

VENT'ANNI DI COLLABORAZIONE ISS-OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ IN CARDIOCHIRURGIA PEDIATRICA: DALLA MODELLISTICA ALLA CLINICA



Mauro Grigioni¹, Carla Daniele¹, Giuseppe D'Avenio¹, Salvatore Donatiello²,
Giorgio De Angelis¹, Antonio Amodeo² e Adriano Carotti²

¹Dipartimento di Tecnologie e Salute, ISS

²Dipartimento Medico-Chirurgico di Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

RIASSUNTO - I pazienti pediatrici con difetti cardiaci congeniti richiedono particolari trattamenti chirurgici, in grado di migliorarne sensibilmente la qualità di vita. Ad esempio, nei pazienti univentricolari che hanno un unico ventricolo funzionale occorre costruire connessioni chirurgiche tali da ottimizzare la circolazione sistemica e polmonare, minimizzando le perdite energetiche. Il progetto e la valutazione di tali connessioni chirurgiche richiede competenze sia cliniche che bioingegneristiche, come testimonia la storia della collaborazione fra l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e il Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità. L'articolo riassume alcuni risultati salienti di tale collaborazione che, dopo venti anni di attività, continua ad avere riscontri internazionali nel settore del trattamento chirurgico della cardiopatie congenite.

Parole chiave: circolazione venosa; difetti cardiaci congeniti; fluidodinamica; bioingegneria

SUMMARY (Twenty years of collaboration between the Italian National Institute of Health and the Bambino Gesù Paediatric Hospital in the field of paediatric cardiac surgery: from modeling to the clinic) - Pediatric patients with congenital heart defects require special surgical treatments that can significantly improve their quality of life. For example, in univentricular patients who have a single functional ventricle, it is necessary to build surgical connections capable of optimizing systemic and pulmonary circulation, minimizing energy losses. The design and evaluation of these connections require both clinical and bioengineering skills, as witnessed by the history of the collaboration between the Bambino Gesù Paediatric Hospital in Rome and the Department of Technology and Health of the Italian National Institute of Health. The article summarizes the main results of this collaboration that, after twenty years, continues to have international acknowledgments in the field of surgical treatment of congenital heart diseases.

Key words: venous circulation; congenital heart defects; fluid dynamics; bioengineering

mauro.grigioni@iss.it

Un'importante categoria di pazienti con difetti cardiaci congeniti è costituita dai cosiddetti pazienti univentricolari, aventi un unico ventricolo funzionale. In altre parole, il ventricolo destro, o sinistro, è non completamente sviluppato e non è in grado di pompare il sangue in modo adeguato alle necessità dell'organismo. La connessione Glenn (connessione della vena cava superiore - SVC - alle arterie polmonari) è un intervento chirurgico eseguito su tali pazienti in età pediatrica. In genere tale intervento è considerato una palliazione per via chirurgica, perché non risolve il problema del ventricolo disfunzionale, ma si propone invece di migliorare la qualità di vita del paziente, ottimizzando la sua residua capacità ventricolare con particolari connessioni chirurgiche interessanti il

sistema circolatorio venoso. L'intervento chirurgico è spesso parte di un intervento articolato in più stadi, il cui esito finale è la cosiddetta TCPC, connessione cavo-polmonare totale (Figura 1). In generale, tali interventi realizzano la cosiddetta "circolazione di tipo Fontan", dal nome del chirurgo che propose il bypass chirurgico del ventricolo disfunzionale.

Bioingegneria e cardiochirurgia per le patologie cardiache congenite

In un interessante articolo (1) sono stati riportati i risultati dei primi 15 anni di esperienza dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma (OPBG) relativamente alle procedure di TCPC con condotto extracardiaco. Da questi risultati si evince che la ►

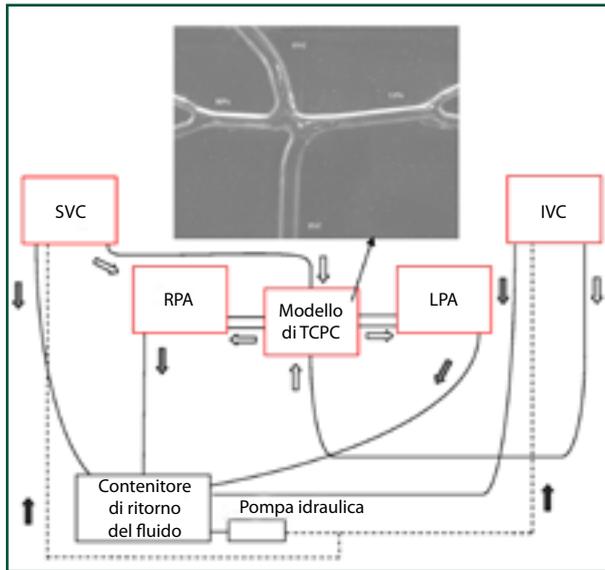


Figura 1 - Disposizione sperimentale per lo studio di modelli di TCPC (connessione cavo-polmonare totale), realizzati in vetro soffiato in base a immagini di diagnostica RMN

sopravvivenza dell'85% a 10 anni dopo intervento di Fontan (92%, se si considerano soltanto i sopravvissuti all'intervento) è stata la migliore sino ad allora riportata nella letteratura scientifica.

Inoltre, si è registrata una minore incidenza di aritmie rispetto ad altre serie, sebbene un certo numero di pazienti necessiti di pace-maker per disfunzione sinusale.

A sostegno di risultati così brillanti vi è il costante impegno in studi paralleli di idrodinamica applicata al principio di Fontan, effettuati in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Va citata soprattutto l'identificazione della migliore disposizione spaziale delle due anastomosi cavo-polmonari con la cava superiore anastomizzata alla polmonare destra e il tubo della cava inferiore anastomizzato alla confluenza polmonare/arteria polmonare sinistra.

L'efficienza idrodinamica di questo assetto geometrico delle anastomosi cavo-polmonari è testimoniata dalla presenza del cosiddetto *beneficial vortex*, una struttura che ripartisce i flussi cavali in maniera simmetrica, e senza perdita di energia, alle due arterie polmonari (2).

Come dimostrato dallo studio *in vitro* dell'ISS (Figura 2), tale vortice non dissipativo è presente nella connessione senza resistenze polmonari alterate (ad esempio, a causa di stenosi), laddove una

stenosi a livello di un'arteria polmonare può alterare radicalmente la struttura del campo di velocità. Le conseguenze cliniche sono evidenti: la presenza di una stenosi (statisticamente non infrequente in tali pazienti) in concomitanza con una connessione TCPC deve essere trattata opportunamente (ad esempio, tramite *stenting* dell'arteria polmonare interessata), per ripristinare una struttura di flusso favorevole (3).

Al fine di eseguire le prove sperimentali in condizioni realistiche, è stato sviluppato e realizzato un circuito di prova con il quale è possibile impostare facilmente le opportune condizioni al contorno per i modelli di connessione TCPC (Figura 1). Tali modelli - dei quali è riportato un esempio con visualizzazione dei flussi in Figura 3, realizzato per uno studio apparso sul *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (2) - sono stati realizzati in vetro soffiato, a partire da immagini di risonanza magnetica nucleare, fornite dall'OPBG.

Lo studio degli aspetti emodinamici delle connessioni TCPC è stato condotto dal Dipartimento di Tecnologie e Salute (TESA) dell'ISS, oltre che sul piano sperimentale, anche su quello della simulazione numerica (Figura 4). Tale approccio consente di studiare certi aspetti del campo fluidodinamico associato non caratterizzabili in modo soddisfacente con le tecniche sperimentali, come ad esempio, lo studio degli sforzi agenti sulle pareti vascolari.

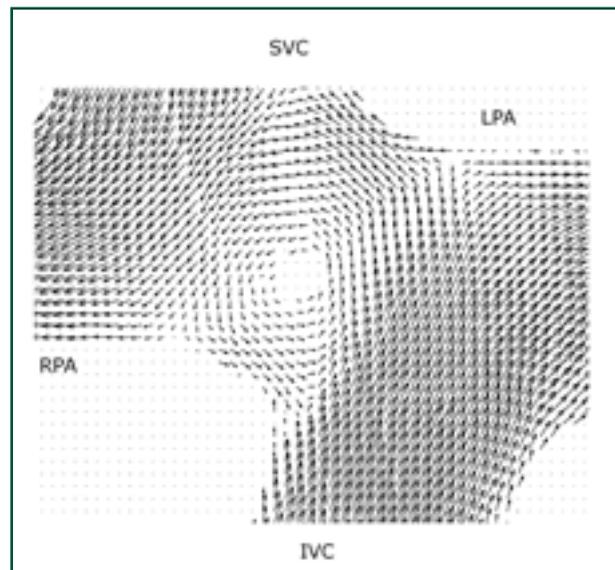


Figura 2 - Campo di velocità ottenuto tramite PIV (particle image velocimetry) in un modello in vetro soffiato di TCPC (connessione cavo-polmonare totale), con resistenze polmonari bilanciate

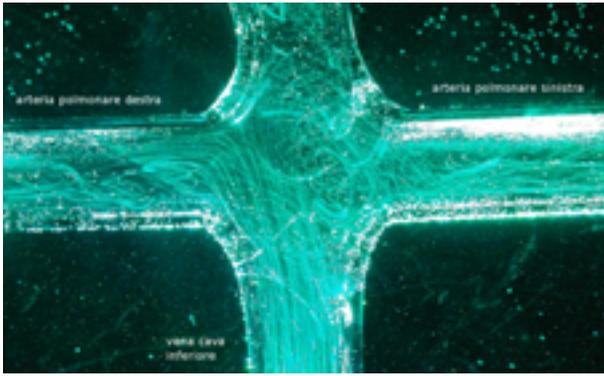


Figura 3 - Visualizzazione di flusso di un modello di TCPC (connessione cavo-polmonare totale), realizzato in vetro soffiato (3). Il conflitto fra i flussi provenienti dalla cava superiore e dalla cava inferiore è evidente, e suggerisce che uno sfalsamento fra le due anastomosi è opportuno dal punto di vista energetico

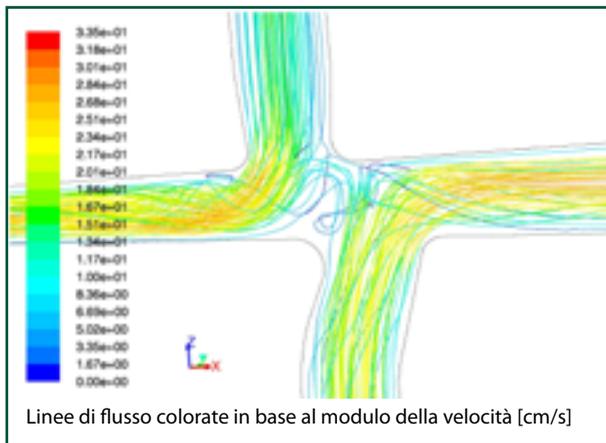


Figura 4 - Linee di flusso associate a una connessione TCPC (connessione cavo-polmonare totale), ottenute tramite studio computazionale

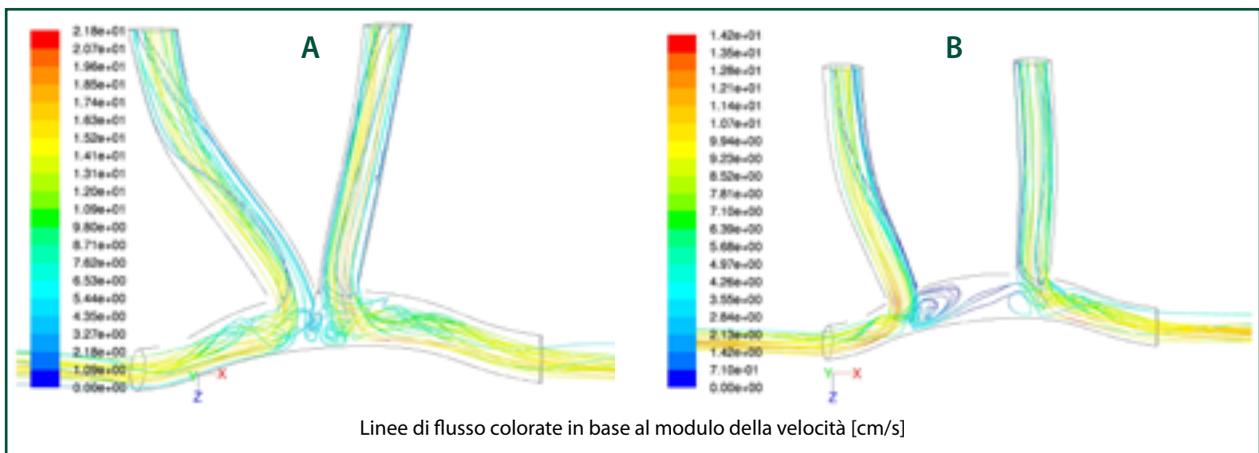


Figura 5 - Studio computazionale della gestione del paziente portatore di doppia cava superiore (anomalia congenita della circolazione venosa). La posizione delle anastomosi delle SVC (connessioni della vena cava superiore) alle arterie polmonari ha conseguenze fluidodinamiche non trascurabili (ad esempio, stasi di flusso fra le due anastomosi)

In un recente articolo (4) si riportano evidenze cliniche dei problemi che possono scaturire a valle di operazioni chirurgiche di tipo Fontan, nelle quali il flusso venoso viene incanalato in modo quanto più favorevole possibile dal punto di vista energetico: dato che in tali pazienti uno dei due ventricoli ha delle patologie che ne minano la funzionalità, è evidente la necessità di minimizzare le perdite associate alla circolazione polmonare.

Un effetto collaterale è potenzialmente causato dal carattere direzionale di tali connessioni chirurgiche, per cui il ritorno venoso proveniente dalla parte inferiore del corpo (a cui sono associati fattori di origine epatica) può essere incanalato prevalentemente verso uno solo dei due polmoni. La mancanza dei fattori epatici nella circolazione polmonare Fontan, malgrado la ancora insufficiente conoscenza della esatta natura di tali fattori, è stato dimostrato essere un fattore predisponente le malformazioni polmonari arteriovenose (PAVM), importanti patologie che incidono con frequenza non trascurabile nel decorso post-operatorio a lungo termine (5).

Nel già citato articolo (4), fra le differenti strategie per assicurare un bilanciamento dei flussi contenenti i fattori di origine epatica, si fa riferimento a un lavoro nato dalla collaborazione fra OPBG e ISS (6), in cui si suggeriva, fra l'altro, l'utilità di considerare la connessione fra vena epatica e vena azygos, al posto della classica connessione vena epatica-arterie polmonari, al fine di avere una migliore ripartizione dei fattori epatici a livello di circolazione polmonare. La Figura 5 riporta un altro risultato di simulazione fluidodi- ►

namica riguardante la gestione del paziente portatore di doppia cava superiore (anomalia congenita della circolazione venosa).

McElhinney *et al.* (4), sulla scorta appunto di Amodeo *et al.* (6), riferiscono che tale lavoro ha condotto a cambiare il protocollo chirurgico presso l'istituzione di appartenenza (Harvard Medical School, Boston): “...our approach has now evolved to the point that we consider the direct HV-azygous connection to be the preferred method of Fontan completion in this patient population, provided there is favorable anatomy”.

Tale riconoscimento è solo l'ultima testimonianza della validità della collaborazione fra ISS e OPBG, in atto ormai da più di 20 anni, con importanti riscontri a livello internazionale.

Strategie innovative di assistenza circolatoria nel paziente pediatrico

Più di recente, il Reparto di Biomeccanica e Tecnologie Riabilitative, Dipartimento TESA dell'ISS, si è occupato del supporto meccanico innovativo alla circolazione per pazienti pediatrici (un esempio critico è il paziente con circolazione Fontan in fallimento). La ricerca in questo campo riguarda l'uso innovativo di pompe di assistenza ventricolare già sul mercato o di progetto di nuovi sistemi di assistenza specifici per le necessità di pazienti, che vanno incontro a modifiche chirurgiche della topologia della circolazione fisiologica, come la circolazione di tipo Fontan.

Nell'ambito delle cardiopatie congenite, lo scompenso cardiaco terminale è la principale indicazione al trapianto cardiaco nei pazienti in età pediatrica, rappresentando il 70% delle indicazioni negli infanti e il 50% nei bambini di età compresa tra 1 e 10 anni, in accordo con i dati del Registro della International Society of Heart and Lung Transplantation Society. La mortalità in lista di attesa per trapianto cardiaco è, per i pazienti di età inferiore a un anno, del 70%, in contrasto con la bassa mortalità osservata per i bambini di età superiore a un anno. A tutt'oggi, l'impianto di un cuore artificiale permanente, nell'ambito della popolazione pediatrica, non era mai stato realizzato. Non sono ancora disponibili dati sull'uso di un cuore artificiale permanente nell'ambito della popolazione pediatrica.

Inoltre, non vi sono dati disponibili di assistenze ventricolari (VAD) a lungo termine nell'ambito della connessione cavo-polmonare. La prevalenza della

popolazione pediatrica affetta da ventricolo sinistro ipoplasico è di 2 ogni 10.000 neonati. L'intervento chirurgico tempestivo è necessario per evitare le gravi conseguenze di un'insufficiente ossigenazione del sangue e perfusione sistemica. La connessione Fontan è l'intervento di elezione per tali pazienti.

In particolare, il supporto meccanico dovrebbe migliorare l'assetto emodinamico e l'insufficienza d'organo, nei pazienti affetti da Fontan in fallimento, e potrebbe essere considerata come terapia definitiva. A tal fine, è attiva da qualche mese la ricerca presentata dall'Unità di Cardiocirurgia dell'OPBG, in collaborazione con il Dipartimento TESA dell'ISS, dal titolo “Cuore artificiale permanente impiantabile in pazienti con cardiopatie congenite in scompenso cardiaco terminale”, finanziata nell'ambito dei progetti finalizzati del Ministero della Salute.

Il gruppo di cardiocirurghi dell'OPBG, guidati dal responsabile del progetto, Antonio Amodeo, in collaborazione con il personale del Reparto di Biomeccanica e Tecnologie Riabilitative, Dipartimento TESA-ISS, guidato da Mauro Grigioni, ha definito le topologie ottimali per l'impianto e ha svolto, presso il Policlinico Gemelli di Roma, delle prove d'impianto del sistema su pecore, sia in configurazione di assistenza ventricolare che nella configurazione Fontan (Figura 6).

Per quest'ultima configurazione, in particolare, si è proceduto con l'impianto del dispositivo all'interno della vena cava inferiore, con procedure in grado di scongiurare il rischio di collasso venoso.

Il Dipartimento TESA-ISS ha dato il via allo studio sia *in vitro* sia *in silico*, con simulazione al calcolatore, utilizzando potenti software di simulazione

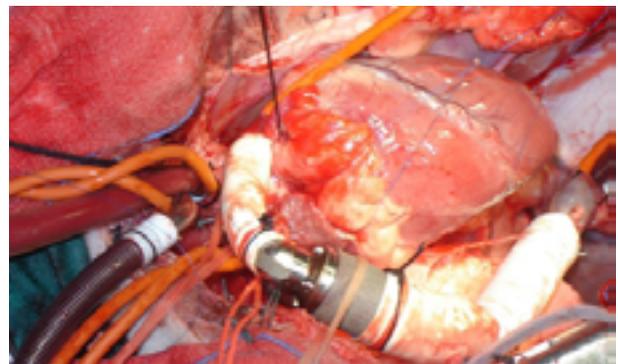


Figura 6 - Impianto di dispositivo di assistenza in modello animale di Fontan (sperimentazione effettuata presso il Policlinico Gemelli di Roma)

fluidodinamica computazionale, e una serie di prove per testare e sviluppare configurazioni ottimali per l'impianto (Figura 7), come peraltro già avvenuto con successo grazie alla collaborazione ventennale tra queste due unità operative, che hanno ottimizzato la topologia Fontan, garantendo la crescita di entrambi i polmoni in questi pazienti, o nella messa a punto di protocolli sperimentali per la cardiocirurgia fetale. In questo progetto si studieranno diverse geometrie di connessione per evitare l'interferenza della pompa con l'anastomosi della cava superiore o fenomeni di furto del flusso sanguigno, dovuti alla presenza della pompa in un circuito a bassa pressione come quello venoso.

Lo scopo finale dello studio è di modificare la storia chirurgica dei pazienti con cuore univentricolare affetti da scompenso cardiaco terminale, impiantando un cuore artificiale permanente nel circuito polmonare (Figura 8), eliminando la necessità di un trapianto cardiaco, quindi in un distretto differente da quello impegnato recentemente nella patologia di Duchenne (7).

L'indicazione all'utilizzo del cuore artificiale permanente in questi particolari pazienti, potrà essere anche estesa ai pazienti affetti da ipertensione polmonare primitiva o secondaria non eleggibili a trapianto cardiaco, eliminando la necessità di un trapianto di polmone o cuore-polmone, per i quali è universalmente riconosciuta una prognosi non soddisfacente.

Inoltre, si vuole verificare l'applicabilità di un impianto di un cuore artificiale totalmente impiantabile in bambini affetti da cardiopatie congenite, in particolare modo in quelli portatori di cuore univentricolare e

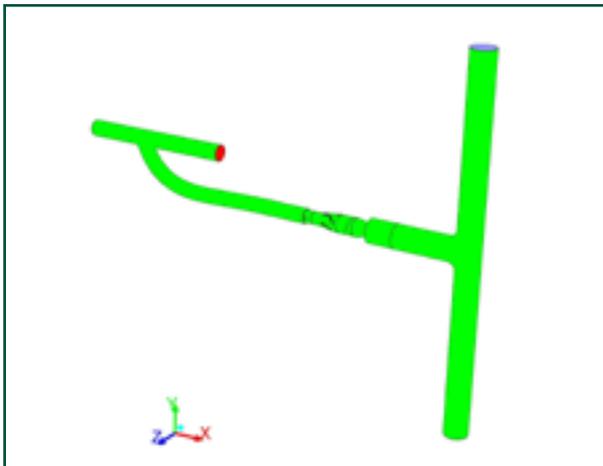


Figura 7 - Modello computazionale di una connessione di tipo Fontan con dispositivo di assistenza inserito fra le vene cave (IVC-SVC) e le arterie polmonari (PA)

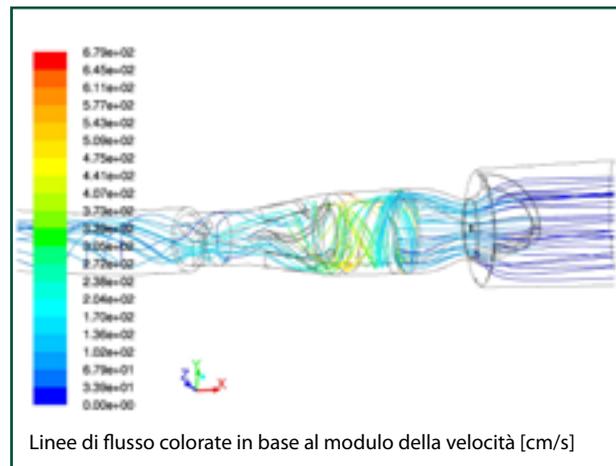


Figura 8 - Rappresentazione mediante linee di flusso del campo di velocità associato al dispositivo di assistenza inserito nel circuito della Figura 7

scompenso cardiaco terminale. L'utilizzo di un cuore artificiale totalmente impiantabile presenta una serie di applicazioni potenziali: ipertensione polmonare, disfunzione ventricolare terminale post-chirurgica, infarto e per i bambini piccoli, nati con cuore univentricolare e Fontan in fallimento, costituisce probabilmente la migliore soluzione in vista del trapianto cardiaco. ■

Riferimenti bibliografici

1. Giannico S, Hammad F, Amodeo A, *et al.* Clinical outcome of 193 extracardiac Fontan patients: the first 15 years. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):2065-73.
2. Amodeo A, Grigioni M, Oppido G, *et al.* The beneficial vortex and best spatial arrangement in total extracardiac cavopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(3):471-8.
3. Grigioni M, Amodeo A, Daniele C, *et al.* Particle image velocimetry analysis of the flow field in the total cavopulmonary connection. *Artificial Organs* 2000; 24(12):946-52.
4. McElhinney DB, Marx GR, Marshall AC, *et al.* Cavopulmonary pathway modification in patients with heterotaxy and newly diagnosed or persistent pulmonary arteriovenous malformations after a modified Fontan operation. *JTCS* 2011;141 (6):1362-70.
5. Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, *et al.* Pulmonary arteriovenous malformations in children after the Kawashima operation. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1592-6.
6. Amodeo A, Grigioni M, Filippelli S, *et al.* Improved management of systemic venous anomalies in a single ventricle: New rationale. *JTCS* 2009;138(5):1154-9.
7. www.parentproject.org/italia/ultime-notizie/cuore-artificiale-per-un-ragazzo-dmd.html