

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Management of cardiovascular manifestations in Loeys – Dietz syndrome: a systematic review

Ieva Daniliauskaitė¹, Olivija Gustienė²

¹ *Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

² *Department of Cardiology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Loeys – Dietz syndrome (LDS) is an autosomal dominantly inherited genetic disorder associated with significant and often life-threatening cardiovascular damage. The major cause of death in these individuals is aortic dissection. The primary choice for both prophylactic and emergency surgical interventions remains aortic valve-sparing root replacement due to the lower incidence of complications and the need for reoperation. Also, open surgery is more often recommended than endovascular stenting due to the possible accelerated development of aortic aneurysm in the native aortic stent fixation zones. To date, there are no approved guidelines for the treatment of aortic aneurysm and dissection in patients with LDS, but it is well known that multidisciplinary management of this syndrome must involve cardiovascular surgeons, cardiologists and geneticists. Nevertheless, the current literature provides a number of treatment options and recommendations for LDS. Therefore, the purpose of this systematic literature review is to analyse and discuss treatment options for aortic injury in patients with LDS, including both prophylactic and emergency interventions.

Keywords: Loeys – Dietz, aortic aneurysm, aortic dissection, management of aortic aneurysm.

Širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo sergant Loeys – Dietz sindromu gydymas: sisteminė literatūros apžvalga

Ieva Daniliauskaitė¹, Olivija Gustienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos, Kardiologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Loeys – Dietz sindromas yra autosominiu dominantiniu būdu paveldimas genetinis sutrikimas, kuris yra susijęs su reikšmingais ir dažnai gyvybei pavojingais širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimais. Pagrindinė sergančių LDS mirties priežastis yra aortos disekacija. Tiek profilaktinių, tiek ir skubių chirurginių intervencijų pirmu pasirinkimu išlieka aortos vožtuvą išsaugančios ir aortos šaknį atkuriančios operacijos dėl mažesnio komplikacijų pasireiškimo dažnio bei reoperacijos reikalingumo. Taip pat atvira operacija yra dažniau rekomenduojama nei endovaskulinis stentavimas dėl galimo aortos aneurizmos pagreitėjusio vystymosi natyvinės aortos stento fiksacijos zonose. Šiuo metu nėra patvirtintų galutinių šiuo sindromu sergančių pacientų, kuriems pasireiškė aortos aneurizma ir disekacija, gydymo metodikų, tačiau yra žinoma, kad multidisciplininis šio sindromo valdymas turi įtraukti gydytojus širdies ir kraujagyslių chirurgus, kardiologus bei genetikus. Nors ir nėra visuotinių rekomendacijų, šiuo metu yra atlikta nemažai mokslinių tyrimų bei publikacijų apie aortos aneurizmos ir disekacijos gydymą sergant LDS. Todėl šios sisteminės literatūros apžvalgos tikslas yra išanalizuoti ir aptarti LDS sergančių pacientų aortos pažeidimo gydymo galimybes, apimančias tiek profilaktines, tiek ir skubias intervencijas.

Raktiniai žodžiai: Loeys – Dietz sindromas, aortos aneurizma, aortos disekacija, aortos aneurizmos gydymas.

1. Įvadas

Loeys – Dietz sindromas yra autosominiu dominantiniu būdu paveldimas jungiamojo audinio sutrikimas, kuriam būdinga aortos aneurizma bei disekacija, generalizuotas arterijų vingiuotumas, dvigubas liežuvėlis ar gomurio plyšys ir hipertelorizmas [1]. Šis sindromas pirmą kartą 2005 metais buvo aprašytas vaikų ligų gydytojų genetikų Barto Loeys ir Hario Dietz [2]. Paminėti klinikiniai požymiai yra būdingiausi, tačiau kartais gali būti pažeidžiamos ir kitos organų sistemos: kaukolės ir veido (pvz., kraniosinostozė), skeleto (pvz., sąnarių kontraktūros, skoliozė, *pectus excavatus*) ar akių (pvz., strabizmas). Nors LDS fenotipiškai yra panašus į Marfano sindromą, pastarajam nėra

būdingas toks agresyvus širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas [3]. Sergant LDS vidutinė gyvenimo trukmė siekia 26,1 metus ir pagrindinė šių asmenų mirties priežastis yra aortos disekacija [4].

Dėl tokio LDS mirtino pobūdžio, jeigu yra negydomas, buvo atlikta nemažai mokslinių tyrimų siekiant išsiaiškinti šio sindromo gydymą [5]. Šiai dienai nėra aprašytų aiškių bei galutinių LDS sergančių aortos aneurizmos bei disekacijos gydymo metodikų, tačiau yra žinoma, kad multidisciplininis šio sindromo valdymas turi apimti gydytojus kardiologus, širdies ir kraujagyslių chirurgus bei genetikus. Nepaisant to, dabartinėje literatūroje yra pateikiama tam tikrų LDS gydymo galimybių ir rekomendacijų.

Todėl šios sisteminės literatūros apžvalgos tikslas yra išanalizuoti ir aptarti LDS sergančių pacientų aortos pažeidimo gydymo galimybes, apimančias tiek profilaktines, tiek ir skubias intervencijas.

2. Metodika

Sisteminė medicininė literatūros apžvalga naudojantis PubMed (MEDLINE), SCOPUS, ClinicalKey, ScienceDirect, SpringerLink, Cochrane database ir Google Scholar duomenų bazėmis. Ieškant literatūros duomenų bazėse buvo naudojami *Loeys – Dietz syndrome, LDS, Loeys – Dietz aortic aneurysm syndrome, Loeys – Dietz cardiovascular manifestation, Loeys – Dietz management* ir *LDS and aorta* raktažodžiai anglų kalba. Išanalizuoti tie straipsniai ir moksliniai darbai, kuriuose buvo pateikta informacija apie Loeys – Dietz sindromą ir jo pažeidžiamos aortos gydymo galimybes, publikacija ne senesnė nei 7 metų. Neįtraukimo į apžvalgą kriterijai buvo publikacija ne anglų kalba, paskelbta tik santrauka be pilno teksto, vieno klinikinio atvejo aprašymas arba komentarai apie straipsnį. Taip pat esant to paties autoriaus publikuotiems keliems darbams pasirinktas naujausias, prieš tai buvę senesni straipsniai atmesti.

3. Rezultatai

3.1 Paveldėjimas

LDS yra autosominis dominantinis sutrikimas. Tai reiškia, jog viena pažeisto geno kopija kiekvienoje ląstelėje yra pakankama sukelti šį sindromą [6]. Apie du trečdalius atvejų yra dėl atsirandančių *de novo* mutacijų ir yra sunkesnės klinikinės eigos, o likęs trečdalis yra šeiminis ir dažniausiai būna lengvesnės simptomatikos [2]. Kiekvienas sergančio šiuo

sindromu individo vaikas turi 50% tikimybę paveldėti tokį patogenetinį variantą bei šį sutrikimą. Prenatalinė diagnostika nėštumo metu yra galima tik tada, kai yra žinomas koks patogenetinis variantas yra paveldimas konkrečioje šeimoje [4].

3.2 Patofiziologija

Yra išskiriami penki šio sindromo tipai pagal jų genetinę priežastį: 1 tipą sukelia TGFB1 geno mutacijos, 2 tipą – TGFB2, 3 tipą – SMAD3, 4 tipą – TGFB2, o 5 tipą – TGFB3. Šie penki genai dalyvauja ląstelių signalo perdavimo kelyje, vadinamame transformuojančių augimo faktorių beta (TGFB) keliu, kuris nukreipia žmogaus kūno ląstelių funkcijas augimo ir vystymosi procesuose. Šis kelias taip pat reguliuoja ekstraląstelinio matrikso, baltymų ir kitų molekulių, kurios sudaro tarpus tarp ląstelių ir yra svarbios audinių stiprumui bei atsinaujinimui, formavimąsi.

Mutacijos TGFB1, TGFB2, SMAD3, TGFB2 ar TGFB3 genuose sukelia baltymų su sumažėjusia jų funkcija gamybą. Nors baltymo funkcija yra sumažėjusi, signalo perdavimas per TGFB kelią pasireiškia didesniu dažniu nei sveikiems asmenims. Taip pat gali būti dėl kitų baltymų, kompensuojančių pažeistą funkciją, aktyvumo padidėjimo, tačiau tikslus sustiprėjusio signalo perdavimo mechanizmas nėra aiškus [6].

3.3 Kraujagyslių sistemos pažeidimas

Greitai progresuojanti aortos aneurizma yra vienas iš dažniausių (> 95%) LDS sergančių žmonių klinikinų požymių, reikalaujančių atidaus stebėjimo ir laiku parinkto profilaktinio gydymo. Dažniausia disekacijos vieta yra ties aortos šaknimi. Retesniais atvejais aneurizmos ar disekacijos gali pasireikšti ir kitose arterijose:

galvos, krūtinės, pilvo ar galūnių [4]. Nustatyta, jog 1 tipu sergantys asmenys, kuriems pasireiškė sunkių kaukolės ir veido pakitimų, turi didesnę riziką jauname amžiuje patirti aortos aneurizmos disekaciją nei sveiki asmenys. Aortos disekacijos gali pasireikšti net ir kūdikystėje nuo 6 mėnesių amžiaus, o galvos smegenų kraujosruvos jau nuo 3 metų [7].

3.4 Profilaktinės operacijos

Asimptominiai LDS sergantys pacientai, turintys krūtininės aortos aneurizmos išsivystymo tikimybę, turėtų būti periodiškai radiologiškai ištiriami, kad būtų galima įvertinti aortos plėtimosi greitį bei laiku atlikti chirurginę intervenciją. Sprendimo priėmimas kada operuoti tokį pacientą priklauso nuo daugelio veiksnių: aneurizmos dydžio, plėtimosi greičio, ekstraortinių pasireiškimų apimtys, šeiminių anamnezės ir genotipo [8]. Europos kraujagyslių chirurgijos draugija (EKCD) ir Europos kardiologų draugija (EKD) turi patvirtintas gaires kada yra rekomenduojama atlikti pasirenkamąją chirurginę intervenciją pacientams, sergantiems LDS. EKCD rekomenduoja atlikti operaciją tuomet, kai aortos šaknies diametras > 40 mm, nusileidžiančiosios krūtininės aortos diametras > 50 mm ir/ arba pagreitėjęs aortos aneurizmos augimas > 5 mm per metus [9]. EKD rekomenduoja operuoti pacientus tik tada, kai kylančiosios aortos diametras pasiekia > 42 mm [10].

Jondeau ir kt. atliktas didelis tarptautinis multicentrinis mokslinis tyrimas rekomenduoja profilaktines operacijas atlikti pacientams, kurių aortos diametras yra 45 mm vyrams ir 40 mm moterims su TGFBR2 geno mutacija [11]. Vaikams, kurių aortos diametras yra didesnis nei 99 – oji procentilė pagal amžių ir kūno paviršiaus plotą bei aortos vožtuvo žiedas

yra 18 mm, rekomenduojama atlikti profilaktinę operaciją. Šie kriterijai nėra absoliutūs ir svarbu paminėti, jog pacientams aortos disekacija gali pasireikšti ir esant mažesniai jos diametrai nei čia paminėti, ypač turintiems TGFBR2 geno mutaciją [12]. Kaukolės ir veido anomalijų laipsnis taip pat koreliuoja su tikimybe pasireikšti aortos disekacijoms, todėl sergantiems sunkesne I tipo LDS forma gali būti rekomenduojama profilaktinė operacija [10].

3.5 Planinės chirurginės intervencijos

Dėl pakankamai mažo komplikacijų dažnio, dažniausiai pasirenkama atlikti aortos vožtuvą išsaugančią ir aortos šaknį atkuriančią (*aortic valve-sparing root replacement*) operaciją (VSRR), po kurios nereikia vartoti antikoagulantų. Buvo atlikta keletas mokslinių tyrimų, nagrinėjančių profilaktinių chirurginių intervencijų rezultatus LDS sergantiems pacientams. Aftab ir bendraautorai yra išanalizavę 53 pacientų, sergančių LDS ir kuriems atlikta planinė operacija, rezultatus. Nebuvo nustatyta nei vieno pooperacinio mirštamumo atvejo tarp pacientų, kuriems buvo atlikta aortos vožtuvą išsauganti ir aortos šaknį atkurianti operacija [13]. Kitame atliktame tyrime taip pat pastebimi teigiami šios operacinės metodikos rezultatai – 6 iš 16 LDS sergančių pacientų atlikta planinė VSRR nesukėlė jokių komplikacijų [14].

Nors LDS sergantys pacientai gerai toleruoja operacijas, vis tiek pažymima, jog yra didelė pakartotinos intervencijos tikimybė – atliktuose moksliniuose tyrimuose nurodoma, jog reoperacijos reikalingumas gali siekti nuo 10 iki 30% [15]. Be to, yra atliktų tyrimų, rodančių, jog gydytojais širdies ir kraujagyslių chirurgai sėkmingai atlieka ir visišką aortos pakeitimą bei rekomenduoja šį metodą kaip priemonę esant

neišvengiamam ligos progresavimui į likusią aortos dalį [12].

Palyginimui, pirmą kartą Bentall ir De Bono aprašyta vožtuvo pakeitimo operacija buvo išstobulinta pritaikant ją aortos aneurizmų gydymui ir šiuo metu yra dažniau atliekama nei VSRR operacija. Amerikos širdies asociacijos gairėse rekomenduojamos tiek operacija pagal Bentall ir De Bono, tiek VSRR, kai tuo tarpu EKD gairėse nurodoma rinktis pastarąją, jeigu paciento vožtuvų veikla nėra sutrikusi [10]. Harky ir bendraautoriai atliko tyrimą, kuriame palygino šių dviejų operacijų rezultatus sergantiems LDS – didesnis hospitalinis mirštamumas buvo operacijų pagal Bentall ir De Bono grupėje [15].

Yra atliktų mokslinių tyrimų, įrodančių, jog VSRR operacija saugu atlikti ir LDS sergantiems vaikams bei naujagimiams, kadangi nebuvo registruota jokių pooperacinio mirštamumo atvejų. Taip pat buvo pastebėta, jog vaikams žymiai rečiau prireikia reoperacijos nei suaugusiems ir rekomenduojama vaikams atlikti operaciją tuomet, kai aortos žiedas pasiekia 20 mm [16]. Prieš atliekant planinę chirurginę intervenciją vaikams, turi būti atsižvelgiama į aneurizmos diametrą, dilatacijos laipsnį ir vožtuvo funkcinę būklę. Mokslinėje literatūroje nurodoma, jog vaikams tiek operacija pagal Bentall ir De Bono, tiek VSRR turi vienodai gerus pooperacinius rezultatus [12].

Be chirurginės intervencijos, labai svarbus yra ir gyvenimo būdo keitimas kaip viena iš profilaktinio gydymo sudedamųjų dalių pacientams, sergantiems LDS. Pavyzdžiui, pacientai turėtų vengti kontaktinio sporto šakų ir užsiimti vidutinio fizinio aktyvumo veiklomis, kurios padėtų išvengti traumų. Optimalus medikamentinis gydymas beta adrenoreptorių blokatoriais ir angiotenziną

konvertuojančių receptorių blokatoriais profilaktinėmis dozėmis taip pat gali sumažinti aortos aneurizmos progresavimą bei pooperacinių aortos komplikacijų riziką [17]. Lyginant su ūminės aortos disekcijos gydymu, priimti sprendimą operuoti besimptominį pacientą, sergantį progresuojančia aneurizma, yra sunku. Nepaisant to, yra privaloma išsiaiškinti šeiminę anamnezę, atlikti pagrindinius kraujagyslių tyrimus tiems pacientams, kuriems yra tipišku LDS simptomų, kad būtų išvengta diagnostikos ir tinkamo gydymo pavėlavimo.

3.6 Skubios chirurginės intervencijos

Ūminis aortinis sindromas pasireiškia jam būdinga aortos ligų triada: aortos disekcija, intramuraline hematoma ir penetruojančia aortos opa. Šie klinikiniai požymiai dažnai sukelia reikšmingus hemodinamikos sutrikimus ir mirtį ūmiu periodu. Stanfordo A tipo disekcijos reikalauja skubaus operacinio gydymo, kai tuo tarpu B tipo disekcijos gali būti gydomos medikamentais palaikant žemą kraujo spaudimą ir ribojant paciento fizinį krūvį [18].

Pacientų, kuriems pasireiškė A tipo aortos disekcijos ir yra neoperuojami, mirštamumas siekia 50% per 48 valandas [12]. Šio tipo aortos disekcijų gydymui gali būti pasirinktos įvairios chirurginės metodikos: nuo aortos šaknies pakeitimo iki viso aortos lanko pakeitimo. Atliktuose moksliniuose tyrimuose nurodoma, jog pooperacinis mirštamumas atliekant VSRR yra žymiai mažesnis nei atliekant Bentall tipo operaciją pacientams, kuriems pasireiškė ūminis aortinis sindromas [19].

3.7 Endovaskulinis stentavimas

Krūtinės aneurizmų endovaskulinis stentavimas tiek ūminių būklių metu, tiek esant nekomplikuotai B tipo aortos aneurizmai yra nurodomas kaip mažiau invazinis gydymo metodas, reikalaujantis trumpesnio hospitalizavimo ir siejamas su mažesniu pooperaciniu mirštamumu [20]. Tačiau šio intervencinio metodo taikymas pacientams, sergantiems LDS, vis dar yra diskutuotinas. EKD bei Europos širdies ir krūtinės chirurgijos asociacija rekomenduoja pacientams, sergantiems jungiamojo audinio ligomis (tame tarpe ir LDS), rinktis atvirą chirurginę operaciją, nebent pacientas atitinka specifinius endovaskulinio gydymo taikymo kriterijus. Tokie kriterijai yra bloga bendra paciento būklė ir dėl jos negalėjimas atlikti atviros chirurginės operacijos arba kaip laikinas „tiltas“, kai nėra galimybių atlikti atvirą operaciją ir yra ruošiamasi pervežti į jį kitą ligoninę, kur tokios intervencijos yra atliekamos [21].

Pacientams, sergantiems LDS, atvira chirurginė operacija yra labiau rekomenduojama, nes stentavimas gali sukelti laipsnišką aneurizmos vystymąsi natyvinės aortos fiksacijos zonose [12].

Išvados

LDS yra agresyvus genetinis sutrikimas, dėl kurio žmogui gali išsivystyti gyvybei pavojingos aortos aneurizmos. Tiek profilaktinių, tiek ir skubių chirurginių intervencijų pirmu pasirinkimu išlieka VSRR dėl mažesnio komplikacijų pasireiškimo dažnio bei reoperacijos reikalingumo. Taip pat atvira operacija yra dažniau rekomenduojama nei endovaskulinis stentavimas dėl galimo aortos aneurizmos pagreitėjusio vystymosi natyvinės aortos stento fiksacijos zonose. Nors yra

pateikiama nemažai publikacijų bei rekomendacijų, šiuo metu vis dar nėra patvirtintų galutinių aortos pažeidimo sergant LDS gydymo metodikų, todėl yra reikalingas tolimesnis šios srities tyrinėjimas.

Literatūra

1. MacCarrick G, Black JH, III, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, et al. Loeys–Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med. Nature Publishing Group*; 2014;16:576.
2. Laer L Van, Dietz H, Loeys B. Loeys-Dietz Syndrome. Springer, Dordrecht; 2014;95–105.
3. Loughborough W, Minhas K, Rodrigues J, Lyen S, Burt H, Manghat N, et al. Cardiovascular manifestations and complications of loeys-dietz syndrome: CT and MR imaging findings. *Radiographics. Radiological Society of North America Inc.*; 2018;38:275–86.
4. Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. Aneurysms-Osteoarthritis Syndr SMAD3 Gene Mutat. University of Washington, Seattle; 2018;55–61.
5. Kane BS, Shamsa K. Preventing a catastrophe: Increasing awareness of loeys-dietz syndrome. *Texas Hear Inst J. Texas Heart Institute*; 2019;46:41–3.
6. Arslan-Kirchner M, Epplen JT, Faivre L, Jondeau G, Schmidtke J, De Paepe A, et al. Clinical utility gene card for: Loeys-Dietz syndrome (TGFBRI/2) and related phenotypes. *Eur J Hum Genet. Nature Publishing Group*; 2011;19:1108–11.
7. Van Laer L, Proost Dorien, Loeys Bart. Educational paper. Connective tissue disorders with vascular involvement: from gene to therapy. *Eur J Pediatr. Eur J Pediatr*;

2014;172:997–1005.

8. Iesu S, Chivasso P, Bruno VD. Commentary: Aortic surgery in patients with Loeys-Dietz syndrome: When, why, and how? *J Thorac Cardiovasc Surg. J Thorac Cardiovasc Surg*; 2020;160:1177–8.

9. Writing Committee, Rimbau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, et al. Editor's Choice - Management of Descending Thoracic Aorta Diseases: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg. Eur J Vasc Endovasc Surg*; 2017;53:4–52.

10. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J. Oxford University Press*; 2014;35:2873–926.

11. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, et al. International Registry of Patients Carrying TGFBR1 or TGFBR2 Mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet. Circ Cardiovasc Genet*; 2016;9:548–58.

12. Schoenhoff FS, Alejo DE, Black JH, Crawford TC, Dietz HC, Grimm JC, et al. Management of the aortic arch in patients with Loeys-Dietz syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg. J Thorac Cardiovasc Surg*; 2020;160:1166–75.

13. Aftab M, Cikach FS, Zhu Y, Idrees JJ, Rigelsky CM, Kalahasti V, et al. Loeys-Dietz syndrome: Intermediate-term outcomes of medically and surgically managed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg. J Thorac Cardiovasc Surg*; 2019;157:439-450.e5.

14. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, et al. International Registry of Patients Carrying

TGFBR1 or TGFBR2 Mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet. Circ Cardiovasc Genet*; 2016;9:548–58.

15. Ouzounian M, Rao V, Manlhiot C, Abraham N, David C, Feindel CM, et al. Valve-Sparing Root Replacement Compared With Composite Valve Graft Procedures in Patients With Aortic Root Dilatation. *J Am Coll Cardiol. Elsevier*; 2016;68:1838–47.

16. Patel ND, Alejo D, Crawford T, Hibino N, Dietz HC, Cameron DE, et al. Aortic Root Replacement for Children With Loeys-Dietz Syndrome. *Ann Thorac Surg. Ann Thorac Surg*; 2017;103:1513–8.

17. Iqbal R, Alom S, BinSaeid J, Harky A. Loeys-Dietz syndrome pathology and aspects of cardiovascular management: A systematic review. *Vascular. Vascular*; 2021;29:3–14.

18. Di Marco L, Leone A, Murana G, Mariani C, Agulli M, Cavalli GG, et al. Surgical treatment of acute aortic syndrome: an update. *G Ital Cardiol (Rome). G Ital Cardiol (Rome)*; 2020;21:847–57.

19. Zhu Y, Lingala B, Baiocchi M, Tao JJ, Toro Arana V, Khoo JW, et al. Type A Aortic Dissection—Experience Over 5 Decades: JACC Historical Breakthroughs in Perspective. *J Am Coll Cardiol. Elsevier*; 2020;76:1703–13.

20. Biancari F, Mariscalco G, Mariani S, Saari P, Satta J, Juvonen T. Endovascular Treatment of Degenerative Aneurysms Involving Only the Descending Thoracic Aorta: Systematic Review and Meta-analysis. *J Endovasc Ther. J Endovasc Ther*; 2016; 23:387–92.

21. Czerny M, Pacini D, Aboyans V, Al-Attar N, Eggebrecht H, Evangelista A, et al. Current options and recommendations for the use of thoracic endovascular aortic repair in acute and chronic thoracic aortic disease: an expert

consensus document of the European Society for Cardiology (ESC) Working Group of Cardiovascular Surgery, the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases, the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* *Eur J Cardiothorac Surg*; 2020;59:65–73.