

GIOVANNI CALZA

**FISIOPATOLOGIA
DELLA CEC
IN ETÀ PEDIATRICA**



EDIZIONI MINERVA MEDICA

Autore:

GIOVANNI CALZA - Dipartimento di Cardiocirurgia e Chirurgia Vascolare, Ospedale G. Gaslini, Genova

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

ISBN 978-88-7711-756-4

© 2013 - EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. - Corso Bramante 83/85 - 10126 Torino

Sito Internet: www.minervamedica.it / *e-mail:* minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

PREFAZIONE

Lo studio delle cardiopatie congenite (dell'emodinamica pre-, intra- e postoperatoria, delle tecniche chirurgiche e delle complicanze postoperatorie) ha, da sempre, interessato intere generazioni di medici e di tecnici impegnati nell'affascinante campo della cardiocirurgia pediatrica. Nel nostro meraviglioso lavoro:

- l'esperienza maturata sul campo in un lavoro di équipe che rende sempre nuovo, costruttivo e interessante il nostro impegno verso i piccoli cardiopatici spinge ad approfondimenti precisi.
- il confronto con i Colleghi, in uno scambio franco di esperienze stimola a un miglioramento continuo in una curva di apprendimento che mai si esaurisce nel tempo.
- la conoscenza delle basi emodinamiche e dei principi fisico-chimico-biologici che regolano la CEC aiuta a comprendere il significato e a migliorare l'efficacia delle azioni che routinariamente svolgiamo nelle nostre sale operatorie e in rianimazione.

Con l'obiettivo di offrire le basi per approfondimenti ulteriori sull'emodinamica intraoperatoria nelle varie cardiopatie congenite e per sintetizzare le linee guida che caratterizzano il bypass cardiopolmonare ho deciso di mettere per iscritto i concetti che mi hanno guidato nel mio lavoro; concetti basati sull'esperienza e sugli studi personali e approfonditi nel confronto con i Colleghi impegnati nel Gruppo di Studio di "Terapia Intensiva post Cardiocirurgica Pediatrica" della Sezione Pediatrica della Società Italiana di Cardiocirurgia.

Molte valutazioni e decisioni derivano da convinzioni personali e sono quindi aperte ad un franco confronto e certamente migliorabili sulla base di esperienze diverse ma ugualmente finalizzate ad un sempre maggiore impegno per i bambini cardiopatici.

Alcuni concetti sono ripetuti in capitoli diversi al fine di facilitare una visione d'insieme, il più completa possibile, delle problematiche trattate. Numerosi riferimenti bibliografici sono ripetuti nei vari capitoli per permettere al lettore un rapido inquadramento degli argomenti specifici.

Nella convinzione che il bypass cardiopolmonare vada adattato alle varie cardiopatie congenite e nella speranza che questo lavoro possa risultare utile e di stimolo per una sempre maggior "fisiologicità" della CEC e per un dialogo aperto e costruttivo tra i medici e i tecnici impegnati in cardiocirurgia pediatrica ringrazio tutti i miei Colleghi e Collaboratori per l'aiuto che mai mi è venuto a mancare.

La mia riconoscenza va al Prof. Lorenzo Sarti dell'Ospedale Vittore Buzzi di Milano che mi ha iniziato alla cardiocirurgia pediatrica ed è stato per me maestro nel campo medico e nella vita. Al Prof. Alberto Bertolini dell'Istituto Giannina Gaslini che mi ha permesso di approfondire i segreti legati alla circolazione extracorporea e al trattamento postoperatorio dei piccoli bambini. Al Prof. Yves Lecompte di Parigi che ho sempre ammirato per il suo impegno, per l'abilità tecnica e per la profondità nell'affrontare i problemi cardiocirurgici. Al Dott. Lucio Zannini per la professionalità che ha caratterizzato i nostri anni di lavoro e per la lealtà e profondità del nostro confronto a beneficio dei piccoli malati.

Ringrazio infine tutti i miei Collaboratori, i colleghi del gruppo di studio "Terapia Intensiva post Cardiocirurgica Pediatrica" e i miei Tecnici di Perfusione per la importante e costruttiva collaborazione.

GIOVANNI CALZA

COLLABORATORI

Maria Giuseppina Baglietto

U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Luigi Ballerini

Ex primario di Cardiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Laura Banov

Unità di Emostasi e trombosi, Dipartimento di Ematologia e Oncologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Agostino Berio

Dipartimento di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Genova

Italo Borini

Dipartimento di Cardiochirurgia e Chirurgia vascolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Anna Maria Carleo

Dipartimento di Cardiochirurgia e Chirurgia vascolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Giuseppe Cervo

Dipartimento di Cardiochirurgia e Chirurgia vascolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Gianluca Damonte

Dipartimento di Medicina sperimentale, Università degli Studi, Genova

Enrico De Caro

Dipartimento di Cardiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Laura Doria Lamba

U.O. di Neuropsichiatria infantile, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Gianmarco Ghiggeri

U.O. di Nefrologia, Emodialisi e Trapianto, Istituto Giannina, Gaslini, Genova

Paola Grasso

U.O. di Anestesia e Rianimazione, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Daniela Leonardini

Dipartimento di Cardiochirurgia e Chirurgia vascolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Franco Lerzo

Dipartimento di Cardiochirurgia e Chirurgia vascolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Mohamad Maghnie

Dipartimento di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Genova

Salvatore Mangraviti

Laboratorio Centrale di Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Maurizio Marasini

Dipartimento di Cardiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Tonetti Michela

Dipartimento di Medicina sperimentale, Università degli Studi, Genova

Romano Millo

Dipartimento di Medicina sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Genova

Angelo Claudio Molinari

Unità di Emostasi e trombosi, Dipartimento di Ematologia e Oncologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Giovanni Morana

U.O. di Neuroradiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Rodolfo Moretti

U.O. di Anestesia e Rianimazione, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Paolo Nozza

U.O. di Anatomia patologica, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Franco Onofri

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiologia Umana, Università degli Studi, Genova

Giuseppe Panizzon

Dipartimento di Cardiocirurgia e Chirurgia vascolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Mario Passalacqua

Dipartimento di Medicina sperimentale, Università degli Studi, Genova

Paolo Perutelli

Unità di Emostasi e Trombosi, Dipartimento di Ematologia e Oncologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Vito Pistoia

Direttore Laboratorio di Oncologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Laura Ressia

Dipartimento di Cardiocirurgia e Chirurgia Vascolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Alessandro Rimini

Dipartimento di Cardiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Andrea Rossi

Responsabile U.O. di Neuroradiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Gino Tripodi

Responsabile Servizio di Immunoematologia e Medicina trasfusionale, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Gianluca Trocchio

Dipartimento di Cardiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Giulia Tuo

Dipartimento di Cardiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Vittorio Vanini

Ex primario di Cardiocirurgia, Ospedale Pediatrico Apuano G. Pasquinucci, Massa Carrara

Alfredo Virgone

Dipartimento di Cardiocirurgia e Chirurgia vascolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Lucio Zannini

Dipartimento di Cardiocirurgia e Chirurgia vascolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Matteo Zucco

Servizio di Anestesia e Rianimazione I, Ospedale Santa Chiara, Trento

INDICE

Prefazione	V
Collaboratori	VII
CAPITOLO 1	
Cardiopatie congenite con shunt sinistro-destro	1
<hr/>	
SHUNT SINISTRO-DESTRI	1
<i>CARATTERISTICHE EMODINAMICHE NELLE CARDIOPATIE CONGENITE CON SHUNT SINISTRO-DESTRO</i>	1
<i>CONDUZIONE DELLA CEC NELLE CARDIOPATIE CONGENITE CON SHUNT S-D</i>	4
MATURAZIONE DEGLI ORGANI	5
<i>CUORE</i>	5
<i>POLMONE</i>	8
<i>SISTEMA NERVOSO CENTRALE</i>	10
<i>RENE</i>	12
<i>VASI</i>	14
<i>FEGATO</i>	15
RIEMPIMENTO DEL CIRCUITO	16
CONTROLLO DELL'ASSETTO EMOCOAGULATIVO IN CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA	24
<i>ALTERAZIONI DELL'EMOSTASI IN CEC</i>	25
CONTROLLO DEL pH	32
<i>ANDAMENTO DEL pH IN CEC E IN IPOTERMIA</i>	34
CAPITOLO 2	
Cardiopatie congenite con shunt destro-sinistro	45
<hr/>	
SHUNT DESTRO-SINISTRI	45
<i>CARATTERISTICHE EMODINAMICHE NELLE CARDIOPATIE CONGENITE CON SHUNT DESTRO-SINISTRO</i>	45
<i>CONDUZIONE DELLA CEC NELLE CARDIOPATIE CONGENITE CON SHUNT D-S</i>	47
CASCATA INFIAMMATORIA	50
FISIOPATOLOGIA DELLA CEC	56
<i>FASI DI PREBYPASS</i>	57

FASE DI ENTRATA IN CEC	58
FASE CENTRALE DI CEC	60
FASE DI CHIUSURA DEL BYPASS	67
MONITORAGGIO IN CEC	68
MONITORAGGIO DELL'EMODINAMICA	69
ULTRAFILTRAZIONE	78

CAPITOLO 3

Cardiopatie congenite complesse	87
--	-----------

CARDIOPATIE CONGENITE COMPLESSE	85
CARATTERISTICHE EMODINAMICHE NELLE CARDIOPATIE CONGENITE COMPLESSE	85
CONDUZIONE DELLA CEC NELLE CARDIOPATIE CONGENITE COMPLESSE	90
ARRESTO DI CIRCOLO	91
CEC IPOTERMICA A BASSI FLUSSI	102
PROTEZIONE CEREBRALE	105
FISIOPATOLOGIA DEL CIRCOLO CEREBRALE	106
FISIOPATOLOGIA DEL CIRCOLO CEREBRALE IN CEC	109
OBIETTIVI DELLA PROTEZIONE CEREBRALE	111
TECNICHE DI PROTEZIONE CEREBRALE	112
CONSIDERAZIONI FISICHE SUL DTC E SULLA NIRS	123

CAPITOLO 4

Cardiopatie della giunzione atrio-ventricolare e ventricolo-arteriosa	133
--	------------

CARATTERISTICHE EMODINAMICHE NELLE CARDIOPATIE CONGENITE DELLA GIUNZIONE ATRIO-VENTRICOLARE E VENTRICOLO-ARTERIOSA	131
CONDUZIONE DELLA CEC NELLE CARDIOPATIE DELLA GIUNZIONE ATRIO-VENTRICOLARE E VENTRICOLO-ARTERIOSA	137
ISCHEMIA MIOCARDICA	137
TEMPO DI ISCHEMIA	142
PROCESSO DI RIPERFUSIONE	143
PROTEZIONE MIOCARDICA	149

Cardiopatie ischemizzanti	165
CARATTERISTICHE EMODINAMICHE NELLE CARDIOPATIE CONGENITE ISCHEMIZZANTI	165
<i>CONDUZIONE DELLA CEC NELLE CARDIOPATIE CONGENITE ISCHEMIZZANTI</i>	166
ASSISTENZA CARDIOCIRCOLATORIA in CEC (<i>IECS, intraoperative extracorporeal support</i>)	168
CEC NORMOTERMICA E IPOTERMICA	173
CEC NORMOTERMICA	174
CEC IPOTERMICA	178
CONCLUSIONE	181
IPOTERMIA	182
VARIABILI FISICOCHEMICHE LEGATE ALLA IPOTERMIA	183
VARIABILI BIOLOGICHE DELL'IPOTERMIA	185
EFFETTI DELL'IPOTERMIA SUL CUORE E SUGLI ORGANI INTERNI	187
RICADUTE CLINICHE DELL'IPOTERMIA	190
IPOTERMIA NELLA SCALA FILOGENETICA	191
IPOTERMIA NEGLI ANIMALI IBERNANTI E NEI POICHILOTERMI	192
Indice analitico	203

CARDIOPATIE CONGENITE CON SHUNT SINISTRO-DESTRO

PUNTI CHIAVE

- Caratteristiche emodinamiche e conduzione della CEC nelle cardiopatie congenite con shunt sinistro-destro • Maturazione degli organi • Riempimento
- Coagulazione
 - Equilibrio acido-base

SHUNT SINISTRO-DESTRI

Le conoscenze anatomiche ed emodinamiche delle cardiopatie congenite si sono, negli ultimi anni, approfondite e le tecniche chirurgiche si sono perfezionate con risultati decisamente positivi sull'andamento intra e postoperatorio e con netta riduzione della morbilità e mortalità perioperatoria¹⁻⁴.

L'approfondimento della fisiopatologia della *circolazione extracorporea* (CEC), il notevole progresso tecnologico nei materiali di utilizzo (circuiti, pompe di perfusione e in particolare ossigenatori del sangue) e lo studio interdisciplinare (medico, bioingegneristico e biologico) hanno garantito un progressivo miglioramento della tolleranza alla CEC^{2,5}.

A causa della globalizzazione del sapere, infine, la curva di apprendimento nei vari centri di cardiocirurgia pediatrica è migliorata rapidamente.

Per tutte queste ragioni, le indicazioni si sono ampliate e l'età di elezione degli interventi si è radicalmente modificata; l'orientamento attuale, in tutti i tipi di cardiopatie, è quello di intervenire il più radicalmente possibile e il più precocemente possibile. L'abbassamento dell'età dell'intervento tende a prevenire le alterazioni anatomofunzionali legate al disturbo emodinamico intracardiaco; la radicalità dell'intervento è finalizzata alla riduzione della mortalità cumulativa e alla prevenzione delle complicanze tipiche del periodo di attesa tra un intervento palliativo e il successivo intervento radicale^{1,6}.

Il cuore del neonato risente però dell'imaturità delle componenti ultrastrutturali ed è caratterizzato da una scarsa riserva cardiocircolatoria; è vulnerabile all'aumento del pre e del postcarico e lavora già in condizioni basali al massimo delle sue capacità funzionali⁷.

Sulla base di questi dati, al fine di migliorare ulteriormente i risultati operatori, è fondamentale adattare la CEC al tipo di cardiopatia e modularla in base alle caratteristiche specifiche delle diverse cardiopatie congenite.

I diversi quadri anatomici, emodinamici e clinici influiscono, infatti, sulle strategie operatorie e sulla conduzione della circolazione extracorporea.

CARATTERISTICHE EMODINAMICHE NELLE CARDIOPATIE CONGENITE CON SHUNT SINISTRO-DESTRO

Le cardiopatie congenite con *shunt sinistro-destro* (S-D) sono caratterizzate da un ricircolo di sangue, quantitativamente variabile, a livello polmonare.

L'aumentata portata polmonare altera in modo significativo il quadro clinico ed emodinamico.

I bambini sono distrofici, l'indice cardiotoracico è aumentato, lo scompenso cardiocircolatorio è più o meno grave. A causa dell'aumentato tono catecolaminico, i piccoli pazienti appaiono tachicardici e tachipnoici. A causa della centralizzazione del flusso e dell'aumento delle *resistenze sistemiche* (RS) la perfusione periferica è scarsa. La facile affaticabilità, la difficoltà di alimentazione, l'aumentato lavoro cardiaco e respiratorio sono responsabili dell'iposviluppo corporeo che caratterizza queste cardiopatie e del quadro di anemia ipocromica che riduce il contenuto di *ossigeno* (O₂) del sangue arterioso. La congestione nel piccolo circolo aumenta il rischio di infezioni polmonari recidivanti^{8,9}.

Il diametro delle comunicazioni, la sede, il numero e l'andamento del rapporto tra le resistenze polmonari e sistemiche condizionano: l'entità dello shunt sinistro-destro, l'entità della *gittata sistolica* (GS), il gradiente di pressione tra le varie cavità cardiache e i carichi di volume e di pressione delle camere stesse.

Sintetizzando, le cardiopatie con shunt S-D sono caratterizzate da:

- 1) iperafflusso polmonare con aumento del rapporto tra la *portata polmonare* e la *portata sistemica* (Qp/Qs). La portata sistemica (gittata sistolica x frequenza al minuto) è mantenuta ai limiti inferiori della norma, la portata polmonare può raggiungere valori pari a 3-4 volte quella sistemica;
- 2) aumento della gittata sistolica ventricolare destra e, in caso di *difetto interventricolare* (DIV) o *persistenza del dotto arterioso* (PDA), anche ventricolare sinistra;
- 3) dilatazione delle cavità cardiache e aumento della volemia totale;
- 4) aumento del consumo di O₂ miocardico ($\dot{V}O_{2m}$), proporzionale al grado di dilatazione cardiaca;

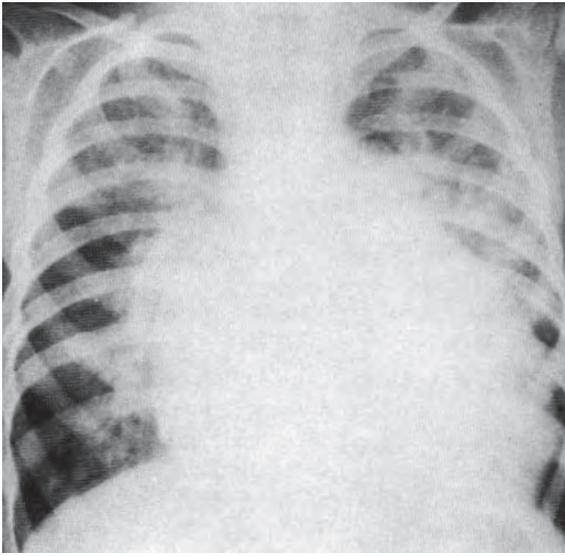


Fig. 1.1. Canale atrioventricolare: cardiomegalia e iperafflusso polmonare. Rx torace A-P.

- 5) ipertensione polmonare precoce per aumento della portata polmonare e trasmissione diretta (in caso di DIV o PDA) della pressione sistemica a livello del piccolo circolo.

Le conseguenze anatomiche ed emodinamiche degli shunt S-D sono molteplici^{7, 10, 11}:

- l'aumento della GS e della volemia porta a dilatazione e a ipertrofia delle sezioni interessate del cuore (Fig. 1.1). Nei difetti interatriali (DIA) sono dilatati l'atrio sinistro (AS), l'atrio destro (AD) e il ventricolo destro (VD). Nei DIV non restrittivi sono dilatati l'AS, il ventricolo sinistro (VS) e il VD. Nei canali atrioventricolari (CAV) tutte e 4 le cavità cardiache appaiono dilatate. L'allargamento dei diametri cardiaci si accompagna, per la legge di Laplace, ad aumento del consumo di O₂ miocardico. Il VS, se dilatato, e il VD, confrontato con alte resistenze polmonari (RP), vanno incontro a ipertrofia della parete muscolare;
- a causa del disturbo emodinamico sono alterate sia la funzione sistolica (per aumento del $\dot{V}O_2$ e squilibrio massa-irrorazione ventricolare) che la funzione diastolica delle cavità ventricolari (per l'evoluzione in fibrosi del tessuto contrattile; il processo fibrotico interessa prevalentemente il subendocardio);
- lo scompenso cardiaco congestizio e l'ipertensione polmonare sono l'evoluzione classica di questi difetti. L'epoca di comparsa di queste gravi complicazioni varia a seconda del tipo di cardiopatia; è rapida in caso di CAV e di finestra aortopolmonare, dipende dall'entità dello shunt nei DIV, è tardiva nei casi di DIA;
- la saturazione arteriosa resta normale (al 100%) fino alla comparsa dello scompenso cardiocircolatorio e della vasculopatia polmonare;

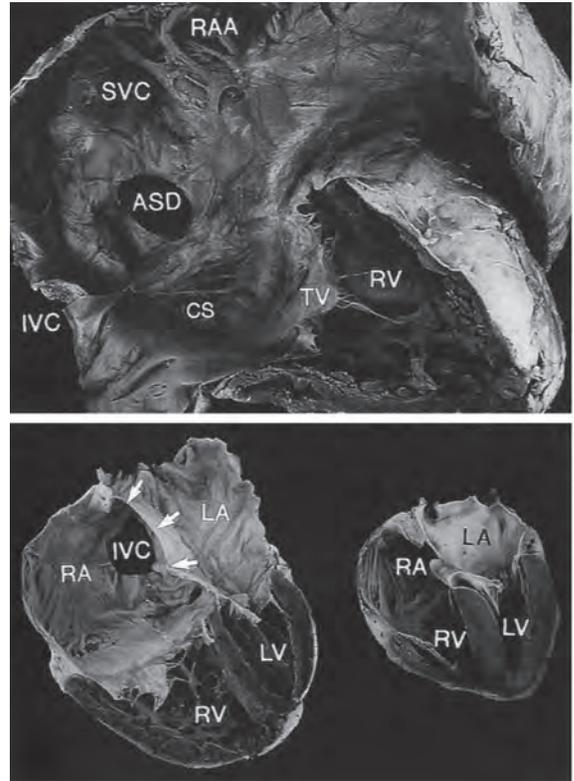


Fig. 1.2. Difetto interatriale. Reperto anatomicopatologico: ASD: difetto interatriale. SVC: vena cava superiore; IVC: vena cava inferiore; CS: seno coronarico; TV: valvola tricuspide; RV: ventricolo destro; RAA: appendice auricolare; RA: atrio destro; LA: atrio sinistro; LV: ventricolo sinistro. Soto B., Pacifico A.D. *Angiocardiography in Congenital Heart Malformations* (1990).

- la stimolazione della neuroipofisi porta ad aumento dell'ormone antidiuretico (ADH); la stimolazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone è responsabile dell'accentuato riassorbimento di Na⁺ e H₂O a livello renale. La compensatoria ritenzione idrosalina, finalizzata al controllo del volume circolante, aumenta la tendenza all'edema tissutale;
- la dilatazione delle cavità cardiache facilita la comparsa di aritmie nel pre e nel postoperatorio.

Nei DIA la portata del VD è aumentata e la quota di sangue shuntata a livello interatriale dipende essenzialmente dalla compliance dei due ventricoli che è in relazione al grado di ipertrofia delle pareti e all'andamento delle RS e delle RP (Fig. 1.2).

Con la caduta delle resistenze polmonari, che raggiungono valori normali solo verso il primo mese di vita, la compliance del ventricolo destro va aumentando con incremento dello shunt S-D.

Il diametro del difetto settale e l'entità dello shunt concorrono a determinare il gradiente di pressione tra atrio sinistro e destro. Nei DIA il rapporto Q_p/Q_s può essere decisamente aumentato, tuttavia lo shunt e l'iperafflusso polmonare sono a bassa pressione e solo raramente e tardivamente possono causare una malattia ostruttiva polmonare che diventa irreversi-

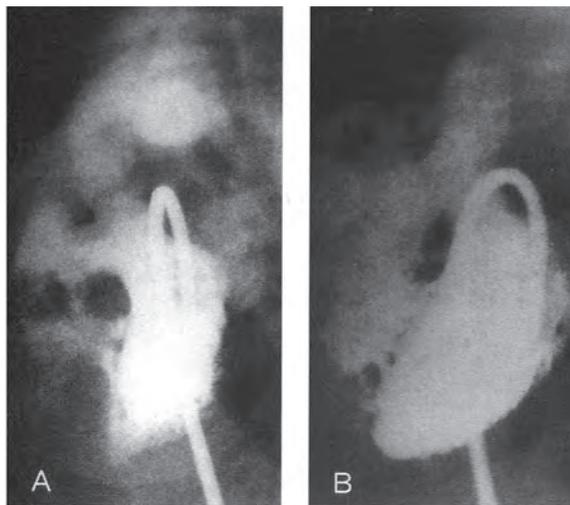


Fig. 1.3. Difetto interventricolare. Quadro angiocardio grafico: A) difetto interventricolare perimembranoso e medio ventricolare; B) difetto interventricolare muscolare.

bile solo verso la 4°-5° decade di vita. Anche lo scompenso cardiocircolatorio è a comparsa tardiva.

Nei DIV lo shunt a livello ventricolare e la portata polmonare dipendono dal diametro del difetto, dal numero dei difetti e dal rapporto RP/RS. Lo shunt va aumentando nei primi mesi di vita parallelamente alla caduta delle RP (Fig. 1.3).

In questi difetti, la gittata sistolica VS è aumentata della quota di ricircolo nel letto polmonare; l'aumento della gittata sistolica è finalizzato a garantire una portata sistemica adeguata alle esigenze metaboliche dei tessuti.

Nei casi di DIV restrittivo (diametro del DIV inferiore al 50% dell'area della radice aortica calcolata pari a $1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ di superficie corporea) il gradiente VS-VD è alto, l'entità del ricircolo è limitata dal diametro del DIV e la pressione in *arteria polmonare* (AP) è decisamente inferiore a quella in *aorta* (AO).

Nei casi di DIV ampio, non restrittivo, lo shunt S-D è significativo, le pressioni nei due ventricoli tendono a uniformarsi e il rapporto pressorio VS/VD è uguale al rapporto di pressione tra AO/AP. A causa dell'aumento della portata, il VS si dilata e si ipertrofica con riduzione della compliance.

La pressione ventricolare destra, sempre a livello sistemico, nei DIV ampi, è trasmessa direttamente nel piccolo circolo ed espone al rischio di ipertensione polmonare che può essere significativa già nel primo anno di vita.

Il rapido aumento delle RP è legato all'iperafflusso, alla alta pressione polmonare e alla stasi secondaria all'aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro (Fig. 1.4).

L'aumento delle resistenze arteriolari polmonari, in un primo tempo funzionale (ipertono arteriolare),

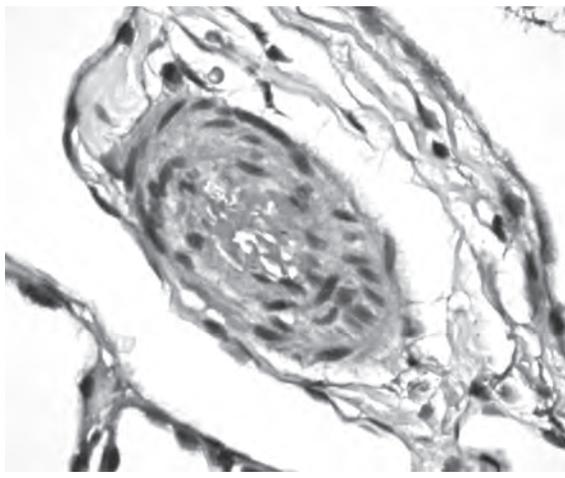


Fig. 1.4. Arteria di piccolo calibro in fase di ipertensione polmonare; ispessimento della tunica muscolare media. Microfotografia di un campione da biopsia polmonare.

diventa irreversibile nel tempo per ispessimento della tunica media dei vasi, per proliferazione endoteliale e per necrosi endoluminale¹². Con l'aumento delle RP lo shunt si riduce, il rapporto cardiotoracico tende a normalizzarsi e le condizioni generali del bambino, solo apparentemente, migliorano. In realtà, le RP aumentano progressivamente e, con il progredire della malattia polmonare, quando le resistenze polmonari superano quelle sistemiche, lo shunt si inverte e il bambino diventa cianotico (eisenmegherizzazione del DIV). A RP soprasistemiche fisse, la cardiopatia diventa inoperabile.

La finestra aortopolmonare si comporta, generalmente, come un ampio DIV non ostruttivo, l'entità dello shunt dipende essenzialmente dal diametro della o delle comunicazioni, la GS e la portata polmonare sono alte, lo scompenso cardiocircolatorio è preco-

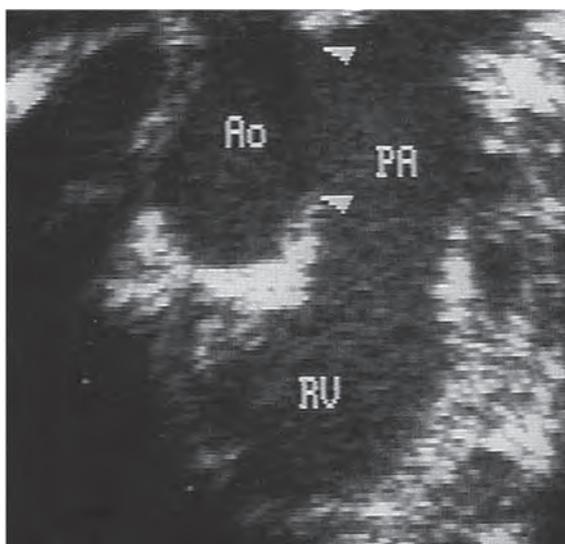


Fig. 1.5. Finestra aortopolmonare. Quadro angiocardio grafico. AO: aorta; PA: polmonare; RV: ventricolo destro.

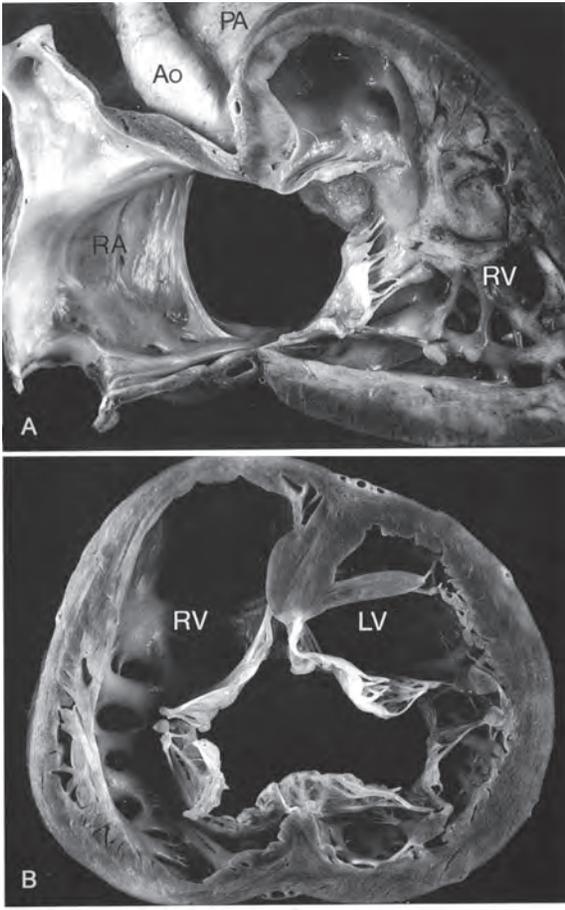


Fig. 1.6. Canale atrioventricolare: A) DIA ostium 1° e DIV dell'inlet confluenti; B) Valvola atrioventricolare comune. Reperto anatomicopatologico. AO: aorta; PA: polmonare; RV: ventricolo destro; RA: atrio destro. LV: ventricolo sinistro. Soto B, Pacifico A.D. *Angiocardiography in Congenital Heart Malformations* (1990).

ce. La trasmissione diretta della pressione in AP accelera l'evoluzione in ipertensione polmonare che rapidamente diventa irreversibile (Fig. 1.5).

Nei CAV completi, l'associazione di un DIA tipo *ostium primum* e di un DIV *dell'inlet* ventricolare, confluenti, porta a un sovraccarico volumetrico che interessa tutte e 4 le cavità cardiache (Fig. 1.6). Lo shunt S-D è sempre importante per la presenza di un DIA e di un DIV generalmente non restrittivi. La frequente insufficienza della valvola atrioventricolare aumenta la quota dello shunt di ricircolo a livello polmonare e il sovraccarico di volume di entrambi i ventricoli. L'aumento della pressione nel letto polmonare facilita la comparsa di scompenso congestizio e accelera la "eisenmengherizzazione" del circolo polmonare.

L'evoluzione in ipertensione polmonare è particolarmente rapida nei portatori di trisomia 21 a causa di una patologica arborizzazione della rete capillare polmonare. L'ipoventilazione relativa, che spesso caratterizza questi pazienti, accelera il processo evolutivo in ipertensione polmonare per aumento della pressione parziale di anidride carbonica nel sangue e quindi delle RP.

CONDUZIONE DELLA CEC NELLE CARDIOPATIE CONGENITE CON SHUNT S-D

Per evitare il rischio di ipertensione polmonare, i portatori di shunt S-D, a livello ventricolare o dei grossi vasi, vengono operati nei primi mesi di vita quando l'innalzamento delle resistenze nel letto polmonare è reversibile^{1, 2, 13, 14}.

A causa della età, dello stato generale spesso compromesso, della delicatezza delle strutture anatomiche e della incompleta maturazione degli organi, la conduzione della CEC deve essere, in questi piccoli pazienti, il più fisiologica possibile^{2, 15}.

Il riempimento statico del circuito deve essere mantenuto sui valori minimi accettabili per ridurre l'impatto infiammatorio della CEC¹⁶. Il livello del sangue nell'ossigenatore, in fase di bypass totale è, negli shunt S-D, destinato ad aumentare per l'aumentata volemia e per il recupero della quota di sangue di ricircolo polmonare.

L'emodiluzione del *priming* non deve essere eccessivamente spinta per garantire, ai normali flussi di perfusione, una buona ossigenazione tissutale. Questi pazienti hanno generalmente un *ematocrito* (Ht) e una concentrazione di *emoglobina* (Hb) bassi (nell'ordine del 35% circa di Ht e di 10 g/dl di Hb) e un eccessivo abbassamento dell'Ht potrebbe ridurre a valori critici il contenuto di O₂ nel sangue arterioso.

Nel nostro Centro, in periodo neonatale, il riempimento è realizzato essenzialmente con concentrato di globuli rossi e plasma fresco congelato.

Il sangue, prelevato da non più di tre giorni, garantisce una buona tolleranza al bypass. L'uso, come diluente, del plasma fresco congelato, prelevato dallo stesso donatore, aumenta i vantaggi reologici e riduce i rischi legati all'uso del sangue e dei suoi derivati.

In epoca neonatale, le soluzioni cristalloidi sono poco usate; l'eccessivo sovraccarico idrico, facilitato dall'aumentata permeabilità dell'endotelio, aggravato dall'imperfetto controllo dell'equilibrio idroelettrolitico (legato all'insufficienza renale relativa) e dalla proteinemia spesso ai limiti inferiori della norma (a causa di una funzionalità epatica non ottimale), è particolarmente mal tollerato a causa della diversa distribuzione dell'acqua corporea nei primi mesi di vita. L'edema tissutale, specialmente nei neonati, aumenta significativamente la morbilità nel postoperatorio^{17, 18}.

Entrata in bypass

Considerati l'aumento della volemia e la distensione preoperatoria delle cavità cardiache, la partenza in CEC, negli shunt S-D, espone al rischio di importanti squilibri di massa. Il mancato sincronismo tra il drenaggio venoso e la mandata arteriosa può aumen-

tare criticamente il volume di sangue circolante e distendere ulteriormente le camere cardiache. Il *disarray* delle fibre di actina e miosina è una delle cause maggiori di sindrome da bassa gittata nel postoperatorio, la distensione predispone al *blocco atrioventricolare* (BAV) in fase di entrata in CEC. Specialmente negli shunt S-D, con l'abbassarsi della temperatura e l'allungarsi del tempo di diastole, il cuore tende spontaneamente a dilatarsi e anche piccole variazioni del precarico possono sovraccaricare il piccolo cuore e ridurre la contrattilità miocardica nel postoperatorio.

All'apertura del bypass un leggero svuotamento del paziente (calcolato nell'ordine del 5% della massa volumica) mette al riparo dal pericolo di sovradistensione.

Anche un eccessivo e troppo rapido drenaggio ematico può, però, essere pericoloso. Lo svuotamento eccessivamente rapido del cuore aumenta le possibilità di shock ipovolemico e facilita la comparsa di *fibrillazione ventricolare* (FV). In caso di FV, la conversione in ritmo sinusale si impone al fine di garantire una buona protezione miocardica in fase di cardioplegia.

Fase centrale di bypass

Nei portatori di shunt S-D, a causa delle caratteristiche emodinamiche descritte, la conduzione della CEC non comporta, solitamente, difficoltà particolari.

In questi pazienti, la relativamente alta portata in CEC e la buona pressione arteriosa garantiscono una ottimale perfusione tissutale. Abituati a una portata sistemica ai limiti inferiori della norma, l'indice di perfusione, nei portatori di shunt S-D, supera, infatti, spesso la portata basale del bambino.

In fase di bypass il controllo della pressione e dei flussi è, quindi, generalmente facile e il rischio di ipotensioni pericolose è raro; il controllo dell'equilibrio acido-base è reso facile dal buon indice di perfusione; il flusso urinario è solitamente buono e può addirittura risultare eccessivo (tale da dover essere compensato) specialmente nei piccoli pazienti affetti da CAV e sindrome di Down.

Uscita dal bypass

L'uscita dal bypass è, generalmente, facile pur considerando l'alto rischio di squilibrare la volemia a causa delle piccole dimensioni del cuore nei primi mesi di vita. Come in fase di entrata, un eccessivo riempimento può distendere le cavità cardiache e alterare le performance del cuore nel post-CEC e nel postoperatorio.

In fase di divezzamento, il precarico ventricolare deve essere controllato con precisione per ridurre il $\dot{V}O_2m$ e le pressioni di riempimento devono essere

mantenute il più basse possibile, ma tali da garantire una emodinamica ottimale.

Il divezzamento dal bypass deve iniziare solo dopo il raggiungimento di condizioni emodinamiche e biologiche ottimali e stabili. Il pH ematico deve essere tendenzialmente alcalino; la temperatura normale e stabile; lo ionogramma deve essere in asse con valori di calcemia normali; la *pressione parziale di anidride carbonica nel sangue arterioso* ($paCO_2$) deve essere mantenuta ai limiti inferiori della norma per ridurre il rischio di un eccessivo innalzamento delle RP.

Il pericolo di crisi di ipertensione polmonare in fase di uscita dal bypass è, in questi pazienti, alto a causa dell'iperafflusso polmonare nel preoperatorio e della iperreattività del piccolo circolo.

Il rapido aumento delle RP e del postcarico VD può mettere in serio pericolo di vita il piccolo paziente causando, nella fase di assestamento emodinamico postbypass, una riduzione significativa della portata cardiaca per insufficienza ventricolare destra e insufficiente precarico del ventricolo sinistro.

Nei portatori di shunt S-D, terminata la correzione chirurgica e la perfusione extracorporea, è quindi fondamentale mantenere in *standby* il circuito, ricircolando in bypass arterovenoso, per permettere un rapido rientro in CEC in caso di eccessivo innalzamento delle RP.

MATURAZIONE DEGLI ORGANI

CUORE

Al momento della nascita, il cuore appare normalmente sviluppato nella sua struttura anatomica macroscopica; a parte le dimensioni, non esistono, infatti, differenze morfologiche significative tra il cuore neonatale e quello dell'adulto. In epoca neonatale, la ultrastruttura miocardica appare, invece, incompletamente sviluppata, sia dal punto di vista anatomico che funzionale, e la normalizzazione delle ultrastrutture endocellulari e delle funzioni a esse correla-

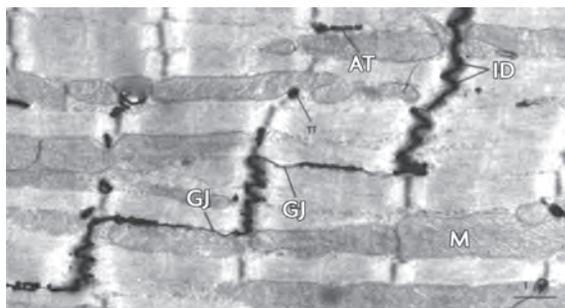


Fig. 1.7. Tessuto miocardico. Microscopia elettronica. ID: dischi intercalari; TT: tubuli trasversi; AT: tubuli assiali; GJ: giunzioni intercalari. I mitocondri (M) appaiono allungati fra le miofibrille. *Ber- ne RM. Levy MN. Cardiovascular Physiology (1988).*

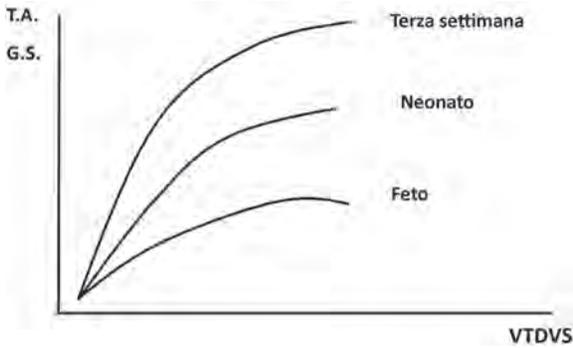


Fig. 1.8. Fisiopatologia miocardica: andamento della *tensione attiva* (TA) e della *gittata sistolica* (GS) in relazione al *volume tele diastolico ventricolare sinistro* (VTDVS) alle varie età.

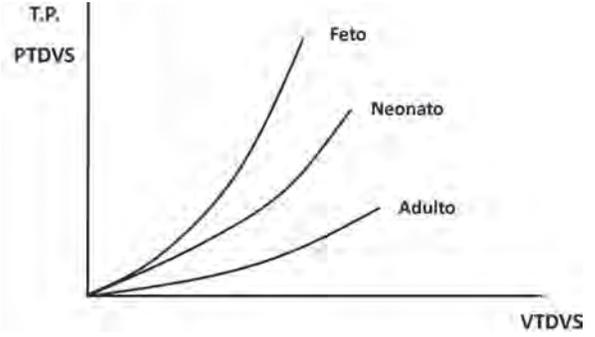


Fig. 1.9. Fisiopatologia miocardica: andamento della *tensione passiva* (TP) e della *pressione tele diastolica ventricolare sinistra* (PTDVS) in relazione al precarico e al *volume tele diastolico ventricolare sinistro* (VTDVS) alle varie età.

te si realizza solo nel periodo successivo alla nascita¹⁹⁻²¹ (Fig. 1.7).

I miociti continuano a svilupparsi dopo la nascita e il numero delle miocellule aumenta fino alla 3^a settimana di vita; tale aumento è evidenziato dalla incrementata sintesi di *acido desossiribonucleico* (DNA)^{22, 23}. Nel neonato il numero e il volume delle fibre contrattili, per unità di volume del cuore, è inferiore alla norma e le miofibrille appaiono più corte che nell'adulto perché costituite da un numero inferiore di sarcomeri. La densità dei filamenti di actina e miosina, il loro allineamento e il loro orientamento spaziale all'interno della miocellula si completano dopo la nascita. Le proteine cardiache non contrattili sono proporzionalmente in quantità maggiore che nell'adulto e il rapporto fibre contrattili/fibre collagene è ridotto²². La struttura spaziale delle proteine, in particolare del fosfolambano, importante regolatore degli scambi sarcoplasmatici del *calcio ionizzato* (Ca^{++}), solo dopo la nascita raggiunge la morfologia adulta²⁴. I mitocondri sono disposti meno regolarmente all'interno della cellula, il loro numero e volume va aumentando con l'età. Il *reticolo sarcoplasmatico* (RSP) (fondamentale nel processo di contrazione e rilascio del cuore) è nel neonato poco sviluppato e non bene organizzato. I tubuli a T si approfondano meno all'interno della cellula e si collegano solo tardivamente al RSP²⁵.

Anche la rete capillare coronarica si sviluppa in periodo neonatale e il processo angiogenetico continua fino verso la 7^a settimana di vita²⁶. Il rapporto capillari/miociti tende a normalizzarsi solo nel primo periodo postnatale²⁷. Nel periodo fetale e immediatamente dopo la nascita, l'aumento del numero delle miocellule si correla all'aumento dei capillari coronarici in un equilibrio ottimale tra massa e irrorazione coronarica (iperplasia delle miocellule). Nei periodi successivi, l'accrescimento del volume cellulare non si correla con l'aumento della densità capillare (ipertrofia delle miocellule) ed espone il miocardio ipertrofico al pericolo di ischemia relativa²⁶.

Il controllo neuroormonale è, alla nascita, incompleto. Il sistema nervoso parasimpatico appare normosviluppato, mentre il sistema simpatico appare ipofunzionante²⁸. I recettori β -adrenergici sono normalmente rappresentati nel cuore neonatale, ma rispondono prevalentemente agli stimoli ormonali (in particolare all'ormone tiroideo), mentre sono poco responsivi alla stimolazione nervosa per alterazione dei neurotrasmettitori e del metabolismo delle catecolamine²⁵.

A differenza dell'adulto, il sistema enzimatico specifico deputato al metabolismo dei grassi è immaturo e il pool energetico è essenzialmente legato all'apporto glucidico.

A causa delle alterazioni ultrastrutturali e nervose descritte, la capacità di produrre energia è, nel neonato, scarsa e le funzioni del cuore appaiono incompletamente sviluppate (Fig. 1.8). L'entità di accorciamento della fibra muscolare a qualsiasi carico di lavoro è minore nel neonato che nell'adulto; la capacità di generare tensione attiva è ridotta e la tensione attiva sviluppata è ai picchi massimi realizzabili, lo sviluppo della tensione tende a essere di tipo tonico e non fasico.

Come nell'adulto, ma in modo accentuato, gli indici di funzione risentono del postcarico ventricolare.

L'aumento del *postcarico* (Pc) è decisamente mal tollerato nel neonato e nei primi tempi di vita; l'incremento del Pc si associa a un importante peggioramento delle performance cardiache e riduce la gittata sistolica e la portata anterograda in modo significativo.

L'imperfetto controllo del metabolismo del calcio, nei microsomi neonatali, contribuisce alla differente relazione tra la lunghezza e la tensione della fibrocellula miocardica e il rapporto forza/unità contrattile aumenta con l'età e si normalizza solo tardivamente.

La compliance ventricolare è ridotta e va normalizzandosi solo nel tempo (Fig. 1.9). L'andamento della tensione passiva risente in modo determinante del precarico; la *pressione tele diastolica ventricolare sinistra*

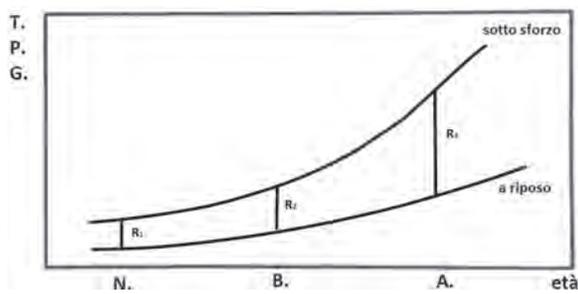


Fig. 1.10. Fisiopatologia miocardica: performance cardiaca in relazione all'età. La riserva cardiocircolatoria, scarsa nel neonato, aumenta con l'età. T: tensione. P: pressione. G: gittata. R_{1-2-3} riserva cardiaca. N: neonati. B: bambini. A: adulti.

(pTDVS) aumenta decisamente per minimi aumenti del riempimento. L'alterata funzione di barriera capillare facilita la comparsa di edema interstiziale e concorre ad accentuare la ridotta distensibilità dei ventricoli e ad alterare i rapporti di funzione.

Per le ragioni riportate, il cuore neonatale lavora al massimo delle sue capacità e la sua riserva cardiocircolatoria appare ridotta (Fig. 1.10).

La gittata sistolica è buona alla nascita ma, nonostante la portata cardiaca sia adeguata alle esigenze metaboliche dell'organismo, la capacità di redistribuzione del flusso ematico è imperfetta⁷.

Nel neonato sia la portata cardiaca che la pressione arteriosa sono frequenza dipendenti; l'aumento della frequenza si accompagna, in un ampio range di variazione, ad aumento della pressione arteriosa, mentre la bradicardia è mal tollerata e spesso rappresenta l'evento terminale in caso di *défaillance* cardiaca.

La pressione arteriosa sistemica, tendenzialmente bassa in periodo neonatale, tende ad aumentare progressivamente con l'età. Le resistenze sistemiche, aumentate al momento del parto per il distacco del feto dalla placenta (organo a basse resistenze), tendono a normalizzarsi in breve tempo dopo la nascita. Con la normalizzazione delle resistenze sistemiche il postcarico e il lavoro meccanico ventricolare sinistro si normalizzano. Nei primi mesi di vita le resistenze polmonari, alte alla nascita, si abbassano progressivamente riducendo il postcarico del ventricolo destro.

Come ricordato, i meccanismi di controllo del Ca^{++} sono alla base delle alterazioni emodinamiche neonatali descritte e il tempo di normalizzazione di questi meccanismi non è, a tutt'oggi, ancora ben definito.

Nel neonato, il metabolismo del Ca^{++} (fondamentale nel controllo del processo eccitazione/contrazione e nello sviluppo della forza contrattile) è alterato per l'imaturità dei tubuli a T e del reticolo sarcoplasmatico e risente dell'imperfetto funzionamento delle pompe ioniche. La capacità, calcioindotta, di liberare il Ca^{++} dal RSP è ridotta a causa della alta soglia di rilascio, il recupero intra-RSP è pure alterato per alterazione dell'ATPasi calciodipendente e per la scarsa presenza della calsequestrina. Per queste ragioni il tra-

sporto attivo di calcio nelle vescicole del reticolo sarcoplasmatico avviene lentamente a bassa velocità.

Solo con la maturazione del reticolo sarcoplasmatico, età dipendente, il turnover intracellulare del calcio si normalizza e i processi di attivazione e rilascio ventricolare si regolarizzano¹¹.

L'aumentata resistenza all'ormone paratiroideo concorre all'alterato controllo del calcio nei primi giorni di vita⁶.

In epoca neonatale, l'ipossia influisce relativamente poco sugli scambi del calcio e la depressione della funzione contrattile alle basse tensioni di O_2 appare minore rispetto all'adulto. La capacità di generare forza meccanica in fase di ipossia è mantenuta a causa dell'aumentato contenuto di glicogeno nel fegato neonatale e dell'aumentata capacità del miocardio di produrre *adenosintrifosfato* (ATP) sfruttando la via anaerobica di Embden Meyerhof²².

A causa delle alterazioni anatomico-funzionali descritte, le risposte alle variazioni delle determinanti della portata, in epoca neonatale, differiscono da quelle dell'adulto e la adattabilità emodinamica alla variazione dei carichi è, in questa fase, scarsa.

A causa della ridotta compliance, la risposta al pre-carico è subottimale; piccole variazioni della volemia portano ad un importante aumento delle pressioni atriali. La stimolazione inotropica positiva, esogena ed endogena, è scarsamente efficace a causa dell'imaturità del sistema simpatico (la scarsa risposta agli inotropi rende ragione della necessità di utilizzare alti dosaggi di farmaci per controllare, nei neonati, la portata e la pressione arteriosa nel postoperatorio). La riserva contrattile del miocardio è decisamente bassa e la tolleranza all'aumento del postcarico è ridotta nei primi mesi di vita in conseguenza della ridotta capacità di generare forza e pressione.

La caduta della portata anterograda all'aumento del postcarico destro o sinistro è legata anche all'interdipendenza ventricolare. L'insufficienza di un ventricolo si ripercuote inevitabilmente sul ventricolo controlaterale, alterandone sia la contrattilità che la compliance, a causa della particolare disposizione delle fibre interventricolari e dello sbandamento del setto ventricolare in relazione al carico.

La frequenza cardiaca, già elevata in condizioni basali, non consente grossi margini di aumento al fine di migliorare l'emodinamica⁷.

Le caratteristiche anatomiche e le alterazioni fisiopatologiche del cuore neonatale influiscono significativamente sulla patogenicità della circolazione extracorporea e sull'andamento postoperatorio.

L'imaturità delle strutture endocellulari, l'alterata permeabilità della membrana cellulare e dell'endotelio e l'alterato tono capillare facilitano la comparsa

di edema intra ed extracellulare, modificano gli equilibri ionici e potenziano i danni legati al processo di ischemia e riperfusione.

La aumentata patogenicità della CEC e la ridotta funzionalità miocardica sono spesso responsabili di una sindrome da bassa gittata relativamente più frequente, grave e difficile da trattare dopo interventi cardiocirurgici in periodo neonatale.

Considerate le caratteristiche fisiopatologiche descritte, per ottimizzare il quadro emodinamico in fase di uscita dalla CEC, rivestono importanza determinante: 1) il mantenimento di una omeostasi globale ottimale, il controllo dell'equilibrio acido-base, dell'equilibrio idroelettrolitico, dell'Ht e dei vari parametri biumorali è fondamentale al fine di migliorare l'emodinamica; 2) il controllo del postcarico destro e/o sinistro, la riduzione del postcarico riduce il lavoro cardiaco e il consumo di O_2 miocardico migliorando le performance del cuore; 3) l'infusione di farmaci ad azione cardiotonica e/o cardiocinetica; il supporto inotropo risulta spesso indispensabile per normalizzare la portata. A tal fine può essere necessario un razionale apporto di Ca^{++} in quanto la contrattilità miocardica, in epoca neonatale, è strettamente dipendente dall'apporto esogeno dello ione; 4) il controllo delle temperature di uscita (centrale e periferica): temperature normali concorrono a normalizzare le RS e le RP e a ridurre il consumo di O_2 ($\dot{V}O_2$) aumentando il margine di sicurezza²⁹.

POLMONE

Subito dopo la nascita, in pochi minuti, il polmone acquista la sua funzione ossigenante e decarbossilante a causa dell'aumento del flusso di sangue transpolmonare, della aerazione degli alveoli e dell'eliminazione del liquido intrapolmonare³⁰.

Il normale sviluppo anatomico-funzionale del polmone è però un processo che si completa solo nel periodo postnatale e numerosi fattori fisici, nervosi, emodinamici e ormonali concorrono alla maturazione del polmone^{31, 32} (Fig. 1.11).

La compliance della parete toracica nei primi mesi di vita è elevata, la sua resistenza ai movimenti diaframmatici è scarsa e il ruolo dei muscoli intercostali nella stabilizzazione della cassa toracica risulta essenziale. La compliance del parenchima polmonare è invece ridotta alla nascita e raggiunge il livello degli adulti a otto giorni di vita per riduzione progressiva del liquido interstiziale intrapolmonare.

La innervazione della trachea si completa nei primi giorni di vita; l'albero bronchiale si struttura in modo definitivo dopo la nascita; la maturazione del sistema alveolare polmonare, incompleto alla nascita, tende a normalizzarsi solo nei primi anni di vita³³.

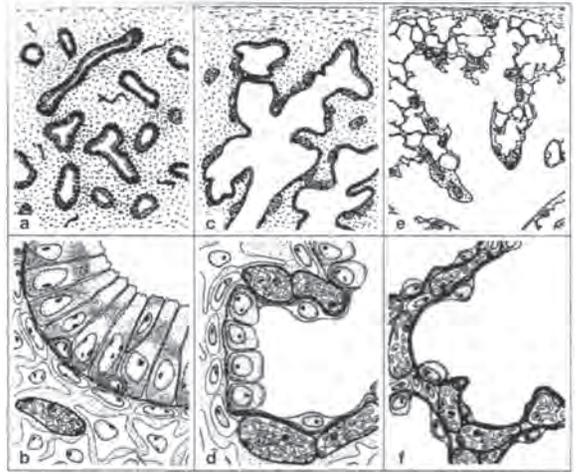


Fig. 1.11. Fasi di sviluppo del polmone. Aumento della superficie totale degli spazi aerei, proliferazione dei capillari, assottigliamento della membrana alveolocapillare. Microcopia ottica. Polin RA, Fox WW, Abman SH. *Fetal and Neonatal Physiology* (2004).

In epoca neonatale le vie aeree extra-acinari hanno un diametro inferiore a quello dell'adulto, le vie aeree intra-acinari appaiono, dal punto di vista anatomico, incompletamente strutturate. La differenziazione del bronchiolo respiratorio in dotti alveolari, iniziata durante la vita fetale all'interno dell'acino (unità funzionale costituita da bronchioli respiratori, dotti alveolari e alveoli) prosegue per gradi (Fig. 1.12).

La proliferazione e la differenziazione dei numerosi tipi di cellule che compongono il polmone si completa dopo la nascita sotto controllo genico e ormonale³¹. Gli ormoni prevalentemente interessati nel processo maturativo sono i glucocorticoidi e gli ormoni tiroidei.

La fase alveolare è essenzialmente un processo maturativo postnatale; iniziata alla 24°-26° settimana di età gestazionale si completa verso il secondo anno di vita^{34, 35}. Il numero degli alveoli, inizialmente scarso, si accresce infatti nel periodo postnatale e continua ad aumentare per diversi anni determinando un incremento, proporzionale, della superficie respiratoria alveolare di scambio. Il riassorbimento del liquido intrapolmonare (legato alla diversa concentrazione proteica transepiteliale, al blocco della secrezione attiva del cloro (Cl^-) e al riassorbimento attivo del sodio (Na^+) si realizza progressivamente dopo la nascita.

Il surfactante, prodotto dai pneumociti di tipo II, indispensabile per diminuire la tensione superficiale all'interno degli alveoli e per mantenerli distesi, ha un turnover lento nel neonato che si normalizza solo dopo la nascita³⁶. Solo dopo la maturazione del surfactante la ventilazione e gli scambi dei gas diventano ottimali alle normali pressioni transpolmonari³⁷.

Le arterie polmonari preacinari hanno una struttura elastica che diventa muscolare a livello dei bron-

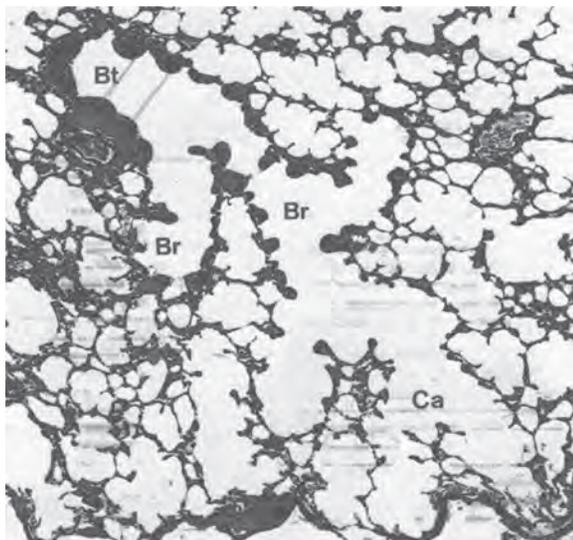


Fig. 1.12. Unità funzionale polmonare: acino. Microcopia ottica. BT: bronchiolo terminale; BR: bronchiolo respiratorio; Ca: spazi alveolari.

chioli. La struttura dell'arterie polmonari, maggiormente muscolarizzate che nell'adulto, si modifica nel periodo successivo alla nascita per alterazione delle sue componenti. Lo strato muscolare, inizialmente aumentato, tende distalmente ad assottigliarsi e ad assumere, a livello periferico, un andamento eliocoidale, per poi scomparire a livello dei capillari dopo che questi si sono ramificati e hanno preso contatto con gli alveoli (Fig. 1.13). Il rapporto tra lo spessore della parete e il diametro del vaso varia con l'età: alto in periodo neonatale, si normalizza in tempi successivi, per assottigliamento della parete muscolare e appiattimento delle cellule endoteliali. L'involutione della tunica muscolare inizia alla 24^o ora dopo la nascita, continua nelle settimane successive e raggiunge i valori dell'adulto solo dopo i primi anni di età^{38,39}.

Il letto capillare "non muscolarizzato" segue lo sviluppo degli alveoli e si organizza progressivamente fino al termine della gravidanza e oltre^{38,39}. Con il progredire della maturazione polmonare, la rete capillare, inizialmente doppia, si fonde in un'unica rete completando lo sviluppo polmonare. Le due reti capillari si avvicinano e si fondono a causa del progressivo assottigliamento dell'interstizio alveolocapillare⁴⁰.

Le arterie intra-acinali, relativamente scarse alla nascita, aumentano proporzionalmente alla suddivisione dei dotti alveolari e degli alveoli aumentando l'area di sezione del letto capillare. L'estensione della rete capillare aumenta in valore assoluto, ma il rapporto tra il numero degli alveoli e quello delle arteriole si riduce negli anni. L'aumento del numero dei capillari fa in modo che l'incremento della portata polmonare avvenga senza aumento delle resistenze polmonari⁷.

La rete capillare e il drenaggio linfatico sono normali alla nascita.

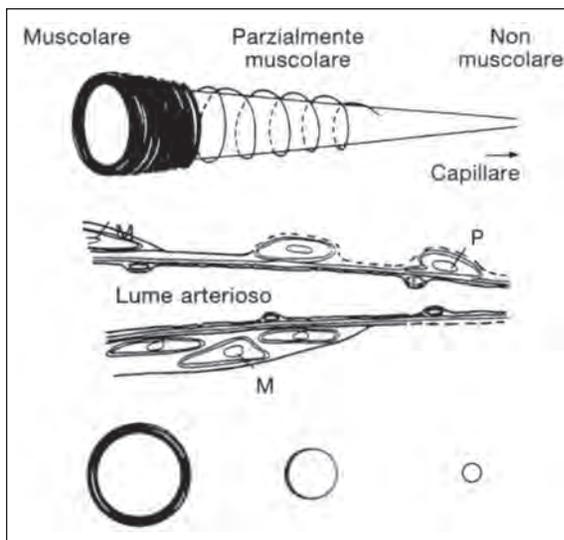


Fig. 1.13. Andamento del calibro e della muscolatura delle arterie polmonari. Progressivo assottigliamento fino a scomparsa, a livello capillare, della muscolatura periarteriosa. M: cellule muscolari. P: periciti. Bergofsky. *Abnormal Pulmonary Circulation* (1986).

Salvo casi patologici (es. atresia della polmonare + difetto interventricolare) le connessioni dirette aortopolmonari, tipiche del periodo fetale, scompaiono progressivamente con il progredire della gravidanza, mentre, contemporaneamente, il circolo polmonare si anastomizza con il circolo bronchiale a livello capillare⁴¹.

A causa degli adattamenti anatomici descritti, le resistenze polmonari si dimezzano nelle prime 24 ore di vita, raggiungono valori paranormali approssimativamente in quattro settimane e continuano a cadere per circa 3-6 mesi fino al raggiungimento dei valori basali. Con la caduta delle resistenze, la pressione arteriosa polmonare si modifica e raggiunge i livelli tipici dell'adulto dopo circa due settimane di vita³¹.

Il controllo delle resistenze è legato a fattori meccanici, biochimici e bioumorali.

Modificano il tono dei vasi polmonari: la distensione del parenchima, che cambia la tensione esercitata sui vasi; le variazioni del pH, della pO₂ e della pCO₂ e della produzione di *ossido nitrico* (NO); le alterazioni della cascata dell'acido arachidonico (che modifica il rapporto tra trombossano, leucotrieni, prostaglandine e prostaciline).

Il normale controllo delle resistenze polmonari si realizza però solo dopo normalizzazione della risposta vascolare all'ossido nitrico e dopo normalizzazione dei livelli di endotelina. I livelli ematici di endotelina, elevati nel feto, tendono a una rapida normalizzazione nel periodo postnatale³¹. L'NO, che modula la reattività del circolo già durante la vita fetale, ottimizza la sua funzione vasodilatante solo nel periodo di transizione e dopo la nascita. La normalizzazione delle risposte delle resistenze polmonari agli stimoli