

El trasplante cardíaco luego del fracaso del *bypass* de ventrículo derecho (operación de Fontan)*

Heart transplantation after failure of the right ventricle bypass (Fontan operation)*

P. J. DEL NIDO, F. JAY FRICKER, J. A. ARMITAGE, M. MICHAELS, S. MILLER

División de Cirugía Cardiorrástica, Cardiología Pediátrica y Enfermedades Infecciosas, Hospital de Niños de Pittsburgh, y de la Universidad de Pittsburgh, USA

Trabajo recibido para su publicación: 10/95 Aceptado: 12/95

Dirección para separatas: Pedro J. del Nido, MD. Departamento de Cirugía Cardíaca, Hospital de Niños, 300 Longwood Ave, Boston, MA 02115, USA

La incidencia de fracaso tardío luego del *bypass* total del corazón derecho (operación de Fontan) parece que se incrementa más allá de los seis años del procedimiento. En el Hospital de Niños de Pittsburgh, seis pacientes requirieron trasplante como tratamiento de su falla cardíaca terminal, tardíamente luego de la operación de Fontan. La complicación más común fue la sepsis por gérmenes oportunistas, y en dos pacientes se debió recurrir a terapia citolítica debido al rechazo crónico. Un paciente murió precozmente luego del trasplante por una septicemia a *cryptococos*. No obstante ello, los resultados a largo plazo fueron buenos, con normalización de la disfunción renal y hepática y mejoría significativa del nivel de actividad. *REV ARGENT CARDIOL* 1997; 65 (2): 207-212.

Palabras clave Trasplante cardíaco - Ventrículo derecho - Operación de Fontan

Late failure after a total right heart bypass (Fontan procedure) appears to increase in incidence beyond six years postoperatively. At the Children's Hospital of Pittsburgh, six children have required heart transplantation for treatment of end-stage failure late after a Fontan procedure. Sepsis from opportunistic organisms was the most common complication and chronic rejection requiring cytolytic therapy was required in two. One patient died early after transplant from cryptococcal septicemia. Overall long term results however, have been with normalization of renal and hepatic dysfunction and significantly improved level of activity. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (2): 207-212.

Key words Heart transplantation - Right ventricle - Fontan operation

Desde 1970 se han utilizado diversas técnicas para derivar directamente el flujo venoso sistémico a las arterias pulmonares, en el tratamiento de los niños con ventrículo funcional único. A pesar de que la técnica quirúrgica ha evolucionado sustancialmente desde los informes iniciales, el concepto de sepa-

Surgical techniques to divert systemic venous blood directly to the pulmonary arteries have been employed to treat children with single ventricle physiology since the 1970's. Although the surgical techniques have evolved substantially since the early reports, the concept of separating the systemic from pulmonary venous blood remains the goal in management of these children. The advantages of this approach include improved systemic oxygenation and preservation of ventricular function by a decrease in volume load. Long-term follow up of patients who have

*Este trabajo fue presentado en el Simposio Internacional "Bypass del Ventrículo Derecho"

rar el flujo venoso sistémico de la sangre venosa pulmonar persiste como objetivo en el manejo de estos niños. Las ventajas de este enfoque incluyen una mejoría en la oxigenación sistémica y la preservación de la función ventricular mediante una disminución de la carga de volumen. El seguimiento a largo plazo de pacientes tratados mediante conexiones atrio o cavopulmonares mostró un subgrupo de ellos que desarrollaron disfunción cardíaca e hipertensión venosa sistémica. (1, 2) Fontan y colaboradores, en un informe más ominoso, publicaron su experiencia luego de la "perfecta" operación de Fontan, en la que se detectó un aumento en el riesgo de muerte a partir de los seis años de la cirugía. En este grupo de pacientes, la falla cardíaca fue la causa más común de muerte tardía. (4, 5)

El objetivo de este trabajo es resumir nuestra experiencia con el trasplante de corazón ortotópico en el tratamiento de los niños que presentan falla cardíaca severa tardía posterior al procedimiento tipo Fontan de conexión atrio o cavopulmonar.

METODO Y RESULTADOS

Desde febrero de 1982 hasta septiembre de 1994 en el Hospital de Niños de Pittsburgh se realizaron 89 trasplantes cardíacos en niños con falla cardíaca en etapa terminal. Cuarenta y tres de estos pacientes (48%) tenían defectos cardíacos congénitos como causa de su enfermedad. En todos, excepto los neonatos, se habían realizado operaciones previas en el intento de corregir o paliar el defecto cardíaco. Desde mayo de 1990, en 6 pacientes que habían sido sometidos a conexiones atrio o cavopulmonares como tratamiento para el ventrículo funcionalmente único se realizó el trasplante cardíaco ortotópico. Su edad al momento del implante osciló entre 6 y 20 años (media de 13 años), y el tiempo transcurrido desde el procedimiento de Fontan hasta el trasplante osciló entre 1 y 14 años (Tabla 1). Los defectos car-

had an atrio or cavo-pulmonary connection reveal a subset of patients who develop cardiac dysfunction and systemic venous hypertension. (1, 2) In a more ominous report, Fontan et al reported their experiences with children after the "perfect" Fontan operation where increased risk of death was detected starting at about six years after surgery. (3) The most common cause of late death in this group of patients is from cardiac failure. (4, 5)

The purpose of this report is to summarize our experience with orthotopic heart transplantation in the treatment of children who presented late and severe cardiac failure following a Fontan type of atrio or cavo-pulmonary connection.

METHOD AND RESULTS

From February of 1982 through September of 1994, 89 children had heart transplantation for end-stage cardiac failure at the Children's Hospital of Pittsburgh. Forty three of these patients (48%) had a congenital heart defect as the underlying cause of their heart disease. All except for neonates had previous operative procedures in attempt to correct or palliate the cardiac defect. Since May of 1990, 6 patients who had received an atrio or cavo-pulmonary connection as treatment for single ventricle physiology underwent orthotopic heart transplantation. Their age at the time of transplant ranged from 4 to 20 years (mean of 13 years), and the time between the Fontan procedure till transplant ranged from 1 to 14 years (Table 1). The anatomic congenital heart defects were tricuspid atresia in two, double inlet left ventricle in three, and d-transposition of the great arteries with severe left ventricular outflow obstruction in one. One of the tricuspid atresia patients (Case 1) had a Björk modification of the Fontan operation with an atrio-right-ventricular anastomosis with minimal obstruction (2 mmHg) at the atrio-ventricular connection. Both of the patients with double inlet left ventricle had received a pulmonary artery band early in life to limit pulmonary blood flow and one developed severe subaortic obstruction requiring resection. Two children had previous pacemaker insertion for acquired complete heart block

Tabla 1

Paciente	Edad al trasplante (años)	Edad a la operación de Fontán (años)	Diagnóstico anatómico	Evolución
1.	17	8	Atresia tricuspídea	Fallecido (sepsis)
2.	4	3	DIVI	Vivo (4 años)
3.	11	5	Atresia tricuspídea	Vivo (3 años)
4.	15	6	DIVI	Vivo (1 año)
5.	20	6	TGA, OTSVI	Vivo (6 meses)
6.	12	8	DIVI	Vivo (1 año)

DIVI: doble tracto de entrada del ventrículo izquierdo. TGA: transposición de las grandes arterias. OTSVI: obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Table 1

Patient	Age at transplant (years)	Age at Fontan (years)	Anatomic diagnosis	Outcome
1.	17	8	Tricuspid atresia	Died (sepsis)
2.	4	3	DILV	Alive (4 years)
3.	11	5	Tricuspid atresia	Alive (3 years)
4.	15	6	DILV	Alive (1 year)
5.	20	6	TGA, LVOTO	Alive (6 months)
6.	12	8	DILV	Alive (1 year)

DILV: double-inlet left ventricle. TGA: transposition of the great arteries. LVOTO: left ventricular outflow obstruction.

Tabla 2
Presentación clínica al momento del trasplante

Paciente	PAP (mmHg)	PFDVI (mmHg)	Ascitis	Derrame pleural	Índice cardio- torácico (%)
1.	19	9	+	+	69
2.	23	-	-	-	71
3.	13	9	+	+	68
4.	23-30	17	+	+	70
5.	19	8	+	-	75
6.	12	16	-	-	58

PAP: presión en la arteria pulmonar. PFDVI: presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo. *: medido por radiografía en el preoperatorio.

díacos congénitos fueron atresia tricuspídea en dos, doble tracto de entrada del ventrículo izquierdo en tres, y una d-transposición de los grandes vasos con severa obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo. Uno de los pacientes con atresia tricuspídea (Caso 1) tenía efectuada la modificación de Björk en la anastomosis atrio-ventrículo derecho con mínima obstrucción (2 mmHg) en la conexión atrio-ventricular. A dos de los pacientes con doble tracto de entrada ventricular se les había efectuado un cerclaje de la arteria pulmonar precozmente, para limitar el flujo sanguíneo pulmonar, y uno de ellos desarrolló una obstrucción aórtica severa que requirió su resección. Dos niños con bloqueo cardíaco completo adquirido tenían marcapasos implantado previamente y otros dos estaban tratados con digoxina y procainamida por arritmias auriculares, aleteo y fibrilación.

Todos los pacientes fueron sometidos a cateterismo cardíaco como parte de la evaluación previa al trasplante. Todos tenían la presión en la aurícula derecha o la cava elevada, en dos casos moderada (Casos 4 y 6) y en el resto severa (Tabla 2). El gradiente de presión entre la cava y las arterias pulmonares era mínimo o no existía y la función sistólica ventricular estaba conservada, con moderada elevación de la presión de fin de diástole en cuatro de los seis pacientes. Todos los pacientes estaban medicados con varias drogas incluyendo digoxina, dos diuréticos, captopril y cinco de los seis estaban anticoagulados en forma crónica con cumadina. Todos ellos habían tenido múltiples internaciones para tratar arritmias o retención de líquidos.

Al momento del ingreso para el trasplante cardíaco, cuatro de ellos tenían ascitis moderada a severa, y tres, derrame pleural significativo (Figura 1). Estos tres últimos tenían desaturación sistémica leve (entre 88% y 92%) respirando aire ambiental, que respondió a la oxigenoterapia.

En todos los casos el trasplante se realizó a través de una esternotomía mediana, y en uno de ellos fue necesaria la canulación y soporte con *bypass* cardio-

Table 2
Clinical presentation at transplant

Patient	PAP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	Ascites	Pleural effusions	Cardio-thoracic ratio (%)
1.	19	9	+	+	69
2.	23	-	-	-	71
3.	13	9	+	+	68
4.	23-30	17	+	+	70
5.	19	8	+	-	75
6.	12	16	-	-	58

PAP: Pulmonary artery pressure. LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure. *: measured on pre-operative A-P chest X-ray.

and two others had atrial dysrhythmias with flutter or fibrillation treated with digoxin and procainamide.

Cardiac catheterization was performed in all patients as part of their evaluation for heart transplantation. All six had elevated right atrial or caval pressures, moderate in two (Cases 4 and 6) and severe in the rest (Table 2). There was minimal to no pressure gradient between the cavae and pulmonary arteries and in four of the six patients, systolic ventricular function was well preserved with only moderate elevation of the end-diastolic pressure. All patients were on multiple medications including digoxin, two diuretics, captopril, and five of the six were on chronic anticoagulation with coumadin. All had multiple admissions to the hospital to manage arrhythmias or fluid retention.

At the time of presentation for heart transplantation four children had moderate to severe ascites, and three had significant pleural effusions (Figure 1). All three pa-

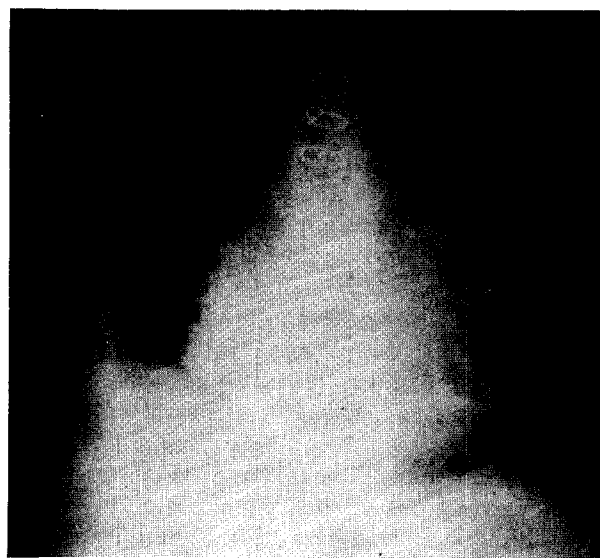


Fig. 1. Radiografía de tórax preoperatoria de un paciente con fracaso tardío del procedimiento de Fontan (S.C.).
Fig. 1. Pre-operative chest X-ray of patient with late failure of Fontan procedure (S.C.).

pulmonar previo a la misma, debido a adherencias de la aurícula derecha al esternón. En los tres pacientes en los cuales se había utilizado la canulación de la vena innominada para obtener el flujo de la vena cava superior durante la conexión de Glenn, se realizó el *bypass* cardiopulmonar canulando ambas cavas. Esto se realizó para facilitar el desmantelamiento de la conexión de Glenn y la anastomosis terminoterminal de la cava. En todos los pacientes fue necesario realizar la reconstrucción de las arterias pulmonares, y en cinco de los seis esto se logró obteniendo las ramas de las arterias pulmonares del dador por arriba de la bifurcación del lóbulo superior. En el sexto, las ramas de las arterias pulmonares del dador no estaban disponibles, por haber sido utilizado el pulmón en otro receptor. En este caso las arterias pulmonares centrales se reconstruyeron con un injerto autólogo de pericardio, y se conectaron a la arteria pulmonar principal del dador. Se resecó el exceso de pericardio en el mediastino de los receptores, y se dejó una ventana pleuropericárdica en todos los pacientes. Los derrames pleurales se drenaron en el momento del trasplante; no obstante, el líquido ascítico sólo se drenó parcialmente en los dos pacientes con ascitis a tensión. Esto se realizó para mejorar la función respiratoria.

Los seis pacientes tuvieron una buena función del injerto durante el posoperatorio inmediato, requirieron mínimo soporte inotrópico, y eliminaron mayormente su ascitis con la terapia diurética. En tres pacientes se observó una disfunción hepática transitoria, con elevación de la bilirrubina, de las transaminasas séricas y del tiempo de protrombina. Los seis pacientes fueron extubados dentro de la semana de efectuado el trasplante. En tres de ellos hubo bacteriemias precoces a Gram negativos, que se resolvieron con la terapia antibiótica intravenosa. Un paciente (Caso 1) sufrió una sepsis a gérmenes oportunistas, neumonitis, enteritis y hepatitis por citomegalovirus, toxoplasmosis cardíaca y una septicemia a *Cryptococcus* que lo llevó a la muerte.

Nuestra práctica corriente es tratar a este subgrupo de receptores con: 1) profilaxis antibiótica para cubrir enterobacterias Gram positivas y Gram negativas, 2) nistatina oral para la *Candida* y 3) cultivos cuantitativos de materia fecal frecuentes en el período posimplante, tratando cada desarrollo bacteriano individual $> 10^9$, con antibióticos específicos.

La inmunosupresión se mantuvo con Prograf (FK-506) y prednisona. En dos pacientes con rechazo persistente se agregó azatioprina. Se observaron episodios de rechazo agudo en todos los pacientes, que requirieron terapia intravenosa con metilprednisolona, 10-20 mg/kg/día (3 días) y un incremento en el nivel de inmunosupresión. El rechazo persis-

tients with pleural effusions had mild systemic desaturation (range 88% to 92%) on room air which responded to supplemental oxygen therapy.

Orthotopic heart transplantation was performed through a medial sternotomy in all patients with one child requiring cannulation and support on cardiopulmonary bypass (CBP) prior to sternotomy due to adherence of the right atrium to the sternum. Bicaval CPB was used in all with innominate vein cannulation for SVC flow used in the three patients with Glenn connection. This was done to facilitate takedown of the Glenn and the caval end-to-end anastomosis. Reconstruction of the pulmonary arteries was needed in all patients and was achieved by obtaining the branch pulmonary arteries (PA) up to the upper lobe bifurcation from the donor organs in five of the six. In the sixth child, the branch PA's were not available since the donor lungs had been harvested for other organ recipient. In this child central PA's were reconstructed with autologous pericardium and connected to the donor's main PA. Excess pericardium in the recipient's mediastinum was excised and a pericardial window into the pleural spaces were left in all patients. Pleural effusions were drained at the time of transplantation, however, the ascites fluid was partially drained only in the two patients with tense ascites. This was done in an effort to improve respiratory function.

All six patients have had good graft function in the immediate post-operative period, requiring minimal inotropic support, and were able to eliminate much of their ascites with diuretic therapy. Hepatic dysfunction with a transient rise in serum bilirubin, transaminases, and prothrombin time was seen in three patients. All six were able to be extubated within one week after transplantation. Early complications included Gram negative bacteremia in three patients which resolved with intravenous antibiotic therapy. In one patient (S.V.) systemic sepsis occurred with opportunistic organisms, cytomegalovirus pneumonitis, enteritis and hepatitis, cardiac toxoplasmosis, and eventually disseminated cryptococcal septicemia developed leading to death.

*Our current practice is to treat this subgroup of transplant recipients with: 1) prophylactic antibiotics to cover both Gram positive and Gram negative enteric bacteria, 2) oral nystatin for *Candida* and 3) frequent quantitative stool cultures closely in the post-transplant period, treating any individual bacterial growth of $> 10^9$ with specific antibiotics.*

Immunosuppression was maintained with Prograf (FK-506) and prednisone. Azathioprine was added in two patients with persistent rejection. Acute rejection episodes were seen in all six patients and required intravenous methylprednisolone therapy, 10-20 mg/kg/day (3 days) and an increase in the level of maintenance immunosuppression. In two, chronic rejection has persisted, requiring cytolytic therapy with anti-thymocyte globulin (ATGAM - UpJohn) and total lymphoid irradiation (TLI)

tió en dos pacientes, requiriendo la utilización de terapia citolítica con globulina antitimocítica (ATGAM-UpJohn) e irradiación linfoidea total en uno de ellos. Estos dos pacientes tenían anticuerpos preformados elevados circulando (Caso 4, 86%-46%, y Caso 3, 7%).

A pesar de la extensa reconstrucción de las arterias pulmonares y de las venas sistémicas requeridas para realizar el trasplante, en un niño se observaron defectos anatómicos residuales. En un niño con anastomosis previa a lo Glenn, se vio obstrucción de la vena cava superior que requirió dilatación con balón en el posoperatorio alejado.

DISCUSION

Los pacientes que requieren un trasplante cardíaco, por falla cardíaca alejada luego de un procedimiento de Fontan, representan un grupo particularmente difícil. La elevación crónica de la presión en la aurícula derecha y en la cava lleva frecuentemente a la congestión hepática con ascitis y derrame pleural. Es común la presencia de disfunción hepática y renal, y malnutrición severa, particularmente en los pacientes con enteropatía perdedora de proteínas, que contribuyen al riesgo de complicaciones perioperatorias. La fuente más común de complicaciones, en nuestra experiencia, fue la sepsis por bacterias entéricas, hongos oportunistas e infecciones virales. Nosotros observamos que con una profilaxis antibiótica adecuada, cubriendo bacterias Gram positivas y Gram negativas, citomegalovirus y candidas, se puede minimizar el riesgo de infecciones serias durante el período crítico del posoperatorio precoz.

La instauración precoz de alimentación enteral para promover la motilidad gastrointestinal y el uso de vías venosas centrales, resistentes a la infección (ejemplo: catéteres Broviac), para hiperalimentación, son medidas útiles para minimizar la sepsis.

En este grupo de pacientes la inmunosupresión es también compleja. La malnutrición pretrasplante y la linfopenia suprimen su respuesta celular inmune. Estos pacientes son comúnmente anérgicos a los antígenos habituales. Además, por las operaciones y transfusiones previas, están sensibilizados al antígeno común HLA, situación que incrementa el riesgo de rechazo humoral y celular.

En estos pacientes el rechazo es impredecible. Nosotros minimizamos la inmunosupresión, durante el período posoperatorio inmediato, por el riesgo de infecciones oportunistas serias. Una vez recuperados de la cirugía, su sistema inmunitario se recompone y el riesgo de rechazo es similar al de los otros pacientes. Dos de estos pacientes requirieron aumento de la inmunosupresión con terapia citolítica (ATGAM), o con irradiación linfoidea total (TLI).

Los resultados a largo plazo parecen ser muy buenos.

in one. Both of these patients had elevated preformed circulating antibodies (Case 4, 86%-46%, and Case 3, 7%).

Residual anatomic defects have been seen in only one child despite the extensive reconstruction of pulmonary arteries and systemic veins required for transplantation. Superior caval obstruction requiring balloon dilatation late after surgery was seen in one child with a previous Glenn anastomosis.

DISCUSSION

Patients requiring heart transplantation because of heart failure late after a Fontan procedure represent a particularly challenging group. Chronically elevated right atrial and caval pressures frequently leads to hepatic congestion with ascites and pleural effusions. Hepatic and renal dysfunction are common, and severe malnutrition, particularly in patients with protein losing enteropathy, further contributes to the risk of perioperative complications. In our experience, sepsis, particularly from enteric bacteria, opportunistic fungal and viral infections, was the most common source of complications. We have found that with appropriate antibiotic prophylaxis, covering Gram positive and Gram negative bacteria, cytomegalovirus, and candida, we can minimize the risk of serious infection during the critical early post-operative period.

Institution of early enteral feeding to promote gastrointestinal motility and the use of more permanent, infection resistant central venous lines (i.e.: Broviac catheters) for hyperalimentation are useful measures to minimize sepsis.

Immunosuppression in this group of patients is also complex. Pre-transplant malnutrition and lymphopenia will suppress their cellular immune response. These patients are usually anergic to common antigens. In addition, because of previous operative procedures and transfusions they are sensitized to common HLA antigens which increase their risk for both acute humoral and cellular rejection.

Allograft rejection is unpredictable in this group of patients. In the immediate perioperative period, we minimize immune suppression because of the risk from serious opportunistic infection. Once they have recovered from surgery, their immune systems recover and the potential for rejection is similar to other patients. Two of these patients have required augmentation of their immune suppression with either cytolytic therapy (ATGAM) or total lymphoid irradiation (TLI).

Long term results appear to be very good despite debilitation and severity of end organ dysfunction. Hepatic and renal function have normalized in all survivors with no evidence of permanent residual despite the longstanding hepatic congestion. Return to normal levels of physical activity is slow and has required intensive rehabilitation to optimize recovery.

Thus, based on our experience, children requiring heart transplantation for late cardiac failure after a Fontan pro-

nos, a pesar del debilitamiento y de la severidad de las disfunciones orgánicas terminales. En todos los sobrevivientes la función hepática y renal se normalizó, sin evidencia de secuela, a pesar de la congestión hepática prolongada. El retorno a la actividad física normal es lento y ha requerido una intensa rehabilitación para optimizar la recuperación.

Por lo tanto, de acuerdo con nuestra experiencia, los pacientes que requieren un trasplante cardíaco por falla cardíaca tardía, luego de un procedimiento de Fontan, representan un grupo de alto riesgo para el mismo. Las complicaciones posoperatorias son comunes, incluyendo la sepsis y la disfunción hepática y renal. No obstante, estos riesgos pueden ser minimizados con una profilaxis antibiótica apropiada y un soporte nutricional precoz.

BIBLIOGRAFIA

1. Caspi J, Coles JG, Rabinovich M, Cohen D, Trusler GA, Williams WG y col. Morphological findings contributing to a failed Fontan procedure. *Circulation* 1990; 82: IV177-IV182.
2. Cromme-Dijkuis AH, Hess J, Hahlen K, Henkens CMA, Bink-Boelkens MThE, Eygelaar AA y col. Specific sequelae after Fontan operation at mid- and long-term follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1126-1132.
3. Fontan F, Kirklin JW, Fernández G, Costa F, Naftel DC, Tritto F y col. Outcome after a "perfect" Fontan operation. *Circulation* 1990; 81: 1520-1536.
4. Gewillig M. The Fontan circulation: late functional results. *Semin Thorac and Cardiovasc surg* 1994; 6: 56-63.
5. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation* 1992; 85: 469-496.

cedure represent a higher transplant risk group. Post-operative complications including sepsis, hepatic and renal dysfunction are common. However, with appropriate antibiotic prophylaxis and early nutritional support, these risk factors can be minimized.