

# Протеин-зубеща ентеропатия

Д-р Анна Дашева, г-р Надежда Джелепова

Детска кардиологична клиника, Национална кардиологична болница

Под протеин-зубеща ентеропатия (ПГЕ) се разбира екцесивна загуба на серумни протеини в стомашно-чревния тракт. При този процес загубата на белтъци надхвърля синтетичните възможности на организма, което води до хипопротеинемия.

Нормалната загуба на протеини от гастро-интестиналния тракт включва отпаднали ентероцити и белтъци в състава на билиарната и панкреатична секреция. Серумното ниво на протеините отразява баланса между синтеза, метаболизма и загубите.

Честотата на ПГЕ е неизвестна. Липсват расови, полови и възрастово обусловени различия.

## Патофизиология

Факторите за развитието на този феномен са повишено налягане в лимфните съдове на червата, дължащо се на грануломатозно или неопластично засягане на лимфната система, както и дилатация на лимфните съдове в резултат на вродени аномалии или повишено венозно налягане. Друг фактор представлява увреждане на чревната мукоза с или без ерозии и улцерации.

## Етиология

ПГЕ се описва при следните заболявания:<sup>1</sup>

### ***I. Гастро-интестинални заболявания с ерозивни промени на мукозата и улцерации***

1. Ерозии и улцерации на езофага, стомаха и дуоденума.
2. Имунологични причини – реакция на отхвърляне на присадката, болест на Crohn (хроничен хеморагично-улцерозен ентероколит).
3. Неоплазми – Сарком на Caroshi, карциноиден синдром.
4. Възпалителни заболявания на стомашно-чревния тракт (вирусни и бактериални).
5. Други причини – амилоидоза.

### ***II. Неерозивни гастро-интестинални заболявания***

1. Системни заболявания на съединителната тъкан.
2. Имунodefицитни синдроми.
3. Алергични заболявания на стомашно-чревния тракт.
4. Други причини – изгаряния.

### ***III. Заболявания с повишено венозно налягане или лимфна обструкция***

1. Вродени заболявания на лимфната система.
2. Системни инфекции – туберкулоза.
3. Неоплазми – лимфоми.
4. Сърдечно заболяване – констриктивен перикардит, рестриктивна миокардиопатия, трикуспидална стеноза, трикуспидална инсуфициенция, обструкция на горната празна вена, след операция за еднокамерно сърце тип Фонтан.

## Патогенеза

Загубата на белтък води до понижено онкотично налягане и допълнителна трансудация на белтък от капилярното русло.

## Клинична картина

Клиниката се проявява с отоци по крайниците в различна степен, перикардни и плеврални изливи, асцит. Имунният дефицит се изразява в хипогамаглобулинемия и лимфопения.

В норма албумините транспортират 40% от серумния калций. Така при хипоалбуминемия се стига до хипокалциемия, която води до крампи, коремни болки и тетания. Обикновено тези пациенти показват невидеене и нисък ръст. Хиперкоагулабилитетът води до тромбоемболизъм.

Налице е клиничната картина на основното заболяване, довело до ПГЕ. При първично стомашно-чревно заболяване са налице диария, евентуално кървене, коремна болка и загуба на тегло. Може да се развие и хепатоспленомегалия.

## Диагноза

Изследва се алфа1-антитрипсин (алфа1-АТ) във фецес. За абнормни се приемат стойности >54 mg/L. Този диагностичен маркер се използва също и за мониториране на лечението. Изследва се също алфа1-АТ клирънс. Нормалната му стойност е <27 ml/24 часа.<sup>2</sup> Може да се изследва серумният алфа1-АТ. Нормалните стойности са 1.8 g/L. Важно е да се знае, че при състояния на хиперацидитет (pH<3) алфа1-АТ се разгражда.

Възможно е и радионуклеидно маркиран албумин да се въведе интравенозно и да се измери във фецес, но тази методика рядко се прилага в рутинната практика.



Важни диагностични изследвания представляват доказването на ниски стойности на общия белтък, албумини и глобулини. При лимфни обструкции се провежда КАТ и лимфография. За изследване на сърдечно-съдовата система се използват рентгенография, ЕхоКГ и по преценка радионуклеидно изследване. Промените в гастро-интестиналния тракт могат да се установят с ендоскопия и биопсия.

Микробиологични и паразитологични изследвания са допълнителни важни изследвания.

Изследването на имунологичния статус също е важно за тези пациенти.

### Протеин-губеща ентеропатия след операция тип Фонтан

Палиативната операция при функционално еднокамерно сърце за първи път е направена в 1968 г. при трикуспидална атрезия. Описана е от Fontan и Baudet в 1971 г.<sup>3, 4</sup> Тя е финалният етап от еднокамерната корекция чрез създаване на анастомози между системните вени и белодробните артерии. Хемодинамиката при този тип операция е на принципа, че дясното предсърдие може да действа като помпа за пулмоналната циркулация. Прилага се при хетерогенна група от комплексни вродени сърдечни малформации (ВСМ), характеризиращи се със съществуването само на една функционално адекватна помпеща камера. Тя трябва да поддържа системната и белодробната циркулация, които работят успоредно, а не последователно. Доскоро тази група пациенти се смяташе за неоперабилна. Операцията тип Фонтан е революционна терапия за пациентите с еднокамерно сърце.<sup>3, 4, 5</sup> Има две основни техники – латерален тунел с използване на част от дясно предсърдие и екстракардиален кондуит (графт) между трансектираната долна празна вена и пулмоналната артерия.<sup>5</sup> Последната се прилага все по-масово поради недостатъците на латералния тунел с прогресираща дилатация на предсърдието и появата на ритъмни нарушения.

**Прегонеративната селекция** на пациентите е важна. Тя е необходима за да бъде оптимална еднокамерната хемодинамика. За първи път критерии за селекция са въведени от Choussat и сътр. при пациенти с трикуспидална атрезия.<sup>5</sup> Постепенно тези критерии са допълвани и усъвършенствани. Те включват:

1. Възраст на пациента между 4 и 15 години и тегло над 15 kg.
2. Наличие на синусов ритъм.
3. Нормален системен венозен дренаж.
4. Нормален размер на дясното предсърдие.
5. Белодробна съдова резистентност  $< 3 \text{ U/m}^2$ .
6. Средно пулмонално артериално налягане  $\leq 15 \text{ mmHg}$ .
7. Адекватен размер на белодробната артерия.
8. Нормална функция на доминиращата камера с ЕФ  $> 60\%$ .

9. Липса на значими атрио-вентрикуларни инсуфициенции.

10. Липса на усложняващи фактори от предхождащо оперативно лечение, като деформация на белодробната артерия и периферни пулмонални стенози.

11. Липса на големи аорто-пулмонални колатерали.

Добрата функция на камерите, добрите хемодинамични показатели на пулмоналното съдово русло и липсата на предшестващи хирургични процедури са най-важните критерии за успешна Фонтан операция.<sup>5, 6</sup>

**Егни от най-дискутираните проблеми след Фонтан операция са:**<sup>2, 6</sup>

1. Камерна дисфункция – систолна и диастолна.
2. Хипоксемия. Тя се дължи на различни причини – при наличието на фенестър на кондуита, пулмонални артерио-венозни фистули, вено-атриални фистули, нарушено отношение белодробна вентилация/перфузия.
3. Протеин-губеща ентеропатия.
4. Тромбоемболизъм – белодробен и системен. Обуславя се от камерната дисфункция, венозната стаза и нарушената чернодробна функция.
5. Аритмии. Срещат се в 10–45% и основно са синусова дисфункция и суправентрикуларна тахикардия.
6. Пластичен бронхит – тежко усложнение, предвестник на „фалита“ на еднокамерната хемодинамика. Образуват се бронхиални отливки с гумоподобна плътност, основно от фибринозен ексудат и муцин, в трахеобронхиалното дърво. Те причиняват обструкция и дихателна недостатъчност.

**ПГЕ е сериозно усложнение след Фонтан операция.** За пръв път е докладвано през 1980 г.<sup>3</sup> Честотата е 3.7–24%, средно 11%.<sup>2, 7, 3, 8, 5</sup> Състоянието се развива седмици до години, средно 5 години след операцията.<sup>9, 7</sup> Изявява се с генерализирана оточност, лесна уморяемост, коремни болки, диария. При някои се наблюдават мускулни крампи. Среща се при повишено, но и при нормално за типа операция системно венозно налягане. Може да се провокира от вирусно заболяване. По-често е описано при латерален тунел и атрио-пулмонална анастомоза, отколкото при екстракардиален кондуит. Пациентите с ПГЕ имат 5-годишна преживяемост между 40–59% и 10-годишна преживяемост 20%.<sup>8</sup>

**Прег- и периоперативни рискови фактори за развитие на ПГЕ** са обща камера с морфология на дясна и продължителност на екстракорпоралното кръвообращение (ЕКК) над 120 минути.<sup>10</sup> Общата камера, морфологично дясна, в сравнение с лявата се явява рисков фактор за хемодинамиката по тип на Фонтан. Дясната камера функционално и еволютивно е адаптирана да поддържа пулмоналната циркулация. При еднокамерната корекция често тя е единствената камера, която поддържа системната циркулация. При тези условия дясната камера компенсаторно хипертрофира, но все пак е с ограничен коронарен резерв.

При продължително ЕКК настъпва освобождаване на проинфламаторни цитокини, увреждане на миоци-

мите, вазомоторна нефропатия, интестинална, васкуларна и лимфатична увреда. Така продължителното ЕКК се явява рисков фактор за развитие на ПГЕ.

**Патофизиологията на ПГЕ при Фонтан** циркулацията е недостатъчно проучена. Най-вероятно комбинация от фактори обуславят развитието на ПГЕ.<sup>9, 3, 8, 5</sup> Те са абнормна хемодинамика с увеличено венозно налягане, хронично нисък сърдечен дебит, повишена системна и белодробна съдова резистентност, повишено крайно-диастолно налягане на общата камера, променен мезентериален кръвоток, променена невро-хормонална активация, инфламаторна активност, хепаран-сулфатен дефицит и генетична предиспозиция.

Не е доказана статистическа значимост на фактори като системно венозно налягане, средно налягане в пулмоналната артерия и белодробна съдова резистентност.

При нормалната двукамерна циркулация налягането в долната празна вена е под 10 mmHg, а средното налягане в белодробната артерия е 15 mmHg. Парадоксът на Фонтан циркулацията е съществуването на системна венозна хипертензия, особено в спланхниковата област, и придружаваща релативна хипотензия в пулмоналните артерии.<sup>2, 3, 5</sup> Системното венозно налягане е движещата сила за белодробната циркулация. Не е ясно обаче защо ПГЕ е рядко срещана, независимо наличието на хронична венозна конгестия при всички пациенти. При 23% от пациентите с ПГЕ налягането в cavo-пулмоналната система е било под 15 mmHg, което е нормално.<sup>2</sup>

Една от патогенетичните причини се явява увредена базална мембрана на ендотелните клетки с доказан хепаран-сулфатен дефицит и нарушен глюкозаминогликанов транспорт. Вроденият дефицит е рядко заболяване, което протича с тежка ПГЕ. То може да се изяснява в резултат на генетична предиспозиция, провокирано от вирусна инфекция и възпаление.<sup>11, 12</sup> Проявява се директно със загуба на протеини и в последствие се усилва активността на проинфламаторните цитокини-тумор некротизиращ фактор и интерферон  $\gamma$ .<sup>12</sup>

Предполага се също нарушена ендотелна функция на лимфната система, както и структурни различия. Тези особености могат да се предположат и обяснят теоретически, но трудно се доказват на практика.<sup>2</sup>

Интересен е фактът, че след първия етап на еднокамерна корекция – анастомоза по Глен (горна празна вена се анастомозира с клоновете на белодробната артерия), може да се развие също ПГЕ. Причината за това най-вероятно е повишеното налягане в горната празна вена, което може да доведе до редистрибуция на лимфния дренаж през дуктус торацикус.

В търсене на патогенетичните механизми Rychik и сътр.<sup>9, 3</sup> изследват кръвотока в артерия мезентерика супериор с пулсов доплер при 40 деца след операция тип Фонтан. 13 от тях са с клиника на ПГЕ. Контролната група е от 25 здрави деца. При пациенти с ПГЕ авторите установяват ниска до липсваща диастолна

скорост, респективно висок индекс систола/диастола, както и висок индекс на резистентност.

Тези промени в кръвотока са добре изразени при децата с ПГЕ, докато тези без ПГЕ имат висок индекс на резистентност спрямо здравите контроли, което подкрепя теорията за абнормна интестинална циркулация при този тип операция. Изследователите смятат, че вероятната причина за повишената мезентериална резистентност е повишената активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система с повишение на нивото на ангиотензин II.

Интерес представляват резултатите от голямо мултицентрово прочване, обобщени от Mertens и съавт. през 1998 г.<sup>2</sup> То обхваща 35 центъра и 3029 пациенти след операция на Фонтан, извършени в периода 1975–1995 г. При 114 от тях се намира ПГЕ (3.7%). Средната възраст на поява е 2.7 години след операцията. Клинично състоянието се изяснява най-вече с периферни едеми и изливи. Средната възраст при Фонтан операцията е 8.3 години. Разпределението на пациентите според поглежащата кардиопатия е трикуспидална атрезия (36 пациенти), лява камера с двоен вход (33 пациенти), други ВСМ – атрио-вентрикуларен септален дефект, дясна камера с двоен изход, митрална атрезия, L-транспозиция на големите артерии с пулмонална стеноза, хипопластично ляво сърце, обща камера с единичен вход, пулмонална атрезия с интактен септум (45 пациенти). При 83 пациенти е направена хемодинамична оценка чрез сърдечна катетеризация. Авторите правят заключение, че получените данни са трудни за интерпретация поради терапията с големи дози диуретици. Прави впечатление, че измереното налягане в дясното предсърдие е средно 17 mmHg (8–38). Лечението в 25% довежда до пълно изчезване на симптомите, при 29% не настъпва подобрение и в 62% изходът е фатален.

Авторите смятат, че ПГЕ е рядко усложнение, но е асоциирано с лоша прогноза, с много висока заболеваемост и смъртност.

**Заболеваемостта и смъртността** след ПГЕ са сигнификантни и според други автори.<sup>9, 7, 3</sup> Според Lin WS смъртността е висока – 67%.<sup>7</sup>

**Лечението** на ПГЕ след Фонтан е трудно и липсва единен подход. То е комплексно и включва медикаментозно, интервенционално и хирургично лечение. Терапевтичните стратегии включват диета, медикаменти, създаване на фенестрация, ревизия на cavo-пулмоналните анастомози. Всички тези опции са с варираща степен на успех.<sup>2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16</sup>

Според нивото на серумния албумин ПГЕ се класифицира на лекостепенна (25–35 g/L), средностепенна (20–25 g/L) и тежкостепенна (под 20 g/L).<sup>3</sup> При лекуваните форми се прилага вискобелтъчна диета с използване единствено на средновежбни триглицериди. Това води до намаляване на мезентериалния лимфен ток и по този начин теоретично намалява загубата на протеини чрез гастро-интестиналния тракт. При





тежките форми се правят серийни инфузии на 25% албумин с парентерално приложение на фурантрил. Така се увеличава онкотичното налягане и се редуцират периферните отоци.

**Медикаментозното лечение** е само отчасти успешно.<sup>2, 15</sup> То е симптоматично (диуретици и интравенозно възстановяване на албумина), за подобряване на хемодинамиката (сърдечни гликозиди, инотропни средства, АСЕ-инхибитори, силденафил), за повлияване на неизвестен механизъм (стероиди) и предотвратяване на по-нататъшни усложнения (антиаритмици и антикоагуланти).

**Диуретиците** (фурантрил, спиронолактон) намаляват периферните отоци и отока на чревната стена.

**Кортикостероидно лечение** в доза 1–2 mg/kg дневно за период от няколко месеца. Това доказва инфламаторната и автоимунна генеза на ПГЕ. Покачването на IgG корелира с настъпването на клинична ремисия и обратно хипогамаглобулинемията корелира с решут. Страничните ефекти са хипергликемия, хипертония, костна деминерализация, нарушен имунитет, къшингоидно затлъстяване. Пероралната кортикостероидна терапия в невисока доза е ефективна терапия.<sup>13, 2</sup> Shmizu и сътр. описват случай с ПГЕ с успешно кортикостероидно лечение. Те препоръчват биопсия на интестинална мукоза с хистология и изследване нивото на цитокините.<sup>17</sup>

За намаляване на мезентериалната лимфангиектазия се прилага също октреотид – соматостатинов аналог. Той има стабилизиращ ефект върху мембраните.<sup>13</sup>

Ефектът на **лечението с хепарин** е открит *ex juvantibus* от родител на дете с ПГЕ.<sup>8</sup> Лечението с хепарин има няколко механизма на повлияване. Директният вазоактивен ефект повлиява освобождаването на азотен оксид. Хепаринът има потенциален антиинфламаторен ефект и стабилизира клетъчните мембрани. Препаратът са причислява към категорията на глюкозаминогликаните – отрицателно заредени молекули, които участват в строежа на клетъчната стена и не позволяват преминаването на други отрицателни молекули, напр. албумин. Успехът при терапията с хепарин потвърждава вероятни патогенетични звена в същността на ПГЕ.

Според различни проучвания авторите<sup>14, 16, 8</sup> установяват след няколкомесечно лечение със субкутанно приложен хепарин напълно изчезване на симптомите и нормализиране на общия белтък, албумина и фекалния алфа1-АТ. При някои от пациентите обаче не се постига желаната резултат.

Прилагането на калций и витамин D допълнително стабилизира мембраните и намалява загубата на белтък.

Използването на силденафил (Ревацио) позволява манипулиране на пулмоналната и системна резистентност.<sup>6</sup>

**Според хемодинамичния статус**, установен чрез интракардиално изследване, пациентите са **две групи** – **с/без хемодинамични проблеми**. Хемодинамичните

нарушения могат да бъдат повишено налягане в кавопулмоналната система, систолна и диастолна камерна дисфункция, атрио-вентрикуларна инсуфициенция, повишено белодробно-съдово съпротивление.

Не бива да се забравя, че интракардиалното изследване може да оцени хемодинамиката след операция тип Фонтан, но не може да оцени ентералната лимфна функция.<sup>2</sup> Ако се намерят лезии, влияещи на хемодинамиката, задължително трябва да се извърши операция. Необходимо е обаче хирургичното лечение да предхожда кахексията. Ако липсват други резидуални лезии, е необходимо да се направи фенестър на системния венозен път.

**При хемодинамични нарушения** се практикуват следните стратегии за подобряване на еднокамерната хемодинамика: създаване на фенестър, атриално пейсиране или сърдечна трансплантация.<sup>6, 9, 2</sup>

**Фенестрацията на системния венозен път** (оперативно или транскатетърно) не само дебарасира налягането в системния венозен път, но и увеличава камерното пълнене и сърдечния дебит. Доказателство за това е фактът, че пациенти с много ниско системно венозно налягане и ПГЕ се подобряват след фенестрация. При това се цели десатурацията да не надминава 80–85%. Недостатъците са свързани с честите спонтанни затваряния на фенестрите, както и с лошия толеранс към хипоксемията и поява на умора, диспнея или камерна дисфункция на по-късен етап.

Друго усложнение след Фонтан операцията е синусовата дисфункция.<sup>18</sup> Важно е да се припомни, че при нормална анатомия и синусов ритъм до 25% от камерното пълнене се осъществява с атриалната контракция по време на късната диастола. Наличието на ектопичен ритъм и загубата на атрио-вентрикуларната синхронност може да има влошаващ ефект върху еднокамерната физиология с ограничаването на сърдечния дебит. **Постоянната имплантация на кардиостимулатор** подобрява ударния обем. Cohen и сътр. докладват през 1998 г. за опит с **атриално пейсиране** като лечение за ПГЕ при пациенти с манифестна синусова дисфункция.<sup>19</sup>

**Сърдечната трансплантация** трябва внимателно да се обмисли, тъй като не е категорично сигурен метод за преодоляване на ПГЕ.<sup>3</sup> Дълготрайната ПГЕ води до промени в стената на ентероцитите, които са необратими и персистират и след трансплантацията. Може да има подобрене на симптомите на ПГЕ след период от 6–9 месеца, тъй като животът на ентероцитите е 90 дни. Трябва обаче да се има предвид, че пациенти с дълготраен белтъчен дефицит трудно се справят с оперативния стрес. Това налага да бъдат оптимално подготвени предоперативно. Ruchik предлага следните терапевтични опции в зависимост от тежестта на ПГЕ. Той препоръчва при лека форма прилагане на диуретици и диета, при умерена форма – фенестриране, атрио-вентрикуларно пейсиране при ектопичен ритъм и брадикардия, както и прилагане

на силденафил и стероиди. При тежка ПГЕ се прилага терапия с хепарин, хирургична ревизия на каво-пулмоналните анастомози и като крайна мярка – сърдечна трансплантация.<sup>3</sup>

В заключение може да се каже, че вероятно ПГЕ не е много рядка патология. Тя все повече ще се увеличава с повишаване на преживяемостта след операция тип

Фонтан. ПГЕ е сериозно усложнение на следоперативната еднокамерна хемодинамика, с все още висока заболеваемост и смъртност. Лечението е трудно, отчитайки негостатъчно изяснените патофизиологични механизми. Напрегването в тази насока ще отвори нови терапевтични опции и ще позволи изграждането на превантивни стратегии.

### Книгопис

1. Seidman E, Protein-losing enteropathy in Paediatric clinical gastroenterology fourth ed. C Roy A, Silverman, D Alagille, 1993; 243–250.
2. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Sommerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1063–73.
3. Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2007 Sep; 2(5):288–300.
4. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26:240–248.
5. Kanakis MA, Petropoulos AS, Mitropoulos FA. Fontan operation. *Hellenic J Card* 2009; 50:133–141.
6. Khambadkone S. The Fontan pathway: What's down the road? *Ann Pediatr Cardiol* 2008; 1(2):83–92.
7. Lin WS, Hwang MS, Chung HT, Chu JJ, Lai MW, Yang JS, Huang SC, Huang JL, Su WJ. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: clinical analysis of nine cases. *Ch Med J* 2006; 29:505–12.
8. Ryerson L, Goldberg C, Rosenthal A, Armstrong A. Usefulness of heparin protein-losing enteropathy after Fontan operation. *Am J Cardiol* 2008; 100:248–251.
9. Rychik J, Spray TL. Strategies to treat protein-losing enteropathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2002; 5:3–11.
10. Powell A, Gauvreau K, Jenkins K et al: Perioperative risk factors for development of protein-losing enteropathy following a Fontan procedure. *Am J Cardiol* 2001; 88; 15; 1206–1209.
11. Rychik J, Piccoli D, Barber G. Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. *Am J Cardiol* 1991; 69:819–21.
12. Bode Lars, Murch S, and Freeze H. Heparan Sulfate Plays a Central Role in a Dynamic *in Vitro* Model of Protein-losing Enteropathy. *J biological chemistry* 24, 2006, 7809–7815.
13. D Thacker, A Patel, K Dodds, D. Goldberg, E Semeao and J Rychik, Use of Oral Budesonide in the Management of Protein-Losing Enteropathy After the Fontan Operation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2010; 89, 837–842.
14. Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, Holmes RD. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* 1997; 130:474–8.
15. Rychik J, Rome JJ, Jacobs ML. Late surgical fenestration for complications after the Fontan operation. *Circulation* 1997; 96:33–6.
16. Kelly AM, Feldt RH, Driscoll DJ, Danielson GK. Use of heparin in the treatment of protein-losing enteropathy after Fontan operation for complex congenital heart disease. *Mayo Clin Proc* 1998 Aug; 73(8):777–9.
17. Shmizu T, Nagata S, Fujii T et al: Enhanced production of Interferon-gamma as a possible cause of protein-losing enteropathy after modified Fontan operation. *J Ped Gastroenterology and Nutrition* 2003; 37:504–507.
18. Cohen MI, Wernovsky G, Vetter VL, et al. Sinus node function after a systematically staged Fontan procedure. *Circulation* 1998; 98(Suppl):II–352–9.
19. Cohen M, Rhodes L, Wernovsky G, Gaynor W, Spray T, Rychik J. Atrial pacing: An alternative treatment for protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:582–583.