

# Nove smjernice o liječenju aortopatija dječje dobi

Dalibor Šarić\*

*Aortopatije predstavljaju raznoliku skupinu patoloških stanja koja zahvaćaju aortu i njene ogranke s povećanim rizikom nastanka aneurizmi, disekcije ili rupture aorte. U djece, za razliku od odraslih, aortopatije su obično uzrokovane genetskim uzrocima ili prirođenim grješcima srca. Iako je disekcija aorte rijetka u djece to je životno ugrožavajuće stanje. Rana dijagnoza, redovito praćenje i pravovremeno liječenje su ključni za optimalno liječenje i sprječavanje lošeg ishoda. Ovaj pregledni članak daje uvid u etiologiju aortopatija grudne aorte u djece i čimbenike koje treba uzeti u obzir pri odluci za medikamentno i elektivno kirurško liječenje, poput dimenzije aorte, genetskog subtipa i dodatne rizične čimbenike kao fenotipske oznake ili obiteljska anamneza.*

**Ključne riječi:** BOLESTI AORTE; ČIMBENICI RIZIKA; GENETIKA; KIRURŠKI ZAHVATI, OPERATIVNI

## UVOD

Naziv aortopatija označava slabost stijenke aorte koja može dovesti do proširenja, aneurizme, disekcije ili rupture aorte ili njenih ogranaka. Obično se dijagnosticira u dječjoj dobi i primarno zahvaća uzlaznu aortu ali može zahvatiti i ostale dijelove aorte i periferno žilje. Patogeneza aortopatija uključuje genetska stanja kao sistemne bolesti vezivnog tkiva i poremećaj kontrakcije glatkih mišića te prirođene greške srca kao bikuspidna aortna valvula. Katastrofične komplikacije aortopatije su disekcija i ruptura aorte. Preventivnim mjerama i pravodobnim kirurškim zahvatom mogu se izbjeći ova životno ugrožavajuća stanja. Američko udruženje za bolesti srca (AHA) i Europsko kardiološko društvo su 2024. godine objavili smjernice za liječenje aortopatija u djece temeljene na dostupnim dokazima i usuglašenom mišljenju eksperata (1, 2). To su prve sveobuhvatne znanstvene objave koje sadrže usuglašeno mišljenje eksperata o brojnim aspektima aortopatija dječje dobi. U njima su sadržane smjernice za dijagnozu aortopatija, praćenje aorte tehnikama slikovnog prikaza, tjelesnu aktivnost djece s aortopatijom, prijedlozi za medikamentozno liječenje te indikacije za elektivno

kirurško liječenje. Svrha ovih objava je poboljšanje i ujednačavanje liječenja djece s aortopatijom u cijelom svijetu. Ipak ove smjernice daju samo okvir za postupanje i promoviraju individualizirani pristup temeljen na osobnim i obiteljskim posebnostima svakog pacijenta.

U ovom članku ćemo se osvrnuti na najpoznatija stanja koja uzrokuju aortopatije u djece i ukazati na novoprihvaćene stavove navedene u spomenutim znanstvenim objavama u pogledu stupnjevanja proširenja aorte te indikacija za medikamentozno i kirurško liječenje.

Dio tablica preuzetih iz izvornog materijala je dijelom skraćen i modificiran. Za detaljan prikaz upućujemo na izvore navedene u referencama.

## ETIOLOGIJA AORTOPATIJA

Nasljedne bolesti grudne aorte (obiteljske aortopatije) su skupina aortopatija koja ima genetsku osnovu. Mogu biti dio sindroma kao Marfanov sindrom ili se javiti izolirano bez jasnih fenotipskih

\* Poliklinika Arista, Donje Svetice 46 c, 10000 Zagreb

**Tablica 1.** Nasljedne bolesti s aortopatijom i njihova obilježja

Bolest	Gen/nasljeđivanje	Funkcija gena	Osobitosti u kliničkom nalazu i tijeku bolesti	Kardiovaskularne manifestacije u djece
Sindrom multisistemne disfunkcije glatkih mišića	ACTA 2 (R179) /AD	Kontrakcija glatkih mišića	Kongenit.midrijaza Moyamoya. iris floccule	Dilatacija aorte (ascendens>korijen)
Nesindromska	ACTA 2 /AD	Kontrakcija glatkih mišića	Livedo reticularis, iris flocculi, BAV, PDA, rana koronarna bolest, CVI	Dilatacija aorte (ascendens>korijen) Disekcija Ao tip A i B,
Marfanov sindrom	FBN1 /AD	Vanstanični matriks	Ektopija leće, visok rast	Prolaps AV valvula± Dilatacija aorte (korijen> Ao ascend.
Žilni Ehlers-Danlos sdr	COL3A1 /AD	Vanstanični matriks	Modrice po koži, tanka koža, duboko usađene oči, tanak nos,spavanje s otvorenim očima, perforacije unutarnjih organa	Disekcija vertebralne i karotidne arterije ili druge periferne arterije Ruptura aorte
Cutis laxa tip IB	EFEMP2 /AR	Vanstanični matriks	Cutix laxa, ekstreman tortuozitet arterija,emfizem, arahnodaktilija	Difuzne dilatacije, tortuozitet i multiple stenozе arterija
Meester-Loeys sindrom	BGN /X vezano	Vanstanični matriks	Hipertelorizam,hipertrofija gingiva, kamptodaktilija dilatacija moždanih klijetki	Dilatacija i disekcija aorte
Sindrom FLNA deficijencije	FLNA /X vezano	Kontrakcija glatkih mišića	Periventrikularna nodularna heterotopija, epi, zaostatak u mentalnom razvoju	Dilatacija aorte (ascendens>korijen), PDA, VSD, ASD
Aortopatija vezana za mutaciju LOX	LOX /AD	Vanstanični matriks	Pektus,skolioza, BAV, tortuozitet arterija	cerebralne žile i abdominalna aorta
Aortopatija vezana za mutaciju MAT2A	MAT2A/AD	metabolizam glatkih mišića	Kasniji početak bolesti, nizak rizik disekcije	Dilatacija aorte
Aortopatija vezana za mutaciju MYLK	MYLK /AD	Kontrakcija glatkih mišića	Kasniji početak bolesti,disekcija aorte uz gotovo normalan promjer	Nisu opisane
Aortopatija vezana za mutaciju PRKG1	PRKG1 /AD	Kontrakcija glatkih mišića	Disekcija aorte u ranoj dobi	Disekcija grudne ili trbušne aorte
Sphrintzen-Goldberg sindrom	SKI/AD	TGF-β signal	Kraniosinostoza, pektus, hipertelorizam, zaostatak u mentalnom razvoju	Dilatacija aorte, prolaps mitralne valvule, ASD
Loeys Dietz sindrom tip 3	SMAD3 /AD	TGF-β signal	Hipertelorizam, rascijep uvule, različita obilježja sistemne bolesti vezivnog tkiva	Dilatacija grudne i trbušne aorte, cerebralne žile
Loeys Dietz sindrom tip 2 i tip 5	TGFB2 (tip 2) TGFB3 (tip5) /AD	TGF-β signal	Hipertelorizam, rascijep uvule,tortuozitet arterija različita obilježja sistemne bolesti vezivnog tkiva	Dilatacija grudne i trbušne aorte, cerebralne žile
Loeys Dietz sindrom tip 1 i tip 2	TGFBR1 (tip 1) TGFBR2 (tip2) /AD	TGF-β signal	Hipertelorizam, rascijep uvule, kraniosinostoza, tortuozitet arterija različita obilježja sistemne bolesti vezivnog tkiva	Aneurizme i disekcija aorte opisane u ranoj dobi, prolaps mitralne valvule, zahvaća cijelo arterijsko stablo

obilježja poznatih sindroma kao aortopatija uzrokovana varijantama mutacije ACTA 2 (nesindromske aortopatije). Molekularna osnova mnogih obiteljskih aortopatija, osobito sindromskih je poznata. Poznato je petnaestak gena čije mutacije dovode do aortopatije. Ti geni kodiraju proteine uključene u građu i funkciju izvanstanične tvari veziva stijenke aorte (FBN1, MFAP5), kontrakciju i

metabolizam glatkih mišića žila (ACTA 2, MYH11, MYLK, PRKG1, MAT2A) ili prenošenje signala transformirajućeg čimbenika rasta (TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, SMAD3). U tablici 1 naveden je popis nasljednih bolesti i uzročnih gena čije mutacije dovode do aortopatije, način nasljeđivanja, fenotipska obilježja bolesnika i tijekom bolesti. Iako postoji povezanost genotipa i fenotipa, klinička

**Tablica 2.** Promjene na organima i organskim sustavima koje se mogu naći u djece s aortopatijom

Glava	Kraniosinostoze, mikrogratija, retrogratija, visoko nepce, rascjep nepca /uvula bifida
Oči	Enoftalmus, miopija, ektopija leće, glaukom, midrijaza, iris flokuli, katarakta, sivkaste sklere
Kardiovaskularni sustav	Aneurizma /disekcija aorte, tortuozičnost arterija, aneurizme perifernih arterija, prolaps mitralne ili trikuspidne valvule, prirodne grješke srca
Prsni koš / kralježnica	Deformitet sternuma, pneumotoraks skolioza, kifoza, nestabilnost vratne kralježnice, ektazija dure
Trbuh	Hernije (abdominalna, hijatalna, ingvinalna), ezofagitis, upalne bolesti crijeva ruptуре šupljih organa (crijeva, uterus, mokraćni mjehur)
Mišićni sustav	Rupture mišića ili tetiva
Koža	Modrice, strije, atrofični ožiljci, livedo retikularis, prozirna koža
Ekstremiteti	Arahnodaktilija, kontrakture, ravna stopala, deformiteti stopala
Zglobovi	Labavi zglobovi, kontrakture, displazije, luksacije

slika brojnih sindromskih aortopatija se preklapa. Fenotipska heterogenost, dobno ovisna klinička obilježja, česta pojava sporadičnih slučajeva i široka diferencijalna dijagnoza otežavaju dijagnostiku sindromskih aortopatija. Pravovremena dijagnoza nasljednih aortopatija nam omogućava da znamo očekivani prirodni tijek bolesti i pridružene rizike te da pravodobno započnemo liječenje prilagođeno pacijentu što u konačnici spašava život.

Marfanov sindrom (MFS) je najčešća nasljedna sistemna bolest vezivnog tkiva praćena aortopatijom. Pojavnost MFS je 1 na 5000 živorođenih. Pogađa pogađa srce, krvne žile, oči i koštanozglobni sustav a zahvaća i druge organske sustave: kožu, pluća i središnji živčani sustav. Kardiovaskularne manifestacije uključuju progresivnu dilataciju korijena aorte, prolaps AV valvula s regurgitacijom i kardiomiopatiju neovisnu o stupnju volumnog opterećenja. Klinička slika MFS je varijabilna unutar iste obitelji a brojna obilježja su dobno ovisna. Klasični oblik MFS se očituje u dječjoj ili ranoj odrasloj dobi a neonatalni oblik ima visoku smrtnost. Postoje i oligosimptomatski oblici s izoliranom ektopijom leće ili promjenama skeleta. Prosječna dob postavljanja dijagnoze je 19 godina. Uzrok MFS je mutacija gena za protein fibrilin-1 (FBN1) koji tvori mikrofibrile međustanične tvari vezivnog tkiva. Defektan FBN1 povećava aktivnost brojnih citokina koji reguliraju brojne funkcije stanica. Rezultat mutacije FBN1 gena je slabost vezivnog tkiva i pojačan longitudinalni rast dugih kostiju. Poznato je više od 1500 mutacija FBN1 gena. MFS se nasljeđuje autosomno dominantno, 75 % bolesnika je naslijedilo MFS a 25 % bolesnika ima novu mutaciju. U oko 10 % osoba s MFS nije moguće dokazati mutaciju FBN1 gena.

Loeys-Dietz sindrom (LDS) obuhvata više autosomno dominantno nasljednih bolesti sa zahvaćenošću krvožilnog, kraniofacijalnog, lokomotor-nog, kožnog i imunološkog sustava. Uzrokovan je heterozigotnom mutacijom jednog od 6 gena koji kodiraju izravne efekte transformirajućeg faktora rasta tip beta (TGF $\beta$ ) : TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2, TGFB3 i SMAD2. Stoga postoji 6 tipova LDS koji se razlikuju po kliničkoj slici i tijeku bolesti. Fenotip osoba s LDS je sličan fenotipu drugih nasljednih bolesti koje zahvaćaju aortu a osobito MFS. No u LDS se češće nego u drugim bolestima javlja kraniosinostoza, rascjep uvule ili nepca (ne rascjep usnice), tamnije sklere i diskoloracija zubi. LDS odlikuje sklonost nastanku aneurizme korijena aorte ali i ostalih dijelova aorte i njenih ogranaka. Uz to je obično izražen tortuozičnost arterija vrata i glave. Disekcija aorte u LDS nastaje u dječjoj dobi i pri manjem promjeru aorte nego u MFS, osobito u varijantama TGFBR1 i TGFBR2 dok rijetko ili nikada u varijantama TGFB2, TGFB3 ili SMAD 3. Osobe s LDS su sklone alergijskim i autoimunim bolestima kao ekcem, anafilaksija, astma, te autoimunim bolestima probavnog sustava. Oko 25 % osoba s LDS je bolest naslijedilo dok oko 75 % ima novu mutaciju. Neliječeni bolesnici s LDS prosječno žive 26,1 godinu

Vaskularni EHLERS-Danlos sindrom (vEDS) je rijetka autosomno dominantno nasljedna aortopatija uzrokovana mutacijom gena COL3A1 koja kodira sintezu pro-alfa 1 lanca kolagena tip III. Pojavnost vEDS u populaciji je 1:50000-150000, s time da je 50 % osoba bolest naslijedilo a ostalo su nove mutacije. Djeca obično imaju normalan izgled ili vrlo diskretnu dismorfiju (uzak nos, tanke usnice) a dominiraju promjene na koži u vidu tanke

**Tablica 3.** Visoko rizične čimbenici za disekciju aorte u pojedinim aoropatijama

Patološko stanje s aoropatijom	Rizični čimbenici
Sva	Anamneza o disekciji aorte u člana obitelji, osobito ako je promjer aorte bio <5 cm Anamneza o članu obitelji s disekcijom aorte ili operacijom aorte u dječjoj dobi Disfunkcija valvule aorte umjerenog ili težeg stupnja Širenje promjera aorte $\geq 0.8$ cm/godinu prije 2. godine života, $\geq 0.5$ cm/godinu nakon 2. godine života ili $>0.3$ cm/godinu dvije godine uzastopno kada se završi rast Trudnoća
Marfanov sindrom (MFS)	Marfanov sindrom s ranim početkom (neonatalni oblik), često ali ne uvijek uzrokovan mutacijom FBN1 gena u egzonomima 23-32 Indeks tortuoziteta vertebralne arterije $>50$ (kalkulator dostupan na <a href="https://clarityregistry.com/calculators/risk-calculators/vti-calculator">https://clarityregistry.com/calculators/risk-calculators/vti-calculator</a> .)
Loeys-Dietz Sindrom (LDS)	Mutacije gena TGFBR1 i TGFBR2 uzrokuju raniji početak i težu kliničku sliku u odnosu na mutacije drugih gena koji uzrokuju LDS; Mutacija gena TGFBR2 R528 ima najgoru prognozu Osobe s mutacijom gena TGFBR1 ili TGFBR2 imaju već rizik od disekcije aorte ako imaju: kraniosinostozu, rasijep nepca, uvulu bifidu, tortuoзитet arterija ili/i prozirnu kožu Indeks tortuožiteta vertebralne arterije $>50$ Ženski spol s mutacijom TGFBR2 i niskim rastom
Vaskularni Ehlers-Danlos Sindrom (vEDS) - Ranije zvan EDS tip IV	Uzrokovan mutacijom gena COL3A1 koji uzrokuje zamjenu glicina u molekuli kolagena drugom aminokiselinom Česti hematomi ili ozlijede Osobna ili obiteljska anamneza o spontanim puknućima unutarnjih organa (crijeva, jetra, slezena, mokraćni mjehur ili maternica)
ACTA2 variante	Sindrom disfunkcije glatkih mišića zbog mutacije gena ACTA2 R179 ali i drugih patoloških misens mutacija. Otvoren arterijski duktus, Moyamoya-like cerebrovaskularna bolest
PRKG1 variant	Zahvaćene osobe imaju značajan rizik disekcije aorte već od adolescencije čak i bez značajne dilatacije aorte
EFEMP2 variant	Cutis laxa tip IB je rijetka autosomno recesivna bolest koja se očituje već u dojenačkoj dobi s teškom dilatacijom, elongacijom, tortuožitetom i stenozama aorte te sistemnih i plućnih arterija s opstrukcijom dišnih puteva

i prozirne kože, modrica i laceracija. Životno ugrožavajuće komplikacije bolesti kao disekcija ili ruptura aorte, pneumotoraks, rupture unutarnjih organa obično nastaju u životnoj dobi  $\geq 20$  godina.

Heterozigotne ACTA 2 mutacije su odgovorne za nastanak 10-14 % nesindromskih obiteljskih aneurizmi grudne aorte. Gen ACTA 2 kodira alfa aktin, glavnu komponentu kontraktilnog aparata glatkih mišića krvnih žila. Nosioci mutacije mogu imati čitav spektar bolesti krvnih žila od ranog nastanka koronarne bolesti, Moyamoya bolesti s ishemičnim inzultima mozga, plućne hipertenzije do aneurizme aorte. Fenotipska obilježja uključuju *iris flocculi*, *livedo reticularis*, prirodenu midrijazu, malrotaciju crijeva i hipotoničan mjehur. Najmalignije su mutacije R258 i R179 u kojih disekcija aorte može nastati u dobi  $< 20$  godina.

Heterozigotna patogena MYLK (laki lanac miozina) mutacija uzrokuje disekciju aorte odraslih uz relativno blago proširenje uzlazne aorte ali u djece disekcija nije opisana.

Heterozigotne patogene mutacije PRKG1 (protein kinaza G1) su rijedak ali maligni uzrok obiteljskih aoropatija jer mogu dovesti do disekcije aorte već u doba adolescencije i bez značajnijeg proširenja aorte. Stoga rano treba razmotriti kirurško liječenje čak i kada nema proširenja aorte.

Heterozigotne patogene mutacije LOX (lizil oksidaza) uzrokuje obiteljsku aneurizmu grudne aorte. Pacijenti s tom mutacijom imaju marfanoidan fenotip (deformacije skeleta i zglobova, strije, ektaziju dure) ali ne zadovoljavaju kriterije za MFS. Dilatacija aorte nastaje u dječjoj dobi ili kasnije i može se širiti do luka aorte.

Heterozigotna patogena MYH11 (miozin teški lanac 11) varijante uzrokuju fuziformne aneurizme korijena i grudne aorte ali disekcija aorte nije opisana u dječjoj dobi. U djece je uz ove mutacije opisano postojanje arterijskog duktusa i cerebrovaskularna bolest.

Heterozigotne patogene mutacije FLNA (filamin A) gena se nasljeđuju X vezano dominantno. Veći-

na bolesnika su ženskog spola jer muški embriji (hemizigoti) odumru. Pacijenti imaju periventrikularnu nodalnu heterotopiju (poremećaj migracije neurona) s epilepsijom i zaostajanjem u mentalnom razvoju. Od kardiovaskularnih manifestacija oboljeli imaju progresivnu dilataciju korijena i uzlazne aorte, a mogu imati bikuspidnu aortnu valvulu (BAV), displaziju zalistaka, otvoren arterijski duktus i plućnu hipertenziju. Od ne kardijalnih manifestacija oboljeli imaju tanku i mekanu kožu, labave zglobove i opstruktivnu bolest pluća koja je glavni uzrok smrti u ranoj dječjoj dobi.

Autosomno recesivna *Cutis laxa tip 1b* (EFEMP2) je vrlo rijetka bolest koju odlikuje rastezljiva koža koja visi u labavim naborima (cutis laxa), difuzna zahvaćenost arterija (aneurizme, tortuoziteti i stenoze), labavi zglobovi, hernije i arahnodaktilija. Perinatalna smrtnost je visoka zbog zatajenja disanja uzrokovanog kompresijom traheobronhalnog stabla od strane aneurizmatski promijenjenih krvnih žila.

## DRUGI UZROCI AORTOPATIJA U DJECE

Proširenje uzlazne aorte u djece vidamo uz bikuspidnu aortnu valvulu (BAV), konotrunkalne prirodne greške srca, potpuni prirodni blok srca, arterijsku hipertenziju i kronične bolesti bubrega. Također, proširenje aorte prati neka genetska oboljenja kao DiGeorgeov sindrom, sindrom Alagille, PHACE sindrom, Noonanov i Turnerov sindrom te neurofibromatozu.

Bikuspidnu aortnu valvulu (BAV) ima 1-2 % osoba u općoj populaciji. U pogledu morfologije, hemodinamskog učinka i kliničke slike, BAV je heterogena skupina bolesti. Dilataciju aorte postupno razvija 80 % pacijenata s BAV s 5-9 puta većim rizikom za disekciju aorte u odrasloj dobi. Disekcija aorte nije opisana u djece s BAV. Obrazac širenja aorte ovisi o morfologiji i funkciji aortne valvule. Proširenje zahvaća dio uzlazne aorte, korijen aorte ili čitavu uzlaznu aortu do luka aorte. Dilatacija srednjeg dijela uzlazne aorte češća je uz stenozu a dilatacija korijena uz insuficijenciju valvule aorte. BAV se nasljeđuje autosomno dominantno s prodornošću od 9-30 %. Specifičan genski lokus i njegov abnormalan produkt odgovoran za nastanak BAV još nije definiran. Mutacije ACTA2,

NOTCH1 i SMAD 6 gena su nađene u nekih bolesnika s BAV.

## EVALUACIJA DJECE S AORTOPATIJOM

Evaluaciju djece sa sumnjom na aortopatiju počinjemo detaljnim kliničkim pregledom i obiteljskom anamnezom. Klinički pregled mora biti pažljiv i sveobuhvatan s naglasom na kožu, lokomotorni sustav, oči, srce i neurološki sustav. Posebno treba tražiti fenotipska obilježja koja upućuju na sindromsko oboljenje. Ta obilježja mogu biti dobno ovisna te slabo izražena u mladoj životnoj dobi što ukazuje na potrebu za serijskim praćenjem pacijenata.

Ektopija leće je visoko specifična za Marfanov sindrom dok djeca s drugim nasljednim aortopatijama mogu imati fenotipska obilježja koja upućuju na specifične genetske poremećaje kao iris flokuli, midrijaza, Moyamoya bolest (ACTA2) ili kraniosinostozu ili rascjep uvule (LDS). Obiteljska anamneza mora obuhvatiti najmanje tri generacije. Naglasak u anamnezi treba biti na kardiovaskularnim zbivanjima kao iznenadna smrt članova obitelji, kardiokirurškim zahvatima, postojanju dilatacije aorte ili bolesti zalistaka kao i osobitim fenotipskim obilježjima. Negativna obiteljska anamneza kao i odsustvo tipičnih fenotipskim obilježja ne isključuju genetsku aortopatiju.

U kliničkom pregledu i obiteljskoj anamnezi treba obratiti pozornost na traženje rizičnih čimbenika koji djecu s aortopatijom čine podložnom za nastanak disekcije aorte (Tablica 3.).

## SLIKOVNE METODE PRAĆENJA AORTOPATIJA

Transtorakalna ehokardiografija je osnovna tehnika slikovnog prikaza za dijagnozu i praćenje djece s aortopatijom. Pri pregledu treba slijediti smjernice i standarde izvođenja ehokardiografskog pregleda propisane od ovlaštenih stručnih udruženja (3, 4).

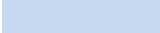



Maksimalni promjer uzlazne aorte se mjeri na više razina (anulus, korijen, sinotubularni spoj i uzlazna aorta) u sistoli, mjereći udaljenost unutarnjih rubova aorte. U djece mlađe od 16 godina dimenzije aorte se izražavaju kao z vrijednost što označava

**Tablica 4.** Okvirna učestalost slikovnog prikaza aorte

	Stupanj dilatacije korijena ili uzlazne aorte			
	Nema	Blagi	Umjereni	Teški
Dob < 16 god (z vrijednost)	< 2	≥ 2 < 3.5	≥ 3.5 < 5	≥ 5
Dob ≥ 16 god, cm	< 3.5	≥ 3.5 < 4	≥ 4 < 4.5	≥ 4.5
Klasičan MFS	Pregled slikovnom tehnikom treba učiniti svaka 1-3 mjeseca a ako bolest ne napreduje pregled može biti svakih 6 mjeseci			
Marfanov sindrom (MFS) s ranim početkom				
TGFBR1 ili TGFBR2	Pregled slikovnom tehnikom treba učiniti svaka 1-3 mjeseca a ako bolest ne napreduje pregled može biti svakih 6 mjeseci			
TGFB2, TGFB3, SMAD2				
SMAD3	Pregled slikovnom tehnikom treba učiniti svaka 1-3 mjeseca a ako bolest ne napreduje pregled može biti svakih 6 mjeseci			
Vaskularni EDS				
EDS tip I (klasični)	*			
ACTA2 (ne R179)	Pregled slikovnom tehnikom treba učiniti svaka 1-3 mjeseca a ako bolest ne napreduje pregled može biti svakih 6 mjeseci			
ACTA2 R179				
PRKG1	#	#	#	#
MYH11, LOX, MYLK	Pregled slikovnom tehnikom treba učiniti svaka 1-3 mjeseca a ako bolest ne napreduje pregled može biti svakih 6 mjeseci			
FLNA				
Vjerojatno nasljedna aortopatija s negativnim genetskim testom	Pregled slikovnom tehnikom treba učiniti svaka 1-3 mjeseca a ako bolest ne napreduje pregled može biti svakih 6 mjeseci			
TGA, TAC, TOF, PA-VSD, Fontan				
	ovisno	o	tipu srčane	greške

\*ako inicijalni nalaz uredan, daljnje praćenje nije potrebno

#Visoki rizik disekcije počevši u dobi od oko 17 godina čak i bez dilatacije aorte

Legenda boje	
	Svakih 12-24 mjeseca
	Svakih 12-18 mj
	Svakih 6-12mj
	Svakih 3-6 mjeseci

broj standardnih devijacija od srednje očekivane (normalne) vrijednosti za određenu površinu tijela. Važno je u serijskom praćenju djece s aortopatijom uvijek koristiti iste nomogramme. U SAD-u se najčešće rabe nomogrammi koje su izradili Boston Children's Hospital i The Pediatric Heart Network (5, 6). Učestalost pregleda (Tablica 4.) ovisi o stupnju proširenja aorte i etiologiji aortopatije. Prisutnost visokorizičnih čimbenika (Tablica 3.) zahtjeva češće preglede.

Magnetna rezonancija srca (MR) i magnetna rezonancija s angiografijom (MRA) daje kvalitetan prikaz grudne aorte i perifernih žila s dodatnim informacijama o funkciji srca i tortuozičnosti arterija ali zahtijeva duboku sedaciju ili opću anesteziju manje djece. Odličan prikaz aorte daje i kompjuterizirana tomografija uz izloženost ionizirajućem zračenju.

Kompjuterizirana tomografija s angiografijom (CTA) je metoda izbora slikovnog prikaza aorte kada postoje zapreke za opću anesteziju ili u svrhu hitne evaluacije disekcije aorte. Kvantifikacija tortuozičnosti arterija, kao indeks tortuozičnosti aorte ili vertebralne arterije (VTI), se može odrediti iz MRA ili CTA prikaza aorte s ograncima što ima prognostičku vrijednost (7, 8). Indeks tortuozičnosti vertebralne arterije (VTI) > 50 se povezuje s ranijom potrebom za kirurškim zahvatom, disekcijom aorte i većim rizikom iznenadne smrti u pacijenata s MFS ili LDS uzrokovanim mutacijama TGFBR1 ili TGFBR2. Indeks tortuozičnosti aorte ≥ 1.95 u osoba s MFS ukazuje na rizik od ranije disekcije aorte. Neke genetske varijante nose rizik patoloških promjena perifernih arterija te osim aortografije, zahtijevaju slikovni prikaz perifernog žilja.

**Tablica 5.** Indikacije za genetsko testiranje djece s proširenjem aorte ovisno o prisustvu ili odsustvu bikuspidne valvule aorte

<b>Dilatacija aorte bez bikuspidne aortne valvule uz prisustvo jednog ili više čimbenika:</b>	<b>Dilatacija aorte +bikuspidna Ao. Valvula uz prisustvo jednog ili više čimbenika:</b>
Pozitivna osobna ili obiteljska anamneza na disekciju aorte ili spontanu perforaciju crijeva	Pozitivna osobna ili obiteljska anamneza na disekciju aorte ili spontanu perforaciju crijeva
Z vrijednost korjena ili uzlazne aorte $\geq 2 < 3$ bez jasnog uzroka* + 1 ili više fenotipskih oznaka iz tablice 2	Multiple fenotipske oznake koje upućuju na moguću nasljednu aortopatiju (tablica 2)
Z vrijednost korjena ili uzlazne aorte $\geq 3$ ili dimenzije $\geq 4$ cm bez jasnog uzroka*	Bliski srodnik s poznatom nasljednom aortopatijom
Korijen ili uzlazna aorta $\geq 5$ cm	Z vrijednost uzlazne aorte $\geq 5.0$
Multiple fenotipske oznake koje upućuju na moguću nasljednu aortopatiju (tablica 2)	Z vrijednost korjena aorte $\geq 3.5$
Bliski srodnik s poznatom nasljednom aortopatijom	Korijen aorte ili uzlazna aorta $\geq 4$ cm
	Z-vrijednost korjena > z-vrijednost ao ascendens
	Obiteljska pojava BAV, koarktacije arte ili SHLS

\* - proširenje uzlazne aorte (Z-vrijednost  $\geq 2$ ) se viđa uz prirodni potpuni AV blok srca, kroničnu bubrežnu bolest, arterijsku hipertenziju i neke prirodne greške srca (tetralogija Fallot, zajednički arterijski trunkus, transpozicija velikih krvnih žila, nakon Fontanove operacije)

## GENETSKO TESTIRANJE

Shvaćanjem važnosti specifične genetske dijagnoze za ocjenu rizika od disekcije aorte te za odluku o medikamentoznom i kirurškom liječenju, genetsko testiranje aortopatija je postalo neizbježno. Treba ga učiniti osobama u kojih postoji razumna vjerojatnost postojanja nasljedne aortopatije ili kada rezultat testiranja može promijeniti terapijski pristup. Bikuspidna aortna valvula (BAV) obično uzrokuje izvjestan stupanj proširenja uzlazne aorte. Neke nasljedne aortopatije se javljaju udruženo s BAV te BAV ne isključuje nasljednu aortopatiju. U tablici 5 su zasebno navedene indikacije za genetsko testiranje aortopatija koje imaju i koje nemaju pridruženu BAV.

U genetskoj analizi aortopatija se rabe multigenetski paneli koji otkrivaju mutacije do sada poznatih gena koje dovode do aortopatije a popis ispitivanih gena ovisi o laboratoriju.

Ako genetskom analizom nađemo patogenu mutaciju, analizu treba učiniti svim članovima obitelji koji po obrascu nasljeđivanja mogu imati istu bolest. Općenito, patogene ili moguće patogene mutacije se nađu u 8-36 % ispitivanih osoba s većom učestalošću u djece sa sindromskim manifestacijama (9-12). Ako je u osoba s dilatacijom aorte ili BAV rezultat genetskog testiranja negativan, slikovni prikaz aorte treba učiniti i članovima uže obitelji.

## MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE AORTOPATIJA

Dokazi koji opravdavaju primjenu medikamenata u liječenju aortopatija djece proizilaze iz randomiziranih kliničkih studija primjene blokatora beta

adrenergičnih receptora (BB) i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) u pacijenata s Marfanovim sindromom (13-21). S obzirom na sličnost histoloških promjena i funkcionalnih svojstava svih aortopatija bez obzira na uzrok, iskustva u liječenju pacijenata s MFS su ekstrapolirana na sve aortopatije (22-23). Rezultati najveće randomizirane kliničke studije su objavljeni 2014. godine, a obuhvatili su 608 pacijenata s MFS životne dobi od 6 mjeseci do 25 godina. Studija je pokazala da su i losartan i atenolol jednako učinkoviti i dobro podnošljivi u usporevanju dilatacije korijena aorte, a učinak je bio bolji u mlađih pacijenata.

Cilj medikamentoznog liječenja je usporiti širenje dilatacije aorte kako bi se kardiokirurški zahvat odgodio u što kasniju životnu dob. Stoga liječenje treba započeti što ranije.

Analiza rezultata kliničkih istraživanja je pokazala kako ARB mogu u pacijenata koji su na terapiji blokatorima beta receptora dodatno usporiti širenje aorte. Stoga je pacijentima s visokim rizikom od disekcije aorte opravdano uvesti dvojnju terapiju, ukoliko ju podnose. Pri tome treba biti pažljiv, prvo optimizirati dozu prvog lijeka, a potom uvesti drugi lijek postupno povećavajući dozu do terapijske razine, nastojeći izbjeći nuspojave lijekova. Zbog kardioselektivnosti, dugog djelovanja i rijetkih nuspojava od BB najčešće se primjenjuje atenolol. Važan dio liječenja aortopatija je rigorozna kontrola arterijske hipertenzije i doziranje tjelesnih opterećenja. Lijekove koji stimuliraju srce i krvožilni sustav i uzrokuju povišenje frekvencije srca i krvnog tlaka kao dekongestive, psihostimulante i triptane (lijekovi za migrenu) treba izbjegavati. Također se smatra da antimikrobni lijekovi iz

**Tablica 6.** Preporuke za medikamentoznu terapiju aortopatija ovisno o uzroku i stupnju proširenja korijena ili uzlazne aorte (modificirano prema referenci 1).

	Stupanj dilatacije korijena ili uzlazne aorte			
	Nema	Blagi	Umjereni	Teški
Dob<16 god (z vrijednost)	<2	≥2<3.5	≥3.5<5	≥5
Dob≥16 god, cm	<3.5	≥3.5<4	≥4<4.5	≥4.5
Marfanov sindrom	*			
TGFBR1 ili TGFBR2	*			
TGFB2, TGFB3, SMAD3 ili SMAD2	*			
EDS tip I (klasični)				
ACTA2 (ne R179)				
ACTA2 R179				
PRKG1				
MYH11, LOX, MYLK				
Vjerojatno nasljedna aortopatija s negativnim genetskim testom		*		
BAV koja nije udružena s nasljednom bolešću veziva				
TGA, TAC, TOF, PA-VSD, Fontan				#

TGA-transpozicija velikih krvnih žila, TAC- zajednički arterijski trunkus, TOF- tetralogija Fallot, PA- pulmonalna atrezija, VSD- defekt interventrikulske prebrade, BAV-bikuspidna aortna valvula

\*- razmotri uvođenje jednog lijeka

#- ako širenje aorte progredira uvedi th

Legenda boja	
	Bez medikamentozne terapije
	Jedan medikament
	Barem jedan medikament, razmotri dvojni teraiiju
	Dvojna terapija

**Tablica 7.** Lijekovi za liječenje aortopatija

Lijek	doziranje	Indikacija/opaska
<i>B blokatori 3. generacije</i> Carvedilol	početi s 0.08-0.15 mg/kg/dan u dvije doze, titrirati do 1.0 mg/kg/dan (max 50 mg/dan)	aortopatije s disfunkcijom klijeti
Labetalol	1-3 mg/kg/dan u dvije doze, maksimalna doza je 10-12 mg/kg/dan (max 1200mg/dan)	aortopatije s disfunkcijom klijeti
<i>B blokatori 2. generacije</i> Atenolol	početi s 1-2 mg/kg/dan u jednoj ili dvije doze, titrirati do 4 mg/kg/dan (max 250mg/dan)	sve aortopatije
Metoprolol	početi s 1 mg/kg/dan ili 25 mg/dan, titrirati do max. 200 mg/dan Metoprolol sukcinat- jedna dnevna doza Metoprolol tartrat- u dvije doze	sve aortopatije
<i>B blokatori 1. Generacije</i> Propranolol	Početi s 0.25-0.5 mg/kg po dozi, svakih 8 sati. Titrirati do max doze 4 mg/kg/dan	Sve aortopatije/ obično se daje mlađoj djeci (≤ 4 godine), a kasnije atenolol ili metoprolol. Slaba selektivnost, može izazvati bronhospazam
<i>Blokatori receptora angitenzina</i> Lorsartan	Dob ≥ 6 mjeseci: početi s 0.3-0.5 mg/kg/dan u jednoj dozi, postupno povisivati do max 1-1.4 mg/kg/dan (max 100mg/dan)	Sve aortopatije/ kontrolirati : kreatinin, K, ALT, AST i ALT, Hgb
Irbesartan	Dob 6 mj.-6 godina: početi s 3 mg/kg jedanput na dan, povisivati kroz 3 tjedna do 5-7 mg/kg/dan Dob >6 god.-12 godina: početi s 75 mg/dan te povisivati kroz 3 tjedna do 150 mg/dan ≥12 godina: početi s 150 mg/dan, povisivati kroz 3 tjedna do 300mg/dan	Sve aortopatije/ može se dnevna doza podijeliti u dvije doze Povremeno kontrolni lab:kreatinin, K, AST, ALT, Hgb

**Tablica 8.** Kirurški prag za operaciju djece s aortopatijom temeljen na suglasju stručnjaka i dosadašnjim iskustvima. Vrijeme operacije se može prilagoditi individualnim zahtjevima pacijenta..

Bolest ili mutacija gena	Uobičajan kirurški prag	Ako postoje visoko rizični čimbenici (tabela 3)
	promjer korjena ili uzlazne aorte u cm	
Marfan sdr (MFS)	5.0 cm Ako je pacijent viši ili niži od prosjeka, u dobi $\geq 16$ god. može se kao prag rabiti omjer površina presjeka korjena aorte/visina ( $\text{cm}^2/\text{m}$ ) $\geq 10$	$\geq 4.5\text{cm}$ Kod MFS s ranim početkom i teškom dilatacijom aorte (ako je anulus aorte $\geq 2$ ): <2 god: 3.3-3.4 cm $\geq 2$ god < 5 god: 3.7-3,8 cm $\geq 5$ god: 4 cm
TGFBR1 ili TGFBR2	$\geq 4.5$	Kada je anulus aorte $\geq 2\text{cm}$ : <2 god: 3.3-3.4 cm $\geq 2$ god < 5 god: 3.7-3,8 cm $\geq 5$ god: 4 cm
TGFB2	$\geq 4.5$	$\geq 4.5$
TGFB3	$\geq 5.0$	$\geq 5.0$
SMAD3, SMAD2	$\geq 4.5$	$\geq 4.5$
ACTA 2	$\geq 4.5$ Ako postoji Moyamoya-like bolest, zbog većeg operativnog rizika prag može biti viši	$\geq 4.2$
PKRG1	Operacija se preporuča kod bilo kojeg stupnja dilatacije (Z vrijednost $\geq 2$ ) a pacijent je u dobi $\geq 17$ godina	
Žilni Ehler-Danlos	$\geq 4.5$	$\geq 4.5$
Bikuspidna valvula aorte (BAV)	$\geq 5.5$	$\geq 5.0$ (ako je širenje aorte $> 3\text{mm}/\text{godinu}$ ili je korijen aorte širi od uzlazne aorte)
Dilatacija aorte bez drugih dijagnoza	$\geq 5.0$	$\geq 4.5$
TGA,TAC, TOF, PA+VSD, Fontan	$\geq 5.5-6.0$	$\geq 5.5-6.0$
Nakon op po Rossu	$\geq 5.0-6.0$	$\geq 5.0-6.0$

skupine fluorokinolona mogu povećati rizik od disekcije aorte te ih treba izbjegavati.

Preporuke za medikamentozno liječenje aortopatija, ovisno o uzroku i stupnju dilatacije korijena i uzlazne aorte sadržani su u tablici 6. Lijekovi koji se koriste u liječenju aortopatija navedeni su u tablici 7. U prisustvu visoko-rizičnih čimbenika (Tablica 3.) ili umjerene progresije širenja aorte ( $\geq 0.5 < 0.8$  cm/god. prve dvije godine života ili  $> 0.3 < 0.5$  cm/god. nakon druge godine života) treba razmotriti agresivnije liječenje. U periodu ubrzanog rasta (pubertet) potrebno je pažljivo praćenje pacijenta s obzirom na mogući ubrzan rast dimenzija aorte. Uz to je važno pratiti i funkciju aortne valvule i lijeve klijetke srca.

## PROFILAKTIČKI KARDIO-KIRURŠKI ZAHVAT KOD DILATACIJE GRUDNE AORTE

Disekcija i ruptura aorte je u dječjoj dobi rijetka i najčešće katastrofična. Obično je riječ o disekciji uzlazne aorte (tip A) kojoj godinama, ali ne uvijek

(npr. u mutaciji PRKG1 gena), prethodi postupno širenje korijena ili uzlazne aorte. Kao i u odraslih, dimenzija aorte je najbolji prediktor disekcije tip A u djece. Rizik disekcije ovisi o osnovnoj bolesti koja je uzrokovala aortopatiju, specifičnoj genskoj mutaciji, fenotipskim obilježjima djeteta, obiteljskoj anamnezi, stupnju tortuozičnosti arterija i brzini širenja promjera aorte (Tablica 3.). Stoga svaki pacijent zahtijeva individualan pristup s obzirom na liječenje.

Određivanje promjera aorte izraženog z vrijednošću je dobro mjerilo za praćenje pacijenata i odluku o medikamentoznoj terapiji, dok se apsolutna vrijednost promjera aorte rabi za odluku o kirurškom liječenju (Tablica 8.). Budući da se komercijalno dostupni provodnici ne mogu rabiti dok promjer prstena aorte ne bude oko 20 mm, promjer anulusa aorte i maksimalni promjer aorte se rabe u odluci o kirurškom liječenju.

Posebnu pozornost treba posvetiti mutacijama gena za koje je znano da u mladoj dobi mogu uzrokovati disekciju uzlazne aorte uz blago proširenje

ili bez proširenja aorte. Poznato je da disekcija u pacijenata s patogenom mutacijom PRKG1 može nastati i uz normalnu dimenziju aorte te pažljivo treba razmotriti indikaciju za elektivnim kardio-kirurškim zahvatom.

Pacijenti koji imaju nasljednu aortopatiju bez jasno definiranog genskog uzroka trebaju biti tretirani u skladu s obiteljskom anamnezom o tijeku bolesti u članova obitelji. Ako je obiteljska anamneza negativna ili nepoznata, pacijente treba tretirati kao klasičan MFS osim u prisustvu visoko rizičnih čimbenika.

Elektivna zamjena korijena i uzlazne aorte spašava živote pacijenata s nasljednom aortopatijom.

Kirurške tehnike zamjene korijena aorte se dijele na one u kojima se pri operaciji čuva pacijentova funkcionalna aortna valvula (engl. *valve-sparing root replacement*) ili se zamijeni cijeli korijen aorte s aornom valvulom (engl. *valve – replacing*). U praksi postoje dvije kirurške tehnike zamjene korijena aorte s očuvanjem aorte valvule: reimplantacijska tehnika po Davidu ili tehnika po Yacoubu s remodeliranjem valvule. Obje operacije zahtijevaju dostatno velik prsten aorte. Očuvanjem aortne valvule izbjegavamo ugradnju mehaničke aortne valvule i potrebu za doživotnom antikoagulacijskom terapijom te smanjujemo rizik od tromboembolijskih i septičkih komplikacija (endokarditis).

U novije vrijeme pojavile su se kirurške alternative zamjeni korijena aorte u vidu raznih tehnika vanjske potpore korijena aorte ali su iskustva u djece ograničena.

U posebno agresivnim oblicima bolesti (kao genske varijante ACTA2 R179 ili TGFB2 R 528) pri elektivnom kardiokirurškom zahvatu nekada je potrebno zamijeniti čitavu uzlaznu aortu s lukom aorte.

## ZAKLJUČAK

Nasljedne bolesti koje mijenjaju strukturu i funkciju vezivnog tkiva ili glatkih mišića krvnih žila su najčešći uzroci aortopatija u djece. Učinjen je veliki napredak u pogledu otkrivanja molekularne osnove brojnih aortopatija ali još uvijek postoje brojne nepoznanice u pogledu etiologije i optimalnog terapijskog pristupa aortopatijama. Usuglašen stav eksperata o pristupu aortopatijama dječje dobi,

temeljen na do sada poznatim dokazima, pridonijet će poboljšanju i ujednačavanju skrbi o djeci s aortopatijom. Dane smjernice u pogledu praćenja, medikamentoznog i elektivnog kirurškog zahvata su okvirne i promoviraju individualiziran pristup djetetu s aortopatijom.

## LITERATURA

1. Morris SA, Flyer JN, Yetman AT, et al. Cardiovascular management of aortopathy in children: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(10):e228–e254. doi: 10.1161/CIR.0000000000001265.
2. Muiño-Mosquera L, Cervi E, De Groote K, et al. Management of aortic disease in children with FBN1-related Marfan syndrome. *Eur Heart J*. 2024;45(39):4156–4169. doi: 10.1093/eurheartj/ehae526.
3. Lai WW, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(12):1413–1430. doi: 10.1016/j.echo.2006.09.001.
4. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(5):465–495; quiz 576. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.019.
5. Boston Children's Hospital Heart Center. Boston Z-score calculator. Available from: <https://zscore.chboston.org>.
6. Lopez L, Frommelt PC, Colan SD, et al. Pediatric Heart Network echocardiographic Z scores: comparison with other published models. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021; 34(3):185–192. doi: 10.1016/j.echo.2020.09.019.
7. Morris SA, Orbach DB, Geva T, Singh MN, Gauvreau K, Lacro RV. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders. *Circulation*. 2011;124(3):388–396. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990549.
8. Franken R, el Morabit A, de Waard V, et al. Increased aortic tortuosity indicates a more severe aortic phenotype in adults with Marfan syndrome. *Int J Cardiol*. 2015;194:7–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.072.
9. Hicks KL, Byers PH, Quiroga E, Pepin MG, Shalhub S. Testing patterns for genetically triggered aortic and arterial aneurysms and dissections at an academic center. *J Vasc Surg*. 2018;68(3):701–711. doi: 10.1016/j.jvs.2017.12.023.
10. Overwater E, Marsili L, Baars MJH, et al. Results of next-generation sequencing gene panel diagnostics including copy-number variation analysis in 810 patients suspected of heritable thoracic aortic disorders. *Hum Mutat*. 2018; 39(9):1173–1192. doi: 10.1002/humu.23565.
11. Proost D, Vandeweyer G, Meester JAN, et al. Performant mutation identification using targeted next-generation

- sequencing of 14 thoracic aortic aneurysm genes. *Hum Mutat.* 2015;36(9):808–814. doi: 10.1002/humu.22802.
12. Wooderchak-Donahue W, VanSant-Webb C, Tvrdik T, et al. Clinical utility of a next-generation sequencing panel assay for Marfan and Marfan-like syndromes featuring aortopathy. *Am J Med Genet A.* 2015;167(8):1747–1757. doi: 10.1002/ajmg.a.37085.
  13. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term  $\beta$ -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 1994;330(19):1335–1341. doi: 10.1056/NEJM199405123301902.
  14. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3491–3500. doi: 10.1093/eurheartj/ehv334.
  15. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(22):2061–2071. doi: 10.1056/NEJMoa1404731.
  16. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36(32):2160–2166. doi: 10.1093/eurheartj/ehv151.
  17. Sandor GGS, Alghamdi MH, Raffin LA, et al. A randomized, double-blind pilot study to assess the effects of losartan vs. atenolol on the biophysical properties of the aorta in patients with Marfan and Loeys-Dietz syndromes. *Int J Cardiol.* 2015;179:470–475. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.082.
  18. Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2016;37(12):978–985. doi: 10.1093/eurheartj/ehv575.
  19. Muiño-Mosquera L, De Nobele S, Devos D, Campens L, De Paepe A, De Backer J. Efficacy of losartan as add-on therapy to prevent aortic growth and ventricular dysfunction in patients with Marfan syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *Acta Cardiol.* 2017;72(5):1–9. doi: 10.1080/00015385.2017.1314134.
  20. Mullen M, Jin XY, Child A, et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Lancet.* 2020;394(10216):2263–2270. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32518-8.
  21. Pitcher A, Spata E, Emberson J, et al. Angiotensin receptor blockers and  $\beta$ -blockers in Marfan syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2022;400(10353):822–831. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01534-3.
  22. Ong K-T, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomized, open, blind-ended-endpoints trial. *Lancet.* 2010;376(9751):1476–1484. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60960-9.
  23. Flyer JN, Sleeper LA, Colan SD, Singh MN, Lacro RV. Effect of losartan or atenolol on children and young adults with bicuspid aortic valve and dilated aorta. *Am J Cardiol.* 2021;144:111–117. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.050.

#### Adresa za dopisivanje:

Prim. Dalibor Šarić, dr. med.  
Poliklinika Arista  
Donje Svetice 46 c, 10000 Zagreb  
e-mail: [saric.dalibor@gmail.com](mailto:saric.dalibor@gmail.com)

#### SUMMARY

## The new guidelines for the treatment and management of aortopathy in children

Dalibor Šarić

*Aortopathies represent a diverse group of pathological conditions affecting the aorta and its branches with an increased risk for aneurysm formation, dissection, or rupture. In children, in contrast with adults, aortopathies are usually caused by genetic causes or congenital heart defects. Although aortic dissection is rare in children, it is a life-threatening event. Early diagnosis, regular surveillance, and timely treatment are crucial for optimal management and prevention of adverse outcomes. This review provides an overview of the etiology of thoracic aortopathies in pediatric patients and offers parameters to consider for pharmacologic therapy and elective aortic surgery in children, taking into account factors such as aortic size, genetic subtypes and additional high-risk factors as phenotypic features or family history.*

**Key words:** AORTIC DISEASES; RISK FACTORS; GENETICS; SURGICAL PROCEDURES, OPERATIVE