


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Tetralogy of Fallot diagnostic, management and follow-up: literature review

Gustė Burneikaitė¹

¹*Hospital of Vilnius University Santaros Clinics, Cardiology and Angiosurgery center, Lithuania*

Abstract

Introduction. Tetralogy of Fallot is one of the most common blue heart defects. It is found in approximately 0,05% of live births. The defect is equally common regardless of sex and may be related to other genetic syndromes. The number of patients surviving to adulthood is increasing. In addition, the need for repeated interventions is increasing.

Aim. To review diagnosis and initial management, need of reintervention and follow-up of tetralogy of Fallot.

Methods. A review was made after gathering publications and articles from these databases: PubMed, UpToDate. Relevant keywords were entered in the advanced search panel. After reviewing all the exclusion criteria, 41 scientific articles were included in this literature review. Review period is 2006 – 2021 with 4 older publications.

Results. Tetralogy of Fallot is one of the most common multietiological blue heart defects. Diagnosis is usually made during prenatal examinations. Anatomical surgical correction is performed in infancy or childhood, rarely in adulthood. The need for reintervention depends largely on the degree of regurgitation of the pulmonary artery valve. Recommendations for reintervention is given in European Society of Cardiology guidelines. Patients should be monitored at a specialized center.

Conclusions. Tetralogy of Fallot is blue heart defect most commonly diagnosed in infancy. The patient must undergo anatomical correction of the defect. As medicine advances reintervention is often needed, all remaining defects are preferred to be fixed through a single intervention. Patent monitoring should be performed at specialized center.

Keywords: Fallot tetralogy, treatment, follow-up, reintervention, pulmonary artery valve replacement.

Falo tetrados diagnostika, gydymas ir kontrolė: literatūros apžvalga

Gustė Burneikaitė¹

¹*Vilniaus universitetinė ligoninė Santaros klinikos, Kardiologijos ir angiologijos centras, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Falo tetrada viena dažniausių mėlynųjų širdies ydų. Randama maždaug 0,05% gyvų gimusiųjų. Defektas vienodai dažnai pasireiškia nepriklausomai nuo naujagimio lyties, gali būti susijęs su kitais genetiniais sindromais arba ne. Tobulėjant medicinai daugėja pacientų išgyvenančių iki suaugusiųjų amžiaus, tai yra iššūkis suaugusiųjų gydytojams kardiologams. Be to dažnėja pakartotinių intervencijų poreikis.

Tikslas. Apžvelgti Falo tetrados diagnostiką, pirminį gydymą bei tolimesnę priežiūrą ir pakartotinės intervencijos poreikį.

Metodika. Literatūros apžvalga buvo atlikta surinkus publikacijas ir straipsnius iš šių duomenų bazių: PubMed, UpToDate. Duomenų paieškai išplėstinėje paieškoje buvo įvesti atitinkami raktiniai žodžiai. Įvertinus publikacijų atmetimo kriterijus, į šią apžvalgą įtraukta 41 mokslinė publikacija. Apžvelgtas laikotarpis 2006 – 2021 metai, įtraukiant 4 senesnes publikacijas.

Rezultatai. Falo tetrada viena dažniausių multietiloginių mėlynųjų širdies ydų. Diagnozuojama dažniausiai prenatalinių patikrų metu. Anotominė chirurginė ydos korekcija atliekama kūdikystėje arba vaikystėje, retais atvejais suaugusiųjų amžiuje. Pakartotinės intervencijos poreikis labiausiai priklauso nuo plaučių arterijos vožtuvo regurgitacijos laipsnio. Rekomendacijos atlikti pakartotinę intervenciją pateikiamos Europos kardiologų draugijos gairėse. Pacientų sekimas turėtų vykti specializuotame įgimtų širdies ydų centre.

Išvados. Falo tetrada yra mėlynoji širdies yda, dažniausiai diagnozuojama kūdikystėje. Pacientas turi būti atlikta anotominė ydos korekcija. Tobulėjant medicinai dažnai prireikia pakartotinių procedūrų, kurios pageidautina turi būti atliktos vienos intervencijos metu. Pacientų sekimas turi būti atliekamas specializuotame centre.

Raktiniai žodžiai: Falo tetrada, gydymas, kontrolė, pakartotinė intervencija, plaučių arterijos vožtuvo pakeitimas.

1. Įvadas

Falo tetradą (FT) yra viena dažniausių įgimtų mėlynųjų širdies ydų [1]. FT dažnis yra maždaug 4 – 5 naujagimiai 10 tūkst. gyvų gimusių JAV [1, 2]. Ši patologija pasireiškia vienodai dažnai, nepriklausomai nuo naujagimio lyties [1]. Dažniausiai genai nulemiantys ydos atsiradimą atsiranda sporadiškai. Tačiau yda gali būti kito genetinio sindromo fone [2, 3]. Tokie genai kaip *gata4*, *nkx2.5*, *jag1*, *foxc2*, *tbx5* ir kiti yra siejami su nesindromine FT [3]. Augantis suvokimas apie FT genetiką ir kliniškes išraiškas ateityje leis personalizuoti pacientų priežiūrą [3].

Falo tetradą yra įgimta širdies yda (IŠY) susidedanti iš keturių komponentų: dešiniojo skilvelio išstūmio trakto (DSIT) stenozės, skilvelių pertvaros defekto (SPD), jojančios aortos ir dešinio skilvelio (DS) koncentrinės hipertrofijos. Tiksliai embriologinė anomalija sukelianti FT nėra žinoma [4].

Iš dešiniojo skilvelio patenkančio kraujo į aortą kiekis nulemia paciento cianozę ir hipoksemiją bei priklauso nuo DSIT obstrukcijos laipsnio [2]. Galima stebėti ir kitas didžiųjų arterijų anomalijas. Aortos ir jos šakų anomalijos dažniausiai pasitaiko sindrominės FT atveju (ypač kartu su DiDžordžo sindromu) [5]. Kartais stebimos ir vainikinių arterijų (VA) anomalijos, viena dažniausių yra, kai kairioji nusileidžiančioji tarpkilvelinė arterija atsišakoja ne nuo kairiosios VA, bet nuo dešinėsios VA [6]. Žinios apie vainikinių ir kitų arterijų anomalijas daro įtaką FT korekcijos būdo pasirinkimui [7].

Šiais laikais didžiąjai daliai pacientų yda yra koreguojama operaciniu būdu dar kūdikystėje su daugiau nei 90% išgyvenamumu [1]. Ši yda tampa aktuali problema ne tik vaikų bet ir suaugusiųjų gydytojams kardiologams bei dažnėja pakartotinių intervencijų poreikis, tokie pacientai turi didesnę aritmijų, staigios mirties ir kitų komplikacijų riziką [8].

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta surinkus publikacijas ir straipsnius iš šių duomenų bazių: PubMed, UpToDate. Publikacijų paieškai buvo įvesti raktiniai žodžiai bei jų junginiai: „tetralogy of fallot“, „follow-up“, „reintervention“, „pulmonary artery valve replacement“, „treatment“. Filtruojant publikacijas buvo pasirinkti įtraukimo kriterijai: straipsnis parašytas anglų kalba (arba yra leidimas anglų kalba), atlikti tyrimai su žmonėmis, kliniškiniai atvejai, sisteminės apžvalgos arba metaanalizės. Publikacijoms buvo naudojami šie atmetimo kriterijai: konferencijų santraukos, kiti pasikartojantys straipsniai. Įvertinus publikacijų atmetimo kriterijus, šioje apžvalgoje buvo remiamasi 41 mokslinė publikacija. Apžvelgtas laikotarpis 2006 – 2021 metai, įtraukiant 4 senesnes publikacijas (1975m, 1988m, 1990m, 2000m).

3. Rezultatai

3.1. Diagnostika

Šiais laikais, ypač patobulėjus prenatalinės priežiūros kokybei, FT dažniausiai yra diagnozuojama prenatalinių patikrų metu [9-11], tačiau, jeigu taip neįvyksta, tai gimusio naujagimio kliniškiniai požymiai labiausiai priklauso nuo DSIT obstrukcijos laipsnio [10].

Esant labai didelei obstrukcijai būna didelė šuntinė srovė iš DS į KS, ko pasekoje pacientas būna kritiškai cianotiškas ir hipoksemiškas, tokia situacija reikalauja neatidėliotinos intervencijos [11].

Kuomet DSIT obstrukcija yra vidutinio laipsnio, tuo metu spaudimai tarp DS ir KS skiriasi nežymiai, tokia yda yra balansuota ir kūdikiui gimus galime nematyti jokių simptomų [11]. Tokie kūdikiai į vaikų kardiologų ir širdies chirurgų akiratį patenka pradinės patikros ar šeimos gydytojo sekimo metu išklausus širdies ūžesį. Taip pat laikui bėgant DSIT obstrukcijos laipsnis didėja ir hipoksemijos simptomai pacientui išryškėja [11].

Esant mažo laipsnio DSIT obstrukcijai per SPD vyrauja šuntinė srovė iš KS į DS [12]. Iš pradžių

pacientas būna asimptominis, bet dėl didelio kiekio kraujo patenkančio į plaučių kraujotaką galiausiai išryškėja širdies nepakankamumo požymiai [13]. Simptomai išryškėja per pirmas 4 – 6 savaites, kai iš pradžių perinatališkai padidėjęs plaučių kraujagyslių pasipriešinimas tampa normaliu [13].

Įtarti FT gali padėti tokie požymiai kaip „batuko“ formos širdis krūtinės ląstos rentgenogramoje ar elektrokardiograma, kurioje stebimas širdies ašies nuokrypis į dešinę ir dešinės Hiso pluošto kojų blokada [4]. Tačiau auksinis FT diagnostikos standartas yra širdies echoskopija [4, 13].

Širdies echoskopijos metu nustatomas SPD dydis, tiksli vieta, ryšys su vožtuvais (atrioventrikuliniais ir aortos) [14]. Taip pat apžiūrimas plaučių arterijos vožtuvas, žiedas, jo išsivystymas, funkcionalumas, kartu įvertinant DSIT obstrukcijos laipsnį. DSIT obstrukcija vertinama tiek anatomiškai išmatuojant diametrą, tiek išmatuojant slėgio gradientą, kuris apskaičiuojamas naudojant didžiausią kraujo tėkmės greitį išmatuotą Doplerio metodu [14]. Taip pat įvertinama plaučių arterijos ir jos artimųjų šakų anatomija, galimos stenozės. Apžiūrima ir įvertinama aortos padėtis, galimas išsiplėtimo laipsnis [14]. Širdies echoskopijos metu taip pat yra vertinamos vainikinės arterijos, jų anatomija bei aortos lankas ir kitų arterijų atsišakojimas nuo jo [14]. Dar vienas svarbus aspektas atliekant širdies echoskopiją FT pacientams yra įvertinti kitas galimas širdies anatomijos anomalijas, kurios paprastai neįeina į FT sudėtį [14]. Taškelių žymėjimo echokardiografijos metodas yra naudingas vertinant elektromechaninės disinkronizacijos laipsnį [15].

Intervenciniai širdies tyrimai dažniausiai FT atveju nėra atliekami, tačiau esant ne iki galo aiškiai anatomijai vertinant echoskopiškai, širdies kateterizacijos tyrimai padeda tiksliau išsiaiškinti DSIT obstrukcijos lygį, plaučių arterijos šakų stenozes ar hipoplaziją, VA anatomiją, aortopulmoninių jungčių ar papildomų SPD buvimą. Kateterizuojant širdį galima,

kur kas tiksliau (tiesioginiu) būdu išmatuoti hemodinaminius rodiklius širdies ertmėse ir taip nuspręsti apie DSIT obstrukcijos laipsnį [16]. Taip pat procedūra gali būti ne tik diagnostinė, bet ir gydomoji. Jos metu galima atlikti plaučių arterijos vožtuvo balioninę valvuloplastiką ar implantuoti stentą DSIT [9]. Procedūra yra rizikinga, gali išprovokuoti hipercianotinį priepuolį, todėl intervenciniai diagnostiniai metodai vis rečiau naudojami FT diagnostikoje [9].

FT diagnostikai gali padėti ir kiti vaizdiniai tyrimai, tokie kaip kompiuterinė tomografija (KT) ar širdies magnetinio rezonanso tyrimas (MRT), ypač pacientų sekime po FT korekcijos [17]. Širdies MRT būtų pats geriausias ir patikimiausias metodas įvertinti pacientų po anatominės FT korekcijos širdies struktūrą ir funkciją [18], deja tai yra per brangus ir sunkiai prieinamas tyrimas kasdieniam vertinimui, todėl atliekamas gerokai rečiau nei echokardioskopija. G. Di Salvo ir kolegų Europos širdies ir kraujagyslių vaizdavimo draugijos išleistame dokumente teigia, kad pirmą gyvenimo dešimtmetį MRT netgi nėra reikalinga, kadangi echokardioskopija yra pakankamai diagnostikai tikslus metodas [19].

3.2 Gydyimas ir kontrolė

Falo tetradą turintys pacientai dažniausiai operuojami dar vaikystėje. Esant galimybei iš karto atliekama anatominė FT korekcija, tačiau reikalaujant situacijai, galima atlikti pagalbinę operaciją, kurių metu suformuojami šuntai tarp didžiojo ir mažojo kraujo apytakos rato, siekiant palaikyti plaučių kraujotaką, vėliau atliekama galutinė anatominė FT korekcija. Pasak J. Forman su bendraautoriais atliktos analizės apie 75% naujagimių reikia atlikti operaciją 3 – 6 mėnesių amžiuje ir 25% iš jų naujagimystės (28 dienos po gimimo) laikotarpiu [20]. E. Lenko su bendraautoriais atliktoje sisteminėje apžvalgoje, nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingo 6 metų išgyvenamumo skirtumo tarp pacientų, kuriems buvo

atlikta iš karto radikali anatominė ydos korekcija arba tų, kuriems prieš tai atliktos paliatyvios procedūros [21]. Taip pat nebuvo stebėta ir skirtumo tarp triburio vožtuvo reintervencijos dažnio poreikio. Tačiau pacientams, kuriems iš pradžių buvo atliktos paliatyvios procedūros, o tik vėliau anatominė ydos korekcija, DSIT obstrukcijos korekcijos poreikis buvo dažnesnis [21]. Kitame J. J. Savla su bendraautoriais atliktame tyrime, į kurį buvo įtraukti pacientai, kuriems naujagimystės laikotarpyje buvo atliktos radikali ar paliatyvios procedūros, buvo pastebėta, kad pacientai, kuriems iš karto atliekama anatominė ydos korekcija turi didesnę 30 dienų ir 2 metų mirtingumo riziką nei tie, kuriems korekcija atliekama stadijomis [22]. D. Quandt su bendraautoriais atliktame tyrime buvo lyginami du paliatyvios taktikos metodai atliekami FT pacientams prieš pilną anatominę korekciją [23]. Buvo lyginama DSIT stento įstatymas ir modifikuota Blalock-Taussig šunto suformavimo operacija. Pastebėta, kad DSIT stentavimas skatina geresnę tolimesnę plaučių arterijos augimą ir kraujo prisotinimą deguonimi nei modifikuota Blalock-Taussig šunto suformavimo operacija [24]. A. C. Glatz ir kolegų atliktame tyrime buvo lyginamos kitos dvi paliatyvios procedūros, tai arterinio latako stentavimas ir modifikuota Blalock-Taussig šunto operacija [24]. Statistiškai reikšmingų skirtumų mirtingumui ar neplanuotai reintervencijai dėl cianozės nebuvo stebėta [24]. Nors vyrauja požiūris, jog reikia, kuo anksčiau atlikti anatominę ydos korekciją, tačiau R.S. Loomba ir kolegų atliktoje metaanalizėje pastebėta, kad atliekant operaciją naujagimystės periodu padidėja pacientų mirtingumas, pastebimas ilgesnis hospitalizacijos laikas lyginant su operacijos atlikimu vėlesniu periodu [25].

Saugusiųjų amžiuje gana dažnai būna reikalingos pakartotinės procedūros. Plaučių vožtuvo keitimas/plastika, DSIT obstrukcijos šalinimas. DSIT plėtimas gali būti sėkmingai atliekamas tiek pacientams, kuriems dar nėra sunkaus širdies

nepakankamumo, tiek tiems, kurių skilvelių funkcija jau yra ryškiai nukentėjusi [26]. Dažniausia priežastis pakartotinei intervencijai yra regurgitacija per plaučių arterijos vožtuvą [27]. Plaučių arterijos vožtuvo regurgitacija, periodiškai nesekamiems pacientams, daug metų gali būti nepastebėta ir besimptomė, tačiau tai veda į simptominę DS dilataciją ir disfunkciją [28]. Nėra duomenų, kada tiksliai yra reikalinga reintervencija, tačiau dažniausiai sprendžiama stebint ilgalaikius matavimus [27, 29]. Kaip bebūtų, DS dydžio normalizavimasis po intervencijos tampa mažai tikėtiniu, jeigu galinis sistolinis indeksas padidėja virš 80 mL/m^2 ir galinis diastolinis tūrio indeksas pasiekia 160 mL/m^2 [30, 31]. T. Geva su bendraautoriais atliktoje apžvalgoje, į kurią buvo įtraukti 452 pacientai, buvo analizuojami priešoperaciniai mirties ir save palaikančios skilvelinės aritmijos atsiradimo faktoriai po plaučių arterijos vožtuvo keitimo operacijos [32]. Analizėje pastebėta, kad vyresnis amžius (> 28 metai) atliekant plaučių arterijos vožtuvo keitimo operaciją, priešoperacinė DS hipertrofija ir disfunkcija (DS išstūmio frakcija $< 40\%$) yra prognoziniai ankstyvesnės pooperacinės mirties ir save palaikančios skilvelinės aritmijos išsivystymo veiksniai [32]. A. C. Egbe su bendraautoriais atliktoje analizėje pastebėta, kad bendras išgyvenamumas pacientų po plaučių arterijos vožtuvo keitimo operacijos nepriklauso nuo priešoperacinio DS tūrio, tačiau didesnio priešoperacinio DS tūrio pacientams nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių tikimybę statistiškai didesnė [33]. DS galinio sistolinio tūrio indekso $> 95 \text{ mL/m}^2$ ir triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudės ir DS sistolinio spaudimo santykio $< 0,4$ kombinacija prognozuoja nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių tikimybę 67% jautrumu ir 92% specifiskumu [33].

Pradinės anatominės korekcijos metu įstatytas biologinis plaučių arterijos vožtuvas turėtų būti tinkamas apie 10–20 metų [34, 35]. Vėliau galima atlikti perkutaninę procedūrą ir įstatyti vožtuvą į vožtuvą (*angl. valve in valve*). Plaučių arteriją

protezuoti mechaniniu vožtuvu nėra rekomenduojama, nes yra labai mažai patirties ir nežinoma, kokia yra adekvati antikoaguliacija tokiu atveju [34].

Suaugusiųjų amžiuje randant distaliąją plaučių arterijos ar jos šakų stenozę, ji turi būti koreguojama arba tos pačios operacijos metu arba atliekant perkutaninę procedūrą – stentavimą [35].

Tos pačios pakartotinės operacijos metu turi būti atkreipiamas dėmesys ir į triburio vožtuvo (TV) anuloplastikos, aortos operacijos ar SPD plastikos poreikį [36]. Aortos dilatacijos operacijos indikacijos FT pacientams nesiskiria nuo bendrosios populiacijos [36].

Padidėjusi aritmijų rizika FT pacientams yra kita svarbi gydytojų kardiologų problema sekant pacientus suaugusiųjų amžiuje [37]. Skilvelinės aritmijos, ypač monomorfinis skilvelių virpėjimas, dažnai siejamas su FT ir gali baigtis staigia širdine mirtimi [37, 38]. Monomorfinės skilvelinės tachiaritmijos substratai yra anatomiškai apibrėžti židiniai, besiribojantys su nesujaudinamu (randiniu) audiniu [39]. Židinio matmenys ir laidumo savybės gali

būti įvertinamos elektrofiziologinio tyrimo metu. Kateterinė tokių židinių abliacija yra labai veiksmingas metodas tachiaritmijų kontrolei [39].

Pasak Europos kardiologų draugijos 2020 metais ir Amerikos širdies asociacijos (AŠA) 2018 metais išleistas gaires, FT pacientai yra skirstomi į grupes pagal riziką, vožtuvų nesandarumo laipsnius ir kt. ir pagal tai atliekamas jų sekimas [40, 41]. Tam tikrais periodiškais intervalais, priklausomai, kuriai grupei pacientas yra priskiriamas, jis turi lankytis pas gydytoją kardiologą, kuris specializuojasi į gimtų širdies ydų srityje. Vizitų metu atliekama elektrokardiograma (EKG), širdies echoskopinis tyrimas, 24 val. ar ilgesnis EKG Holter monitoravimas, širdies MRT ar KT ir fizinio krūvio tolerancijos mėginiai. Lentelėje pavaizduota, kokiais intervalais turi būti atlikti tyrimai FT pacientams priklausomai nuo grupės pagal AŠA 2018 metų gaires, kuriai jie yra priskiriami [40, 41].

Lentelė. FT pacientų kontrolė pagal AŠA gaires [40].

Stadija/Testas	Fiziologinė grupė A (mėn.)	Fiziologinė grupė B (mėn.)	Fiziologinė grupė C (mėn.)	Fiziologinė grupė D (mėn.)
Vizitas pas ĮŠY gyd. kardiologą	12 – 24	12	6 - 12	3 – 6
EKG	24	12	12	12
Širdies UG	24	12 – 24	12	6 – 12
Pulsinė oksimetrija	Pagal poreikį	Pagal poreikį	Kiekvieną vizitą	Kiekvieną vizitą
EKG Holter monitoravimas	Pagal poreikį	Pagal poreikį	12 – 24	12 – 24
Širdies MRT/KT	36	24 - 36	12 – 24	12 – 24
Fizinio krūvio tolerancijos testai	36 – 60	24 - 60	12 – 24	12 – 24

4. Išvados

1. Falo tetrada yra viena dažniausių mėlynųjų širdies ydų.
2. Yda dažniausia diagnozuojama prenatalinių patikrų metu ir neturi aiškios išsivystymo etiologijos.
3. Pagrindinis diagnostinis metodas – širdies echoskopinis tyrimas.
4. Gydymas – operacinis, dažniausiai kūdikystėje atliekama anatomicinė FT korekcija, prieš anatomicinę korekciją gali būti atliekamas paliatyvios procedūros.
5. Pakartotinė intervencija reikalinga visiems turintiems simptomų pacientams su PV regurgitacija, jei įmanoma, atliekant perkateterinę procedūrą. Esant poreikiui TV anuloplastikos, aortos korekcijos, SPD plastikos patartina visas procedūras atlikti tos pačios operacijos metu.
6. Pacientai periodiškai sekami gydytojo kardiologo, kuris specializuojasi ĮŠY srityje, priklausomai nuo priskiriamos fiziologinės grupės pagal AŠA.

Literatūra

1. Mai CT, Kucik JE, Isenburg J, Feldkamp ML, Marengo LK, Bugenske EM, et al. Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(11):709–25.
2. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr*. 2008.
3. Morgenthau A, Frishman WH. Genetic origins of Tetralogy of Fallot. *Cardiol Rev*. 2018; 26(2):86–92.
4. Breitbart RE, Fyler DC. Tetralogy of Fallot. In Keane JF, Locke JE, Fyler DC EDS. *Nadas' pediatric cardiology*, 2nd E. Philadelphia, PA: Saunders; 2006:559.
5. Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R, Ishihara J, Tokumura M, Fukushima H, et al. Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet*. 2000; 92(4):269–72.
6. Dabizzi RP, Teodori G, Barletta GA, Caprioli G, Baldrighi G, Baldrighi V. Associated coronary and cardiac anomalies in the tetralogy of Fallot. An angiographic study. *Eur Heart J*. 1990; 11(8):692–704.
7. Sivakumar K, Bhagyavathy A, Coelho R, Satish R, Krishnan P. Longevity of neonatal ductal stenting for congenital heart diseases with duct-dependent pulmonary circulation: Natural history of neonatal ductal stenting. *Congenit Heart Dis*. 2012; 7(6):526–33.
8. Wu M-H, Lu C-W, Chen H-C, Kao F-Y, Huang S-K. Adult congenital heart disease in a nationwide population 2000-2014: Epidemiological trends, arrhythmia, and standardized mortality ratio. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4).
9. Bhat AH, Kehl DW, Tacy TA, Moon-Grady AJ, Hornberger LK. Diagnosis of tetralogy of Fallot and its variants in the late first and early second trimester: details of initial assessment and comparison with later fetal diagnosis. *Echocardiography* . 2013; 30(1):81–7.
10. Safar M, Blanchet JF, Weiss Y, Milliez P. Electrocardiography of the hypertensive patient: correlations with hemodynamic parameters. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1975; 68(9):993–9.
11. Monaco M, Williams I. Tetralogy of Fallot: fetal diagnosis to surgical correction. *Minerva Pediatr*. 2012; 64(5):461–70.
12. Breitbart, RE, Fyler, DC. Tetralogy of Fallot. In: Nadas' pediatric cardiology, 2nd Ed, Keane JF, Locke JE, Fyler DC (Eds), Saunders, Philadelphia 2006. p.559
13. Hoffman JIE. The natural and unnatural history of congenital heart disease. Hoffman JIE, editor. Chichester, England: Wiley-Blackwell; 2009.
14. Flanagan MF, Foran RB, Van Praagh R, Jonas R, Sanders SP. Tetralogy of Fallot with obstruction of the ventricular septal defect: spectrum of echocardiographic findings. *J Am Coll Cadiol*. 1988 ;11(2):386–95.
15. Huntgeburth M, Germund I, Geerdink LM, Sreeram N, Udink Ten Cate FEA. Emerging clinical applications of strain imaging and three-dimensional echocardiography for the assessment of ventricular function in adult congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(Suppl 2):S326–45.
16. House AV, Danford DA, Spicer RL, Kutty S. Impact of clinical follow-up and diagnostic testing on intervention for tetralogy of Fallot. *Open Heart*. 2015; 2(1):e000185.
17. Lapierre C, Dubois J, Rypens F, Raboisson M-J, Déry J. Tetralogy of Fallot: Preoperative assessment with MR and CT imaging. *Diagn Interv Imaging*. 2016; 97(5):531–41.
18. Valente AM, Geva T. How to image repaired tetralogy of fallot. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5).

19. Di Salvo G, Miller O, Babu Narayan S, Li W, Budts W, Valsangiacomo Buechel ER, et al. Imaging the adult with congenital heart disease: a multimodality imaging approach-position paper from the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19(10):1077–98.
20. Forman J, Beech R, Slugantz L, Donnellan A. A review of tetralogy of Fallot and postoperative management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2019; 31(3):315–28.
21. Lenko E, Kulyabin Y, Zubritskiy A, Gorbatykh Y, Naberukhin Y, Nichay N, et al. Influence of staged repair and primary repair on outcomes in patients with complete atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018; 26(1):98–105.
22. Savla JJ, Faerber JA, Huang Y-SV, Zaoutis T, Goldmuntz E, Kawut SM, et al. 2-year outcomes after complete or staged procedure for tetralogy of Fallot in neonates. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1570–9.
23. Quandt D, Ramchandani B, Stickley J, Mehta C, Bhole V, Barron DJ, et al. Stenting of the right ventricular outflow tract promotes better pulmonary arterial growth compared with modified Blalock-Taussig shunt palliation in tetralogy of Fallot-type lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(17):1774–84.
24. Glatz AC, Petit CJ, Goldstein BH, Kelleman MS, McCracken CE, McDonnell A, et al. Comparison between patent ductus arteriosus Stent and modified Blalock-Taussig shunt as palliation for infants with ductal-dependent pulmonary blood flow: Insights from the Congenital Catheterization Research Collaborative: Insights from the Congenital Catheterization Research Collaborative. *Circulation*. 2018;137(6):589–601
25. Looma RS, Buelow MW, Woods RK. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonatal versus non-neonatal period: A meta-analysis. *Pediatr Cardiol [Internet]*. 2017;38(5):893–901.
26. Babu-Narayan SV, Diller G-P, Gheta RR, Bastin AJ, Karonis T, Li W, et al. Clinical outcomes of surgical pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot and potential prognostic value of preoperative cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2014;129(1):18–27.
27. Tatewaki H, Shiose A. Pulmonary valve replacement after repaired Tetralogy of Fallot. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(9):509–15.
28. Samad MD, Wehner GJ, Arbabshirani MR, Jing L, Powell AJ, Geva T, et al. Predicting deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot using machine learning. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(7):730–8.
29. De Torres-Alba F, Kaleschke G, Baumgartner H. Impact of percutaneous pulmonary valve implantation on the timing of reintervention for right ventricular outflow tract dysfunction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(10):838–46.
30. Heng EL, Gatzoulis MA, Uebing A, Sethia B, Uemura H, Smith GC, et al. Immediate and midterm cardiac remodeling after surgical pulmonary valve replacement in adults with repaired tetralogy of Fallot: A prospective cardiovascular magnetic resonance and clinical study. *Circulation*. 2017; 136(18):1703–13. .
31. Bokma JP, Winter MM, Oosterhof T, Vliegen HW, van Dijk AP, Hazekamp MG, et al. Preoperative thresholds for mid-to-late haemodynamic and clinical outcomes after pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot. *Eur Heart J*. 2016; 37(10):829–35.
32. Geva T, Mulder B, Gauvreau K, Babu-Narayan SV, Wald RM, Hickey K, et al. Preoperative predictors of death and sustained ventricular tachycardia after pulmonary valve replacement in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in

- the INDICATOR cohort. *Circulation*. 2018;138(19):2106–15.
33. Egbe AC, Miranda WR, Said SM, Pislaru SV, Pellikka PA, Borlaug BA, et al. Risk stratification and clinical outcomes after surgical pulmonary valve replacement. *Am Heart J*. 2018;206:105–12
34. Abbas JR, Hoschtitzky JA. Which is the best tissue valve used in the pulmonary position, late after previous repair of tetralogy of Fallot? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 17(5):854–60.
35. Bokma JP, Winter MM, Oosterhof T, Vliegen HW, van Dijk AP, Hazekamp MG, et al. Individualised prediction of pulmonary homograft durability in tetralogy of Fallot. *Heart*. 2015; 101(21):1717–23.
36. Egbe AC, Crestanello J, Miranda WR, Connolly HM. Thoracic aortic dissection in tetralogy of Fallot: A review of the National Inpatient Sample database. *J Am Heart Assoc* . 2019; 8(6):e011943
37. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, Tedrow UB, Koplán BA, Soejima K, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus: Electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation*. 2007;116(20):2241–52.
38. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, Aziz PF, Blom NA, Chen J, et al. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace*. 2018;20(11):1719–53.
39. Kapel GFL, Sacher F, Dekkers OM, Watanabe M, Blom NA, Thambo J-B, et al. Arrhythmogenic anatomical isthmuses identified by electroanatomical mapping are the substrate for ventricular tachycardia in repaired Tetralogy of Fallot. *Eur Heart J*. 2017;38(4):268–76.
40. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e698–800.
41. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021; 42(6):563–645.