

İntakt Ventriküler Septumlu Pulmoner Atrezide Koroner Mikrovasküler Anormallikler

Bilgehan B. BİÇER,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi

25/12/2024

Makale tam adı: Abnormalities in Coronary Microvasculature in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum.

Makale linki: doi: 10.1161/CIRCIMAGING.124.017415

Künye: İntakt Ventriküler Septumlu Pulmoner Atrezide Koroner Mikrovasküler Anormallikler

Giriş

PA-IVS, sıklıkla epikardiyal koroner arterlerin distal ve proksimal darlıklarından, ostiyal atreziye ve sağ ventrikül bağımlı koroner dolaşıma varabilen anomalileriyle birlikte. anomalileriyle ilişkilidir. PA-IVS'li kalplerde küçük arterler ($< 400\mu\text{m}$), arteriyoller ($< 100\mu\text{m}$) ve kapillerlerden ($< 10\mu\text{m}$) oluşan mikrovasküler dolaşım ile ilgili anomalilerin varlığı ve bunlarla ilgili kalitatif veriler de iki boyutlu histopatolojik çalışmalarla gösterilmiştir ve iyi bilinmektedir.

Bu yazıda çok ağır formda hipoplazik sağ ventrikülü (RV) olan PA-IVS'li bir hasta kalbinin mikrovasküler dolaşımı çok yeni bir yöntemle 3 boyutlu rekonstrüksiyonu yapılarak kantitatif olarak ilk defa incelenmiştir. Doğumun ilk gününde hipoksemi ve nöbetler ile başvuran hasta, ciddi RV hipoplazili (triküspid kapak z skoru -4.5) PA-IVS tanısı aldı. Hastanın sol ventrikülünde (LV) hipertabekülasyon da eşlik ediyordu. Prostaglandin infüzyonu ile duktus açıklığı sağlanmış ve kateterizasyonla koroner arterlerinde darlık ve tıkanıklık saptanmamıştır. Ancak sağ ventrikülden hem sağ hem de sol koroner arterlere uzanan çok sayıda sinüzoidal bağlantılar görülmüştür. Hastanın duktusuna stent yerleştirilmesine rağmen düşük kalp debisi ve ciddi perfüzyon bozukluğu devam etmiş bu sırada yapılan ölçümlerde troponin 79 ng/L ve pro-NT-BNP 20 097 pg/mL bulunmuş, EKG'de V2'den V5'e kadar ST çökmesi, EKO'da LV'de sistolik disfonksiyon, hafif-orta şiddette mitral kapak yetersizliği görülmüştür. Dolaşımın bozukluğu düzeltilemediği için hastada sonuçta Berlin tek ventrikül destek cihazı kullanımı ve kalp nakli gerekmiştir.

Bulgular

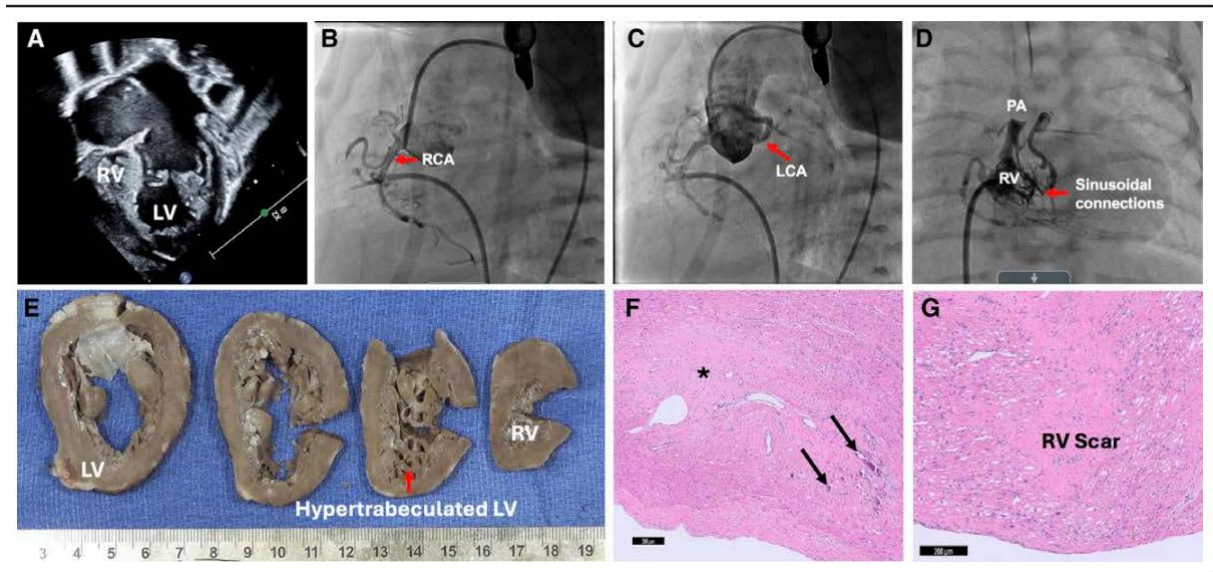
Eksplante edilen kalpte her iki ventrikülde skar alanları belirlenmiştir. Histolojik analizde belirgin bir koroner arter anomalisi saptanmazken, 3D mikrovasküler analiz, kontrol (12 yaşında sağlıklı bir kız hasta) örneklerine kıyasla önemli farklılıklar göstermiştir.

3D histopatolojik incelemede mikrovasküler yapının 4 özelliği (vasküler hacim, uzunluğu, çapı ve seyirinin doğrusal olup olmaması) değerlendirilmiş ve sayısal veriler şeklinde sunulmuştur. PA-IVS hastasında mikrovasküler yapı daha az yoğun (vasküler hacim/doku örneğinin hacmi oranı), düzensiz ve tortuöz bulunmuştur. Vasküler hacim PA-IVS hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüştür. Koronerlerin uzunluğu IVS-PA ve kontrol grubunda benzerken, damar çapları IVS-PA grubunda sağ ventrikülde daha geniş bulunurken, sol ventrikülde anlamlı

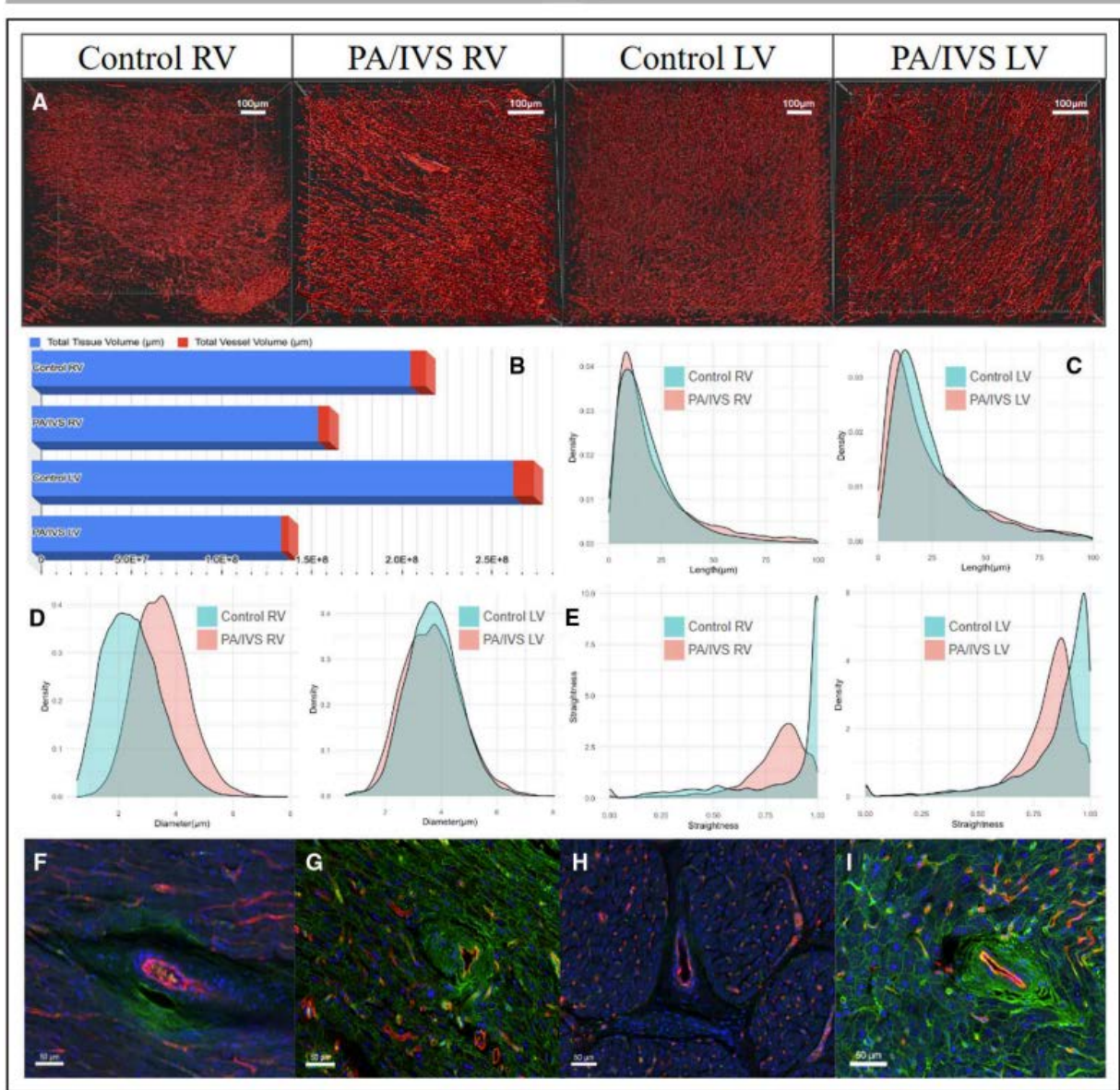
bir fark saptanmamıştır. Ayrıca, damarların doğrusal seyir oranı PA-IVS grubunda daha düşük olarak (tortuöz) belirlenmiştir.

Dallanma noktası sayısı damarların kalbin tüm alanlarına ulaşabilme yeteneğinin bir göstergesi olup PA-IVS hastalarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Yazarlar bu durumu azalmış hacim, tortuoza ve artmış düzensiz yerleşim nedeniyle mikrovaskülarizasyonun azaldığı bölgelerdeki akımı artırmak için bir adaptasyon olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Ayrıca, ilginç bir bulgu olarak arteriollerin etrafında yaygın perivasküler fibrozis saptanmıştır. Bu fibrozisin, damarların stres ve artan talep durumlarında vasküler tonusu düzenleme yetisini kısıtlayarak mikrovasküler kaynaklı koroner iskemiye yol açabileceği düşünülmüştür.



A, İntakt ventriküler septumlu pulmoner atrezinin ve ileri hipoplastik sağ ventrikülün gösterildiği ekokardiyografi görüntüsü Kardiyak kateterizasyon (B) sağ koroner arterin stenoz olmadan antegrad doluşu görülmekte, aort enjeksiyonu, lateral pozisyon; C, sol koroner arterin LAD ve Cx dallarının açık ostiumu ve epikardiyal seyri görülmekte, aort kökü enjeksiyonu; ve D, her iki koroner artere çok sayıda sinüzoidal bağlantıyı gösteren RV anjiyografisi, anterior pozisyon. E-F, Patoloji ve H/E boyama LV serbest duvarında hipertrabükülasyon (kırmızı ok), ventriküler hipertrofi, skarlaşma (*), ve kalsifikasyonlar (siyah oklar); G, rudimenter RV'de iskemiye bağlı vakuolar dejenerasyon ve skarlaşma görünmekte.



Şekil 2. İntakt Ventriküler Septumlu Pulmoner Atrezide (PA/IVS) Koroner Mikrovasküler 3D Görüntüleme. Kontrol grubu (12 ay sağlıklı kız hasta) ve PA/IVS'den çıkarılan kalp dokusu sabitlenip, boyandı ve konfokal mikroskopi kullanılarak görüntüledi. Aşağıdaki görsellerin oluşturulmasında Imaris yazılımı kullanıldı: A, Kalp dokusunun uzunluk, çap ve doğrusalık (damar tortuositesinin bir ölçüsü; 1 değeri düz, <1 değeri tortuöz olarak kabul edilir B, Toplam damar/doku hacmi bar grafiği. C-E, Kontrol ve PA-IVS RV ve LV üzerindeki damar uzunluğu, çapı ve damar doğrusalığının dağılımını gösteren yoğunluk grafikleri. F-I, PA-IVS RV ve LV'deki küçük arterioller çevresinde görülen yaygın fibrozis.

Sonuç ve Tartışma

Sonuç olarak, bu çalışma PA-IVS hastalarında proksimal koroner arter anomali olmasa bile ciddi mikrovasküler anormalliklerin mevcut olabileceğini göstermektedir. 3D mikrovasküler analiz, bu tür hastalarda kan akımının düzenlenmesi ve mikrovasküler anjina gibi komplikasyonların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Çocukluk çağı PA-IVS hastalarında mikrovasküler anormalliklerin değerlendirilmesi, hastalığın klinik yönetimi ve prognozu açısından büyük önem taşımaktadır.

Yorum

Sağ ventrikül bağımlı koroner dolaşımı olan PA-IVS hastalarında 2 ventriküllü onarımın mümkün olmadığı, hastaların tek ventriküllü onarım yolağına girdikleri, bu yolakta bile özellikle proksimal ciddi koroner darlıklar ve atrezi durumlarında mortalitenin çok yüksek olduğu ve sonuçta tek seçeneğin transplantasyon olduğunu iyi biliyoruz. PA-IVS hastalarında koroner sinusoid ve fistüllerin oluşum patofizyolojisi şu şekilde açıklanmaktadır. RV sinusoidleri endotelle kaplı kör kanallar olup koroner arterler oluşmadan miyokardı besleyen sinusoidal kanalların kalıntılarıdır. Pulmoner atrezi varlığında bunlar gelişir ve koroner arterlerle bağlantı kurar. Bağlantı sıklıkla LAD, LCA ve RCA arasındadır. Bu sinüzoidler RV'den forward akım olmadığına bir çıkış yolu gibi düşünülebilir. Antegrad aortokoroner akımın varlığı ve yokluğuna göre az veya çok sayıda görülebilir. Koroner darlık fetal hayatta RV sinusoidleri ve aorta-koroner antegrad akım yarışmalı olarak koronerlerde türbülans bir akım oluşturması ve bunun sonucunda obstrüksiyon gelişmesi nedeniyle ortaya çıkar. PA-IVS hasta grubunda patofizyolojik mekanizmayı düşünürsek koroner damarlarda çeşitli düzeylerde hücresel ve mikrovasküler düzeyde değişikliklerin görülmesi de şaşırtıcı olmamalıdır. Makale de mikrovasküler düzeydeki değişikliklere odaklanılmıştır. Burada sunulan hasta ile proksimal koroner arterlerde darlık/interruption olmadığına yani sağ ventrikül bağımlı koroner dolaşımı olmadığına dahi mikrovasküler dolaşımında ciddi bozukluklar olabileceği vurgulanmıştır. Aslında gerek sağ ventrikül bağımlı koroner dolaşımı olan gerekse olmayan hastalarda koroner mikrodolaşımında histopatolojik değişiklikler daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte mikrodolaşımın 3 boyutlu rekonstrüksiyonu ile çok daha ayrıntılı kantitatif tanımlamalarının yapılması ve ilk defa perivasküler fibrozisin de gösterilmesi ve bunun ilk defa yapılması çalışmanın değerini artırmaktadır.

Bu olgunun laboratuvar, EKG ve ekokardiyografik bulgularının yanısıra histopatolojik incelemesindeki skar dokusu da koroner iskemiye desteklemektedir. Oluşan iskemik bulguların sebebi olabilecek mikrovasküler değişiklikler gösterilmiştir ancak bu değişikliklerin tek başına etkili olduğunu söylemek fazla iddialı olmakla birlikte mikrodolaşımın rol oynayabileceğini ve bunun önemszenmesi gerektiğini vurguladığı için ortaya çıkan bulgular oldukça değerlidir. Anormal koroner mikrosirkülasyon, koroner arter tıkanıklığı olmayan anjinal göğüs ağrısı ve miyokardiyal iskemisi olan yetişkinlerde önemli bir durum olarak giderek önem kazanmıştır. Çocuklarda ise nadir bir durum olup en geniş çalışmalar Kawasaki hastalığında yapılmıştır. Aralarında PA-IVS'nin de olduğu bazı doğuştan kalp hastalıklarında da (BAT, tek ventrikül, ALCAPA gibi) koroner mikrovasküler önemi ile ilgili çalışmalar artmakta olup bu makale de bu yöndeki çalışmalara önemli bir katkı yapacak niteliktedir.

Bu histopatolojik çalışmada kontrol için kullanılan kalbin 12 yaşındaki bir çocuğa ait olması, yaşla birlikte kalp dokusunda yapısal değişiklikler olabileceği için çok uygun değerlidir. Kısıtlılıklarda buna değinilmiştir. Bu bulguların RV bağımlı koroner dolaşımı ve olan ve olmayan, RVOT obstrüksiyonu giderilen ve sistemik-pulmoner arter şantı yapılan hastalarda mortalite üzerindeki etkisi de hayli merak uyandırıcı olmuştur. Bu soru işaretini oluşturması açısından oldukça önemli bir adımdır. Bu nedenle kontrol grubu olarak PA-IVS'nin diğer alt gruplarının alındığı çalışmalarda yapılması bu konuyu aydınlatmada faydalı olacaktır. Mikrovasküler düzeydeki patolojilerin erken tespiti, hastaların prognozunu iyileştirmek ve mortalite riskini azaltmak için hayati önem taşıyıp taşımadığına gelecekte daha geniş kohortlarda yapılacak çalışmalarda, bu hastalarda tedaviye yönelik yenilikçi yaklaşımların belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, multidisipliner bir yaklaşım ve ileri görüntüleme yöntemlerinin entegrasyonu, tanı ve tedavi süreçlerini daha etkin hale getirebilir.

Mikrovasküler dolaşımda saptanan patolojik verilerin daha sağlıklı değerlendirilmesinin yolunu açacak ve elde edilen kanıtların gücünü artıracaktır.

Kaynaklar

1. The Science and Practice of Pediatric Cardiology Second Edition Arthur Garson JR, J. Timothy Bricker, David J Fisher Steven R. Neish 1563-1577
2. Anderson, R. H., Turner, J. E., & Henderson, D. J. (2022). The morphogenesis of abnormal coronary arteries in the congenitally malformed heart. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 164(2), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.08.084>
3. Stratification of the right ventricle–dependent coronary circulation: Relevance to treatment strategy Spigel, Zachary A. et al. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 164, Issue 3, 765 - 769
4. Spigel, Z. A., Qureshi, A. M., Morris, S. A., Mery, C. M., Sexson-Tejtel, S. K., Zea-Vera, R., Binsalamah, Z. M., Imamura, M., Heinle, J. S., & Adachi, I. (2020). Right Ventricle-Dependent Coronary Circulation: Location of Obstruction Is Associated With Survival. *The Annals of thoracic surgery*, 109(5), 1480–1487. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.08.066>
5. Oosthoek PW, Moorman AFM, Sauer U, Gittenberger-de Groot AC. Capillary distribution in the ventricles of hearts with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Circulation*. 1995;91:1790–1798. doi: 10.1161/01.cir.91.6.1790
6. Tsuda, T., & Patel, G. (2024). Coronary microvascular dysfunction in childhood: An emerging pathological entity and its clinical implications. *American heart journal plus : cardiology research and practice*, 42, 100392. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2024.100392>
7. Vincent, A. G. B., Ichimura, K., Ichimura, S., Alden, A. O., Price, E., Salmi, D., Kushwaha, A., Spiekerkoetter, E., & Reddy, S. (2024). Abnormalities in Coronary Microvasculature in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. *Circulation. Cardiovascular imaging*, e017415. Advance online publication. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.124.017415>