. Klinično to ne predstavlja kakršnihkoli težav. Prav tako je možno, da je ena koronarka odsotna oz. zožena, kar se lahko klinično izrazi v obliki nenadne smrti v otroštvu ali tudi pri mlajših odraslih. Obstaja tudi možnost, da kri iz koronarnih arterij gre direktno v svetlino srca in na ta način kri premosti mikrocirkulacijo v miokardu, kar se lahko klinično izrazi v obliki nenadne smrti v otroštvu ali pri mlajših odraslih.

"ŽIVIJO, MIDVA SE PA ŽE POZNAVA!" - PRENATALNA DIAGNOSTIKA PRIROJENIH SRČNIH NAPAK

Samo Vesel

Ta prispevek je bil prvotno objavljen v publikaciji z naslovom Ultrazvočne preiskave v ginekologiji in perinatologiji.

Uvod

Prirojene srčne napake so najpogostejše prirojene napake organov in organskih sistemov. Pojavljajo se pri 0,6–0,7 % živorojenih otrok (1, 2). Niso pa vse srčne napake enako hemodinamsko pomembne. Pri polovici bolnikov so napake blage in ne potrebujejo zdravljenja oz. se s časom same pozdravijo. Pri 10–15 % bolnikov oz. pri 1 do 1,5 od 1000 živorojenih otrok pa je zaradi srčnih napak potrebno intervencijsko ali kardiokirurško zdravljenje že v prvih tednih življenja ali pa bolniki zaradi teh napak umrejo (3–5). Pri teh otrocih gre največkrat za napake, pri katerih sta po rojstvu pljučni oz. sistemski krvni obtok odvisna od odprtega Botallovega voda, s skupnim imenom pa jih običajno opredelimo kot kritične prirojene srčne napake. Do konca prvega leta življenja potrebuje kirurško ali intervencijsko zdravljenje približno 40 % bolnikov s prirojenimi srčnimi napakami (6). Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju, ki smo mu bili priča v zadnjih nekaj desetletjih, ostajajo prirojene srčne napake še naprej pomemben javnozdravstveni problem, saj predstavljajo bolniki s srčnimi napakami 3–7,5 % umrlih v prvem letu življenja oz. 20–40 % vseh, ki umrejo zaradi prirojenih napak organov in organskih sistemov (7–9). Zaradi svoje pogostosti in dejstva, da lahko bolnike ob pravočasni prepoznavi v večini primerov uspešno intervencijsko oz. kardiokirurško zdravimo, neprepoznane pa ogrozijo življenje, predstavljajo prirojene srčne napake bolezni, ki jo je treba aktivno iskati že v prenatalnem obdobju.

Prispevek je skrajšana in prenovljena različica prispevka, ki je bil nedavno objavljen v 26. volumnu Izbranih poglavij iz pediatrije (10).

Prenatalna diagnostika prirojenih srčnih napak

Široko dostopnost prenatalne diagnostike strukturnih srčnih napak so v sedemdesetih in osemdesetih letih prejšnjega stoletja omogočili hitra tehnološki in znanstveno strokovni razvoj ter vsesplošna dostopnost ultrazvočne tehnologije. Začetniki prenatalne srčne diagnostike so bili perinatologi, vendar se je zaradi zahtevnosti diagnostike in s tem povezanimi problemi svetovanja kmalu izrazila potreba, da se v obravnavo prizadetih plodov poleg perinatologov vključijo tudi pediatrični kardiologi. Z natančno opredelitvijo napake in poznavanjem njenega naravnega poteka je mogoče predvideti čas in način potrebnega zdravljenja. Ker imajo bolniki pogosto pridružene genetske nepravilnosti, je v obravnavo smiselno vključiti tudi kliničnega genetika, za načrtovanje zdravljenja po rojstvu pa še neonatologa in kardiokirurga, specializiranega za zdravljenje prirojenih srčnih napak. Starši neredko potrebujejo tudi pomoč kliničnega psihologa in socialnih služb. Spoznanja o zapletenosti obravnave plodov s strukturnimi srčnimi napakami, kardiomiopatijami in motnjami srčnega ritma so v začetku osemdesetih let privedla do ustanavljanja prvih specializiranih oddelkov za fetalno oz. perinatalno kardiologijo (11).

Prenatalna srčna diagnostika temelji na oceni srca v prikazu štirih votlin in oceni iztokov obeh velikih arterij. Ocena srca je sestavni del presejalnega ultrazvočnega pregleda ploda za ugotavljanje prirojenih nepravilnosti (12). Pregled se običajno opravi med 20. in 23. tednom nosečnosti. Plodovo srce je sicer mogoče pregledati že prej, z dobro opremo lahko izkušeni preiskovalci srčne napake v visokem odstotku prepoznajo že pred 15. tednom nosečnosti (13–16). V zadnji od navedenih raziskav, v kateri so ugotovitve zgodnje ehokardiografije preiskav primerjali s kontrolnimi ugotovitvami najmanj šest tednov kasneje, so ugotovili, da sta bili občutljivost in specifičnost zgodnje fetalne ehokardiografije 85 % in 95 % (16). Vendar so v komentarju uredništva, s katerim so pospremili objavo, zapisali, da je bila ob izključitvi hemodinamsko manj pomembnih napak zgodnja diagnoza lažno pozitivna pri 10 % plodov, pri 18 % plodov pa so se ugotovitve med zgodnjo in kasnejšo preiskavo pomembno razlikovale, kar pomeni, da je bilo svetovanje glede izhoda bolezni in potrebnega zdravljenja kar v 27 % primerov nepopolno oz. napačno (17). Zadržanost in premišljenost pred

širokim izvajanjem kardiološke diagnostike pred 15. tednom nosečnosti se zato vsekakor zdita smiselni.

V večini držav, tudi v Sloveniji, je prenatalna diagnostika strukturnih srčnih napak organizirana stopenjsko. Primarno raven predstavljajo ginekologi, ki vodijo nosečnost, sekundarno perinatologi s poglobljenim znanjem ultrazvočne diagnostike, terciarno pa fetalni kardiologi v centrih za fetalno oz. perinatalno kardiologijo. Za razliko od presejalnega pregleda je fetalni kardiološki pregled temeljitejši in poleg natančne morfološke opredelitve napake obsega še oceno funkcije srčne mišice, opredelitev in zdravljenje morebitnih motenj srčnega ritma ter, najpomembnejše, svetovanje glede možnosti zdravljenja. Večina otrok s srčnimi napakami se rodi parom brez znanih dejavnikov tveganja za rojstvo otroka s srčno napako. Dejavniki, ki to tveganje povečujejo in pri katerih je smiselna neposredna napotitev nosečnice na fetalni kardiološki pregled, so: družinska obremenjenost s strukturnimi srčnimi napakami v prvem kolenu, že prej razvita sladkorna bolezen pri materi, izpostavljenost nekaterim teratogenom, genetske oz. strukturne nepravilnosti drugih organov in organskih sistemov in povečana nuhalna svetlina.

S stališča presejanja je pomembna predvsem povezava s povečano nuhalno svetlino. Merjenje nuhalne svetline se izvaja med 11. in 14. tednom nosečnosti oziroma pri razdalji teme – trtica od 45 do 85 mm. Z večanjem nuhalne svetline se veča tudi tveganje za srčno napako. Če je pri nuhalni svetlini 2,5–3,4 mm in ob normalnem kariotipu prevalenca pomembnih srčnih napak 5,6/1000, naraste ta pri vrednostih 3,5–4,4 mm na 26,6/1000, pri vrednostih 4,5–5,4 mm na 53,6/1000, pri večjih vrednostih pa je še višja (18). V raziskavi, ki je zajela 481 plodov s strukturno srčno napako in normalnim kariotipom, je bil delež plodov z nuhalno svetlino nad 95. percentilom (2,5 mm ali več) 47 %, delež plodov z vrednostjo nuhalne svetline $\geq 3,5$ mm pa 29 % (19).

Presejalni pregled plodovega srca – smernice Mednarodnega združenja za ultrazvok v ginekologiji in porodništvu

Priporočila za presejalni pregled plodovega srca so povzeta po smernicah Mednarodnega združenja za ultrazvok v porodništvu in ginekologiji (angl.

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG) (12).

Presejalni pregled plodovega srca se opravlja v okviru presejalnega pregleda ploda na prirojene nepravilnosti, najbolje med 18. in 22. tednom nosečnosti. Pregled opravimo s sondo, ki dopušča uporabo najvišje ultrazvočne frekvence, pri čemer moramo upoštevati, da s poglobljanjem ultrazvočne globine izgubljam ločljivost. Kakovost preiskave izboljšamo z uporabo naprednih tehnoloških rešitev, npr. harmoničnega prikaza, ki olajšajo preiskavo zlasti pri plodovih v višji nosečnosti in pri nosečnicah z debelo trebušno steno. Osnovni prikaz je dvodimenzionalni prikaz v sivi barvni lestvici, pri čemer srce povečamo do točke, kjer zajema tretjino do polovico zaslona. Z uporabo funkcije "cine-loop" lahko izboljšamo prikaz in oceno struktur, ki jih v realnem času težje ocenjujemo, npr. gibanje srčnih zaklopk skozi celoten srčni cikel. Dodatno diagnostično vrednost predstavlja uporaba barvnega dopplerskega zapisa. Osnovne projekcije za pregled in oceno plodovega srca so prikaz štirih votlin in prikaz iztokov obeh velikih arterij.

Pri vrednotenju projekcije štirih votlin preiskovalec ne sme samo prešteti votlin, temveč mora oceniti velikost in lego srca ter razpoznati oba preddvora, vtok vsaj ene pljučne vene v levi preddvor, preddvorni pretin z ovalnim okencem, obe atrioventrikularni zaklopki, oba prekata ter vtočni in mišični del medprekatnega pretina. Opredeliti je treba tudi položaj srca ter določiti levo in desno stran ploda (tabela 1, slika 1). Površina srca zavzema približno tretjino površine prsnega koša. Srce se nahaja pretežno na levi strani prsnega koša, konica srca je usmerjena v levo, v stran, v kateri se nahaja želodec. Srčna os ali kot, ki ga tvorita medprekatni pretin in namišljena premica, ki povezuje plodovi hrbtenico in prsnico, meri $45^{\circ} \pm 20^{\circ}$. Neistostranost lege srca in želodca ter sprememba srčne osi pomembno povečata tveganje za srčno napako. Pri spremenjeni legi srca moramo pomisliti tudi na razvojne nepravilnosti drugih organov in organskih sistemov, npr. diafragmalno kilo, cistično adenomatoidno malformacijo pljuč, hipoplazijo ali agenezijo pljuč. Iz projekcije štirih votlin ni mogoče oceniti vtoka obeh votlih ven (lat. vena cava) v desni preddvor.

Preddvora sta približno enako velika. Ovalno okence mora biti široko odprto, zaklopka ovalnega okenca se boči v levi preddvor. Obe

atrioventrikularni zaklopki se morata sočasno zapirati in odpirati. Za razliko od mitralne zaklopke je trikuspidalna zaklopka na prekatni pretin naraščena nekoliko nižje. Trikuspidalna zaklopka se vedno odpira v morfološko desni prekat, mitralna pa v morfološko levi prekat. Razen po nižjem narastišču trikuspidalne zaklopke se desni prekat razlikuje od levega tudi po izrazitejši trabekulaciji in prisotnosti moderatorske mišice v apikalnem delu prekata. Prekata sta približno enako velika, stene prekatov pa enako debele. V zadnjem trimesečju je desni prekat v primerjavi z levim lahko nekoliko večji, in sicer do ene tretjine, ob večji razliki v velikosti prekatov pa je potrebna natančna kardiološka diagnostika za izključitev strukturnih srčnih napak z obstrukcijo iztoka iz levega prekata oz. na aortnem loku. S pregledom prekatnega pretina izključimo defekte v vtočnem in mišičnem delu prekatnega pretina. Prekatni pretin najbolje ocenimo, ko pada snop ultrazvočnih žarkov pravokotno na pretin. Majhne defekte v mišičnem delu prekatnega pretina velikosti 1–2 mm pri pregledu običajno spregledamo, zaznavanje pa bistveno izboljšamo z uporabo barvne doplerske metode.

Presejalni pregled plodovega srca obsega tudi oceno iztokov aorte in pljučne arterije. Ocenjujemo velikost in medsebojni položaj obeh velikih arterij ter delovanje obeh semilunarnih zaklopk. Iztoka velikih arterij prikažemo, če se z ultrazvočnim tipalom s projekcije štirih votlin pomaknemo vzporedno v kranialni smeri. Najprej se prikaže iztočni trakt levega prekata z aortno zaklopko in začetnim delom aorte (slika 2), nato pa še iztočni del desnega prekata z zaklopko in deblom pljučne arterije (slika 3). Aorta izhaja iz levega prekata v smeri desne rame, pljučna arterija pa iz desnega prekata v smeri leve rame. Aorta in pljučna arterija se med seboj križata pod pravim kotom. Z nadaljnjim pomikom ultrazvočne sonde v kranialni smeri in rahlim nagibom v smeri desne rame si lahko v isti ravnini hkrati prikažemo, v smeri iz leve proti desni, tri žile – pljučno arterijo (najbližje steni prsnega koša), aorto in zgornjo veno kavo (slika 4). Če sta obe veliki arteriji v tem prikazu približno enako široki, lahko s precejšno verjetnostjo izključimo napake velikih arterij, kot so npr. koarktacija aorte, tetralogija Fallot, transpozicija velikih arterij ali skupno arterijsko deblo. Če se z ultrazvočnim tipalom pomaknemo v isti ravnini še nekoliko bolj kranialno, pridemo na prikaz treh žil in sapnika (slika 5). Sapnik razpoznamo kot pravokotno strukturo s hiperehogenim robom, ki leži pred hrbtenico. Levo od sapnika tvorita aortni in duktusni lok črko V, kar lepo prikažemo zlasti z uporabo barvne doplerske metode.

Smer toka krvi je v obeh velikih arterijah ista, zato sta obe enako obarvani. V projekciji treh žil in sapnika prepoznamo napake, kot so koarktacija aorte, desni aortni lok, dvojni aortni lok in druge žilne obroče.

Tabela 1. Opomnik za ultrazvočno oceno srca v projekciji štirih votlin. Povzeto po (12).

Položaj in splošni vtis

- lateralnost (razpoznava leve in desne strani ploda)
- želodec in konica srca levo
- srce zavzema eno tretjino prsnega koša
- večina srca v levem hemitoraksu
- leva srčna os $45^{\circ} \pm 20^{\circ}$
- prisotne štiri votline
- reden srčni ritem
- brez perikardialnega izliva

Preddvora

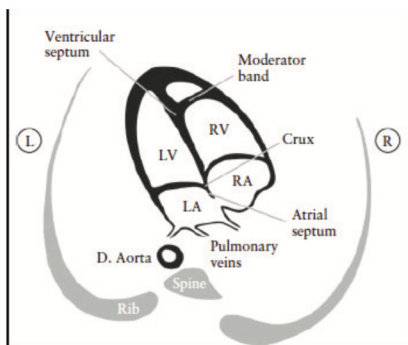
- dva preddvora, približno enako velika
- ovalno okence z zaklopko okenca, ki se odpira v levi preddvor
- prisoten preddvorni pretin tipa primum (del cruxa srca)
- pljučne vene se vlivajo v levi preddvor

Prekata

- dva prekata, približno enako velika, oba tvorita apeks
- normalna debelina sten prekatov in prekatnega pretina
- moderatorska mišica v apeksu desnega prekata
- prekatni pretin brez defekta (od apeksa do atrioventrikularnih zaklopk)

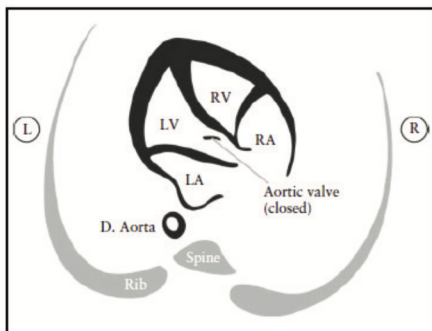
Atrioventrikularni stik in zaklopki

- dve atrioventrikularni zaklopki, ki se prosto odpirata in zapirata
- trikuspidalna zaklopka je na medprekatni pretin naraščena bolj apikalno kot mitralna

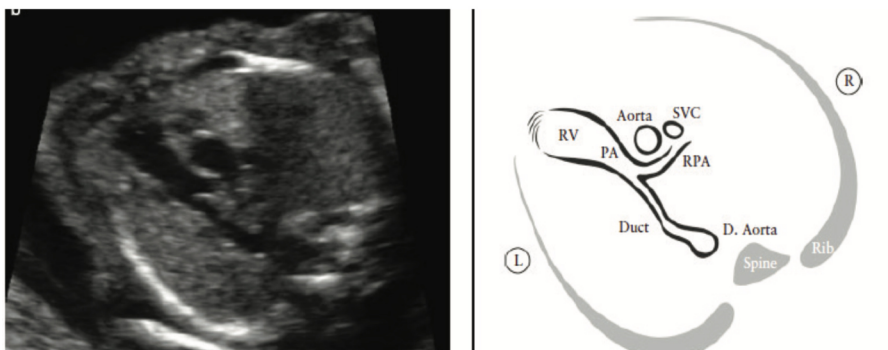


Slika 1. Prikaz štirih votlin. Srce predstavlja tretjino površine prsnega koša, leve in desne votline so približno enako velike, ovalno okence je odprto, zaklopka ovalnega okenca plapolja v levem preddvoru, obe atrioventrikularni zaklopki se neovirano odpirata in zapirata, trikuspidalna je naraščena nižje. Desni prekat je v primerjavi z levim bolj trabekuliran, v apeksu desnega prekata je vidna moderatorska mišica, prekatni pretin je neprekinjen.

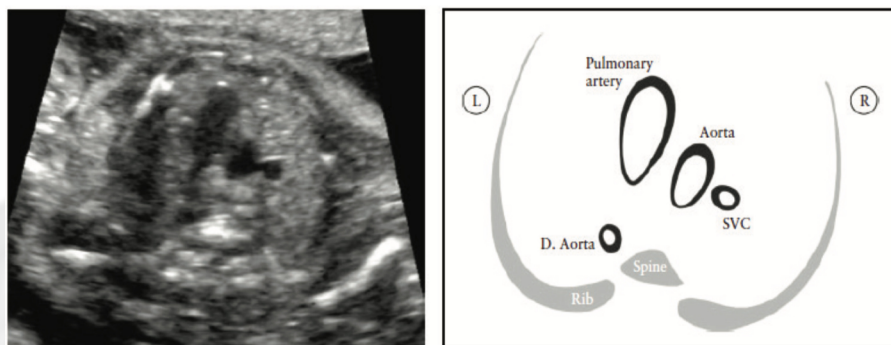
D. aorta, descendenta aorta; L, levo; D, desno; LA, levi preddvor; DA, desni preddvor; LV, levi prekat; DV, desni prekat. Povzeto po (12).



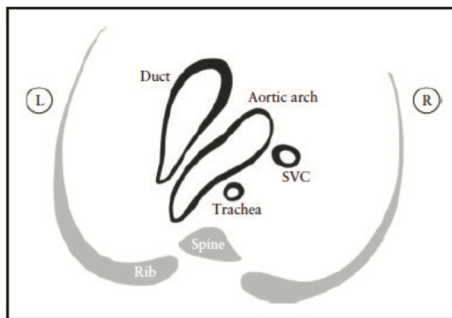
Slika 2. Projekcija za prikaz iztočnega trakta levega prekata (angl. left ventricular outflow tract, LVOT). Aorta izhaja iz levega prekata. Vidna je kontinuiteta med prekatnim pretinom in sprednjo steno aorte. Aortna zaklopka je nežna, odpira in zapira se neovirano. D. aorta, descendenta aorta; L, levo; D, desno; LA, levi preddvor; DA, desni preddvor; LV, levi prekat; DV, desni prekat. Povzeto po (12).



Slika 3. Projekcija za prikaz iztočnega trakta desnega prekata (angl. right ventricular outflow tract, RVOT). Pulmonalna arterija izhaja iz desnega prekata in tvori z aorto, ki leži pod njo, kot 90 °. Zaklopka pulmonalne arterije je nežna, odpira in zapira se neovirano. Ob minimalnem pomiku ultrazvočnega tipala lahko prikažemo celotno deblo ter razcepišče pulmonalne arterije na levo in desno vejo. D. aorta, descendntna aorta; L, levo; D, desno; LA, levi preddvor; DA, desni preddvor; LV, levi prekat; DV, desni prekat. Povzeto po (12).



Slika 4. Prikaz treh žil. V tem prikazu lahko najboljše ocenimo medsebojni odnos pulmonalne arterije, aorte in zgornje vene kave v zgornjem mediastinumu. Ocenjujemo položaj in premer vseh treh žil. Od leve proti desni ležijo pulmonalna arterija, aorta in zgornja vena kava. Pulmonalna arterija je največja in leži najbolj anteriorno, zgornja vena kava ima najmanjši premer in leži najbolj posteriorno. D. aorta, descendntna aorta. Povzeto po (12).



Slika 5. Prikaz treh žil in sapnika. V tem prikazu sta najbolj vidna transverzalna aorta oz. aortni lok. Aortni in duktusni lok ležita spredaj in levo od sapnika in imata na stičišču obliko črke V. L, levo; D, desno; SVC, zgornja vena kava (angl. superior vena cava). Povzeto po (12).

Uspešnost prenatalnih presejalnih programov

Čeprav se zdi presejanje z oceno prikaza štirih votlin in iztokov velikih arterij enostavno in bi pričakovali, da na ta način odkrijemo večino pomembnih srčnih napak, pa rezultati populacijskih raziskav temu ne pritrjujejo. Še več, čeprav so strukturne srčne napake vsaj desetkrat pogostejše kot pomembne razvojne nepravilnosti osrednjega živčevja, prebavil in dihal, je prepoznava slednjih uspešnejša, saj večinoma presega 50 % (20).

Sredi devetdesetih let so v obsežni retrospektivni raziskavi v Veliki Britaniji ugotovili, da je znašal delež hemodinamsko pomembnih srčnih napak, ki so jih opredelili s potrebo po kirurškem ali kardiološkem intervencijskem zdravljenju v prvem letu oz. s smrtjo bolnika, ki so bile razpoznane pred rojstvom, 23,4 % (21). Prenatalna razpoznava je bila izrazito uspešnejša v Londonu in okolici, kjer je presegala 50 %, na Severnem Irskem, kjer je bila najslabša, pa ni dosegala niti 10 %. Tudi novejša raziskave, opravljene v Evropi, Združenih državah Amerike, Kanadi in Avstraliji, so pokazale, da se delež bolnikov s prenatalno razpoznanimi pomembnimi srčnimi napakami večinoma še vedno giblje med 35 in 50 % (22–27). Z večjim deležem prenatalno razpoznanih pomembnih srčnih napak (60 %) izstopa samo Nizozemska (28). Raziskovalci so ugotavljali, da je bila razpoznava bistveno boljša pri napakah, pri katerih je izgled srca v prikazu štirih votlin izrazito

spremenjen (npr. sindrom hipoplastičnega levega srca, funkcionalno univentrikularno srce, atrezija trikuspidne zaklopke), kot pa pri napakah, pri katerih je izgled srca v tem prikazu praktično normalen (npr. transpozicija velikih arterij, tetralogija Fallot, koarktacija aorte).

Prenatalna razpoznavna srčnih napak je v prvi vrsti odvisna od usposobljenosti preiskovalcev, ki opravljajo presejanje, kar so dokazali z raziskavami, v katerih so primerjali uspešnost razpoznavne pred in po dodatnem usposabljanju, ki so ga nudili preiskovalcem. V raziskavi, ki so jo v devetdesetih opravili v Severni Angliji, so pokazali, da so na podlagi enodnevnega seminarja, ki so mu v obdobju enega leta sledili še trije nadzorni obiski, uspeli razpoznavo hemodinamsko pomembnih srčnih napak izboljšati s 17 na 36 % (29). Podobne so bile ugotovitve v francoski regiji Angers, kjer so sredi devetdesetih v regionalnem Centru za prenatalno diagnostiko (fr. Centre pluridisciplinaire de diagnostic prenatal) začeli prirejati tedenske sestanke, na katere so vabili vse zdravnike, ki so izvajali presejalne ultrazvočne preglede. Pri zdravnikih, ki so redno prihajali na sestanke, je bila razpoznavna bistveno boljša (75 %) kot pri tistih, ki se sestankov niso udeleževali (38 %) (30). Slovenskim razmeram je najbližji primer iz Severne Irske, ki je primerljiva tako po velikosti kot po številu prebivalcev, kjer so uspeli z 2,5-dnevnim dodatnim usposabljanjem preiskovalcev, ki izvajajo prenatalno ultrazvočno presejanje, delež prenatalno razpoznanih pomembnih srčnih napak dvigniti s 28 na 43 % (31). Na pomanjkljivo usposobljenost preiskovalcev je opozorila tudi naša raziskava, s katero smo ugotovili, da bi lahko samo na podlagi pravilne ocene prikaza štirih votlin ob presejalnem ultrazvočnem pregledu prenatalno prepoznali 55,6 % bolnikov s trisomijo 21 in pridruženo srčno napako, ki so se v letih od 1997 do 2010 rodili v ljubljanski porodnišnici, če pa bi pregled razširili še z oceno iztokov obeh velikih arterij, bi bilo takšnih bolnikov 75 % (32).

Vpliv prenatalne razpoznavne strukturne srčne napake na izhod nosečnosti in zdravljenje po rojstvu

Prekinitev nosečnosti. Prenatalna razpoznavna srčne napake omogoča, da se starši že pred otrokovim rojstvom natančno seznani z naravo bolezni in možnostmi zdravljenja. Z njimi se je treba pogovoriti o možnih zapletih zdravljenja ter pričakovani kakovosti življenja. Opozorimo jih tudi na

morebitne pridružene genetske in druge nepravilnosti ter predlagamo potrebne nadaljnje preiskave.

Raziskave kažejo, da se v primerih, ko je pomembna srčna napaka pri plodu odkrita že zgodaj, precejšen delež staršev odloči za prekinitev nosečnosti, manjši del bolnih plodov pa umre že v maternici. V že navedeni populacijski raziskavi iz Velike Britanije se je za prekinitev prizadete nosečnosti odločila približno polovica staršev (21). Odstotek je bil še višji (70 %), kadar je bila napaka prepoznana pred 20. tednom nosečnosti. Delež staršev, ki so se odločili za prekinitev patološke nosečnosti, se je v letih poteka raziskave sicer manjšal, visok pa je ostal pri napakah, pri katerih je mogoče samo paliativno kirurško zdravljenje, in napakah, ki so pogosto povezane z genetskimi nepravilnostmi (npr. sindrom hipoplastičnega levega srca, atrioventrikularni septalni defekt). Zaradi prekinitev nosečnosti se je delež novorojenčkov s hemodinamsko pomembnimi srčnimi napakami v letih poteka raziskave v Veliki Britaniji zmanjšal za 11,7 %, delež nekaterih najtežjih srčnih napak, ki so hkrati prenatalno najlažje ugotovljive, pa se je zmanjšal za tudi do 50 % (21). V raziskavi Evropskega registra prirojenih napak (EURO-CAT) navajajo, da je bilo v državah in regijah, ki sporočajo podatke temu registru, med leti 2000 in 2005 prenatalno prepoznanih 40 % pomembnih srčnih napak. Starši so se za prekinitev nosečnosti odločili v 31 % primerov, zaradi česar se delež novorojenčkov s pomembnimi srčnimi napakami zmanjšal za 14 % (2). Tudi v raziskavah, ki so jih izvedli v Severni Ameriki, je znašal skupni delež prekinitev nosečnosti približno 25 %, pri plodovih z razpoznanimi srčnimi napakami pred 24. tednom nosečnosti pa je bil ta delež še bistveno večji (23, 26).

Prenatalne kardiološke intervencije. Večina pomembnih srčnih napak nastane zaradi nepravilnega povezovanja posameznih srčnih segmentov v času zgodnjega razvoja in se po osmem tednu nosečnosti bistveno ne spreminja. Nekaterе napake, npr. stenoza aortne ali pulmonalne zaklopke oz. stenoza iztoka iz levega ali desnega prekata, pa lahko v teku nosečnosti bistveno napredujejo in se kasneje predstavijo celo kot »druga« bolezen (33). Pri plodu s pomembno aortno stenozo, ki se izrazi v zgodnjem poteku nosečnosti, lahko npr. v nekem trenutku pride do točke, ko levi prekat ne uspe več generirati zadostne moči, da bi skozi zoženo zaklopko iztisnil vso kri, ki je vanj pritekla v času diastole, zato se prekat raztegne, njegova krčljivost pa oslabi. Zaradi visokega tlaka v levem prekatu odteka

kri iz levega preddvora skozi ovalno okence v strukture desnega srca. Desno srce raste, levo pa zaostaja v razvoju, tako da se stanje ob koncu nosečnosti lahko izrazi kot sindrom hipoplastičnega levega srca. Podobne, čeprav običajno manj izrazite, so lahko tudi spremembe ob pomembni stenozi pulmonalne zaklopke.

Da bi preprečili izgubo funkcionalnosti prekata pod prizadeto zaklopko in omogočili kasnejšo dvoprekatno popravo, so nekateri centri konec osemdesetih let začeli s strategijo prenatalnih kardioloških intervencij. Prvi program balonske dilatacije kritične aortne stenoze pri plodu so konec osemdesetih vzpostavili v Londonu, vendar so ga zaradi tehničnih težav, nespodbudnih rezultatov in hkratnega izboljšanja izidov kirurškega zdravljenja pri bolnikih z enim funkcionalnim prekatom po nekaj letih opustili (34). Leta 2000 so se za obuditev in nadgradnjo koncepta prenatalnih kardioloških intervencij odločili v Bostonu. Osredotočili so se na tri probleme: kritično stenozo aortne zaklopke, atrezijo pulmonalne zaklopke pri plodovih z intaktnim pretinom med prekatoma in restrikcijo ovalnega okenca pri plodovih s sindromom hipoplastičnega levega srca (35). Na podlagi spremljanja plodov s kritično aortno stenozo, ki so bili prepoznani pred 30. tednom nosečnosti in so imeli ob razpoznavi ustrezno velik levi prekat, so ugotovili, da je za intervencijo najprimernejši čas med 24. in 30. tednom nosečnosti (36). Pri večini bolnikov so sicer uspeli izboljšati hemodinamiko, biventrikularno popravo, ki je bila osnovni cilj prenatalne intervencije, pa so kljub temu v nadaljnjem postopku zdravljenja uspeli doseči le pri 24 % vseh bolnikov (37). O nekoliko večjem deležu bolnikov, pri katerih so s prenatalno balonsko dilatacijo aortne zaklopke v nadaljnjem zdravljenju uspeli zagotoviti biventrikularno popravo, je poročala skupina iz Linza (38). Izkušnje drugih centrov so omejene le na nekaj posameznih primerov.

Izkušenj s prenatalnimi intervencijami na pulmonalni zaklopki je zaenkrat precej manj. Tretje stanje, pri katerem je smiselna prenatalna kardiološka intervencija, je sindrom hipoplastičnega levega srca z restrikcijo na ovalnem okencu. Novorojenčki s to boleznijo imajo izrazito slabo prognozo (39). S prenatalno intervencijo, s katero zagotovimo vsaj 3 mm veliko komunikacijo med obema preddvoroma, izboljšamo izhod zdravljenja pri teh bolnikih (40).

Izhod zdravljenja po rojstvu. Osnovni cilj prenatalne kardiološke diagnostike je zagotoviti optimalne pogoje zdravljenja po rojstvu in s tem izboljšati preživetje prizadetih otrok. S prenatalno diagnozo pridobimo predvsem pri napakah, pri katerih sta po rojstvu sistemski ali pljučni krvni obtok nezadostna za vzdrževanje krvotoka, kar vodi v presnovno acidozo, lahko tudi smrt otroka. Pri bolnikih, pri katerih bosta po rojstvu sistemski ali pljučni krvni obtok odvisna od odprtega Botallovega voda, je zato smiselno načrtovati porod v centru, kjer lahko bolniku takoj zagotovimo potrebno podporno, kardiološko, intervencijsko in/ali kardiokirurško zdravljenje, brez izgubljanja časa zaradi morebitnih diagnostičnih nejasnosti in transporta. Pri večini bolnikov je lahko porod vaginalen, za carski rez se odločimo samo na podlagi porodniške indikacije. Odločitev o načinu poroda in ukrepih po rojstvu je vedno skupna, zadeva pa perinatologa, neonatologa in pediatra kardiologa. Vpliv prenatalne razpoznavne na izhod zdravljenja so opisali pri bolnikih s sindromom hipoplastičnega levega srca, transpozicijo velikih arterij in koarktacijo aorte (41–43).

Zaključek

V razvitih zdravstvenih sistemih prenatalna razpoznavna pomembnih srčnih napak ne predstavlja več presežka, ampak vse bolj postaja standard dobre prakse. Ker se večina plodov s srčnimi napakami rodi nosečnicam brez znanih dejavnikov tveganja, je za prenatalno razpoznavanje ključna dobra usposobljenost ginekologov, ki izvajajo prenatalno ultrazvočno presejanje. Dodatno vrednost predstavlja merjenje nuhalne svetline. Prenatalna razpoznavna hemodinamsko pomembnih srčnih napak vpliva na izhod zdravljenja po rojstvu. To še posebej velja za bolnike, pri katerih sta po rojstvu pljučni ali sistemski krvni obtok odvisna od odprtega Botallovega voda, in za bolnike, ki potrebujejo zgodnjo podporno, intervencijsko in/ali kardiokirurško zdravljenje. Iz razloga prekinitve prizadete nosečnosti se pri novorojenčkih delež nekaterih najtežjih srčnih napak zmanjšuje. Pomembna je tudi prenatalna razpoznavna motenj srčnega ritma, ki jih uspešno zdravimo s transplacentarnim dajanjem antiaritmikov. Prenatalno intervencijsko zdravljenje je zaradi težavne in ne povsem dorečene selekcije primernih bolnikov, kompleksnosti posegov in neprepričljivih rezultatov zaenkrat omejeno le na nekaj centrov.

Literatura

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1890–900.
2. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011; 123: 841–9.
3. Meberg A. Critical heart defects: the diagnostic challenge. *Acta Pediatr.* 2008; 97: 1480–3.
4. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F33–5.
5. de-Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39821 newborns. *BMJ.* 2009; 338: a3037.
6. Moller JH, Allan HD, Clark EB, et al. Report of the task force on children and youth. American Heart Association. *Circulation.* 1993; 88: 2479–86.
7. Rosano A, Botto LD, Botting B, et al. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health.* 2000; 54: 660–6.
8. Boneva RS, Botto LD, Moore CA, et al. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation.* 2001; 103: 2376–81.
9. Knowles R, Griebisch I, Dezateux C, et al. Newborn screening for congenital heart defects: a systematic review and cost – effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2005; 9: 1–152.
10. Vesel S. Fetalna kardiologija. In: Kržišnik C, Batellino T. Izbrana poglavja iz pediatrije 26; Ljubljana 2014; 29–40
11. Huhta JC. What is a perinatal cardiologist? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5: 145–7.
12. Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, et al. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348–9.
13. Hugon IC, Ghi T, Cook AC, et al. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20: 22–9.

14. Carvalho JS. Fetal heart screening in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2004; 24: 1060–7.
15. McAuliffe FM, Trines J, Nield LE, et al. LK. Early fetal echocardiography – a reliable prenatal diagnostic tool. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 1253–9.
16. Zidere V, Bellsham-Revell H, Persico N, et al. Comparison of Echocardiographic findings in fetuses at less than 15 weeks' gestation with later cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42: 679–86.
17. Gadiner HM. First-trimester fetal echocardiography: routine practice or research tool?. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42: 611–2.
18. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, et al. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 7: 242–6.
19. Vogel M, Sharland GK, McElhinney D, et al. Prevalence of increased nuchal translucency in fetuses with congenital cardiac disease and a normal karyotype. *Cardiol Young.* 2009; 19: 441–5.
20. Pathak S, Lees C. Ultrasound structural fetal anomaly screening: an update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94: F384-F390. doi:10.1136/adc.2008.137919.52
21. Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in UK. *Lancet.* 1999; 354: 1242–7.
22. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100: 1111–7.
23. Fridberg MK, Silverman NH, Moon-Grady AJ, et al. Prenatal detection of congenital heart disease. *J Pediatr.* 2009; 155: 26–31.
24. Pinto NM, Keenan HT, Minich LL, et al. Barriers to prenatal detection of congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40: 418–25.
25. Trines J, Fruitman D, Zuo KJ, et al. Effectiveness of prenatal screening for congenital heart disease: assessment in a jurisdiction with universal access to health care. *Can J Cardiol.* 2013; 29: 879–85.
26. Chew C, Halliday JL, Riley MM, et al. Population-based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29: 619–24.

27. Jorgensen DE, Vejlsturp N, Jorgensen C, et al. Prenatal detection of congenital heart disease in a low risk population undergoing first and second trimester screening. *Prenatal Diagnosis*. 2015; 35: 325–30.
28. van Velzen CL, Clur SA, Rijlaarsdam MEB, et al. Prenatal detection of congenital heart disease – results of a national screening programme. *BJOG*. 2016; 123: 400–7.
29. Hunter S, Heads A, Wyllie J, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training programme for obstetric ultrasonographers. *Heart*. 2000; 84: 294–8.
30. Pezard P, Bonnemains L, Boussion F, et al. Influence of ultrasonographers training on prenatal diagnosis of congenital heart disease: a 12-year population based study. *Prenat Diagn*. 2008; 28: 1016–22.
31. McBrein A, Sands A, Craig B, et al. Impact of a regional training program in fetal echocardiography for sonographers on the antenatal detection of major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 36: 279–84.
32. Geršak K, Vesel S. Can prenatal detection of Down syndrome be improved by enhancing obstetricians' skills of performing adequate foetal cardiac examination at the primary level? *J Perinat Med*. 2013; 41: 317–21.
33. Allan LD, Sharland G, Tynan MJ. The natural history of the hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol*. 1989; 25: 341–3.
34. Maxwell D, Allan LD, Tynan MJ. Balloon dilation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. *Br Heart J*. 1991; 65: 256–8.
35. McElhinney DB, Tworetzky W, Lock JE. Current status of fetal cardiac intervention. *Cardiology*. 2010; 121: 1256–63.
36. Makikallio K, Mc Elhinney DB, Levine JC, et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation*. 2006; 113:1401–5.
37. Mc Elhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis and evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2009; 120: 1482–90.
38. Arzt W, Wertaschnigg D, Veit I, et al. Intrauterine aortic valvuloplasty in fetuses with critical aortic stenosis: experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37: 689–95.

39. Rychik J, Rome JJ, Collins MH, et al. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 554–60.
40. Marshall AC, Levine J, Morash D, et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat. Diagn.* 2008; 28: 1023–8.
41. Tworetzki W, McElhinney DB, Reddy M, et al. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 2001; 103: 1269–73.
42. Bonnet D, Coltri A, Butera Get al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation.* 1999; 99: 916–8.
43. Franklin O, Burch M, Manning N, et al. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart.* 2002; 87: 67–9.



OKUŽBA V NOSEČNOSTI KOT VZROK PRIROJENE SRČNE NAPAKE PRI OTROKU

Saša Ilovar¹, Teja Senekovič¹, Marko Pokorn^{2,3}

¹ Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

³ Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod

Srce je prvi organ, ki se v embrionalnem razvoju v celoti oblikuje in postane funkcionalna enota. Razvijati se prične iz mezoderma in začne opravljati svojo funkcijo črpanja krvi okrog 22. dneva nosečnosti, takrat se pojavi tudi srčni utrip. Že od 8. tedna nosečnosti je vidna jasno definirana morfološka zgradba srca s štirimi votlinami, nekje do konca 10. tedna nosečnosti pa je grobi anatomski razvoj srca zaključen. ¹ Obdobje do 10. tedna nosečnosti je torej kritično za normalno zgradbo srca. Sploh prvih 14 do 60 dni nosečnosti opisujejo kot kritično okno za razvoj prirojenih srčnih napak (PSN). ²

Analize genetskega zapisa v družinah z več člani s PSN so omogočile vpogled v genetsko etiologijo PSN. Predvideva se, da je okrog 20 % PSN posledica genetskih okvar. ^{1,3} V zadnjih desetih letih je bilo opravljenih več epidemioloških študij, ki poročajo o multifaktorski etiologiji in o vplivu okoljskih dejavnikov na razvoj PSN. Med najbolj izpostavljenimi dejavniki so okužbe v zgodnji nosečnosti, toksičnost zdravil, kajenje, pomanjkljiva prehrana v nosečnosti in gestacijski diabetes. ⁴ V prispevku bomo predstavili po našem mnenju najbolj zanimive do sedaj objavljene raziskave o vplivu okužb v nosečnosti na razvoj PSN pri plodu.

Okužbe v nosečnosti

Okužba v kritičnem obdobju nosečnosti, ko poteka razvoj srca, je eden izmed znanih dejavnikov tveganja za razvoj prirojene srčne napake pri plodu. Natančni patofiziološki mehanizmi še niso pojasnjeni, predvideva pa se, da sta za malformacije odgovorna tako neposredni patološki vpliv patogenov (virusov, bakterij) kot vnetni odgovor po okužbi in morda še kakšni dodatni procesi, ki jih zaenkrat še nismo prepoznali. Kot patogeni procesi se največ omenjajo indukcija apoptotične smrti celic, spremembe žilja in okrnjena preskrba rastočih celic s hranili ter vpliv na možnost proliferacije srčnih mišičnih celic.^{2,3,5-7} Velika pomanjkljivost dosedanjega raziskovanja vpliva okužb nosečnice na pojav PSN je, da so raziskave večinoma epidemiološke; manjkajo predvsem natančni znanstveni podatki.

Virusne okužbe

Že od prve objave povezave med intrauterino okužbo z virusom rdečk in pojavom PSN pred več kot 45 leti se raziskuje vpliv virusnih okužb v zgodnji nosečnosti na razvoj ploda.³

Ye in sodelavci so nedavno objavili metaanalizo opazovalnih študij, v kateri je bilo vključenih 67233 nosečnic, in zaključili, da maternalne virusne okužbe v prvem tromesečju nosečnosti pomembno povečajo tveganje za PSN pri otrocih (OR 1.83; 95 % CI, 1.58–2.12; $p < 0.0001$). Še posebno je bilo tveganje povečano, če so mame prebolevale okužbo z virusom rdečk (OR 3.49, 95 % CI, 2.39–5.11) ali citomegalovirusom (OR 3.95; 95 % CI, 1.87–8.36).⁸

Znano je, da okužba nosečnice z virusom rdečk v prvih 10 tednih nosečnosti lahko vodi do prirojenega sindroma rdečk pri otroku, znotraj katerega so tudi PSN – večinoma gre za kombinacijo odprtega Botallovega voda in hipoplazije vej pljučne arterije.⁹

Podobno je pokazala študija Xia in sodelavcev, populacijska epidemiološka študija vpliva okužbe zgornjih dihal v prvem trimesečju nosečnosti na pojav PSN pri plodu. Zaključili so, da so okužbe zgornjih dihal pomemben dejavnik tveganja za razvoj tako enostavnih kot tudi kompleksnih srčnih napak – predvsem defekta interventrikularnega in

tetralogije Fallot (OR 3.40; 95 % CI: 2.05–5.62 za enostavne PSN in OR 2.39; 95 % CI: 1.47–3.88 za kompleksne PSN). ²

V povezavi s PSN se omenja tudi okužba nosečnic s coxsackievirusom. Sharma in sodelavci so izvedli študijo na miših, ki je pokazala, da okužba s coxsackievirusom B3 v zgodnjem obdobju nosečnosti vpliva na pojav PSN pri plodu – VSD se je pojavil v 33,6 %, neustrezna miokardna zgradba, ki spominja na spongiformno preoblikovanje miokarda, v 23,5 % in dvojni iztok iz desnega prekata pri 4,4 % preživelih mladičev. Kot pomemben dejavnik za razvoj PSN so poudarili virusno breme, ki je bilo neposredno povezano z incidenco in resnostjo napak pri plodu. ³

Znano je, da parvovirus B19 lahko povzroča miokarditis in kardiomiopatijo, Wang s sodelavci pa je v restrospektivni študiji s PCR tehniko ter z in situ hibridizacijo dokazal prisotnost virusne DNA v jedrih kardiomiocitov biopsijskih vzorcev pacientov s PSN v 16,7 %, medtem ko v kontrolni skupini ni bilo prisotne virusne DNA. Raziskava nakazuje povezavo med intrauterino okužbo s parvovirusom B19 in pojavom PSN, vendar bi bile potrebne še dodatne študije za zanesljive zaključke. ¹⁰

Okužba z virusom Zika lahko poleg mikrocefalijske povzroči tudi PSN; v nedavno objavljeni raziskavi iz Brazilije so pri 13 od 120 otrok s potrjeno intrauterino okužbo z Zika virusom dokazali PSN (ASD, VSD, PDA), kar je dvakrat pogostejše kot v populaciji, same PSN pa v večini primerov niso potrebovale nujne obravnave. ¹¹

Bakterijske okužbe

Pri bakterijskih okužbah so podatki manj zanesljivi, objavljenih je tudi manj študij. Večinoma se poudarja pomen zgodnje postavitve diagnoze bakterijske okužbe med nosečnostjo in ustreznega antibiotičnega zdravljenja, s katerim lahko preprečimo prenos okužbe na plod in zaplete v smislu vpliva na razvoj ploda. ^{7,12-14}

Opisana je šibko pozitivna povezava med okužbo nosečnic z bakterijami iz rodu *Chlamydia* in pojavom cianotične PSN (OR 1.39; 95 % CI 1.02–1.90). ⁷

Sistematični pregled literature, ki so ga objavili Waddelova in sodelavci, pokaže, da je nekaj dokazov, ki nakazujejo na biološko možnost vertikalnega prenosa okužbe z bakterijo *Borrelia burgdorferi*, a raziskave niso uspeli dokazati točnih patoloških učinkov na plod, vključno z možnostjo razvoja PSN.¹²

Vertikalni prenos na plod je možen pri okužbi z bakterijo *Treponema pallidum*, ki povzroča sifilis. V primeru fetalne okužbe je lahko prizadeto tudi srce, vidna je kardiomegalija, ob tem pa še perikardialni izliv, ki se lahko pojavlja v sklopu fetalnega hidropsa.¹⁵

Zaenkrat obstaja sum na vzročno povezavo okužbe sečil pri nosečnicah v zgodnjem gestacijskem obdobju na pojav PSN pri plodu, morfološko najverjetneje z obstruktivnimi defekti iztočnega trakta levega prekata in z atrioventrikularnimi septalnimi defekti. Žal ni natančnih podatkov o morebitnih bakterijskih povzročiteljih ali pogostosti patološke vzročne povezave.^{13,14}

Parazitske okužbe

Največ objav o vplivu parazitskih bolezni na razvoj srca je na področju tropske okužbe s *Trypanosoma cruzi*, ki povzroča tripanosomozo ali Chagasovo bolezen. Intrauterina okužba lahko vodi do miokarditisa, razvoja kardiomiopatije in motenj srčnega ritma, povečuje pa tudi tveganje za dolgoročne srčno-žilne zaplete. Raziskovalci poudarjajo pomen zgodnje prepoznavne in pravočasnega zdravljenja z antiparazitiki.^{16,17}

Na našem geografskem področju je med parazitskimi okužbami v nosečnosti najbolj izpostavljena okužba s *Toxoplasma gondii*, pri kateri lahko pride do vertikalnega prenosa na plod. Do sedaj je bilo opravljenih premalo raziskav, da bi lahko govorili o pomembnem vplivu intrauterine okužbe s *Toxoplasma gondii* na razvoj srca. Zhou s sodelavci je s pomočjo metaanaliz raziskoval kardiovaskularne manifestacije po okužbi s *Toxoplasma gondii*, pri katerih je na prvem mestu miokarditis.¹⁸ V Sloveniji je med nosečnostjo obvezno testiranje na prisotnost specifičnih protiteles proti *Toxoplasmi gondii* z namenom zgodnjega prepoznavanja sveže okužbe in ustreznega zdravljenja.

Zaključek

Glede na do sedaj objavljene raziskave ostaja še veliko odprtih vprašanj glede vpliva okužb v nosečnosti na razvoj PSN pri plodu. Podatki so omejeni in s tem tudi možnosti jasnih in odločnih zaključkov. Potrebne bodo dodatne raziskave za boljše razumevanje procesov, ki so udeleženi pri nastanku PSN, pa tudi za iskanje vzročnih povezav med posameznimi okužbami v nosečnosti in nastankom PSN pri plodu.

Kljub temu smo mnenja, da je že ob trenutnih znanstvenih spoznanjih o vplivu okužb v nosečnosti na pojav PSN pri plodu dovolj argumentov, da se pričnemo čim bolj zavzemati za izobraževanje in osveščanje splošne populacije ter strokovne javnosti o pomenu primarne preventive okužb v nosečnosti, pa tudi če s tem preprečimo le manjši delež PSN.

Literatura

1. Hill MA. UNSW Embryology. Chapter Cardiovascular System - Heart Development. <https://embryology.med.unsw.edu.au>. Published 2020. Accessed January 28, 2021.
2. Xia YQ, Zhao KN, Zhao AD, et al. Associations of maternal upper respiratory tract infection/influenza during early pregnancy with congenital heart disease in offspring: evidence from a case-control study and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):277. doi:10.1186/s12872-019-1206-0
3. Sharma V, Goessling LS, Brar AK, Joshi CS, Mysorekar IU, Eghtesady P. Cocksackievirus B3 Infection Early in Pregnancy Induces Congenital Heart Defects Through Suppression of Fetal Cardiomyocyte Proliferation. *bioRxiv*. January 2020:2020.05.19.104844. doi:10.1101/2020.05.19.104844
4. Alan F, Cedric M, Sapna N, et al. Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Disease in the Current Era. *J Am Heart Assoc*. 2021;2(3):e000064. doi:10.1161/JAHA.113.000064
5. Edwards MJ. Apoptosis, the heat shock response, hyperthermia, birth defects, disease and cancer. Where are the common links? *Cell Stress Chaperones*. 1998;3(4):213-220. doi:10.1379/1466-1268(1998)003<0213:athsrh>2.3.co;2
6. Overall Jr JC. Intrauterine virus infections and congenital heart disease. *Am Heart J*. 1972;84(6):823-833. doi:10.1016/0002-8703(72)90077-4

7. Dong DY, Binongo JN, Kancherla V. Maternal Chlamydia Infection During Pregnancy and Risk of Cyanotic Congenital Heart Defects in the Offspring. *Matern Child Health J.* 2016;20(1):66-76. doi:10.1007/s10995-015-1804-0
8. Ye Z, Wang L, Yang T, et al. Maternal Viral Infection and Risk of Fetal Congenital Heart Diseases: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(9):e011264-e011264. doi:10.1161/JAHA.118.011264
9. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Junquera-Rionda P. Congenital rubella syndrome and left pulmonary artery sling. *Eur Respir J.* 2012;39(2):495 LP - 496. doi:10.1183/09031936.00086411
10. Wang X, Zhang G, Liu F, Han M, Xu D, Zang Y. Prevalence of human parvovirus B19 DNA in cardiac tissues of patients with congenital heart diseases indicated by nested PCR and in situ hybridization. *J Clin Virol.* 2004;31(1):20-24. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.05.014
11. Orofino DHG, Passos SRL, de Oliveira RVC, et al. (2018) Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(3): e0006362. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006362
12. Waddell LA, Greig J, Lindsay LR, Hinckley AF, Ogden NH. A systematic review on the impact of gestational Lyme disease in humans on the fetus and newborn. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207067-e0207067. doi:10.1371/journal.pone.0207067
13. Howley MM, Feldkamp ML, Papadopoulos EA, et al. Maternal genitourinary infections and risk of birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth defects Res.* 2018;110(19):1443-1454. doi:10.1002/bdr2.1409
14. Cleves MA, Malik S, Yang S, Carter TC, Hobbs CA. Maternal urinary tract infections and selected cardiovascular malformations. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2008;82(6):464-473. doi:https://doi.org/10.1002/bdra.20460
15. Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient disease. *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1703-1714. doi:https://doi.org/10.1002/pd.5728
16. Echeverria LE, Morillo CA. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(1):119-134. doi:https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.015

17. Messenger LA, Bern C. Congenital Chagas disease: current diagnostics, limitations and future perspectives. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(5). https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Fulltext/2018/10000/Congenital_Chagas_disease__current_diagnostics,.7.aspx.
18. Zhou Z, Ortiz Lopez HIA, Pérez GE, et al. Toxoplasmosis and the Heart. *Curr Probl Cardiol.* 2020:100741. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100741>



PRESEJALNO TESTIRANJE NOVOROJENČKOV

Lilijana Kornhauser-Cerar¹, Lana Stavber²

¹ Dr. Lilijana Kornhauser - Cerar, dr. med., Enota za intenzivno nego in terapijo novorojencev, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana, Šlajmerjeva 4, 1525 Ljubljana.

² Lana Stavber, dr. med., specializantka klinične genetike, Pediatrična klinika UKC Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana.

Ključne besede

presejalni testi, novorojenček, kritična prirojena srčna bolezen, pulzna oksimetrija, vrojene motnje presnove

Ključna sporočila

S presejalnimi testi novorojenčka želimo postaviti diagnozo za bolezni, za katere obstaja zdravljenje, preden se pojavijo njihovi znaki ali simptomi in z zgodnjim ukrepanjem preprečiti ali vsaj zmanjšati obolevnost in umrljivost zaradi njih.

Presejalni testi niso zasnovani kot diagnostični, zato je ob pozitivnem izvidu potrebna dodatna obravnava, ki bolezen potrdi ali izključi.

Čeprav so bili prvotno neonatalni presejalni testi namenjeni iskanju motenj v presnovi, danes presejamo novorojenčke z namenom iskanja številnih drugih bolezni, zlasti kritičnih prirojenih srčnih bolezni, gluhosti, sive mreže in razvojnih nepravilnosti kolkov.

V Sloveniji je presejalno testiranje novorojenčkov zakonsko obvezno od leta 2005.

Zaradi tehnološkega napredka je v bodočnosti pričakovana večja zanesljivost sedanjih testov, ki bodo stroškovno cenejši ter hitrejši, kot tudi povečan nabor novih presejalnih testov. Zaradi etičnih pomislekov je zaenkrat gensko sekvenciranje vprašljivo.

Uvod

Namen presejalnega testiranja novorojencev je zgodnja (presimptomatska) postavitev diagnoze bolezni, za katere poznamo zdravljenje in pri katerih je zgodnje posredovanje ključno za izboljšanje prognoze. Čeprav sodi večina bolezni, ki jih iščemo s temi testi, med motnje presnove, pa sodobno presejanje vključuje še iskanje endokrinoloških, hematoloških, imunoloških, srčnožilnih, očesnih ter slušnih motenj. Teste lahko izvajamo ob postelji (tim. »point of care«, kamor sodijo presejalno testiranje sluha, presvetlitev očesnih medijev, ultrazvočni pregled kolkov in pulzna oksimetrija) ali z analizo krvi, ki jo odvzamemo na filter papir v starosti 24 do 72 ur.

Noben od presejalnih testov ni namenjen postavitvi diagnoze – abnormalen izvid (vrednost nad ali pod dogovorjeno referenčno mejo, ki velja za zdravo populacijo) je torej sprožilec nadaljnjih preiskav za potrditev ali izključitev diagnoze, kot tudi natančne obravnave novorojenčka z namenom pričetka zdravljenja še v času, ko čakamo na končni izvid (zlasti v primeru vrojenih motenj presnove ali suma na kritično prirojeno srčno bolezen). Pri tem je referenčna meja praviloma postavljena tako, da izključi možnost lažno negativnega rezultata, vendar na račun povečanja števila lažno pozitivnih rezultatov (1).

Cilji presejanja novorojencev

Vsako dobro presejalno testiranje mora izpolnjevati določena splošna načela, ki sta jih že leta 1968 opredelila Wilson in Jungner (2):

- bolezen mora biti pomemben zdravstveni problem,
- opredeljeni morajo biti narava in potek bolezni, kakor tudi učinkovito zdravljenje,
- zgodnja (ali latentna) simptomatika mora biti prepoznavna,
- test mora z veliko zanesljivostjo odkriti bolezen,
- jasno morajo biti opredeljeni lažno pozitivni in lažno negativni rezultati testa,
- preiskava mora biti sprejemljiva za populacijo (v smislu invazivnosti odvzema),

- bolezen mora imeti stalno pojavnost,
- strošek na odkritega bolnika mora biti ekonomsko upravičen glede na stroške obravnave brez pravočasne diagnoze,
- iskanje primerov bolezni mora biti kontinuiran proces, ki se tekom izvajanja izboljšuje.

Pri novorojenčkih torej želimo postaviti diagnozo hitro, še pred pojavom znakov in simptomov, saj zgodnja obravnava lahko ključno zmanjša posledice bolezni in prepreči smrt. Na ta način presejalno testiranje ne pomaga le posamezniku, ampak tudi družbi kot celoti (3).

Zgodovina neonatalnega presejalnega testiranja

Presejalno testiranje novorojenčkov se je začelo v letih 1962/1963 v ZDA z uvedbo Guthrijevega testa za odkrivanje fenilketonurije (4). Tedaj so ugotovili, da lahko pri bolnikih s fenilketonurijo z dieto bistveno izboljšajo stanje in da zgodnja uvedba mlečnih nadomestkov z zmanjšano vsebnostjo fenilalanina prepreči umsko prizadetost. Enostaven test je temeljil na bakterijski inhibiciji: okrog majhnega krožca filter papirja, prepojenega s krvjo zdravega novorojenčka, je na ploščici agarja z visoko vsebnostjo bakterije *Bacillus subtilis* in inhibitorja rasti bakterije β -tienilalanina prišlo do inhibicije rasti bakterije. Pri novorojenčkih s fenilketonurijo je visoka koncentracija fenilalanina zavrila inhibitor rasti, obseg porasta bakterij okrog krožca pa je bil sorazmeren koncentraciji fenilalanina v kaplji suhe krvi. Že leta 1963 je postalo splošno testiranje novorojenčkov na to presnovno bolezen obvezno v ameriški zvezni državi Massachusetts, v naslednjem letu so ji sledile ostale zvezne države v ZDA. Na principu bakterijske inhibicije so kasneje razvili še presejanje na galaktozemijo, bolezen javorjevega sirupa, in homocistinurijo, vendar ti testi niso bili tako široko rabljeni.

Teste bakterijske inhibicije so v naslednjem desetletju nadomestili z encimskimi testi, v devetdesetih letih prejšnjega stoletja pa s fluorometričnimi testi na mikrotitrskih ploščah.

Po letu 1990 se je začelo novo obdobje v presnovnem presejanju novorojencev z uvedbo tandemske masne spektroskopije, ki omogoča hitro, zanesljivo in hkratno določanje številnih (več kot 50) presnovkov iz istega vzorca posušene kaplje krvi (5). Odvzem krvi na filter papir je

zaradi enostavnosti, obstojnosti in preprostega transporta do danes ostal temelj vseh presnovnih presejalnih testov.

V Sloveniji začetki presejanja za fenilketonurijo segajo v leto 1979, nato se je leta 1981 program presejanja vrojenih bolezni presnove razširil še na odkrivanje prirojene hipotiroze. Leta 2005 smo dodali presejalno testiranje sluha. V zadnjem desetletju so se v program presejanja vključili še ultrazvočni pregled kolkov, presvetlitev oči in pulzna oksimetrija. Od konca leta 2018 poteka presejanje na 18 prirojenih presnovnih bolezni s tandemsko masno spektroskopijo z elektrorazpršilno ionizacijo v laboratoriju Pediatrične klinike Ljubljana. V obravnavi je predlog za dodatno širitev nabora bolezni, ki bi jih lahko odkrili s presejanjem novorojenčkov in vključuje spinalno mišično atrofijo, cistično fibrozo in primarne imunske pomanjkljivosti. Popoln prehod na gensko presejanje, kjer bi z eno analizo lahko določili nukleotidno zaporedje večih odsekov DNA zaporedja, pa zaenkrat odpira številna vprašanja o etičnih vidikih takšnega testiranja (6).

Presejalno testiranje novorojenčkov je v Sloveniji zakonsko urejeno v Pravilniku o spremembah in dopolnitvah pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni od leta 2005 in je obvezno za vsakega novorojenčka (7).

Presejanje na kritične prirojene srčne bolezni (KPSB)

Prirojene srčne napake, ki jih odkrijemo z ultrazvočnim pregledom ploda v manj kot tretjini primerov, se pojavljajo pri 0,5 do 1,5 % živorojenih otrok; več kot četrtna med njimi sodi med kritične srčne bolezni, pri katerih je po rojstvu pljučni oziroma sistemski krvni obtok odvisen od odprtega Botallovega voda (8). Mednje uvrščamo zožitev (koarktacijo) in prekinitev (interupcijo) aortnega loka, D-transpozicijo velikih žil, dvojni iztok iz desnega prekata (angl. double outlet right ventricle, DORV), Ebsteinovo anomalijo, sindrom hipoplastičnega levega srca, pulmonalno atrezijo, tetralogijo Fallot, enojni prekat, popolni anomalni vtok pljučnih ven, trikuspidno atrezijo in enojno arterijsko deblo (angl. truncus arteriosus) (9). Pozna prepoznava je povezana s povečano umrljivostjo v obdobju novorojenčka, višjim deležem daljše bolnišnične obravnave, pa tudi s slabšo prognozo v otroštvu in odrasli dobi, tako s strani srca kot povečane pogostosti nevroloških in kognitivnih posledic (10).

Optimalna metoda prepoznavanja teh napak je standardizirano merjenje nasičenosti arterijske krvi s kisikom (SaO₂) pri novorojenčku z neinvazivno metodo pulzne oksimetrije v kombinaciji s kliničnim pregledom: s kombinacijo obeh načinov odkrijemo med 90 in 96 % KPBS (9, 11, 12). Ob pregledu novorojenčkov s KPSB, zlasti v času, ko se prične zapirati Botallov vod, lahko ugotovimo centralno cianozo ali izrazito bledico, prisotni so znaki nezadostne periferne polnitve in/ali šibki brahialni/femoralni pulzi, opazno je pospešeno in oteženo dihanje ter utrujanje ob hranjenju; ob avskultaciji so lahko srčni toni spremenjeni, slinjen je šum, lahko tipljemo tudi povečana jetra (13). Čeprav večina neonatologov trdi, da ob natančnem pregledu ni možno spregledati KPBS, so raziskave pokazale, da se samo s pregledom lahko spregleda skoraj polovica teh prirojenih nepravilnosti (14).

V zadnjih treh desetletjih so številne raziskave ter metaanalize potrdile natančnost neinvazivne kožne oksimetrije v obdobju novorojenčka, v obravnavi tako dihalnih kot srčnožilnih motenj (15). Pri prepoznavi KPSB metodo odlikuje enostavnost, hitrost, nebolečnost in stroškovna učinkovitost, ob uporabi novih generacij naprav, ki so manj občutljive na premikanje otroka, pa visoka specifičnost (99 %) in zmerna občutljivost (75 %) z malo lažno pozitivnimi rezultati.

V ZDA je bilo presejanje s pulzno oksimetrijo dodano v seznam priporočenih testiranj pri novorojenčku leta 2011 (16). V Evropi se ta metoda uporablja v večini držav, vendar ima še vedno le manjše število držav tudi uradne nacionalne smernice za splošno presejanje na KPSB, pri tem obstajajo razlike tako v času kot načinu izvedbe presejanja (17).

Večina se odloča za zgodnje presejanje (v prvih 24 urah), tako zaradi organizacije zgodnjega odpuščanja domov kot zaradi prepoznave najtežjih KPSB v času, preden se razvije kardiocirkulatorna odpoved. Slaba stran tega pristopa je višji delež lažno pozitivnih (0,5 % v primerjavi s 0,05 % pri presejanju v starosti > 24 ur (11)).

Vsa priporočila so si enotna v prazni vrednosti: vrednosti SaO₂ 95 % ali več so vrednotene kot normalne, presejalni test je negativen. Ob vrednostih 90–94 % je svetovana ponovna meritev, večinoma v 1 uri po prvem merjenju. Ob vrednostih manj kot 90 % pa je nujna takojšnja obravnava na intenzivnem oddelku, tako z namenom zdravljenja z

dodatnim kisikom kot izključitve drugih vzrokov nizke SaO₂. Ehokardiografija je večinoma rezervirana za tiste, pri katerih ne najdemo drugih razlogov za hipoksemijo; po podatkih iz slostva je indicirana pri manj kot tretjini novorojenčkov s pozitivnim presejalnim testom (18).

Priporočila se razlikujejo tudi glede mesta meritve: ali merjenje samo postduktalne SaO₂ (na spodnji okončini) ali tako pre- (na desni roki) kot post-duktalne SaO₂, pri čemer se vrednoti poleg absolutne vrednosti še razlika med vrednostima (za normalno se smatra 2 % ali manj); v vseh novejših smernicah dajejo prednost dvojni (pre- in postduktalni) meritvi SaO₂.

V Porodnišnici Ljubljana presejalno pulzno oksimetrijo izvajajo medicinske sestre 24 do 48 ur po rojstvu (le izjemoma že prej – predvsem ob zgodnjem odpustu domov), pri čemer uporabljajo pulzne oksimetre nove generacije in tipala za večkratno uporabo, ki jih med meritvami razkužujejo z alkoholnimi robčki. Zaenkrat merimo samo postduktalno SaO₂, tj. na nogi; vrednosti saturacije 95 % ali več ocenjujemo kot normalne, presejalni test označimo kot negativen. Če so vrednosti pod 95 %, preiskavo ponovimo, dodamo tudi meritev preduktalne SaO₂ (na desni roki). Pri vrednostih pod 90 % ali razliki med pre- in postduktalno vrednostjo, ki je večja od 2 %, novorojenčka praviloma premestimo na Enoto za intenzivno nego in terapijo novorojencev, kjer izključujemo druge vzroke hipoksemije (npr. okužbo, dihalno stisko zaradi hialinsko-membranske bolezni pljuč ali aspiracije mekonija, primarno pljučno arterijsko hipertenzijo, pnevmotoraks). Ob vztrajajoči hipoksemiji ali ob prisotnosti kliničnih znakov, sumljivih za KPBS, že v porodnišnici opravimo ultrazvok srca.

Presvetlitev optičnih medijev

Prirojena siva mrena v svetovnem merilu prizadene 1–15 na 10000 otrok in povzroči trajno okvaro centralnega in perifernega vida, ki jo lahko omilimo z zgodnjo prepoznavo in zdravljenjem. Presvetlitev oči izvaja zdravnik pri prvem pregledu novorojenčka, metoda je enostavna in ne zahteva širjenja zenice; odlikuje jo dobra občutljivost (85 %), medtem ko je zaradi nizke specifičnosti (38,5 %) delež lažno pozitivnih rezultatov visok (19). Preiskovalec v čim temnejšem prostoru oko osvetli z direktnim oftalmoskopom z oddaljenosti 30–40 cm tako, da se pojavi rdeči odsev

očesnega ozadja – ocenjujemo tako intenzivnost kot simetrijo rdečega odseva (20). Če so prisotne motnjave v katerem koli delu očesa, se to odrazi v sivem odsevu – levkokoriji. V tem primeru pri novorojenčku posumimo na kongenitalno katarakto (prirojeno sivo mreno) in ga usmerimo k specialistu oftalmologu; izjemoma je lahko vzrok »bele zenice« tudi tumor – retinoblastom (21).

Preverjanje sluha

Pogostost okvare sluha pri otrocih je približno 1 (v Sloveniji 0,9) na 1000 živorojenih otrok (22, 23). Presejalni test, ki ga pri nas od leta 2005 v vseh porodnišnicah uporabljamo za zgodnje odkrivanje prizadetosti sluha, je test ugotavljanja zvočnega sevanja ušesa (tranzitorna evocirana otoakustična emisija, TEOAE). Test izvedemo z uporabo prenosnega aparata: v zunanji sluhovod vstavimo sondo, ki po oddanem zvočnem dražljaju – kliku, ki v čutnicah notranjega ušesa (Cortijevem organu) izvablja signale, ta odgovor posname. S TEOAE odkrivamo okvare sluha na periferni ravni, tj. do notranjega ušesa, ne pa tudi okvare slušnega centra v centralnem živčnem sistemu. Slednje bi lahko ugotavljali le z izzvanimi akustičnimi potenciali možganskega debla (angl. auditory brainstem response, ABR), ki jih kot dopolnilno metodo v poenostavljeni obliki (angl. automatic auditory brainstem response, AABR) pri presejanju že uporabljajo v nekaterih državah (24). Pomembna pomanjkljivost otoakustične emisije je lažna neodzivnost sluha pri nekaterih lokalnih prehodnih prevodnih motnjah (izliv v srednjem ušesu, verniks ali plodovnica v sluhovodu). Temu se poskušamo izogniti s tem, da v Porodnišnici Ljubljana izvajamo presejalno testiranje sluha 2. dan po rojstvu, ko je sluhovod že bolj prehoden. V primeru, da je test sluha neodziven na vsaj eno uho, novorojenčka usmerimo na obravnavo k otorinolaringologu v avdiološko ambulanto.

Med leti 2013 in 2015 se je v Porodnišnici Ljubljana rodilo 18.445 živorojenih otrok, od tega je imelo pri presejalnem testiranju 308 otrok (1,67 %) neodzivno TEOAE. Dejanska diagnoza okvare sluha se je nato na Otorinolaringološki kliniki potrdila pri 31 otrocih (0,17 %). Ta podatek nam pove, da ima presejalni test veliko lažno pozitivnih rezultatov, vendar pa v preiskovanem obdobju ni bilo nobenega otroka, ki bi imel okvaro sluha in ga pri presejalnem testiranju ne bi odkrili (25). Zgodnje odkrivanje okvar sluha je ključnega pomena, saj lahko z zdravljenjem oz.

habilitacijo z ustreznim slušnim pripomočkom (npr. vstavev polževega vsadka) v prvih letih življenja bistveno pripomoremo k optimalnemu otrokovemu razvoju govora.

Ultrazvočni pregled kolkov

Razvojna displazija kolkov je motnja v razvoju sklepne glavice stegenice in kolčne čašice. Pri najtežji obliki displazije je glavica stegenice izpahnjena, noga je zato navidezno krajša, omejeno pa je lahko tudi gibanje okončine. Razvojne displazije kolka, ki se pojavljajo pri 3–5/1000 otrok, vključujejo nestabilnost kolka, delni ali popolni izpah kolka in pravo acetabularno displazijo (26).

Razširjeni strokovni kolegij za ortopedijo RS je leta 2010 podal smernice za presejalni ultrazvočni pregled kolkov za zgodnje odkrivanje razvojne displazije kolkov in prirojenega izpaha (27). Klinično pregledamo kolke vsem novorojencem ob prvem pregledu in ob odpustu. Če pri pregledu ugotovimo nestabilen kolk, opravimo ultrazvočni pregled kolkov že v porodnišnici in takega otroka usmerimo na nadaljnjo obravnavo k ortopedu. Prav tako opravimo UZ pregled v porodnišnici tistim novorojenčkom, ki imajo sicer klinično stabilne kolke, a pozitivno rizično anamnezo (tj. razvojna displazija kolkov v družini, medenična ali nožna vstava, zatrjene deformacije stopal). Pri vseh novorojencih s stabilnimi kolki in brez dejavnikov tveganja pa zadostuje, da opravimo ultrazvočno preiskavo šele med 6. in 8. tednom starosti (27).

Prirojena hipotiroza

Prirojena hipotiroza se pojavlja z incidenco 1/2000 do 1/4000 (28). Pomanjkanje ščitničnih hormonov ob rojstvu je najpogostejše posledica razvojnih nepravilnosti ščitnične žleze, redkeje gre za motnjo v tvorbi ščitničnih hormonov. Nezdravljena prirojena hipotiroza vodi v hudo duševno in telesno zaostalost. Presejanje za hipotirozo se izvaja na Kliniki za nuklearno medicino UKCL, kjer izmerijo koncentracijo tirotropnega hormona (TSH) v krvi na filtrskem papirju s pomočjo kvantitativne fluorometrične metode z uporabo monoklonskih protiteles; normalna je vrednost, nižja od 8 mE/L (29). Pomembno je, da je novorojenček ob odvzemu star vsaj 48 ur; ob prezgodnjem odvzemu so namreč (kot

posledica hitrega porasta TSH ob stresu poroda) lahko vrednosti lažno visoke. Ob mejno zvečanih vrednostih je svetovana ponovitev odvzema na filter papir, če so vrednosti abnormne, pa takojšnja laboratorijska določitev ščitničnih hormonov (T3 in T4) in obravnava na Pediatrični kliniki (30).

Razširjeno presejanje s tandemsko masno spektrometrijo (MS-MS)

Uporaba tandemске masne spektrometrije je v zadnjih dveh desetletjih močno vplivala na diagnostiko vrojenih motenj presnove, saj omogoča prepoznavo različnih aminoacidopatij in motenj v ciklusu uree, organskih acidurij in motenj v presnovi maščobnih kislin iz posušenega madeža krvi na filter papirju (31). Vse te motnje so dedne genetske nepravilnosti, ki se kažejo z neaktivnostjo ali pomanjkanjem encimov, vključenih v številne kemijske reakcije v telesu. Zaradi nizke pojavnosti (pri večini manj kot 1 na 10000 rojstev) jih uvrščamo med redke bolezni. Z zgodnjo prepoznavo in zdravljenjem lahko pomembno zmanjšamo posledično obolevnost in smrtnost.

V Sloveniji se je že leta 2000 pričelo selektivno presejanje na motnje v presnovi aminokislin in organskih kislin pri otrocih z obremenilno družinsko anamnezo ter pri simptomatskih bolnikih, pri čemer so bile uporabljene različne kromatografske metode določanja presnovkov (32). Ker je bilo število odkritih otrok z motnjo presnove v primerjavi s podatki iz slovstva majhno, je med leti 2014–2016 potekala pilotska študija, na osnovi katere je bila predlagana razširitev na splošno presejanje novorojencev (33). Bolezni, ki jih iščemo z MS-MS, so: tirozinemija tip 1, bolezen javorjevega sirupa, izovalerična acidemija, glutarična acidurija tipov 1 in 2, propionska in metilmalonska acidemija, pomanjkanje privzema karnitina, pomanjkanje karnitin palmitoil transferaze tipov 1 in 2 ter 3-metilcrotonil-CoA karboksilaze, 3-hidroksi-3-metilglutarična acidurija, pomanjkanje sintetaze holokarboksilaze, β -ketotiolaze, zelo-dolgoverižne (VLC, angl. very long chain) ter srednjeverižne (MC, angl. medium chain) acil-CoA dehidrogenaze, dolgoverižne (LC, angl. long chain) 3-hidroksi acil-CoA dehidrogenaze ter fenilketonurija (za slednjo zaenkrat sočasno ostaja tudi presejanje, ki se izvaja na Kliniki za nuklearno medicino UKCL).

V primeru pozitivnega MS-MS je potrebno potrditveno diagnostično genetsko testiranje z uporabo t. i. NGS (angl. next generation sequencing, slo. sekvenciranje naslednje generacije), metode, s katero iščemo za določeno presnovno bolezen mutacije v značilnih genih. Prednost slednje metode, ki bo v prihodnosti morda nadomestila večino današnjih presejanih testov, je v neobčutljivosti metode na dejavnike okolja (prehrana, zdravila ali stres lahko vplivajo na koncentracijo določenih presnovkov v telesu), širšem naboru iskanih bolezni, koristna pa bo tudi z vidika genetskega svetovanja za testiranje staršev in sorojencev obolelega ter načrtovanja njegove družine (34).

Literatura

1. El-Hattab AW, Almannai M, Reid Sutton V. Newborn screening: history, current status, and future directions. *Pediatr Clin N Am* 2018;65:389-405.
2. Wilson J, Jungner J. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organization; Public Health Papers; 1968: p.34.
3. Goose SD. Does newborn screening save money? The difference between cost-effective and cost-saving interventions. *J Pediatr* 2005;146:168-70.
4. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338-43.
5. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, et al. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metabol Dis* 1990;13:321-4.
6. Friedman JM, Cornel MC, Goldenberg AJ, et al; Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Pediatric Task Team. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations. *BMC Med Genomics* 2017;10:9.
7. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (2005). Uradni list RS. Št 31 (9.3.2005). Pridobljeno s strani : <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/54784>.
8. Oster ME, Lee KA, Honein MA, et al. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics* 2013;131:e1502-8.

9. Aranguren Bello HC, Trujillo DL, Troncoso Moreno DA, et al. Oximetry and neonatal examination for the detection of critical congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2019;8:242. doi: 10.12688/f1000research.17989.1. eCollection 2019.
10. Peterson C, Dawson A, Grosse SD, et al. Hospitalizations, costs, and mortality among infants with critical congenital heart disease: How important is timely detection? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;97:664-72.
11. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: A systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2459-64.
12. Vesel S. Pulzna oksimetrija kot presejalni test za odkrivanje hemodinamsko pomembnih (kritičnih) prirojenih srčnih napak pri novorojencih. In: Kržišnik C, Battelino T. *Izbrana poglavja iz pediatrije* 25;129-39. Ljubljana, 2013.
13. Narancsik Z, Mramor M, Vesel S. Congenital heart disease detection in Slovenia: Improvement potential of neonatal pulse oximetry screening. *Zdravstv Vest* 2017;86:276-85.
14. Chang RK, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:969-74.
15. Plana MN, Zamora J, Suresh G, et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Mar;3:CD011912.
16. Mahle WT, Martin GR, Beekman RH III, et al. Endorsement of Health and Human Services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2012;129:190-2.
17. Manzoni P, Martin GR, Sancez Luna M, et al. for The Europeann Pulse Oximetry Screening Workgroup. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a European consensus statement. *Lancet Child Adolesc Health* 2017;1:88-90.
18. Ismail AQT, Cawsey M, Ewer AK. Newborn pulse oximetry screening in practice. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017;102:155-61.
19. Rajavi Z, Sabbaghi H. Congenital cataract screening. *J Ophthalmic Vis Res* 2016;11:210-2.
20. Eventov-Friedman S, Leiba H, Flidel-Rimon O, et al. The red reflex examination in neonates: An efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. *Isr Med Assoc J* 2010;12:259-61.

21. Markelj Š. Presejalni testi in očesni pregled otroka na sistematskem pregledu. In: Kržišnik C, Battelino T. Izbrana poglavja iz pediatrije 28;72-81. Ljubljana, 2016.
22. Davis A, Wood S. The epidemiology of childhood hearing impairment: factors relating to planning of services. *Br J Audiol* 1992;26:77-90.
23. Vatovec J, Alčin B, Gros A. Pomen presejalnega testa za okvaro sluha v obdobju novorojenčka. *Med Razgl* 2004;43:89-92.
24. Benito-Orejas JI, Ramirez B, Morais D, et al. Comparison of two-step transient evoked otoacoustic emissions (TEAOE) and automated auditory brainstem response (AABR) for universal newborn hearing screening programs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1193-201.
25. Ilovcar S, Križnar T, Battelino S. Presejalno testiranje sluha pri novorojenčkih v Porodnišnici Ljubljana in zgodnje zdravljenje okvar sluha. *Med Razgl* 2016;55(Suppl 2):321-3.
26. Lehmann HP, Hinton R, Morello P, Santoli J. Developmental dysplasia of the hip practice guideline: technical report. Committee on Quality Improvement, and Subcommittee on Developmental Dysplasia of The Hip. *Pediatrics* 2000; 105:E57.
27. Razširjeni strokovni kolegij za ortopedijo RS. Ultrazvočni presejalni pregled kolkov pri novorojencih – smernice. 2010. Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana. Izpah otroškega kolka. Pridobljeno s strani: www.ortopedska-klinika.si.
28. LaFranchi S. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. *UpToDate*. 2017.
29. Žerjav Tanšek M, Slabe T. Presejalni testi novorojenčkov za prirojene motnje presnove. *Med Razgl* 2011;50(suppl 2):175-9.
30. Kržišnik C, Battelino T, Bratanič N, et al. Results of screening for congenital hypothyroidism during the ten year period (1981 - 1991) in Slovenia. *Zdrav Vestn* 1994;63:29-31.
31. Šmon A. Opredelitev kriterijev za razširjeno presejanje novorojencev na vrojene bolezni presnove. Doktorsko delo, Ljubljana, 2017.
32. Repič Lampret B, Murko S, Žerjav Tanšek M, et al. Selective screening for metabolic disorders in Slovenian pediatric population. *J Med Biochem* 2015;34:58-63.

33. Repič Lampret B, Remec ŽI, Drole Torkar A, et al. Expanded newborn screening program in Slovenia using tandem mass spectrometry and confirmatory next generation sequencing genetic testing. *Zdr Varst* 2020;59:256-63.
34. Šmon A, Repič Lampreht B, Grošelj U, et al. Next generation sequencing as a follow-up test in an expanded newborn screening program. *Clin Biochem* 2018;52:48-55.



KO ODPRTO "VRATA" V ATRIJSKEM SEPTUMU POSTANEJO PATOGENA

Uroš Kovačič

Uvod

Odprto ovalno okno (patent foramen ovale, PFO) v preddvornem pretinu je ostanek normalne fetalne cirkulacije, ki ga najdemo pri četrtini odrasle populacije. Gre torej za povezavo v preddvornem pretinu, ki po rojstvu nima fiziološke funkcije, a še vedno omogoča občasen pretok krvi med obema preddvoroma. Leta 1877 je Conheim po avtopsiji mlade ženske predlagal, da je smrt zaradi ishemične možganske kapi povzročil strdek, ki je prešel v sistemsko cirkulacijo skozi PFO. Štiri leta kasneje (1881) je Zahn ob obdukciji ženske z uterinim trombom, PFO in sistemsko embolizacijo kot prvi opredelil pojem paradoksnе embolije (1).

Med stopenjskim razvojem zarodkovega preddvornega pretina je v pretinu stalno prisotna odprtina. Povezave med obema preddvoroma omogočajo prehod oksigenirane krvi v sistemski obtok ves čas zarodkovega razvoja. V končni stopnji razvoja v sekundarnem septumu nastane odprtina, ki jo imenujemo ovalno okno (lat. foramen ovale). Odprtino, ki leži v osrednjem delu preddvornega pretina, zapira zaklopka, ki je del primarnega septuma. Predel preddvornega pretina v področju ovalnega okna imenujemo ovalna vdolbina (lat. fossa ovalis). Po rojstvu se upor v pljučnem krvnem obtoku zmanjša, zaradi vzpostavitve polnega pljučnega obtoka pa se poveča tudi dotok krvi v levi atrij skozi pljučne vene, zato tlak v levem preddvoru preseže tlak v desnem. To omogoči, da zaklopka ovalne vdolbine funkcijsko zapre ovalno okno in povezavo med preddvoroma. Glede na patološke študije ocenjujejo, da se pri približno dveh tretjinah otrok ovalno okno zapre tudi anatomsko (povezavo preraste tkivo) že do drugega leta starosti. Domnevajo, da se fibroziranje manjših odprtin nadaljuje tekom odraščanja, saj so v odrasli dobi PFO potrdili le še pri četrtini populacije in samo pri petini starostnikov nad 80 let (2, 3).

Odperto ovalno okno torej ni prirojena srčna napaka, temveč le razvojna funkcionalno-anatomska različica, za katero sta značilna občasna povezava in pretok krvi med obema preddvoroma. Napenjanje ali podobni manevri po Valsalvi (npr. počepanje) so situacije, v katerih tlak v desnem preddvoru preseže tlak v levem preddvoru, zato se zaklopka ovalne vdolbine odmakne in ovalno okno se odpre, ob čemer se vzpostavi kanal, skozi katerega lahko kri steče iz desnega v levi preddvor. Najpogostejše je torej odprto ovalno okno zgolj funkcijsko zaprto in deluje kot nekakšna »priprta vrata«. Ker je prekrivanje med »zaklopko« in septumom spremenljivo, je spremenljiva tudi anatomija PFO, zato nastane tunel z različno širino (2–13 mm) in dolžino (1–6 mm). V primeru, da je povezava večja, je desno-levi spoj prisoten tudi spontano, med relativno mirnim dihanjem (brez Valsalvinega manevra). Ob prisotnosti PFO pogostejše opisujejo druge strukturne spremembe (najpogostejše anevrizme atrijskega septuma in Chiarijevo mrežo). Anatomske značilnosti imajo klinični pomen, saj se ob večjih PFO povečuje tveganje za paradokсне embolizme (npr. nevrološke dogodke), ki sta jih v devetnajstem stoletju opisala že Cohnheim in Zahn (1). V zadnjih desetletjih je razvoj sodobnih slikovnih preiskovalnih metod omogočil premik z »diagnostike« na patoloških preparatih v obdukcijskih dvoranah k bolniku v kliničnem okolju. V današnji diagnostiki kliničnih sindromov, ki jih etiološko povezujemo s PFO, sta ključni preiskavi transkranijski dopler (TCD) in transezofagealna ehokardiografija (TEE). Medtem ko s prvo dokazujemo obstoj in obseg desno-levega spoja, nam TEE dodatno omogoča tudi dobro oceno anatomske kompleksnosti PFO. Slednje je izjemnega pomena za vodenje zdravljenja pacientov, saj vpliva na odločitve o medikamentozni terapiji ali zapiranju PFO in na odločitve za slednje tudi pri izbiri materialov in tehnike (2,3).

Klinični sindromi, povezani z odprtim ovalnim oknom

Kriptogena kap

Ocenjujejo, da pri približno eni četrtini (15–40 %) bolnikov z ishemično možgansko kapjo etiologije kapi ni mogoče jasno opredeliti. V tej skupini bolnikov, zlasti mlajših odraslih, so v več neodvisnih raziskavah pokazali, da je delež bolnikov s PFO od 40 do 60 %, kar ni pomembno le v splošni

populaciji. Potencialni mehanizmi kriptogene možganske kapi vključujejo paradokсно embolijo iz venskega strdka, ki prečka PFO, nastanek strdkov in situ znotraj PFO in atrijske aritmije. Glavni dodatni dejavniki tveganja, povezani s kapjo, so kap pri mladem, velikost PFO, stopnja desno-levega spoja, morfologija PFO in soobstoj drugih anatomskih atrijskih nepravilnosti ter predispozicija za vensko trombozo (npr. trombofilija). Vsi ti dejavniki lahko povečujejo tveganje za embolične dogodke neodvisno ali sinergijsko (4). Po več kot desetletje trajajočih polemikah, ali zaprtje PFO zmanjša verjetnost ponovne ishemične kapi, so pred nekaj leti v treh neodvisnih randomiziranih študijah (RESPECT, REDUCE in CLOSE), kjer so preučevali bolnike mladih do srednjih let s PFO, pokazali, da transkatetrsko zaprtje PFO zmanjša verjetnost za ponovno možgansko kap (5, 6).

Sindrom platipneje in ortodeoksije

Sindrom dispneje (platipneja) in desaturacije arterijske krvi se pojavita v pokončnem in izboljšata v ležečem položaju. Do njunega nastanka pride pri srčnem spoju ali pulmonalnem žilnem spoju (arterio-venske malformacije v pljučni cirkulaciji), pogostejše ob prisotnosti dodatne pljučne patologije (npr. odstranitvi pljučnega krila). Z uporabo TEE ob testu z nagibno mizo so dokazali, da gre v primerih, kjer je temeljni vzrok za sindrom PFO, za relativno velik desno-levi srčni spoj. Po zapiranju atrijskega defekta se klinična slika popravi (2, 3).

Dekompresijska bolezen

O arterijski zračni emboliji pri potapljaču z atrijskim defektom pretina (ASD) so prvič poročali 1986. V zadnjih letih so v nekaj raziskavah pokazali, da imajo zlasti potapljači s sicer nepojasnjeno težko dekompresijsko boleznijo z nevrološkimi motnjami pogostejše prisoten PFO. Povezava je posebno značilna za večje PFO, kjer je desno-levi spoj prisoten spontano, brez Valsalvinega manevra (2, 3).

Migrene in vaskularni glavoboli

Vzročna zveza med PFO in migreno ter mehanizem, s katerim lahko PFO spodbuja migreno, ostajajo nejasni. Ideja o tej povezavi izhaja iz poročila, da je zaprtje PFO pri osebi, ki je prebolela možgansko kap, dramatično

zmanjšalo pogostost napadov migrene. Tovrstna klinična opazovanja so sprožila zanimanje za morebitno koristnost zaprtja PFO za preprečevanje migrene. Pokazali so, da je po zaprtju PFO pojavljanje migrenskih glavobolov popolnoma odpravljeno pri skoraj polovici bolnikov, pri čemer je bil učinek večji pri bolnikih z avro in predvsem kadar so z zapiranjem PFO uspeli v celoti odpraviti desno-levi spoj (2).

Zaključek

Prisotnost odprtega ovalnega okna pri četrtini odrasle populacije je le razvojna različica preddvornega pretina in samo po sebi ne povečuje tveganja za pojav bolezni. Izboljšanje simptomov oziroma zmanjšanje verjetnosti za ponovitev bolezni po zapiranju PFO kaže, da v določenih primerih bolezni PFO najverjetneje ni samo naključen sopojav. Še vedno pa ostaja nejasno, ali je PFO zlasti pri specifični populaciji mlajših bolnikov s kriptogeno možgansko kapjo samo dejavnik tveganja ali pa neposreden vzrok za kap. Poleg značilnosti PFO (velikost odprtine in obseg desno-levega spoja) je predispozicija za vensko trombozo (VT) pomemben dodatni dejavnik tveganja za paradokсно trombembolijo in ponovno kap. Medtem ko se na podlagi pregleda literature rutinska specifična diagnostika VT pri bolnikih s kriptogeno kapjo in PFO ne zdi upravičena, je treba vsaj anamnezo in klinični pregled usmeriti v iskanje možnosti sočasne VTE. V primeru kliničnega suma mora biti prag za dodatno diagnostiko VT pri bolniku s kriptogeno kapjo nizek. Tudi med bolniki z akutno pljučno embolijo, ki poveča tlačno obremenitev desnih srčnih votlin, je potrebna klinična pozornost na novo nastale nevrološke primanjkljaje in nižji prag za slikovno diagnostiko možganov.

Literatura

1. Holmes Jr DR, Cohen H, Katz WE, Reeder GS. Patent foramen ovale, systemic embolization and closure. *Curr Probl Cardiol.* 2004 Feb;29(2):56-94.
2. Hara H. in sod. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 1;46(9):1768-76.
3. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Sep;38(3):613-23.

4. Ioannidis SG, Mitsias PD. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? *Front Neurol.* 2020 Jun 25;11:567.
5. Wiktor DM, Carroll JD. The Case for Selective Patent Foramen Ovale Closure After Cryptogenic Stroke. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018 Mar;11(3):e004152.
6. Giblett JP in sod. Patent Foramen Ovale Closure: State of the Art. *Interv Cardiol.* 2020 Nov 24;15:e15.
7. Zietz A, Sutter R, De Marchis GM. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Among Patients With a Cryptogenic Stroke Linked to Patent Foramen Ovale-A Review of the Literature. *Front Neurol.* 2020 May 5;11:336.



KIRURŠKO ZDRAVLJENJE OTROK S PRIROJENIMI SRČNIMI NAPAKAMI

Miha Weiss

Uvod

Kirurško zdravljenje otrok se lahko prične že v najzgodnejše obdobju življenja, kjer gre za novorojenčke s srčno napako, ki brez zdravljenja ni združljiva z življenjem. Ena pogostejših prirojenih srčnih napak, ki lahko privede do kritične bolezni otroka in se lahko kaže kot šok v prvih dneh življenja novorojenčka, je koarktacija aorte. Edini pravi in uspešni način zdravljenja takšnih bolnikov je takojšnja operativna poprava napake. Zaradi nujnosti takojšnjega posega je med prirojenimi srčnimi napakami treba omeniti tudi totalni anomalni pljučni venski priliv (TAPVD) z obstrukcijo, kjer mora biti bolnik kirurško oskrbljen v nekaj urah po rojstvu. Zdravljenje številnih drugih napak načrtujemo in časovno prilagajamo naravi napake, njenemu vplivu na hemodinamske razmere in kliničnemu stanju bolnika. Zdravljenje je bodisi definitivno (ASD, VSD, TOF) bodisi stopenjsko (sindrom hipoplastičnega levega srca). Prirojene srčne napake, pri katerih je potrebno kirurško zdravljenje, redko srečujemo tudi v odrasli dobi (ASD).

Kratek pogled v zgodovino

Obravnava pacientov s prirojenimi srčnimi napakami je v srčni kirurgiji izjemnega pomena. Ne le zaradi obravnave najmlajših pacientov in velike koristi operacij, ki se izvajajo, ampak tudi s strani zgodovine. Razvoj srčne kirurgije se je namreč začel ravno pri najmlajših pacientih. Prvi mejniki srčne kirurgije so se začeli v letu 1938 z zaprtjem PDA, 1944 s prvo uspešno popravo koarktacije aorte, isto leto s popravo napake, ki jo poznamo pod imenom tetralogija Fallot, in verjetno najpomembnejšim mejnikom srčne kirurgije – prvimi operacijami na odprtem srcu (1952 zaprtje ASD in VSD dve leti kasneje). Zgodovina, ki so jo spisali otroški pacienti, je bila krvava, polna neuspešnih operacij in smrti, ki so bile posledica slabih diagnostičnih možnosti, pomanjkljive opreme ter stopanja v neznano.



Slika 1: J. Lewis in prva uspešna operacija na odprtem srcu (zaprtje ASD), opravljena v hipotermičnem arestu.

Koarktacija aorte

Koarktacija aorte je prirojena srčna napaka, pri kateri gre za zoženje aorte. Tipično je aorta zožena med levo arterijo subklavijo in duktusom arteriosusom (preduktalno), lahko pa je ta zožitev tudi distalno od duktusa (postduktalno).

Pojavnost prirojene srčne napake pri novorojenčkih je v Evropi 8,2/1000 rojstev. Približno 5–8 % vseh prirojenih srčnih napak predstavlja koarktacija aorte (0,34/1000). Povprečno preživetje nezdravljene koarktacije aorte znaša 35 let, do 46 leta pa preživi le 25 % vseh obolelih.

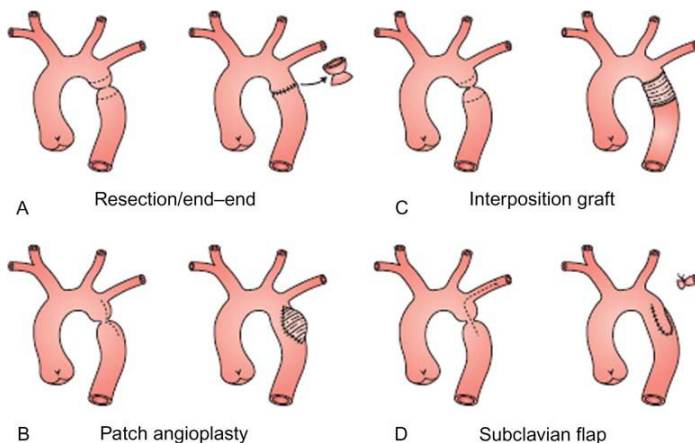
Kritična neonatalna koarktacija je od duktusa arteriosusa odvisna napaka, saj pride v primeru zapore le-tega do hudega poslabšanja klinične slike in lahko vodi v kardiogeni šok, metabolno acidozo, respiratorno in ledvično odpoved, motnje zavesti in smrt.

Znaki, ki jih najdemo ob pregledu, so: razlika v saturaciji pred zaprtjem duktus arteriosusa, zakasneli, odsotni ali slabše tipni pulzi femoralnih arterij, povišan pulzni tlak, sistolni šum nad mestom koarktacije in na hrbtu zaradi hiperdinamične kolateralne cirkulacije.

Za diagnostiko je najpomembnejša UZ-preiskava. Pri novorojenčkih s hudo koarktacijo aorte in zelo izraženo klinično sliko z znaki šoka je nujna hitra diagnoza in obravnava. Pomembna je čimprejšnja aplikacija

prostaglandinov (PGE1) v kontinuirani infuziji, ki zagotovijo odprt Botallov vod in tako čas za pripravo in izvedbo operacije.

Koarktacijo aorte najpogosteje popravimo s t. i. resekcijo koarktacije in "end-to-end" anastomozo. Obstajajo tudi številne druge oblike kirurške poprave, ki pa v večini primerov niso prva izbira zdravljenja.



Slika 2: možnosti operacij

Druga možnost je znotrajžilno zdravljenje. Gre za minimalno invazivno metodo z zelo kratkim časom okrevanja. Mesto pri obravnavi kritično bolnega novorojenčka s hudo koarktacijo aorte in multiorgansko odpovedjo najde balonska angioplastika kot t. i. »bridge to surgery«. Pri zelo prizadetih otrocih je namreč vidno povečanje preživetja ob uporabi te metode.

Totalni anomalni venski priliv (TAPVD) z obstrukcijo

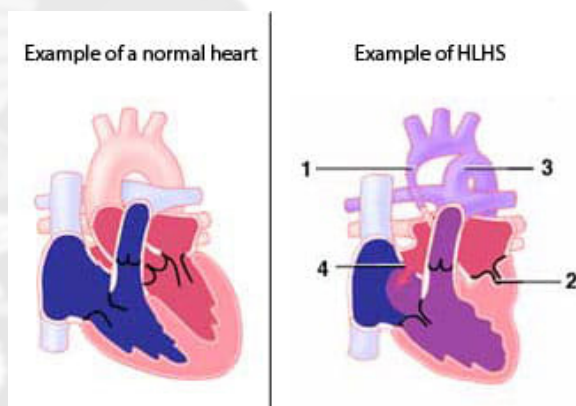
Pri totalnem anomalnem venskem prilivu gre za heterogeno skupino prirojenih srčnih napak, pri kateri se pljučne vene ne izlivajo v levi atrij. Poleg tega pa sta prisotna tudi atrijski defekt sptuma (ASD) ali odprt foramen ovale, kar omogoča polnitev levega ventrikla z delno oksigenirano krvjo. Pljučne vene se izlivajo bodisi v zgornjo veno cavo (tip 1 – suprakardialni), desni atrij ali koronarni sinus (tip 2 – kardialni), povirje spodnje vene cave (tip 3 – infrakardialni) ali v spodnjo veno cavo in zgornjo veno cavo (tip 4 – mešani). Kmalu po rojstvu lahko opazimo

cianozo, tahipnejo in dispnejo, srčni šum, težave s hranjenjem. Diagnozo postavimo z EKG, rentgenogramom prsnih organov in ehokardiografijo, natančno anatomijo pljučnih ven pa s CTA, MRA ali srčno kateterizacijo. Končna oblika zdravljenja je operativna.

V perioperativnem obdobju je pomembna tudi aplikacija PGE1, ki zagotovi odprt duktus arteriosus oziroma duktus venosus, ki je pomemben pri tipu 3 TAPVD. Pri tem tipu je obstrukcija najpogostejša, in sicer se pojavi na nivoju diafragme. Gre za urgentno stanje, ki nemudoma, takoj po rojstvu ali v nekaj urah po njem, potrebuje popolno kirurško popravo.

Sindrom hipoplastičnega levega srca

Sindrom hipoplastičnega levega srca (angl. hypoplastic left heart syndrome, HLHS) je prirojena srčna napaka, pri kateri gre za hipoplazijo levega prekata, aorte ter aortne in mitralne zaklopke. Zaradi močno spremenjene hemodinamike v takšnem srcu je treba obtok krvi kar se da učinkovito preurediti. Zdravljenje HLHS predstavlja tipičen primer stopenjskega kirurškega zdravljenja. Gre za t. i. univentrikularno popravo, pri kateri s serijo operacij do 3.–5. leta starosti vzpostavimo t. i. Fontanovo cirkulacijo. Tekom treh operacij preuredimo srce tako, da to, kar poznamo pod imenom desno srce, postane sistemski atrij in prekat, v pljučne arterije pa kri teče direktno iz spodnje in zgornje vene cave.



Slika 3: prikaz hipoplastičnega levega srca v primerjavi z normalnim srcem

Prvi poseg, ki se ga opravi v zgodnjem neonatalnem obdobju, se imenuje operacija po Norwoodu. Gre za rekonstrukcijo aortnega loka, aorta pa kot edina žila izhaja iz "edinega" funkcionalnega (desnega) prekata. Pljučno cirkulacijo zagotovimo s t. i. Blalock-Taussigovim (BT) šantom. Modificiran BT shunt pomeni povezavo med desno arterijo subklavijo in desno vejo pljučne arterije (za povezavo se uporabi žilno protezo iz goreteksa).

V starosti okrog 6 mesecev se opravi drug poseg: bidirekionalna kavo-pulmonalna povezava (angl. bidirectional cavo-pulmonary connection, BCPC) ali operacija po Glennu. Pri tem posegu prekinemo BT šant, sistemsko vensko kri iz zgornjega dela telesa pa speljemo mimo srca direktno v pljučno arterijo (prekinemo povezavo zgornje vene kave z desnim atrijem in jo povežemo z desno vejo pljučne arterije).

Zadnja stopnja zdravljenja HLHS je Fontanova operacija. Opravimo jo v starosti 3–5 let. V tej fazi povežemo še spodnjo veno kavo s pljučno arterijo in tako se sistemska venska kri celotnega telesa pasivno preliva skozi pljuča, medtem ko srce črpa le v sistemsko cirkulacijo.

Zaradi dejstva, da smo cirkulacijo preuredili tako, da je desni prekat postal sistemski prekat, je pri pacientih s Fontanovo cirkulacijo treba pričakovati srčno odpoved. Nadaljevanje zdravljenja predstavlja transplantacija srca, ki pacientom povrne upanje na normalno življenje.

Zaključek

Obravnava otrok s prirojeno srčno napako je lahko eno- ali večstopenjska. Sama obravnava je izjemno odvisna od tipa napake in anatomije srca. V tem prispevku smo obravnavali le zelo majhen del patologije, ki jo lahko srečamo. Cilj v obravnavi vseh pacientov je vzpostavitev kar se da dobre cirkulacije glede na tip napake. Na žalost pa gre včasih za napake, pri katerih je tudi ob številnih operacijah odpoved srca pričakovana že hitro v življenju takega pacienta. V takem primeru se v nadaljevanju zdravljenja odločimo za transplantacijo srca.

Viri

1. Bouzguenda I, Marini D, Ou P, Boudjemline Y, Bonnet D, Agnoletti G. Percutaneous treatment of neonatal aortic coarctation presenting with severe left ventricular dysfunction as a bridge to surgery. *Cardiology in the young* 2009;19(3):244-51.
2. Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. *Heart* 2017; 103:1148-1155.
3. Fesseha AK, Eidem BW, Dibardino DJ, Cron SG, McKenzie ED, Fraser CD Jr, Price JF, Chang AC, Mott AR. Neonates with aortic coarctation and cardiogenic shock: presentation and outcomes. *The Annals of thoracic surgery* 2005;79(5):1650-5.
4. Makdisi G, Wang I. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *Journal of Thoracic Disease* 2015 Jul; 7(7): E166–E176.
5. Omeje IC, Poruban R, Šagát M, Nosál M, Hraška V. Surgical treatment of aortic coarctation. *Images Paediatr Cardiol* 2004; 6(2): 18–28.
6. Lewis AB, Takahashi M, Lurie PR. Administration of prostaglandin E1 in neonates with critical congenital cardiac defects. *The Journal of pediatrics* 1978; 93(3):481-5.
7. Russell GA, Berry PJ, Watterson K, Dhasmana JP, Wisheart JD. Patterns of ductal tissue in coarctation of the aorta in the first three months of life. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1991; 102(4):596-601.
8. Bautista-Hernandez V, Thiagarajan RR, Fynn-Thompson F, Rajagopal SK, Nento DE, Yarlagaadda V, Teele SA, Allan CK, Emani SM, Laussen PC, Pigula FA, Bacha EA. Preoperative extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to cardiac surgery in children with congenital heart disease. *Annals of Thoracic Surgery* 2009; 88(4): 1306–1311.
9. Lee Y, Cho JY, Kwon OY, Jang WS. Outcomes of Surgery for Total Anomalous Pulmonary Venous Return without Total Circulatory Arrest. *Korean Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 2016; 49(5): 337–343.
10. Harvey C. Cannulation for Neonatal and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiac Support. *Front Pediatr* 2018; 6: 17.

Slike

- Slika 1. slika objavljena v Vincent L. Gott, Lillehei, Lewis, and Wangenstein: *The Right Mix for Giant Achievements in Cardiac Surgery*, *Annals of thoracic surgery*, 2005

- Slika 2. Hussam Suradi. Slika objavljena v Hussam Suradi, Ziyad M. Hijazi .Current management of coarctation of the aorta. Global Cardiology Science and Practice, 2015; 2015(4): 44, Published online 2015 Nov 18
- Slika 3. <https://www.cincinnatichildrens.org/service/f/fetal-care/conditions/hlhs>



ZDRAVLJENJE ODRASLIH S PRIROJENIMI NAPAKAMI SRCA

izr. prof. dr. Juš Kšela, dr. med., KO za kirurgijo srca in
ožilja, UKC Ljubljana

Uvod

V zadnjih desetletjih se je število odraslih bolnikov s prirojenimi napakami srca (angl. adults with congenital heart disease, ACHD) pomembno povečalo, predvsem zaradi izboljšane in hitrejše diagnostike, dobrega pediatričnega, intenzivističnega in internističnega zdravljenja teh posameznikov ter izjemnega razvoja srčno-žilne kirurgije, ki smo mu priča od sredine prejšnjega stoletja. Prav zato je danes število ACHD bolnikov bistveno večje kot število otrok s prirojenimi napakami srca in predstavlja več kot 0,5 % celotne populacije.

Dandanes je populacija ACHD bolnikov sestavljena iz različnih podskupin posameznikov: 1) v otroštvu nediagnosticirani bolniki, 2) v otroštvu diagnosticirani bolniki, ki so doživeli odraslo dobo brez kirurške intervencije, 3) bolniki z nepopolno korekcijo v otroštvu in 4) bolniki s popolno korekcijo v otroštvu, pri katerih pa se pridobljene srčne bolezni (zaradi povišanega krvnega pritiska, hiperholesterolemije, prekomerne telesne teže, kajenja, sladkorne bolezni, itd.) lahko odražajo drugače ali z bolj progresivno klinično sliko kot pri preostali populaciji brez razvojnih napak srca. Predvsem zadnja skupina bolnikov zaradi vse naprednejše srčno-žilne medicine postaja vse številčnejša in vse starejša, saj se preživetja teh bolnikov neprestano izboljšujejo, pri čemer mnogi med njimi doživijo celo pričakovano življenjsko dobo za zdravo populacijo. Po podatkih velikih epidemioloških študij in analiz populacijskih baz podatkov iz ZDA in Kanade je doživetje odrasle dobe pri ACHD bolnikih odvisno od stopnje motnje razvoja srca, pri čemer imajo bolniki z blago motnjo 98 % verjetnost doživetja odrasle dobe, bolniki s srednje hudo razvojno motnjo 96 % možnost in tisti s hudo motnjo zgolj 56 % možnosti za doživetje odrasle dobe. Med vsemi ACHD bolniki, ki jih danes srečujemo v klinični praksi, je zato približno 45 % tistih z blago, 37 % tistih s srednje hudo in 14 % tistih s hudo motnjo v razvoju srca.

Kar 80 % smrti ACHD bolnikov je posledica srčnega popuščanja (z zmanjšanim ali ohranjenim iztisnim deležem), nenadne srčne smrti, srčnih aritmij (med katerimi so najpogostejše intraatrijske "reentry" tahikardije zaradi brazgotin na različnih delih atrijske stene, akcesorne poti prevajanja in ventrikularne tahikardije) ter žilnih zapletov (med katere uvrščamo pojav in razvoj pljučne hipertenzije, dilatacijo korena aorte, nastanek anevrizem kjerkoli v arterijskem sistemu in vensko insuficienco). Z višanjem preživetja ACHD bolnikov dandanes vse pomembnejši delež smrti teh posameznikov predstavlja tudi smrt zaradi pridobljenih bolezni srca – smrt zaradi stabilne ali nestabilne koronarne bolezni, miokardnega infarkta, motenj srčnega ritma ali napredovalih degenerativnih valvularnih bolezni.

V pričujočem prispevku predstavljamo nekaj najpogostejših razvojnih napak srca, ki jih srečamo pri odrasli populaciji, in možne načine zdravljenja teh bolnikov.

Atrijski septum defekt

Če ne upoštevamo bikuspidne aortne zaklopke (ki je strogo gledano razvojna nepravilnost ali napaka srca, vendar pa je zaradi njene majhne klinične pomembnosti in dejstva, da so bolniki nesimptomatski do visoke starosti, pogosto ne štejemo med razvojne napake), je atrijski septum defekt (ASD) najpogostejša razvojna nepravilnost, ki jo srečamo pri ACHD bolnikih, pri čemer je več kot 70 % vseh ASD-jev v tej skupini bolnikov tipa ostium secundum. ASD povzroča volumsko obremenitev desnega srca zaradi levo-desnega šanta, zato pri večini odraslih bolnikov pride do dilatacije desnih srčnih votlin in povečanih pretokov preko pljučnega žilja. Vodilni simptomi so dispneja, hitra utrujenost, palpitacije in paradokсне embolije. Vse ASD-je s pomembnim levo-desnim šantom je porebno zapreti, bodisi z interventnim posegom bodisi kirurško, pri slednjem pa lahko uporabimo direktni šiv ali zapiranje z vstijem krpice iz sintetičnega ali biološkega materiala. Nekateri strokovnjaki so mnenja, da bi zaradi nevarnosti paradokсне embolije (do katere pride ob nenadnih porastih pritiskov v desnem preddvoru in obratu šanta v desno-levega) bilo potrebno zapirati tudi majhne in sicer hemodinamsko nepomembne ASD-je. Zapiranje ASD-ja pa na žalost ne spremeni pojavnosti motenj ritma, nasprotno: operativno zapiranje, ki terja odpiranje in kasnejše

zapiranje desnega preddvora, lahko celo poveča incidenco motenj srčnega ritma.

Ventrikularni septum defekt

Čeprav je ventrikularni septum defekt (VSD) najpogostejša srčna napaka pri otrocih, predstavlja le 10 % vseh napak, ki jih najdemo pri ACHD. Nasprotno kot pri bolnikih z ASD je pri bolnikih z VSD v ospredju volumska obremenitev levega srca, ki vodi v napredujoče povečevanje levostranskih srčnih votlin. Zaradi visokih pritiskov v desnem prekatu, ki so posledica visokih pretokov skozi levo-desni šant, pride hitro do pojava pljučne hipertenzije. Medtem ko se majhni VSD-ji, predvsem tisti v mišičnem delu septuma, tudi spontano zaprejo, je treba večje defekte zapirati kirurško. Trenutno poteka več študij, ki ocenjuje uspešnost in smiselnost zapiranja ventrikularnih defektov z interventnimi pristopi.

Prehoden ductus arteriosus

Prehoden ductus arteriosus (PDA) je pogostejše prisoten pri ženskah, tako kot ASD. Podobno kot VSD tudi prehoden duktus predstavlja volumsko obremenitev levih srčnih votlin, zato so pri ACHD bolnikih s to napako slednje povečane in prisotni znaki hipertrofije levega prekata na EKG-ju. Danes se praktično vsi PDA-ji zapirajo z interventnim posegom in ne potrebujejo klasičnega kirurškega posega na odprtem srcu.

Koarktacija aorte

Pri praktično vseh ACHD s koarktacijo aorte je prisotna hipertenzija v zgornjih okončinah in glavi. Najpomembnejša najdba pri kliničnem pregledu sta gotovo odsotnost pulzov v dimljah in znatno nižji pritisk v spodnjih okončinah. Večina bolnikov ima vsaj določeno stopnjo pokoarktacijske dilatacije torakalne aorte. Najpogostejše koarktacijo aorte zdravimo kirurško z resekcijo zoženega dela aorte, možno pa je tudi interventno zdravljenje z balonsko dilatacijo, ki jo lahko uporabimo še v primerih, kadar po primarnem kirurškem posegu pride do rekoarktacije zaradi pojava močnega fibroznega tkiva na mestu anastomoze na torakalni aorti.

Tetralogija Fallot

Tetralogija Fallot (TOF) je najpogostejša cianotična prirojena napaka srca pri otrocih, adolescentih in odraslih bolnikih. Pri ACHD z minimalno obstrukcijo pretoka preko pulmonalno zaklopko je lahko prisoten blag desno-levi šant ali celo levo-desni šant, zaradi česar bolniki niso cianotični (kar imenujemo tudi »pink tetralogija«). Pri bolnikih z zmerno stopnjo obstrukcije so šanti običajno bidirekcionalni in bolniki so bodisi cianotični bodisi acianotični, srce je majhno in periferna vaskularnost je običajno normalna. Pri najhujših oblikah tetralogije – torej pri najhujših stopnjah obstrukcije pretoka preko pulmonalne zaklopke – je prisoten popolni desno-levi šant, bolniki so cianotični, dispnoični in imajo pogoste ventrikularne motnje ritma. Zdravljenje ACHD s TOF je kirurško, pri čemer s kirurškim posegom razrežemo obstrukcijo pretoka skozi iztočni trakt desnega prekata in zapremo VSD. V večini centrov je operativna umrljivost ACHD s TOF manj kot 2 %, stanje teh bolnikov pa moramo vse življenje skrbno spremljati, saj pri njih vse življenje ostaja povečano tveganje za pojav nenadne srčne smrti zaradi ventrikularnih motenj ritma.

Kongenitalno korigirana transpozicija velikih arterij

Kongenitalno korigirana transpozicija velikih arterij (ccTGA) je kompleksna prirojena napaka srca, pri kateri pa lahko bolniki brez drugih pridruženih napak v srčni morfologiji (VSD, pulmonalna ali subpulmonalna stenoza, Ebsteinova anomalija leve atrioventrikularne zaklopke) ostanejo nediagnosticirani do pozne odrasle dobe. Pri teh bolnikih se simptomi napake redko pojavijo pred 40. ali 50. letom starosti, ko motnje srčnega ritma, hitrejša degeneracija atrioventrikularnih zaklopk in okrnjena funkcija sistemskega prekata pripeljejo do kongestivnega srčnega popuščanja. Zdravljenje je skoraj izključno kirurško in v najbolj napredovalih oblikah bolezni terja presaditev srca.

Ebsteinova anomalija

Pri bolnikih z Ebsteinovo anomalijo je trikuspidalna zaklopka postavljena globoko v desni prekat, zaradi česar je del desnega prekata atrializiran. Odrasli bolniki z Ebsteinovo anomalijo imajo lahko znake in simptome hude trikuspidalne insuficience, cianoze ob naporu zaradi pogosto

pridruženih ASD-jev, atrijsko fibrilacijo ali anomalne dodatne prevodne poti (npr. Wolff-Parkinson-Whiteov sindrom). Večina posameznikov s to anomalijo potrebuje kirurško zdravljenje že v otroštvu, nekateri pa šele v zgodnji odrasli dobi. Stanju prav vseh bolnikov pa je treba po kirurški korekciji klinično slediti, saj je pri vseh statistično značilno povečan pojav nenadne srčne smrti.

Zaključek

Populacija odraslih bolnikov s prirojenimi srčnimi napakami je izjemno raznolika skupina posameznikov, ki so ob vse naprednejši srčno-žilni medicini bodisi preživeli otroško obdobje zgolj z medikamentozno terapijo ali z delno ali popolno kirurško korekcijo razvojne motnje bodisi so nediagnosticirani doživeli več desetletij. Ker populacija celotne heterogene skupne ACHD bolnikov narašča za približno 5 % letno, bomo v prihodnje v vsakodnevni klinični praksi srečevali še več posameznikov s takšnimi diagnozami ali znaki in simptomi osnovne ali korigirane bolezni. Čeprav je večina razvojnih napak rešljiva s kirurškim ali interventnim posegom, se moramo zavedati, da je pri teh posamezniki potrebno dosmrtno spremljanje stanja zaradi povečane verjetnosti nenadne srčne smrti, malignih motenj srčnega ritma ter degenerativnih in/ali nekongenitalnih bolezni srca, ki te posameznike ogrožajo bolj kot preostalo populacijo.

Literatura

1. Moodie DS. Adult congenital heart disease. *Ochner J.* 2002 4(4):221-26.
2. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, et al. Congenital heart disease in older adult. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 131:1884-931.
3. Ginde S. The adult patient with congenital heart disease in the emergency department. *Clinical Pediatric Emergency Medicine.* 2018; 19(4):358-66.

Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta



Študentska organizacija Medicinske fakultete



MEDICINSKI
RAZGLEDI



REKTOR



Simplifying Diagnostics



