

## PLASTIČNI BRONHITIS – JE LI RIJEČ O SINDROMNOJ BOLESTI?

LIDIJA SRKOČ MAJČICA<sup>1</sup>, DOROTEA BARTONIČEK<sup>2</sup>, DRAŽEN BELINA<sup>3</sup>, SVEN SEIWERTH<sup>4</sup>,  
IVAN MALČIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Opća bolnica Zabok i Bolnica hrvatskih veterana, Odjel za pedijatriju; <sup>2</sup>Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju; <sup>3</sup>Zavod za kardijalnu kirurgiju KBC Zagreb; <sup>4</sup>Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Plastični ili odljevni bronhitis izrazito je rijetka i teška bolest koju se sve češće prikazuje kao kasnu komplikaciju kod djece nakon uspostave Fontanove cirkulacije. Ovdje prikazujemo 11-godišnjeg dječaka s inicijalnom dijagnozom sindroma hipoplastičnog lijevog srca (HLHS) kod kojeg se u dobi od 11 godina razvila slika plastičnog bronhitisa s tipičnim kliničkim, makroskopskim i mikroskopskim nalazom. Razmatraju se mogući etiološki čimbenici u nastanku bolesti, od nekih graničnih izvornih kriterija (hipoplazija velikih plućnih krvnih žila) do brojnih kirurških i interventnih postupaka. Neovisno o činjenici da ne postoji jedinstven etiološki čimbenik, u pozadini bolesti nalazi se poremećaj limfne drenaže. U radu se razmatraju mogući etiološki čimbenici s opsežnom analizom mogućeg poremećaja limfne drenaže u kardiopulmonalnom odnosu kod Fontanove cirkulacije. Kratko se opisuju i druge kasne komplikacije kod Fontanove cirkulacije, ali i opsežan i uspješan terapijski pristup sindromu odljavnog bronhitisa.

**Ključne riječi:** Fontanova cirkulacija, kasne komplikacije, plastični bronhitis, djeca, etiologija, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.  
Klinika za pedijatriju KBC Zagreb  
Zavod za pedijatrijsku kardiologiju  
Kišpatićeva 12  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel. 098 212 841  
E-pošta: ivan.malcic1@gmail.com

### UVOD

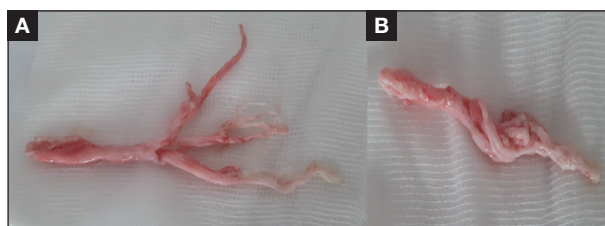
Plastični ili odljevni bronhitis je vrlo rijetko, potencijalno smrtonosno stanje koje se očituje iskašljavanjem dijelova odljeva traheobronhalnog stabla i uzrokuje različit stupanj respiracijskog distresa (1-5). Javlja se u raznim plućnim bolestima (2,3), a sve se češće opisuje u djece sa složenim prirođenim srčanim grješkanama (PSG) s jedinstvenom (zajedničkom) klijetkom otkako se one sa sve većim uspjehom palijativno liječe operacijom po Fontanu, odnosno njenim modifikacijama. Javlja se kao kasna komplikacija ovih operacija (6-12). Jedini prikaz plastičnog bronhitisa u našoj literaturi potječe iz 2007. godine, a odnosi se na dijete s primarnom patologijom dišnog trakta. Riječ je o petogodišnjoj djevojčici kod koje je odljevni bronhitis izazvao teški respiracijski distres, ali se brzo klinički oporavila nakon bronhoskopskog uklanjanja odljeva (12).

Ovdje želimo prikazati pojavu plastičnog bronhitisa u 11-godišnjeg dječaka s inicijalnom dijagnozom hipoplastičnog lijevog srca (HLHS) (engl. *hypoplastic left heart syndrome*), a nastao je jamačno kao kasna komplikacija modificirane operacije po Fontanu. Također u raspravi dajemo uvide u dosadašnja saznanja o etiologiji i patogenezi ovoga stanja te mogućnostima njegovog liječenja.

### PRIKAZ BOLESNIKA

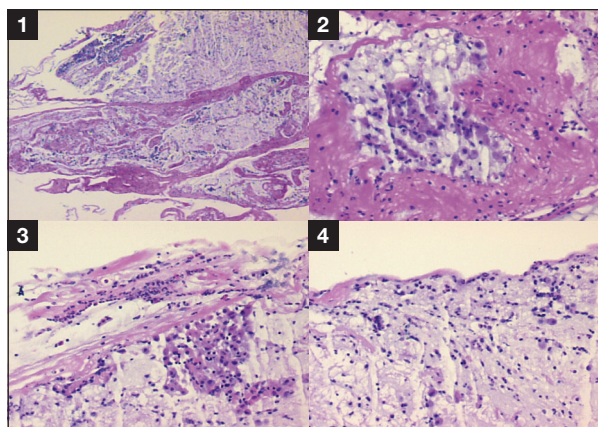
Riječ je o dječaku u dobi od 11 godina rođenom sa HLHS-om, kojem su prethodno učinjene sve tri pali-jacijske operacije; 1. Norwood I s mBT anastomozom neposredno nakon porođaja (mBT – modificirana Blacklock-Taussigina anastomoza), 2. PCPC anastomoza u dobi od 4 mjeseca (PCPC – parcijalna kavopulmonal-

na konekcija, engl., *partial cavopulmonary connection*)), 3. TCPC anastomoza s fenestracijom u dobi od 3 godine (TCPC – potpuna kavopulmonalna konekcija, engl. *total cavopulmonary connection*). Slijedom toga, u dobi od 10 god. i 10 mj. zatvorena je fenestracija PFO okluderom (PFO – *persistent foramen ovale*). Tri mjeseca potom (sredinom 2016. godine) primljen je u Zavod za pedijatrijsku kardiologiju zbog iskašljavanja odljeva bronha, što je prepoznato kao kasna komplikacija operacije po Fontanu s nazivom plastični bronhitis (sl. 1. A i B). Osim nativnog iskašljaja prikazan je i makroskopski nalaz dobiven bronhoskopski. Dijagnoza je potvrđena i patohistološkom analizom kako slijedi: trakasti, razgranati uzorci ukupnog promjera 2 i 3 cm, histološki građeni pretežno od fibrina i sluzi s nešto upalnih stanica i tračaka odljuštenog epitela, što histološki odgovara plastičnom bronhitisu.



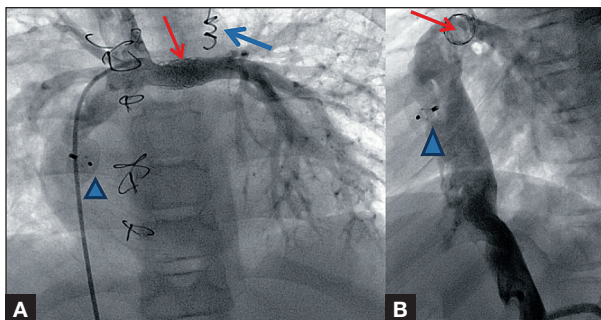
Sl. 1. Prikaz iskašljaja kod odljavnog bronhitisa: A. Makroskopski nalaz nakon spontanog iskašljaja. B. Odljev bronha uklonjen bronhoskopski.

Mikrobiološkom obradom iskašljaja nađeni su saprofitna *Neisseria*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Penicillium sp.*, *Streptococcus sp.* (*viridans*) (sl. 2. - 1,2,3,4). Dijagnoza PSG, točnije HLHS-a postavljena je u 24-tom tjednu gestacije fetalnom ehokardiografijom, a potvrđena je nakon porođaja koji je uslijedio spontano u 37-om tjednu trudnoće u tercijarnom opstetričkom centru. Odmah poslije porođaja premješten je u Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju s infuzijom prostaglandina (PGE1) zbog održavanja otvorenog arterijskog duktusa (desno-lijevi pretok). U dobi od 9 dana učinjena je operacija Norwood I sa Sano *shuntom* (provodnik od desne klijetke do plućne arterije) koji je zbog teške stenozе u dobi od 4 mjeseca zamijenjen novim. U dobi od 6 mjeseci učinjena je operacija po Glennu, odnosno PCPC anastomoza (anastomoza gornje šuplje vene s desnom granom plućne arterije). Zbog hipoplastične lijeve plućne arterije (LPA) istovremeno je u nju ugrađena i potpornica (stent). U dobi od godine dana je zbog daljnje stenozе pulmonalnih ogranaka učinjena redilatacija stenta u LPA i dilatacija desne grane plućne arterije (RPA), ali i embolizacija aortopulmonalnih kolaterala zavojnicama (*coils*) te dilatacija istmične stenozе s gradijentom višim od 20 mm Hg (kriterij za koarktaciju). U dobi od 4,5 godine učinjena je TCPC anastomoza uz kiruršku rekonstrukciju luka aorte.

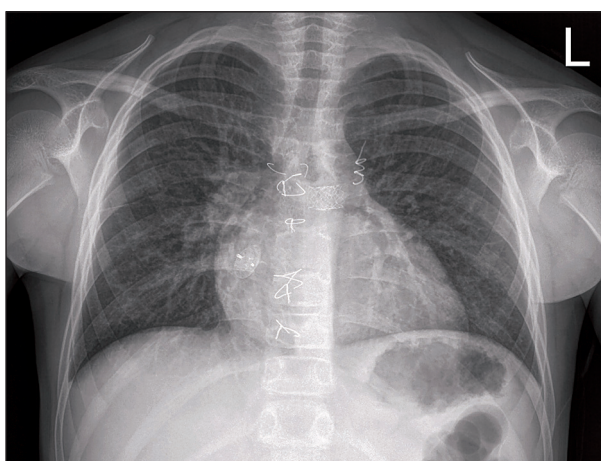


Sl. 2. Trakasti, razgranati uzorci ukupnog promjera 2 i 3 cm, histološki građeni pretežno od fibrina i sluzi s nešto upalnih stanica i tračaka odljuštenog epitela, što histološki odgovara acelularnom plastičnom bronhitisu (tip 2).

Prethodno mu je tijekom preoperacijske kateterizacije zbog okluzije venskog sustava od vene femoralis prema donjoj šupljoj veni s desne strane, u lijevu zajedničku i vanjsku ilijakalnu venu ugrađena potpornica kako bi se održao pristup od lijeve femoralne vene prema donjoj šupljoj veni. U dobi od 6 god. i 4 mj. učinjena je redilatacija stenta LPA (12 mm), dilatacija Glenn-ove anastomoze (zbog razvoja stenozе) i dilatacija RPA (ogranak za gornji režanj), a potom slijedi transkatetersko zatvaranje fenestracije Amplatzerovim kišobranom (PFO okluder). Nakon zatvaranja došlo je do očekivanog porasta periferne sistemne saturacije kisikom, pa je postupno ukinuta antikoagulacijska terapija (warfarin) i započinje antiagregacijska terapija (acetilsalicilna kiselina) (sl. 3). Razlozi za ugradnju stentova u pritočne krvne žile iz kardinalnog venskog sustava a kaudalno te potreba za dilatacijom Glennove anastomoze, ne mogu se dokučiti bez dodatne sumnje na koagulacijske probleme u kardinalnom venskom sustavu, neovisno o urednoj antikoagulacijskoj i antiagregacijskoj terapiji i neovisno o neprestano urednim rutinskim laboratorijskim kontrolama koagulacije. Tri mjeseca nakon zatvaranja fenestracije dijete počinje sve učestalije produktivno kašljati uz iskašljavanje guste sluzi, a povremeno i bijelog, žilavog sekreta u debelim nitima koji poprimaju oblik odljeva bronhalnog stabla (sl. 1) (kompletan makroskopski i mikroskopski opis naprijed, sl. 2).



Sl. 3. A. Prikaz LPA; A. S potpornicom koja je dilatirana (crvena strelica), prikaz zavojnice u aortopulmonalnoj kolaterali (plava strelica) i prikaz PFO okludera na mjestu prethodne fenestracije TCPC anastomoze (vrh strelice). B. Lateralna projekcija



Sl. 4. Rendgenska slika u djeteta s plastičnim bronhitisom; zastoje promjene u plućima s krupnijim vaskularnim hilusima, bez infiltrata ili izljeva.

S vremena na vrijeme vidljivi su i tračci svježe krvi. Na rendgenogramu pluća vidljiv je zastoje plućni crtež s krupnijim vaskularnim hilusima, bez prisutnosti infiltrata i izljeva (sl. 4). Uz kardiotonike i diuretike (enalapril, furosemid, spironolakton), uvedena je inhalacija acetil-cisteinom i hipertoničnom otopinom natrijeva klorida. Unatoč tome ima sve učestalije napadaje kašlja te izraženiju hipoksiju s dispnoičkim krizama i produktivan kašalj uz distenziju vratnih vena. Javlja ju se i aritmogene epizode atrijske tahikardije do 150/min s pojedinačnim ventrikularnim ekstrasistolama. Nad trikuspidalnim ušćem nalazi se sistolički šum II/6 zbog trikuspidalne insuficijencije. Jetra se palpira 3 cm pod DRL, slezena nije palpabilna. Pulsacije perifernih arterija su uredne, edema nema. Upalni parametri su normalni (SE 12 mm/3,6 ks, CRP 8,6 mg/L) kao i biokemijski (ionogram, GUK, koagulogram, antitrombin, hepatogram, ureja, kreatinin, troponin T, CK, protei-nogram i elektroforeza proteina) te urin. Ima umjerenu poliglobuliju (E 5,60  $10^{12}/L$ , Hb 165..161g/L, Hct 0,497 L/L). Plinska analiza krvi pokazuje normalan parcijalni tlak kisika ( $pO_2$  9,4 kPa) bez popratne acidoze i/ili

hiperkapnije. EKG pokazuje takozvani infantilni tip; hiperdevijacija el. osi udesno (+140°), AV blok I (PQ 0,24 s), QRS 0,08 s, QTc 0,42 s, nepotpun (Wilsonov) blok desne grane (obrazac rSR'), znakovi opterećenja desne klijetke uz negativne T valove V1-V3. Na ponovljenom rendgenogramu srca i pluća nešto je naglašeniji zastoje plućni crtež uz stacionaran ostali intratorakalni nalaz. U testovima plućne funkcije nalazi se teška opstruktivsko-restrikcijska slika (oko 50 % plućne funkcije), bez reakcije na Ventolin. Uz spomenutu kardiotoničku terapiju i kisik (2 L/min.) nastavlja se simptomatska terapija; dostatna hidracija, sekretolitici (acetilcistein, bromheksin) uz inhalacije 3-5 % otopine NaCl-a te intenzivna respiracijska fizikalna kineziterapija uz primjenu vibrirajuće torakalne drenaže kojom je znatno olakšano iskašljavanje bronhalnog odljeva. Kratkotrajno prima i sistemske glukokortikoide te je uvedena inhalacijska terapija potiscima flutikazona. Dodatno se u terapiju uvodi sildenafil te antagonist receptora endotelina-1 bosentan s ciljem smanjivanja plućnog vaskularnog otpora. Već od drugog tjedna boravka došlo je do značajnog smanjenja učestalosti i intenziteta kašlja, pa se pacijenta uskoro u dobrom hemodinamskom stanju otpušta u kućnu njegu. U međuvremenu je prebolio infektivnu mononukleozu i desnostranu parakardijalnu bronhopneumoniju uz manju količinu desnostranog pleuralnog izljeva, a liječen je ceftriaksonom i azitromicinom. Redovito se kontrolirao u kardiološkoj ambulanti uz nepromijenjene nalaze EKG-a i UZV srca. Uz opisanu simptomatsku terapiju kontinuirano prima sljedeće lijekove: sotalol 2 x 20 mg p.o., Enap 1 x 2,5 mg p.o., Lasix 2 x 10 mg p.o., Aldactone 1 x 12,5 mg p.o., Aspirin 1 x 50 mg p.o., sildenafil 3 x 10 mg p.o., Stayveer 1 x 62,5 mg p.o. I dalje je povremeno kašljao uz iskašljavanje manjih komadića čvrstog bronhalnog odljeva no uz simptomatsku terapiju inhalacijama hipertonične otopine natrijeva klorida i sekretolitika takve epizode postupno prestaju. Simptomi i klinički znaci mogućeg recidiva trajali su godinu dana. Sredinom 2017. god. je zbog potrebe revizije stanja učinjena rekaterizacija srca i CT angiografija toraksa, abdomena i zdjelice. Prikazano je zadovoljavajuće stanje i hemodinamika Fontanove cirkulacije (srednji tlak u PA 17 mm Hg, PVR 2,5 j/m<sup>2</sup>, Nakata indeks ispod 300 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) na osnovi čega je u daljnjem postupanju u obzir došla samo rekonstrukcija Fontanove operacije s mogućim otvaranjem rasteretnog otvora. No kako je u sljedećem razdoblju došlo do spontanog prestanka svih simptoma plastičnog bronhitisa navedeno nije učinjeno. Dječak je već gotovo četiri godine nakon inicijalnog nalaza plastičnog bronhitisa u redovitim ambulantnim kardiološkim kontrolama, uz gore navedenu terapiju, dobrog općeg i kliničkog stanja, nepromijenjenog nalaza ultrazvuka srca, zadovoljavajućih kontrolnih laboratorijskih biokemijskih parametara, za sada bez naznake za razvijanje neke druge kasne komplikacije.

## RASPRAVA

Plastični bronhitis je vrlo rijetko, ozbiljno, potencijalno smrtonosno stanje koje se očituje stvaranjem dugačkih, blijedoružičastih, gumastih, rastegljivih i razgranatih fibromukoznih čepova unutar velikih i malih dišnih putova. Opisani sadržaj opstruira dišne putove i ponaša se kao svojevršno „strano tijelo“ pa se očituje učestalim napadajima kašlja tijekom različitog razdoblja i s različitim stupnjem zaduhe i respiracijskog distresa (dispneja, cijanoza, sipnja, hemoptiza). Može nastati i gušenje s posljedičnim kardiorespiracijskim zatajenjem i smrtnim ishodom (1-4). Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničke slike i tijeka bolesti, te nakon iskašljavanja gore navedenog „odljeva“ traheobronhalnog stabla po kojem je dijagnoza slikovito i dobila ime - plastični bronhitis (4-7). Dijagnoza se rjeđe postavlja nakon ekstrakcije odljeva pomoću bronhoskopa što je često vrlo teško jer sluzavi čepovi čvrsto prijanjaju uz zid bronha u kojem nastaju i lomljivi su (13). Dijagnozu je moguće postaviti ili potvrditi i na osnovi histološkog nalaza (1,3). U našeg je bolesnika sumnja na plastični bronhitis postavljena na osnovi kliničke slike, a potvrđena kako tipičnim makroskopskim nalazom odljevnog bronhitisa (sl. 1A i 1B), tako i na osnovi histološke analize osobitog iskašljaja (sl. 2 - 1,2,3,4). Prvi opisi ovog stanja sežu još od Galena, a vrlo je neuobičajen u djece. Javlja se kod bronhopulmonalnih upalnih i alergijskih bolesti (pneumonija, kronični bronhitis, astma, respiracijske infekcije, bronhiektazije, tuberkuloza), kao i kod cistične fibroze, reumatoidnog artritisa, amiloidoze, abnormalnosti limfne drenaže i kod bolesti srpolikih stanica (2,3,14,15).

Sve se češće opisuje u djece sa složenim prirođenim srčanim grješkom, osobito u onih palijativno kirurški liječenih uspostavom Fontanove cirkulacije. Javlja se kao kasna komplikacija te operacije, s procijenjenom učestalošću od 1 do 4 %, uz stopu smrtnosti u akutnoj fazi 29 %, a prema nekim izvorima petogodišnji je mortalitet čak i do 50 %. Oko 40 % djece s Fontanovom cirkulacijom razvija kod plastičnog bronhitisa simptome životne ugroženosti (2,16). Fontanova je cirkulacija postupan palijativni kardiokirurški pristup kojim se postiže fiziološka korekcija brojnih prirođenih srčanih grješaka s anatomske ili funkcionalne univentrikularnim srcem, tj. jednom (zajedničkom) funkcionalnom klijetkom (SV) (engl. *single ventricle-SV*). U osnovi se teži prema tome da se ukupni sistemski venski povrat krvi iz kardinalnog venskog sustava preusmjerava izravno u plućno arterijsko stablo bez prisutnosti pogonske „pumpne“ subpulmonalne klijetke, dok jedinstvena (zajednička) klijetka vrši „pumpnu“ funkciju sistemske cirkulacije i time funkcionalno postaje isključivo sistemska klijetka, neovisno o morfologiji (lijeva, desna, nedeterminirana). Time se odvaja plućni i sistemni optjecaj krvi koji su iz pato-

loškog paralelnog spojeni u fiziološki, serijski položaj. Na taj se način postiže bolja oksigenacija i rasterećenje sistemske klijetke uz porast minutnog volumena i smanjenje rizika od paradoksnog embolije, ali na uštrb povišenog centralnog venskog tlaka. Ipak, minutni volumen ovako korigirane grješke nikada ne iznosi više od 70-80 % minutnog volumena zdravog srca. Važno je naglasiti da u takozvanoj „Fontanovoj“ cirkulaciji (neovisno o modifikaciji) srčani minutni volumen ovisi isključivo o plućnom protoku odnosno o zadovoljavajućem transpulmonalnom gradijentu tlaka, tj. razlici centralnog venskog tlaka i srednjeg tlaka lijeve pretklijetke te je plućni optjecaj „ključna i slaba karika“ o kojoj ovisi uspješnost ishoda ove cirkulacije. Fontanova operacija i modifikacije sa svim kriterijima do sada su opsežno opisane u literaturi (8,17-19).

Od izvornih kriterija iz 1972. godine („*ten commandments*“, Choussat, Fontan) koji su smatrani nužnim za uspjeh operacije atrezije trikuspidalne valvule, proširenjem spektra prirođenih srčanih grješaka s funkcionalno samo jednom klijetkom, uključujući i HLHS, iznjedreni su neki novi rizični čimbenici, ali sva iskustva pokazuju da je plućni optjecaj „najslabija karika“ u fiziologiji „Fontanove“ cirkulacije. Među najvažnijim rizičnim čimbenicima ostali su povišen plućni žilni otpor (PVR), povišen srednji tlak u plućnoj arteriji i relativna hipoplazija plućnih arterija. Trajno se zahtijevaju kriteriji po kojima srednji tlak plućne arterije ne smije biti viši od 17 mm Hg (takozvani podtlak), PVR mora biti ispod 2,5 Wood jedinica, a veličina plućnih krvnih žila više od 350 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (indeks Nakata). Kod našeg bolesnika imali smo zadovoljene kriterije srednjeg tlaka i izračunat kriterij niske PVR, ali smo ispočetka imali hipoplaziju krvnih žila koju smo pokušali sanirati opisanim dilatacijama ili implantacijom potpornica. Pacijent je ispunjavao i kriterije sistoličke i dijastoličke funkcije sistemske (ovdje desne) klijetke (EF > 55 % i end-dijastolički tlak manje od 8 mm Hg). Ista je otklonjena prilikom treće operacije rekonstrukcijom istmusa aorte. Čini se da razvoj opstruktivskih lezija na lijevoj strani (koarktacija aorte) ima manju ulogu, ali ga također treba otkloniti na vrijeme. Postoji, dakle, niz čimbenika koji su tijekom vremena do posljednje faze (TCPC anastomoza) mogli remetiti funkciju plućnog krvnog žilja kao što su; maldistribucija protoka kroz plućno vaskularno korito, hipoplazija plućnih arterija, mehanička opstrukcija tijekom abnormalnih kirurških anastomoza, stenoza, distorzija, kirurških ožiljaka i vanjskih kompresija, dugotrajno smanjen protok, desaturacija, povećan kolateralni protok, manjak pulsatilnog protoka koji dovodi do endotelne disfunkcije sa smanjenim lučenjem NO iz endotela koji je fiziološki moćni vazodilatator, odsutnost razdoblja ubrzanog i tlačno visokog protoka kroz pluća s regrutacijom novih plućnih arterija kao i znatno oslabljenom plućnom vaskularnom reaktivnošću

tijekom tjelesne aktivnosti. Iako smo se držali preporučenog vremenskog razmaka od palijacije do palijacije, u međuvremenu su kod našeg pacijenta učinjeni neki interventni zahvati. Poznato je da s vremenom i u zaista optimalnim slučajevima dolazi do postupnog povišenja PVR-a i centralne venske kongestije te do rane i kasne diastoličke, a potom i sistoličke disfunkcije sistemne klijetke (17,18).

Plastični bronhitis pripada kasnim komplikacijama Fontan-Kreutzerove operacije u koje se još među ostalima ubrajaju i aritmije, tromboembolijske komplikacije, plućne arteriovenske malformacije (fistule), venovenske fistule i enteropatija s gubitkom bjelancevina (8-10). Iako uzrok i mehanizam nastanka ovog stanja još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, na osnovi opisanih prikaza slučajeva u literaturi se pretpostavlja da abnormalnosti hemodinamike, limfnog sustava i imunološkog odgovora imaju odlučujuću ulogu u njegovu nastanku. Oni su opet u međusobnom čvrstom, no nedovoljno razjašnjenom suodnosu. Vrlo uzak raspon hemodinamike (osobito u njenom plućnom optoku) pridonosi ovom stanju, pa možemo reći da je ono manifestacija suboptimalne prilagodbe na direktnu kavopulmonalnu cirkulaciju, odnosno pojavljuje se u bolesnika koji su iskusili značajne perioperativne komplikacije tijekom njezinog postupnog izvođenja. Tome u prilog govore i iskustveno iznjedreni rizični čimbenici za pojavnost ove komplikacije, a oni su: prolongirano vrijeme drenaže prsnog koša nakon 2. i 3. koraka Fontanove operacije, ascites i značajne aorto-pulmonalne kolaterale koje su zahtijevale zatvaranje zavojnicom (*coil*-om) postupkom interventne kateterizacije i pojava hiloraksa u bilo kojoj fazi ove operacije. Rekonstrukcija luka aorte tijekom 1. faze ove operacije smatra se graničnim rizičnim čimbenikom. Primijećena je i poveznica ranijeg razvoja plastičnog bronhitisa s dugotrajnijom drenažom prsnog koša, a raniji nastup ove komplikacije (osobito unutar godine dana nakon dovršenja operacije po Fontanu) je pak povezan s povećanom smrtnošću (20). Da je ona čvrsto povezana s poremećajima hemodinamike Fontanove cirkulacije govori i činjenica da se ona povremeno povlači nakon medikamentnih, interventnih kateterizacijskih, kirurških i inih pokušaja liječenja kojima se ona nastoji nanovo optimizirati, a u potpunosti nestaje nakon uspješne presadbe srca. U nekih bolesnika poremećaji limfnog sustava imaju osobito značenje, a detaljan prikaz njene abnormalne anatomije i obrazac limfnog protoka mogu se prikazati limfoscintigrafijom i/ili dinamičkom kontrastnom magnetnorezonantnom limfangiografijom (21,22). Kod našeg bolesnika ovu je pretragu u našim uvjetima bilo nemoguće učiniti, ali i u globalnim razmjerima su dijagnostičke metode za definiranje limfne drenaže oskudne. U posljednje se vrijeme sve češće razmatraju stanja koja su kod složenih PSG vezana uz mogući

poremećaj limfne drenaže (14,21,22,23,24). Zna se da sistemna venska hipertenzija u donjoj šupljoj veni doводи do povećane produkcije limfe i stvaranja limfedema, a u gornjoj šupljoj veni do otežane drenaže limfe zbog povišenja njenog intratorakalnog tlaka. To doводи do staze limfe i abnormalnog retrogradnog protoka limfe od torakalnog duktusa prema plućnom hilusu s posljedičnim strukturalnim promjenama u vidu dilatacije peribronhalne limfne mreže, nastankom limfangiektazija i abnormalnih limfnih kolaterala. Vremenom zbog vjerojatno upalom potaknutog oštećenja bronhalne sluznice i njene povećane propusnosti (permeabilnosti) dolazi do stvaranja limfo-bronhalnih, tj. limfo-alveolarnih fistula i prodora hilusnog sadržaja u traheobronhalno stablo s formiranjem hilusnih odljeva. Takvo je zbivanje prvi put patohistološki prikazala Hug sa suradnicima u četverogodišnjeg dječaka sa složenom PSG (15). U tim će slučajevima kirurško podvezivanje torakalnog duktusa ili perkutana selektivna embolizacija torakalnog duktusa i patoloških limfnih žila (kolaterala i dilatirane peribronhalne limfne mreže) moguće dovesti do poboljšanja stanja, a u nekim slučajevima i do trajnog izlječenja od ove komplikacije. Da u etiologiji i patogenezi ovog stanja važnu ulogu zauzima i abnormalan imunološki odgovor pokazao je i nalaz stanične imunofenotipizacije i profila proteina i citokina u uzorku bronhalnog odljeva bolesnika podvrgnutih Fontanovoj operaciji. Naime, prvu histološku klasifikaciju učinili su Seear i sur., koji su je podijelili na dva tipa: tip 1, odnosno upalni tip, sastavljen je uglavnom od fibrina s gustim infiltratom eozinofila, a tip 2, tzv. acelularni tip, uglavnom od mucina (sluzi) s vrlo malo (ili gotovo ništa) celularnog infiltrata, kakav je opisan i u našeg dječaka. Onaj prvi vidljiv je u plućnim upalnim bolestima i dobro reagira na protuupalno liječenje inhalatornim steroidima, a potonji u oboljelih od složenih srčanih grješaka i zahtjevniji je u terapijskom smislu riječi (1). Smatra se da je on posljedica neobičnog odgovora plućnog epitela na povišen venski tlak koji se očituje hipersekrecijom sluzi. No, gore navedeno istraživanje Racza i suradnika pokazalo je da je profil citokina u njemu proupalan i da je zapravo riječ o složenom biološkom procesu u kojem se događa vrhunac upalne „savršene oluje“ s abnormalnim imunološkim odgovorom na istu (20). U literaturi se nalaze i podatci da je restriksijski foramen ovale i odlaganje balonske atrioseptostomije kod HLHS-a češće vezano uz kasniju pojavu plastičnog bronhitisa, a zbog posljedičnog razvoja takozvanog „nutmeg lung“ („pluća muškarnog oraščića“) zbog razvoja sekundarne pulmonalne limfangiektazije. Iako pretjerano rana atrioseptostomija i stvaranje širokog ASD-a može dovesti do akutne srčane insuficijencije u djeteta s HLHS-om, čini se da kasna atrioseptostomija kod restriktivnog PFO može biti razlogom spomenutog oštećenja plućne mikrovaskulature (26,27). Zato je glavni zadatak fetalnog kardiologa utvrditi težinu

restrikcije na osnovi doplerskog obrasca pulmonalnih vena i indicirati atrioseptostomiju (septektomiju) neposredno nakon porođaja. Tromboembolijska plućna hipertenzija (28) i drugi mogući rijetki poremećaji koagulacije mogu biti razlogom odlaganja trombotičkih partikala na stijenke plućnih krvnih žila, sužavati ih i razvijati mehanizam za razvoj već opisanog plastičnog bronhitisa. Zato svako takvo dijete po našem mišljenju zahtijeva dodatne i osobite koagulacijske testove, uključujući i antifosfolipidni sindrom kao potencijalno rijetki reumatološki entitet, a ne treba zaboraviti ni na srpastu anemiju (15). To znači da je na terenu vulnerable Fontanove cirkulacije moguća i pojava plastičnog bronhitisa drugačije, nekardiološke etiologije.

Liječenje ove komplikacije je vrlo teško i u potpunosti individualno, prilagođeno svakom bolesniku posebno. Temelji se na medikamentima koji djeluju na pojedine komponente bronhalnog odljeva, omekšavaju ga i pomažu lakšem iskašljavanju kao što su mukolitici i fibrinoliti (inhalacije aerosoliziranim acetil-cisteinom, aktivatorom tkivnog plasminogena, heparinom, urokinazom, rekombinantnom alfa dornazom) (29-31), inhalacijama hipertonične otopine natrijeva klorida, salbutamola, kortikosteroida te drugim mjerama kao što su fizikalna respiratorna terapija i posturalna drenaža, a povremeno je ključno mehaničko odstranjenje odljeva te opetovana toaleta dišnih putova bronhoskopski. Također se u cilju smanjenja PVR-a i centralnog venskog tlaka koriste plućni vazodilatatori kao što su sildenafil i bosentan (32), a pokušana je i kontinuirana parenteralna terapija prostaciklinskim preparatima (epoprostenol). Od farmakološkog liječenja koristi se i antikoagulacijska terapija, diuretici i azitromicin koji je pokazao snažno protuupalno i imunomodulatorno djelovanje (33,34). Sukladno gore navedenoj etiologiji i patogenezi potrebna je pomna i temeljita analiza, tj. revizija hemodinamike „Fontanove“ cirkulacije koja uključuje traženje opstrukcije uzrokovane stenozom ili trombozom i druge hemodinamske poremećaje kao što su perikardijski izljev, atrioventrikularna nesinkroniziranost (RCT – resinhronizacijska kardijalna terapija) (35) i drugi te njezine optimizacije djelovanjem na sve reverzibilne uzroke kirurškim i/ili interventnim kateterizacijskim postupcima (36-39). Sve su ove mjere primijenjene u našeg bolesnika uspješno, tako da već nekoliko godina nema recidiva. Povremeno je od koristi traženje abnormalnosti limfnog sustava s prikazom detaljne anatomije i patološke cirkulacije te gore opisanim kirurškim ili interventnim kateterizacijskim djelovanjem na istu. Ako su iscrpljene sve medikamentne i kirurške mogućnosti liječenja u obzir dolazi i transplantacija srca koja je krajnja, no učinkovita opcija i čini se jedina dovodi do trajnog liječenja od plastičnog bronhitisa (40).

## ZAKLJUČAK

Prikazali smo 11-godišnjeg dječaka s izvornom dijagnozom HLHS-a, u kojeg se nakon zatvaranja fenestre razvila slika plastičnog (odljevnog) bronhitisa kao rijetke kasne komplikacije Fontan-Kreutzerove cirkulacije. Komplikiran tijek bolesti, granične vrijednosti nekih ključnih kriterija za Fontanovu cirkulaciju i brojne interventne i kirurške metode vjerojatni su razlozi pojave plastičnog bronhitisa. Iako je jedinstven etiološki čimbenik ostao nepoznat i ne postoje jedinstvene smjernice za liječenje, teoretsko poznavanje mogućih etioloških čimbenika i terapijskih metoda omogućili su nam uspješno liječenje plastičnog bronhitisa kod ovog djeteta.

## L I T E R A T U R A

1. Seear M, Hui H, Magee F, Bohn D, Cutz E. Bronchial casts in children: a proposed classification based on nine cases and a review of the literature. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1): 364-70.
2. Brogan TV, Finn LS, Pyskaty DJ Jr i sur. Plastic bronchitis in children: a case series and review of the medical literature. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34(6): 482-7.
3. Madsen P, Shah SA, Rubin BK. Plastic bronchitis: new insights and a classification scheme. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6(4): 292-300.
4. Singhi AK, Vinoth B, Kuruvilla S, Sivakumar K. Plastic bronchitis. *Ann Pediatr Cardiol* 2015; 8(3): 246-8.
5. Rubin BK. Plastic bronchitis. *Clin Chest Med* 2016; 37(3): 405-8.
6. Grutter G, Di Carlo D, Gandolfo F i sur. Plastic bronchitis after extracardiac Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 860-4.
7. Do P, Randhawa I, Chin T, Parsapour K, Nussbaum E. Successful management of plastic bronchitis in a child post Fontan: case report and literature review. *Lung* 2012; 190: 463-8.
8. Malčić I, Sauer U, Stern H i sur. The influence of pulmonary artery banding on outcome after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 743-7.
9. Mertens L, Hagler JH, Sauer U, Somerville J, Gwelling H. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(5): 1063-73.
10. Malčić I, Sauer U, Greil G i sur. Protein losing enteropathy after Fontan operation. *Paediatr Croat* 1998; 42: 61-8.
11. Zaccagni HJ, Kirchner L, Brownlee J, Bloom K. A case of plastic bronchitis presenting 9 years after Fontan. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 157-9.
12. Raos M, Marković J, Miše B, Božinović D, Pegan B. Akutni odljevni bronhitis u petogodišnje djevojčice. *Paediatr Croat* 2007; 51(2): 71-3.

13. Ishman S, Book DT, Conley SF, Kerschner JE. Plastic bronchitis (an unusual bronchoscopic challenge associated with congenital heart disease repair). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 543-8.
14. Languepin J, Scheinmann P, Mahut B i sur. Bronchial casts in children with cardiopathies: The role of pulmonary lymphatic abnormalities. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28(5): 329-36.
15. Raghuram N, Pettignano R, Gal AA, Harsch A, Adamkiewicz TV. Plastic bronchitis: an unusual complication associated with sickle cell disease and the acute chest syndrome. *Pediatrics* 1997; 100(1): 139-42.
16. Schumacher KR, Singh TP, Kuebler J, Aprile K, O'Brien M, Blume ED. Risk factors and outcome of Fontan-associated plastic bronchitis: A case-control study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(2): e000865.
17. Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart* 2016; 102(14): 1081-6.
18. Redington A. The physiology of the Fontan circulation. *Progress in Pediatric Cardiology* 2006; 22: 179-86.
19. Davies RR, Chen JM, Moscac RS. The Fontan procedure: evolution in technique, attendant imperfections and transplantation for „failure“. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2011; 14(1): 55-66.
20. Racz J, Mane G, Ford M i sur. Immunophenotyping and protein profiling of Fontan-associated plastic bronchitis airway casts. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(2): 98-107.
21. Ezmigna DR, Morgan WJ, Witte MH, Brown MA. Lymphoscintigraphy in plastic bronchitis, a pediatric case report. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48(5): 515-18.
22. Dori Y, Keller MS, Rychik J, Itkin M. Successful treatment of plastic bronchitis by selective lymphatic embolization in a Fontan patient. *Pediatrics*.2014; 134(2): e590-5.
23. Parikh K, Witte MH, Samson R i sur. Successful treatment of plastic bronchitis with low fat diet and subsequent thoracic duct ligation in child with Fontan physiology. *Lymphology*. 2012; 45(2): 47-52.
24. Shah SS, Drinkwater DC, Christian KG. Plastic bronchitis: is thoracic duct ligation a real surgical option? *Ann Thorac Surg* 2006; 81(6): 2281-3.
25. Hug M., Ersch J, Moenkhoff M, Burger R, Fanconi S, Bauersfeld U. Chylous bronchial casts after Fontan operation. *Circulation*. 2001; 103: 1031-3.
26. Herrmann JL, Irons ML, Mascio CE, Rychik J. Congenital pulmonary lymphangiectasia and early mortality after stage 1 reconstruction procedures. *Cardiol Young* 2017; 27(7): 1356-60.
27. Saul D, Degenhardt K, Iyoo SD i sur. Hypoplastic left heart syndrome and the nutmeg lung pattern in utero: a cause and effect relationship or prognostic indicator? *Pediatr Radiol* 2016; 46(4): 483-9.
28. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(12): 1605.
29. Wakeham MK, Van Bergen AH, Torero LE, Akhter J. Long term treatment of plastic bronchitis with aerosolized tissue plasminogen activator in a Fontan patient. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 76-8.
30. Castello JM, Steinhorn D, McColley S, Gerber ME, Kumar SP. Treatment of plastic bronchitis in a Fontan patient with tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 2002; 109(4): oe 67.
31. Quasney MW, Orman K, Thompson J i sur. Plastic bronchitis occurring late after the Fontan procedure: treatment with aerosolized urokinase. *Crit Care Med* 2000; 28(6): 2107-11.
32. Haseyama K, Satomi G, Yasukochi S, Matsui H, Harada Y, Uchita S. Pulmonary vasodilation therapy with sildenafil citrate in a patient with plastic bronchitis after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovas Surg* 2006; 132(5): 1232-3.
33. Kniewald H, Jelušić M, Rojnić-Putarek N, Novick WM, Malčić I. Long term heparin treatment of protein losing enteropathy in a child with heterotaxy after Fontan procedure. *Cardiol Young* 2002; 12(1): 50.
34. Shultz KD, Qermann CM. Treatment of cast bronchitis with low dose oral azithromycin. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35(2): 139-43.
35. Barber BJ, Burch GH, Tripple D, Balaji S. Resolution of plastic bronchitis with atrial pacing in a patient with Fontan physiology. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 73-6.
36. Wilson J, Rusell J, Williams W, Benson L. Fenestration of the Fontan circuit as treatment for plastic bronchitis. *Pediatr Cardiol* 2005; 26(5): 717-19.
37. Tanase D, Ewert P, Eicken A. Plastic bronchitis: symptomatic improvement after pulmonary arterial stenting in four patients with Fontan circulation. *Cardiol Young* 2013; 25(1): 151-3.
38. Chaudhari M, Stumper O. Plastic bronchitis after Fontan operation: treatment with stent fenestration of the Fontan circuit. *Heart* 2004; 90(7): 801.
39. Yalcin E, Ozcelik U, Celiker A. Interventional pediatric cardiology: plastic bronchitis occurring late after the Fontan procedure in a child: treatment with stent implantation in the left pulmonary artery. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 326-8.
40. Gossett JG, Almond CS, Kirk R i sur. Outcomes of cardiac transplantation in single-ventricle patients with plastic bronchitis: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(9): 985-6.

## SUMMARY

### PLASTIC BRONCHITIS - IS IT A SYNDROMIC DISEASE?

L. SRKOČ MAJČICA<sup>1</sup>, D. BARTONIČEK<sup>2</sup>, D. BELINA<sup>3</sup>, S. SEIWERTH<sup>4</sup>, I. MALČIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>General Hospital Zabok and Hospital of Croatian Veterans, Department of Pediatrics; <sup>2</sup>University Hospital Centre Zagreb, Department of Pediatric Cardiology; <sup>3</sup>Department of Cardial Surgery, University Hospital Centre Zagreb; <sup>4</sup>Department of Pathology, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Plastic or cast bronchitis is a very rare and severe condition that occurs as a late complication with increasing frequency in children after the establishment of the Fontan's circulation. The case study presents an 11-year-old boy with an initial diagnosis of hypoplastic left heart syndrome (HLHS) who developed plastic bronchitis features with typical clinical, macroscopic and microscopic findings. Possible etiological factors are considered in the disease pathogenesis, from some of the borderline original criteria (hypoplasia of large pulmonary blood vessels) to numerous operating and interventional procedures. Regardless of the fact that there is no unique etiological factor, the disease is marked by an underlying disorder in the lymphatic drainage. Possible etiological factors are evaluated in the paper, with extensive analysis of a possible lymphatic flow disorder in cardiopulmonary relationship with Fontan's circulation. Furthermore, other possible late complications with Fontan's circulation are presented, as well as a comprehensive and successful therapeutic approach to the plastic bronchitis syndrome.

**Key words:** Fontan's circulation, late complications, plastic bronchitis, children, etiology, treatment