

e-ISSN: 2345-0592	<b>Medical Sciences</b>	
<b>Online issue</b>		
Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Official website: <a href="http://www.medicinsciences.com">www.medicinsciences.com</a>	

## Tetralogy of Fallot: genetics, diagnostics, treatment

Karolina Krikščiūnaitė<sup>1</sup>, Viktorija Mačiulytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Liethuanina University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

Tetralogy of Fallot is the most common cyanotic congenital heart defect. This pathology is determined by various environmental and genetic factors and consists of four parts, but can have some variations as well. Since its first surgery in 1954, possibilities for treatment have increased. With treatment strategies that are used in modern medicine, long – term survival rate is high (30 year survival rate fluctuates from 68,5% to 90,5%). Unfortunately, residual defects such as obstruction of right ventricular flow tract and ventricular arrhythmias are common and require additional interventions. In this review we look over the tetralogy of Fallot, its treatment possibilities that are used today, residual defects and additional interventions.

**Aim:** analyse and evaluate the latest information involving tetralogy of Fallot: genetics, components, diagnostics and methods of treatment.

**Methods:** information for this literature review was collected using keywords related to tetralogy of Fallot in “PubMed” database.

**Conclusions:** Tetralogy of Fallot is the most common cyanotic congenital heart defect and represents 7% - 10% of all congenital heart defects. The most common postoperative complications include arrhythmias, right ventricular dysfunction and other residual effects.

**Keywords:** Fallot, tetralogy, heart, defect.

## Falo tetrada: genetika, diagnostika, gydymas

Karolina Krikščiūnaitė<sup>1</sup>, Viktorija Mačiulytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

### Santrauka

Falo tetrada – tai labiausiai paplitusi įgimtos cianotinės širdies ydos rūšis. Patologija, nulemta įvairių aplinkos ir genetinių faktorių, susideda iš keturių pagrindinių dalių, bet gali turėti ir įvairių nuokrypių. Nuo pirmojo jos chirurginio gydymo 1954 m. gydymas nuolat tobulėjo. Gydymo strategijomis, kurios šiuo metu naudojamos gydant Falo tetradą, gaunamas puikus ilgalaikis išgyvenamumas (30 metų išgyvenamumas svyruoja nuo 68,5% iki 90,5%). Tačiau likutiniai reiškiniai, tokie kaip dešiniojo skilvelio nutekėjimo trakto obstrukcija ir skilvelinė aritmija, yra dažni ir reikalauja pakartotinių intervencijų. Šioje apžvalgoje pateikiame trumpą Falo tetrados apžvalgą, aprašome šiuo metu naudojamas gydymo strategijas, likusius pažeidimus ir pakartotines intervencijas po gydymo.

**Tikslas:** išanalizuoti naujausią informaciją susijusią su Falo tetrada: genetika, komponentai, diagnostika ir gydymo metodai.

**Metodai:** literatūros apžvalgai informacija buvo renkama pasitelkus “PubMed” duomenų bazę. Šiam tikslui buvo naudojami raktiniai žodžiai susiję su Falo tetrada.

**Išvados:** Falo tetrada yra dažniausiai pasitaikantis įgimtas cianozinis širdies defektas, pasireiškiantis nuo 7% iki 10% pacientų, kurie serga įgimta širdies liga. Dažniausiai pasitaikančios pooperacinės komplikacijos - aritmijos, dešiniojo skilvelio disfunkcija ir kiti liekamieji defektai.

**Raktiniai žodžiai:** Falo, tetrada, širdis, ydos.

## Įvadas

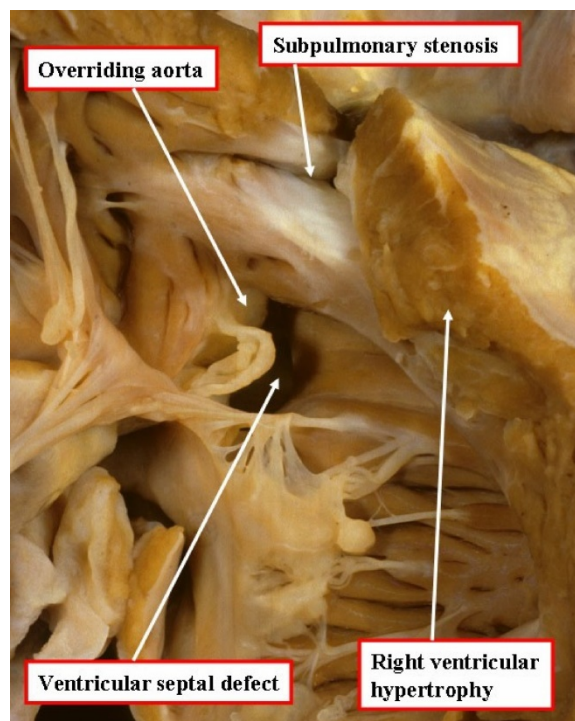
Falo tetrada yra dažniausia cianotinė įgimta širdies yda, pasitaikanti 4 – 5 kūdikiams iš 10 000 gyvų naujagimių. Ši yda taip pat apima 7% – 10% visų įgimtų širdies ydų [1, 2, 3]. Tetrada sudaro 4 patologijos: skilvelių pertvaros defektas, plautinio kamieno susiaurėjimas, aortos dekstrapozicija ir dešinio skilvelio hipertrofija. Šiame straipsnyje apžvelgsime Falo tetrados genetinius ypatumus, komponentus, diagnostikos principus ir gydymo galimybes.

## Genetika

Falo tetrados etiologija yra sudėtinė ir ligos vystymasis siejamas su aplinkos ir genetiniais faktoriais [4]. Pastebėta, kad negydytas motinos diabetas ir fenilketonurija gali turėti įtakos ydos vystymuisi [1]. Genetiniai sutrikimai pacientams su Falo tetrada nustatomi 30% atvejų ir apima chromosomų anomalijas, aneuploidijas, 22q11.2 deleciją ir vieno geno ligas [4]. Sindrominė Falo tetrada (pasireiškianti kaip dalis įgimto genetinio sindromo) dažniausiai randama sergantiems Dauno (21 chromosomos trisomija), Alagilio (JAG 2 mutacija), DiGeorge sindromais, turintiems 22q11.2 deleciją ar VACTERL bei CHARGE asociacijas [2], tačiau yra aprašomi ir reti atvejai, kai tetrada pasireiškia sergant sindromu, su kuriuo anksčiau nebuvo asocijuojama, pavyzdžiui, Myhre sindromu [5]. Nesindrominė tetrada pasireiškianti be genetinio sindromo) asocijuojama su įvairiais genetiniais defektais: transkripcijos mutacijos *NKX2.5*, *TBX1*, *ZFPM2* genuose, *MTHFR* geno polimorfizmas [2], viso genomo sekvenavimas taip pat rodo ir *NOTCH1*, *FLT4*, *RYR1*, *ZFPM1*, *CAMTA2*, *DLX6*, *PCMI1* genų įtaką [7, 8].

## Komponentai

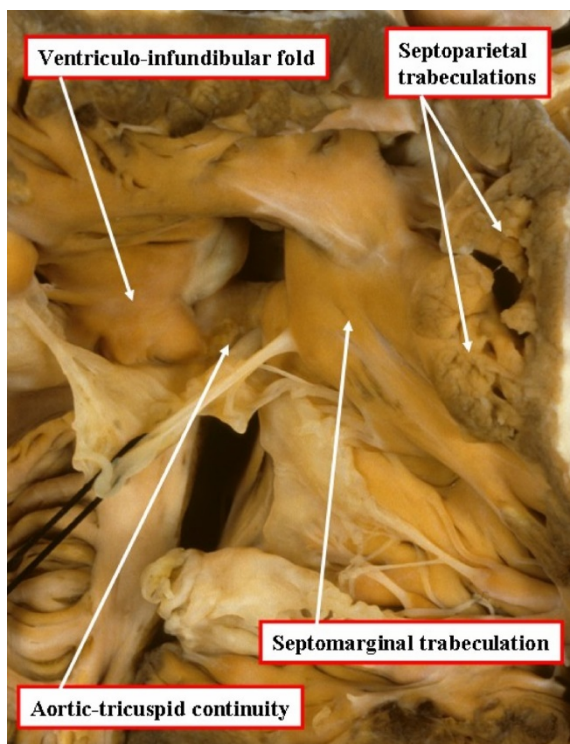
Falo tetrada sudaro 4 širdies ydos, galinčios pasireikšti ir pavieniui. Kiekvieno komponento sunkumo laipsnis gali varijuoti individualiu atveju [1,8]. Paveikslėlyje nr. 1 matomos visos sudėtinės Falo tetrados dalys širdies preparate, atvertame per priekinę sieną.



**Paveikslėlis Nr. 1.** Širdies preparatas, atvertas per priekinę sieną. Matomi visi 4 Falo tetrados komponentai [1].

### 1. Skilvelių pertvaros defektas

Falo tetradoje randamas tarpkilvelinis plyšis atsiranda dėl embriogenezės metu pakankamai neišsivysčiusių audinių, kurie turėtų sudaryti šią pertvarą [1]. Skilvelių pertvaros defektas dažniausiai yra perimembraninis, tačiau kartais gali pažeisti ir raumeninę pertvaros dalį, be to, yra sulyguotas neįprastai [2]. Defekto, t.y. pertvaros angos, dydis gali būti įvairus: anga iki 3 mm laikoma maža, 3 – 5 mm – vidutinė, daugiau nei 5 mm skersmens anga yra didelė [8], tačiau kūdikiams su Falo tetrada, defektas dažniausiai yra didelis ir angos pločio užtenka abipusiam šuntui susidaryti [1, 2]. Šalia skilvelinės pertvaros defekto randamos ir nenormalios septoparietalinės trabekuliacijos (Paveikslėlis nr. 2), kurios daro įtaką subpulmonalinės infundibulinės stenozės susidarymui [9].



**Paveikslėlis nr. 2.** Širdies preparatas, atvertas per priekinę sieną. Matomos septoparietalinės trabekuliacijos [1].

## 2. Plautinio kamieno susiaurėjimas

Kaip jau minėta, septoparietalinės trabekuliacijos daro įtaką subpulmonalinės infundibulinės stenozės susidarymui [8], todėl siaurėja plautinis kamienas ir prastėja kraujo nutekėjimas į plaučius bei jo oksigenacija [1, 10, 11]. Pasitaiko, kad kūdikiams su Falo tetrada yra ne tik plautinio kamieno susiaurėjimas, bet ir jo vožtuvų pokyčiai ar visiškai vožtuvų nebuvimas, pulmonalinė atrezija [1, 2, 10]. Pastebima, kad defektas apima ne tik plautinį kamieną, bet ir tolimesnes jo šakas [10, 12]. Šis tetrados komponentas yra, ko gero, labiausiai varijuojantis iš visų: nuo mažo sutrikimo, sukeliančio taip vadinamą „rožinę tetradą“, iki visiškos atrezijos ar tolimesnių šakų nebuvimo [13].

## 3. Aortos dekstrapozicija

Esant tarpšilvelinės pertvaros defektui ir blogam jos lygiavimui į dešinės pusės ertmės, aortos žiotys atsiveria dešiniau nei įprastai, lokalizuojasi virš tarpšilvelinės pertvaros ir apima abu šilvelius [1, 9]. Predominuotas šuntas iš kairės į dešinę, ir tokia aortos pozicija leidžia deoksigenuotam kraujui patekti į aortą ir

į didįjį kraujo apytakos ratą. Lėtinis didelis kraujo tūris kartu lemia ir aortos dilataciją.

## 4. Dešinio šilvelio hipertrofija

Kardiomiocitai, sudarantys didžiąją širdies masės dalį ir atsakingi už kontraktiškumą, negali dalintis, jų skaičius yra determinuotas nuo gimimo. Vienintelis būdas padidinti jų funkciją yra ląstelių hipertrofija. Nors kardiomiocitų hipertrofija yra sudėtingas ir kompleksiškas procesas, įtraukiantis daugelį veiksnių ir procesų, tokių kaip pokyčiai genų ekspresijoje, ląstelės metabolizme, kalcio transporte, tarpšilvelinio matrikso sudėtyje ir pan. [14], pagrindinė sąlyga, daranti įtaką šių procesų atsiradimui yra padidėjusi dešinio šilvelio apkrova, atsirandanti dėl šilvelių pertvaros defekto [1, 14]. Šiuo metu sutariama, kad dešinio šilvelio hipertrofija yra antrinė, kadangi pastebimas jos didėjimas su amžiumi [3, 13].

## Diagnostika

Vaisiaus echokardiografija, atliekama nuo 13 iki 14 nėštumo savaitės, paprastai gali diagnozuoti Falo tetradą, parodant didelį šilvelių pertvaros defektą, dekstrapozicinę aortą, ir išėjimo pertvaros bei mažų plaučių arterijų anterokefalinį nuokrypį. Dešinio šilvelio nutekėjimo trakto obstrukcijos raidą galima stebėti serijinėmis echokardiogramomis viso nėštumo metu. Sunkia Falo tetrada sergantiesiems pacientams, kuriems nėra plaučių vožtuvo, gali turėti įtakos vaisiaus žūčiai [15,16].

Jei echokardiografija neleidžia išsamiai įvertinti intrakardinės ir ekstraširdinės struktūros, kardiovaskulinis magnetinis rezonansas yra alternatyva trūkstamos informacijos radimui, diagnozės nustatymui ir operacijos planavimui. Skirtingoms sąlygoms vaizduoti rekomenduojamos skirtingos sekos, tačiau KMR protokolus paprastai sudaro anatomicinis širdies ir kraujagyslių įvertinimas, dinaminis širdies kamerų ir kairiojo bei dešiniojo šilvelių nutekėjimo traktų įvertinimas dviejose ortogonaliosiose plokštumose bei plaučių arterijos šakų ir aortos MR angiografija. Galima atlikti papildomus plaučių arterijų šakų ar aortos įvertinimo tyrimus [17].

Jei nėra galimybės atlikti kardiovaskulinį magnetinį rezonansą alternatyva tampa kompiuterinė tomografija. KT turi puikią erdvinę skiriamąją gebą (<0,5 mm), be to, daugelis ligoninių turi galimybę įsigyti šį prietaisą. Pagrindinis jo trūkumas yra

jonizuojančiosios spinduliuotės naudojimas, kuris kelia susirūpinimą, ypač vaikų populiacijai. Šiems pacientams reikia atsižvelgti į dideles viso gyvenimo rentgeno spinduliuotes, širdies kompiuterines tomografijas, diagnostines ir intervencines širdies kateterizacijos dozes per visą gyvenimą. Dozės vaikų populiacijai gali būti nuo 0,6 mSv iki 1,1 mSv, kad būtų galima nustatyti vainikines arterijas ir apibrėžti krūtinės ląstos kraujagyslių anatomiją. Tai gali būti naudinga planuojant chirurgines operacijas. Širdies KT gali pasiūlyti alternatyvą anatomiciam įvertinimui [18,19].

## Gydymas

Falo tetrada turi būti koreguojama kūdikystėje trimis būdais: balionine angioplastika, šuntavimu ir korekcinė operacija. Šuntavimo tikslas – padidinti kraujo, tekančio į plaučius, kiekį. Kraujas nukreipiamas dirbtine kraujagysle, prijungiant aortos atšaką į plaučių arteriją. Balioninė angioplastika atliekama širdies kateterizacijos metu. Kateteris įvedamas į siaurąją plaučių arterijos dalį ir ji išplečiama. Radikali korekcinė operacija paprastai atliekama pirmaisiais vaiko gyvenimo metais [20,21].

Manoma, kad pirminis Falo tetrados chirurginis gydymas gali apriboti ilgalaikį dešiniojo skilvelio slėgio poveikį ir sumažinti deguonies įsotinimą. Tačiau nėra bendro sutarimo dėl „ankstyvo“ gydymo apibrėžimo, gretinant jį su vėlesniu gydymu. Naujagimių gydymas (iki 1 mėnesio amžiaus) yra įmanomas, tačiau jis nėra plačiai naudojamas, nes gydymo rezultatai yra trumpalaikiai lyginant su vėlesniu gydymu. Daugumai pacientų pirminį gydymą galima atidėti ir taikyti vaikui esant nuo 3 iki 6 mėnesių amžiaus, o rezultatai šiuo atveju yra geresni.

Pacientams, turintiems ryškių Falo tetrados simptomų, gali tekti taikyti intervencijas ir naujagimystės laikotarpiu. Gali būti naudojamos skirtingos strategijos, jei manoma, kad pagrindinė gydymo taktika nėra geriausias pasirinkimas. Istoriskai sisteminis plaučių šuntas - paprastai modifikuotas Blalock-Taussig (mBT) šuntas - buvo naudojamas siekiant padidinti plaučių arterijos tėkmę ir sumažinti hipoksemiją, tačiau paliatyviosios šuntų procedūros yra susijusios su 3–5% siekiančiu ankstyvu mirtingumu [22,23].

Siekiant užkirsti kelią dešiniojo skilvelio nepakankamumui reikia atkurti plaučių vožtuvo funkciją. Tačiau šiuo metu naudojamų plaučių protezavimo vožtuvų patvarumas yra ribotas. Operacija turėtų būti numatyta pakankamai anksti, kad būtų išvengta negrįžtamų pakitimų, tačiau pakankamai vėlai, kad būtų apribotas pakartotinių intervencijų skaičius [24,25].

Ankstyvas Falo tetrados chirurginis gydymas turi daug pranašumų: jis sumažina hipoksemijos ir jos neigiamų pasekmių, tokių kaip cianozinė nefropatija, trukmę, išsaugo miokardo funkciją, leidžia anksti normalizuoti plaučių funkciją, o tai savo ruožtu stimuliuoja angiogenezę plaučių kraujagyslėse ir palaiko plaučių augimą. Be to, dėl lėtinės hipoksemijos, ypač pirmaisiais gyvenimo metais, gali atsirasti pažinimo ir vystymosi sutrikimų. Dėl kartu esančių skilvelių pertvaros defektų ir dešiniojo skilvelio nutekėjimo trakto stenozės, dešinysis skilvelis yra chroniškai veikiamas sisteminio slėgio, todėl susidaro dešiniojo skilvelio hipertrofija, dešiniojo skilvelio disfunkcija ir širdies aritmija. Galiausiai ankstyvas chirurginis gydymas sumažina psichosocialinį ligos poveikį vaikui ir šeimai [26,27,28].

## Apibendrinimas

Falo tetrada yra viena iš labiausiai paplitusių įgimtų širdies pažeidimų, turinti gerų pirminio chirurginio gydymo rezultatų. Nuo pirmųjų procedūrų šeštajame dešimtmetyje, geresnės diagnostikos, chirurginio gydymo bei pooperacinės priežiūros pažanga buvo tokia, kad beveik visi, gimę su Falo tetrada, dabar gali tikėtis išgyventi iki pilnametystės. Stulbinantis kūdikių, gimusių su įgimta širdies liga, ir ypač tų, kuriems būdinga Falo tetrada, rezultatų pagerėjimas yra viena iš šiuolaikinės medicinos sėkmės istorijų. Daugelyje šalių suaugusiųjų, kuriems būdinga Falo tetrada, yra daugiau nei vaikų. Todėl iškilo naujų problemų, pradedant nuo iki šiol nenuspėjamų medicininių komplikacijų, baigiant slaugytojų mokymu ir išteklių paskirstymu šiai išgyvenusiųjų populiacijai. Taigi gydymo raida, pavėluotų komplikacijų pripažinimas, ligos mechanizmų ir terapijos tyrimai, atsižvelgiant į šiais laikais gimusių vaikų globos pokyčius, yra šablonai, kuriais remiantis laiku aptariamoms įgimtų širdies ligų paveiktų asmenų globos organizavimo problemoms [29].

**Literatūros šaltiniai**

1. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 /12;4(1):1-10.
2. Wise-Faberowski L, Asija R, McElhinney DB. Tetralogy of Fallot: Everything you wanted to know but were afraid to ask. *Pediatric Anesthesia.* 2019 May 1;;29(5):475-82.
3. Smith CA, McCracken C, et al. Long-term Outcomes of Tetralogy of Fallot: A Study From the Pediatric Cardiac Care Consortium. *JAMA Cardiology.* 2019 January;4(1):34
4. Peng R, Zheng J, et al. Genetic anomalies in fetuses with tetralogy of Fallot by using high-definition chromosomal microarray analysis. *Cardiovascular Ultrasound.* 2019;17
5. Alagia M, Cappuccio , et al. A child with Myhre syndrome presenting with corectopia and tetralogy of Fallot. *American Journal of Medical Genetics. Part a.* 2018 February;176(2):426.
6. Page DJ, Miossec MJ, et al. Whole Exome Sequencing Reveals the Major Genetic Contributors to Non-Syndromic Tetralogy of Fallot. *Circulation research.* 2019 15 February;124(4):553.
7. Williams K, Carson J, et al. Genetics of Congenital Heart Disease. *Biomolecules.* 2019 December;9(12).
8. Mostefa-Kara M, Houyel L, et al. Anatomy of the ventricular septal defect in congenital heart defects: a random association? *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2018;13.
9. Khan SM, Drury NE, et al. Tetralogy of Fallot: morphological variations and implications for surgical repair. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2019 July;56(1):101.
10. Balzer D. Pulmonary Valve Replacement for Tetralogy of Fallot. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal.* 2019 Apr-Jun;15(2):122.
11. Ruckdenchel ES, Schuller J, et al. Ventricular Tachycardia in Congenital Pulmonary Stenosis. *Cardiac Electrophysiology Clinics.* 2016 /03/01;8(1):205-9.
12. Wang Q, Wu YR, et al. Fetal pulmonary valve stenosis or atresia with intact ventricular septum: Predictors of need for neonatal intervention. *Prenatal Diagnosis.* 2018 March 1;;38(4):273-9.
13. Downing TE, Kim YY. Tetralogy of Fallot: General Principles of Management. *Cardiology Clinics.* 2015 /11/01;33(4):531-41.
14. Tham Y, Bernardo B, et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol.* 2015 Sep;89(9):1401-38.
15. Pablo Motta, Wanda C Miller-Hance. Transesophageal Echocardiography in Tetralogy of Fallot. *Semin Cardiothorac Vasc Aneth* 2012 Jun;16(2):70-87.
16. Bedair R, Iriart X. EDUCATIONAL SERIES IN CONGENITAL HEART DISEASE: Tetralogy of Fallot: diagnosis to long-term follow-up. *Echo Res Pract.* 2019 Mar 1;6(1):R9-R23.
17. Gul H Dadlani, J Blaine John, et al. Echocardiography in Tetralogy of Fallot. *Cardiol Young.* 2009 Dec; 18 Suppl 3:22-8.
18. Forman J, Beech R, et al. A Review of Tetralogy of Fallot and Postoperative Management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019 Sep;31(3):315-328.
19. Hirata Y, Ono M. Surgical Management of the Patients with Tetralogy of Fallot; Long-term after Initial Repair. *Kyobu Geka.* 2019 Apr;72(4):258-262.
20. Jeon B, Kim DH, et al. Surgical treatment of tetralogy of Fallot in symptomatic neonates and young infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Apr;159(4):1466-1476.
21. Townsley MM, Windsor J. Tetralogy of Fallot: Perioperative Management and Analysis of Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Feb;33(2):556-565.
22. Sharkey A, Sharma A. Tetralogy of Fallot: Anatomic Variants and Their Impact on

- Surgical Management. *Diothorac Vasc Anesth* 2012 Jun;16(2):88-96.
23. House AV, Danford DA, et al. Impact of clinical follow-up and diagnostic testing on intervention for tetralogy of Fallot. *Open Heart*. 2015 Apr 30;2(1):e000185
24. Bogers AJCC, Helbing WA. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. *F1000Res*. 2019 Aug 29;8. pii: F1000 Faculty Rev-1530.
25. Heinisch PP, Guarino L, et al. Late correction of tetralogy of Fallot in children. *Swiss Med Wkly*. 2019 Jul 3;149:w20096
26. Apostolopoulou SC, Manginas A, et al. Cardiovascular Imaging Approach in Pre and Postoperative Tetralogy of Fallot. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Jan 7;19(1):7.
27. Khatib I, Le Bret E, et al. Tetralogy of Fallot Associated With Multiple Anomalies. *Eur Heart J*. 2017 Jan 21;38(4):246.
28. Anderson RH, Jacobs ML. The Anatomy of Tetralogy of Fallot With Pulmonary Stenosis. *Cardiol Young*. 2009 Dec; 18 Suppl 3:12-21.
29. Apitz C, Webb GD, et al. Tetralogy of Fallot. *Lancet* 2009 Oct 24;374(9699):1462-71.