

Fontan Ameliyatlarından Sonra Görülen Protein Kaybettirici Enteropatide Steroid Tedavisi

Doç. Dr. Ayşe SARIOĞLU, Uz. Dr. İ. Levent SALTİK, Uz. Dr. Gül SAĞIN-SAYLAM,
Dr. Tamer TURAN, Uz. Dr. Gülhis BATMAZ
İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Çocuk Kardiyoloji Bölümü İstanbul

ÖZET

Bu yazıda Fontan ameliyatından sonra protein kaybettirici enteropati (PKE) gelişen, digital, diüretik tedavisine ve albümin infüzyonlarına cevap vermeyen, kortikosteroid (KS) tedavisi ile iyileşme sağlanan 2 hasta takdim edildi.

Fontan ameliyatından ortalama 1.5 yıl sonra hastaların birinde plevral ve perikardiyal effüzyonlar ve asit; diğlerinde asit ve periferik ödem tablosu ile PKE gelişti. Her iki hastanın serum albümin düzeyleri 2.1 gr/dl'nin altındaydı. Yapılan kalp kateterizasyonunda her iki hastada da sağ atriyumda (RA) genişleme ve kontrast maddenin RA'dan boşalmasında güçlük tesbit edildi. Birinci hastanın RA ve pulmoner arter (PA) basınçları yüksekti (ortalama 21 mmHg) ve sol ventrikül kasılmalarında bozukluk görüldü. İkinci hastanın RA ve PA basınçları normal bulundu (ortalama 14 mmHg). Her iki hastaya da 2 mgr/kg prednisolon'a eşdeğer dozda metil prednisolon IV başlandı. Bir ay süreyle tam dozda ve IV tedavi alan hastaların KS dozu azaltılarak 10 mgr/gün oral idameye geçildi. Albümin düzeyleri 1 ay içinde normale dönen, belirgin klinik düzelmeye gözlenen hastaların ortalama 10 aylık izlemeleri süresinde albümin düzeylerinde düşme saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Fontan ameliyatı, protein kaybettirici enteropati, steroid tedavisi

Protein kaybettirici enteropati Fontan ameliyatından sonra görülebilen nadir fakat mortalitesi yüksek bir komplikasyondur (1-4). Ameliyattan 6-100 ay (ortalama 4 yıl) sonra hastalarda sık defekasyon, ödem, asit, plevral veya perikardiyal effüzyonla ortaya çıkar (5). Kan tetkiklerinde ise hipoproteini, hipoalbuminemi, sıklıkla hipokalsemi, lenfopeni ve serum immünglobülin (Ig) düzeylerinde düşüklük tesbit edilir. Digital, diüretik, diyet, albümin ve globülin infüzyonları tedavide kullanılmakla birlikte genellikle etkili olmazlar (4,5).

Biz bu yazıda, Fontan ameliyatından sonra protein kaybettirici enteropati gelişen ve steroid tedavisi ile iyi sonuçlar elde ettiğimiz iki hastamızı takdim etmek istedik.

Alındığı tarih: 13 Mart, revizyon 3 haziran 1996
Yazışma adresi: Dr. Ayşe Sarioğlu
İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü çocuk
Kardiyoloji Bölümü 34404Haseki / İstanbul
Telefon: (0212) 5899668 Telefaks: (0212) 5294262

OLGULARIN BİLDİRİSİ

OLGU 1: 10 yaşında kız hasta, ilk kez 4 yaşında iken kliniğimize başvurdu. Yapılan muayene ve tetkikleri sonucunda "dekstrokardi, atriyal situs solitus, atriyoventriküler diskordans, çift çıkışlı sağ ventrikül, önemli pulmoner stenoz, geniş ventriküler septal defekt ve morfolojik sol ventrikül hipoplazisi" tesbit edildi. Kardiyak kateterizasyonda pulmoner artere girilememesine rağmen anjiyografik olarak pulmoner stenozun ağır olduğunun belirlenmesiyle hastaya 5 yaşında iken modifiye Fontan ameliyatı yapıldı. Erken postoperatif dönemi stabil seyreden hastanın ameliyattan 17 ay sonra tekrarlayan plevral ve perikardiyal effüzyonları olmaya başladı. Digital ve diüretik (furosemide ve spironolactone) tedavisine cevap vermeyen ve her seferinde drenajı gerektiren bu effüzyonlara ilaveten periferik ödem ve asit oluşmaya başladı. Hipoproteimi (4.2 gr/dl), hipoalbuminemi (2.1 gr/dl); IgG düşüklüğü (924 mgr/dl) ile hastada protein kaybettirici enteropati geliştiği görüldü. Barsak biyopsisinde intestinal lenfanjiyektazi ile birlikte gaita immünelektroforezinde immünglobülin kaybı olduğu tesbit edildi. Yapılan kalp kateterizasyonu ve anjiyografi incelemesinde sağ atriyumun genişlemiş ve pulmoner arter dalları arasında herhangi bir darlık olmamakla birlikte sağ atriyum ve pulmoner arter ortalama basıncı 21 mmHg ile yüksek bulundu. Atriyoventriküler kapak yetersizliği olmamakla birlikte ventrikül kontraksiyonlarında bir miktar azalma olduğu dikkati çekti.

Digital, diüretik, son zamanlarda haftada 3 güne çıkan albümin infüzyonlarına rağmen hastada hiçbir iyilik sağlanmaması ve kliniğinin giderek kötüleşmesi üzerine cerrahi tedavi (sağ atriyumun küçültülerek fenestrasyon yapılması veya total kava-pulmoner bağlantı) düşünüldü ise de ventrikül fonksiyonlarının kısmen bozuk oluşu ve pulmoner arter basıncının yüksek bulunması gibi risk faktörleri nedeniyle cerrahi tedaviden önce ülkemizde ilk kez uygulanacak olan, dünyada da birkaç vakada denenmiş (6,7) olan steroid tedavisi uygulanmasına karar verildi. Günlük 2 mgr/kg prednisolon'a eşdeğer metil prednisolon 3 dozda IV başlandı. Bir ay süreyle tam dozda IV verildi. Birinci aydan sonra orale geçilerek bir ay süreyle azaltılarak 10 mgr/gün dozuna düşüldü. Hastamız 1 yıldır bu dozda steroid almaya devam ediyor. Tedavi başladıktan sonra ilk 1 ay içinde sadece 2 kez albümine ihtiyaç gösteren hastanın ilk 1 aydan sonra albümin ihtiyacı olmadı. Plevral ve perikardiyal effüzyonları asiti ve ödemi kaybolan hasta 1 yıldır asemptomatik olup son albümini 4 gr/dl, total proteini ise 7 gr/dl dir.

OLGU 2: 11 yaşında erkek hasta ilk kez 2 yaşındayken kliniğimize başvuran hastada yapılan muayene ve tetkikleri sonucunda "triküspit atrezisi ventriküloarteriyel diskordans, önemli pulmoner stenoz" tesbit edildi. 4 yaşındayken

modifiye Blalock-Taussig şant, 7 yaşındayken şant kapatılıp modifiye Fontan ameliyatı yapıldı. Erken postoperatif dönemi sorunsuz geçen hastada ameliyattan 1.5 yıl sonra protein kaybettirici enteropati gelişti. Asit ve periferik ödem tablosu hakim olan hastada plevral ve perikardiyal effüzyon olmadı. Sık defekasyon, hipoproteimi (4.2 gr/dl), hipoalbuminemi (1.6 gr/dl), semptomatik hipokalsemi (8.6 gr/dl), IgG (219 mgr/dl) ve IgA (53 mgr/dl) düşüklüğü ile protein kaybettirici enteropatinin tüm bulgularını gösteriyordu. Barsak biyopsisinde intestinal lenfanjiyektazi tesbit edilmemesine karşılık gaita immün elektroforezinde barsağa kayıp olduğu gösterildi. Yapılan kalp kateterizasyonu ve anjiyografisinde pulmoner arter-sağ atriyum bağlantısında, pulmoner arter ve dallarında darlık tesbit edildi. Sağ atriyum ve pulmoner arter ortalama basıncı 14 mmHg' idi. Anjiyografik incelemede sağ atriyumun genişlemiş olduğu, kontrast maddenin sağ atriyum içinde dolandığı ve sağ atriyumdan temizlenişinde güçlük olduğu görüldü. Atriyovenriküler kapak yetersizliği ve ventrikül fonksiyonlarında bozukluk tesbit edilmedi. Digital, diüretik (furosemide ve spironolactone) tedavisine, son zamanlarda haftada 3-4'e çıkan albümin infüzyonlarına, oral ve intravenöz kalsiyum ve (γ)-globülin infüzyonlarına hiç bir cevap alınmaması üzerine hastaya cerrahi müdahale (fenestrasyon ve sağ atriyumun küçültülmesi veya total kava-pulmoner bağlandı) düşünüldü. Ancak cerrahi tedaviden önce steroid tedavisine verilmesine karar verildi. Günlük 2 mgr/kg prednisolon'a eşdeğer metil prednisolon 3 dozda IV başlandı. Bir ay süreyle tam dozda IV verildi. Birinci ayın sonunda orale geçirelerek bir ay içinde azaltılarak 10 mgr/gün dozuna düşüldü. Hasta 8 aydır bu dozda almaya devam ediyor. Tedavinin ilk bir ayında aralıklar giderek azalmakla birlikte albümin ve (γ)-globülin infüzyonlarına ve kalsiyum tedavisine devam edildi. Bir ayın sonunda albümine ihtiyacı olmadığı ve serum albümin (3.9 gr/dl), IgG (1580 mgr/dl), IgA (63 mgr/dl) ve kalsiyum (9.1 gr/dl) düzeyleri normale döndü. İlk dikkati çeken klinik iyileşme defekasyon sayısında azalma oldu. Steroid tedavisi ile dramatik bir iyileşme sağlanan bu hastanın tedavisi halen 9. ayında olup asemptomatiktir. Son alınan serum albümin 4.3 gr/dl, total proteini 7 gr/dl dir.

TARTIŞMA

Protein kaybettirici enteropati Fontan ameliyatından sonra gelişebilen seyrek fakat ciddi bir komplikasyondur (1-5). Protein kaybettirici enteropati sistemik venöz basıncı yükselten konstrüktif perikardit (8), konjestif kalp yetersizliği (9), Mustard (10) ameliyatından sonra da görülebilir. Fontan ameliyatından sonra görülme sıklığı %10 olarak bildirilmektedir (5). Bizim yaşıyan 38 Fontan operasyonlu hastalarımızın 2'sinde (%5.2) tesbit ettik.

Protein kaybettirici enteropate, sistemik venöz basıncın yükseltilmesine bağlı duktus torasikus basıncının artması ile drenajın bozulmasına bağlı oluşan lenfatik hipertansiyon sonucu sıklıkla intestinal lenfanjiyektazi gelişerek barsak lümenine albümin, glo-

bülin, lenfosit kaybı olmaktadır. Protein kaybettirici enteropati bazen sistemik venöz hipertansiyon oluşmadan da gelişebilmektedir.

Fontan ameliyatından sonra gelişen protein kaybettirici enteropatinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Protein kaybettirici enteropati, sağ atriyum basıncının yüksekliğine neden olan pulmoner arter-sağ atriyum bağlantısındaki darlık, periferik pulmoner stenoz ve atriyovenriküler kapak yetersizliği olan hastalarda görülmekle birlikte hemodinamisi tamamen normal Fontan'lı hastalarda da görülmektedir (11). Esasen Fontan'lı hastalarda hemodinami her ne kadar normal olsa da atriyum basıncı normallere göre bir miktar yüksektir. Bu yükseklik, hastaların büyük çoğunluğunda aşikar klinik tablo çıkarmamakla birlikte bu hastaların protein kaybettirici enteropatiye meyilli olabileceğini düşündürmektedir. Hess ve arkadaşları (2) yaptıkları bir çalışmada sağ atriyum ortalama basıncından çok, sağ atriyum diyastolik basıncının yüksekliğinin protein kaybettirici enteropati oluşumunda etkili olduğunu göstermişlerdir. Sağ atriyum diyastolik basıncı yüksek olduğu zaman superiyor vena kava'dan sağ atriyuma kan akımında bozulma nedeniyle superiyor vena kava ve ductus torasikus konjesyonuna bağlı lenfatik drenaj bozulmaktadır.

Hemodinamisi normal olan Fontan'lı hastalarda görülen protein kaybettirici enteropatinin patogenezinde barsaktaki inflamatuvar ve otoimmün proses veya intestinal mukozanın devamlılığını sağlayan endojen bir faktörün sentezinin bozulması etken olabilir. İntestinal lamina propria'daki immün globülin ve kompleman depozitlerinin aynı zamanda yüksek venöz basıncı karşı karaciğerin sentez fonksiyonları hakkında bilgi edinilebilecek çalışmalar Fontan'lı hastalarda protein kaybettirici enteropati patogenezi ni izah edebilir.

Protein kaybettirici enteropati Fontan ameliyatından sonra 6-100 ay (ortalama 4 yıl) sonra ortaya çıkmaktadır (5). Ameliyattan sonra ilk 4 ay içinde görülmesi son derece nadirdir (12). Diğer bir çalışmaya göre hastaların 1/4'ü ortalama 52 ay içinde kaybedilmektedir (5). Bizim hastalarımızda ameliyattan yaklaşık 1.5 yıl sonra görülmüştür. Her iki hastamızda da klinik tablo giderek kötüleşmiş, efor kapasiteleri NYHA klass III seviyesine inmiştir. Hastalarımızın sağ atriyum ve pulmoner arter basıncı yüksek ve ventrikül fonksiyonlarında kısmi bir bozukluk tesbit

edilirken diğer hastamız hemodinamik açıdan tamamen normal bulunmuştur.

Protein kaybettirici enteropatili hastaların tedavisinde esas, hemodinamik bir bozukluk varsa bu bozukluğun giderilmesidir. Hemodinamik bozukluğu olmayan hastalarda ise digital, diüretik, yağdan fakir orta zincirli trigliseritleri içeren diyet, albümin ve globülin infüzyonları uygulanan standart tedavilerdir. Genellikle bu tedavilere cevap alınmadığından hastalarda fenestrasyon, Fontan'ın "take-down"u, kalpy transplantasyonu gibi cerrahi tedaviler önerilmektedir (5,11,13,14). Literatürde yayınlanan az sayıdaki çalışmalarda Fontan'dan sonra görülen protein kaybettirici enteropatili hastalarda steroid tedavisinden iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (6,7). Bizde standart tedavi ile iyi sonuçlar alamadığımız, durumları giderek kötüye giden hastalarımızda cerrahi tedaviden önce steroid tedavisinin sonuçlarını görmek istedik. Literatürdeki çalışmalarda steroid tedavisi her ne kadar hemodinamik bozukluğu olmayan hastalara uygulanmışsa da biz ventrikül fonksiyonlarının bozukluğuna bağlı pulmoner arter ve sağ atriyum basıncı yüksek olan hastamızda da uyguladık ve iyi netice aldık. Biz hastalarımızda barsak absorpsiyonunun bozuk olacağını düşündüğümüzden tedavimizi IV yolla vermeyi tercih ettik. Bir ay süreyle IV verdikten sonra orale geçiş 1 ay içinde azaltarak 10 mgr/gün dozuna düşüktük. Her iki hastamızda da gayet iyi neticeler aldık. Yaklaşık 1 ay sonra serum albümin, total protein ve immünglobülin düzeyleri normale döndü. Hastalarımız takiplerinde (birinde 9 aylık, diğerinde 1 yıllık) asemptomatik olup serum protein ve albümin düzeylerinde düşme olmadı. Literatürde steroid verilen hastalarda steroidin azaltılması veya kesilmesi sırasında nöksler görüldüğü için biz steroid tedavisine düşük dozda devam etmek düşüncesindeyiz.

Hemodinamik bozukluğu olan hastamızda da steroid tedavisiyle iyi sonuçlar alınması Fontan ameliyatından sonra görülen protein kaybettirici enteropatinin sağ atriyum basıncının yüksekliğinden başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Steroidin etkisi kapiller ve lenfatik membranlarda stabilizasyon sağlayarak veya lenfatik volümü azaltarak olabileceği gibi antienflamatuvar etkiyle de olabilir.

Fontan ameliyatı sonrası gelişen protein kaybettirici enteropatili iki hastamızda steroid tedavisi ile elde ettiğimiz dramatik uzun süreli cevap, steroid tedavi-

sinin prognozu çok kötü olan bu hasta grubunda cerrahi tedaviden önce uygulanması gerekli bir tedavi olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Crupi G, Locatelli G, Tirabosclu R, Villani M, DeTommasi M, Parenzan L. Protein-losing enteropathy after Fontan operation for tricuspid atresia (imperforate tricuspid valve). Thoracic Cardiovasc Surg 1980; 28: 359-363
2. Hess J, Kruizinga K, Bijleveld CMA, Hardjowijono R, Eygelaar A. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88: 606-609
3. Mulberg AE, Piccoli DA, Murphy J, Norwood W. Severe enteric protein loss causes hypoproteinemia and hypogammaglobulinemia following the modified Fontan procedure (abstract) Circulation 1989; 80 (suppl II):II-489
4. Hill DJ, Feldt RH, Porter CJ, Puga FJ, Danielson GK, Perrault J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: a preliminary report (abstract). Circulation 1989; 80 (suppl II):II-490
5. Kirklin JW, Barratt-Bayes BG, Tricuspid atresia and the Fontan circulation. Cardiac Surgery. Churchill Livingstone, 1993 p. 1055.
6. Rothman A, Snyder J. Protein-losing enteropathy following Fontan operation resolution with prednisone therapy. Am Heart J 1991; 121: 618-619
7. Rychick J, Piccoli DA, Barber G. Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after Fontan procedure. Am J Cardiol 1991; 68: 818-821
8. Wilkinson P, Pinto B, Senioor JR. Reversible protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia secondary to chronic constrictive pericarditis. N Engl J Med 1965; 273: 1178
9. Davidson JD, Waldmann TA, Goodman DS, Gordon RS. Protein-losing enteropathy in congestive heart failure. Lancet 1961; 1: 988-902
10. Moodie DS, Feldt RH, Wallace RB. Transient protein-losing enteropathy secondary to elevated caval pressures and caval obstruction after Mustard procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 72: 379-382
11. Gewilling M: Fontan circulation. Late functional results. Seminars in Thorac and Cardiovasc Surg 1994; 6: 56-62
12. Davis CA, Driscoll DJ, Perrault J, et al. Enteric protein loss after the Fontan operation. Mayo Clin Proc 1994; 69: 112-114
13. Mertens L, Dumoulin M, Gewilling M. Effect of percutaneous fenestration of the atrial septum on protein-losing enteropathy after Fontan operation. Br Heart J 1994; 72: 591-592
14. Jacobs ML, Rychik J, Bryum CJ, Norwood WI: Protein-losing enteropathy after Fontan operation: resolution after baffle fenestration. Ann Thorac Surg 1996; 61: 206-208