
REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Aportul imagisticii în evaluarea pacienților cu malformații congenitale de cord

Doctorand **Adrian Hrușcă**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Nicolae Miu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Noțiuni introductive
2. Rolul computer tomografiei în evaluarea pacienților cu tetralogie Fallot
3. Rolul imagisticii prin rezonanță magnetică în evaluarea pacienților cu tetralogie Fallot
4. Pacienții adulți operați cu tetralogie Fallot

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Obiectivele cercetării
2. Ipoteza de studiu
3. Grupurile de studiu
4. Evaluarea *pattern-ului* arterelor pulmonare și coronariene prin tomografie computerizată la copiii cu tetralogie Fallot (preoperator)
5. Evaluarea volumetrică a ventriculului stâng utilizând modele geometrice la pacienții operați cu tetralogie Fallot
6. Determinarea *momentului* operator pentru protezarea valvulară la pacienții adulți cu tetralogie Fallot
7. Concluzii generale

Cuvinte cheie: tetralogie Fallot, computer tomograf, imagistică prin rezonanță magnetică, sindrom Ivemark.

În medicina contemporană, studierea malformațiilor cardiace congenitale (MCC) a dobândit o importanță semnificativă în primul rând prin creșterea frecvenței acestora, devenind o temă centrală de cercetare pentru numeroase ramuri ale medicinei: neonatologie, pediatrie, cardiologie, imagistică medicală, genetică medicală etc. Este important de știut că ultimele trei decenii au adus un avânt substanțial în managementul MCC, în sensul unei reduceri a mortalității cauzate de acestea cu 39% în țările Europei de Vest și în America de Nord. Unul dintre principalii pași care a dus la reducerea semnificativă a mortalității prin MCC a fost coborârea vârstei chirurgiei corective în perioada de nou-născut, cu elaborarea conceptului de MCC. Cu toate acestea, chiar și în țările vestice, malformațiile cardiace sunt încă responsabile de aproximativ 30% din decesele de cauză malformativă și de 5,7% din mortalitatea infantilă.

În ceea ce privește țara noastră, „anual se nasc o mie de copii cu malformații cardiace congenitale” (Conf. Dr. Silvia Stoicescu – Președinte al Asociației de Neonatologie din România). În 2011, conform datelor Institutului de Statistică Medicală, s-au înregistrat 1848 de internări ale copiilor suferind de malformații cardiace. Dintre aceștia, 900 necesitau intervenții chirurgicale încă din primul an de viață. Atunci când sunt realizate la timp, aceste intervenții pot aduce pacienților afectați de MCC șanse reale pentru o viață aproape normală. Dacă se întârzie acțiunea rapidă, prognosticul este unul destul de sumbru: 3%-5% din decesele în prima săptămână de viață și până la 33% din decesele survenite în decursul perioadei neonatale (0-28 zile) sunt determinate de cardiopatii congenitale nedepistate sau netratate la timp.

Informațiile expuse mai sus au rolul de a dovedi importanța temei acestei cercetări. Subiectul tratat nu este însă doar important, ci și extrem de interesant, datorită implicațiilor și consecințelor pe care MCC le au atât pe termen scurt, cât mai ales pe termen lung, în special în ceea ce privește calitatea ulterioară a vieții.

Teza de doctorat este alcătuită din două părți: partea generală și partea de contribuții personale. În prima parte am realizat o sinteză a datelor din literatură, insistând pe tetralogia Fallot (TOF). Aceasta este cea mai frecventă malformație cardiacă complexă cianogenă, necesitând management diagnostic și terapeutic cât mai precoce. Majoritatea pacienților adulți cu MCC sunt reprezentați de foștii pacienți pediatrici operați. Dintre aceștia, rata cea mai mare de supraviețuire o au pacienții cu TOF și transpoziție de vase mari. În partea de contribuții personale, structurată în patru studii originale, la care se adaugă o prezentare de caz, ne-am propus să demonstrăm utilitatea evaluării imagistice prin computer tomografie și imagistică prin rezonanță magnetică la pacienți cu TOF, experiența în România fiind foarte mică.

Studiul 1 evaluează prevalența malformațiilor de cord la un lot de pacienți din Clinica Pediatrie II, analizând diverși parametri.

În studiul 2 ne-am propus să evaluăm fezabilitatea evaluării preoperatorii prin angio computer tomografie (angioCT) în caracterizarea anomaliilor arteriale pulmonare și coronariene la copiii cu TOF, comparativ cu intervenția chirurgicală, considerată *standardul de aur*.

Studiul 3 a avut ca și scop evaluarea reproductibilității și valabilității unor modele geometrice la pacienții operați cu TOF, în comparație cu cine-imagistică prin rezonanță magnetică (cine-IRM). Deși aceste modele geometrice au fost comparate cu ecocardiografia și au fost validate la om, în literatură nici un studiu nu arată dacă vreunul dintre aceste modele geometrice este viabil în determinarea funcției cardiace la pacienții operați cu TOF.

În studiul 4 se analizează determinarea *momentului* operator pentru protezarea valvulară la pacienții operați cu TOF, precum și stabilirea unor posibile corelații între fracția de regurgitare pulmonară și volumele ventriculului drept.

Sindroamele de heterotaxie, entitate clinică rară cu rată de supraviețuire scăzută, reprezintă o provocare pentru clinician și pentru imagist. În acest sens am expus cazul clinic al unei paciente cu sindrom Ivemark.

Abordarea imagistică multimodală joacă un rol important în managementul pacienților pediatrici și adulți cu TOF. Adaptarea tehnicii imagistice în funcție de caracteristicile volumetrice și funcționale ale fiecărui pacient, reprezintă etapa esențială de conduită diagnostică, dar și de urmărire pe termen lung.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Noțiuni introductive

Malformațiile congenitale pot fi moștenite sau sporadice, izolate sau multiple, simptomatice sau nu, micro- sau macroscopice. Ele se află la originea a aproximativ 50% din decesele nou-născuților la termen. La 3-4% dintre nou-născuți este evidentă la naștere o anomalie majoră. Incidența patologiei depinde atât de tipul defectului, cât și de zona geografică. Factorii genetici și/sau de mediu, dar și anumite practici culturale (căsătorii cosangvine) au un rol important. Malformațiile cardiace congenitale (MCC) reprezintă defecte ale inimii și ale vaselor mari, survenite în diverse stadii ale dezvoltării fetale și prezente la naștere. În condiții fiziologice, modificările cardiovasculare după naștere separă circuitele systemic de cel pulmonar. Presiunile cardiace sunt mai mici în inima dreaptă, decât în inima stângă, consecințele bolii cardiace depinzând de aceste diferențe de presiune.

Suspiciunea unei anomalii cardiace poate apărea inițial în urma unor simptome specifice, însă cel mai comun fiind prezența suflului cardiac. Mulți copii sunt asimptomatici, deoarece tulburările hemodinamice nu sunt profunde. Chiar și în cazul unor anomalii majore simptomele pot fi absente, deoarece miocardul are capacitatea de a funcționa normal la stresul la care este supusă inima. O leziune comparabilă la adult determină simptomatologie datorită coexistenței bolilor coronariene și a fibrozei miocardice.

TOF este cea mai frecventă cardiopatie congenitală cianogenă și reprezintă aproximativ 5% din totalul MCC, cu o incidență de aproximativ 1 la 2400 de nou-născuți vii. Ca și complexitate, TOF se situează la mijlocul MCC. Malformații precum defectul septal atrioventricular, trunchiul arterial comun sau transpoziția de vase mari, care sunt mai complexe decât TOF, sunt considerate malformații cardiace congenitale critice, în timp ce malformații precum DSA sau DSV sunt considerate malformații cardiace congenitale simple.

2. Rolul computer tomografiei în evaluarea pacienților cu tetralogie Fallot

Disponibilitatea pe scară largă a CT a condus la utilizarea crescută a acestei metode neinvazive. Progresele tehnologice privind CT-ul multidetector au condus la îmbunătățirea rezoluției spațiale și temporale, permițând astfel achiziționarea unui volum semnificativ de date, pe durata unei singure apnei. Ulterior, capacitatea de a produce imagini statice ale inimii și vaselor mari, precum și reconstrucția 3D, au revoluționat această tehnică, propulsând CT-ul cardiac în sfera imagisticii anatomice în cazul pacienților cu MCC complexe.

Avantajul major al utilizării CT la pacienții cu TOF operată este rezoluția spațială foarte bună (submilimetrică). Cu o bună temporizare, angioCT-ul oferă un raport contrast-zgomot excelent. Astfel, angioCT-ul sincronizat cu ECG oferă o reprezentare foarte clară a anatomiei cardiovasculare. Acest avantaj este deosebit de valoros pentru evaluarea detaliată a vaselor de dimensiuni relativ mici, cum ar fi arterele coronare sau ramurile distale ale arterelor pulmonare. Un alt avantaj este posibilitatea de a efectua CT la pacienții cu stimulatori cardiace și defibrilatoare. CT-ul are și câteva limitări. Ca în orice examinare care utilizează radiații ionizante, expunerea repetată poate crește riscul de neoplazii. Acest risc crește: cu doza de radiație folosită, cu numărul examinărilor, la vârsta mai tânără și mai ales la sexul feminin. CT-ul cardiac sincronizat cu ECG-ul oferă o doză de radiații mai mare față de cel simplu. Un alt dezavantaj al CT cardiace este rezoluția temporală mai mică comparativ cu ecocardiografia și IRM. În plus, față de aceste modalități, CT nu oferă informații hemodinamice privind debitul sau viteza fluxului sangvin. În cele din urmă, utilizarea substanței de contrast se asociază cu un risc de insuficiență renală la pacienții cu rata filtrării glomerulare diminuată.

3. Rolul imagisticii prin rezonanță magnetică în evaluarea pacienților cu tetralogie Fallot

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este considerată standardul de referință pentru cuantificarea dimensiunii ventriculului drept, a funcției acestuia și a gradului de insuficiență pulmonară la pacienții cu TOF operați. Prin utilizarea de diverse tehnici, sunt evaluate multiple aspecte morfologice și hemodinamice relevante. Astfel, secvența de imagini cea mai utilizată este *steady-state free precession* (SSFP), care este o secvență de tip echo de gradient, caracterizată printr-un raport optim semnal-zgomot, raport de contrast T2/T1 crescut și un contur bine delimitat între semnalul dat de sânge și cel dat de miocard. Utilizarea IRM la pacienții operați cu TOF variază în funcție de vârstă și de simptomatologia clinică. În timpul primului deceniu de viață, această examinare este folosită numai atunci când datele ecocardiografice, ECG și cele clinice sunt fie insuficiente, fie pun în evidență deteriorarea pacientului, necesitând intervenție chirurgicală sau cateterism cardiac. Astfel IRM-ul cardiac nu este imperios necesar la această grupă de vârstă, datorită prezenței reduse de complicații majore și a ferestrelor ecocardiografice care permit, de obicei, obținerea unui diagnostic adecvat. În adolescență IRM-ul este recomandat pentru follow-up-ul pacienților cu TOF, pentru evaluarea dimensiunilor și funcției ventriculului drept și a regurgitării pulmonare. Indicația rezidă din faptul că, la această grupă de vârstă, probabilitatea complicațiilor crește, iar ferestrele ecocardiografice, în special pentru evaluarea ventriculului drept, devin de cele mai multe ori mai restricționate. Capacitatea de a furniza informații cantitative exacte cu privire la dimensiunea și funcția biventriculară, asupra fluxului de sânge, viabilității miocardului și anatomiei cardiovasculare, a determinat ca IRM-ul de cord să devină metoda preferată de imagistică neinvazivă la pacienții cu TOF operați. Examinarea IRM de cord este ideală pentru evaluarea TOF corectate chirurgicale, pentru că permite evaluarea completă a morfologiei și fiziologiei cardiovasculare, fără cele mai multe dintre limitările care apar utilizând celelalte metode imagistice. Printre altele, IRM este independent de ferestrele acustice. Aceasta oferă o calitate excelentă a imaginii obținute independent de dimensiunile corpului și nu este influențată negativ de intervențiile chirurgicale sau de cateterismul cardiac. Un alt avantaj al IRM este lipsa radiațiilor ionizante, ceea ce o face să devină o metodă tot mai utilizată pentru follow-up.

4. Pacienții adulți operați cu tetralogie Fallot

Prevalența adulților cu MCC (GUCH) este raportată cu un nivel crescut de variabilitate. Aceasta este calculată bazându-se pe rata natalității și a prevalenței MCC la nou-născuții vii. Datorită progreselor în ceea ce privește chirurgia cardiovasculară, majoritatea copiilor cu MCC ajung la vârstă adultă. Cu toate acestea, mărimea populației adulte cu MCC este încă necunoscută. Operațiile efectuate pentru MCC complexe sunt rareori considerate curative, astfel încât follow-up-ul este necesar pentru optimizarea calității vieții. Astfel a luat naștere o sub-specialitate a cardiologiei. Majoritatea pacienților GUCH beneficiază de cel puțin o evaluare imagistică secțională. Aceasta poate oferi o bază de referință pentru viitor și poate identifica anomalii neașteptate, trecute cu vederea sau interpretate eronat anterior. Ecocardiografia este în general adecvată pentru follow-up-ul GUCH, dar evaluarea IRM poate fi indicată în cazul în care se suspectează o schimbare. În cazul în care sunt necesare studii seriate IRM, intervalele dintre scanări depind de riscul MCC suspectate, dar și de rata estimată de schimbare a simptomatologiei. De obicei, intervalele de 3 ani sunt acceptate în cele mai multe cazuri, însă necesitatea unor evaluări mai dese poate fi indicată în cazul apariției/progresiei simptomelor sau prezenței unei leziuni cu evoluție rapidă. IRM este modalitatea de referință pentru evaluarea cantitativă a volumelor ventriculare și a masei acestora. Reproductibilitatea măsurătorilor pentru ventriculul stâng pare a fi excelentă. Măsurătorile pentru ventriculul drept sunt dificile, studiile arătând o reproductibilitate bună. În practica clinică de rutină, măsurătorile dimensiunilor ventriculare și ale funcției acestora sunt consumatoare de timp și nu sunt ușor repetabile, necesitând un software dedicat și o tehnică meticuloasă și clar definită. Indiferent de abordarea folosită, rezultatele se bazează pe metode comparabile de achiziție și analiză.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Obiectivele cercetării

La nivelul țării noastre, datele legate de prevalența malformațiilor congenitale de cord la populația pediatrică, și mai ales la cea adultă, sunt relativ modeste, comparativ cu țările europene. Mai mult, la nivel național nu există studii în ceea ce privește eficiența utilizării diferitelor metode imagistice în evaluarea pacienților cu TOF, atât preoperator, cât și postoperator.

Urmărirea unitară a pacienților, după un protocol de studiu fundamentat, a permis aprecierea unor date legate de prevalența malformațiilor congenitale de cord la populația pediatrică din Centrul Universitar Cluj. Malformațiile congenitale de cord la copii, dar și la adulți, nu sunt corect dispensarizate în țara noastră, datorită inexistenței unor programe de screening antenatal și de follow-up postnatal.

Prin prezenta cercetare încercăm elaborarea unor ghiduri de studiu imagistic al populației pediatrice, dar și adulte, cu TOF.

2. Ipoteza de studiu

În această cercetare ne-am propus evaluarea unor parametri epidemiologici, clinici și paraclinici, în vederea diagnosticului de acuratețe și a urmării pe termen lung a pacienților cu TOF. În vederea studierii MCC și a comorbidităților asociate, am intenționat urmărirea prevalenței acestora la lotul extins, precum și evaluarea unor parametri clinici și paraclinici. Pentru evaluarea preoperatorie a pacienților pediatrici cu TOF am realizat un studiu privind acuratețea CT-ului cardiac, în comparație cu datele intraoperatorii. În ceea ce privește evaluarea GUCH cu TOF, am încercat crearea unui algoritm matematic pentru cuantificarea parametrilor volumetrici cardiaci independent de software-ul IRM. O etapă esențială și greu de stabilit este *momentul* protezării valvulare la pacienții operați cu TOF. Astfel, am încercat determinarea intervalului de timp de la intervenția corectoare până la necesitatea protezării valvulare, în funcție de anumite date clinice și funcționale. O provocare pentru clinician, dar și pentru radiolog, este reprezentată de pacienții care prezintă sindroame de heterotaxie. În acest sens, am expus un caz clinic cu sindrom Ivemark.

3. Grupurile de studiu

Grupurile de pacienți au fost diferite ca număr și vârstă. Pentru realizarea *Studiului 1* am inclus în studiu un număr de 267 de pacienți pediatrici, diagnosticați cu MCC la Clinica Pediatrie II din Cluj-Napoca, urmăriți de către doamna Prof. Univ. Dr. Mariana Andreica și doamna Asist. Univ. Dr. Simona Căinap.

Pentru realizarea *Studiului 2* am folosit datele obținute din baza de date a Secției de Radiologie Pediatrică – Spitalul Timone Enfants, Marseille, Franța. Datele au fost prelucrate în perioada octombrie-decembrie 2012, în cadrul unei burse oferite de către Societatea Europeană de Radiologie, fiind atent supervizate de către domnul Prof. Univ. Dr. Philippe Petit și domnul Prof. Univ. Dr. Guillaume Gorincour.

Pentru realizarea *Studiilor 3 și 4* am utilizat datele obținute din baza de date a Diviziei de Radiologie Pediatrică - Universitatea de Medicină din Graz, Austria. Perioada de colectare și prelucrare a datelor a fost august-octombrie 2011 și august-septembrie 2013, sub îndrumarea atentă a domnului Prof. Univ. Dr. Erich Sorantin, în cadrul unei burse doctorale Erasmus și a uneia CEEPUS.

4. Evaluarea *pattern-ului* arterelor pulmonare și coronariene prin tomografie computerizată la copiii cu tetralogie Fallot (preoperator)

Introducere: La pacienții cu tetralogie Fallot (TOF), caracterizarea completă a anatomiei, mărimii și morfologiei arterelor pulmonare și coronariene este esențială pentru managementul chirurgical. **Obiective:** Evaluarea fezabilității angio-CT pentru a descrie prezența anomaliilor de circulație pulmonară și coronariene la pacienții cu TOF. **Pacienți și metode:** Am analizat retrospectiv un lot de pacienți diagnosticați cu TOF, care au suferit o evaluare angio-CT înainte de intervenția chirurgicală de corecție, din februarie 2006 până în septembrie 2012. Parametri clinici studiați au fost vârsta medie la CT, sexul, prezența unui sindrom genetic și necesitatea sedării pentru CT-scan. Datele imagistice analizate au fost nivelul stenozei pulmonare (infundibular, valvular, arterial), dimensiunea arterelor pulmonare și prezența unei anomalii coronariene. Date CT au fost comparate cu rezultatele chirurgicale. **Rezultate:** Treizeci și cinci de pacienți au fost incluși în studiu. Vârsta medie a fost de 4.30 ± 1.91 luni (raport masculin / feminin = 17/18), cu doi pacienți cu un context sindromic (1 microdeleție 22 q.11 și 1 sindrom CHARGE). În 16 cazuri, CT a fost efectuat sub sedare (45.71%). Descoperirile CT pentru morfologia arterială pulmonară au fost după cum urmează: 24 (68.57%) pacienți au avut stenoza infundibulară, 5 (17.5%) au avut stenoza infundibulară și/sau valvulară și 6 (21%) pacienți au avut anomalii arteriale pulmonare. Angio-CT a identificat 8 (22.85%) pacienți cu anomalii coronariene. **Concluzii:** Având avantajele unei examinări non-invazive, cu timp de scanare scurt și rezoluție spațială înaltă, CT poate furniza informații exacte cu privire la anatomia arterială pulmonară și coronariană la pacienții cu TOF.

5. Evaluarea volumetrică a ventriculului stâng utilizând modele geometrice la pacienții operați cu tetralogie Fallot

Introducere: RMN-ul este dovedit a fi o metodă corectă de evaluare noninvazivă a funcției cardiace la pacienții cu tetralogie Fallot (TOF). Una dintre limitările actuale este faptul că este consumatoare de timp. Prin urmare, diverse modele geometrice sunt utilizate la pacienții sănătoși pentru cuantificarea funcției cardiace. Nu este clar cât de potrivită este utilizarea lor la pacienții cu TOF. **Pacienți și metode:** Acesta este un studiu retrospectiv pe 59 de pacienți cunoscuți cu TOF cu vârsta medie de $22.46 \pm .67$ (raport masculin: feminin = 35: 24). Volumele ventriculului stâng (VS) și fracția de ejeție (FE) au fost cuantificate pe baza unei examinări RMN (1,5 Tesla). Volumele VS și FE au fost evaluate prin regula lui Simpson (SR), cu modelul cilindru-emisferă (HC), cu modelul uniplanar-elipsoid (EM) și 4 camere-regula Simpson (4cSR). Reproducibilitatea fiecărui model geometric a fost testată și rezultatele au fost corelate cu datele obținute prin examinarea standard. **Rezultate:** Modelul SR dat valori indiferente statistic pentru volumele VS și FE, comparativ cu întregul set de date. Am găsit, de asemenea, diferențe pentru FE la modelele HC, EM și 4cSR. Corelații bune au fost găsite pentru toate volumele și FE pentru modul SR comparativ cu datele standard obținute (r^2 a variat între 0,63 și 0,82, cu o valoare a $p < 0,001$ pentru toate corelațiile). Modelele HC, EM și 4cSR s-au dovedit a fi mai puțin utile pentru evaluarea FE ($r^2 > 0,53$ pentru HC, $r^2 > 0,1$ pentru EM și $r^2 > 0,41$ pentru 4cSR respectiv). **Concluzii:** Doar SR modelul s-a dovedit a fi o metodă valoroasă pentru evaluarea volumelor VS, stroke-volume și FE la pacienții TOF.

6. Determinarea *momentului* operator pentru protezarea valvulară la pacienții adulți cu tetralogie Fallot

Introducere: Regurgitarea pulmonară cronică (RPC) este o consecință frecventă în TOF după operația corectoare (mai ales cu patch transanular) și poate duce la dilatarea VD și, în timp, la disfuncția acestuia, la scăderea toleranței la exerciții fizice și aritmie ventriculară asociate cu QRS prelungit și moarte subită de cauză cardiacă. Înlocuirea valvei pulmonare poate ameliora suprasarcina de volum cauzată de RPC. Cu toate acestea, indicatorii pentru protezarea valvulară și *momentul* intervenției sunt controversați. Nu este clar dacă există un moment oportun pentru corectarea RPC, dincolo de care există leziuni ireversibile ale ventriculului drept. IRM cardiovasculară a demonstrat că este un instrument valoros pentru evaluarea hemodinamică a VD. Deși sunt disponibile și alte modalități de măsurare a funcției VD, IRM poate furniza date detaliate și reproductibile în ceea ce privește volumele VD și VS, funcția și severitatea regurgitării pulmonare și date privind eventualele anomalii anatomice, fără expunere la radiații. **Pacienți și metode:** Au fost examinați 82 de pacienți, operați cu TOF, cu vârsta medie de $21,89 \pm 7,20$ ani și cu un raport bărbați:femei = 49:33. Evaluarea IRM s-a efectuat în perioada decembrie 2004 - martie 2012. Pacienții au fost evaluați în funcție de sex, vârsta medie la efectuarea IRM, determinarea volumelor VD, a FE și a fracției de regurgitare pulmonară (RP). La toți pacienții cu TOF, au fost calculate EDV, ESV, SV ($SV = EDV - ESV$) și FE ($FE = SV/EDV$). Frația de regurgitare pulmonară a fost calculată ca și procent din debitul de reflux/debitul de eiecție. **Rezultate:** S-a determinat valoarea FE la pacienții cu $EDV > 160 \mu l$ și $ESV > 82 \mu l$ (indicație de protezare valvulară) și la cei cu $EDV < 160 \mu l$ și $ESV < 82 \mu l$ (fără indicație de protezare valvulară), obținându-se $43,92 \pm 6,82$ vs. $48,75 \pm 6,43$, cu o valoare $p = 0,004$. La grupul de pacienți cu indicație de protezare valvulară s-a încercat realizarea unei corelații între valoarea EDV și RP ($r = 0,17$, $p = 0,01$), ESV și RP ($r = 0,04$, $p = 0,72$), SV și RP ($r = 0,32$, $p = 0,009$) și FE și RP ($r = 0,1$, $p = 0,2$). Media anilor de la operația corectoare a fost de $22,56 \pm 6,54$ ani de evoluție până la necesitatea protezării valvulare în lotul studiat. Analizând fracția de regurgitare pulmonară (RPC $> 25\%$), 35 pacienți din cei cu indicație de protezare valvulară (în funcție de valoarea volumelor VD) și 11 pacienți din cei care nu aveau indicație de protezare valvulară s-au încadrat în valorile unei regurgitări pulmonare medii sau severe. Cea mai mică valoare a FE la grupul pacienților cu indicație de protezare a fost de 28,87%, iar la cei fără indicație a fost de 39,97%. S-a determinat valoarea FE la pacienții cu indicație de protezare valvulară (cu $EDV > 160 \mu l$, $ESV > 82 \mu l$ și RP $> 25\%$) și la cei fără indicație de protezare valvulară ($EDV < 160 \mu l$, $ESV < 82 \mu l$ și RP $> 25\%$), obținându-se $44,89 \pm 7,06$ vs. $50,96 \pm 6,70$, cu o valoare $p = 0,008$. Valorile cut-off pentru SV, FE și RP a fost de valoare cut-off pentru SV de 79,04 cu AUROC 0,92 și $p < 0,0001$, pentru FE de 24,96 cu AUROC 0,28 și $p = 0,002$, iar pentru RP de 47,62 cu AUROC 0,56 și $p = 0,35$. **Concluzii:** Frația de regurgitare pulmonară este mai crescută la pacienții care necesită protezare valvulară, fără a fi însă dependentă de volumul end-diastolic sau volumul end-sistolic. Aceasta este influențată însă de timpul scurs de la operația corectoare, variind în funcție de tipul de intervenție efectuat. Astfel, imagistica prin rezonanță magnetică poate fi folosită pentru determinarea cu aproximație a momentului protezării valvulare la pacienții operați cu tetralogie Fallot, acesta depinzând de variabile precum volumul end-diastolic și volumul end-sistolic, dar și de importanța regurgitării pulmonare.

7. Concluzii generale

Rolul computer tomografiei în evaluarea preoperatorie a copiilor cu tetralogie Fallot este dat de acuratețea metodei în identificarea morfologiei pulmonare și coronariene. Computer tomografia poate caracteriza *pattern-ul* pulmonar și coronarian, cu o acuratețe echivalentă cu cea a explorărilor chirurgicale, considerate a fi standardul de aur.

Evaluarea dimensiunilor și funcției ventriculului stâng este importantă pentru evaluarea și monitorizarea pacienților operați cu tetralogie Fallot. Cine-imagistica prin rezonanță magnetică este metoda cu cea mai mare acuratețe pentru urmărirea pe termen lung în tetralogia Fallot. Modelul geometric utilizând regula Simpson este o alternativă bună la cine-imagistica prin rezonanță magnetică, reducând timpul de scanare și postprocesare, rezultatele date pentru volumele și funcția ventriculului stâng fiind similare cu metoda standard.

Cea mai importantă complicație pe termen lung la pacienții operați cu tetralogie Fallot este regurgitarea pulmonară cronică. Frația de regurgitare pulmonară este influențată de timpul scurs de la operația corectoare, variind în funcție de tipul de intervenție efectuat. În lotul studiat, evoluția de la operația corectoare până la necesitatea protezării valvulare a fost de $22,56 \pm 6,54$ ani. Imagistica prin rezonanță magnetică poate fi folosită pentru determinarea cu aproximație a momentului protezării valvulare la pacienții operați cu tetralogie Fallot, acesta depinzând de variabile precum volumul end-diastolic și volumul end-sistolic, dar și de importanța regurgitării pulmonare.

Prin urmare, tomografia computerizată poate fi luată în considerare ca o alternativă de diagnostic rezonabilă în cazul pacienților cu TOF, în evaluarea preoperatorie. Studii ulterioare, prospective, incluzând un lot mai mare de pacienți sunt necesare pentru compararea datelor obținute prin cine-IRM și modelele geometrice. Datele obținute prin diverse tehnici imagistice sugerează necesitatea unei abordări multimodale, variate, individualizate, pentru fiecare pacient cu TOF.

ABSTRACT OF THE PhD THESIS

The contribution of imaging in the evaluation of patients with congenital heart malformations

PhD Student **Adrian Hrușcă**

PhD Coordinator **Prof. Dr. Nicolae Miu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

INTRODUCTION

LITERATURE REVIEW

1. Introduction
2. The role of computer tomography in the evaluation of patients with tetralogy of Fallot
3. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with tetralogy of Fallot
4. Adult patients operated with tetralogy of Fallot

PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. Objectives
2. The hypothesis of the study
3. Study groups
4. Evaluation of the pulmonary arteries and coronary patterns by computed tomography in children with tetralogy of Fallot (preoperative)
5. Evaluation of left ventricular volume using geometric models in patients operated with tetralogy of Fallot
6. Determination of the timing for valvular replacement in adult patients with tetralogy of Fallot
7. Conclusions

Keywords: tetralogy of Fallot, computer tomography, magnetic resonance imaging, Ivemark Syndrome.

In contemporary medicine, the study of congenital heart diseases (CHD) has gained significant importance primarily by increasing their frequency, becoming a central topic of research for many branches of medicine: neonatology, pediatrics, cardiology, medical imaging, medical genetics, etc. It is important to note that the last three decades have brought a substantial results in the management of CHD, meaning a reduction in mortality of 39% in these countries of Western Europe and North America. One of the main steps that led to significant reduction in mortality of patients with CHD was the decrease of corrective surgery in the newborn period. Even in Western countries, cardiac malformations are still responsible for approximately 30% of deaths from malformative causes and 5.7% of infant mortality.

With regard to our country, "annual one thousand children are born with congenital heart malformation" (Assoc Prof. Dr. Silvia Stoicescu - President of the Association of Neonatology of Romania). In 2011, according to the Institute of Medical Statistics, there were 1848 admissions of children suffering from heart defects. Of these, 900 required surgery in the first year of life. If quick operation is delayed, the prognosis is quite grim: 3% -5% of deaths in the first week of life and up to 33% of deaths occurred during the neonatal period (0-28 days) are caused by undetected congenital heart disease or untreated CHD in time.

The information above are designed to prove the importance of this research topic. The subject matter is not only important, but also very interesting, because of the implications and consequences of the CHD both on short term and especially on long-term, considering the quality of later life.

The thesis is composed of two parts: the general part and personal contributions. In the first part we made a review of the literature, focusing on tetralogy of Fallot (TOF). This is the most complex, cyanogen cardiac malformation requiring diagnostic and therapeutic management as early as possible. Most adult patients with CHD are represented by former pediatric patients. Of these, the highest rate of survival in operated patients are those with TOF have and transposition of the great arteries. In the personal contributions, structured in four original studies and a case report, we aimed to demonstrate the usefulness of imaging evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with TOF, thus the experience in Romania is very low.

The first study evaluated the prevalence of CHD in a group of patients diagnosed in the 2nd Clinic of Pediatrics.

In Study 2 we aimed to evaluate the feasibility of preoperative assessment by computed tomography angiography (angioCT) in characterizing pulmonary arterial and coronary anomalies in children with TOF compared with surgery, considered the gold standard.

In the study 3 we aimed to assess the reproducibility and validity of geometric patterns in patients operated with TOF, compared with magnetic resonance imaging (MRI). Although these geometric patterns were compared with echocardiography and were validated in humans, in literature there is no study showing whether any of these geometric patterns is viable in determining cardiac function in patients with operated TOF.

In Study 4 we aimed to determine the timing for valve replacement in patients with operated TOF and to establish the possible correlations between pulmonary regurgitation fraction and right ventricular volumes.

Heterotaxia syndromes are rare clinical entities with low survival rate, being a challenge for the clinician and radiologist. Thus, we exposed the clinical case of a patient with the Ivemark syndrome.

Multimodal imaging approach plays an important role in the management of pediatric and adult patients with TOF. Adapting imaging technique based on volumetric and functional characteristics of each patient, is the essential step for the diagnosis and follow-up in CHD.

LITERATURE REVIEW

1. Introduction

Congenital malformations can be inherited or sporadic, isolated or multiple, symptomatic or not, micro- or macroscopic. They are at the origin of about 50% of deaths of newborns at term. 3-4% of newborns have a major anomaly at birth. The incidence of pathology depends on the type of defect and the area. Genetic factors and/or environmental, and certain cultural practices (consanguine marriage) have an important role. Congenital cardiac malformations (CHD) are defects of the heart and great vessels, occurring at different stages of fetal development and present at birth. Under physiological conditions, cardiovascular changes after childbirth separates systemic circuits of the lung. Cardiac pressures are lower in right heart than in the left heart, heart disease consequences depending on the pressure difference.

Suspicion of cardiac abnormalities may occur following initial symptoms, but the most common is the presence of cardiac murmur. Many children are asymptomatic because there are profound hemodynamic disturbances. Even if some major anomalies symptoms may be absent because the myocardium is able to function normally. A lesion causes symptoms comparable to adult coronary heart disease due to coexistence and myocardial fibrosis.

TOF is the most common congenital heart cyanogen and represents approximately 5% of CHD, with an incidence of approximately 1 in 2,400 live births. Malformations such as atrioventricular septal defect, common arterial trunk or transposition of great arteries, which are more complex than TOF, are considered critical congenital heart malformations, while defects such as atrial septal defect or VSD are considered simple congenital heart malformations.

2. The role of computer tomography in the evaluation of patients with tetralogy of Fallot

The widespread availability of CT has led to the increased use of invasive methods. Technological developments in the multidetector CT have led to improved spatial and temporal resolution, allowing a significant amount of data acquisition during a single apnea. Subsequently, the ability to produce static images of the heart and great vessels, and 3D reconstruction, have revolutionized this technique, propelling cardiac CT scan within anatomical imaging in patients with complex CHD.

The major advantage of the use of CT in patients with operated TOF is very good spatial resolution (millimeter). With good timing and good contrast-to-noise ratio angioCT provides excellent results. AngioCT synchronized with ECG provides a clear representation of cardiovascular anatomy. This advantage is especially valuable for detailed assessment of relatively small vessels such as coronary arteries or distal branches of the pulmonary arteries. Another advantage is the ability to perform CT in patients with pacemakers and defibrillators. CT scan has some limitations. As with any examination using ionizing radiation, repeated exposure may increase the risk of cancer. This risk increases with: the radiation dose used, the number of examinations, younger age, especially in women. Synchronized cardiac CT scan with ECG offers a higher radiation dose. Another disadvantage of cardiac CT is lower temporal resolution compared with echocardiography and MRI. In addition to these modalities, CT does not provide information on flow hemodynamics or blood flow velocity. Finally, the use of contrast is associated with a risk of renal failure in patients with reduced glomerular filtration rate.

3. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with tetralogy of Fallot

Magnetic resonance imaging (MRI) is considered the reference standard for quantifying the right ventricular size, its function and the degree of pulmonary insufficiency in patients with operated TOF. Thus, the image sequence used is steady-state free precession (SSFP), which is a gradient echo sequence type, characterized by an optimal signal-to-noise ratio, contrast ratio T2 / T1 increased and a well defined contour between the signal from blood and myocardium. The use of MRI in patients with TOF varies with age and clinical symptoms. During the first decade of life, this examination is used only when data echocardiography, ECG and clinical data are either insufficient or emphasize patient deterioration, requiring surgery or cardiac catheterization. Thus cardiac MRI is imperative in this age group due to the low levels of major complications and echocardiographic windows that allow usually getting a proper diagnosis. In adolescence MRI is recommended for follow-up of patients with TOF to assess right ventricular size and function and pulmonary regurgitation. Indication lies in the fact that at this age, the likelihood of complications increases and echocardiographic windows, especially for assessing right ventricular become the most often restricted. The ability to provide precise quantitative information about the size and biventricular function, on blood flow and myocardial viability cardiovascular anatomy, MRI determined the heart to become the preferred method of noninvasive imaging in patients with TOF. MRI examination is ideal for evaluating heart surgically repaired TOF, because it allows a full assessment of the morphology and physiology of the cardiovascular system, without most of the limitations that arise using other imaging methods. Among others, the MRI is independent of acoustic windows. This provides an excellent image quality obtained independent by the body size and not adversely affected by surgery or cardiac catheterization. Another advantage of MRI is the lack of ionizing radiation, which makes it become a method increasingly used for the follow-up.

4. Adult patients operated with tetralogy of Fallot

The prevalence of adults with CHD (GUCH) is reported with a high level of variability. It is calculated based on the birth rate and the prevalence of CHD in alive newborns. Due to progress in terms of cardiovascular surgery, most children with CHD reach adulthood. However, the size of the adult population with CHD is still unknown. Operations performed for complex CHD are rarely considered curative, so follow-up is needed to optimize quality of life. Thus, it was born a sub-specialty of cardiology. Most GUCH patients underwent at least one sectional imaging evaluation. This may provide a basis for future reference and can identify unexpected abnormalities overlooked or misinterpreted previously. Echocardiography is usually adequate for follow-up, but MRI evaluation may be indicated if a change is suspected. If the serial MRI studies are required, the interval between scans depends on the suspected cardiovascular risk, but also the expected rate of change in symptoms. Typically, the intervals of 3 years are accepted in most cases, but the need for more frequent assessments may be indicated in the event / progression of symptoms or the presence of a rapidly evolving lesions. MRI is the modality of reference for quantitative assessment of ventricular volumes. The reproducibility of the measurements for the left ventricle appears to be excellent. Measurements of the right ventricle are difficult, studies showing a good reproducibility. In routine clinical practice, measurements of ventricular dimensions and their function are time consuming and not easily repeatable, requiring a dedicated software and meticulous and clearly defined technique.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. Objectives

In our country, data about the prevalence of congenital heart malformations in the pediatric and especially in the adult population, are relatively modest compared with European countries. Moreover, there are no national studies regarding the effectiveness of using various imaging methods in the evaluation of patients with TOF, both pre and postoperatively. Congenital heart malformations in children and adults are not properly dispensarizate in our country due to the lack of screening programs for antenatal diagnosis and postnatal follow-up. With this research we try to develop study imaging guidelines for the pediatric population, and also for adults with TOF.

2. The hypothesis of the study

In this research we proposed to evaluate several epidemiological, clinical and paraclinical parameters in order to obtain an accurate diagnostic and a long-term follow up of patients with TOF. In order to study the CHD and associated comorbidities, we intend to evaluate their prevalence in the extended group and to analyse clinical and paraclinical parameters. For the preoperative evaluation of pediatric patients with TOF, we have conducted a study on the accuracy of cardiac CT scan compared with intraoperative data. Regarding the evaluation of GUCH with TOF, we tried to create a mathematical algorithm to quantify cardiac volumetric parameters by independency with MRI software. An crucial step is to determine the moment of the valvular replacement in patients operated with TOF. Thus, we tried to determine the time from the corrective intervention to prosthetic valves replacement, depending on the specific clinical and functional data. A challenge for the clinician, but also for the radiologist is represented by patients who heterotaxia syndromes. In this sense, we presented a clinical case with Ivemark syndrome.

3. Study groups

Groups of patients were different in number and age. For the first study we included a number of 267 pediatric patients diagnosed with CHD in the 2nd Clinic of Pediatrics in Cluj-Napoca, followed by Prof. Dr.Mariana Andreica and Teaching Assist. Dr. Simona Căinap.

To design the second study we used data obtained from the database of the Department of Pediatric Radiology - Hospital Timone Enfants, Marseille, France. The data were processed in the period October to December 2012 under a scholarship offered by the European Society of Radiology, and were carefully supervised by Prof. Dr. Philippe Petit and Prof. Dr. Guillaume Gorincour.

For the 3rd and the 4th studies we used data from the database of the Division of Pediatric Radiology - Medical University of Graz, Austria. The periods of data collection and processing were August-October 2011 and August-September 2013, under the careful guidance of Prof. Dr. Erich Sorantin within a doctoral scholarships Erasmus and CEEPUS.

4. Evaluation of the pulmonary arteries and coronary patterns by computed tomography in children with tetralogy of Fallot (preoperative)

Background: In patients with tetralogy of Fallot (TOF), complete characterization of anatomy, size and morphology of both pulmonary and coronary arteries is essential for surgical management. **Objective:** To evaluate the feasibility of angio-CT to depict both pulmonary and coronary circulation abnormalities in TOF patients. **Patients and methods:** We retrospectively reviewed patients diagnosed with TOF who underwent an angio-CT evaluation before corrective surgery from February 2006 to September 2012. The clinical parameters studied were mean age at CT, sex, presence of a genetic condition and the need to sedate for CT-scan. The imaging data analyzed were the level(s) of the pulmonary stenosis (infundibular, valvular, arterial), the size of the pulmonary arteries and the presence of an abnormal coronary pathway. CT data were compared to surgical findings. **Results:** Thirty-five patients were included. The mean age was 4.30 ± 1.91 months (male/female=17/18) with two patients with a syndromic context (1 microdeletion 22 q.11 and 1 CHARGE syndrome). In 16 cases, CT was performed under sedation (45.71 %). CT findings for the pulmonary arterial morphology were as follows: 24 (68.57%) patients had infundibular stenosis, 5 (17.5%) had infundibular and/or valvular stenosis and 6 (21%) patients had pulmonary arterial abnormalities. Angio-CT identified 8 (22.85%) patients with coronary anomalies. **Conclusion:** With the advantages of noninvasive nature, short scanning time and high spatial resolution, CT can provide accurate information about both pulmonary and coronary arterial anatomy in patients with TOF.

5. Evaluation of left ventricular volume using geometric models in patients operated with tetralogy of Fallot

Background: MRI is proven to be an accurate method for noninvasive assessment of cardiac function in tetralogy of Fallot patients (TOF). One of current limitations is that it is time consuming. Therefore, various geometrical models are used in healthy patients to quantify cardiac function. It is unclear how appropriate is their use in TOF patients. **Patients and methods:** This is a retrospective study of 59 patients known with TOF (mean age 22.46 ± 6.67 , male:female=35:24). Left ventricular (LV) volumes and ejection fraction (EF) were quantified based on a 1.5 Tesla MRI. The LV volumes and EF were either assessed with modified Simpson rule (SR), hemisphere cylinder model (HC), single plane ellipsoid model (EM) and 4 chamber Simpson rule (4cSR). Reproducibility of each geometrical model was tested and results were correlated with full-data volume set which served as a gold standard. **Results:** The SR model gave statistically indifferent values for both LV volumes and EF compared to full volume data set. We also found no differences for EF in HC, EM and 4cSR models. Good correlations was found for all volumes and EF for SR mode compared with full volume data set (r^2 ranged between 0.63 and 0.82 with a p value < 0.001 for all correlations). The HC, EM and 4cSR models proved to be less useful for the EF assessment ($r^2 > 0.53$ for HC, $r^2 > 0.1$ and $r^2 > 0.41$ for 4cSR respectively). **Conclusion:** Only SR model has proven to be a valuable method for the assessment of LV volumes, stroke volume and EF in TOF patients.

6. Determination of the timing for valvular replacement in adult patients with tetralogy of Fallot

Introduction: Chronic pulmonary regurgitation (RPc) is a frequent consequence in TOF patients after corrective surgery (especially with transannular patch) and can lead to ventricular dilation and, in time, its

dysfunction, lower exercise tolerance and ventricular arrhythmia associated with prolonged QRS and sudden cardiac death. Pulmonary valve replacement can relieve volume overload caused by the RPC. However, indicators for prosthetic valve replacement and the timing are controversial. It is unclear whether there is an appropriate time to correct the RPC, beyond which there is irreversible damage to the right ventricle. Cardiovascular MRI has proven to be a valuable tool for assessing right ventricular hemodynamics. Although other methods are available for measuring ventricular function, MRI can provide detailed and reproducible data of RV and LV volumes, their function and severity of pulmonary regurgitation and data on any anatomical abnormalities without radiation exposure. **Patients and Methods:** 82 patients with TOF were examined, with a mean age of 21.89 ± 7.20 years and a male: female ratio = 49:33. MRI evaluation was conducted during December 2004 - March 2012. Patients were evaluated according to sex, the average age at MRI study, determination of RV volume, ejection fraction and pulmonary regurgitation fraction (RP). For all patients with TOF we calculated EDV, ESV, SV ($SV = EDV - ESV$) and EF ($EF = SV / EDV$). Pulmonary regurgitant fraction was calculated as a percentage of the reflux flow / flow rate of ejection. **Results:** We determined the FE in patients with $EDV > 160 \mu l$ and $ESV > 82 \mu l$ (prosthetic valve indication) and in those with $EDV < 160 \mu l$ and $ESV < 82 \mu l$ (without indication of prosthetic valve) and we obtained $43, 92 \pm 6.82$ vs. 48.75 ± 6.43 , p value = 0.004. In the group of patients with valvular prosthesis indication was attempted a correlation between EDV and RP value ($r = 0.17$, $p = 0.01$), and ESV and RP ($r = 0.04$, $p = 0.72$) SV and RP ($r = 0.32$, $p = 0.009$) and EF and RP ($r = 0.1$, $p = 0.2$). The average time for the need of valvular replacement was 22.56 ± 6.54 years of evolution from the corrective surgery. Analyzing pulmonary regurgitation fraction ($RPc > 25\%$), 35 patients with valvular prosthesis indication and 11 patients who had no indication of prosthetic valve replacement were with medium and severe pulmonary regurgitation. The lowest value of EF in the group of patients with prosthetic indication was 28.87% and in those without indication was 39.97%. EF value was determined in patients with prosthetic valve indication (with $EDV > 160 \mu l$ $ESV > 82 \mu l$ and $RP > 25\%$) and those without valvular prosthesis indication ($EDV < 160 \mu l$, $ESV < 82 \mu l$ and $RP > 25\%$) and we obtained 44.89 ± 7.06 vs. 50.96 ± 6.70 , p value = 0.008. the cut-off values for SV, EF and RP were 79.04 with AUROC 0.92 and $p < 0.0001$ for SV, 24.96 with AUROC 0.28 and $p = 0.002$ for EF and 47.62 with AUROC 0.56 and $p = 0.35$ for RP. **Conclusions:** Pulmonary regurgitation fraction is higher in patients requiring prosthetic valve, without being dependent on the end-diastolic volume and end-systolic volume. It is however influenced by time from corrective surgery, varying according to the type of intervention performed. The magnetic resonance imaging can be used to determine the approximate timing of valve prosthesis in patients with tetralogy of Fallot, and depends on variables such as end-diastolic volume and end-systolic volume, and the importance of pulmonary regurgitation.

7. Conclusions

The role of computer tomography in the preoperative evaluation of children with tetralogy of Fallot is given by the accuracy of the method in identifying pulmonary and coronary morphology. Computed tomography may characterize pulmonary and coronary pattern with an accuracy equivalent to that of surgical exploration, considered to be the gold standard.

Evaluation of the left ventricular size and function is important to assess and monitor surgical patients with tetralogy of Fallot. Magnetic resonance imaging is the most accurate method for the follow-up in tetralogy of Fallot. The geometric model using Simpson rule is a good alternative to magnetic resonance imaging, reducing scan time and post processing results, volumes and left ventricular function being similar to the standard method.

The most important long-term complication in patients with operated tetralogy of Fallot is chronic pulmonary regurgitation. Pulmonary regurgitation fraction is influenced by the time from corrective surgery,

varying according to the type of intervention performed. In the study group, the evolution of the operation to need corrective valvular prosthesis was 22.56 ± 6.54 years. Magnetic resonance imaging can be used to determine the approximate timing of valve replacement in patients with operated tetralogy of Fallot. This depends on variables such as end-diastolic volume and end-systolic volume, and the importance of pulmonary regurgitation.

Therefore, the CT may be considered as a reasonable alternative in patients with the diagnosis TOF for preoperative assessment. Subsequent studies, including a larger study patients are needed to compare the data obtained by MRI and geometric patterns. Data obtained by various imaging techniques suggest the need for a multimodal approach, individualized for each patient with TOF.