

Συγγενείς Καρδιοπάθειες Ενηλίκων: Γενικά και Ειδικά Επιδημιολογικά Δεδομένα

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΝΤΙΛΟΥΔΗ,
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΑΣ,
ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΠΑΡΧΑΡΙΔΟΥ,
ΘΕΟΦΙΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ,
ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΚΑΡΒΟΥΝΗΣ

Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο
ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Λέξεις Ευρετηρίου:

Επιδημιολογία, Συγγενείς Καρδιακές Ανωμαλίες,
Πνευμονική Υπέρταση, Καρδιακή Ανεπάρκεια,
Αρρυθμίες

Γεώργιος Γιαννακούλας

Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Α.Π.Θ.

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Στίλπωνος Κυριακίδη 1, 54636, Θεσσαλονίκη
Τηλ: +3023 10993589,
Φαξ: +3023 10994673
Email: giannak@med.auth.gr

Πριν από λίγες δεκαετίες οι συγγενείς καρδιοπάθειες (ΣΚ) θεωρούνταν παιδιατρική νόσος, δεδομένου ότι η πλειονότητα των ασθενών με σοβαρή νόσο σπάνια επιβίωνε έως την ενηλικίωση. Ωστόσο, χάρη στη συνεχή βελτίωση της ιατρικής φροντίδας και θεραπευτικής αντιμετώπισης, και κυρίως της προόδου της παιδοκαρδιοχειρουργικής, οι ασθενείς αυτοί αποτελούν ένα συνεχώς αυξανόμενο πληθυσμό,¹ με αποτέλεσμα οι ενήλικες με συγγενή καρδιοπάθεια να είναι πλέον περισσότεροι από τους παιδιατρικούς ασθενείς.² Η επιδημιολογία της νόσου έχει αλλάξει ριζικά, με ενδιαφέρον να παρουσιάζει όχι μόνο η ηλικιακή κατανομή και η κατανομή ως προς το φύλο, αλλά και η γεωγραφική κατανομή και τα επιδημιολογικά δεδομένα των επιμέρους ΣΚ.

Πέρα από αυτή την αλλαγή στα επιδημιολογικά δεδομένα, η αυξανόμενη επιβίωση των ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια, οδηγεί στη συνύπαρξη καταστάσεων και εμφάνιση επιπλοκών, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, οι αρρυθμίες, η πνευμονική υπέρταση, η ενδοκαρδίτιδα, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αλλά και στην επιθυμία τεκνοποίησης από τις νέες ασθενείς, καταστάσεις, που κεντρίζουν επιδημιολογικά το ενδιαφέρον τόσο στο σύνολο των ΣΚ όσο και επικεντρώνοντας στις επιμέρους συγγενείς καρδιοπάθειες.

Η αποσαφήνιση των ανωτέρω δεδομένων κρίνεται επιτακτική προκειμένου να κατευθυνθεί και η εκπαίδευση του αντίστοιχου αριθμού καρδιολόγων για συγγενείς καρδιοπάθειες που είναι πλέον αναγκαία.³

Γενικά επιδημιολογικά δεδομένα

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Η ακριβής εκτίμηση του επιπολασμού είναι δύσκολη, διότι στη βιβλιογραφία συμπεριλαμβάνονται έρευνες στις οποίες δεν έχει γίνει χρήση υπερηχογραφήματος, ενώ σε άλλες πραγματοποιήθηκε υπερηχογράφημα στο έμβρυο, με αποτέλεσμα να μη προσμετρώνται μικρές μεσοκοιλιακές επικοινωνίες και ο ανοιχτός αρτηριακός πόρος. Σε πλήθος ερευνών δε συμπεριλαμβάνονται η δίπτυχη αορτική βαλβίδα, το σύνδρομο Marfan, ο σιωπηλός ανοιχτός αρτηριακός πόρος, η μερικώς ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών και τέλος η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας.⁴

Πάντως, οι συγγενείς καρδιοπάθειες αποτελούν το 28% των συγγενών ανωμαλιών στα νεογνά. Η καλύτερη προσέγγιση είναι ότι τα 8 στα 1000 νεογνά που γεννιούνται πάσχουν από ΣΚ πράγμα που σημαίνει ότι 1.35 εκατομμύρια νεογνά γεννιούνται κάθε χρόνο με κάποια ΣΚ.⁵ Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 οι πιο συχνές συγγενείς καρδιοπάθειες στα νεογνά είναι απλά διαφραγματικά ελλείμματα με τις μεσοκοιλιακές επικοινωνίες να υπερτερούν σε αριθμό.⁵ Σημειωτέον ότι σε ποσοστό 85-90% οι μεσοκοιλιακές επικοινωνίες κλείνουν αυτόματα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής.⁴

Η επιβίωση των ασθενών με ΣΚ έχει αυξηθεί εντυπωσιακά,

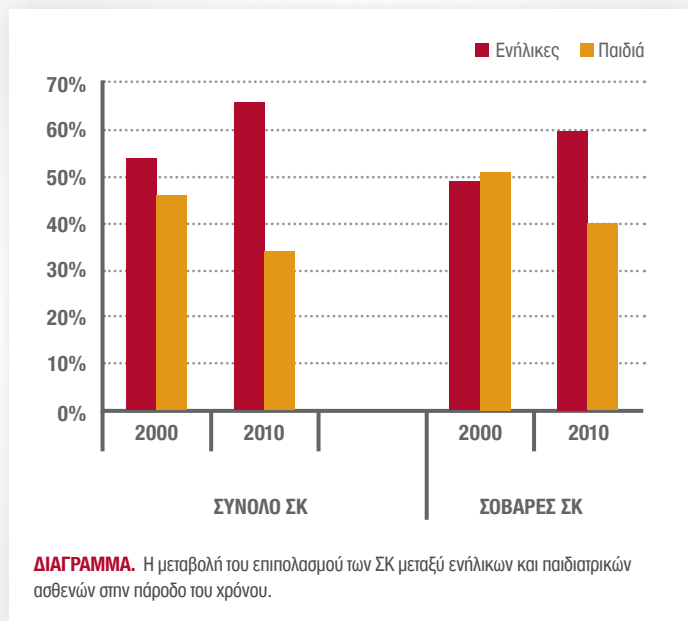
λαμβάνοντας υπόψη ότι 40 χρόνια πριν, η θνητότητα κατά την παιδική ηλικία άγγιζε το 85% ενώ σήμερα το 85% των νεογνών που γεννιούνται με ΣΚ αναμένεται να φθάσουν στην ενηλικίωση. Συγκεκριμένα, το 98% με ήπια, το 96% με μέτρια και το 56% με σοβαρή ΣΚ φάνηκε να επιβιώνει μέχρι την ενηλικίωση σε μία μεγάλη καταγραφή που διαδραματίστηκε στο Βέλγιο.⁶ Τα αντίστοιχα ποσοστά από καταγραφή σε πληθυσμό στις ΗΠΑ κυμαίνονται στο 95%, 90% και 80%.⁷ Η αύξηση αυτή οφείλεται κυρίως στην ακρίβεια στη διάγνωση, στη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και στη μετεγχειρητική φροντίδα.⁸ Το 1985 ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με σοβαρή ΣΚ ήταν 11 έτη, το 2000 ήταν 17 έτη και το 2010 ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών αυτών είναι 25 έτη και αναμένεται να αυξηθεί και άλλο τις επόμενες δεκαετίες. Στις ήπιες βαρύτητας ΣΚ, η αύξηση της συχνότητας που παρατηρείται οφείλεται κυρίως στη βελτίωση των διαγνωστικών τεχνικών.⁹

Ο επιπολασμός των ΣΚ στους ενήλικες είναι περίπου 3-4 ασθενείς ανά 1000 άτομα,¹ 9% των οποίων πάσχει από σοβαρή ΣΚ.² Το ποσοστό των ενηλίκων ασθενών με ΣΚ αυξήθηκε από 54% στο σύνολο των ασθενών με ΣΚ που ήταν το 2000 στο 66% το 2010.⁹ Αυτό έλαβε χώρα καθώς ο επιπολασμός στο σύνολο των ΣΚ αυξήθηκε στους ενήλικες 57% ενώ στα παιδιά μόνο κατά 11%. Παράλληλα, οι ασθενείς με σοβαρή ΣΚ που είναι ενήλικες αποτελούν πλέον το 60% του συνόλου, είναι, λοιπόν, πλέον κατά πολύ περισσότεροι από τους παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ΣΚ, πράγμα που δεν ίσχυε το 2000 (49% των ασθενών με σοβαρή ΣΚ ήταν ενήλικες). Αυτό οφείλεται αντίστοιχα στην αύξηση του επιπολασμού των σοβαρών ΣΚ στους ενήλικες κατά 55% σε αντίθεση με τους παιδιά που το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 19% (Διάγραμμα).

Μέχρι σήμερα δεν είχαν καταγραφεί επιδημιολογικά δεδομένα στις ΣΚ ενηλίκων στην ελληνική επικράτεια. Από το 2012 ξεκίνησε το εθνικό μητρώο καταγραφής CHALLENGE των ενηλίκων ασθενών με ΣΚ. Στην καταγραφή αυτή συμμετέχουν 18 κέντρα από όλη την Ελλάδα και έχουν ήδη καταγραφεί παραπάνω από 1600 ασθενείς. Με τον τρόπο αυτό αναμένεται να προκύψουν σημαντικές πληροφορίες για τα επιδημιολογικά δεδομένα των ΣΚ στον ελλαδικό χώρο.

ΦΥΛΟ ΚΑΙ ΣΚ

Η κατανομή στο φύλο διαφέρει, με τις θήλεις να αποτελούν το 52% στον παιδιατρικό και το 57% στον ενήλικο πληθυσμό.² Ο επιπολασμός των σοβαρών ΣΚ φαίνεται να είναι υψηλότερος στις ενήλικες γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, πράγμα που δε σημειώνεται στον παιδιατρικό πληθυσμό. Όσον



αφορά τις επιμέρους ΣΚ, τα ελλείμματα όπως η μεσοκοιλιακή, μεσοκοιλιακή και κολποκοιλιακή επικοινωνία καθώς και ο ανοιχτός αρτηριακός πόρος απαντώνται συχνότερα στις θήλεις, ενώ η μετάθεση μεγάλων αγγείων και η στένωση του ισθμού της αορτής στους άρρενες αλλά στον παιδιατρικό μόνο πληθυσμό.² Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα εμφανίζει τριπλάσια συχνότητα στους ενήλικες άντρες.¹⁰ Ενώ διαφορά φαίνεται να υπάρχει και στις επιπλοκές καθώς εμφανίζεται στις γυναίκες συχνότερα πνευμονική υπέρταση (35% μεγαλύτερη πιθανότητα), ενώ στους άρρενες ενδοκαρδίτιδα (διπλάσια πιθανότητα), ανάγκη για εμφύτευση απινιδωτή (2.2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα), ανευρύσματα, διαχωρισμός και χειρουργικές επεμβάσεις στην αορτή (50% μεγαλύτερη πιθανότητα).^{11,12}

ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΣΚ

Επίσης, διαφορά υφίσταται μεταξύ των διάφορων γεωγραφικών περιοχών με τον επιπολασμό στην Ασία να κυμαίνεται στο 9.3/1000 και με συχνότερες μάλιστα τη στένωση της πνευμονικής βαλβίδας και την τετραλογία Fallot και σπανιότερες τις ΣΚ που αφορούν την απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας συγκριτικά με τον προαναφερθέντα επιπολασμό των επιμέρους νόσων στην Ευρώπη, όπου ο συνολικός επιπολασμός είναι 8.2/1000, στη Βόρεια Αμερική 6.9/1000 ενώ στην Αφρική 1.9/1000.⁵

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΚ

Ενδιαφέροντα επιδημιολογικά δεδομένα αποτελούν τα σχετιζόμενα με τη αιτιολογία των συγγενών καρ-

διοπαθειών όπου 8-12% οφείλεται σε περιβαλλοντικά αίτια, όπως η κατανάλωση αλκοόλ, η λοίμωξη από ερυθρά, η υδαντοΐνη, η θαλιδομίδη, η φαινυλκετονουρία και ο μη ελεγχόμενος ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης κατά τη κύηση.¹³ Η γενετική των νοσημάτων αυτών δεν έχει διαλευκανθεί αλλά ολοένα και περισσότερα γονίδια ανευρίσκονται να διαδραματίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της καρδιάς. Πάντως, όσον αφορά το οικογενειακό ιστορικό στην ολλανδική καταγραφή CONCOR το 15% των ασθενών φάνηκε να είχε κάποιο μέλος (6% πρώτου βαθμού συγγενείς) στην οικογένεια του με ΣΚ.⁸

ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΚ

Η θνητότητα παρά το γεγονός ότι έχει μειωθεί σημαντικά σε όλες τις ηλικιακές ομάδες με μεγαλύτερη μείωση να σημειώνεται στα νεογνά,¹⁴ οι ασθενείς με ΣΚ και ιδιαίτερα αυτοί με σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες όπως οι ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger, με μετάθεση μεγάλων αγγείων, με συγγενώς διορθωμένη μετάθεση μεγάλων αγγείων, με τετραλογία Fallot και με κυκλοφορία Fontan έχουν χαμηλότερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.¹⁵

Επίσης, διαφορές στη θνητότητα μπορεί να οφείλονται στο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, στην εκπαίδευση, στην αστικοποίηση, σε κλιματολογικούς παράγοντες καθώς και σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή (συννοσηρότητες, τρόπος ζωής, τρόπος αντιμετώπισης της νόσου). Για παράδειγμα, στην Ολλανδία η θνητότητα από ΣΚ είναι σημαντικά υψηλότερη στις βόρειες επαρχιακές περιοχές σε σύγκριση με τη υπόλοιπη χώρα. Παράλληλα, στις ΗΠΑ η θνητότητα από ΣΚ είναι πολύ υψηλότερη στους έγχρωμους σε σύγκριση με τους λευκούς παρά το γεγονός ότι εμφανίζουν χαμηλότερη επίπτωση.¹⁶

Ειδικά επιδημιολογικά δεδομένα

ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΣΚ

Πολλές γυναίκες με ΣΚ φθάνουν σε ηλικία κυφορίας με συνέπεια να αναζητούν συμβουλευτική σχετικά με αυτή. Γενικά, οι περισσότερες κυήσεις περατώνονται χωρίς επιπλοκές αλλά όλες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιολογικές, γυναικολογικές ή επιπλοκές του εμβρύου, πράγμα που καθιστά επιτακτική τη συνεργασία εξειδικευμένου καρδιολόγου, γυναικολόγου και αναισθησιολόγου σε ειδικά κέντρα.¹⁷

Από μία εκτεταμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση φάνηκε ότι η κλινικά σημαντική καρδιακή ανε-

πάρκεια να είναι η πιο συχνή καρδιακή επιπλοκή (4.8%).¹⁸ Απαντάται πιο συχνά σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger, κυανωτικές ΣΚ και ατρησία πνευμονικής βαλβίδας με ελλείμματα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Οι αρρυθμίες επιπλέκουν το 4.5% των κυήσεων, με πιο συχνές τις υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες. Καρδιαγγειακά συμβάματα (εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακός θάνατος) καταγράφονται κυρίως σε ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger και σε ασθενείς με μη χειρουργηθείσα κυανωτική νόσο ή υποβληθέντες σε παρηγορική χειρουργική επέμβαση. Συνολικά, ενώ οι καρδιακές επιπλοκές σπάνια παρατηρούνται στις κυήσεις του γενικού πληθυσμού, επιπλέκουν το 11% των κυήσεων σε γυναίκες με ΣΚ.¹⁸

Ο επιπολασμός των γυναικολογικών επιπλοκών δε φαίνεται να διαφέρει από του γενικού πληθυσμού. Εξαιρεση αποτελούν οι υπερτασικές διαταραχές στους ασθενείς με μετάθεση μεγάλων αγγείων, με στένωση πνευμονικής βαλβίδας, με στένωση του ισθμού της αορτής και με ατρησία τριγλώχινας με συνοδό έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος που εμφανίζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό κυήσεων από το αναμενόμενο (2-3%), καθώς και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια που παρατηρούνται στο 2% των κυήσεων συγκριτικά με το 1/1000-2000 κυήσεις του γενικού πληθυσμού.¹⁸

Τέλος, οι επιπλοκές του εμβρύου ήταν περισσότερες με παρατηρούμενη θνητότητα στο 4%, τετραπλάσια από το γενικό πληθυσμό (1%) και προωρότητα στο 16%, υψηλότερη συγκριτικά με το 10% περίπου του γενικού πληθυσμού.¹⁸

Έγινε προσπάθεια ανεύρεσης των αρνητικών προγνωστικών παραμέτρων με τη δημιουργία σκορ, τα οποία με εύκολο υπολογισμό προβλέπουν το ποσοστό του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών στην έγκυο μητέρα. Έτσι, στην GARPREG (CARDiac diseases in PREGnancy) που ήταν μία προοπτική μελέτη για συγγενείς αλλά και επίκτητες καρδιοπάθειες οι παράγοντες αυτοί φάνηκαν να είναι η λειτουργική κλάση κατά NYHA >2 ή κυάνωση, το ιστορικό προηγηθέντος καρδιακού συμβάματος ή αρρυθμίας, η παρουσία απόφραξης οπούδήποτε στην αριστερή καρδιά και η δυσλειτουργία της συστηματικής κοιλίας.¹⁹ Ωστόσο, αυτό το σκορ φάνηκε αργότερα να υπερεκτιμά τον κίνδυνο στις έγκυες με ΣΚ. Έπειτα με τη μελέτη ZAHARA προστέθηκαν στα ανωτέρω η κυανωτική συγγενής καρδιοπάθεια, η παρουσία μέτριας προς σοβαρής ανεπάρκειας κοιλιοκοιλιακής βαλβίδας και τέλος η ύπαρξη προσθετικής μηχανικής βαλβίδας.²⁰

Σύμφωνα με τη καταγραφή ROPAC που λαμβάνει χώρα σε πανευρωπαϊκό επίπεδο επισημάνθηκε ότι οι γυναίκες με ΣΚ μπορούν να ανεχτούν τη

κύηση καλύτερα από αυτές με άλλη καρδιοπάθεια όπως βαλβιδοπάθεια ή ισχαιμική νόσο,²¹ αλλά πάλι πολλές θα χρειαστούν νοσηλεία κυρίως για συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Τα συμπτώματα παρουσιάζονται συνήθως γύρω στην 25η εβδομάδα της κύησης, με τις ασθενείς με πνευμονική υπέρταση να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη νοσηρότητα. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στις ασθενείς με συγγενείς ανωμαλίες της αριστερής καρδιάς συγκριτικά με της δεξιάς και στις διορθωμένες κυανωτικές καρδιοπάθειες.²²

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΚ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα από τα μείζονα ζητήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΣΚ καθώς οδηγεί στην εισαγωγή στο νοσοκομείο ολοένα και περισσότερους ασθενείς που πάσχουν από ΣΚ και στο θάνατο περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών αυτών.^{23,24} Στις εισαγωγές των ασθενών με ΣΚ στο νοσοκομείο φάνηκε η καρδιακή ανεπάρκεια να αποτελεί την αιτία σε ποσοστό 20%. Η επίπτωση, πιο συγκεκριμένα, της πρώτης εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΣΚ είναι 1.2 ανά 1000 ανθρωποέτη πολύ υψηλότερη συγκριτικά με την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού της ίδιας ηλικίας που βρίσκεται στο 0.1/1000 ανθρωποέτη.^{25,26} Στις ΗΠΑ οι εισαγωγές λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΣΚ έχει αυξηθεί κατά 82% και η θνητότητα στις εισαγωγές αυτές παρατηρείται στο 4.1% των περιπτώσεων, ποσοστό πολύ υψηλότερο από το αντίστοιχο κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ασθενών με ΣΚ χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ακόμη και μετά τη στάθμιση ως προς την ηλικία και τις συννοσηρότητες.²⁷

Ως παράγοντες κινδύνου για εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας έχουν επισημανθεί η κύρια ανατομική διάγνωση (μονήρης κοιλία, απλή ή συγγενώς διορθωμένη μετάθεση μεγάλων αγγείων), τα πολλαπλά καρδιακά ελλείμματα, η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση και η εμφύ-

τευση βηματοδότη κατά την παιδική ηλικία. Οι ανεξάρτητοι παράγοντες που προβλέπουν τη θνητότητα κατά τις εισαγωγές αυτές είναι το άρρεν φύλο, η παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, η παρουσία μόνιμου βηματοδότη, η λήψη φαρμακευτικής αγωγής για μη καρδιακά αίτια καθώς και η μακροχρόνια παραμονή στο νοσοκομείο.^{25,26}

Όσον αφορά την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στις επιμέρους ΣΚ είναι υψηλότερη σε ασθενείς που πάσχουν από μονήρη κοιλία που έχουν υποβληθεί σε εγχείρηση Fontan, από τετραλογία Fallot, από μετάθεση μεγάλων αγγείων και έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση Mustard ή Senning και τέλος από συγγενώς διορθωμένη μετάθεση μεγάλων αγγείων.²⁸ Μάλιστα, οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση Mustard ή Fontan και παρουσιάζουν αρρυθμίες έχουν ακόμη μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ΚΑ.²⁶ Αντίθετα, τη μικρότερη πιθανότητα έχουν οι ασθενείς με διορθωμένη στένωση του ισθμού της αορτής.²⁸

Μεταμόσχευση καρδιάς ή καρδιάς-πνευμόνων θα χρειαστεί τελικά το 10-20% των ασθενών με ΣΚ. Σε μία έρευνα η εγχειρητική θνητότητα φάνηκε να είναι 16% σε μεταμόσχευση ασθενών με ΣΚ σημαντική υψηλότερη σε σχέση με τους υπόλοιπους μεταμοσχευθέντες, όπου ήταν στο 6%, με τη διαφορά αυτή να προκύπτει λόγω αυξημένης θνητότητας κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες, ενώ δεν υπάρχει διαφορά κατά τη 5ετή και 10ετή επιβίωση.²⁹ Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη σύμπλοκη ανατομία των ασθενών αυτών, στις προηγούμενες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, στην παρουσία αντισωμάτων καθώς και τη νεφρική, ηπατική ή πνευμονική βλάβη στα πλαίσια κάποιου συνδρόμου. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ήταν η αφροαμερικανική φυλή, ο χρόνος ισχαιμίας κατά την καρδιοχειρουργική επέμβαση και οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις πάνω από 4 Wood.²⁹

ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΣΚ

Οι αρρυθμίες αποτελούν τη συχνότερη αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο σε ασθενείς με ΣΚ και είναι αποτέλεσμα είτε της ανατομικής ανωμαλίας είτε της χειρουργικής παρέμβασης που έχει πραγματοποιηθεί.^{30,31}

Το σύνδρομο προδιέγερσης Wolff-Parkinson-White εμφανίζεται, κυρίως, στην ανωμαλία Ebstein, όπου το 20% των ασθενών πάσχει από το εν λόγω.³² Η ταχυκαρδία από επανείσοδο στον κόλπο (Intra-Atrial Reentrant Tachycardia-IART) οφείλεται σε ουλές από προηγηθείσα καρδιοχειρουργική επέμβαση και συναντάται σε μεσοκολπική επικοινωνία, τετραλογία Fallot αλλά συνηθέστερα έπειτα από επέμβαση Mustard ή Senning για μετάθεση μεγά-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Επίπτωση των επιμέρους ομάδων των συγγενών καρδιοπαθειών ανά 1000 γεννήσεις	
ΜΕΣΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ	2,62
ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ	1,64
ΑΝΟΙΧΤΟΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΠΟΡΟΣ	0,87
ΣΤΕΝΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	0,5
ΤΕΤΡΑΛΟΓΙΑ FALLOT	0,34
ΣΤΕΝΩΣΗ ΤΟΥ ΙΣΘΜΟΥ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ	0,34
ΜΕΤΑΘΕΣΗ ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ	0,31
ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	0,22

λων αγγείων ή επέμβαση Fontan για μονήρη κοιλία.⁶ Μάλιστα σχεδόν το σύνολο αυτών που έχουν υποστεί Mustard ή Senning μετά από μία δεκαετία χάνει το φλεβοκομβικό ρυθμό, ενώ οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε παλαιότερου τύπου επέμβαση Fontan εμφανίζουν IART σε ποσοστό 50%.³² Κολπική μαρμαρυγή εμφανίζεται συνηθέστερα σε συγγενείς νόσους της μιτροειδούς, στένωση αορτικής βαλβίδας και μονήρη κοιλία.⁶ Αποτελεί το 25-30% των κολπικών ταχυκαρδιών σε ασθενείς με ΣΚ.³³

Κοιλιακή ταχυκαρδία παρουσιάζουν, κυρίως, οι ασθενείς με τετραλογία Fallot και ο κίνδυνος εμφάνισης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου είναι 2% ανά δεκαετία τα πρώτα 20-25 χρόνια μετά τη διορθωτική χειρουργική επέμβαση.³⁴ Συχνά, τίθεται το δύσκολο ερώτημα ανάγκης εμφύτευσης απινιδωτή για πρωτογενή πρόληψη. Δημιουργήθηκε, λοιπόν, ένα σκορ πρόβλεψης πρόσφορης εκφόρτισης. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται η προηγηθείσα παρηγορική αναστόμωση, η προκλητή κατά τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η διάρκεια του QRS στο ΗΚΓ φημα ηρεμίας >180ms, η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η ύπαρξη χειρουργικής κοιλιοτομής στη δεξιά κοιλία και τέλος η υψηλή τελοδιαστολική πίεση στην αριστερή κοιλία >12mmHg.³⁵

Βραδυκαρδίες αντιμετωπίζουν συνήθως ασθενείς με σύνδρομο ετεροταξίας με μονήρη κοιλία, με μεσοκοιλιακή επικοινωνία τύπου φλεβώδους κόλπου και ως επιπλοκή έπειτα από χειρουργική επέμβαση (Mustard, Senning, Glenn, Fontan). Από κολποκοιλιακό αποκλεισμό πάσχουν συχνότερα οι ασθενείς με συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων και οι ασθενείς με έλλειμμα του κολποκοιλιακού διαφράγματος.^{6,36} Όσον αφορά στους ασθενείς με συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων, το 3-5% παρουσιάζει πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό από τη γέννηση, ενώ ένα επιπρόσθετο 20% το εμφανίζει με την ενηλικίωση.³²

Τέλος, η επίπτωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στο σύνολο των ασθενών με ΣΚ είναι σχετικά χαμηλή (0.09% ανά έτος) αλλά σημαντικά υψηλότερη από της ίδιας ηλικίας γενικό πληθυσμό. Για παράδειγμα, κάθε χρόνο στις ΗΠΑ και στον Καναδά συμβαίνουν 765 και 90 αιφνίδιοι καρδιακοί θάνατοι σε ασθενείς με ΣΚ αντίστοιχα.³⁷

ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΚ

Η επίπτωση της ενδοκαρδίτιδας στους ασθενείς με ΣΚ είναι 11 περιστατικά στα 100000 ανθρωποέτη, πιο υψηλή σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό που κυμαίνεται στα 1.5 με 6 περιστατικά στα 100000 ανθρωποέτη. Η επίπτωση στους άντρες είναι υψηλότερη με αναλογία προσβολής προς τις γυναίκες

2:1.^{12,38} Η υψηλή αυτή επίπτωση σημειώνεται παρά τις συστάσεις που δίδονται για προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή λόγω της αυξημένης επιβίωσης των παιδιών με ΣΚ καθώς και των προθέσεων που χρησιμοποιούνται κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις. Βέβαια, η θνητότητα από λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα έχει μειωθεί στο 10% χάρη στην εξελιγμένη αντιμικροβιακή θεραπεία και την επιτυχή καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση. Οι ομάδες, πάντως, ασθενών που φαίνεται να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για λοίμωξη από ενδοκαρδίτιδα είναι οι πάσχοντες από κυανωτικές ΣΚ, από παθήσεις της αριστερής κοιλία, από έλλειμμα του κολποκοιλιακού διαφράγματος και αυτοί που έχουν υποβληθεί σε πρόσφατη καρδιοχειρουργική επέμβαση (εντός του προηγούμενου εξαμήνου).³⁸

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΚ

Ο επιπολασμός της πνευμονικής υπέρτασης στους ασθενείς με ΣΚ είναι περίπου 4% και του συνδρόμου Eisenmenger, που αποτελεί την πιο ακραία μορφή πνευμονικής υπέρτασης σχετιζόμενη με ΣΚ είναι 1%. Συνιστά τη τρίτη συχνότερη αιτία πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης μετά την ιδιοπαθή και τη σχετιζόμενη με νόσους του συνδετικού ιστού και έχει τη καλύτερη πρόγνωση εξ αυτών.³⁹ Μεταξύ των ασθενών με ΣΚ και πνευμονική υπέρταση, τη χειρότερη πρόγνωση εμφανίζουν αυτοί που πάσχουν από σύμπλοκες ΣΚ καθώς και οι ασθενείς με σύνδρομο Down.⁴⁰

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση μπορεί να ανευρεθεί σε πλήθος ΣΚ με συνηθέστερα τα διαφραγματικά ελλείμματα (έλλειμμα του μεσοκοιλιακού, μεσοκοιλιακού ή κολποκοιλιακού διαφράγματος), αλλά και σε άλλες καταστάσεις, όπως σε μονήρη κοιλία, κοινό αρτηριακό κορμό, ανοιχτό αρτηριακό πόρο, ή ακόμα και ως αποτέλεσμα χειρουργικών παρεμβάσεων π.χ. αναστόμωση κατά Potts, Waterstone και Blalock-Taussig.⁴¹ Το 6% των ασθενών με υπάρχουσα επικοινωνία αναπτύσσει τελικά σύνδρομο Eisenmenger, πράγμα που απαντάται συχνότερα στη μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι στους ασθενείς με μεσοκοιλιακή επικοινωνία ή ανοιχτό αρτηριακό πόρο (μετατριγωνικά ελλείμματα) που αναπτύσσουν το σύνδρομο, αυτό λαμβάνει χώρα σε ποσοστό 80% σε νεογενική ηλικία, σε αντίθεση με τους ασθενείς με μεσοκοιλιακή επικοινωνία (προτριγωνικά ελλείμματα) αναπτύσσεται κατά κανόνα στην ενήλικη ζωή.³⁹

Πάντως, οι ασθενείς με σύνδρομο Eisenmenger έχουν μικρότερη ηλικία και χειρότερη λειτουργική κλάση κατά NYHA σε σύγκριση με τους ασθενείς με παρουσία συγγενούς ελλείμματος και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που δεν αγγίζει τα όρια του

συνδρόμου Eisenmenger.

Εντυπωσιακά είναι τα δεδομένα για τη σύγκλιση ελλειμμάτων με ένα 3% των ασθενών με προηγηθείσα σύγκλιση του ελλείμματος να αναπτύσσει μελλοντικά πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, καταδεικνύοντας ότι η χειρουργική θεραπεία δεν αποτρέπει πάντοτε την έκβαση αυτή. Άλλωστε η ηλικία κατά τη διόρθωση αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα για την ανάπτυξη πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.⁴¹ Βέβαια, η σύγκλιση συνίσταται σε όλες τις αιμοδυναμικά σημαντικές επικοινωνίες ανεξαρτήτως ηλικίας, με εξαίρεση αυτούς που έχουν σοβαρή και μη αναστρέψιμη πνευμονική αγγειακή νόσο.⁴²

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΚΑΙ ΣΚ

Σε ένα πληθυσμό 23150 ατόμων με ΣΚ το 2% φάνηκε να παρουσιάζει ένα ή περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Ο ρυθμός των επεισοδίων φάνηκε να είναι 0.05% ανά ανθρωπόετος. Μόνιμη νευρολογική σημειολογία εμφανίστηκε στο 25% των ασθενών. Εάν και ο επιπολασμός φαίνεται μικρός, είναι στην πραγματικότητα 10-100 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς με ΣΚ σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων, με μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάζουν οι ασθενείς με κυανωτική ΣΚ.⁴³

Σε μία πρόσφατη μελέτη ο επιπολασμός των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κυανωτική ΣΚ φάνηκε να είναι 30-40%, πολύ υψηλότερος σε σχέση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, διαφορά που πιθανόν οφείλεται στη χρήση στην εν λόγω μελέτη πέρα από το κλινικό ιστορικό και προηγμένων απεικονιστικών τεχνικών ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων.⁴⁴ Υπάρχει επομένως ένα μεγάλο ποσοστό "αθόρυβων" θρομβωτικών επεισοδίων, γεγονός που οδηγεί στην ανάγκη ζυγοστάθμισης μεταξύ της σημαντικότητας ανεύρεσης αυτών των περιστατικών -όσον αφορά την πρόγνωση τους- και της εκτίμησης του κόστους-οφέλους. Πάντως, η λήψη αντιπηκτικής αγωγής δε φαίνεται να προλαμβάνει τα επεισόδια και με δεδομένη την αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας λόγω αυτής, είναι αναγκαία η απόφαση για την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής να λαμβάνεται με ιδιαίτερη προσοχή για κάθε ασθενή ξεχωριστά.⁴⁵

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΚ

Στην καταγραφή CONCOR με μέσο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών 15.1 έτη φάνηκε ότι το ένα πέμπτο των ασθενών με ΣΚ χρειάστηκε να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, το 40% των οποίων ήταν επανεπέμβαση. Αυτοί που χειρουργήθηκαν για πρώτη φορά έπασχαν κυρίως από μεσοκοιλιακή επικοινωνία, στένωση αορτικής βαλβίδας και

σύνδρομο Marfan.⁴⁶ Ενώ το υψηλότερο ποσοστό επανεπέμβασης φάνηκε να έχουν οι ασθενείς με μετάθεση μεγάλων αγγείων, σε αντίθεση με τους ασθενείς με μεσοκοιλιακή επικοινωνία που είχαν το χαμηλότερο.⁴⁷

Η εγχειρητική θνητότητα ποικίλει ανάλογα με την υποκείμενη ανατομική διάγνωση, τον τύπο της χειρουργικής διόρθωσης, τη πολυπλοκότητα της ανατομίας, την αύξηση της ηλικίας, την ύπαρξη κυάνωσης και τέλος με το εάν πρόκειται για επανεπέμβαση.⁴⁸ Ιδιαίτερη όμως σημασία φαίνεται να έχει το χειρουργικό κέντρο που λαμβάνει χώρα η χειρουργική επέμβαση καθώς το ποσοστό θνητότητας είναι υψηλότερο σε κέντρα με μικρότερο όγκο περιστατικών.³¹ Δυστυχώς, δεν έχουν όλοι την ίδια πρόσβαση σε ειδικά κέντρα και η αναλογία των εξειδικευμένων χειρουργών στις συγγενείς καρδιοπάθειες φαίνεται να διαφέρει ανάλογα με την περιοχή. Στην Ευρώπη η αναλογία αυτή σημειώνεται στο 1:3.5 εκατομμύρια πληθυσμού, στη Νότια Αμερική 1:6.5, στην Ασία 1:25 και τέλος στην Αφρική 1:38 εκατομμύρια πληθυσμού.¹³

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ, ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΣΚ

Πολλοί ασθενείς εκτός των σωματικών προβλημάτων, εμφανίζουν και προβλήματα από τη ψυχική σφαίρα, με το 9-30% να πάσχει από κατάθλιψη.⁴⁹ Στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης στους ασθενείς με ΣΚ συμπεριλαμβάνονται το θήλυ φύλο, διαγνώσεις όπως η μεσοκοιλιακή επικοινωνία και η μετάθεση μεγάλων αγγείων, η μειωμένη ικανότητα για άσκηση, οι εισαγωγές στο νοσοκομείο από μικρή ηλικία, η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση, η αντίληψη του ίδιου του ασθενούς για τις μετεγχειρητικές ουλές του και τέλος η υποχρέωση για αλλαγή του τρόπου ζωής.⁵⁰ Σε μία πρόσφατη μελέτη μίας μεγάλης κοόρτης ασθενών διαπιστώθηκε ότι το 3.3% βρίσκεται υπό αντικαταθλιπτική αγωγή, η ανάγκη λήψης της οποίας εξαρτάται από το φύλο, την ηλικία και τη βαρύτητα της υποκείμενης ΣΚ. Ενώ, όμως, το διπλάσιο ποσοστό γυναικών λαμβάνει αντικαταθλιπτική αγωγή σε σχέση με τους άντρες, αυτοί φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας όταν βρίσκονται σε αγωγή, λαμβάνοντας υπόψη τη βαρύτητα της ΣΚ και τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά.⁴⁹

Όσον αφορά την ποιότητα ζωής, από μία μετανάλυση φάνηκε να είναι σημαντικά μειωμένη στους τομείς της φυσικής λειτουργικότητας και της γενικής υγείας σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΣΚ.⁵¹ Μάλιστα σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και ΣΚ φάνηκε η ελάττωση της ποιότητας της ζωής, όπως αυτή εκτιμάται από ειδικά ερωτηματολόγια, να προβλέπει τη θνητότητα.⁵² Αυτό οφείλει να θέσει

τον προβληματισμό για μία ολιστικότερη προσέγγιση κατά τη διαχείριση των ασθενών αυτών, με αναγκαία τη βοήθεια και τη συνεργασία με ειδικούς για την ψυχική υγεία.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΚ

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, οι ασθενείς με ΣΚ είναι ένας ιδιαίτερος πληθυσμός, για την παρακολούθηση του οποίου, απαιτείται παροχή εξειδικευμένης ιατρικής φροντίδας. Παρόλα αυτά ένα μεγάλο ποσοστό που κυμαίνεται από 32% στην ολλανδική καταγραφή CONCOR μέχρι 61% στη καταγραφή που λαμβάνει χώρα στο Quebec του Καναδά χάνεται κατά τη παρακολούθηση του.^{53,54} Οι αιτίες είναι πολλές. Οι ασθενείς νοσοούν από τη γέννησή τους και τη φροντίδα τους την ελέγχουν οι γονείς για πάρα πολλά έτη. Κατά τη μεταβατική περίοδο της ενηλικίωσης και ανεξαρτητοποίησης τους, συνήθως παρατηρείται μια καθυστέρηση ανάληψης και σωστής διαχείρισης των ιατρικών θεμάτων. Επιπρόσθετα, η καλή μετεγχειρητική πορεία, όπου οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί σε συνδυασμό με την μέχρι τώρα άγνοια της ανάγκης μακροχρόνιας παρακολούθησης, αποτελούν συνήθεις ανασταλτικούς παράγοντες.⁵⁵ Επίσης, κατά την πορεία της ζωής πολλές φορές παρουσιάζεται ανάγκη αλλαγής της μόνιμης κατοικίας με αποτέλεσμα να χάνεται η επαφή με το αρχικό κέντρο παρακολούθησης και να καθυστερεί ή να απουσιάζει για μεγάλη χρονική περίοδο η επανέναρχή της. Τέλος, η μετάβαση από τα ειδικά παιδιατρικά κέντρα συγγενών καρδιοπαθειών στα κέντρα των ενηλίκων είναι αναγκαίο να ενθαρρύνεται και να υποστηρίζεται ακόμη και με τη βοήθεια προγραμμάτων μετάβασης.⁵⁶

Κλείνοντας, συμπεραίνουμε ότι οι ασθενείς με ΣΚ ενηλίκων αποτελούν ένα συνεχώς αυξανόμενο πληθυσμό στον οποίο μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο, και για το λόγο αυτό απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια παρακολούθησή, καθιστώντας αναγκαία την πολυπρισματική προσέγγισή. Η ανάγκη για ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα με τη βοήθεια κυρίως εθνικών και διεθνών καταγραφών (registries) είναι μεγάλη προκειμένου να γίνει μια σαφής εκτίμηση των αναγκών του πληθυσμού αυτού και να οργανωθούν επαρκώς εξειδικευμένα και πλήρως επανδρωμένα κέντρα συγγενών καρδιοπαθειών, λαμβάνοντας υπόψη και τη οικονομική πλευρά κόστους-οφέλους.

Βιβλιογραφία

1. van der Bom T, Bouma BJ, Meijboom FJ, et al. The

- prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation. *Am Heart J* 2012: 568-575
2. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R, et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007: 163-172
3. Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004: 425-439
4. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002: 1890-1900
5. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011: 2241-2247.
6. Moons P, Bovijn L, Budts W, et al. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation* 2010: 2264-2272
7. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, et al. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015: 1884-1931
8. van der Velde ET, Vriend JW, Mannens MM, et al. CONCOR, an initiative towards a national registry and DNA-bank of patients with congenital heart disease in the Netherlands: rationale, design, and first results. *Eur J Epidemiol* 2005: 549-557
9. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation* 2014: 749-756
10. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010: 2789-2800
11. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, et al. Gender and outcome in adult congenital heart disease. *Circulation* 2008: 26-32
12. Warnes CA. Sex differences in congenital heart disease: should a woman be more like a man? *Circulation* 2008: 3-5
13. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, et al. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010: 26-34
14. Khairy P, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, et al. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010: 1149-1157
15. Greutmann M, Tobler D, Kovacs AH, et al. Increasing mortality burden among adults with complex congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2015: 117-127
16. Mulder BJ. Epidemiology of adult congenital heart disease: demographic variations worldwide. *Neth Heart J* 2012: 505-508
17. Ananaba IE, Hare JY, Franklin WJ. The pregnant patient with congenital heart disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2011: 9-12
18. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007: 2303-2311
19. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001: 515-521
20. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital

- heart disease. *Eur Heart J* 2010: 2124-2132
21. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013: 657-665
 22. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, et al. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from the ROPAC. *Heart* 2014:231-238
 23. Wald RM, Marie Valente A, Marelli A. Heart failure in adult congenital heart disease: Emerging concepts with a focus on tetralogy of Fallot. *Trends Cardiovasc Med* 2015: 422-432
 24. Parekh DR. A review of heart failure in adults with congenital heart disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2011: 26-32
 25. Zomer AC, Vaartjes I, van der Velde ET, et al. Heart failure admissions in adults with congenital heart disease; risk factors and prognosis. *Int J Cardiol* 2013: 2487-2493
 26. Book WM. Heart failure in the adult patient with congenital heart disease. *J Card Fail* 2005: 306-312
 27. Rodriguez FH, 3rd, Marelli AJ. The epidemiology of heart failure in adults with congenital heart disease. *Heart Fail Clin* 2014: 1-7
 28. Dinardo JA. Heart failure associated with adult congenital heart disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2013: 44-54
 29. Patel ND, Weiss ES, Allen JG, et al. Heart transplantation for adults with congenital heart disease: analysis of the United network for organ sharing database. *Ann Thorac Surg* 2009: 814-821
 30. Negishi J, Ohuchi H, Yasuda K, et al. Unscheduled hospitalization in adults with congenital heart disease. *Korean Circ J* 2015: 59-66
 31. Opatowsky AR, Siddiqi OK, Webb GD. Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2009:460-7
 32. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation* 2007: 534-545
 33. Triedman JK. Arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Heart* 2002: 383-389
 34. Silka MJ, Bar-Cohen Y. A contemporary assessment of the risk for sudden cardiac death in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2012: 452-460
 35. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation* 2008: 363-370
 36. Khairy P, Balaji S. Cardiac arrhythmias in congenital heart diseases. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2009: 299-317
 37. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012: 1944-1954
 38. Mulder BJ. Endocarditis in congenital heart disease: who is at highest risk? *Circulation* 2013: 1396-1397
 39. Mulder BJ. Changing demographics of pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2010: 308-313
 40. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007: 1039-1050
 41. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007: 198-204
 42. Kuijpers JM, Mulder BJ, Bouma BJ. Secundum atrial septal defect in adults: a practical review and recent developments. *Neth Heart J* 2015: 205-211
 43. Hoffmann A, Chockalingam P, Balint OH, et al. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart* 2010: 1223-1226
 44. Jensen AS, Idorn L, Thomsen C, et al. Prevalence of cerebral and pulmonary thrombosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Heart* 2015: 1540-1546
 45. Giannakoulas G, Boutsikou M. The Gordian knot of thromboembolism in congenital heart disease. *Heart* 2015: 1523-1524
 46. Zomer AC, Verheugt CL, Vaartjes I, et al. Surgery in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2011: 2195-2201
 47. Verheugt CL, Uiterwaal CS, Grobbee DE, et al. Long-term prognosis of congenital heart defects: a systematic review. *Int J Cardiol* 2008: 25-32
 48. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001: 1170-1175
 49. Pauliks LB. Depression in adults with congenital heart disease-public health challenge in a rapidly expanding new patient population. *World J Cardiol* 2013: 186-195
 50. van Rijen EH, Utens EM, Roos-Hesselink JW, et al. Medical predictors for psychopathology in adults with operated congenital heart disease. *Eur Heart J* 2004: 1605-1613
 51. Kahr PC, Radke RM, Orwat S, et al. Analysis of associations between congenital heart defect complexity and health-related quality of life using a meta-analytic strategy. *Int J Cardiol* 2015: 197-203
 52. Blok IM, van Riel AC, Schuurin MJ, et al. Decrease in quality of life predicts mortality in adult patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Neth Heart J* 2015: 278-284
 53. Mackie AS, Ionescu-Iltu R, Therrien J, et al. Children and adults with congenital heart disease lost to follow-up: who and when? *Circulation* 2009: 302-309
 54. Winter MM, Mulder BJ, van der Velde ET. Letter by Winter et al regarding article, "Children and adults with congenital heart disease lost to follow-up: who and when?". *Circulation* 2010: e252
 55. Gibson PH, Burns JE, Walker H, et al. Keeping track of congenital heart disease-is it time for a national registry? *Int J Cardiol* 2010: 331-332
 56. Schoormans D, Sprangers MA, Mulder BJ. Future challenges in providing appropriate care for adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013: 3115-3116