



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfed.ro, email: rectorat@umfed.ro

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINA**

**FACTORI DE PROGNOSTIC PRIVIND EVOLUȚIA
POSTOPERATORIE LA NOU-NĂSCUȚII ȘI SUGARII CU
COARCTAȚIE DE AORTĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF.UNIV. HABIL DR. RADU VLADAREANU

Student-doctorand:

IRINA-MARIA MARGARINT

2026

CUPRINS

INTRODUCERE.....	pag 7
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	pag 9
1. Coarctatia de aorta.....	pag 9
1.1. Generalitati.....	pag 9
1.2. Etiologia coarctatiei de aorta.....	pag 9
1.3. Anatomia coarctatiei de aorta.....	pag 9
1.4. Manifestari clinice.....	pag 9
1.5. Diagnosticul coarctatiei de aorta.....	pag 10
1.6. Evolutia naturala a bolii.....	pag 10
1.7. Tratament medical si tratament interventional.....	pag 10
1.8. Indicatii pentru tratament chirurgical si tratament chirurgical.....	pag 10
1.9. Complicatii asociate cu cura coarctatiei de aorta.....	pag 11
2. Hipertensiunea arteriala asociata coarctatiei.....	pag 12
2.1. Elasticitatea arteriala.....	pag 12
2.2. Disfunctia endoteliala.....	pag 12
2.3. Functia ventriculului stang.....	pag 13
2.4. Anatomia particulara a arcului aortic.....	pag 13
3. Cauze rare ale coarctatiei de aorta.....	pag 14
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	pag 15
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pag 15
5. Metodologia generală a cercetării.....	pag 17
5.1. Materiale si metode studiu 1.....	pag 17
5.1.1. Criteriile de eligibilitate a studiilor și extragerea datelor.....	pag 17
5.1.2. Definitia termenilor.....	pag 17
5.2. Materiale si metode studiu 2 (Raportare de caz).....	pag 17
5.3. Materiale si metode studiul 3.....	pag 17
5.3.1. Criterii de selecție.....	pag 18
5.3.2. Evaluări imagistice.....	pag 18
5.3.3. Biomarkeri preoperatori.....	pag 18

5.3.4. Monitorizarea postoperatorie și urmărirea evoluției.....	pag 18
5.3.5. Analiza statistică.....	pag 18
5.4. Materiale si metode studiul 3.....	pag 18
5.4.1. Criterii de selecție.....	pag 18
5.4.2. Evaluări imagistice.....	pag 18
5.4.3. Biomarkeri preoperatori.....	pag 18
5.4.4. Monitorizarea postoperatorie și urmărirea evoluției.....	pag 18
5.4.5. Analiza statistică.....	pag 18
6. Managementul coarctatiei de aorta asociata cu arc hipoplazic si anatomie particulara a arcului aortic: un review de literatura.....	pag 20
6.1. Introducere.....	pag 20
6.2. Material si metoda.....	pag 21
6.3. Rezultate.....	pag 22
6.4. Concluzii.....	pag 31
7. Un caz rar de tumora desmoida neonatala ce a dus la coarctatie aortica severa: review de literatura si studiu de caz.....	pag 33
7.1. Introducere.....	pag 33
7.2. Prezentare caz.....	pag 33
7.3. Review de literatura.....	pag 34
7.4. Concluzii.....	pag 35
8. Asocierea dintre activitatea reninei plasmatice cu riscul pentru hipertensiune tardiva la pacientii pediatrici cu repararea precoce a coarctatiei de aorta.....	pag 39
8.1. Introducere.....	pag 39
8.2. Material si metoda.....	pag 39
8.3. Rezultate.....	pag 40
8.4. Discutii.....	pag 41
8.5. Concluzii.....	pag 42
9. Profilul inflamator și riscul de hipertensiune arterială la sugari după corecția coarctăției de aortă: rolul raportului IL-6/TNF-α.....	pag 52

9.1. Introducere.....	pag 52
9.2. Material si metoda.....	pag 52
9.3. Rezultate.....	pag 52
9.4. Discutii.....	pag 54
9.5. Concluzii.....	pag 55
Concluzii și contribuții personale.....	pag 60
Bibliografie.....	pag 63

Lista lucrărilor publicate

Studiul 1: *The Management of Aortic Coarctation Associated with Hypoplastic Arches and Particular Arch Anatomies: A Literature Review*

Autori: **Irina-Maria Margarint**, Tammam Youssef, Mircea Robu , Iulian Rotaru, Alexandru Popescu, Olguta Untaru ,Cristina Filip, Ovidiu Stiru, Vlad Anton Iliescu, Radu Vladareanu

J. Pers. Med. 2024, 14, 732. <https://doi.org/10.3390/jpm14070732>

Acest studiu se regăsește în **Capitolul 6, paginile xxxxx**

Studiul 2 *A Rare Case of Neonatal Desmoid Tumor Leading to Severe Aortic Coarctation: Review of Literature and Case Report*

Autori: **Irina Maria Margarint**, Tammam Youssef, Cristina Filip, Ana-Mihaela Bizubac, Alexandru Popescu , Iulian Rotaru, Olguta Untaru, Stefan Manolache, Vlad Anton Iliescu, Radu Vladareanu

Life 2025, 15, 123. <https://doi.org/10.3390/life15010123>

Acest studiu se regăsește în **Capitolul 7, paginile xxxx**

Studiul 3: *Association of Plasma Renin Activity with Risk of Late Hypertension in Pediatric Patients with Early Aortic Coarctation Repair: A Retrospective Study*

Autori: **Irina Maria Margarint**, Tammam Youssef, Iulian Rotaru, Alexandru Popescu, Olguta Untaru, Cristina Filip, Ovidiu Stiru, Ancuta-Alina Constantin, Vlad Anton Iliescu, Radu Vladareanu

Life 2025, 15, 656. <https://doi.org/10.3390/life15040656>

Acest studiu se regăsește în **Capitolul 8, paginile xxxx**

Studiul 4: *Inflammatory Profile and Risk of Hypertension in Infants Following Coarctation of the Aorta Repair: The Role of IL-6/TNF- α Ratio*

Autori: **Irina-Maria Margarint**, Vlad Anton Iliescu , Tammam Youssef , Iulian Rotaru , Alexandru Popescu ,Olguta Untaru, Radu Vladareanu

Life 2025, 15, 1481. <https://doi.org/10.3390/life15091481>

Acest studiu se regăsește în **Capitolul 9, paginile xxx**

Abrevieri și simboluri

CoAo– Coarctatie de aorta

AAP - American Academy of Pediatrics

AT1A - Receptorul angiotinei II de tip 1

CEC – Circulatie extracorporeala

DSA – Defect de sept atrial

DSV – Defect de sept ventricular

DT – Tumora desmoida

HTA – Hipertensiune arteriala

IC – Interval de confidenta

IL-6 – Interleukina 6

LSA – Artera subclavie stanga

OR – Odd ratio

PDA – Duct arterial patent

PICO – Patient/Intervention/Comparison/Outcome

SD – Standard deviation

TNF – Tumor necrosis factor

VS – Ventricul stang

INTRODUCERE

Coarctația de aortă (CoAo) este una dintre cele mai frecvente malformații cardiace congenitale care necesită tratament chirurgical. Inițial considerată o leziune localizată la nivelul istmului aortic, în prezent este recunoscută ca o afecțiune sistemică, cu impact asupra întregului aparat cardiovascular. În ciuda progreselor în diagnostic și tratament, supraviețuirea pe termen lung rămâne inferioară populației generale.

Disfuncția sistemului nervos autonom reprezintă un mecanism important implicat în fiziopatologie. Sistemul simpatic crește tensiunea arterială prin vasoconstricție, creșterea frecvenței cardiace și stimularea secreției de renină, în timp ce sistemul parasimpatic are efecte opuse [1]. Polson a evidențiat la nou-născuții cu CoAo scăderea sensibilității baroreflexe, reducerea variabilității ritmului cardiac și creșterea variabilității tensionale, sugerând o afectare precoce, posibil încă din viața fetală [2]. Cu toate acestea, nu toți pacienții dezvoltă hipertensiune arterială ulterior, mecanismele fiind incomplet elucidate.

Studiul lui Cohen (1989) a demonstrat rolul esențial al vârstei la momentul corecției asupra supraviețuirii: 91% la 20 de ani pentru pacienții operați sub 14 ani, comparativ cu 79% la cei operați mai tardiv [3]. Mortalitatea a fost determinată în principal de boala coronariană, urmată de moarte subită, insuficiență cardiacă și accidente cerebrovasculare.

Hipertensiunea arterială postoperatorie reprezintă una dintre cele mai importante complicații, fiind asociată cu risc crescut cardiovascular și impact negativ asupra calității vieții. Aceasta apare mai frecvent la pacienții tratați la vârste mai mari și poate persista pe termen lung. Aproximativ o treime dintre pacienți devin hipertensivi la 10–12 ani postoperator, iar hipertensiunea precoce dublează riscul de hipertensiune cronică [3,4]. Reintervențiile sunt raportate în 20–21% din cazuri în unele serii, în special în cohortele tratate anterior [5].

Având în vedere aceste implicații, lucrarea de față își propune evaluarea rolului anatomiei arcului aortic, a cauzelor rare de CoAo și a factorilor de risc pentru hipertensiunea arterială postoperatorie la pacienții operați precoce.

Prima parte a lucrării a analizat influența anatomiei și dimensiunii arcului aortic asupra hipertensiunii postoperatorii, precum și strategiile chirurgicale în contextul hipoplaziei de arc. Revizuirea literaturii a evidențiat rolul esențial al imagisticii moderne și necesitatea individualizării tratamentului. Anastomoza termino-terminală extinsă reprezintă o opțiune eficientă, cu rezultate favorabile.

Al doilea studiu a investigat etiologii rare ale CoAo, prezentând un caz unic de coarctăție determinată de invazia unei tumori desmoide. Analiza literaturii a evidențiat lipsa ghidurilor terapeutice pentru aceste situații particulare.

Al treilea studiu, retrospectiv, realizat pe pacienți tratați chirurgical între 2018–2022, a evidențiat o incidență crescută a hipertensiunii postoperatorii. Nivelurile crescute ale reninei s-au asociat independent cu apariția hipertensiunii, sugerând rolul sistemului renină–angiotensină–aldosteron și potențialul valorii prognostice a activității reninei. Limitările includ caracterul retrospectiv și dimensiunea redusă a eșantionului.

Al patrulea studiu a evaluat rolul biomarkerilor inflamatori (în special raportul IL-6/TNF- α) la pacienți sub un an, urmăriți timp de doi ani postoperator. Rezultatele sugerează o posibilă implicare a inflamației sistemice în apariția hipertensiunii arteriale. Limitările au inclus caracterul monocentric, dimensiunea eșantionului și lipsa monitorizării tensionale ambulatorii.

În concluzie, hipertensiunea arterială postoperatorie în CoAo are o etiologie multifactorială, implicând mecanisme neurohormonale și inflamatorii. Identificarea biomarkerilor predictivi, precum activitatea reninei sau raportul IL-6/TNF- α , poate contribui la stratificarea riscului și optimizarea managementului. Sunt necesare studii prospective multicentrice pentru validarea acestor rezultate și dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Coarctația de aortă

1.1. Generalități

Coarctația de aortă este o malformație cardiacă congenitală frecventă, cu o incidență de aproximativ 1/2500 de nașteri, în contextul unei incidențe globale a malformațiilor cardiace de 8/1000 [6,7]. Leziunea constă în îngustarea lumenului aortic, cel mai frecvent la nivel istmic, distal de artera subclavie stângă, fiind caracterizată prin îngroșarea peretelui și prezența țesutului ductal [8].

Formele severe pot evolua spre pseudoîntrerupere sau întrerupere de arc aortic, cu dilatarea segmentelor pre- și poststenotice. Coarctația se asociază frecvent cu alte malformații, în special anomalii valvulare aortice și hipoplazie de arc, cu impact prognostic [9]. Poate fi asociată și cu sindroame genetice, în special Turner (11–14%) [8,10].

1.2. Etiologia coarctației de aortă

Etiologia nu este complet elucidată. Principalele teorii includ extensia țesutului ductal, constricția ductului arterial și anomalii de flux istmic. Teoria hemodinamică susține că fluxul redus intrauterin prin istm determină hipoplazia acestuia, asociere observată în afecțiuni cu debit aortic scăzut [8].

Grover și Hutchins sugerează o origine embrionară precoce, legată de un punct de ramificație arterială influențat de fluxul ductal [11]. Teoria ductală clasică (Craigie, Skoda) este contestată de Rudolph, care atribuie îngustarea efectului mecanic al ductului asupra peretelui aortic [12]. Ipoteza migrației arterei intersegmentale are suport limitat [13].

1.3. Anatomia coarctației de aortă

Coarctația reprezintă îngustarea istmului aortic. La nou-născuți, ductul arterial poate fi permeabil, iar aorta poate avea aspect normal sau stenotic. Segmentul distal este frecvent dilatat, la fel și cel proximal.

Circulația colaterală este absentă la sugari, dar devine importantă la pacienții mai mari, implicând multiple teritorii arteriale și putând produce impresiuni costale [14].

Pseudocoarctația constă în kinking-ul arcului aortic, fără gradient semnificativ, dar cu risc de anevrisme, necesitând monitorizare [14].

1.4. Manifestări clinice

Tabloul clinic depinde de vârstă și severitate. Nou-născuții devin simptomatici după închiderea ductului arterial, prezentând insuficiență cardiacă, hipoperfuzie și uneori șoc. Clinic apar suflu sistolic, pulsuri femurale diminuate și diferențe tensionale între membre [8].

La pacienții mai mari predomină hipertensiunea la membrele superioare, cu risc de complicații cardiovasculare. Formele severe pot evolua cu disfuncție ventriculară stângă, iar cele cronice cu hipertrofie ventriculară [15].

1.5. Diagnosticul coarctației de aortă

Diagnosticul este imagistic. Ecocardiografia este metoda de elecție, evaluând anatomia și severitatea (diametru istmic, gradient >20 mmHg, flux diastolic persistent). Fluxul în aorta descendentă și hipertrofia ventriculară stângă sunt markeri suplimentari.

Angiografia este rezervată cazurilor selecționate [16]. RMN și CT permit evaluare detaliată și planificare chirurgicală, inclusiv reconstrucții 3D [17].

EKG variază cu vârsta: hipertrofie dreaptă la nou-născut și stângă la pacienți mari, cu valoare prognostică [18].

Radiografia evidențiază cardiomegalie la sugari și impresiuni costale la copii mari.

1.6. Evoluția naturală a bolii

Evoluția depinde de severitate. La nou-născuți, ductul arterial asigură inițial perfuzia, dar închiderea acestuia duce la hipoperfuzie, acidoză și insuficiență cardiacă. Fără tratament, evoluția poate fi fatală în primul an.

Pacienții mai mari dezvoltă circulație colaterală și hipertensiune arterială. La adulți, riscul include anevrisme, disecție aortică, endocardită și evenimente neurologice [17].

1.7. Tratament medical și tratament intervențional

Tratamentul medicamentos are rol de stabilizare. La nou-născuți, prostaglandina E1 este esențială pentru redeschiderea ductului. Se pot asocia suport ventilator și inotrop în disfuncția ventriculară [19].

În cazuri severe, stentarea temporară poate fi utilizată ca „bridge”. La pacienții mai mari se folosesc diuretice și digoxin.

Tratamentul intervențional include angioplastia cu balon (selectiv la sugari) și stentarea, indicată în formele severe sau recurente. Angioplastia are risc mai mare de recoarctație și anevrisme, iar complicațiile includ disecție, leziuni vasculare și migrarea stentului [20].

1.8. Indicații pentru tratamentul chirurgical și tratament chirurgical

Indicația chirurgicală în coarctația de aortă depinde de vârstă, simptomatologie și leziunile asociate. Tratamentul medicamentos este inițial, însă chirurgia este indicată la pacienții simptomatici sau la cei asimptomatici cu hipertensiune, îngustare $>50\%$ sau gradient $>20-30$ mmHg. La nou-născuți și sugari, coarctația severă reprezintă indicație chirurgicală directă.

Strategia operatorie este adaptată leziunilor asociate, putând fi realizată într-o singură etapă sau etapizat, în funcție de complexitate și riscul operator [9,16].

Tratamentul chirurgical a evoluat de la rezecția cu anastomoză termino-terminală descrisă de Crafoord și Gross [21], la multiple tehnici adaptate anatomiei pacientului. Abordul poate fi prin toracotomie stângă sau sternotomie. Tehnica standard rămâne anastomoza termino-terminală (clasică sau extinsă), asociată cu excizia completă a țesutului ductal pentru reducerea riscului de recoarctăție. Alte opțiuni includ tehnici cu flap de subclavie (clasice sau modificate), aortoplastia cu petec și interpoziția de graft, utilizate în cazuri selecționate, fiecare cu avantaje și limitări legate de risc de recoarctăție, anevrisme sau complicații vasculare [22–27].

1.9. Complicații asociate cu cura coarctăției de aortă

Complicațiile chirurgicale ale coarctăției de aortă includ sângerarea, favorizată de circulația colaterală și de tensiunea la nivelul anastomozei sau de prezența țesutului ductal friabil [19]. Paraplegia, rară ($\approx 0,4\text{--}0,5\%$), este cea mai severă complicație, fiind asociată cu perfuzie medulară inadecvată, colaterale slab dezvoltate și timp prelungit de clampare, necesitând uneori strategii de protecție (bypass, hipotermie) [28].

Chilotoraxul apare prin lezarea vaselor limfatice și poate crește morbiditatea, iar disfuncția renală este mai frecventă la pacienții instabili, necesitând uneori substituție precoce. Leziunea nervului laringeu recurent este legată de disecția ductului arterial.

Anevrismele, frecvente după plastia cu petec, sunt asociate cu țesut ductal restant, rezecție excesivă și hipertensiune [29].

2. Hipertensiunea arterială asociată coarctației

Hipertensiunea arterială după corecția coarctației de aortă rămâne o problemă majoră prin impactul asupra prognosticului, calității vieții și costurilor de îngrijire. Aceasta poate apărea precoce postoperator sau tardiv și trebuie diferențiată de recoarctație ori stenoză reziduală, inclusiv prin monitorizarea gradientului între membrele superioare și inferioare [16].

Etiologia este multifactorială. Au fost incriminate dereglarea baroreflexă, hiperactivitatea simpatică și activarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron, mecanisme descrise încă din studiile clasice ale lui Sealy [30]. Tratamentul chirurgical și cel intervențional reduc obstrucția, dar nu elimină complet riscul de hipertensiune. Mai multe studii au arătat că vârsta mai mare la momentul corecției, gradientul rezidual și dimensiunile reduse ale arcului aortic se asociază cu valori tensionale mai mari și cu necesar crescut de reintervenții, mai ales după tratamentul intervențional [31–37].

2.1. Elasticitatea arteriala

Elasticitatea arterială reprezintă unul dintre mecanismele centrale implicate în apariția hipertensiunii tardive. Expunerea cronică a aortei proximale la presiuni crescute determină remodelare vasculară, creșterea rigidității arteriale și alterarea sensibilității baroreceptorilor, cu efect direct asupra reglării tensiunii arteriale [31]. Deși unele studii nu au evidențiat modificări semnificative ale parametrilor carotidieni la pacienții hipertensivi comparativ cu cei normotensivi [39], alte cercetări au arătat o îmbătrânire vasculară accelerată, cu creșterea grosimii intimă–medie și semne de remodelare vasculară chiar și la pacienții fără gradient rezidual semnificativ [40]. În plus, persistența unei aorte rigide după corecție favorizează amplificarea undei pulsatile, creșterea presiunii sistolice centrale și suprasarcina cronică a ventriculului stâng [38].

2.2. Disfuncția endotelială

Disfuncția endotelială reprezintă un alt mecanism important. Aceasta se caracterizează prin dezechilibru între factorii vasodilatatori și vasoconstrictori, inflamație cronică și stres oxidativ, cu reducerea biodisponibilității oxidului nitric și creșterea rezistenței vasculare periferice [45]. La pacienții cu coarctație de aortă operată, disfuncția endotelială poate contribui atât la inițierea, cât și la întreținerea hipertensiunii arteriale, chiar și după o corecție anatomică satisfăcătoare. Totodată, rolul sistemului renină–angiotensină–aldosteron rămâne relevant, atât prin componenta sa sistemică, cât și prin cea centrală, cu implicații asupra reglării autonome a tensiunii arteriale [41,42]. Date mai recente sugerează și implicarea mecanismelor centrale de

control al perfuziei cerebrale, inclusiv prin teoria „creierului egoist”, care ar putea explica persistența hipertensiunii la unii pacienți în absența unei obstrucții reziduale evidente [43,44].

2.3. Anatomia particulară a arcului aortic

Anatomia particulară a arcului aortic are, de asemenea, o valoare prognostică importantă. Nu doar prezența unei hipoplazii reziduale, ci și forma arcului influențează hemodinamica pe termen lung. Studiile au arătat că arcul gotic se asociază cu rigiditate arterială crescută, reflexie precoce a undei de presiune, presiune sistolică centrală mai mare și risc crescut de hipertensiune persistentă [50,51]. În plus, hipoplazia reziduală a arcului aortic transversal sau proximal, chiar în absența unui gradient semnificativ în repaus, poate deveni relevantă în condiții de efort și se corelează cu hipertensiune tardivă și afectare ventriculară [52,55,56]. Aceste observații susțin ideea că o reconstrucție armonioasă a întregului arc aortic, și nu doar a zonei coarctate, este esențială pentru prognosticul pe termen lung [50–56].

La acești pacienți pot exista și alterări ale funcției ventriculului stâng, inclusiv hipertrofie, disfuncție diastolică și reducerea toleranței la efort, chiar în absența unor anomalii evidente în repaus [47–49].

În concluzie, hipertensiunea arterială după corecția coarctației de aortă nu este explicată doar prin persistența unei leziuni obstructive, ci prin interacțiunea dintre factori anatomici, hemodinamici, vasculari, neurohormonali și ventriculari, ceea ce susține necesitatea unei monitorizări îndelungate și complexe.

3. Cauze rare ale coarctației de aortă

Dincolo de mecanismele clasice implicate în apariția coarctației de aortă, au fost descrise situații rare în care leziuni dobândite pot mima această patologie. Traumatismele toracice pot determina disecție de aortă, iar faldul de disecție poate produce o îngustare istmică cu aspect de coarctație. De asemenea, ateroscleroza severă, deși localizată frecvent la nivelul aortei abdominale, poate afecta și regiunea istmică, generând stenoză semnificativă [57,58].

Vasculita Takayasu, întâlnită predominant la femei tinere, poate determina leziuni stenotice aortice similare coarctației, fiind însoțită de manifestări sistemice [59]. Fibrodisplazia musculară, o afecțiune noninflamatorie și nonaterosclerotică, poate implica arterele mari și, rar, aorta, producând stenoze relevante hemodinamic [57].

Cauzele iatrogene includ leziuni aortice consecutive cateterizării arterei ombilicale sau intervențiilor chirurgicale toracice, tromboza istmică fiind o cauză descrisă de pseudo-coarctație [60]. În mod excepțional, compresiunea extrinsecă a aortei, precum în cazul tumorilor mediastinale, poate reproduce tabloul clinic de coarctație, cu remiterea simptomatologiei după tratamentul leziunii cauzale [61].

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Coarctația de aortă este o patologie complexă, a cărei expresie clinică și conduită terapeutică depind de localizarea și severitatea stenozei, precum și de anatomia arcului aortic și leziunile asociate. La nou-născut, formele ușoare pot fi inițial monitorizate, dar pot evolua rapid după închiderea ductului arterial, în timp ce formele severe determină insuficiență cardiacă, hipoperfuzie sistemică, disfuncție ventriculară stângă și chiar șoc, frecvent confundat cu sepsisul neonatal. La prezentările tardive, circulația colaterală este bine dezvoltată, iar hipertensiunea arterială devine manifestarea dominantă.

Anatomia arcului aortic este esențială în alegerea strategiei chirurgicale. Coarctația poate fi izolată sau asociată cu hipoplazie de arc, iar evaluarea imagistică (în special prin tomografie computerizată) este crucială pentru planificarea intervenției. Leziunile limitate la istm pot fi tratate prin toracotomie, în timp ce afectarea arcului proximal necesită reconstrucții extinse în centre specializate [62]. Atât dimensiunea, cât și forma arcului influențează rezultatele, o anatomie armonioasă fiind asociată cu un risc mai redus de hipertensiune postoperatorie [30].

În ciuda numeroaselor cercetări, posibilitățile de prevenire a hipertensiunii arteriale postoperatorii rămân limitate. Primul studiu al lucrării a urmărit analiza literaturii privind managementul pacienților cu coarctație de aortă asociată cu arcuri hipoplazice sau cu anatomii particulare. Obiectivul a fost sintetizarea datelor disponibile pentru conturarea unei strategii chirurgicale eficiente și cât mai uniform acceptate. Un algoritm de diagnostic și tratament ar putea facilita alegerea intervenției optime și, pe viitor, ar putea contribui la elaborarea unor ghiduri dedicate nou-născutului și sugarului. De asemenea, ar fi utilă definirea unor valori-limită pentru dimensiunile arcului proximal și distal care să indice necesitatea tratamentului chirurgical, precum și a unor criterii pentru intervenție la pacienții cu dimensiuni aparent normale, dar cu anatomie predispozantă la flux anormal.

Al doilea studiu s-a concentrat pe cauze rare de obstrucție a fluxului la nivel istmic. În afara mecanismelor clasice, literatura descrie situații precum arterita Takayasu, ateromatoza extinsă, tromboza intraluminală și, excepțional, invazia locală prin tumoră desmoidă. Asocierea dintre coarctație și tumora desmoidă reprezintă o situație deosebit de dificilă, atât prin lipsa unor recomandări terapeutice unanim acceptate pentru tumorile desmoide, cât și prin modificările structurale ale peretelui vascular produse de invazia tumorală, care impun adaptarea tehnicii chirurgicale la condițiile locale.

Al treilea studiu a urmărit identificarea factorilor de risc asociați hipertensiunii arteriale la pacienții cu coarctăție de aortă tratați chirurgical, selecționați dintre pacienții clinicii noastre care au îndeplinit criteriile de includere.

Al patrulea studiu a pornit de la observația că, în ciuda unei corecții anatomice reușite, hipertensiunea arterială postoperatorie rămâne frecventă chiar și la pacienții operați în primul an de viață. În acest context, inflamația și activarea neurohormonală au fost propuse drept mecanisme contributive. Studiul și-a propus să investigheze asocierea dintre biomarkerii inflamatori preoperatori, în special raportul IL-6/TNF- α , și dezvoltarea hipertensiunii arteriale la pacienții cu corecție chirurgicală izolată a coarctăției de aortă efectuată înainte de vârsta de un an.

5. Metodologia generală a cercetării

5.1. Materiale și metode studiu 1

Primul articol este un review sistematic de literatură privind hipoplazia și anatomia particulară a arcului aortic la pacienții pediatrici cu coarctăție de aortă. Au fost investigate: definiția arcului hipoplazic și a variantelor anatomice, pragurile la care anastomoza termino-terminală devine inadecvată, impactul geometriei arcului asupra hipertensiunii și potențialul de creștere al arcului după reparare.

Căutarea a fost realizată în bazele PubMed, Optectcs și Web of Science (ianuarie 2021–martie 2022), utilizând termeni specifici. Populația țintă (PICO) a inclus pacienți pediatrici cu indicație chirurgicală.

5.1.1. Criterii de eligibilitate și extragerea datelor

Criterii de includere: articole în engleză, franceză sau spaniolă care au raportat pacienți pediatrici operați pentru coarctăție asociată cu arc hipoplazic sau anatomie particulară (gotic, roman, crenel).

Criterii de excludere: studii pe adulți, tehnici chirurgicale neconforme, patologii asociate majore operate simultan și definiții neconcordanțe ale hipoplaziei.

Datele extrase: tipul studiului, număr și vârstă pacienți, vârsta la intervenție, tehnica utilizată, anatomia arcului și prognosticul. Rezultatele au fost sintetizate narativ și tabelar.

5.1.2. Definiția termenilor

Arcul hipoplazic a fost definit prin: reducerea diametrului >50%, dimensiune sub artera carotidă stângă, sub jumătate din diametrul aortei sau scor $Z < -2$. Arcurile particulare au fost clasificate în gotic, crenel și roman, în funcție de geometrie.

5.2. Materiale și metode studiu 2

Al doilea studiu include o prezentare de caz și un review narativ privind tumorile desmoide ca etiologie rară a coarctăției.

Căutarea literaturii (PubMed, Optectcs, Web of Science, noiembrie–decembrie 2024) a identificat cazuri pediatrice relevante. Datele extrase au inclus caracteristicile studiului, pacienților, tratamentul și prognosticul. Rezultatele au fost sintetizate narativ și în tabele.

Datele cazului clinic au fost obținute din fișa medicală și sistemul electronic al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Marie S. Curie”, cu consimțământ informat.

5.3. Materiale și metode studiul 3

Studiu retrospectiv observațional ce a evaluat asocierea dintre biomarkerii implicați în inflamație și disfuncția vasculară și hipertensiunea postoperatorie. Au fost incluși 72 de pacienți (2018–2022).

5.3.1. Criterii de selecție

Includere: nou-născuți și sugari cu coarctare severă confirmată.

Excludere: vârsta >1 an, forme nesemnificative, malformații majore asociate, contraindicații chirurgicale sau patologii extracardiace cauzatoare de hipertensiune.

5.3.2. Evaluări imagistice

Ecocardiografia transtoracică a evaluat anatomia și severitatea (gradient >20 mmHg, flux diastolic persistent, îngustare >50%, scor Z < -3). CT a fost utilizată pentru evaluare anatomică detaliată.

5.3.3. Biomarkeri preoperatori

Au fost determinați: renină, aldosteron, IL-6 și TNF- α , în condiții standardizate de recoltare.

5.3.4. Monitorizare postoperatorie

Pacienții au fost urmăriți 2 ani, cu măsurători tensionale standardizate la 3, 6, 12 și 24 luni. Hipertensiunea a fost definită conform ghidurilor AAP 2017.

5.4. Materiale și metode studiul 4

Studiu observațional retrospectiv pe pacienți cu coarctare severă tratați în perioada 2022.

5.4.1. Criterii de selecție

Includere: coarctare severă confirmată ecocardiografic.

Excludere: vârsta >1 an, malformații asociate majore, contraindicații chirurgicale sau cauze secundare de hipertensiune.

5.4.2. Evaluări imagistice

Ecocardiografia a evaluat morfologia și severitatea (gradient >20 mmHg, „runoff” diastolic, scor Z < -3). CT a completat analiza anatomică.

5.4.3. Biomarkeri preoperatori

Au fost măsurați: renină, aldosteron, IL-6, TNF- α și vWF. Raportul IL-6/TNF- α >2 a fost considerat sugestiv pentru inflamație sistemică.

5.4.4. Monitorizare postoperatorie

Urmărire pe 2 ani, cu măsurători standardizate ale tensiunii arteriale. Diagnosticul de hipertensiune a fost stabilit conform ghidurilor AAP 2017.

5.5 Analiză statistică (comună studiilor 3 și 4)

Analiza statistică a fost realizată utilizând software dedicat pentru MacOS (Wizard – Statistics & Analysis). Variabilele continue au fost exprimate ca medie $\pm$ deviație standard, iar cele categoriale ca frecvențe și procente. Distribuția variabilelor a fost evaluată prin teste de normalitate (skewness, kurtosis, Kolmogorov–Smirnov) și analiză grafică. Pentru comparația între grupuri s-au utilizat teste parametrice (independent t-test) sau neparametrice (Mann–Whitney), iar pentru variabilele categoriale testul chi-square. Factorii asociați hipertensiunii arteriale postoperatorii au fost evaluați prin regresie logistică, inițial univariată ($p < 0,1$ pentru selecție), urmată de model multivariat cu selecție backward. Rezultatele au fost exprimate ca odds ratio (OR) cu intervale de încredere de 95%, fiind considerate semnificative statistic valorile $p < 0,05$.

6. Managementul coarctației de aortă asociată cu arc hipoplazic și anatomie particulară a arcului aortic: un review de literatură

6.1. Introducere

Coarctația de aortă este o malformație congenitală frecventă, caracterizată prin îngustarea aortei descendente, cel mai adesea la nivelul istmului, distal de emergența arterei subclavii stângi. Reprezintă aproximativ 6–8% din totalul cardiopatiilor congenitale, cu o incidență estimată de 4/10.000 de nașteri vii [63]. Afecțiunea este mai frecventă la sexul masculin și se asociază frecvent cu alte anomalii cardiace, inclusiv valvă aortică bicuspidă, defecte septale, hipoplazie de arc aortic, transpoziție de vase mari și duct arterial persistent [64].

Dezvoltarea arcului aortic are loc între săptămânile 3 și 8 de gestație, prin remodelarea arcurilor faringiene [65,66]. Alterările de flux în viața fetală pot influența dezvoltarea istmului și pot conduce la hipoplazie de arc, în special în contextul leziunilor obstructive ale cordului stâng [67].

Manifestările clinice depind de severitatea obstrucției și de vârsta la diagnostic. Nou-născuții cu forme severe pot dezvolta, după închiderea ductului arterial, șoc cardiogen, disfuncție ventriculară stângă și insuficiență multiorganică, tabloul fiind frecvent confundat cu sepsisul neonatal [69]. În schimb, pacienții diagnosticați tardiv prezintă hipertensiune arterială la membrele superioare, cu risc crescut de complicații cardiovasculare, inclusiv boală coronariană, anevrisme și evenimente cerebrovasculare [68].

Managementul inițial la nou-născuții critici vizează stabilizarea hemodinamică prin administrare de prostaglandină E1, suport ventilator și inotrop, urmată de corecție chirurgicală. În cazuri selecționate, stentarea ductului arterial poate fi utilizată ca soluție temporară [19].

Strategia chirurgicală este determinată de anatomia arcului aortic și de leziunile asociate. Coarctația poate fi izolată sau asociată cu hipoplazie de arc proximal sau distal. În funcție de severitate, tratamentul variază de la corecția prin toracotomie la reconstrucții extinse prin sternotomie mediană. Dimensiunea arcului proximal reprezintă un determinant major al abordului chirurgical, iar persistența unei hipoplazii sau a unei geometrii anormale poate contribui la dezvoltarea hipertensiunii arteriale postoperatorii.

Având în vedere aceste aspecte, obiectivele studiului au fost: definirea arcului hipoplazic, identificarea limitelor anatomice pentru corecția clasică, evaluarea impactului geometriei arcului asupra hipertensiunii și analiza remodelării arcului după corecția chirurgicală.

6.2. Material și metodă

A fost realizat un review al literaturii privind pacienții pediatrici cu coarctăție de aortă asociată cu hipoplazie de arc sau anatomii particulare ale arcului aortic. Au fost incluse studii publicate între 2001 și 2022, identificate în bazele de date PubMed, Optectcs și Web of Science.

Au fost analizate rezultatele chirurgicale, strategiile terapeutice și impactul anatomiei arcului asupra hipertensiunii postoperatorii, recoarctăției și capacității de efort. Datele au fost sintetizate prin analiză narativă.

Arcul hipoplazic a fost definit prin una dintre următoarele: reducerea diametrului intern >50%, diametru inferior arterei carotide comune stângi, diametru <50% din cel al aortei ascendente sau descendente sau scor $Z < -2$.

Arcul aortic normal este caracterizat prin originea separată a trunchiului brahiocefalic, arterei carotide comune stângi și arterei subclavii stângi. O variantă frecventă este arcul bovin, definit prin originea comună a trunchiului brahiocefalic și arterei carotide comune stângi, cu potențiale implicații clinice și chirurgicale [70].

Arcurile cu anatomie particulară au fost clasificate în trei tipuri: gotic, crenel și romanesc. Arcul gotic prezintă un unghi ascuțit și un raport înălțime/lățime crescut, în timp ce arcul roman este mai rotund. Aceste variații pot influența hemodinamica fluxului sanguin.

Tehnicile chirurgicale analizate au inclus: anastomoza termino-terminală (clasică și extinsă), anastomoza termino-laterală, flapul de subclavie și aortoplastia cu petec.

Figura 6.1. Reconstrucție angio-CT toracic ce evidențiază anatomia arcului aortic (săgeata roșie); A: gotic; B: romanesc; C: crenel

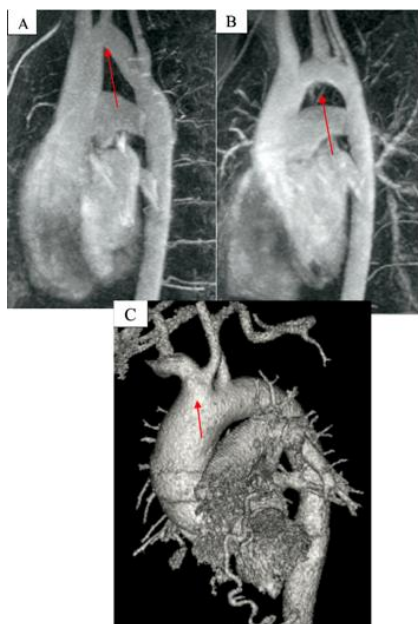
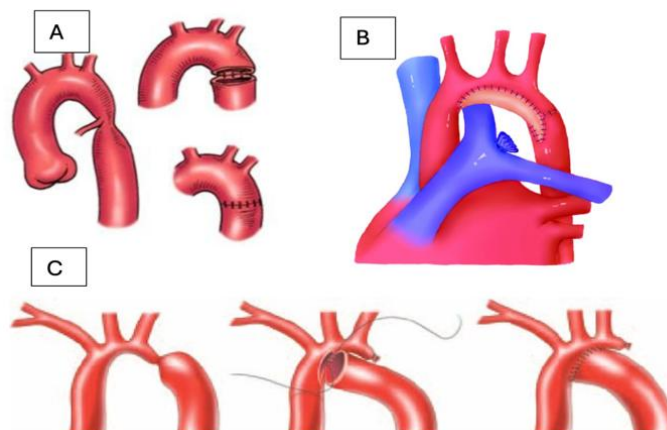


Figura 6.2. A: Anastomoza termino-terminală; B: Plastie de lărgire arc aortic; C: Anastomoza termino-laterală



6.3. Rezultate

Tabelele 6.1, 6.2 și 6.3 sintetizează datele relevante identificate în literatură.

În prezent, nu există o definiție unanim acceptată a arcului aortic hipoplazic, deși acest aspect are importanță majoră în alegerea strategiei chirurgicale [71,72]. Cele mai utilizate definiții sunt: scor $Z < -2$ și dimensiunea arcului proximal mai mică decât greutatea copilului în $\text{kg} + 1 \text{ mm}$ [74,75]. În paralel, există pacienți cu arc de dimensiuni normale, dar cu anatomie particulară, precum arc bovin, gotic sau roman [76]. Arcul bovin este definit, cel mai frecvent, prin originea comună a trunchiului brahiocefalic și a arterei carotide comune stângi sau prin emergența arterei carotide comune stângi din trunchiul brahiocefalic [74]. Phalla a clasificat arcurile, în funcție de geometrie, în tip gotic, crenel și roman [77].

Mai multe studii au analizat influența anatomiei arcului aortic asupra rezultatelor postoperatorii. Turek et al. au arătat, într-un lot de 49 de pacienți tratați prin anastomoză termino-terminală extinsă, că pacienții cu arc bovin au prezentat o rată mai mare de recoarctăție decât cei cu anatomie normală, toate cazurile de recoarctăție apărând la sugari [78]. La acești pacienți, distanța de clampare a fost mai redusă, ceea ce poate îngreuna realizarea unei anastomoze extinse eficiente.

Phalla et al. [77] au investigat relația dintre forma arcului aortic și hipertensiunea arterială tardivă. La pacienții cu arc gotic, chiar și în prezența unor valori tensionale normale în repaus, s-au evidențiat rigiditate aortică mai mare, viteză crescută a unde de puls, flux retrograd sistolic mai precoce și masă ventriculară stângă mai mare. Autorii au concluzionat că

arcul gotic se asociază cu biomecanică aortică anormală, dinamică alterată a fluxului și risc crescut de hipertensiune tardivă.

Rezultate similare au fost raportate de Bruse et al. [76], care au analizat 53 de pacienți la distanță de corecția chirurgicală, fără obstrucție reziduală. Forma arcului aortic s-a corelat semnificativ cu funcția ventriculară stângă, masa miocardică și capacitatea de efort. Arcul gotic și arcul alungit, aplatizat, au fost asociate cu fracție de ejecție mai redusă, volum telediastolic mai mare și valori tensionale sistolice mai crescute. Aceste date sugerează că forma particulară a arcului aortic influențează nu doar tensiunea arterială, ci și performanța ventriculară pe termen lung.

Phalla [77] a analizat ulterior efectul tehnicii chirurgicale asupra formei postoperatorii a arcului aortic. Studiul a arătat că deformările arcului apar indiferent de tehnica utilizată, dar sunt mai pronunțate după rezecția simplă, în timp ce anastomoza termino-terminală extinsă oferă un profil geometric mai apropiat de normal. Aceste observații susțin ideea că tehnica chirurgicală influențează semnificativ evoluția hemodinamică ulterioară. În același context, grupul de la Great Ormond Street a descris o tehnică de reconstrucție care urmărește menținerea unei geometrii armonioase a arcului aortic [62].

Mandell et al. [78] au introdus conceptul de „nepotrivire dimensională a aortei”, definit prin raportul dintre diametrul aortei ascendente și cel al aortei descendente. Acest raport s-a corelat invers cu consumul maxim de oxigen, sugerând că arhitectura vasculară influențează semnificativ toleranța la efort. Autorii au demonstrat, inclusiv prin modele 3D și simulări hemodinamice, că o aortă ascendentă disproporționat mai largă și o aortă descendentă mai mică determină o distribuție inefficientă a fluxului către jumătatea inferioară a corpului și o capacitate de efort mai redusă.

În ceea ce privește tehnicile de reconstrucție a arcului aortic la sugar, Cong Li et al. [79] au analizat 121 de pacienți cu coarctatie și arc hipoplazic, tratați prin sternotomie mediană și bypass cardiopulmonar. Au fost comparate anastomoza termino-laterală și plastia de lărgire cu petec. Deși evoluția postoperatorie imediată a fost similară, rata recoarctatiei a fost mai mare după anastomoză termino-laterală, în timp ce plastia de lărgire, inclusiv cu petec de arteră pulmonară, a oferit rezultate mai bune pe termen mediu. Autorii au subliniat că tehnicile de lărgire pot păstra mai bine geometria arcului și pot reduce riscul unui arc gotic postoperator.

Tratamentul chirurgical al hipoplaziei de arc aortic rămâne o provocare tehnică. Pentru hipoplazia distală pot fi utilizate tehnici prin toracotomie, precum anastomoza termino-terminală extinsă sau flapul de subclavie modificat [27]. În schimb, hipoplazia proximală necesită, de regulă, sternotomie mediană, cu circulație extracorporeală, hipotermie și perfuzie

cerebrală selectivă. Deși definițiile arcului hipoplazic diferă între studii, cea mai utilizată rămâne cea propusă de Karl, respectiv dimensiune mai mică decât greutatea copilului în kg + 1 mm [62].

Datele pe termen lung arată că rezultatul anatomic bun nu garantează absența complicațiilor tardive. Clarkson [80], într-un studiu cu urmărire medie de 17,5 ani, a arătat că doar 20% dintre pacienți au rămas normotensivi și fără complicații la 25 de ani postoperator, hipertensiunea tardivă fiind frecventă chiar în absența recoarctației.

În încercarea de a optimiza tratamentul, au fost descrise tehnici mai extinse de reconstrucție. Mery et al. [81] au raportat rezultate bune utilizând avansarea arcului aortic și sliding de aortă ascendentă prin sternotomie mediană, cu mortalitate redusă și puține cazuri de recoarctație. De Leon [82] a subliniat importanța hipoplaziei reziduale de arc, care poate deveni semnificativă la distanță de operație și poate explica hipertensiunea la efort sau simptomele tardive, chiar la pacienți considerați inițial corectați adecvat.

În ceea ce privește alegerea între toracotomie și sternotomie, rezultatele din literatură sunt variabile. Rakhra et al. [83] au analizat 305 pacienți cu coarctație și arc mic sau hipoplazic și au observat că anastomoza termino-laterală prin sternotomie mediană s-a asociat cu cele mai bune rezultate în ceea ce privește lipsa restenozelor și incidența mai redusă a hipertensiunii tardive. În schimb, anastomoza termino-terminală extinsă și plastia cu flap de subclavie au avut rezultate mai puțin favorabile, în special prin persistența riscului de stenoză reziduală și imposibilitatea de a corecta adecvat hipoplazia proximală.

Poirier [84] a susținut o abordare mai agresivă, prin reconstrucția completă a arcului aortic cu petec, raportând rezultate bune pe termen lung și o incidență redusă a gradientelor reziduale, deși mortalitatea operatorie a crescut la pacienții cu leziuni intracardiac asociate. Langley [85] a accentuat necesitatea individualizării indicației chirurgicale pe baza criteriilor anatomice și a arătat că, în cazuri atent selecționate, toracotomia poate fi eficientă și sigură, mai ales pentru hipoplazia distală.

Rezultate foarte bune au fost raportate și de Thompson [86], într-o cohortă prospectivă de 191 de pacienți urmăriți timp mediu de 10,6 ani. Repararea extinsă a arcului aortic s-a asociat cu supraviețuire bună, rată scăzută de reintervenție și morbiditate neurologică redusă. Autorii au subliniat totuși că hipertensiunea arterială și gradientele Doppler crescute pot persista chiar și în absența unei recoarctații reale, ceea ce confirmă complexitatea fiziopatologiei postoperatorii la acești pacienți.

În ansamblu, datele din literatură arată că definirea corectă a hipoplaziei de arc, evaluarea atentă a anatomiei și alegerea unei tehnici chirurgicale adaptate fiecărui pacient sunt

esențiale pentru reducerea riscului de reoarctare, hipertensiune tardivă și limitare funcțională pe termen lung.

Tabel 6.1. Studii privind tehnicile chirurgicale și rezultatele obținute în corecția coarctăției de aortă și a hipoplaziei de arc/aortă în contextul unor anatomii particulare.

Autor	Phalla²²	Phalla²⁵	Liu²⁹	Rakhra³⁰	Giamber ti³⁰	Turek²¹	Tsang¹⁷
An	2007	2008	2010	2012	2001	2017	2019
Țara	Franța, Australia	Franța	Australia	Australia	Italia	SUA	Anglia
Tip studiu	Retrospectiv	Retrospectiv	Retrospectiv	Retrospectiv	Retrospectiv	Retrospectiv	Retrospectiv
Număr pacienți	40	60	20	305	5	49	380
Vârsta	7.5-32 (luni)	16+/-5 (luni)	9+/-5.6 ani	Fără date	Fără date	4-5176 zile	Fără date
Vârsta la operație	0.15-120 (luni)	< 6 (luni)	8.6+/-5.7 ani	5-29 zile	4 zile	Fără date	Fără date
Anatomia arcului	Pacienții cu anatomie anormală a arcului au fost excluși	3 tipuri de arc gotic, crenel, roman	Arc hipoplazic	Arc hipoplazic	Arc hipoplazic	Arc bovin	Nu se specifică
Tehnica chirurgicală	Anastomoză termino- terminală	Anastomoză termino- terminală extinsă	Flap de subclavie, anastomoză termino- terminală	Flap de subclavie, anastomoză termino- terminală extinsă;	Flap de subclavie, anastomoză termino- terminală	Anastomoză termino- terminală	Lărgire arc prin tehnica Norwood- like

			terminal ă extinsă	anastomoza termino- laterală	terminală extinsă	terminala extinsa	
Prognostic	Nu există date	Hemodin amica la nivelul aortei centrale este anormală la pacienții cu arc gotic; masa ventriculu lui stâng este semnifica tiv crescută la cei cu arc gotic	1/3 din pacienții cu arc hipoplaz ic moderat operați prin tehnici convenți onale păstrează un arc proximal de dimensiu ni reduse în timp ce zona distală ajunge la valori normale	Stenoza reziduală este un factor de risc pentru hipertensiu ne; anastomoza termino- laterală are o incidență a reintervenții lor mai mică față de anastomoza termino- terminală	Reușesc să păstreze fluxul prin artera subclavie și să lărgască cu succes arcul aortic distal	Risc crescut de obstrucție reziduală a arcului distal	Preferință pentru abordul prin sternotomie

Tabel 6.2. Studii privind tehnicile chirurgicale și rezultatele asociate coarctației aortice și hipoplaziei arcului/aortei în anatomii particulare.

Autor	Bruse²³	Poirier³¹	Cong Li²⁶	Seo¹⁰	Mandell²⁴	De Leon²⁷
--------------	---------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------------	-----------------------------	-----------------------------

An publicație	2017	1999	2022	2014	2020	2016
Tip de studiu	Retrospectiv	Retrospectiv	Retrospectiv	Retrospectiv	Retrospectiv	Retrospectiv
Număr de pacienți	53	37	121	50	15	275
Vârsta	22.3 +/- 5.6 ani	26 luni	Sub un an	11 zile	26+-8.6 luni	
Vârsta la operație	1-60 (luni)	24+-26 (luni)	Sub un an	7-20 zile	< 1 an – 18 ani	
Anatomia arcului	Arcurile de tip hipoplazic și întrerupt au fost excluse	Ventricul stâng hipoplazic, au fost excluse coarctațiile izolate sau recoarctațiile istmului aortic sau arc distal	Hipoplazie distală și/sau proximală	Obstructive arc, arc hipoplazic, anomalii intracardiace	Arc roman, crenel, gotic	Arc hipoplazic
Tehnica chirurgicală	Anastomoza termino-terminală	Aortoplastie cu petec de la trunchiul arterial brahiocefalic până la istmul aortei	Anastomoza termino-terminală, lărgire cu petec a arcului aortic	Anastomoza termino-terminală, termino-laterală, lărgire cu petec arc aortic		Lărgire arc aortic cu petec
Prognostic	Aortă ascendentă alungită, cu un	Mortalitatea operatorie a fost cuprinsă	Nu s-au înregistrat diferențe	Reintervențiile pentru restenoză de	Dezechilibrul dimensional aortic	Rata de recurență a fost de 3% la

raport mare între înălțimea și lățimea arcului aortic, arc proximal scurt și aortă descendentă dilatată, asociate cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng mai scăzută, un volum telediastolic indexat al ventriculului stâng mai mare și o masă ventriculară stângă indexată (iLVM) crescută	între 0% în cazul intervențiilor izolate asupra arcului aortic și 31% în grupul pacienților cu leziuni cardiace asociate. Urmărirea pe termen lung (medie 48,96 ± 37 luni) a demonstrat rezultate favorabile, cu un singur deces tardiv, survenit în contextul unei intervenții chirurgicale pentru un defect intracardiac. A fost necesară o singură procedură de	între cele două tehnici în ceea ce privește gradientul de presiune postoperator, durata internării în unitatea de terapie intensivă, perioada totală de spitalizare sau durata utilizării suportului mecanic circulator. S-a observat o rată mai ridicată de recoarctatie în cazul anastomozei de tip termino-lateral.	arc aortic au fost necesare doar în grupul tratat prin tehnica convențională. Nouă pacienți supuși chirurgiei convenționale au prezentat o geometrie anormală de tip „gothic arch”. Niciun pacient tratat prin tehnica modificată nu a prezentat geometrie de tip arc gotic	(raportul DAAo/DDAo) prezice capacitatea de efort la pacienții cu corecție reușită a coarctăției, prin creșterea rezistenței vasculare și alterarea distribuției fluxului sanguin.	urmărirea pe o perioadă de 6 ani. Mortalitatea perioperatorie a fost de 3%. Incidența recurenței a fost redusă (4%). Conturul normal al arcului aortic a fost restaurat utilizând țesut aortic nativ.
--	---	---	--	---	--

		angioplastie cu balon pentru hipoplazie distală a arcului aortic. În rest, nu s-au înregistrat alte evenimente de morbidity, nu au fost evidențiate grade de stenoză cu gradient peste 20 mmHg și nu s-au observat dilatări la nivelul zonei de plastie a arcului aortic.				
--	--	--	--	--	--	--

Tabel 6.3. Principalele strategii chirurgicale pentru corectarea coarctației de aortă

Tehnica chirurgicală	Avantaje	Dezavantaje
Anastomoza termino-terminală	Tehnică accesibilă. Nu necesită CEC sau oprirea cordului. Acces realizat prin toracotomie. Procedură minim invazivă.	Nu rezolvă hipoplazia arcului aortic proximal sau distal. Poate deforma forma anatomică a arcului aortic. Este aplicabilă în cazuri selecționate de coarctăție izolată simplă. Poate conduce la obstrucție reziduală, recoarctăție și hipertensiune arterială.
Anastomoza termino-terminală extinsă	Tehnică accesibilă. Acces realizat prin toracotomie. Rezolvă hipoplazia arcului aortic distal. Procedură minim invazivă.	Nu rezolvă hipoplazia arcului aortic proximal. Expunerea completă a vaselor supraaortice este mai dificilă. Poate deforma forma arcului aortic dacă anastomoza este realizată sub tensiune. Există risc de obstrucție reziduală a arcului și de apariție a hipertensiunii arteriale.
Anastomoza termino-laterală	Rezolvă hipoplazia arcului aortic proximal și distal. Rată mai scăzută de obstrucție reziduală. Rată mai scăzută de hipertensiune arterială.	Abord prin sternotomie. Necesită CEC, oprirea cordului și posibil stop circulator. Procedură tehnic mai dificilă.
Flapul de arteră	Rezolvă eficient hipoplazia arcului aortic distal cu păstrarea perfuziei la nivelul aortei	La pacienții la care, după declamparea aortei, rezultatul nu este optim, procedura poate fi efectuată, însă este necesară reclamparea aortei descendente. Poate fi tehnic mai dificilă.

subclavie modificat	descente prin canalul arterial persistent. Este asociată cu ușurință anastomozei termino-terminale în cazul în care, după finalizarea anastomozei, rezultatul nu este optim.	Rezolvă doar hipoplazia arcului aortic distal.
Lărgire arc aortic cu petec	Ameliorează eficient hipoplazia la toate nivelurile arcului aortic. Prezintă un risc scăzut de obstrucție reziduală. Prezintă un risc scăzut de apariție a hipertensiunii arteriale.	Acces prin sternotomie. Necesită CEC, oprirea cordului și perfuzie cerebrală selectivă. Procedură tehnic mai dificilă. Dilatarea plastiei poate surveni dacă toate stenozele nu sunt corect rezolvate.

6.4. Concluzii

Tratamentul nou-născuților și sugarilor cu coarctare de aortă necesită o evaluare atentă, întrucât rezultatele depind de anatomia arcului aortic și de strategia chirurgicală aleasă. Hipoplazia de arc este frecvent asociată și poate fi localizată proximal, distal sau difuz. Deși nu există o definiție unică, criteriile utilizate includ dimensiunea $< \text{greutatea (kg)} + 1 \text{ mm}$, scor $Z < -2$ sau diametru $< 50\%$ din aorta ascendentă. De asemenea, variantele anatomice precum arcul gotic sau bovin au implicații hemodinamice și prognostice.

Evaluarea preoperatorie a arcului aortic este esențială și trebuie completată imagistic atunci când ecocardiografia este insuficientă. Atât dimensiunea, cât și geometria arcului influențează riscul de hipertensiune postoperatorie, arcul gotic fiind asociat cu rigiditate crescută și valori tensionale mai mari.

Din punct de vedere chirurgical, tehnicile prin toracotomie sunt adecvate pentru coarctarea izolată sau hipoplazia distală. În schimb, hipoplazia de arc proximal sau anatomia particulară impun frecvent o abordare extensivă prin sternotomie, cu reconstrucția arcului, pentru a preveni stenoza reziduală și hipertensiunea tardivă.

Datele din literatură arată că, în ciuda unei corecții anatomice bune, hipertensiunea arterială rămâne frecventă pe termen lung, în special la pacienții operați tardiv. Astfel, vârsta la intervenție, anatomia arcului și tehnica utilizată sunt factori determinanți ai prognosticului.

În concluzie, tratamentul trebuie individualizat, având ca obiectiv nu doar corecția leziunii, ci și restabilirea unei geometrii aortice cât mai apropiate de normal. Succesul pe termen lung depinde de alegerea corectă a tehnicii chirurgicale și de monitorizarea atentă a pacienților, inclusiv pentru depistarea precoce a hipertensiunii arteriale.

7. Un caz rar de tumoră desmoidă neonatală ce a dus la coarctăție aortică severă: review de literatură și studiu de caz

7.1. Introducere

Etiologia coarctăției de aortă este complexă și nu complet elucidată. Mecanismele clasice implică ductul arterial: constricția și închiderea acestuia postnatal pot extinde procesul la peretele aortic, favorizând apariția stenozei istmice [15]. De asemenea, fluxul redus prin arc în viața fetală poate contribui la dezvoltarea hipoplaziei și a coarctăției.

Pe lângă aceste mecanisme, există cauze rare de obstrucție aortică. Tromboza arcului sau a istmului poate mima sau produce coarctăție severă, uneori asociată cu complicații neurologice [88,89]. Procesele degenerative (ateromatoza) sau inflamatorii (arterita Takayasu) pot determina, de asemenea, îngustarea lumenului aortic, prin mecanisme distincte [90,91].

Anomaliile congenitale de formă ale aortei (elongare, kinking) pot genera tablouri similare, frecvent asociate cu hipertensiune arterială [92].

Tumorile desmoide reprezintă o cauză excepțională, dar relevantă. Deși rare, mai ales la nou-născut, acestea pot produce coarctăție prin invazie locală [93,94]. Cazul prezentat evidențiază acest mecanism neobișnuit, subliniind rolul imagisticii avansate (CT) în identificarea etiologiilor atipice și în ghidarea tratamentului.

7.2. Prezentare de caz

Se prezintă cazul unui nou-născut de sex masculin, în vârstă de 6 zile, transferat cu diagnosticul de coarctăție severă de aortă și insuficiență respiratorie. Născut la 38 de săptămâni prin operație cezariană (Apgar 8), pacientul a prezentat hipoxemie precoce și detresă respiratorie progresivă, necesitând suport ventilator. Clinic, se evidențiau tahipnee, tiraj, diferență tensională semnificativă între membrele superioare și inferioare și pulsuri periferice diminuate. Radiografiile toracice au evidențiat opacifierea pulmonului stâng cu efect de re tracție asupra structurilor adiacente (Figura 7.1).

Ecocardiografia a confirmat coarctăția severă de aortă, cu hipoplazie de arc distal (3,3 mm) și istm critic (1 mm), asociate cu disfuncție ventriculară stângă (FE 35%) și hipertensiune pulmonară. Canalul arterial era permeabil, cu șunt bidirecțional (Figura 7.2). Evoluția rapid nefavorabilă a impus suport inotrop, prostaglandină E1 și ventilație mecanică.

Examenul CT efectuat în urgență a evidențiat o formațiune tumorală mediastinală invazivă, implicând arcul aortic, istmul, artera subclavie stângă, artera pulmonară stângă și bronhia principală stângă, asociată cu hipoplazie pulmonară stângă (Figura 7.3). S-a decis intervenție chirurgicală de urgență.

Prin toracotomie posterolaterală stângă s-a realizat rezecția parțială a tumorii și eliberarea structurilor invadate, urmată de ligatura canalului arterial și aortoplastie cu petec de pericard bovin. Această strategie a fost preferată datorită invaziei locale extinse și a instabilității hemodinamice, evitând o anastomoză tensionată sau proceduri suplimentare (ex. reimplantarea subclaviei stângi).

Postoperator, s-a obținut normalizarea gradientelor și lărgirea eficientă a aortei, confirmate ecocardiografic prin flux laminar la nivelul istmului (Figura 7.4). Evoluția a fost complicată de insuficiență respiratorie severă, determinată de hipoplazia pulmonară și compresia bronșică reziduală, necesitând traheostomie. Evoluția ulterioară a fost lent favorabilă, cu recuperare respiratorie progresivă și externare la 62 de zile postoperator.

Examenul histopatologic a stabilit diagnosticul de miofibromatoză infantilă (Figura 7.5). S-a instituit tratament chimioterapic (vinblastină și metotrexat), bine tolerat. La un an de la intervenție, pacientul prezenta evoluție favorabilă: fără recurență tumorală, arc aortic permeabil, funcție ventriculară normală și stenoză reziduală moderată la nivelul arterei pulmonare stângi, fără impact clinic semnificativ.

Acest caz ilustrează o etiologie extrem de rară a coarctației de aortă – compresia extrinsecă prin tumoră mediastinală – și subliniază importanța evaluării imagistice complete și a unei strategii terapeutice individualizate.

7.3. Review de literatură

Tumorile desmoide sunt tumori rare de țesut moale, cu o incidență estimată la 2–4 cazuri la 1 milion de locuitori pe an, cel mai frecvent diagnosticate la vârsta adultă [99,100]. Deși histologic sunt benigne, ele au un comportament local agresiv, cu proliferare fibroblastică monoclonală și capacitate de invazie și compresie a structurilor adiacente [101]. În populația pediatrică sunt foarte rare, cu un vârf de incidență între 5 și 8 ani [94].

Aceste tumori pot fi localizate intraabdominal, la nivelul peretelui abdominal sau extraabdominal. Localizarea mediastinală este excepțională, mai ales la copil [95–97]. Cazurile pediatrice raportate în literatură sunt extrem de puține, iar până în prezent nu au fost descrise tumori desmoide mediastinale care să producă coarctație de aortă sau stenoză de bronhie principală la nou-născut.

Etiologia este incomplet cunoscută. Au fost incriminate traumatismele, polipoza adenomatoasă familială, mutațiile genei APC și ale beta-cateninei, precum și influențele hormonale, în special estrogenice [97,102].

Opțiunile terapeutice includ chirurgia, radioterapia și tratamentul sistemic. Totuși, majoritatea dovezilor provin din studii cu nivel scăzut de evidență, în special din populația adultă. Datele disponibile sugerează că chirurgia nu este întotdeauna superioară unei conduite conservative, mai ales când rezecția implică pierdere tisulară sau funcțională importantă [98]. În multe situații, strategia actuală recomandată este supravegherea activă, având în vedere că unele tumori pot rămâne stabile sau chiar regresa spontan [110].

La pacienții pediatrici, supraviețuirea globală este foarte bună, însă recurența locală rămâne o problemă majoră, mai ales după tratamentul chirurgical exclusiv [108,111–114]. Marginile negative de rezecție par importante pentru reducerea riscului de recurență, în special în tumorile extraabdominale [112–114]. Rolul radioterapiei rămâne controversat la copil, din cauza riscului de complicații tardive, deși poate oferi control local în cazuri selecționate [115–119].

Tratamentul sistemic include terapii antihormonale, antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitori de tirozin-kinază și chimioterapie. În populația pediatrică, combinația tamoxifen–sulindac a avut eficiență limitată [122]. Inhibitorii de tirozin-kinază, precum imatinib, sorafenib sau pazopanib, au arătat rezultate promițătoare mai ales la adulți, în special prin stabilizarea bolii [123–128]. Chimioterapia cu metotrexat și vinblastină rămâne una dintre cele mai bine susținute opțiuni, inclusiv la copil, cu rate bune de control pe termen lung [129–132].

Monitorizarea răspunsului la tratament se bazează în principal pe imagistică, prin RMN sau CT. În prezent, ADN-ul tumoral circulant este investigat ca posibil biomarker pentru răspunsul terapeutic și progresia bolii [133,134].

În contextul coarctației de aortă la nou-născut, tratamentul trebuie adaptat particularităților anatomice și hemodinamice ale fiecărui pacient. Anastomoza termino-terminală rămâne opțiunea standard în majoritatea centrelor, mai ales pentru formele cu anatomie favorabilă, în timp ce angioplastia cu balon este rar utilizată ca tratament inițial, din cauza riscului mai mare de complicații vasculare și anevrisme [52,135,136]. În cazurile critice, tratamentul intervențional poate avea rol temporar, pentru menținerea fluxului sistemic până la momentul optim al intervenției chirurgicale.

7.4. Concluzii

Asocierea dintre tumorile desmoide și coarctația de aortă la nou-născut este excepțională, nefiind descrisă anterior. În acest caz, tomografia computerizată a avut un rol esențial în identificarea etiologiei, în absența unor semne clinice sau ecocardiografice sugestive.

Caracterul invaziv al tumorii a determinat afectarea multiplă a structurilor mediastinale, generând atât obstrucție aortică severă, cât și insuficiență respiratorie. Intervenția chirurgicală de urgență a fost impusă de instabilitatea hemodinamică și de eșecul menținerii unei circulații eficiente prin duct arterial.

Aortoplastia cu petec a permis corecția completă a obstrucției, fără stenoză reziduală, contribuind la absența hipertensiunii arteriale postoperatorii. Evoluția pacientului a fost favorabilă, fără recurență tumorală la urmărire.

Acest caz evidențiază importanța evaluării imagistice complete și a unei strategii terapeutice individualizate în etiologiile rare ale coarctației de aortă.

Figura 7.1. Radiografie toracică, profil postero-anterior unde se observă opacifierea completă a câmpului pulmonar stâng, însoțită de semne sugestive pentru pierdere de volum pulmonar pe aceeași parte: devierea mediastinului către stânga, ascensionarea hemidiafragmului stâng și apropierea coastelor stângi.



Figura 7.2. Ecocardiografie transtoracică la internare evidențiind coarctare aortică severă; DSA: canal arterial persistent.

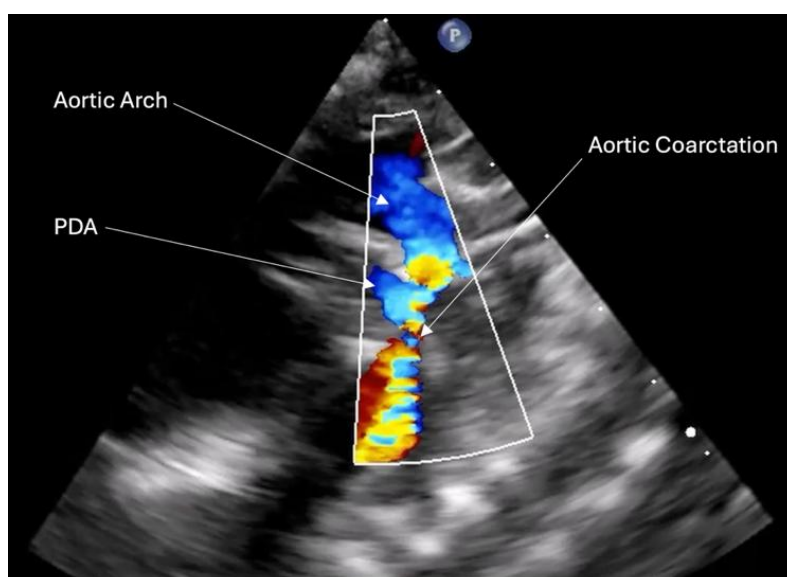


Figura 7.3. Angiografie CT toracică. (A) Stenoză proximală a arterei subclavii stângi, coarctare aortică, canal arterial persistent și tumora desmoidă; (B): Tumora desmoidă



Figura 7.4. (A) Ecocardiografie transtoracică postoperatorie evidențiind rezultatul postoperator al corecției coarctației aortice și al stenozei proximale a arterei subclavii stângi; (B) Angiografie CT toracică evidențiind rezultatul corecției coarctației aortice; LSA: artera subclavie stângă.

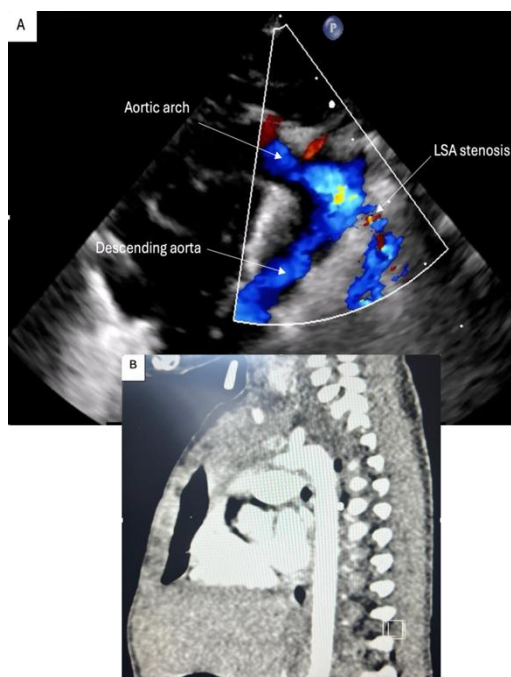
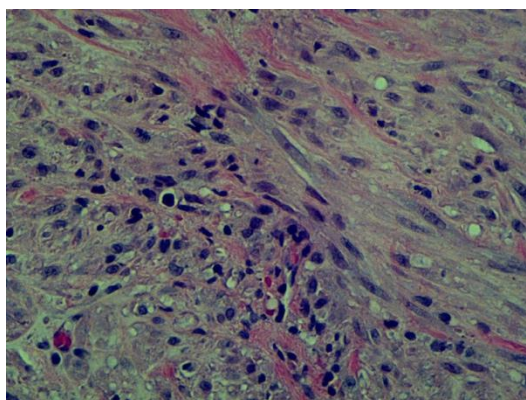


Figura 7.5. Examinarea microscopică a leziunii evidențiază o tumoră cu celule fusiforme, caracterizată printr-o dispoziție fasciculară intercalată a celulelor miofibroblastice alungite. Celulele tumorale prezintă nuclei alungiți, veziculari, cu un grad redus de pleomorfism și citoplasmă eozinofilă. Se remarcă un tipar perivascular proeminent, cu aranjarea concentrică a celulelor tumorale în jurul capilarelor cu pereți subțiri. Stroma este variabil collagenizată, cu zone focale mixoide care contrastează cu ariile mai celulare. Se observă figuri mitotice izolate, dar în limite benigne. Nu se evidențiază necroză semnificativă sau caractere atipice în acest câmp, iar aspectul este compatibil cu miofibromatoză infantilă.



8. Asocierea dintre activitatea reninei plasmatice cu riscul pentru hipertensiune tardivă la pacienții pediatrici cu repararea precoce a coarctăției de aortă

8.1. Introducere

Coarctăția de aortă reprezintă o malformație congenitală frecventă, cu o incidență de aproximativ 5–7%. Deși tratamentul chirurgical și intervențional oferă rezultate excelente pe termen scurt, hipertensiunea arterială postoperatorie rămâne o problemă majoră, fiind asociată cu creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare și cerebrovasculare pe termen lung [15,38]. Hipertensiunea contribuie la dezvoltarea bolii coronariene, insuficienței cardiace și accidentului vascular cerebral, fiind un factor important de risc pentru moarte prematură.

Corecția precoce, în special în primul an de viață, și utilizarea anastomozei termino-terminale extinse pot reduce riscul de hipertensiune tardivă [137–140]. Totuși, mecanismele implicate sunt complexe și includ disfuncția vasculară și statusul inflamator sistemic, coarctăția de aortă fiind considerată o boală sistemică [36,141]. Sistemul renină–angiotensină joacă un rol esențial, fiind descrise niveluri crescute pre- și postoperator, asociate cu apariția hipertensiunii prin mecanisme de retenție volemică [142,143]. De asemenea, citokinele proinflamatorii contribuie la alterarea reactivității vasculare și la procesul de aterogeneză [144,145].

Scopul studiului a fost evaluarea asocierii dintre biomarkerii serici implicați în inflamație și disfuncția vasculară și apariția hipertensiunii arteriale postoperatorii la pacienții cu coarctăție de aortă corectată chirurgical înainte de vârsta de un an.

8.2. Material și metodă

Între ianuarie 2018 și ianuarie 2022, 72 de nou-născuți și sugari cu coarctăție severă de aortă au fost tratați în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Maria Skłodowska Curie”. Diagnosticul a fost stabilit clinic și confirmat prin ecocardiografie transtoracică. Datele demografice și clinice au fost colectate retrospectiv, iar indicațiile chirurgicale au urmat ghidurile societăților de chirurgie cardiotoracică [146].

Au fost incluși pacienți sub un an cu coarctăție severă confirmată ecocardiografic. Au fost excluși pacienții >1 an, cei cu forme nesemnificative, defecte cardiace asociate majore, contraindicații chirurgicale sau cauze non-cardiace de hipertensiune.

Evaluarea ecocardiografică a inclus analiza anatomică și hemodinamică prin Doppler. Coarctăția semnificativă a fost definită prin gradient >20 mmHg asociat cu flux diastolic persistent și îngustare >50% sau scor $z < -3$. Arcul hipoplazic a fost definit prin scor $z < -2$.

Tomografia computerizată a fost utilizată pentru evaluarea completă a anatomiei aortice și a structurilor adiacente.

Au fost determinate preoperator concentrațiile plasmatice ale reninei, aldosteronului, interleukinei-6 și factorului de necroză tumorală, conform intervalelor de referință ale laboratorului.

Intervenția chirurgicală standard a constat în toracotomie posterolaterală stângă și anastomoză termino-terminală extinsă, cu excizia completă a țesutului ductal. Corecția a fost considerată adecvată pentru un gradient <20 mmHg. În cazuri selectate cu gradient rezidual, s-a efectuat plastie cu lambou inversat de subclavie (Figurile 8.1, 8.2 A–B).

Pacienții au fost urmăriți timp de 24 de luni, cu evaluări clinice, ecocardiografice și monitorizarea tensiunii arteriale la 3, 6, 12 și 24 luni. Hipertensiunea arterială a fost definită conform ghidurilor American Academy of Pediatrics ($\geq$ percentila 95 pentru vârstă, sex și talie).

Analiza statistică a fost realizată utilizând regresie logistică multivariabilă pentru identificarea factorilor predictivi ai hipertensiunii postoperatorii. Variabilele incluse au fost parametri clinici, ecocardiografici și biomarkeri serici, iar rezultatele au fost exprimate ca odds ratio cu intervale de încredere și valori p.

8.3. Rezultate

După aplicarea criteriilor de excludere, au fost incluși 41 de pacienți (Figura 8.3), iar 31 au fost excluși (vârstă >1 an, forme nesemnificative, defecte cardiace asociate, boală renală sau șoc septic). La prezentare, pacienții au prezentat semne tipice de coarctăție severă: tahipnee, dificultăți de alimentație, diferențe tensionale >20 mmHg între membre, hipoperfuzie periferică și, în unele cazuri, insuficiență renală sau cardiacă.

Vârsta medie la intervenție a fost de $35,3 \pm 46,3$ zile, majoritatea fiind sub o lună (65,9%), iar 9,8% prematuri (Tabelul 8.1). Disfuncția severă de ventricul stâng a fost prezentă la 12,1%, iar bicuspidia aortică la 78%. La un an postoperator, incidența hipertensiunii arteriale a fost de 58,5%, fiind asociată cu disfuncția ventriculară stângă și anatomia de arc gotic sau crenel.

Forma arcului aortic a fost predominant roman (46,3%), urmată de gotic (17,1%) și crenel (9,8%). Diametrele medii au fost: $5,84 \pm 1,17$ mm (arc proximal), $4,92 \pm 1,13$ mm (arc distal) și $2,72 \pm 0,92$ mm (istm). Gradientul Doppler maxim a fost de $52,7 \pm 19,37$ mmHg, iar viteza de $3,15 \pm 1,2$ m/s.

Nu au existat decese perioperatorii. Timpul mediu de clampare a fost de $25,97 \pm 9,97$ minute, iar durata intervenției de $110 \pm 28,56$ minute. Complicațiile au fost minime (chilotorax și infecție de plagă, câte un caz). Postoperator, gradientul la nivelul istmului a scăzut la 16,68

$\pm 7,27$ mmHg, iar viteza la $1,59 \pm 0,5$ m/s. La 2 ani, toți pacienții erau în viață, fără reoccludere.

Biomarkerii au evidențiat valori crescute preoperator: renina ($57,1 \pm 42,27$ μ UI/ml; 67,5% peste normal – Figurile 8.5, 8.6), aldosteronul ($94,89 \pm 103,21$ ng/dl; 62,5% peste normal – Figurile 7.7, 7.8), IL-6 ($4,25 \pm 2,27$ pg/ml; 15% crescut – Figurile 8.9, 8.10) și TNF ($6,76 \pm 7,68$ pg/ml; 27,5% crescut – Figurile 8.11, 8.12).

Pacienții cu hipertensiune (Tabelul 8.2) au prezentat mai frecvent disfuncție ventriculară stângă, necesar de suport inotrop și valori mai mari ale gradientului și vitezei la nivelul istmului.

Analiza comparativă nu a evidențiat diferențe semnificative între biomarkeri, cu excepția reninei, care a fost semnificativ mai mare la pacienții hipertensivi (Figura 8.4, Tabelul 8.3).

Analiza univariată (Tabelul 8.4) a identificat ca predictorii disfuncția severă de ventricul stâng, arcul gotic și renina. În analiza multivariată, renina peste limita normală a rămas factor independent asociat cu hipertensiunea postoperatorie (OR=2,49; p=0,001), alături de disfuncția ventriculară stângă și anatomia de arc gotic (Tabelul 8.5).

8.4. Discuții

Acest studiu a evidențiat o incidență a hipertensiunii arteriale de 58,5% după corecția cu succes a coarctăției severe de aortă și a arătat că valorile crescute ale reninei plasmatice s-au asociat independent cu apariția hipertensiunii arteriale la o urmărire de doi ani. Deși tratamentul chirurgical și intervențional oferă rezultate foarte bune pe termen scurt, riscul cardiovascular și cerebrovascular pe termen lung rămâne crescut [15,38]. Hipertensiunea arterială persistă frecvent chiar și după îndepărtarea obstrucției aortice [147,148], fiind asociată cu boală coronariană, hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă, evenimente cerebrovasculare și moarte prematură [15,38,80,87]. Deși corecția precoce, ideal în primul an de viață, este considerată protectoare [136–140], în lotul nostru hipertensiunea a rămas frecventă, posibil din cauza severității formelor neonatale, a perioadei scurte de urmărire și a limitărilor metodologice în evaluarea tensiunii arteriale.

Tot mai multe date susțin că această afecțiune nu reprezintă doar o stenoză locală, ci o boală vasculară sistemică, caracterizată prin rigiditate aortică crescută și alterarea funcției vasculare. Kuhn a arătat că, după corecția neonatală, elasticitatea aortei ascendente rămâne redusă, fără ameliorare semnificativă în timp, sugerând că anomaliile peretelui vascular persistă după chirurgie [46]. În mod similar, mai multe studii au demonstrat creșterea rigidității vasculare și alterarea vasodilatației mediate de flux, chiar la pacienți normotensivi, după

tratament eficient [75,155–163]. Geometria arcului aortic pare de asemenea relevantă, arcul gotic fiind asociat cu rigiditate mai mare și risc crescut de hipertensiune [75,161].

Kenny et al. au arătat că, la adolescenți operați în primul an de viață, fără restenoză semnificativă, 31% erau hipertensivi la monitorizarea ambulatorie, iar viteza unde de puls era mai mare la cei hipertensivi, sugerând că rigiditatea aortică contribuie direct la hipertensiunea tardivă [164]. Chiar și pacienții normotensivi prezentau semne de disfuncție vasculară și adaptări baroreflexe persistente.

Un alt mecanism important este activarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron. Mai multe studii au arătat că activitatea reninei plasmatice este crescută înainte și după corecția coarctației [142,143,165–167]. Hipoperfuzia renală determinată de obstrucția aortică stimulează secreția de renină, favorizând retenția hidrosalină și hipertensiunea arterială. Rezultatele noastre susțin această ipoteză, renina plasmatică fiind factor independent asociat cu hipertensiunea postoperatorie.

În ceea ce privește inflamația, în studiul nostru IL-6 și TNF- α nu s-au asociat semnificativ cu hipertensiunea arterială, deși literatura sugerează că statusul inflamator poate contribui la afectarea vasculară și la accelerarea aterogenezei [144,145]. De asemenea, modificările structurale ale aortei prestenoțice pot reduce sensibilitatea baroreceptorilor și pot favoriza persistența hipertensiunii chiar după corecția leziunii [170].

Principalele limitări ale studiului sunt caracterul retrospectiv, numărul redus de pacienți, durata scurtă de urmărire și proveniența lotului dintr-un singur centru terțiar. În viitor, sunt necesare studii prospective multicentrice, cu urmărire îndelungată, pentru clarificarea evoluției tensionale și a mecanismelor implicate. De asemenea, ar trebui investigate rolul tratamentului antihipertensiv ținut la pacienții cu valori crescute ale reninei, utilitatea monitorizării ambulatorii și la efort, precum și valoarea unor biomarkeri suplimentari de afectare miocardică [54,171,172].

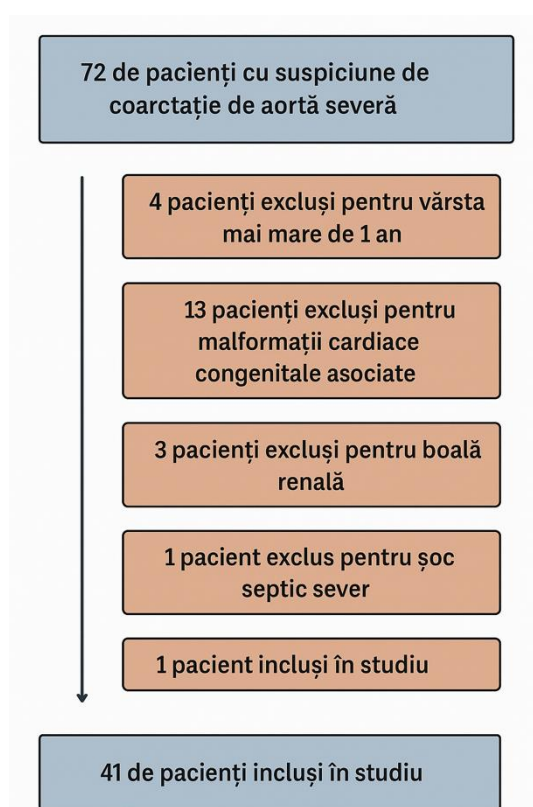
8.5. Concluzii

Au fost analizați 41 de pacienți cu coarctație de aortă izolată, tratați chirurgical prin anastomoză termino-terminală înaintea vârstei de un an, evidențiindu-se o incidență a hipertensiunii arteriale de 58,5% la doi ani postoperator. Nivelurile crescute ale reninei plasmatice preoperator s-au asociat independent cu apariția hipertensiunii, sugerând un rol important al sistemului renină–angiotensină în patogeniza acesteia la această categorie de pacienți.

Rezultatele subliniază două aspecte esențiale: necesitatea standardizării metodelor de măsurare a tensiunii arteriale la sugari și copii mici și importanța monitorizării atente a pacienților cu niveluri crescute de renină, cu inițiere precoce a terapiei antihipertensive țintite.

Sunt necesare studii suplimentare, cu urmărire pe termen lung, pentru clarificarea mecanismelor implicate și optimizarea strategiilor terapeutice.

Figura 8.3. Numărul total de pacienți incluși în studiu după aplicarea criteriilor de excludere.



Tabelul 8.1. Caracteristicile preoperatorii, intraoperatorii și postoperatorii ale pacienților.

Parametru (Unități)	n = 41(100%)
Preoperator	
Vârsta (mean, SD zile)	35.3 ± 46.34
Chirurgie sub vârsta de 1 an (n, %)	27 (65.9)
Sex masculin (n, %)	36 (87,8)
Prematur (n, %)	4 (9.8)
Disfuncție severă de ventricul stâng (n, %)	6 (14.63)

Disfuncție moderată de ventricul stâng (n, %)	8 (20)
Valvă aortică bicuspidă (n, %)	32 (78)
Arc aortic de tip crenel (n, %)	4 (9.8)
Arc aortic de tip gotic (n, %)	7 (17.1)
Arc aortic de tip roman (n, %)	19 (46.3)
Diametru aortă ascendentă (n, SD mm)	8.05 ± 1.82
Diametru arc aortic distal (mean, SD, mm)	4.92 ± 1.13
Diametru arc aortic proximal (mean, SD mm)	5.84 ± 1.17
Diametru aortic la nivelul istmului (mean, SD mm)	2.72 ± 0.92
Gradient maxim la nivelul istmului aortic (mean, SD mmHg)	52.7 ± 19.37
Viteza maximă la nivelul istmului aortic (mean, SD m/s)	3.15 ± 1.2
Viteza maximă la nivelul aortei abdominale (mean, SD m/s)	0.49 ± 0.23
Gradient presional sistolic membre superioare/membre inferioare (mean, SD mmHg)	33.67±16.85
Suport inotrop preoperator (n, %)	6 (14.63)
Biomarkeri	
Concentrația reninei (mean, SD μUI/ml)	57.1±42.27
Concentrația reninei > 46.1 μUI/ml (n, %)	27 (67.5)
Concentrația aldosteronului (mean, SD ng/dl)	94.89 ± 103.21
Concentrația aldosteronului > 35.3 ng/dL (n, %)	25 (62.5)
IL6 (mean, SD pg/ml)	4.25 ± 2.27
Concentrație IL6 > 7 pg/ml (n, %)	6 (15)
TNF (mean, SD pg/ml)	6.76 ± 7.68
Concentrație TNF > 8.1 pg/ml (n, %)	11 (27.5)
Lactat seric membre superioare (mean, SD mmol/L)	2.8 ± 1.53
Lactat seric membre inferioare (mean, SD mmol/L)	3.12 ± 1.88
Intraoperator	
Durată chirurgie (mean, SD min)	110 ± 28.56
Flap de subclavie inversat (n, %)	2 (4.87)
Durată clampare aortă (mean, SD min)	25.97 ± 9.97
Postoperator	

Viteza maximă la nivelul istmusului aortic (mean, SD m/s)	1.59 ± 0.5
Gradient maxim la nivelul istmusului (mean, SD mmHg)	16.68 ± 7.27
Viteza maximă la nivelul aortei abdominale (mean, SD m/s)	0.83 ± 0.23
Gradient presional sistolic membre inferioare/superioare (mean, SD, mmHg)	7.31± 4.26
Hipertensiune(n, %)	24 (58.5)

Tabel 8.2. Caracteristicile preoperatorii, intraoperatorii și postoperatorii ale pacienților cu hipertensiune postoperatorie

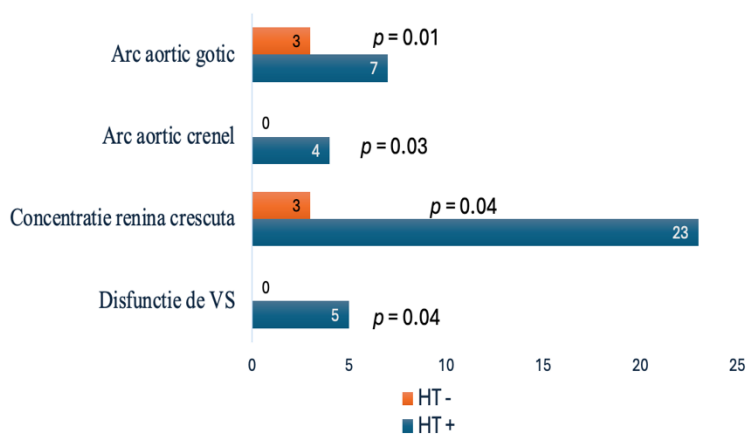
Parametru (Unități)	n = 24 (100%)
Preoperator	
Vârsta (mean, SD zile)	37.6 ± 54.8
Prematur (n, %)	17 (70.8)
Disfuncție severă de ventricul stâng (n, %)	5 (20.8)
Disfuncție moderată de ventricul stâng (n, %)	4 (17.4)
Valvă aortică bicuspidă (n, %)	20 (83.3)
Arc aortic de tip crenel (n, %)	4 (16.7)
Arc aortic de tip gotic (n, %)	4 (16.7)
Arc aortic de tip roman (n, %)	10 (41.7)
Diametru aortă ascendentă (n, SD mm)	7.6 ± 1.25
Diametru arc aortic distal (mean, SD, mm)	5.04 ± 1.13
Diametru arc aortic proximal (mean, SD mm)	5.9 ± 1.14
Diametru aortic la nivelul istmului (mean, SD mm)	2.7 ± 0.9
Gradient maxim la nivelul istmului aortic (mean, SD mmHg)	57.04 ± 18.65
Viteză maximă la nivelul istmului aortic (mean, SD m/s)	3.49 ± 1.36
Gradient presional sistolic membre superioare/membre inferioare (mean, SD mmHg)	32.8±17.4
Suport inotrop preoperator (n, %)	6 (25)
Biomarkeri	
Concentrația reninei (mean, SD μUI/ml)	72.15 ± 23.61
Concentrația reninei > 46.1 μUI/ml (n, %)	23 (95.83)
Concentrația aldosteronului (mean, SD ng/dl)	94.89 ± 103.21
IL6 (mean, SD pg/ml)	5.27 ± 1.25

TNF (mean, SD pg/ml)	16.76 ± 10.8
Intraoperator	
Durață chirurgie (mean, SD min)	101 ± 17.46
Durață clampare aortă (mean, SD min)	19.77 ± 10.3
Postoperator	
Viteză maximă la nivelul istmului aortic (mean, SD m/s)	1.5 ± 0.4
Gradient maxim la nivelul istmului (mean, SD mmHg)	18.29 ± 7.6
Viteză maximă la nivelul aortei abdominale (mean, SD m/s)	0.87 ± 0.22
Gradient presional sistolic membre inferioare/superioare (mean, SD, mmHg)	7.6 ± 4.72

Tabelul 8.3. Comparație între pacienții cu și fără HTA; medie ± deviație standard; n (%).

Variabila	HTA(+) N = 24	HTA (-) N = 17	<i>p</i>
Disfuncție severă de ventricul stâng (n, %)	5 (20.8)	0 (0)	0.04
Concentrația plasmatică a reninei (mean, SD)	72.15 ± 23.61	35.18 ± 18.2	0.02
Concentrația reninei > 46.1 μUI/ml (n, %)	23 (95.83)	3 (17.64)	0.04
Arc aortic crenel (n, %)	4 (16.7)	0 (0)	0.03
Arc aortic gotic (n, %)	7 (29.7)	3 (17.6)	0.01

Figura 8.4. Diferențele semnificative statistice dintre pacienții cu și fără HTA postoperatorie.



Tabelul 8.4. Factori asociați cu HT la analiza univariată.

Parametru	OR	95%CI	p
Vârsta	0.99	0.986 – 1.012	0.85
Prematur	1.7	0.46 – 6.28	0.42
Disfuncție severă de ventricul stâng	3.56	1.38 – 5.27	0.02
Disfuncție severă de ventricul stâng	4.27	1.17 - 5.28	0.01
Bicuspidie aortică	2.08	0.46 – 9.30	0.33
Arc gotic	5.39	2.28 - 7.53	0.03
Arc crenel	1.3	0.19 – 4.29	0.31
Arc roman	0.56	0.15 – 1.98	0.36
Diametru arc aortic distal	1.28	0.73 – 2.25	0.39
Diametru aortă la istm	0.9	0.45 – 1.79	0.768
Gradient preoperator la nivelul istmului aortic	1.03	0.99-1.07	0.17
Viteză maximă preoperator la nivelul istmului aortic	2.13	1.02 – 4.45	0.23
Viteză la nivelul aortei abdominale	0.74	0.05 – 10.23	0.82
Gradient preoperator membru superior/membru inferior	0.98	0.95 – 1.03	0.72
Suport inotrop preoperator	1.55	0.33 – 7.34	0.57
Concentrație plasmatică Renină	2.31	2.01-3.74	0.05
Concentrație plasmatică renina > 46.1 μ UI/ml	3.35	2.09-5.39	0.04
Concentrație plasmatică Aldosteron	1.003	0.99 – 1.01	0.45
Concentrația aldosteronului > 35.3 ng/dL	0.13	0.02 – 3.49	0.51
Concentrație plasmatică TNF	0.016	0.95 – 1.02	0.47
Concentrație TNF > 8.1 pg/ml	1.98	0.5 – 6.19	0.38
Concentrație plasmatică IL6	0.992	0.97 – 1.006	0.24
Concentrație IL6 > 7 pg/ml	1.3	0.02 – 2.89	0.19
Lactat membre superioare	0.6	0.28 – 1.29	0.19
Lactat membre inferioare	0,62	0.34 – 1.15	0.13

Tabel 8.5. Rezultatele regresiei logistice după ajustare conform modelului pentru concentrația plasmatică a reninei peste 46.1 μ UI/ml pentru asocierea cu HT.

	Analiza multivariata		
	OR	95%CI	p
Concentrație plasmatică renină > 46.1 μ UI/ml	2.49	2.001-5.03	0.001
Disfuncție severă de ventricul stâng	3.63	1.08-8.35	0.02
Arc gotic	2.83	1.05-10.45	0.01

Figura 8.5. Distribuția concentrației plasmatice de Renină în populația studiului

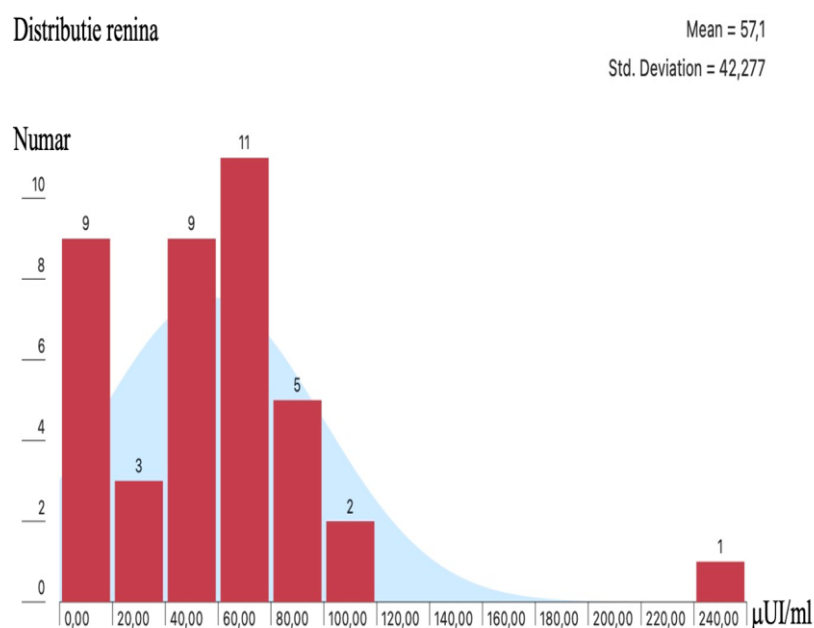


Figura 8.6. Incidența concentrației crescute a Reninei plasmatice în populația studiului (1 – concentrație peste 46.1 μ UI/ml; 0 – concentrație sub 46.1 μ UI/ml)

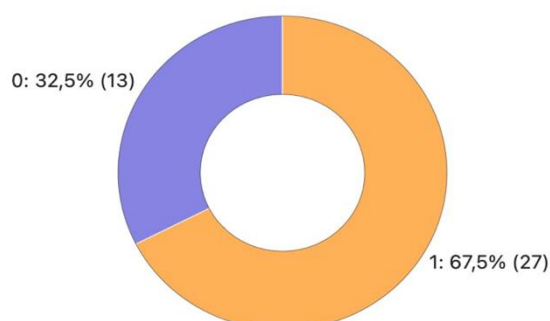


Figura 8.7. Distribuția concentrației plasmatice de Aldosteron în populația studiului

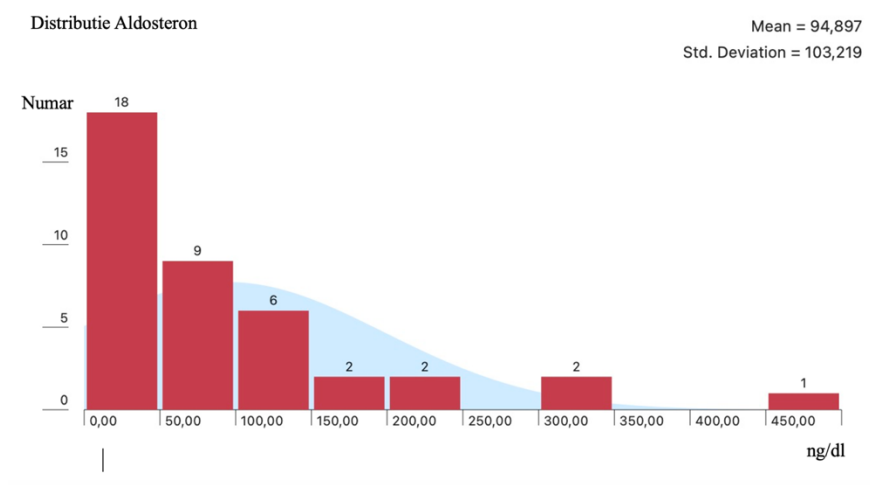


Figura 8.8. Incidența concentrației plasmatice crescute a Aldosteronului în populația studiului (1 – concentrație peste > 35.3 ng/dL; 0 – concentrație sub > 35.3 ng/dL)

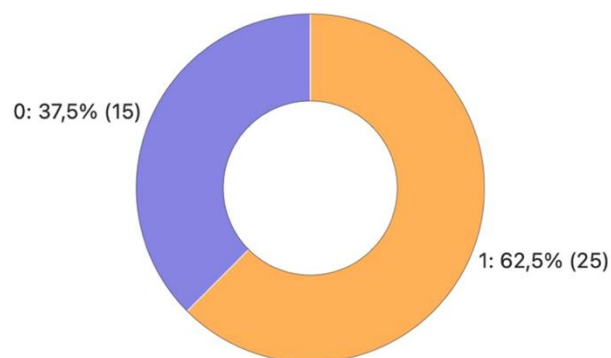


Figura 8.9. Distribuția concentrației plasmatice a TNF în populația studiului

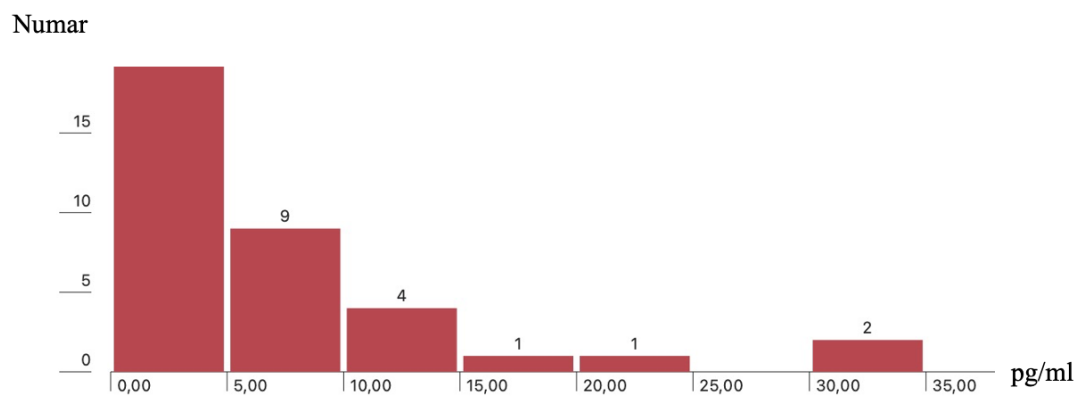


Figura 8.10. Incidența concentrației plasmatice crescute a TNF în populația studiului

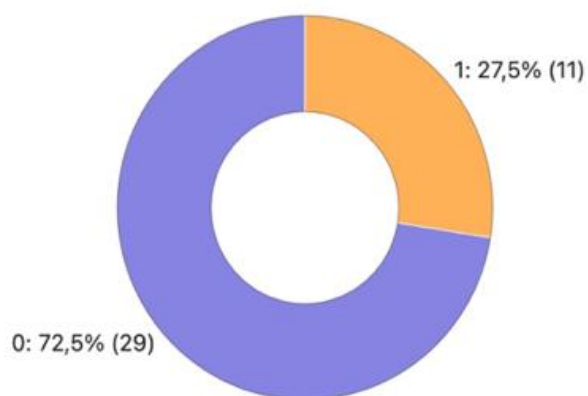


Figura 8.11. Distribuția concentrației plasmatice a IL6 în populația studiului

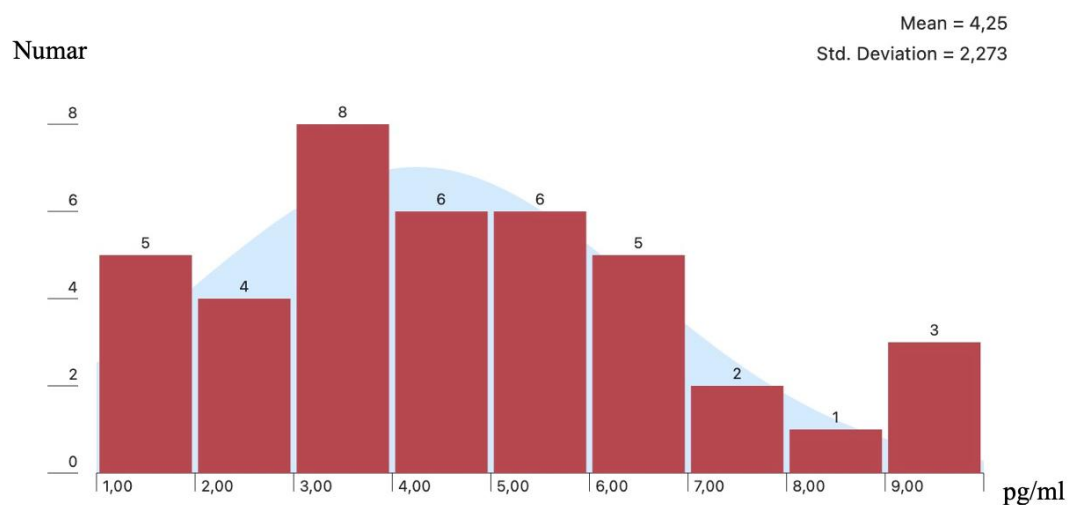
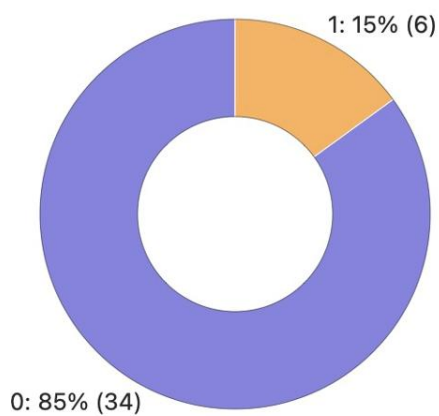


Figura 8.12. Incidența concentrației plasmatice crescute a IL 6 în populația studiului (0 -concentrație sub 7 pg/ml; 1 – concentrație peste 7 pg/ml)



9. Profilul inflamator și riscul de hipertensiune arterială la sugari după corecția coarctației de aortă: rolul raportului IL-6/TNF- α

9.1. Introducere

Coarctația de aortă este o malformație congenitală frecventă, cu o incidență de 5–7% [174]. Deși tratamentul chirurgical și intervențional oferă rezultate excelente pe termen scurt [175], morbiditatea pe termen lung rămâne semnificativă, reflectând caracterul sistemic al bolii, asociat cu disfuncție endotelială, modificări structurale ale peretelui aortic și inflamație [176]. Hipertensiunea arterială postoperatorie apare la 20–40% dintre pacienți și contribuie la creșterea riscului cardiovascular și cerebrovascular [176]. Citokinele proinflamatorii, precum IL-6 și TNF- α , pot influența reactivitatea vasculară, iar raportul IL-6/TNF- α ar putea reprezenta un marker mai fidel al inflamației sistemice [144,168,177–179]. Studiul de față a evaluat asocierea dintre raportul IL-6/TNF- α și apariția hipertensiunii arteriale după corecția coarctației de aortă.

9.2. Metodologie

Pacienții cu coarctație de aortă severă, diagnosticată ecocardiografic, au fost incluși consecutiv în perioada ianuarie–decembrie 2022 la Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Maria Skłodowska Curie”, București. Au fost incluși pacienți cu diagnostic confirmat ecocardiografic, fiind excluși cei cu vârsta peste un an, malformații cardiace congenitale asociate semnificative, contraindicații chirurgicale, comorbidități severe sau alte cauze de hipertensiune arterială. Evaluarea imagistică a inclus ecocardiografie transtoracică (Philips EPIQ CVx), utilizată pentru analiza anatomiei arcului aortic, a diametrelor și a gradientelor Doppler, precum și tomografie computerizată pentru caracterizarea detaliată a anatomiei aortice și a structurilor adiacente. Coarctația a fost considerată semnificativă hemodinamic la un gradient Doppler >20 mmHg, asociat cu runoff diastolic și îngustare >50% sau scor Z < -3 la nivelul istmului.

Preoperator, au fost recoltate probe de sânge à jeun pentru determinarea reninei, aldosteronului, IL-6, TNF- α și factorului von Willebrand, conform valorilor de referință ale laboratorului. Raportul IL-6/TNF- α >2 a fost considerat sugestiv pentru inflamație sistemică [180]. Toți pacienții au fost tratați chirurgical prin anastomoză termino-terminală extinsă prin toracotomie stângă.

Urmărirea postoperatorie s-a realizat pe o perioadă de doi ani, tensiunea arterială fiind evaluată la 3, 6, 12 și 24 de luni utilizând un protocol standardizat, cu trei determinări

consecutive și calcularea valorii medii. Diagnosticul de hipertensiune arterială a fost stabilit conform ghidurilor AAP 2017, ca valori $\geq$ percentila 95 pentru vârstă, sex și talie, înregistrate la cel puțin două vizite.

Analiza statistică a fost realizată utilizând Wizard 2 Statistical Software, variabilele categoriale fiind exprimate ca frecvențe și procente, iar cele continue ca medie $\pm$ deviație standard. Endpointul principal a fost incidența hipertensiunii arteriale postoperatorii. Pentru evaluarea asocierii dintre raportul IL-6/TNF- α și hipertensiune s-a utilizat regresia logistică multivariată, incluzând variabilele cu $p < 0,1$ în analiza univariată și aplicând selecție backward stepwise, rezultatele fiind exprimate ca odds ratio (OR) cu intervale de încredere de 95% și valori p.

9.3. Rezultate

9.3.1. Caracteristicile pacienților

În total, 59 de pacienți au fost evaluați, iar după aplicarea criteriilor de excludere au fost incluși 42 în studiu (Figura 9.1). Au fost excluși 11 pacienți cu coarctare fără semnificație hemodinamică, 3 cu malformații cardiace congenitale asociate, 2 cu șoc septic și 1 cu boală renală. La prezentare, cele mai frecvente manifestări au fost tahipneea (85,36%), diferența de saturație între membre (73,17%), gradientul tensional >20 mmHg (82,92%), oliguria (60,97%) și dificultățile de alimentație (51%).

Caracteristicile pacienților sunt prezentate în Tabelul 9.1. Vârsta medie a fost de $5,5 \pm 3,67$ luni, 87,8% fiind de sex masculin, iar 6 pacienți prematuri. Disfuncția ventriculară stângă severă a fost prezentă la 9,8%, iar 14,6% au necesitat suport inotrop/vasopresor. Nu au fost identificate diferențe semnificative între pacienții cu și fără hipertensiune arterială postoperatorie (Tabelul 9.2).

Diametrul mediu al coarctăției a fost de $0,95 \pm 0,17$ mm (scor Z $-3,85 \pm 1,16$), iar arcul gotic a fost cea mai frecventă variantă anatomică (29,3%). Diametrele medii ale aortei au fost: ascendentă $8,41 \pm 1,76$ mm, arc proximal $6,98 \pm 2$ mm și distal $4,8 \pm 1,34$ mm. Gradientul maxim a fost de $38,31 \pm 23,2$ mmHg, iar viteza maximă $2,97 \pm 0,87$ m/s. Durata intervenției a fost de $96,2 \pm 20,71$ minute, cu un timp de clampare de $28,95 \pm 7,97$ minute. Postoperator, gradientul a scăzut la $12 \pm 6,27$ mmHg. Nu au fost înregistrate decese, iar complicațiile au fost limitate (chilotorax, infecție de plagă, șoc cardiogen).

Incidența hipertensiunii arteriale postoperatorii a fost de 39% (16 pacienți). Aceasta s-a asociat semnificativ cu prematuritatea ($p = 0,03$), timpul de clampare ($p = 0,039$), niveluri crescute de IL-6 ($p < 0,001$) și raport IL-6/TNF- $\alpha > 2$ ($p < 0,001$).

Concentrațiile medii ale IL-6 și TNF- α au fost de $54,52 \pm 64,77$ pg/mL și $30,5 \pm 32,08$ pg/mL, iar raportul IL-6/TNF- $\alpha > 2$ a fost prezent la 39% dintre pacienți. Niveluri crescute de IL-6 și TNF- α au fost identificate la 85,4% și 95,1% dintre cazuri. Renina a fost crescută la 78% dintre pacienți ($56,32 \pm 61,24$ pg/mL). Diferențe semnificative între pacienții hipertensivi și normotensivi au fost observate pentru IL-6, TNF- α , renină și vWF. Figura 9.2 ilustrează distribuția raportului IL-6/TNF- α , semnificativ mai crescut în grupul hipertensiv ($p = 0,03$).

Analiza de regresie logistică a inclus variabilele cu $p < 0,1$, iar modelul final (Tabelul 8.3) a identificat renina crescută (OR = 3,41; $p = 0,05$) și timpul de clampare (OR = 3,76; $p = 0,04$) ca factori independenți. Raportul IL-6/TNF- $\alpha > 2$ a fost puternic asociat cu hipertensiunea (OR = 8,23; $p < 0,001$) și a rămas predictor independent în modelul ajustat (OR = 6,1; $p = 0,02$). Modelul multivariat a explicat 42,3% din variabilitate (Nagelkerke $R^2 = 0,423$) și a avut o acuratețe globală de 81,2%. Utilizarea raportului IL-6/TNF- α a demonstrat o performanță predictivă superioară față de utilizarea separată a citokinelor.

8.4. Discuții

Coarctația de aortă (CoA) este o malformație congenitală frecventă (5–8% din total), caracterizată prin îngustarea aortei toracice, de obicei distal de artera subclavie stângă, cu o incidență de aproximativ 4/10.000 de nou-născuți [180]. Deși tratamentul precoce este esențial pentru prevenirea complicațiilor severe [151], CoA este în prezent considerată o boală vasculară sistemică, nu doar o stenoză mecanică [176]. Hipertensiunea arterială rămâne o complicație frecventă (20–40%), persistând până la vârsta adultă și contribuind la morbiditate cardiovasculară crescută [4,181].

Mecanismele implicate sunt multifactoriale, incluzând disfuncția endotelială, rigiditatea aortică și inflamația cronică [176]. Studii anterioare au demonstrat alterarea vasodilatației dependente de endoteliu și creșterea rigidității arteriale după corecția CoA [154,155,182–184], precum și modificări structurale ale peretelui aortic (scăderea elasticității, depunere de colagen) [157,158,172]. Anatomia arcului aortic, în special forma gotică, este de asemenea asociată cu rigiditate crescută [160].

Inflamația de grad scăzut joacă un rol important în această disfuncție vasculară [37,185]. IL-6 și TNF- α sunt mediatori centrali, implicați în activarea endotelială, stres oxidativ și reglarea tonusului vascular [186–188]. Raportul IL-6/TNF- α reflectă dezechilibrul inflamator, valorile >2 fiind sugestive pentru un status proinflamator [189].

În cohorta noastră, IL-6 și TNF- α au fost crescute la majoritatea pacienților, iar 39% au prezentat un raport IL-6/TNF- α >2. Acest raport s-a asociat independent cu hipertensiunea arterială postoperatorie și a avut o valoare predictivă superioară față de citokinele individuale. În plus, nivelurile crescute de renină au confirmat implicarea activării neurohormonale, sugerând un mecanism multifactorial în dezvoltarea hipertensiunii.

Aceste rezultate susțin utilitatea raportului IL-6/TNF- α ca marker predictiv pentru identificarea pacienților cu risc crescut, permițând monitorizare și intervenție precoce.

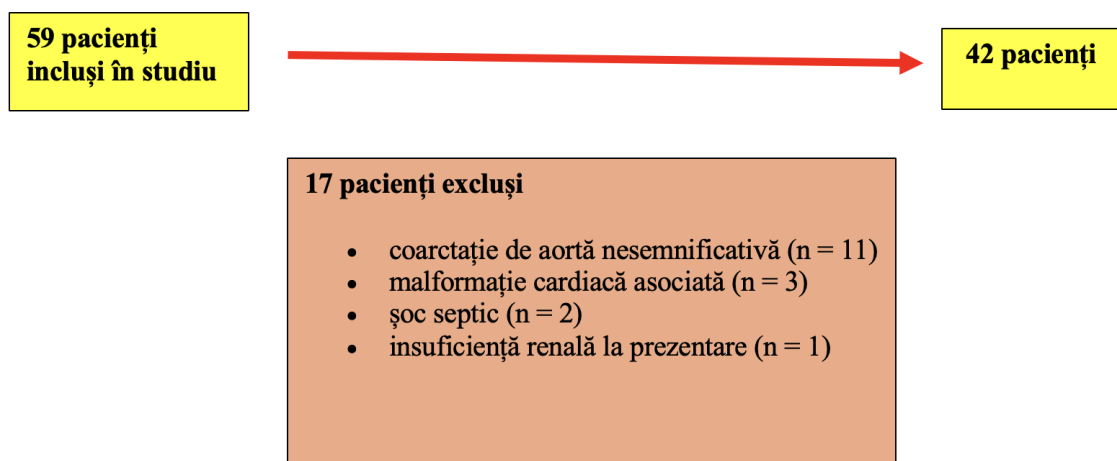
8.4.1. Limitări

Studiul este limitat de dimensiunea redusă a eșantionului, durata scurtă a urmăririi și evaluarea unică a citokinelor. Lipsa monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale și potențialul risc de supraîncădare a modelului statistic impun interpretarea rezultatelor ca exploratorii.

8.5. Concluzii

Studiul evidențiază o incidență crescută a hipertensiunii arteriale după corecția precoce a CoA și demonstrează asocierea independentă a raportului IL-6/TNF- α >2 cu acest fenomen. Rezultatele susțin conceptul de boală vasculară sistemică și subliniază necesitatea monitorizării pe termen lung, utilizării biomarkerilor inflamatori în stratificarea riscului și dezvoltării unor strategii terapeutice personalizate. Sunt necesare studii prospective pentru validare.

Figura 9.1. Pacienții incluși în studiu după aplicarea criteriilor de excludere.



Tabelul 9.1. Caracteristicile pacienților; medie $\pm$ deviație standard; n (%)

Parametru (Unitate)	N = 42 (100%)
Preoperator	
Vârsta (luni)	5,5 $\pm$ 3,67

Greutate (g)	5024,1 ± 2214,73
Înălțime (cm)	63,7 ± 9,72
Sex masculine (n, %)	36 (87,8)
Prematuritate (n, %)	6 (14,6)
Disfuncție VS moderată (n, %)	5 (12,2)
Disfuncție VS severă (n, %)	4 (9,8)
Diametru istm aortic (mm)	0,95 ± 0,17
Scor Z (unități Z)	-3,85 ± 1,16
Valvă aortică bicuspidă (n, %)	6 (14,6)
Arc aortic gotic (n, %)	12 (29,3)
Arc gotic crenelat (n, %)	3 (7,3)
Arc aortic bovin (n, %)	5 (12,2)
Diametru aortă ascendentă (mm)	8,41 ± 1,76
Diametru arc proximal (mm)	6,98 ± 2
Diametru arc distal (mm)	4,8 ± 1,34
Gradient sistolic maxim istm (mmHg)	38,31 ± 23,2
Viteză maximă istm (m/s)	2,97 ± 0,87
Suport inotrop (n, %)	3 (7,3)
Suport inotrop + vasopressor (n, %)	6 (14,6)
Biomarkeri	
Renină (pg/mL)	56,32 ± 61,24
Renină > 28 pg/mL	32 (78)
vWF (UI/mL)	77,9 ± 63,13
vWF > 150 UI/mL	5 (12,2)
IL-6 (pg/mL)	54,52 ± 64,77
IL-6 > 7 pg/mL	35 (85,4)
TNF-α (pg/mL)	30,5 ± 32,08
TNF-α > 8,1 pg/mL	39 (95,1)
Raport IL-6/TNF-α > 2 (n, %)	16 (39)
Intraoperator	
Durata intervenției (min)	96,2 ± 20,71
Timp clampare aortică (min)	28,95 ± 7,97

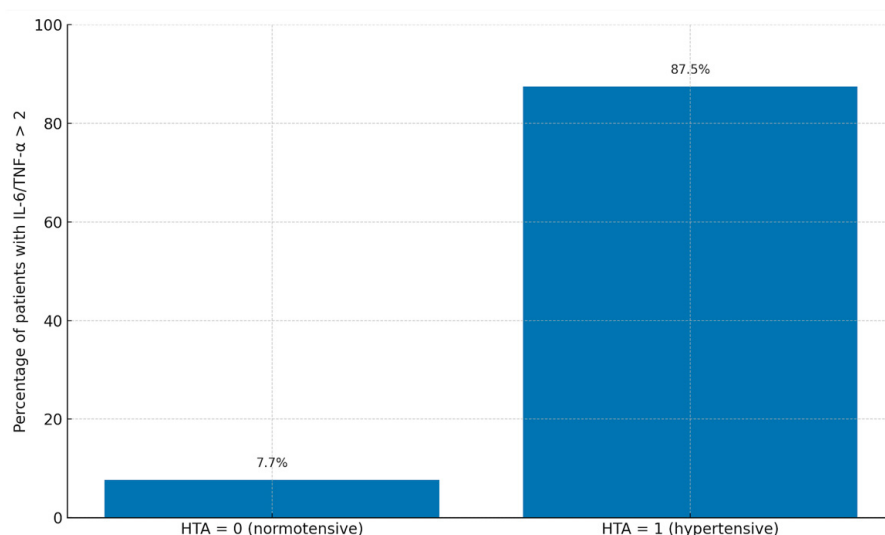
Intervenție < 1 lună (n, %)	4 (9,75)
Circulație extracorporeală (n, %)	1 (2,43)
Postoperator	
Gradient sistolic istm (mmHg)	12 ± 6,27
Viteză maximă (m/s)	1,7 ± 0,4
Suport inotrop și/sau vasopressor (n, %)	4 (9,8)
Complicații totale (n, %)	5 (12,2)
Chilotorax (n, %)	1 (2,43)
Infecție superficială plagă (n, %)	1 (2,43)
Șoc cardiogen (n, %)	3 (7,3)
Hipertensiune arterială (n, %)	16 (39)

Tabelul 9.2. Comparația pacienților cu și fără hipertensiune arterială postoperatorie; medie ± deviație standard; n (%).

Parametru (Unitate)	HTA (-) N=26	HTA (+) N=16	p
Preoperator			
Vârsta (luni)	40,4 ± 41,2	37,7 ± 54,8	0,86
Greutate (g)	5400 ± 700	5100 ± 800	0,22
Înălțime (cm)	61,2 ± 3,5	59,8 ± 4,0	0,25
Sex masculin (n, %)	10 (38,46)	16 (100)	0,37
Prematuritate (n, %)	3 (11,5)	3 (18,75)	0,83
Disfuncție VS moderată (n, %)	4 (24)	4 (17)	0,88
Disfuncție VS severă (n, %)	0 (0)	5 (21)	0,13
Diametru istm aortic (mm)	2,8 ± 0,9	2,7 ± 1,0	0,77
Scor Z (unități Z)	-1,3 ± 0,5	-1,6 ± 0,7	0,19
Valvă aortică bicuspidă (n, %)	6 (35)	10 (42)	0,63
Arc aortic gotic (n, %)	5 (29)	2 (8)	0,18
Arc aortic crenelat (n, %)	3 (18)	5 (21)	0,72
Arc aortic bovin (n, %)	2 (12)	6 (25)	0,31
Diametru aortă ascendentă (mm)	8,7 ± 2,3	7,6 ± 1,3	0,08
Diametru arc proximal (mm)	5,7 ± 1,2	6,0 ± 1,1	0,47
Diametru arc distal (mm)	4,7 ± 1,2	5,0 ± 1,1	0,41

Gradient sistolic maxim istm (mmHg)	46,6 ± 19,3	57,0 ± 18,7	0,09
Suport inotrop + vasopresor (n, %)	2 (12)	6 (25)	0,31
Suport inotrop (n, %)	3 (18)	7 (29)	0,38
Biomarkeri			
Renină (pg/mL)	22 ± 7	35 ± 10	0,01
vWF (UI/mL)	140 ± 30	170 ± 40	0,03
IL-6 (pg/mL)	4,5 ± 1,8	6,9 ± 2,3	0,02
TNF- α (pg/mL)	4,8 ± 1,7	7,2 ± 2,1	0,01
Raport IL-6/TNF- α > 2 (n, %)	2 (7,7)	14 (87,5)	0,03
Intraoperator			
Durata intervenției (minute)	130 ± 20	140 ± 25	0,17
Timp clampare aortică (minute)	25 ± 6	27 ± 5	0,36
Intervenție < 1 lună (n, %)	6 (35)	7 (29)	0,68
Circulație extracorporeală (n, %)	0 (0)	1 (6,25)	0,82
Postoperator			
Gradient sistolic postoperator (mmHg)	12 ± 6,27	13 ± 3,28	0,39
Viteză maximă postoperator (m/s)	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,2	0,46
Suport inotrop și/sau vasopresor (n, %)	2 (12)	5 (21)	0,41
Chilotorax (n, %)	0 (0)	2 (8)	0,18
Infecție superficială de plagă (n, %)	1 (6)	3 (12)	0,52
Șoc cardiogen (n, %)	0 (0)	2 (8)	0,18

Figura 9.2. Diagramă tip bară care ilustrează proporția pacienților cu raport IL-6/TNF- α > 2, stratificată în funcție de statusul hipertensiunii arteriale postoperatorii (HTA 0 = normotensivi, HTA 1 = hipertensivi). Procentele sunt afișate deasupra fiecărei bare.



Tabelul 9.3. Rezultatele regresiei logistice (Odds ratio-urile pentru vârstă sunt exprimate pentru fiecare creștere de 1 an; odds ratio-urile pentru concentrația plasmatică de renină sunt exprimate pentru fiecare creștere de 1 pg/mL).

Variabilă		OR (univariat)	IC 95%	p	OR (multivariat)	IC 95%	p
Raport IL-6/TNF- α >2		7,4	2,4–22,9	<0,001	5,2	1,6–17,1	0,02
Concentrația plasmatică de renină		3,30	1,1–10,5	0,05	2,4	1,1–5,9	0,03
Arc aortic gotic		4,80	1,2–20,9	0,03	—	—	—
Timp clampare aortică		3,60	2,1–13,2	0,045	3,0	1,2–9,2	0,046
Vârsta		1,04	1,5–26,4	0,040	—	—	—

Concluzii și contribuții personale

Prezenta teză de doctorat abordează o problemă complexă și de actualitate în chirurgia cardiovasculară pediatrică, și anume identificarea factorilor de prognostic implicați în evoluția postoperatorie a pacienților nou-născuți și sugari cu coarctăție de aortă, cu accent particular pe mecanismele implicate în apariția hipertensiunii arteriale după corecția chirurgicală.

Rezultatele obținute susțin conceptul modern conform căruia coarctăția de aortă nu reprezintă o simplă leziune obstructivă localizată, ci o afecțiune vasculară sistemică, caracterizată prin interacțiuni complexe între factori anatomici, hemodinamici, neurohormonali și inflamatori.

Analiza integrată a celor patru studii evidențiază faptul că, în ciuda progreselor semnificative în tehnicile chirurgicale și în managementul perioperator, hipertensiunea arterială postoperatorie rămâne o complicație frecventă, cu impact major asupra prognosticului pe termen lung.

Un prim element esențial evidențiat în cadrul lucrării este rolul determinant al anatomiei arcului aortic în evoluția postoperatorie. Studiul de tip review a demonstrat că nu doar dimensiunea arcului, ci și geometria acestuia influențează hemodinamica pe termen lung, riscul de recoarctăție și apariția hipertensiunii arteriale. Aceste observații susțin necesitatea unei reconstrucții complete și armonioase a arcului aortic, adaptată fiecărui pacient, și nu limitată exclusiv la corecția zonei de stenoză.

Al doilea studiu aduce o contribuție importantă prin prezentarea unei etiologii extrem de rare de coarctăție de aortă, determinată de o tumoră desmoidă neonatală. Acest caz evidențiază necesitatea unei evaluări imagistice aprofundate și a unei gândiri clinice flexibile în fața unor prezentări atipice, subliniind rolul chirurgiei personalizate în managementul acestor situații.

Rezultatele studiilor clinice originale (studiile 3 și 4) demonstrează caracterul multifactorial al hipertensiunii arteriale postoperatorii. S-a evidențiat rolul central al sistemului renină–angiotensină–aldosteron, nivelurile crescute ale reninei plasmatice fiind asociate independent cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale. În paralel, analiza profilului inflamator a arătat că raportul IL-6/TNF- α reprezintă un marker predictiv superior pentru identificarea pacienților cu risc crescut.

Integrarea acestor rezultate susține ipoteza existenței unei interacțiuni între activarea neurohormonală și inflamația sistemică, care contribuie la disfuncția vasculară persistentă chiar și după corecția anatomică a leziunii.

Un aspect important evidențiat de această teză este faptul că intervenția chirurgicală precoce, deși esențială pentru supraviețuire și reducerea complicațiilor imediate, nu elimină complet riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale pe termen mediu și lung. Acest fapt subliniază necesitatea monitorizării îndelungate a acestor pacienți și a identificării precoce a factorilor de risc.

Contribuții personale

Contribuțiile personale ale acestei teze sunt multiple și se înscriu atât în sfera cercetării fundamentale, cât și în cea aplicativă, cu impact direct asupra practicii clinice:

- realizarea unei analize critice și actualizate a literaturii privind managementul coarctației de aortă asociate cu hipoplazie de arc și anatomii particulare, evidențiind importanța reconstrucției complete a arcului aortic pentru prevenirea complicațiilor tardive;
- sistematizarea criteriilor de definire a arcului hipoplazic și a implicațiilor acestora în alegerea strategiei chirurgicale;
- integrarea conceptului de „geometrie a arcului aortic” ca determinant prognostic major în evoluția postoperatorie;
- prezentarea și analiza unui caz clinic rar de coarctăție de aortă determinată de tumoră desmoidă neonatală, contribuind la literatura limitată privind etiologiile neobișnuite ale acestei patologii;
- evidențierea rolului imagisticii avansate (în special CT) în diagnosticul diferențial al formelor atipice de coarctăție;
- demonstrarea unei incidențe semnificative a hipertensiunii arteriale postoperatorii chiar la pacienții operați precoce, contrazicând parțial ipoteza clasică a protecției complete prin corecție neonatală;
- identificarea unei asocieri independente între nivelurile crescute ale reninei plasmatică și hipertensiunea arterială postoperatorie, sugerând un rol central al sistemului renină–angiotensină–aldosteron;
- evidențierea implicării inflamației sistemice în patogeneza hipertensiunii arteriale, prin utilizarea raportului IL-6/TNF- α ca marker predictiv;

- demonstrarea faptului că raportul IL-6/TNF- α are o valoare predictivă superioară comparativ cu utilizarea individuală a citokinelor;
- identificarea unor factori clinici și intraoperatori relevanți (prematuritatea, timpul de clampare aortică), susținând caracterul multifactorial al hipertensiunii postoperatorii;
- propunerea utilizării combinate a biomarkerilor (renină + raport IL-6/TNF- α) pentru stratificarea riscului;
- dezvoltarea și aplicarea unui protocol standardizat de monitorizare a tensiunii arteriale la sugar, adaptat limitărilor clinice specifice acestei grupe de vârstă;
- corelarea parametrilor imagistici cu evoluția clinică și integrarea acestora în evaluarea prognostică;
- elaborarea unui model predictiv integrativ, care combină factori anatomici, biologici și intraoperatori;
- confirmarea caracterului sistemic al bolii prin corelarea disfuncției vasculare, activării neurohormonale și inflamației;
- propunerea unor direcții terapeutice țintite, în special utilizarea precoce a inhibitorilor sistemului renină–angiotensină la pacienții cu risc crescut;
- promovarea unei abordări multidisciplinare în managementul coarctației de aortă, integrând chirurgia cardiovasculară, cardiologia pediatrică, imagistica și biologia moleculară.

Rezultatele obținute deschid perspective importante pentru cercetări viitoare. Sunt necesare studii prospective multicentrice, cu cohorte mai mari și perioade de urmărire extinse, pentru validarea rolului biomarkerilor identificați și pentru dezvoltarea unor modele predictive robuste.

De asemenea, investigarea mecanismelor moleculare implicate în disfuncția vasculară și în inflamația sistemică ar putea conduce la dezvoltarea unor terapii țintite, capabile să reducă riscul de hipertensiune arterială și complicații cardiovasculare pe termen lung.

În concluzie, această teză contribuie la o mai bună înțelegere a fiziopatologiei coarctației de aortă și oferă premisele unei abordări moderne, personalizate, orientate nu doar către corecția anatomică, ci și către optimizarea prognosticului pe termen lung al acestor pacienți.

Bibliografie

1. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Aug 19;20(1):170. doi: 10.1186/s12933-021-01356-w. PMID: 34412646; PMCID: PMC8375121.
2. Polson JW, McCallion N, Waki H, Thorne G, Tooley MA, Paton JF, Wolf AR. Evidence for cardiovascular autonomic dysfunction in neonates with coarctation of the aorta. *Circulation*. 2006 Jun 20;113(24):2844-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602748. Epub 2006 Jun 12. PMID: 16769911
3. Mery CM, Guzmán-Pruneda FA, Trost JG Jr, McLaughlin E, Smith BM, Parekh DR, Adachi I, Heinle JS, McKenzie ED, Fraser CD Jr. Contemporary Results of Aortic Coarctation Repair Through Left Thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2015 Sep;100(3):1039-46. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.129. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26209490.
4. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol*. 2002 Mar 1;89(5):541-7. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02293-7. PMID: 11867038.
5. Kron IL, Flanagan TL, Rheuban KS, Carpenter MA, Gutgesell HP Jr, Blackbourne LH, Nolan SP. Incidence and risk of reintervention after coarctation repair. *Ann Thorac Surg*. 1990 Jun;49(6):920-5; discussion 925-6. doi: 10.1016/0003-4975(90)90867-6. PMID: 2142408.
6. Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):841-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405. Epub 2011 Feb 14. PMID: 21321151.
7. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2241-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025. PMID: 22078432.
8. Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery, Second Edition. McGraw-Hill Education; 2014. Accessed March 15
9. Teo LL, Cannell T, Babu-Narayan SV, Hughes M, Mohiaddin RH. Prevalence of associated cardiovascular abnormalities in 500 patients with aortic coarctation referred for cardiovascular magnetic resonance imaging to a tertiary center. *Pediatr Cardiol*. 2011 Dec;32(8):1120-7. doi: 10.1007/s00246-011-9981-0. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21512788.
10. Ko JM. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. *Korean Circ J*. 2015 Sep;45(5):357-61. doi: 10.4070/kcj.2015.45.5.357. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26413101; PMCID: PMC4580692.
11. Hutchins GM. Coarctation of the aorta explained as a branch-point of the ductus arteriosus. *Am J Pathol*. 1971 May;63(2):203-14. PMID: 5090637; PMCID: PMC2047500.

12. Rudolph AM. Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations. 3rd ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009.
13. Anderson RH, Bamforth SD, Chaudhry B, Henderson DJ. Morphogenesis of the mammalian aortic arch arteries. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(4):112.
14. Kau T, Sinzig M, Gasser J, et al. Aortic development and anomalies. *Semin Intervent Radiol.* 2007;24(2):141–152.
15. Cordeiro F, Silva Carvalho S, Ferreira A, Moreira JI. Aortic pseudocoarctation: a very rare finding. *BMJ Case Rep.* 2018 Mar 15;2018:bcr2017222924. doi: 10.1136/bcr-2017-222924. PMCID: PMC5878379.
16. Law MA, Collier SA, Sharma S, Tivakaran VS. Coarctation of the Aorta. 2024 Dec 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 28613663.
17. Gaydos SS, Varga-Szemes A, Judd RN, Suranyi P, Gregg D. Imaging in Adult Congenital Heart Disease. *J Thorac Imaging.* 2017 Jul;32(4):205-216. doi: 10.1097/RTI.0000000000000282. PMID: 28632651.
18. Kenny D, Hijazi ZM. Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiol J.* 2011;18(5):487-95. doi: 10.5603/cj.2011.0003. PMID: 21947983.
19. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, Hijazi ZM, Ing FF, de Moor M, Morrow WR, Mullins CE, Taubert KA, Zahn EM; American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Jun 7;123(22):2607-52. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821b1f10. Epub 2011 May 2. PMID: 21536996.
20. Thompson JE. Early history of aortic surgery. *J Vasc Surg.* 1998 Oct;28(4):746-52. doi: 10.1016/s0741-5214(98)70107-7. PMID: 9786277.
21. Gross RE. Treatment of certain aortic coarctations by resection and graft replacement. *Ann Surg.* 1951 Nov;134(5):753-68. doi: 10.1097/00000658-195111000-00001. PMID: 14878277.
22. Kaushal S, Backer CL, Patel JN, Patel SK, Walker BL, Weigel TJ, Randolph G, Wax D, Mavroudis C. Coarctation of the aorta: midterm outcomes of resection with extended end-to-end anastomosis. *Ann Thorac Surg.* 2009 Dec;88(6):1932-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.035. PMID: 19932265.
23. Meier MA, Lucchese FA, Jazbik W, Nesralla IA, Mendonça JT. A new technique for repair of aortic coarctation. Subclavian flap aortoplasty with preservation of arterial blood flow to the left arm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986 Dec;92(6):1005-12. PMID: 3784584.
24. Kanter KR, Vincent RN, Fyfe DA. Reverse subclavian flap repair of hypoplastic transverse aorta in infancy. *Ann Thorac Surg.* 2001 May;71(5):1530-6. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02444-4. PMID: 11383795.
25. Sinelnikov YS, Gorbatyh AV, Ivantsov SM, Strelnikova MS, Kornilov IA, Gorbatyh YN. Reverse subclavian flap repair and maintenance of antegrade blood flow within the left subclavian artery in neonates with aortic coarctation and distal arch hypoplasia. *Heart Surg Forum.* 2013 Feb 1;16(1):E52-6. doi: 10.1532/HSF98.20121044. PMID: 23439360.

26. Giamberti A, Pomé G, Butera G, Rosti L, Agnetti A, Frigiola A. Extended end-to-end anastomosis with modified reverse subclavian flap angioplasty. *Ann Thorac Surg.* 2001 Sep;72(3):951-2. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02843-0. PMID: 11565701.
27. Backer CL, Stewart RD, Kelle AM, Mavroudis C. Use of partial cardiopulmonary bypass for coarctation repair through a left thoracotomy in children without collaterals. *Ann Thorac Surg.* 2006 Sep;82(3):964-72. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.060. PMID: 16928517.
28. Roth M, Lemke P, Schönburg M, Klövekorn WP, Bauer EP. Aneurysm formation after patch aortoplasty repair (Vossschulte): reoperation in adults with and without hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg.* 2002 Dec;74(6):2047-50. doi: 10.1016/s0003-4975(02)04035-3. PMID: 12643394.
29. Sealy WC. Paradoxical hypertension after repair of coarctation of the aorta: a review of its causes. *Ann Thorac Surg.* 1990 Aug;50(2):323-9. doi: 10.1016/0003-4975(90)90768-2. PMID: 2200367.
30. Ylinen MK, Pihkala JI, Salminen JT, Sarkola T. Predictors of blood pressure and hypertension long-term after treatment of isolated coarctation of the aorta in children-a population-based study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022 Aug 3;35(3):ivac212. doi: 10.1093/icvts/ivac212. PMID: 35944231; PMCID: PMC9380783.
31. Cowley CG, Orsmond GS, Feola P, McQuillan L, Shaddy RE. Long-term, randomized comparison of balloon angioplasty and surgery for native coarctation of the aorta in childhood. *Circulation.* 2005 Jun 28;111(25):3453-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510198. Epub 2005 Jun 13. PMID: 15956126
32. Barlow A, Menahem S, Wilkinson JL. Arterial morbidity following interventional balloon dilation procedures. *Cardiology in the Young.* 1996;6(1):54-58. doi:10.1017/S1047951100003255
33. Vermilion RP, Snider AR, Bengur AR, Beekman RH. Doppler evaluation of femoral arteries in children after aortic balloon valvuloplasty or coarctation balloon angioplasty. *Pediatr Cardiol.* 1993 Jan;14(1):13-8. doi: 10.1007/BF00794838. PMID: 8456015
34. Burrows PE, Benson LN, Babyn P, MacDonald C. Magnetic resonance imaging of the iliofemoral arteries after balloon dilation angioplasty of aortic arch obstructions in children. *Circulation.* 1994 Aug;90(2):915-20. doi: 10.1161/01.cir.90.2.915. PMID: 8044963.
35. Martins JD, Zachariah J, Selamet Tierney ES, Truong U, Morris SA, Kutty S, de Ferranti SD, Guarino M, Thomas B, Oliveira D, Marinho A, António M, Gauvreau K, Jalles N, Geva T, Carmo MM, Prakash A; LOVE-COARCT Study. Impact of Treatment Modality on Vascular Function in Coarctation of the Aorta: The LOVE - COARCT Study. *J Am Heart Assoc.* 2019 Apr 2;8(7):e011536. doi: 10.1161/JAHA.118.011536. PMID: 30929556; PMCID: PMC6509735.
36. Morgan GJ, Lee KJ, Chaturvedi R, Bradley TJ, Mertens L, Benson L. Systemic blood pressure after stent management for arch coarctation implications for clinical care. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Feb;6(2):192-201. doi: 10.1016/j.jcin.2012.10.009. PMID: 23428013.
37. Panzer J, Bové T, Vandekerckhove K, De Wolf D. Hypertension after coarctation repair-a systematic review. *Transl Pediatr.* 2022 Feb;11(2):270-279. doi: 10.21037/tp-21-418. PMID: 35282025; PMCID: PMC8905104.
38. Luitingh TL, Lee MGY, Jones B, Kowalski R, Weskamp Aguero S, Koleff J, Zannino D, Cheung MMH, d'Udekem Y. A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Exercise-Induced Hypertension in Childhood Following Repair of Coarctation of the Aorta. *Heart*

- Lung Circ. 2019 May;28(5):792-799. doi: 10.1016/j.hlc.2018.03.015. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29691159.
39. Sendzikaite S, Sudikiene R, Lubaua I, Silis P, Rybak A, Brzezinska-Rajszyz G, Obrycki Ł, Jankauskiene A, Litwin M. Multi-centre cross-sectional study on vascular remodelling in children following successful coarctation correction. *J Hum Hypertens*. 2022 Sep;36(9):819-825. doi: 10.1038/s41371-021-00585-6. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34344993.
 40. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Paton JF, Wolf AR. Hypertension and coarctation of the aorta: an inevitable consequence of developmental pathophysiology. *Hypertens Res*. 2011 May;34(5):543-7. doi: 10.1038/hr.2011.22. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21412243.
 41. Sangaletti CT, Crescenzi A, Michelini LC. Endogenous angiotensin and pressure modulate brain angiotensinogen and AT1A mRNA expression. *Hypertension*. 2004 Feb;43(2):317-23. doi: 10.1161/01.HYP.0000112030.79692.21. Epub 2004 Jan 19. PMID: 14732738.
 42. Manghat NE, Robinson E, Mitrousi K, Rodrigues JCL, Hinton T, Paton JFR, Wise RG, Nightingale AK, Hart EC. Cerebrovascular Variants and the Role of the Selfish Brain in Young-Onset Hypertension. *Hypertension*. 2022 Jun;79(6):1265-1274. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18612. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35291807; PMCID: PMC9093235.
 43. Rodrigues JCL, Jaring MFR, Werndle MC, Mitrousi K, Lyen SM, Nightingale AK, Hamilton MCK, Curtis SL, Manghat NE, Paton JFR, Hart EC. Repaired coarctation of the aorta, persistent arterial hypertension and the selfish brain. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019 Nov 7;21(1):68. doi: 10.1186/s12968-019-0578-8. PMID: 31703697; PMCID: PMC6839237.
 44. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 21;10:1568. doi: 10.3389/fphar.2019.01568. PMID: 32038245; PMCID: PMC6985156.
 45. Kühn A, Baumgartner D, Baumgartner C, Hörer J, Schreiber C, Hess J, Vogt M. Impaired elastic properties of the ascending aorta persist within the first 3 years after neonatal coarctation repair. *Pediatr Cardiol*. 2009 Jan;30(1):46-51. doi: 10.1007/s00246-008-9280-6. Epub 2008 Aug 7. PMID: 18685801.
 46. Smiseth OA. The challenge of assessing left ventricular function after repair of aortic coarctation: Can we do better? *Rev Port Cardiol*. 2022 Apr;41(4):309-310. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2021.12.005. Epub 2022 Jan 17. PMID: 36062663.
 47. Egbe AC, Miranda WR, Connolly HM, Borlaug BA. Coarctation of aorta is associated with left ventricular stiffness, left atrial dysfunction and pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2021 Nov;241:50-58. doi: 10.1016/j.ahj.2021.07.005. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34289342; PMCID: PMC8490309.
 48. Panzer J, Dequeker L, Coomans I, Vandekerckhove K, Bove T, De Wolf D, Rietzschel E. Echocardiography during submaximal isometric exercise in children with repaired coarctation of the aorta compared with controls. *Open Heart*. 2019 Oct 24;6(2):e001075. doi: 10.1136/openhrt-2019-001075. PMID: 31749973; PMCID: PMC6827756.
 49. Onalan MA, Temur B, Aydın S, Basgoze S, Guzelmeric F, Odemis E, Erek E. Management of aortic arch hypoplasia in neonates and infants. *J Card Surg*. 2021 Jan;36(1):124-133. doi: 10.1111/jocs.15212. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33225505.
 50. Phalla Ou MD * †, David S. Celermajer MBBS, DSc, FRACP ‡, Elie Mousseaux MD, PhD † §, Alain Giron PhD †, Yacine Aggoun MD ||, Isabelle Szezepanski ||, Daniel Sidi MD, PhD ||, Damien Bonnet MD, PhD. Vascular Remodeling After “Successful” Repair of Coarctation: Impact of Aortic Arch Geometry. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007 feb; 49 (6); doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.057>

51. Quennelle S, Powell AJ, Geva T, Prakash A. Persistent Aortic Arch Hypoplasia After Coarctation Treatment Is Associated With Late Systemic Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2015 Jun 25;4(7):e001978. doi: 10.1161/JAHA.115.001978. PMID: 26112642; PMCID: PMC4608082.
52. Celermajer DS, Greaves K. Survivors of coarctation repair: fixed but not cured. *Heart.* 2002 Aug;88(2):113-4. doi: 10.1136/heart.88.2.113. PMID: 12117824; PMCID: PMC1767208.
53. Kappetein AP, Zwinderman AH, Bogers AJ, Rohmer J, Huysmans HA. More than thirty-five years of coarctation repair. An unexpected high relapse rate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Jan;107(1):87-95. PMID: 8283924.
54. Weber HS, Cyran SE, Grzeszczak M, Myers JL, Gleason MM, Baylen BG. Discrepancies in aortic growth explain aortic arch gradients during exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Mar 15;21(4):1002-7. doi: 10.1016/0735-1097(93)90360-d. PMID: 8450148..
55. Weber HS, Cyran SE, Grzeszczak M, Myers JL, Gleason MM, Baylen BG. Discrepancies in aortic growth explain aortic arch gradients during exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Mar 15;21(4):1002-7. doi: 10.1016/0735-1097(93)90360-d. PMID: 8450148..
56. Vuong PN, Trinh AC, Lagneau P, Camilleri JP. Coarctation of the abdominal aorta and stenosis of the left renal artery with hypertension caused by fibrodysplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 1989 Jul;113(7):809-11. PMID: 2742463
57. Karakattu S, Murtaza G, Dinesh S, Sivagnanam K, Schoondyke J, Paul T. Supersized Atheroma Causing Acquired Coarctation of Aorta Leading to Heart Failure. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2017 Jan 1;5(1):2324709616689477. doi: 10.1177/2324709616689477. PMID: 28203578; PMCID: PMC5298490.
58. Khajali Z, Seilani P, Pouraliakbar H, Parsaee M, Akbari Parsa N. A case of Takayasu arteritis mimicking aortic coarctation. *J Cardiol Cases.* 2021 May 21;24(5):237-239. doi: 10.1016/j.jccase.2021.04.010. PMID: 34868405; PMCID: PMC8617465.
59. Seifert ME, Rasoulpour M. Acquired coarctation of the abdominal aorta related to umbilical artery catheterization. *Conn Med.* 2009 May;73(5):273-6. PMID: 19441761.
60. Davis TJ, Carnes M, Carbone PP, Crummy AB. Coarctation of the aorta from a mediastinal germ cell tumor: a case report. *Med Pediatr Oncol.* 1982;10(5):471-6. doi: 10.1002/mpo.2950100507. PMID: 7144697.
61. Tsang V, Haapanen H, Neijenhuis R. Aortic Coarctation/Arch Hypoplasia Repair: How Small Is Too Small. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2019;22:10-13. doi: 10.1053/j.pcsu.2019.02.011. PMID: 31027557.
62. Parvar SY, Ghaderpanah R, Naghshzhan A. Prevalence of congenital heart disease according to the echocardiography findings in 8145 neonates, multicenter study in southern Iran. *Health Sci Rep.* 2023 Apr 4;6(4):e1178. doi: 10.1002/hsr2.1178. PMID: 37033389; PMCID: PMC10073012.
63. Buijtendijk MFJ, Barnett P, van den Hoff MJB. Development of the human heart. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020 Mar;184(1):7-22. doi: 10.1002/ajmg.c.31778. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32048790; PMCID: PMC7078965.
64. Kau T, Sinzig M, Gasser J, et al. Aortic development and anomalies. *Semin Intervent Radiol.* 2007;24:141–152. doi: 10.1055/s-2007-980040.
65. Rosen RD, Bordoni B. Embryology, Aortic Arch. 2023 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31985966.
66. Bae SB, Kang EJ, Choo KS, Lee J, Kim SH, Lim KJ, Kwon H. Aortic Arch Variants and Anomalies: Embryology, Imaging Findings, and Clinical Considerations. *J Cardiovasc*

- Imaging. 2022 Oct;30(4):231-262. doi: 10.4250/jcvi.2022.0058. PMID: 36280266; PMCID: PMC9592245.
67. Conte S, Lacour-Gayet F, Serraf A, Sousa-Uva M, Bruniaux J, Touchot A, Planché C. Surgical management of neonatal coarctation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Apr;109(4):663-74; discussion 674-5. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70347-0. PMID: 7715213.
 68. Rao, P. S. (2020). Neonatal (and Infant) Coarctation of the Aorta: Management Challenges. *Research and Reports in Neonatology*, 10, 11–22. <https://doi.org/10.2147/RRN.S189545>
 69. Shaban M, Budhathoki P, Lee S, Bhatt T, Rodriguez Guerra MA, Zaw M. Bovine Aortic Arch, A High-Risk Variant. *Cureus.* 2022 May 29;14(5):e25456. doi: 10.7759/cureus.25456. PMID: 35774710; PMCID: PMC9239556.
 70. Karl TR, Sano S, Brawn W, Mee RB. Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch via sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Sep;104(3):688-95. PMID: 1513158.
 71. De León LE, McKenzie ED. Aortic Arch Advancement and Ascending Sliding Arch Aortoplasty for Repair of Complex Primary and Recurrent Aortic Arch Obstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2017 Jan;20:63-66. doi: 10.1053/j.pcsu.2016.09.007. PMID: 28007067.
 72. Murray A, Meguid EA. Anatomical variation in the branching pattern of the aortic arch: a literature review. *Ir J Med Sci.* 2023 Aug;192(4):1807-1817. doi: 10.1007/s11845-022-03196-3. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36272028; PMCID: PMC10390593.
 73. Turek JW, Conway BD, Cavanaugh NB, Meyer AM, Aldoss O, Reinking BE, El-Hattab A, Rossi NP. Bovine arch anatomy influences recoarctation rates in the era of the extended end-to-end anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Mar;155(3):1178-1183. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.055. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29198787.
 74. Ou P, Celermajer DS, Raisky O, Jolivet O, Buyens F, Herment A, Sidi D, Bonnet D, Mousseaux E. Angular (Gothic) aortic arch leads to enhanced systolic wave reflection, central aortic stiffness, and increased left ventricular mass late after aortic coarctation repair: evaluation with magnetic resonance flow mapping. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jan;135(1):62-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.03.059. PMID: 18179920.
 75. Bruse JL, Khushnood A, McLeod K, Biglino G, Sermesant M, Pennec X, Taylor AM, Hsia TY, Schievano S; Modeling of Congenital Hearts Alliance Collaborative Group. How successful is successful? Aortic arch shape after successful aortic coarctation repair correlates with left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Feb;153(2):418-427. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.09.018. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27776913.
 76. Ou P, Mousseaux E, Celermajer DS, Pedroni E, Vouhe P, Sidi D, Bonnet D. Aortic arch shape deformation after coarctation surgery: effect on blood pressure response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Nov;132(5):1105-11. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.05.061. PMID: 17059930.
 77. Mandell JG, Loke YH, Mass PN, Opfermann J, Cleveland V, Aslan S, Hibino N, Krieger A, Olivieri LJ. Aorta size mismatch predicts decreased exercise capacity in patients with successfully repaired coarctation of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Jul;162(1):183-192.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.103. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33131888.

78. Li C, Ma J, Yan Y, Chen H, Shi G, Chen H, Zhu Z. Surgical options for proximal and distal transverse arch hypoplasia in infants with coarctation. *Transl Pediatr.* 2022 Mar;11(3):330-339. doi: 10.21037/tp-21-557. PMID: 35378967; PMCID: PMC8976682.
79. Clarkson PM, Nicholson MR, Barratt-Boyes BG, Neutze JM, Whitlock RM. Results after repair of coarctation of the aorta beyond infancy: a 10 to 28 year follow-up with particular reference to late systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1983 May 15;51(9):1481-8. doi: 10.1016/0002-9149(83)90661-6. PMID: 6846181.
80. Mery CM, Guzmán-Pruneda FA, Carberry KE, Watrin CH, McChesney GR, Chan JG, Adachi I, Heinle JS, McKenzie ED, Fraser CD Jr. Aortic arch advancement for aortic coarctation and hypoplastic aortic arch in neonates and infants. *Ann Thorac Surg.* 2014 Aug;98(2):625-33; discussion 633. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.051. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24928673.
81. DeLeon MM, DeLeon SY, Quinones JA, Roughneen PT, Magliato KE, Vitullo DA, Cetta F, Bell TJ, Fisher EA. Management of arch hypoplasia after successful coarctation repair. *Ann Thorac Surg.* 1997 Apr;63(4):975-80. doi: 10.1016/s0003-4975(96)01384-7. PMID: 9124974
82. Rakhra SS, Lee M, Iyengar AJ, Wheaton GR, Grigg L, Konstantinov IE, Brizard CP, d'Udekem Y. Poor outcomes after surgery for coarctation repair with hypoplastic arch warrants more extensive initial surgery and close long-term follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Jan;16(1):31-6. doi: 10.1093/icvts/ivs301. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23059853; PMCID: PMC3523616.
83. Poirier NC, Van Arsdel GS, Brindle M, Thyagarajan GK, Coles JG, Black MD, Freedom RM, Williams WG. Surgical treatment of aortic arch hypoplasia in infants and children with biventricular hearts. *Ann Thorac Surg.* 1999 Dec;68(6):2293-7. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01144-3. PMID: 10617019.
84. Langley SM, Sunstrom RE, Reed RD, Rekito AJ, Gerrah R. The neonatal hypoplastic aortic arch: decisions and more decisions. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2013;16(1):43-51. doi: 10.1053/j.pcsu.2013.01.008. PMID: 23561817.
85. Thomson JD, Mulpur A, Guerrero R, Nagy Z, Gibbs JL, Watterson KG. Outcome after extended arch repair for aortic coarctation. *Heart.* 2006 Jan;92(1):90-4. doi: 10.1136/hrt.2004.058685. Epub 2005 Apr 21. PMID: 15845612; PMCID: PMC1860999.
86. Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGoon DC. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation.* 1989 Oct;80(4):840-5. doi: 10.1161/01.cir.80.4.840. PMID: 2791247.
87. Williams FZ, Clampitt-Holsenbeck A, Lopilato A, Nazari R, Zussman ME, Reyes A, Pigula FA. Successful Surgical Management of Aortic Arch Thrombosis in the Neonate. *Ann Thorac Surg.* 2021 Feb;111(2):e105-e108. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.091. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32673659.
88. Dua J, Suresh S, Wilson D. An unusual case of aortic obstruction. *Images Paediatr Cardiol.* 2004 Jul;6(3):11-4. PMID: 22368641; PMCID: PMC3232526.
89. Lucron H, Sanchez B, Stamatelatos M, Roques F, Tuttle S, Gonneville ALH, Brard M, Cuttone F. Giant Localized Atheroma Mimicking a Coarctation of the Aorta: A Rare

- Entity to Consider. *JACC Case Rep.* 2022 May 18;4(10):587-591. doi: 10.1016/j.jaccas.2022.03.025. PMID: 35615214; PMCID: PMC9125510.
90. Bao,. (2013). Arteritis Mimicking Aortic Coarctation and Review of the Literature. *Journal of Medical Cases.* 10.4021/jmc1251e.
 91. Asil S, Genç M, Çelik M, Yüksel UÇ, Barçın C. Pseudocoarctation of the aorta: A rare congenital aortic disease. *Anatol J Cardiol.* 2022 Jan;26(1):69-71. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.934. PMID: 35191389; PMCID: PMC8878935.
 92. Reitamo JJ, Scheinin TM, Häyry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg.* 1986 Feb;151(2):230-7. doi: 10.1016/0002-9610(86)90076-0. PMID: 3946757.
 93. Honeyman JN, Quaglia MP. Desmoid tumors in the pediatric population. *Cancers (Basel).* 2012 Mar 9;4(1):295-306. doi: 10.3390/cancers4010295. PMID: 24213241; PMCID: PMC3712683.
 94. Endara SA, Dávalos GA, Molina GA, Armijos CA, Narvaez DS, Montalvo N. Case Report: Desmoid fibromatosis in the mediastinum of a 6-month-old toddler, what to do? *Front Surg.* 2023 Jan 30;9:1007760. doi: 10.3389/fsurg.2022.1007760. PMID: 36793513; PMCID: PMC9923160.
 95. Nadbrzeźna, D.; Raźnikiewicz, A.; Grabowski, A.; Korlacki, W.; Szczepański, T.; Bulsa, J.; Walaszczyk, M. A rare case of mediastinal fibromatosis in a child—Case report. *Pediatr. Pol.—Pol. J. Paediatr.* 2019, 94, 328–331.
 96. Meyerson SL, D'Amico TA. Intrathoracic desmoid tumor: brief report and review of literature. *J Thorac Oncol.* 2008 Jun;3(6):656-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181757aa6. PMID: 18520808.
 97. Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, Giraud A, Bompas E, Rios M, Salas S, Isambert N, Boudou-Rouquette P, Honore C, Italiano A, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, Gouin F, Bertucci F, Ryckewaert T, Kurtz JE, Ducimetiere F, Coindre JM, Blay JY. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;83:125-131. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.017. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28735069.
 98. Penel N, Coindre JM, Bonvalot S, Italiano A, Neuville A, Le Cesne A, Terrier P, Ray-Coquard I, Ranchere-Vince D, Robin YM, Isambert N, Ferron G, Duffaud F, Bertucci F, Rios M, Stoeckle E, Le Pechoux C, Guillemet C, Courreges JB, Blay JY. Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer.* 2016 May;58:90-6. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.008. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26974708.
 99. Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P. Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist.* 2011;16(5):682-93. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0281. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21478276; PMCID: PMC3228186.
 100. Kasper B, Raut CP, Gronchi A. Desmoid tumors: To treat or not to treat, That is the question. *Cancer.* 2020 Dec 15;126(24):5213-5221. doi: 10.1002/cncr.33233. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33022074.

101. Kocak Z, Adli M, Erdir O, Ereul S, Cakmak A. Intrathoracic desmoid tumor of the posterior mediastinum with transdiaphragmatic extension. Report of a case. *Tumori*. 2000 Nov-Dec;86(6):489-91. doi: 10.1177/030089160008600613. PMID: 11218194.
102. Takeshima Y, Nakayori F, Nakano T, Shimizu K, Yamashita Y, Toge T, Inai K. Extra-abdominal desmoid tumor presenting as an intrathoracic tumor: case report and literature review. *Pathol Int*. 2001 Oct;51(10):824-8. doi: 10.1046/j.1440-1827.2001.01262.x. PMID: 11881738.
103. Tomohiro Murakawa, Takeshi Fukami, Jun Nakajima, Shinichi Takamoto, Chest wall desmoid tumor with life-threatening intrathoracic extension, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 35, Issue 3, March 2009, Page 538, <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.12.008>
104. Salas S, Dufresne A, Bui B, Blay JY, Terrier P, Ranchere-Vince D, Bonvalot S, Stoeckle E, Guillou L, Le Cesne A, Oberlin O, Brouste V, Coindre JM. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3553-8. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5489. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21844500.
105. Sakamoto, K & Okita, M & Takeuchi, K & Nishida, S & Mikami, Yoji & Hayashi, Y. (2001). [Desmoid tumor of the chest wall infiltrating into the brachial plexus: report of a resected case]. *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery*. 54. 160-3.
106. Kaplan J, Davidson T. Intrathoracic desmoids: report of two cases. *Thorax*. 1986 Nov;41(11):894-5. doi: 10.1136/thx.41.11.894. PMID: 3824278; PMCID: PMC460520.
107. Oudot C, Orbach D, Minard-Colin V, Michon J, Mary P, Glorion C, Helfre S, Habrand JL, Oberlin O. Desmoid fibromatosis in pediatric patients: management based on a retrospective analysis of 59 patients and a review of the literature. *Sarcoma*. 2012;2012:475202. doi: 10.1155/2012/475202. Epub 2012 Aug 5. Erratum in: *Sarcoma*. 2013;2013:757915. doi: 10.1155/2013/757915. PMID: 22924016; PMCID: PMC3420075.
108. Jung WB, Kim CW, Kim JC. Clinical characteristics and adequate treatment of familial adenomatous polyposis combined with desmoid tumors. *Cancer Res Treat*. 2014 Oct;46(4):366-73. doi: 10.4143/crt.2013.185. Epub 2014 Aug 25. PMID: 25152189; PMCID: PMC4206065.
109. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;127:96-107. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.013. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32004793.
110. Soto-Miranda MA, Sandoval JA, Rao B, Neel M, Krasin M, Spunt S, Jenkins JJ, Davidoff AM, Ver Halen JP. Surgical treatment of pediatric desmoid tumors. A 12-year, single-center experience. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3384-90. doi: 10.1245/s10434-013-3090-7. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23838914.
111. Mullen JT, Delaney TF, Kobayashi WK, Szymonifka J, Yeap BY, Chen YL, Rosenberg AE, Harmon DC, Choy E, Yoon SS, Raskin KA, Petur Nielsen G, Hornicek FJ. Desmoid tumor: analysis of prognostic factors and outcomes in a surgical series. *Ann Surg Oncol*.

- 2012 Dec;19(13):4028-35. doi: 10.1245/s10434-012-2638-2. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22965569.
112. Huang K, Fu H, Shi YQ, Zhou Y, Du CY. Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: a 20-year experience at a single institution. *J Surg Oncol*. 2009 Dec 1;100(7):563-9. doi: 10.1002/jso.21384. PMID: 19722232.
 113. Faulkner LB, Hajdu SI, Kher U, La Quaglia M, Exelby PR, Heller G, Wollner N. Pediatric desmoid tumor: retrospective analysis of 63 cases. *J Clin Oncol*. 1995 Nov;13(11):2813-8. doi: 10.1200/JCO.1995.13.11.2813. PMID: 7595743.
 114. Baumert BG, Spahr MO, Von Hochstetter A, Beauvois S, Landmann C, Fridrich K, Villà S, Kirschner MJ, Storme G, Thum P, Streuli HK, Lombriser N, Maurer R, Ries G, Bleher EA, Willi A, Allemann J, Buehler U, Blessing H, Luetolf UM, Davis JB, Seifert B, Infanger M. The impact of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. An international survey of 110 patients. A study of the Rare Cancer Network. *Radiat Oncol*. 2007 Mar 7;2:12. doi: 10.1186/1748-717X-2-12. PMID: 17343751; PMCID: PMC1828737.
 115. Park JS, Nakache YP, Katz J, Boutin RD, Steffner RJ, Monjazebe AM, Canter RJ. Conservative management of desmoid tumors is safe and effective. *J Surg Res*. 2016 Sep;205(1):115-20. doi: 10.1016/j.jss.2016.06.028. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27621007.
 116. Gluck I, Griffith KA, Biermann JS, Feng FY, Lucas DR, Ben-Josef E. Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 1;80(3):787-92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.053. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20615622.
 117. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1;71(2):441-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.013. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18068311.
 118. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, Spiro IJ, Springfield DS, Gebhardt MC, Rosenberg AE, Efid JT, Suit HD. Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Feb 1;40(3):637-45. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00845-6. PMID: 9486614.
 119. Fiore M, Colombo C, Radaelli S, Callegaro D, Palassini E, Barisella M, Morosi C, Baldi GG, Stacchiotti S, Casali PG, Gronchi A. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer*. 2015 Dec;51(18):2800-7. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.026. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26602014.
 120. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):612-20. doi: 10.1002/cncr.11937. PMID: 14745880.
 121. Skapek SX, Anderson JR, Hill DA, Henry D, Spunt SL, Meyer W, Kao S, Hoffer FA, Grier HE, Hawkins DS, Raney RB. Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children: results of a Children's Oncology Group (COG) phase II study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1108-12. doi: 10.1002/pbc.24457. Epub 2012 Dec 31. PMID: 23281268; PMCID: PMC4646066.
 122. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, Maki RG, Meyers PA, Schuetze SM, Priebat DA, Thomas DG, Jacobson JA, Samuels BL, Benjamin RS, Baker LH; Sarcoma Alliance for

- Research through Collaboration (SARC). Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res.* 2010 Oct 1;16(19):4884-91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1177. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20724445.
123. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, Perol D, Brain EG, Ray-Coquard I, Guillemet C, Chevreau C, Cupissol D, Chabaud S, Jimenez M, Duffaud F, Piperno-Neumann S, Mignot L, Blay JY. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Feb;22(2):452-7. doi: 10.1093/annonc/mdq341. Epub 2010 Jul 9. PMID: 20622000.
 124. Kasper B, Gruenewald V, Reichardt P, Bauer S, Rauch G, Limprecht R, Sommer M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Pilz L, Haller F, Hohenberger P. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer.* 2017 May;76:60-67. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.001. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28282612.
 125. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, D'Adamo DR, Hameed M, Antonescu CR, Singer S, Stout K, Ahn L, Maki RG. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res.* 2011 Jun 15;17(12):4082-90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3322. Epub 2011 Mar 29. PMID: 21447727; PMCID: PMC3152981.
 126. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, Andre T, Isambert N, Chevreau C, Penel N, Bompas E, Saada E, Bertucci F, Lebbe C, Le Cesne A, Soulie P, Piperno-Neumann S, Sweet S, Cecchi F, Hembrough T, Bellera C, Kind M, Crombe A, Lucchesi C, Le Loarer F, Blay JY, Italiano A. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1263-1272. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30276-1. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31331699.
 127. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, Gupta AA, Milhem MM, Conry RM, Movva S, Pishvaian MJ, Riedel RF, Sabagh T, Tap WD, Horvat N, Basch E, Schwartz LH, Maki RG, Agaram NP, Lefkowitz RA, Mazaheri Y, Yamashita R, Wright JJ, Dueck AC, Schwartz GK. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med.* 2018 Dec 20;379(25):2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1805052. PMID: 30575484; PMCID: PMC6447029.
 128. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, Tesoro JD, Baratti D, Pennacchioli E, Dileo P, Rasponi A, Ferrari A, Pilotti S, Casali PG. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer.* 2001 Sep 1;92(5):1259-64. doi: 10.1002/1097-0142(20010901)92:5<1259::aid-cncl1446>3.0.co;2-y. PMID: 11571741.
 129. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, Devidas M, Perez-Atayde AR, Dehner LP, Hoffer FA, Speights R, Gebhardt MC, Dahl GV, Grier HE; Pediatric Oncology Group. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):501-6. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2966. PMID: 17290057.

130. de Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S, Ahn LS, Maki RG. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer*. 2010 May 1;116(9):2258-65. doi: 10.1002/cncr.25089. PMID: 20187095; PMCID: PMC2925106.
131. Garbay D, Le Cesne A, Penel N, Chevreau C, Marec-Berard P, Blay JY, Debled M, Isambert N, Thyss A, Bompas E, Collard O, Salas S, Coindre JM, Bui B, Italiano A. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):182-186. doi: 10.1093/annonc/mdr051. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444357.
132. Macagno N, Fina F, Penel N, Bouvier C, Nanni I, Duffaud F, Rouah R, Lacarelle B, Ouafik L, Bonvalot S, Salas S. Proof of concept: prognostic value of the plasmatic concentration of circulating cell free DNA in desmoid tumors using ddPCR. *Oncotarget*. 2018 Apr 6;9(26):18296-18308. doi: 10.18632/oncotarget.24817. PMID: 29719606; PMCID: PMC5915073.
133. Braun AC, Campos FAB, Abdallah EA, Ruano APC, Medina TDS, Tariki MS, Pinto FFE, de Mello CAL, Chinen LTD. Circulating Tumor Cells in Desmoid Tumors: New Perspectives. *Front Oncol*. 2021 Sep 14;11:622626. doi: 10.3389/fonc.2021.622626. PMID: 34595102; PMCID: PMC8476862.
134. He L, Wu L, Liu F, Qi C, Lu Y, Zhang D, Huang G. [Balloon angioplasty for native coarctation in children: one year follow-up results]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014 Jul;52(7):535-9. Chinese. PMID: 25224061.
135. Kent E Ward, Complications of balloon coarctation angioplasty, *Progress in Pediatric Cardiology*, Volume 14, Issue 1, 2001, Pages 59-71, ISSN 1058-9813, [https://doi.org/10.1016/S1058-9813\(01\)00121-7](https://doi.org/10.1016/S1058-9813(01)00121-7).
136. Lillitos PJ, Nassar MS, Tibby SM, Simmonds J, Salih C, Austin C, Anderson D, Krasemann T. Is the medical treatment for arterial hypertension after primary aortic coarctation repair related to age at surgery? A retrospective cohort study. *Cardiol Young*. 2017 Nov;27(9):1701-1707. doi: 10.1017/S1047951117001019. Epub 2017 Jun 9. Erratum in: *Cardiol Young*. 2019 Jul;29(7):1005. doi: 10.1017/S1047951118000276. PMID: 28595675.
137. Seirafi PA, Warner KG, Geggel RL, Payne DD, Cleveland RJ. Repair of coarctation of the aorta during infancy minimizes the risk of late hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1998 Oct;66(4):1378-82. doi: 10.1016/s0003-4975(98)00595-5. PMID: 9800836.
138. Brouwer RM, Erasmus ME, Ebels T, Eijgelaar A. Influence of age on survival, late hypertension, and recoarctation in elective aortic coarctation repair. Including long-term results after elective aortic coarctation repair with a follow-up from 25 to 44 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Sep;108(3):525-31. PMID: 8078345.
139. Presbitero P, Demarie D, Villani M, Perinetti EA, Riva G, Orzan F, Bobbio M, Morea M, Brusca A. Long term results (15-30 years) of surgical repair of aortic coarctation. *Br Heart J*. 1987 May;57(5):462-7. doi: 10.1136/hrt.57.5.462. PMID: 3593616; PMCID: PMC1277201.

140. Ye L, Castaldi B, Cattapan I, Pozza A, Fumanelli J, Di Salvo G. Hypertension in aortic coarctation. *Front Cardiovasc Med.* 2025 Apr 7;12:1505269. doi: 10.3389/fcvm.2025.1505269. PMID: 40260103; PMCID: PMC12009809.
141. Parker FB Jr, Streeten DH, Farrell B, Blackman MS, Sondheimer HM, Anderson GH Jr. Preoperative and postoperative renin levels in coarctation of the aorta. *Circulation.* 1982 Sep;66(3):513-4. doi: 10.1161/01.cir.66.3.513. PMID: 7046989.
142. Fallo F, Armanini D, Maragno I, Mantero F. Plasma renin activity in coarctation of the aorta before and after surgical correction. *Br Heart J.* 1978 Dec;40(12):1415-8. doi: 10.1136/hrt.40.12.1415. PMID: 570053; PMCID: PMC483588.
143. Sharma R, Bolger AP, Li W, Davlourous PA, Volk HD, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Gatzoulis MA, Anker SD. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2003 Jul 15;92(2):188-93. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00536-8. PMID: 12860222.
144. Brili S, Tousoulis D, Antoniadis C, Aggeli C, Roubelakis A, Papathanasiu S, Stefanadis C. Evidence of vascular dysfunction in young patients with successfully repaired coarctation of aorta. *Atherosclerosis.* 2005 Sep;182(1):97-103. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.030. Epub 2005 Feb 24. PMID: 16115479.
145. Stephens EH, Feins EN, Karamlou T, Anderson BR, Alsoufi B, Bleiweis MS, d'Udekem Y, Nelson JS, Ashfaq A, Marino BS, St Louis JD, Najm HK, Turek JW, Ahmad D, Dearani JA, Jacobs JP. The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guidelines on the Management of Neonates and Infants With Coarctation. *Ann Thorac Surg.* 2024 Sep;118(3):527-544. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.04.012. Epub 2024 Jun 20. PMID: 38904587.
146. Ramnarine I. Role of surgery in the management of the adult patient with coarctation of the aorta. *Postgrad Med J.* 2005 Apr;81(954):243-7. doi: 10.1136/pgmj.2004.024588. PMID: 15811888; PMCID: PMC1743240.
147. Lala S, Scali ST, Feezor RJ, Chandrekashar S, Giles KA, Fatima J, Berceli SA, Back MR, Huber TS, Beaver TM, Beck AW. Outcomes of thoracic endovascular aortic repair in adult coarctation patients. *J Vasc Surg.* 2018 Feb;67(2):369-381.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2017.06.103. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28947226.
148. Brouwer RM, Erasmus ME, Ebels T, Eijgelaar A. Influence of age on survival, late hypertension, and recoarctation in elective aortic coarctation repair. Including long-term results after elective aortic coarctation repair with a follow-up from 25 to 44 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Sep;108(3):525-31. PMID: 8078345.
149. Rinnström D, Dellborg M, Thilén U, Sörensson P, Nielsen NE, Christersson C, Johansson B. Hypertension in adults with repaired coarctation of the aorta. *Am Heart J.* 2016 Nov;181:10-15. doi: 10.1016/j.ahj.2016.07.012. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27823680.
150. Bambul Heck P, Pabst von Ohain J, Kaemmerer H, Ewert P, Hager A. Arterial Hypertension after Coarctation-Repair in Long-term Follow-up (CoAFU): Predictive Value of Clinical Variables. *Int J Cardiol.* 2017 Nov 1;246:42-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.084. Epub 2017 May 25. PMID: 28622942.

151. Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani JA, Cetta F, Li Z, Oliver WC, Warnes CA, Schaff HV. Coarctation of the aorta: lifelong surveillance is mandatory following surgical repair. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Sep 10;62(11):1020-5. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.016. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23850909.
152. Choudhary P, Canniffe C, Jackson DJ, Tanous D, Walsh K, Celermajer DS. Late outcomes in adults with coarctation of the aorta. *Heart.* 2015 Aug;101(15):1190-5. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307035. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25810155.
153. Lock JE, Niemi T, Burke BA, Einzig S, Castaneda-Zuniga WR. Transcatheter angioplasty of experimental aortic coarctation. *Circulation.* 1982 Dec;66(6):1280-6. doi: 10.1161/01.cir.66.6.1280. PMID: 6216025.
154. de Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Zadinello M, Donald A, Leeson P, Wallace S, Redington A, Deanfield JE. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery. *Circulation.* 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I165-70. doi: 10.1161/hc37t1.094900. PMID: 11568050.
155. Trojnarowska O, Szczepaniak-Chichel L, Mizia-Stec K, Gabriel M, Bartczak A, Grajek S, Gąsior Z, Kramer L, Tykarski A. Vascular remodeling in adults after coarctation repair: impact of descending aorta stenosis and age at surgery. *Clin Res Cardiol.* 2011 May;100(5):447-55. doi: 10.1007/s00392-010-0263-2. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21161708; PMCID: PMC3079825.
156. de Divitiis M, Rubba P, Calabrò R. Arterial hypertension and cardiovascular prognosis after successful repair of aortic coarctation: a clinical model for the study of vascular function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005 Oct;15(5):382-94. doi: 10.1016/j.numecd.2005.08.002. PMID: 16216725.
157. Róg B, Okólska M, Dziedzic-Oleksy H, Sałapa K, Rubiś P, Kopeć G, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L. Arterial stiffness in adult patients after coarctation of aorta repair and with bicuspid aortic valve. *Acta Cardiol.* 2019 Dec;74(6):517-524. doi: 10.1080/00015385.2018.1530084. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30507296.
158. Shang Q, Sarikouch S, Patel S, Schuster A, Steinmetz M, Ou P, Danford DA, Beerbaum P, Kutty S. Assessment of ventriculo-vascular properties in repaired coarctation using cardiac magnetic resonance-derived aortic, left atrial and left ventricular strain. *Eur Radiol.* 2017 Jan;27(1):167-177. doi: 10.1007/s00330-016-4373-8. Epub 2016 May 23. PMID: 27215582.
159. Çetiner N, Erolu E, Baran Him N, Şaylan Çevik B, Akalın F. Vascular Wall Changes and Arterial Functions in Children with Surgically Repaired Aortic Coarctation. *Turk Arch Pediatr.* 2022 Mar;57(2):193-199. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.21236. PMID: 35383014; PMCID: PMC9366340.
160. Donazzan L, Crepaz R, Stuefer J, Stellin G. Abnormalities of aortic arch shape, central aortic flow dynamics, and distensibility predispose to hypertension after successful repair of aortic coarctation. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2014 Oct;5(4):546-53. doi: 10.1177/2150135114551028. PMID: 25324252.
161. Schäfer M, Morgan GJ, Mitchell MB, Ross M, Barker AJ, Hunter KS, Fonseca B, DiMaria M, Vargas D, Ivy DD, Wilson N, Browne LP. Impact of different coarctation therapies on aortic stiffness: phase-contrast MRI study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018

- Sep;34(9):1459-1469. doi: 10.1007/s10554-018-1357-6. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29667078.
162. Pieper T, Latus H, Schranz D, Kreuder J, Reich B, Gummel K, Hudel H, Voges I. Aortic elasticity after aortic coarctation relief: comparison of surgical and interventional therapy by cardiovascular magnetic resonance imaging. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Dec 12;19(1):286. doi: 10.1186/s12872-019-01270-w. PMID: 31830907; PMCID: PMC6907235.
 163. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Caputo M, Wilson DG, Cockcroft JR, Paton JF, Wolf AR. Relationship of aortic pulse wave velocity and baroreceptor reflex sensitivity to blood pressure control in patients with repaired coarctation of the aorta. *Am Heart J*. 2011 Aug;162(2):398-404. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.029. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21835303
 164. Parker FB Jr, Farrell B, Streeten DH, Blackman MS, Sondheimer HM, Anderson GH Jr. Hypertensive mechanisms in coarctation of the aorta. Further studies of the renin-angiotensin system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980 Oct;80(4):568-73. PMID: 6999245.
 165. Alpert BS, Bain HH, Balfe JW, Kidd BS, Olley PM. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive children with coarctation of the aorta. *Am J Cardiol*. 1979 Apr;43(4):828-34. doi: 10.1016/0002-9149(79)90085-7. PMID: 425921.
 166. Lardoux H, Corvol P, Kreft C, Lancelin B, Ménard J, Pauly-Lauby C, Guernonprez JL, Maurice P. Rôle du système rénine--angiotensine dans l'hypertension artérielle de la coarctation aortique de l'adulte jeune [Role of the renin-angiotensin system in arterial hypertension with aortic coarctation in young adults]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1980;73(3):246-53. French. PMID: 6779740.
 167. Bagby SP, McDonald WJ, Strong DW, Porter GA, Bennett WM, Bonchek LI. Abnormalities of renal perfusion and the renal pressor system in dogs with chronic aortic coarctation. *Circ Res*. 1975 Nov;37(5):615-20. doi: 10.1161/01.res.37.5.615. PMID: 1192558.
 168. Moutafi AC, Alissafi T, Chamakou A, Chryssanthopoulos S, Thanopoulos V, Dellos C, Xanthou G, Tousoulis D, Stefanadis C, Gatzoulis MA, Davos CH. Neurohormonal activity and vascular properties late after aortic coarctation repair. *Int J Cardiol*. 2012 Sep 6;159(3):211-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.02.071. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21429604.
 169. Sehested J, Baandrup U, Mikkelsen E. Different reactivity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation. Implications for baroreceptor function. *Circulation*. 1982 Jun;65(6):1060-5. doi: 10.1161/01.cir.65.6.1060. PMID: 7074769.
 170. Duchnowski P, Śmigielski W. Usefulness of myocardial damage biomarkers in predicting cardiogenic shock in patients undergoing heart valve surgery. *Kardiol Pol*. 2024;82(4):423-426. doi: 10.33963/v.phj.99553. Epub 2024 Mar 17. PMID: 38493460.
 171. Kowalik E, Kowalski M, Klisiewicz A, Hoffman P. Global area strain is a sensitive marker of subendocardial damage in adults after optimal repair of aortic coarctation: three-dimensional speckle-tracking echocardiography data. *Heart Vessels*. 2016 Nov;31(11):1790-1797. doi: 10.1007/s00380-016-0803-4. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26843196; PMCID: PMC5085995.

172. Ou P, Celermajer DS, Jolivet O, Buyens F, Herment A, Sidi D, Bonnet D, Mousseaux E. Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in normotensive young subjects after successful coarctation repair. *Am Heart J*. 2008;155(1):187-93.
173. Lombardi KC, Northrup V, McNamara RL, Sugeng L, Weismann CG. Aortic stiffness and left ventricular diastolic function in children following early repair of aortic coarctation. *Am J Cardiol*. 2013;112(11):1828–1833
174. Torok RD, Campbell MJ, Fleming GA, Hill KD. Coarctation of the aorta: Management from infancy to adulthood. *World J Cardiol*. 2015 Nov 26;7(11):765-75. doi: 10.4330/wjc.v7.i11.765. PMID: 26635924; PMCID: PMC4660471.
175. Vergales JE, Gangemi JJ, Rhueban KS, Lim DS. Coarctation of the aorta - the current state of surgical and transcatheter therapies. *Curr Cardiol Rev*. 2013 Aug;9(3):211-9. doi: 10.2174/1573403x113099990032. PMID: 23909637; PMCID: PMC3780346.
176. Margarint IM, Youssef T, Rotaru I, Popescu A, Untaru O, Filip C, Stiru O, Constantin AA, Iliescu VA, Vladareanu R. Association of plasma renin activity with risk of late hypertension in pediatric patients with early aortic coarctation repair: a retrospective study. *Life (Basel)*. 2025 Apr 16;15(4):656. doi: 10.3390/life15040656. PMID: 40283210; PMCID: PMC12028424.
177. Brili S, Tousoulis D, Antoniadis C, Vasiliadou C, Karali M, Papageorgiou N, Ioakeimidis N, Marinou K, Stefanadi E, Stefanadis C. Effects of ramipril on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young normotensive subjects with successfully repaired coarctation of aorta: a randomized cross-over study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 19;51(7):742-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.047. PMID: 18279735.
178. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*. 1992 Apr;215(4):356-62. doi: 10.1097/00000658-199204000-00010. PMID: 1558416; PMCID: PMC1242412.
179. Walters HM, Pan N, Lehman TJA, Adams A, Kalliolias GD, Zhu YS, Santiago F, Nguyen J, Sitaras L, Cunningham-Rundles S, et al. The impact of disease activity and tumour necrosis factor- α inhibitor therapy on cytokine levels in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2016 Jun;184(3):308-17. doi: 10.1111/cei.12769. PMID: 26890938; PMCID: PMC4855218.
180. Bouchart F, Dubar A, Tabley A, Litzler PY, Haas-Hubscher C, Redonnet M, Bessou JP, Soyer R. Coarctation of the aorta in adults: surgical results and long-term follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2000 Nov;70(5):1483-8; discussion 1488-9. doi: 10.1016/S0003-4975(00)01954-3. PMID: 11093479.
181. Brouwer RM, Erasmus ME, Ebels T. Hypertension in children after repair of coarctation of the aorta: still a cause for concern. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jun;91(6):1901-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.080. PMID: 21619956.
182. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Dec;28(7):1652-60. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00393-2. PMID: 8962557.
183. Iudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000 Feb;148(2):209-14. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00463-3. PMID: 10657556.
184. Anghel A, Țăranu G, Seclaman E, Rață A, Tamaș L, Moldovan H, Ursoniu S, Samoilă C, Ionac M, Popa-Wagner A. Safety of vascular endothelial and hepatocyte growth factor gene therapy in patients with critical limb ischemia. *Curr Neurovasc Res*. 2011 Aug;8(3):183-9. doi: 10.2174/156720211796558047. PMID: 21777103.

185. Radke RM, Diller GP, Duck M, Orwat S, Hartmann D, Thum T, Baumgartner H. Endothelial function in contemporary patients with repaired coarctation of aorta. *Heart*. 2014 Nov;100(21):1696-701. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305695. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25064565.
186. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000 Feb;148(2):209-14. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00463-3. PMID: 10657556.
187. Timofte D, Tănăsescu MD, Balcangiu-Stroescu AE, Bălan DG, Tulin A, Stiru O, Văcăroiu IA, Mihai A, Constantin PC, Coșconel CI, et al. Dyselectrolytemia—management and implications in hemodialysis (review). *Exp Ther Med*. 2021 Jan;21(1):102. doi: 10.3892/etm.2020.9502. PMID: 33364875; PMCID: PMC7753839.
188. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Aug 1;22(8):1257-66. doi: 10.1161/01.ATV.0000021412.56640.DA. PMID: 12171784.
189. Angelone DF, Wessels MR, Coughlin M, Suter EE, Valentini P, Kalish LA, Levy O. Innate immunity of the human newborn is polarized toward a high ratio of IL-6/TNF-alpha production in vitro and in vivo. *Pediatr Res*. 2006 Aug;60(2):205-9. doi: 10.1203/01.pdr.0000228319.10481.ea. PMID: 16864696.