

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ LA COPII - ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT

^{1,2}Ina PALII, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

^{1,2}Ana-Mihaela BALANUȚA, medic rezident pediatriu

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

e-mail: inapalii@yahoo.com

Rezumat

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o condiție fiziopatologică ce include multiple situații clinice și care poate complica majoritatea bolilor cardiovasculare și ale aparatului respirator. Managementul copiilor cu HTP necesită o echipă multidisciplinară cu experiență în domeniu. Etapizarea diagnosticului și revizuirea schemelor terapeutice contemporane ar avea un impact semnificativ asupra prognosticului pacienților pediatrici cu HTP. Lucrarea de față conturează o imagine de ansamblu cu privire la managementul contemporan și ultimele recomandări actualizate, stabilite la cel de-al șaselea Simpozion mondial de hipertensiune pulmonară în Nice, 2018. Totodată articolul dat include și noutățile stipulate în cadrul ultimului Consens 2019, privind diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare pediatrie, aprobat de Asociația Europeană pentru Boli Vasculare Pulmonare și alți experți din domeniu.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arterială pulmonară, copii, rezistența vasculară pulmonară

Summary. Pulmonary hypertension in children- new insights in diagnosis and management

Pulmonary hypertension (HTP) is a pathophysiological condition that can include multiple clinical conditions and which can complicate most cardiovascular and respiratory diseases. Management of children with PH requires a multidisciplinary team with experience. Step by step diagnosis and the review of contemporary treatment approaches would have a significant impact on the prognosis of pediatric patients with PAH. This paper outlines an overview of the current implemented tactics and the latest updated recommendations established at the Sixth World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nice, 2018. This article includes the latest news stipulated in the latest 2019 consensus, regarding diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension, approved by the European Association for Pulmonary Vascular Diseases and other experts in the field.

Key-words: pulmonary arterial hypertension, children, pulmonary vascular resistance

Резюме. Легочная гипертензия у детей – актуальные принципы диагностики и менеджмента

Легочная гипертензия (ЛГ) является патофизиологическим состоянием, которое может включать множество клинических состояний и который может осложнить большинство сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. Ведение детей с ЛГ требует мультисистемный подход с опытом работы в данной области. Поэтапная диагностика и актуализация уже имеющейся тактики лечения может оказать существенное влияние на дальнейший прогноз у детей с ЛГ. В этом документе представлен обзор современного менеджмента и последние актуализированные рекомендации, представленные на шестом Всемирном симпозиуме по ЛГ в Ницце, 2018, а так же содержит обновленную информацию, представленную в последнем консенсусе в 2019 году, относительно диагностики и лечения детской легочной гипертензии, утвержденные Европейской ассоциацией сосудисто-легочных заболеваний и другими специалистами в данной области.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, дети, легочное сосудистое сопротивление

Introducere.

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o condiție fiziopatologică caracterizată prin remodelarea vasculară pulmonară care conduce la o presiune arterială pulmonară crescută și, în timp, spre repercusiuni severe precum disfuncția ventriculului drept [1]. Progresele științifice în ultimele câteva decenii au condus spre introducerea unor terapii noi, moment care a extins semnificativ alegerile terapeutice și au dus la îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții multor copii cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP). În ciuda acestui fapt persistă provocări substanțiale, în special în ceea ce privește mecanismele de înțele-

gere și abordarea remodelării structurale a hipertensiunii arteriale pulmonare severe [1, 2].

Deși există trăsături comune, hipertensiunea pulmonară pediatrică întrunește o serie de particularități fiind însoțită de provocări suplimentare care necesită abordări unice. Hipertensiunea pulmonară se poate manifesta la orice vârstă a copilăriei. Distribuția etiologiilor la copii este cu totul diferită de cea a adulților, cu predominanță a hipertensiunii arteriale pulmonare idiopatice (HTPI) și HTP asociată cu boli cardiace congenitale [2, 3]. În populația pediatrică, HTPI este de obicei diagnosticată tardiv din cauza simptomelor nespecifice. Evoluția silențioasă a acestui sindrom

clinic rezultă deseori într-un diagnostic tergiversat corelat cu o morbiditate sporită. Abordările terapeutice utilizate pe larg la adulți nu sunt suficient studiate la copii, mai ales momentele ce țin de potențialul toxic și dozarea optimă la copii lipsesc [2, 3]. Perfecționarea algoritmilor de diagnostic și actualizarea continuă a strategiei terapeutice crește probabilitatea unui prognostic favorabil. Deși nu există un remediu specific pentru HTP, terapiile curente au drept scop oprirea progresiei bolii, îmbunătățind calitatea vieții multor pacienți [1, 3].

Definiție

HTP poate fi prezentă la orice vârstă, din perioada neonatală până la vârsta adultului. HTP pediatrică prezintă o serie de caracteristici unice care nu se regăsesc la HTP a adultului, incluzând factori etiologici prenatali și anomalii parenchimatoase și vasculare postnatale implicate în dezvoltarea pulmonilor [5].

În circulația fetală normală, presiunea în artera pulmonară este similară cu presiunea sistemică și aceasta scade rapid după naștere, atingând niveluri similare cu ale adultului până la vârsta de 2-3 luni. Din cauza variabilității hemodinamicii pulmonare în timpul tranziției postnatale, HTP pediatrică a fost definită anterior pentru copii și sugari >3 luni la fel ca și la adulți, drept o creștere a presiunii medii în artera pulmonară peste 25 mmHg [1, 5]. Cel de-al șaselea simpozion mondial pe HTP, Nice 2018 actualizează definiția HTAP drept presiunea medie în artera pulmonară >20 mmHg la nivelul mării și include utilizarea rezistenței vasculare pulmonare (RVP), indexată la suprafața corporală pentru identificarea HP-ului pre-capilar, definită de $RVP \geq 3 \text{ WU} \times \text{m}^2$. În urma acestui Simpozion s-a ajuns la un acord unanim de acceptare a acestei definiții atât la adulți cât și în populația pediatrică, moment ce va facilita tranziția terapiei copiilor cu HTP la terapia adultului [1, 5].

O altă entitate clinică cu referire la vârsta pediatrică este HTP persistentă a nou-născutului (HT-PPN), cunoscută anterior sub denumirea de persistența circulației de tip fetal - un sindrom caracterizat prin rezistența crescută susținută a vascularizației pulmonare, frecvent asociată cu o rezistență vasculară sistemică scăzută. Aceasta va determina șuntarea sângelui de la dreapta la stânga prin canalul arterial și foramen ovale, generând hipoxemie [6].

Actualizări în epidemiologia și clasificarea HTP pediatrică

Datele epidemiologice actuale privind HTP pediatrică sunt derivate din registrele naționale; ca urmare, acestea sunt afectate de modul de proiectare a studiului, logistică și sfera de practică clinică care stă la baza selecției pacienților pentru aceste registre. Aco-

perirea geografică, modelele de trimitere, criteriile de incluziune și definițiile bolii pot fi diferite de la un registru la altul, ceea ce duce la înregistrare selectivă care poate afecta incidența raportată și ratele reale de prevalență. Incidența estimată a fost raportată la 4-10 cazuri la un milion de copii pe an, cu o prevalență de 20-40 de cazuri în Europa (Spania, Olanda) și 5-8 cazuri la un milion de copii pe an și 26-33 cazuri din SUA [4]. La copii, HTP este cel mai frecvent asociată cu bolile cardiace sau pulmonare subiacente (de exemplu, displazie bronhopulmonară).

Clasificarea aprobată la cel de-al șaselea Simpozion mondial pe HTP Nice, 2018 (vezi *tab.1*) divizează HTP în cinci grupuri. HTP din grupul 1, cuprinde diverse boli care duc la modificări patologice similare la nivelul vascularizației pulmonare [1]. Aceasta include HTP idiopatică, familială, indusă cu droguri și toxine și forme asociate de HTP precum scleroza sistemică, hipertensiunea portală, boli cardiace congenitale și virusul imunodeficienței umane (HIV). Celelalte 4 grupe de HTP sunt secundare altor condiții și sunt de obicei denumite HTP secundare [1, 4].

Tabelul 1.

Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare (al 6-lea Simpozion Mondial de Hipertensiune Pulmonară, Nice, 2018)

1 HTP

- 1.1. HTP idiopatic
- 1.2. HTP ereditară
- 1.3. HTP indusă de droguri și toxine
- 1.4. HTP asociat cu:
 - 1.4.1. Boala țesutului conjunctiv
 - 1.4.2. Infecția cu HIV
 - 1.4.3. Hipertensiunea portală
 - 1.4.4. Boli cardiace congenitale
- 1.4.5. Schistosomiaza
- 1.5. HTP care răspund pe termen lung la blocanții canalelor de calciu
- 1.6. HTP cu caracteristici suplimentare ale implicării venoase / capilare (PVOD / PCH-hemangiomatoza)
- 1.7. HTP persistentă a sindromului nou-născutului

2. HTP din cauza bolilor cardiace inimii stângi

- 2.1. HTP datorită insuficienței cardiace cu FEVS păstrată
- 2.2. HTP datorită insuficienței cardiace cu FEVS redusă
- 2.3. Boli cardiace valvulare
- 2.4. Afecțiuni cardiovasculare congenitale / dobândite care duc la HTP post-capilară

3. HTP datorat bolilor pulmonare și / sau hipoxiei

- 3.1. Boala pulmonară obstructivă
- 3.2. Boli pulmonare restrictive
- 3.3. Alte boli pulmonare cu tipar restrictiv / obstructiv mixt
- 3.4. Hipoxie fără boli pulmonare
- 3.5. Tulburări pulmonare de dezvoltare

4. HTP datorită obstrucțiilor arterei pulmonare

- 4.1. HTP cronică tromboembolică
- 4.2. Alte obstrucții ale arterei pulmonare

5. HTP cu mecanisme neclare și / sau multifactoriale datorită mecanismelor neclare sau multifactoriale)

5.1. Tulburări hematologice

5.2. Tulburări sistemice și metabolice

5.3. Altele

5.4. Boli cardiace congenitale complexe

Reprodus © ERS 2019: European Respiratory Journal 53. 1801913; DOI: 10.1183 /13993003.01913-2018. Publicat 24 ianuarie 2019 [1].

HTP din grupa I este cea mai importantă dintre toate datorită naturii sale agresive, supraviețuirii slabe și opțiunilor limitate de tratament. Odată cu eforturile din ultimele trei decenii, supraviețuirea HTP din grupul I s-a îmbunătățit, dar este încă suboptimă și continuă să fie o provocare [4, 5, 8].

HTP persistentă a sindromului nou-născutului este cea mai frecventă cauză de HTP tranzitorie cca 30,1 cazuri la un milion de copii pe an [6]. În epoca anterioară terapiei cu oxid de azot inhalat, HTPPN a apărut la aproximativ 2 la 1000 de nașteri vii [9]. Spre deosebire, între 2003 și 2012, prevalența HTPPN în rândul a 12954 sugari extrem de prematurați înmatriculați a fost de 8,1% (95% CI 7,7-8,6%), tendința crescând anual, în parte datorită creșterii supraviețuirii extrem de scăzute. Sugari cu greutate la naștere și creșterea gradului de conștientizare a PPHN în termeni prealabili. Proporția nou-născuților cu PPHN este invers legată de vârsta gestațională, cu o incidență de 18,5% (interval 15,2-22,4%) pentru sugarii născuți la 22-24 săptămâni, comparativ cu 4,4% (interval 3,8-5,2%) pentru cei născuți la 27 de săptămâni sarcină [9, 10]. Actuala grupă de lucru pediatrică WSPH a subliniat că PPHN este un sindrom cu multiple afecțiuni asociate (*tabelul 2*). Deși au origine multifactorială, studiile epidemiologice recente arată că PPHN este asociată cu evenimente antenatal, inclusiv pre-eclampsie, corioamniotită și alte evenimente perinatal, ceea ce duce la creșterea și funcția vasculară pulmonară anormală, și poate crește riscul de HTP mai târziu în viața [1, 9].

Raționamente fiziopatogenetice

Fluxul sangvin dintr-un vas de sânge este determinat de 2 factori:

1) Diferența de presiune sangvină dintre cele două capete ale vasului numită și gradient presional de-a lungul vasului, reprezentând forța care propulsează sângele în vas.

2) Forța care se opune fluxului sangvin se numește rezistență vasculară [28]. Relația între presiune, flux și rezistență poate fi exprimată prin legea lui Ohm a hidrodinamicii - descrie relația de proporționalitate existentă între fluxul sanguin (F) printr-un vas, gradientul presional între cele două capete ale lui (ΔP)

și rezistența la înaintare (R) întâmpinată de coloana sanguină la trecerea prin acest segment vascular:

$$\Delta P = F \times R$$

Astfel un flux mărit, o rezistență vasculară crescută sau majorarea ambelor rezultă în dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. Cu toate acestea hipertensiunea pulmonară invocă constricția arteriolelor pulmonare moment ce rezultă în creșterea rezistenței venoase pulmonare și hipertrofia VD5[28].

Toate formele de HTAP au un tipar histopatologic caracteristic comun de remodelare vasculară numit arteriopatie plexogenică. Aceasta este urmată de formarea unor leziuni intinale tipice, incluzând fibroza intimală laminară concentrică și leziuni plexiforme, ducând la ocluzia arterelor mici, asociate cu boala progresivă pulmonară și ireversibilă. Leziunile nu apar în alte forme de hipertensiune pulmonară. La nou-născut, modificările biologice antrenate de HTAP sunt: probleme în deschiderea patului vascular și reducerea numărului arterelor din teritoriul retrograd. La sugari, modificările induse de HTAP sunt: hiperplazia intimei, cu ocluzia arteriolelor pulmonare și anomalii plexiforme. Sugarul mic pare să aibă un pat vascular pulmonar mai reactiv, atât în timpul vasoconstricției, cât și în timpul vasodilatației. Aceasta ar explica crizele de HTAP mai frecvente la aceasta vârstă, comparativ cu adultul și copilul mare [28].

Considerațiuni speciale ale clasificării actualizate

Dacă anterior clasificarea HTP era comună pentru adulți și pentru copii, în 2018 aceasta a fost revizuită și adaptată mai mult pentru vârsta pediatrică. Păstrând nucleul principal aceasta a fost completată cu câteva subsecțiuni suplimentare: grupul afecțiunilor cardiovasculare congenitale/dobândite care duce la HTP post-capilară (grup 2.4), tulburări pulmonare de dezvoltare (grupa 3.5), alte obstrucții ale arterei pulmonare (grup 4.2) și grupul maladiilor cardiace congenitale complexe (grupa 5.4) [1, 11].

Grupul de lucru întrunit la acest ultim Simpozion, și-a propus să desemneze tulburările pulmonare de dezvoltare (vasculare) ca o subcategorie specială în cadrul grupului 3 HTP (grupul 3.5). Pe lângă afectării pulmonare cunoscute precum bronhodisplazia pulmonară și hernia diafragmatică congenitală, această categorie include o listă extinsă a tulburărilor pulmonare de dezvoltare genetică recent recunoscute, inclusiv glicogeneza interstițială pulmonară, displazia capilară alveolară, mutații TBX4 și altele [13, 14].

Experții din comisiile responsabile de redactare și revizuire au conturat o atenție suplimentară rolului complex al comorbidităților în HTP pediatrică, în special sindromului Down. A fost discutat fenotipul

clinic unic al nou-născuților și copiilor cu sindrom Down și rolul potențial al screeningului HTP în acest grup [1, 12].

Trisomia 21 este asociată cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară și pulmonară semnificativă la copii, inclusiv HTP, hipoxemia cronică și bolile respiratorii recurente. Nou-născuții cu sindrom Down au un risc ridicat de a dezvolta HTPN severă la naștere. Mecanismele care cresc susceptibilitatea sugarilor și copiilor cu sindrom Down de a dezvolta HTP și boala cardiorespiratorie sunt mai puțin înțelese. Studiile anterioare au arătat că sugarii care mor cu sindrom Down pot avea dovezi de hipoplazie pulmonară, așa cum s-a demonstrat prin scăderea alveolarizării, chisturilor pulmonare periferice și persistența rețelei duble capilare [15]. Aceste anomalii precoce ale dezvoltării pulmonare arestate pot contribui la creșterea sensibilității la boli cardiovasculare și respiratorii mai agresive în sindromul Down. Deși mecanismele de dezvoltare vasculară pulmonară anormală sunt incerte, lucrările recente au arătat că trei gene antiangiogene (factorul de creștere endotelial anti-vascular) sunt prezente pe cromozomul 21 și sunt supraexprimate în țesutul pulmonar fetal și infantil, inclusiv endostatina, RCAN -1 (regulator de calcineurină-1) și peptidă β -amiloidă [1,15].

Grupul de lucru pediatric actual a convenit că fenotipul HTP legat de sindromul Down este variabil și nu se încadrează universal într-un singur grup de clasificare, dar acesta va fi clasificat în grupul 3 în absența malformațiilor cardiace congenitale [15, 16].

Diagnosticul HTP pediatrie

O abordare metodică și complexă a diagnosticului este crucială pentru a implementa un tratament ținut. Este important de menționat că HTPI este un diagnostic „per excludere” și poate fi stabilit numai prin excluderea cauzelor cunoscute ale HTP. În ciuda acestui fapt, registrele recente au arătat că majoritatea copiilor nu fac o evaluare completă [17]. Un algoritm complet actualizat de diagnostic pediatric este ilustrat în *figura 1*.

Suspecția clinică a unui pacient pediatric cu HTP e conturată de următoarele simptome: dispneea de efort, oboseala, sincopa, cianoza (de efort sau în repaus), falimentul creșterii, tuse, dureri în piept, semne de insuficiență cardiacă. Simptomatologia de repaus survine doar în cazurile avansate. Simptomatologia HTP poate fi diferită în funcție de cauza care generează HTP sau în funcție de patologia cu care aceasta se asociază [18].

Când HTP este ușoară sau moderată cursul clinic poate fi și un silențios discret. Simptomatologia fi-

ind accentuată de unii factori trigger precum infecțiile respiratorii acute sau alte maladii intercurrente care acționează ca factori de stres [1].

Datele literaturii arată că timpul mediu de la debutul simptomelor până la diagnostic este de circa 17 luni [1, 18].

Gradul simptomelor depinde în mare măsură de cât de bine se adaptează VD la sarcina crescută de presiune [1].

Unii pacienți (în special cei cu HTP de la naștere) dezvoltă hipertrofie VD și au funcția contractilă VD păstrată. Acești pacienți pot fi relativ asimptomatici timp de mai mulți ani, în ciuda HTP avansate [19].

Semnele fizice ale hipertensiunii pulmonare includ thrill parasternal stâng, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2, zgomotul 3 aparținând VD, un murmur pansistolic de regurgitare tricuspidiană și un murmur diastolic de regurgitare pulmonară. Examinarea clinică poate sugera o cauză subiacentă de HTP. Ralurile crepitante pot orienta spre o boală interstițială pulmonară. Hipocratismul digital se întâlnește în boala veno-ocluzivă pulmonară, boala pulmonară interstițială sau în boli hepatice [16].

Algoritmul de diagnostic include pe lângă un istoric, examinare fizică completă și evaluare de laborator/instrumentală. Evaluarea completă cuprinde examenul electrocardiografie (ECG), nivelul de peptid natriuretic cerebral (BNP), radiografie toracică și ecocardiografie cardiacă. Ecocardiografia are o sensibilitate ridicată la identificarea pacienților cu HTP clinic important [16, 17]. Cateterismul cardiac drept (CCD) este standardul de aur pentru diagnosticul de HTP, deoarece oferă cea mai precisă măsurare a presiunii în artera pulmonară (PAP) și oferă informații suplimentare valoroase (de exemplu, estimări ale debitului cardiac, presiuni atriale, răspunsul la vasodilatatoare pulmonare). Grupul de experți pediatrie au abordat mai multe aspecte ce țin de riscurile și beneficiile CCA în confirmarea diagnosticului de HTP și HTAP la copii și care sunt copiii cu cel mai mare risc pentru evenimente adverse în timpul CCD. Complicațiile majore asociate cu CCD la copiii cu HTP au fost raportate a fi 1-3% și sunt, în general, asociate cu starea clinică și vârstă fragedă (nou-născuți și sugari) [14-17].

Cateterismul cardiac în HTP pediatrică este recomandat cu certitudine să fie efectuat în centre specializate pediatrie cu experiență, utilizând strategii pentru a preveni aceste potențiale complicații și având capacitatea de a gestiona complicațiile posibile, inclusiv criza de HTP cu intervenții agresive [19].

Indicațiile pentru cateterizarea cardiacă repetată la copiii cu HTP nu sunt bine definite, dar includ evaluarea efectului tratamentului, înrăutățirea clinică,

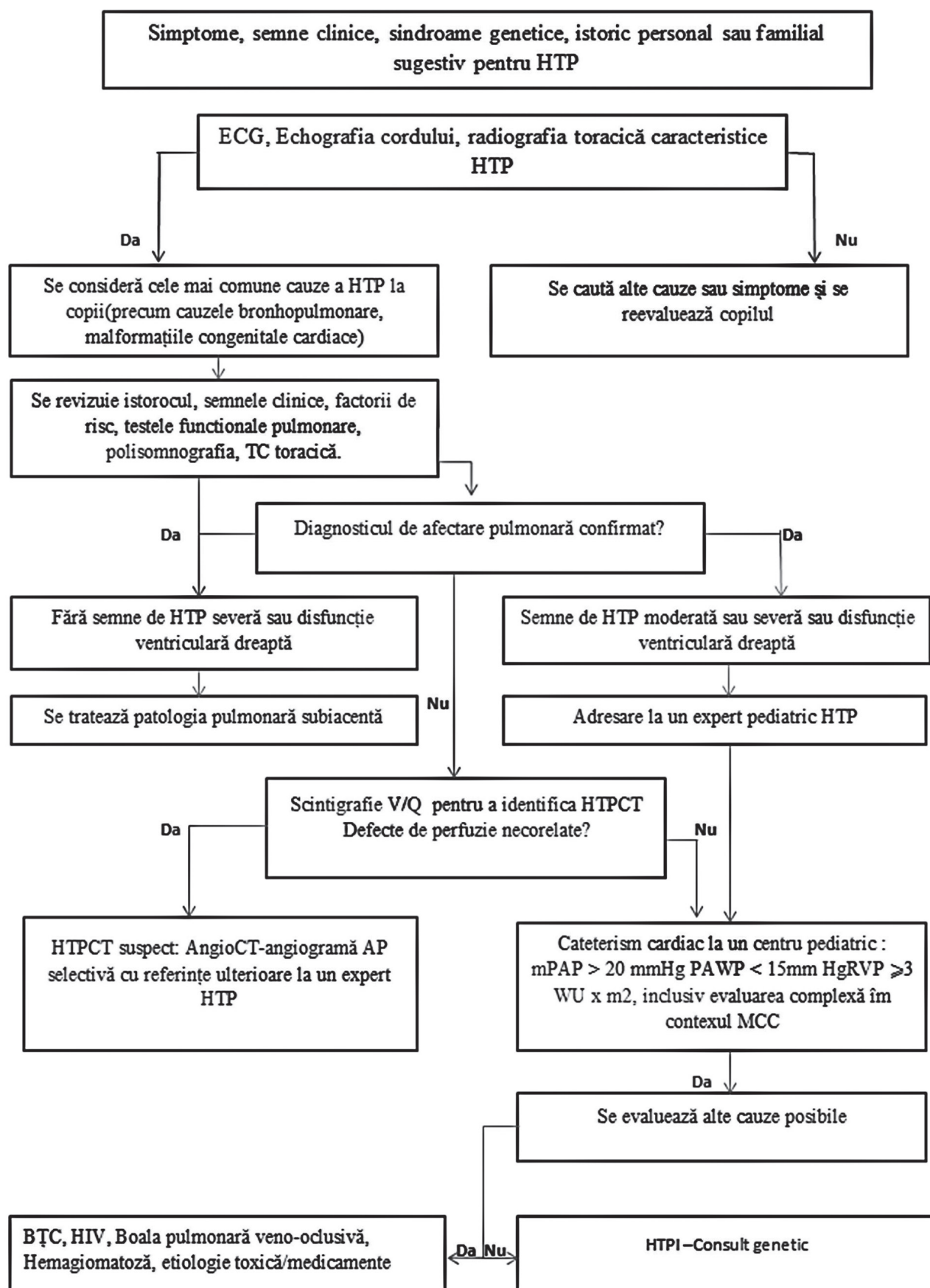


Figura 1. Algoritm de diagnostic al HTP pediatrice [1].

detectarea evoluției precoce a bolii, considerarea posibilului transplant pulmonar și predicția prognosticului. Cateterismul cardiac trebuie să includă testul vasoreactivității acute, cu excepția cazului în care există o contraindicație specifică [18,19].

Testarea vasoreactivității pulmonare cu scopul de a identifica pacienții potențiali responderi la terapia cu blocante ale canalelor de calciu (BCC) este recomandată în cazul HTPAI, a formei ereditare sau în cea indusă de medicamente. Trebuie efectuată în momentul realizării cateterismului cardiac drept [1].

Testarea genetică, pentru copiii cu HTP idiopatică trebuie discutată cu pacientul și părinții acestuia [20]. Inițial, studiile pentru identificarea mutațiilor cauzale la copilul afectat sunt efectuate prin analiza unui grup de gene selectate. Testele ulterioare pot fi oferite membrilor familiei dacă este identificată o mutație definitivă. Având în vedere progresul rapid în diagnosticarea moleculară, se recomandă urmărirea consilierii genetice pentru pacienții cu HTP și rude

în timpul îngrijirii continue. Mutațiile genei care codifică receptorul de suprafață al celulei B transformatoare (BMPR2) sunt observate la 70 la sută dintre pacienții cu HTP ereditare și de la 10 până la 40 la sută dintre cei cu HTPI. Aceste gene afișează moștenire dominantă autosomală [1].

Diagnosticul hipertensiunii pulmonare presupune existența unei suspiciuni clinice bazate pe simptomatologie și pe examinarea fizică, alături de un set complex de investigații pentru a confirma criteriul hemodinamic și pentru a descrie etiologia, severitatea funcțională a acesteia. Interpretarea acestor teste necesită, experiența unui cardiolog, al unui imagist și al unui pneumolog, abordarea optimă sugerând evaluarea unui asemenea pacient în cadrul unei ședințe multidisciplinare [1, 16].

Strategii și ținte terapeutice actualizate

Prognosticul copiilor cu HTPA s-a îmbunătățit în ultimul deceniu datorită agenților farmaceutici noi și abordărilor terapeutice țintite. Cu toate acestea, utili-

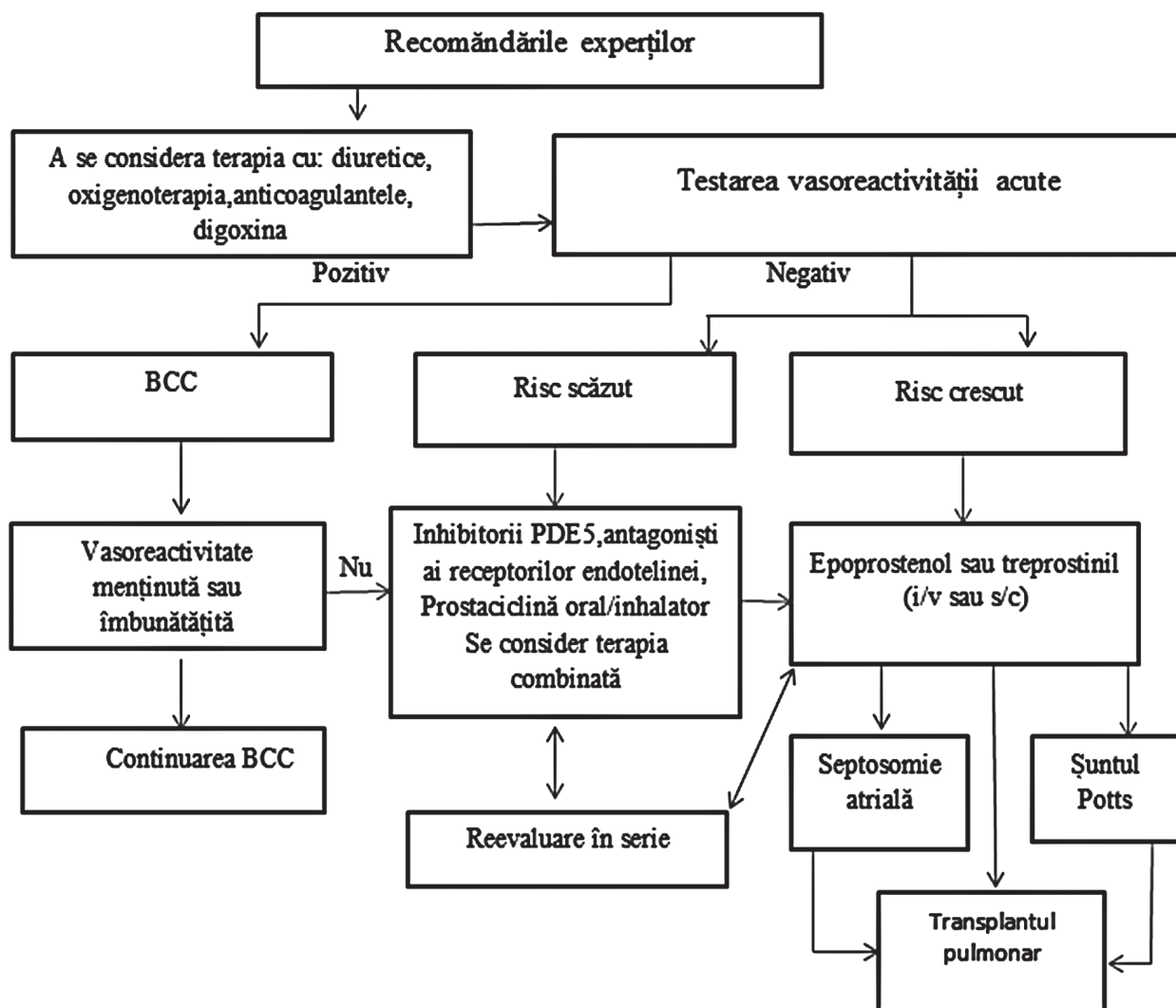


Figura 2. Algoritmul de tratament al hipertensiunii arteriale pulmonare idiopatice/familial [1].

Tabelul 2

Determinanţi ai prognosticului. Evaluarea riscului în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică/erediatară la copii [1].

Risc mai mic	Determinanţii riscului	Risc mai mare
Nu	Dovadă clinică a insuficienţei VD	da
Nu	Progresia simptomelor	da
> 350	Testul de mers de 6 minute (TM6M) (> 6 ani) m	<350
Normal	Creştere	Falimentul creşterii
III, IV	OMS clasa funcţională	
Minim ridicat	Ser BNP / NT-proBNP	Semnificativ crescut
		Creşterea nivelului
	Ecocardiografia	mărirea AD / VD
		Dimensiune redusă a VS
		Raţia VD / VS crescută
		Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian redusă
		Fracţia de modificare a ariei VD scăzută
		Lichid în cavitatea pericardică
Indicele cardiac sistemic > 3.0 L · min ⁻¹ · m ⁻²	Hemodinamica	Indicele cardiac sistemic <2,5 L · min ⁻¹ · m ⁻²
Saturaţie venoasă sistemică > 65%		Presiunea medie atrială dreaptă mRAP > 10 mmHg
Vasoreactivitate acută		PVRI > 20 WU · m ²
		Saturaţie venoasă sistemică <60%
		PACI <0,85 mL · mmHg ⁻¹ · m ⁻²

*PVRI: indicele de rezistenţă vasculară pulmonară; WU: PACI: indice arterial pulmonar de complianţă

zarea acestora se bazează aproape exclusiv pe experienţă şi datele din studiile adulţilor. Datorită etiologiei complexe şi lipsei datelor concludente pentru vârsta pediatrică, selecţia terapiei adecvate rămâne dificilă. Scopul tratamentului constă în îmbunătăţirea ratei de supravieţuire şi facilitarea activităţilor normale ale copilului [1, 20].

Terapia medicală convenţională pentru HTP este formată din: oxigenoterapie, diuretice, anticoagulare şi digoxină, aceste opţiuni trebuie analizate individual.

După evaluarea completă a tuturor cauzelor de HTP, se recomandă testarea vasoreactivităţii în vederea iniţierii terapiei cu BCC [22].

Cel de-al şaselea simpozion propune următorul algoritm de tratament aplicat de preferinţă copiilor cu HTPAI [1].

Copii cu testul de vasoreactivitate pozitiv se pot iniţia BCC orale [2 - 4]. La copilul cu un răspuns menţinut şi îmbunătăţit, BCC pot fi continuate, dar

pacienţii pot decompensa, necesitând evaluare repetată şi terapie suplimentară [22]. Experienţa clinică sugerează că aceşti copii rămân pe BCC pe lângă terapia cu HTP ţintită. Pentru copiii cu un răspuns al vasoreactivităţii negativ sau la copilul cu un răspuns eşuat la BCC, stratificarea riscului ar trebui să determine terapia suplimentară (tabelul 2). Deşi nu se cunoaşte încă numărul specific de criterii cu risc mai mic sau mai mare pentru determinarea alegerilor terapeutice, o proporţie mai mare dintre aceste două ar trebui considerată drept o justificare a terapiei. Ca şi la pacienţii adulţi, factorii determinanţi de risc mai mare la copii includ dovezi clinice de insuficienţă ventriculară dreaptă, progresie a simptomelor, WHO FC III sau IV, niveluri crescute sau în creştere a BNP / NT-proBNP, mărire severă sau disfuncţie ventriculară dreaptă severă şi efuziune pericardică [23].

Parametrii hemodinamici suplimentari care prezic un risc mai mare includ mRAP > 10 mmHg şi PVRI > 20 WU · m² [25]. Parametrii suplimentari cu

risc ridicat includ falimentul creșterii. La copilul cu un răspuns negativ la testul de vasoreactivitate acută și cu risc mai mic, se recomandă inițierea monoterapiei orale. Tratamentul la alegere este un antagonist al receptorilor endotelinei - bosentan [25], ambrisentan [22, 25] sau inhibitor al fosfodiesterazei tip 5 (PDE5) - sildenafil, tadalafil [1].

Copiii care decompensează aflați pe tratament cu antagoniști ai receptorilor endotelinei, sau inhibitori ai PDE5 pot beneficia de terapia combinată timpurie. Dacă copilul rămâne într-o categorie cu risc scăzut, adăugarea prostaciclinei inhalate (iloprost [26], treprostinil) la terapia de fundal poate fi benefică [25, 26]. Este esențial să subliniem importanța evaluării repetate continue pentru evoluția bolii la copiii supuși acestui tratament. La pacienții cu risc mai mare trebuie luată în considerare inițierea inițiativei de epoprostenol *iv* sau treprostinil [27]. În cazul copiilor ce decompensează și manifestă caracteristici cu risc ridicat, este importantă examinarea timpurie a transplantului pulmonar și a opțiunilor paliative intervenționale [1].

Opțiuni paliative intervenționale

Septostomie atrială

Septostomia atrială la copiii cu HTPI a fost efectuată pentru a trata sincopel și pentru a îmbunătăți debitul cardiac, și capacitatea de transport a oxigenului sistemic, în special în țările fără acces ușor la terapia HTP țintită sau în cazul HTPI refractare la terapia medicală sau ca o punte către transplantul pulmonar [25]. Septostomia atrială îmbunătățește simptomele și calitatea vieții în HTP la pacienții pediatrici și poate servi ca o punte către transplantul pulmonar [17].

Contraindicațiile relative pentru septostomie atrială includ 1) mRAP > 20 mmHg, 2) saturație de oxigen arterial în repaus < 90%, 3) insuficiență ventriculară dreaptă severă și 4) pacienți cu moarte iminentă [1].

Șuntul Potts inversat

Grupul de lucru pediatric a discutat, de asemenea, dacă șuntul Potts inversat ar trebui să fie oferit copiilor cu HTPI/HTPE severe care sunt refractari la terapia medicală [1, 22].

Crearea chirurgicală a unui șunt Potts inversat paliativ (artera pulmonară stângă până la aorta descendentă) a fost descrisă ca o nouă opțiune pentru copiii bolnavi gravi cu HTPI suprasistemică [19, 27]. Această procedură chirurgicală implică crearea unei legături între artera pulmonară stângă și aorta descendentă, care permite șuntarea de la dreapta la stânga. Avantajul acestuia în comparație cu septostomia atrială, constă în alimentarea arterelor coronare și a sistemului nervos central cu sânge saturat cu oxigen,

determinând desaturarea doar la nivelul corpului inferior. Un alt beneficiu rezultă din efectul său asupra hemodinamicii prin ușurarea supraîncărcării presiunii ventriculare drepte în sistolă și, în parte, și în diastolă, cu o reducere ulterioară a deplasării septului intervenricular către ventriculul stâng, cu o îmbunătățire a performanței sistolice ventriculare stângi [1, 4, 25].

Actualul grup de lucru pediatric la cel de-al șaselea Simpozion Nice 2018, au decis să includă șuntul Potts în algoritmul de tratament, dar atenționează că acesta ar trebui să se implementeze doar la pacienții selectați dintr-un centru cu experiență [1].

Concluzii

Hipertensiunea pulmonară este asociată cu un risc considerabil de morbiditate și mortalitate. Copiii cu HTP trebuie evaluați și gestionați în centre pediatrice cu experiență și de comun în echipe multidisciplinare. Tratamentul HTP trebuie întotdeauna individualizat în funcție de etiologie și cursul evolutiv al bolii fiecărui pacient. Promovarea recomandărilor curente specifice pentru copii presupune implementarea unui management corespunzător care prevestește posibilitatea unui prognostic favorabil.

Bibliografie:

1. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53.
2. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Midtvedt Ø, et al. Frequencies of borderline pulmonary hypertension before and after the DETECT algorithm: results from a prospective systemic sclerosis cohort. *Rheumatology* 2018; 57: 480–487.
3. Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, et al. Acute vasodilator response in pediatric pulmonary arterial hypertension: current clinical practice from the TOPP Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1312–1323.
4. Li L, Jick S, Breitenstein S, et al. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ* 2017; 7: 126–136.
5. Saji T. Update on pediatric pulmonary arterial hypertension. Differences and similarities to adult disease. *Circ J* 2013; 77: 2639–2650.
6. Sharma, Vinay & Berkelhamer, Sara & Lakshminrusimha, Satyan. (2015). Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. 1. 10.1186/s40748-015-0015-4.
7. Levy M, Eyries M, Szezepanski I, et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016; 48: 1118–1126.
8. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pedi-

atric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132:2037.

9. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012; 379: 537–546. CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

10. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 14–20

11. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102 Suppl 2:ii86.

12. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46:903.

13. Zijlstra WM, Douwes JM, Ploegstra MJ, et al. Clinical classification in pediatric pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ* 2016; 6: 302–312

14. Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, et al. Exome Sequencing in Children With Pulmonary Arterial Hypertension Demonstrates Differences Compared With Adults. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11:e001887.

15. Galambos C, Minic AD, Bush D, et al. Increased lung expression of anti-angiogenic factors in Down syndrome: potential role in abnormal lung vascular growth and the risk for pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016; 11: e0159005. Google Scholar

16. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013; 42: 689–700

17. Jassal A, Cavus O, Bradley EA. Pediatric and adolescent pulmonary hypertension: what is the risk of un-

dergoing invasive hemodynamic testing? *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008625. FREE Full TextGoogle Scholar

18. O'Byrne ML, Kennedy KF, Kanter JP, et al. Risk factors for major early adverse events related to cardiac catheterization in children and young adults with pulmonary hypertension: an analysis of data from the IMPACT (Improving Adult and Congenital Treatment) registry. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008142

19. Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM, et al. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: Insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). *Int J Cardiol* 2016; 203: 325–330

20. Long L, Ormiston ML, Yang X, et al. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med*. 2015;21:777–85.

21. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, et al. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 44: 1616–1626

22. Avitabile, C.M., Vorhies, E.E. & Ivy, D.D. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. *Pediatr Drugs* 22, 123–147 (2020).

23. Geerdink LM, Bertram H, Hansmann G. First-in-child use of the oral selective prostacyclin IP receptor agonist selexipag in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017;7:551–4.

24. Shang XK, Lu R, Zhang X, et al. Efficacy of bosentan in patients after Fontan procedures: a double-blind, randomized controlled trial. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2016; 36: 534–540

25. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1332–1338

26. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 683–688

27. Krishnan U, Takatsuki S, Ivy DD, et al. Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1704–1709.

28. Myung Park Mehrdad Salamat. Park's pediatric cardiology for practitioners 6th edition. 2014. Elsevier