

CARACTERISTICILE HIPERTENSIUNII ARTERIALE PULMONARE ASOCIATE MALFORMAȚIILOR CARDIACE CONGENITALE

The main features of pulmonary hypertension associated with congenital heart diseases

Conf. Dr. Angela Butnariu, Dr. Daniela Iacob, Dr. Maria Muntean

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,
Clinica Pediatrie III, UMF „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca*

REZUMAT

Hipertensiunea arterială pulmonară asociată malformațiilor cardiace congenitale are o serie de particularități care o fac distinctă de alte forme de hipertensiune pulmonară. La copiii cu boală cardiacă congenitală asociată cu șunt stânga-dreapta non-restrictiv, hipertensiunea arterială pulmonară este inițial reversibilă, aceasta fiind singura formă de hipertensiune arterială pulmonară în care este recunoscut clinic un stadiu reversibil. Speranța de viață la pacienții cu sindrom Eisenmenger este mai mare decât în alte forme de hipertensiune arterială pulmonară. La pacientul netratat cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică supraviețuirea medie este de 2,8 ani, în timp ce bolnavii cu sindrom Eisenmenger pot supraviețui până la o vârstă de 40-50 de ani. La pacienții cu șunt stânga-dreapta non-restrictiv la nivel post-tricuspidian în peste 50% dintre cazuri se dezvoltă boală vasculară pulmonară ireversibilă și progresivă în primii ani de viață, ducând în final la sindrom Eisenmenger. În leziunile cardiace cu șunt stânga-dreapta la nivel pre-tricuspidian, cu o creștere izolată a fluxului sanguin către plămâni, boala vasculară pulmonară se dezvoltă semnificativ mai puțin frecvent și mult mai târziu în cursul vieții. Netratați, doar 1/10-1/5 din pacienții cu o comunicare interatrială importantă din punct de vedere hemodinamic vor dezvolta în final boala vasculară pulmonară, mai ales în decada a 3-a sau a 4-a de viață. Pentru a înțelege relația dintre hipertensiunea pulmonară coexistentă și o malformație cardiacă congenitală la un pacient individual și pentru a defini în mod adecvat prognosticul și tratamentul, este necesară evaluarea progresiei bolii vasculare și caracterizarea adecvată a malformației cardiace din punct de vedere morfologic și fiziopatologic.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială pulmonară, malformație cardiacă congenitală, copil

ABSTRACT

The pulmonary hypertension associated with the congenital heart disease has a series of particularities that individualize it from other types of pulmonary hypertension. In the case of children with congenital heart disease associated with nonrestrictive left to right shunt, the pulmonary hypertension is reversible in the beginning, this being the only form of pulmonary hypertension in which a reversible stage is clinically acknowledged. The life expectancy in the case of the patients with Eisenmenger syndrome is higher than in other cases of pulmonary hypertension. The average survival in the case of the untreated patient with idiopathic pulmonary hypertension is 2.8 years, while the patients with Eisenmenger syndrome can survive up to 40-50 years old. Over 50% of the patients with nonrestrictive left to right shunt at post-tricuspidian level develop progressive irreversible pulmonary vascular disease during the first years of life, eventually leading to Eisenmenger syndrome. In the cases of heart lesions with left to right shunt at pre-tricuspidian level and with an isolated increase of bloodstream to the lungs, the pulmonary vascular disease appears significantly less frequent and much later in life. If untreated, only 1/10 - 1/5 of the patients with hemodynamically important interatrial communication will eventually develop the pulmonary vascular disease, especially in the 3rd or 4th decade of life. In order to understand the relationship between the coexistent pulmonary hypertension and congenital heart disease in the case of an individual and to properly define the prognosis and treatment, we need to evaluate the vascular disease' progression and to correctly characterize the heart disease from the morphological and physiopathological point of view.

Key words: Pulmonary hypertension, congenital heart disease, child

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Angela Butnariu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Str. Câmpeni 2-4, Cluj Napoca
e-mail: angela_butnariu@yahoo.com

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTaP) este implicată în morbiditatea și mortalitatea a variate patologii cardiace și noncardiace și reprezintă o complicație importantă la numeroși pacienți cu malformații cardiace congenitale.

Pacienții cu hipertensiune pulmonară (HTP) arterială asociată cu boală cardiacă congenitală formează, la rândul lor, un grup heterogen. Pacienții cu defecte cardiace cu șunturi sistemico-pulmonare și hipertensiune pulmonară se deosebesc de cei cu defecte cardiace care nu au astfel de șunturi. Pacienții cu șunturi restrictive vor avea o istorie naturală diferită de cei la care șuntul este non-restrictiv. Pacienții la care șuntul original este închis chirurgical se vor confrunta cu alte sechele ale HTaP comparativ cu pacienții la care șuntul nu a fost închis. (1,2)

În ultimii ani, abordarea diferențiată a HTaP, combinată cu intervenții mai efective într-un stadiu precoce al bolii a redus numărul pacienților cu boală vasculară pulmonară avansată, ameliorând rata de supraviețuire. (3)

HTaP are numeroase particularități în populația pediatrică. Reactivitatea crescută a vaselor pulmonare în copilărie fac prognosticul mai sever (comparativ cu adulții). Prin contrast, această reactivitate crescută la copii ar putea conduce la un prognostic mai bun în viitor, în condițiile utilizării unor noi medicații, cu efect vasodilatator pulmonar și anti-proliferativ. (1, 2, 4, 5)

HTaP reprezintă o stare hemodinamică caracterizată prin creșterea presiunii arteriale pulmonare medii și a rezistenței vasculare pulmonare, conducând la insuficiență a ventriculului drept. HTaP se definește prin creșterea presiunii medii în artera pulmonară (AP) ≥ 25 mm Hg (în repaus) sau ≥ 30 mm Hg (la efort). Atunci când se utilizează presiunea sistolică în artera pulmonară, HTaP se definește la valori > 35 mm Hg. (1,2,4)

O altă definiție, mai adaptată practicii pediatrice, compară presiunea în artera pulmonară (PAP) cu presiunea sistolică sistolică (TA). Astfel, HTaP se definește prin PAP $> 50\%$ din TA.

Modificările care apar în timpul efortului fizic sunt în mod particular importante în pediatrie, deoarece la copii răspunsul patului vascular pulmonar la efort și hipoventilație este exagerat. În plus, este necesar ca mai mult de 50% din patul vascular pulmonar să fie afectat (neresponsiv sau disfuncțional) înainte să apară simptomatologia. (1,2,4)

Clasificarea hipertensiunii pulmonare (OMS Evian 1998, Venice 2003) se bazează pe descoperirile recente privind aspectele histopatologice, mecanismele implicate în biologia moleculară și vasculară, alături de modificările genetice (Tabelul 1). (1)

Hipertensiunea arterială pulmonară trebuie diferențiată de hipertensiunea pulmonară venoasă din cadrul afecțiunilor inimii stângi. De aceea, definiția HTaP implică valori normale ale presiunii în arteriolele pulmonare, pentru a exclude creșterea presiunii în artera pulmonară compensator la presiunile crescute din inima stângă.

De obicei, HTaP (HTP arterială) este cauzată sau asociată cu o boală subjacentă pulmonară, cardiacă sau sistemică: HTP arterială asociată, denumită anterior HTP secundară. Mult mai rar, HTaP este decelată în absența unei cauze identificabile sau a unei boli subjacente, fiind cunoscută sub denumirea de HTP arterială idiopatică sau primară. Forma familială a HTaP idiopatice este responsabilă de aproximativ 6% dintre cazuri.

TABELUL 1. Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare, Venice 2003

1. HTP arterială

- 1.1. Idiopatică
- 1.2. Familială
- 1.3. Asociată cu:
 - 1.3.1. Boli ale țesutului conjunctiv
 - 1.3.2. Șunturi sistemico-pulmonare congenitale
 - 1.3.3. Hipertensiunea portală
 - 1.3.4. Infecția HIV
 - 1.3.5. Medicamente și toxice
 - 1.3.6. Altele: boli tiroidiene, glicogenoze, boala Gaucher, hemoglobinopatii, teleangiectazia hemoragică ereditară, boli mieloproliferative, splenectomie
- 1.4. Afecțiuni venoase sau capilare semnificative
 - 1.4.1. Boala veno-ocluzivă pulmonară
 - 1.4.2. Hemangiomatoza capilară pulmonară
- 1.5. HTP persistentă a nou-născutului

2. HTP asociată cu boli ale inimii stângi

- 2.1. Boli ale atrului stâng sau ventriculului stâng
- 2.2. Boli ale valvelor inimii stângi

3. HTP asociată cu boli respiratorii pulmonare și/sau hipoxice

- 3.1. Boala pulmonară obstructivă cronică
- 3.2. Boala interstițială pulmonară
- 3.3. Tulburări respiratorii asociate anomaliilor somnului
- 3.4. Anomalii cu hipoventilație alveolară
- 3.5. Expunere cronică la altitudini mari
- 3.6. Anomalii de dezvoltare

4. HTP datorată bolii cronice trombotice și/sau embolice

- 4.1. Obstrucția trombembolică a arterelor pulmonare proximale
- 4.2. Obstrucția trombembolică a arterelor pulmonare distale
- 4.3. Embolism pulmonar nontrombotic (tumori, paraziți, corp străin)

5. Diverse

- compresiuni ale vaselor pulmonare (adenopatii, tumori, mediastinita fibrozantă)
- Histiocitoza X
- Limfangiomatoza
- Sarcoidoza

În practica pediatrică această clasificare poate fi modificată, din rațiuni clinice (Tabelul 2).

TABELUL 2. Cauze de hipertensiune pulmonară în pediatrie

<p>1. Neonatale HTaP persistentă a nou-născutului – idiopatică Displazia bronhopulmonară Infecții streptococice Boli structurale: hernia diafragmatică congenitală</p> <p>2. Cardiace Șunturi stânga-dreapta: defect septal ventricular (DSV), canal atrioventricular, canal arterial persistent, fereastra aorto-pulmonară Transpoziție de vase mari (chiar fără DSV) Leziuni obstructive: întoarcere venoasă pulmonară totală anormală, stenoza mitrală, sindromul hipoplaziei inimii stângi, cardiomiopatie (CMP) hipertrofică obstructivă, CMP dilatativă</p> <p>3. Dobândite Hipoxie cronică: fibroza chistică, altitudini înalte Scolioza Obstrucție a căilor aeriene: hipertrofie amigdaliană severă, stenoza traheală, traheomalacie Vasculare: boli ale țesutului conjunctiv, siclemia</p> <p>4. Idiopatică Sporadice: 20% genetice Familiale: 60% genetice</p>
--

HTP arterială asociată (cu șunturi sistemico-pulmonare congenitale, boli ale țesutului conjunctiv, infecția HIV), ca și forma idiopatică a HTP arteriale par să aibă modificări patologice obstructive similare ale microcirculației pulmonare, sugerând existența unor procese biologice anormale comune între diferitele afecțiuni care conduc la HTP arterială.

Toate formele de hipertensiune arterială pulmonară au un tipar **histopatologic** caracteristic comun de remodelare vasculară numit *arteriopatie plexogenică*. Leziunile vasculare se caracterizează printr-o muscularizare accentuată a arterelor musculare și extinderea muscularizării la arteriolele nemuscularizate în mod normal. 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 și ireversibilă. Leziunile nu apar în alte forme de hipertensiune pulmonară. (1,3)

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.

Cele mai precoce modificări histologice afectează funcția endoteliului vascular, o sursă importantă de mediatori care contribuie la controlul tonusului vasomotor și la remodelarea structurală. Alterările funcționale la nivel vascular constau din sinteza redusă de substanțe vasodilatatoare și anti-proliferative (prostaciline și oxid nitric – NO) și din eliberarea crescută de substanțe vasoconstrictoare și mitogene (endotelina-1). Se produce un dezechilibru între mediatorii vasoconstrictori și vasodilatatori (exces de tromboxan și deficit de prostaciline, exces de endotelina și deficit de oxid nitric). Alți factori potențial implicați sunt: serotonina, factorul de creștere asociat trombocitelor, angiotensina. Leziunea inițială endotelială determină recrutarea de mediatori vasoactivi locali, favorizând un status procoagulant, care conduce la obstrucție vasculară. În plus, anomalii ale canalelor de potasiu aparținând mușchilor netezi din circulația pulmonară par a fi implicate în declanșarea și/sau progresiunea HTP. (1,4)

Severitatea bolii vasculare pulmonare poate fi clasificată în 6 grade:

- Gradul I: hipertrofie a mediei
- Gradul II: îngroșare a intimei
- Gradul III: îngroșare ocluzivă a intimei
- Gradul IV: leziuni cu dilatare vasculară
- Gradul V: leziuni plexiforme
- Gradul VI: arterita acută necrozantă

Anomaliile vasculare pulmonare de grad I-III sunt plexogenice, fiind reversibile. Anomaliile vasculare pulmonare de grad IV-VI sunt plexiforme, fiind ireversibile. Leziunile plexiforme cuprind: hipertrofia mediei arteriolelor preacinare, muscularizarea arteriolelor intraacinare, îngroșarea concentrică a arteriolelor preacinare, dilatări vasculare cu arterită. (2,4,6)

Din punct de vedere **clinic**, hipertensiunea arterială pulmonară are evoluție spontană progresivă și în ultimă instanță, fatală. Însă, perioada de evoluție diferă semnificativ la pacienții cu șunturi congenitale comparativ cu alte forme de hipertensiune pulmonară. La copiii cu boală cardiacă congenitală asociată cu *șunt stânga-dreapta non-restrictiv*, hipertensiunea arterială pulmonară este inițial reversibilă și în acest interval de timp șuntul poate fi închis la timp și în mod adecvat. Această situație reprezintă singura formă de hipertensiune arterială pulmonară în care este recunoscut clinic un stadiu reversibil. Numai după o anumită perioadă de timp, care poate varia semnificativ la diferiți indivizi, va fi atins un punct ireversibil, în care arteriopatia pulmonară va fi progresivă chiar după corecția defectului. În ultimă instanță, când rezistența vasculară pulmonară

a crescut la un nivel egal sau mai mare ca rezistența vasculară sistemică, șuntul stânga-dreapta original se va inversa, astfel încât fluxul va fi de la dreapta la stânga, ducând la cianoză. Această condiție reprezintă sindromul Eisenmenger. (1,2,7)

Speranța de viață la pacienții cu sindrom Eisenmenger este mai mare decât în alte forme de hipertensiune arterială pulmonară. La pacientul netratat cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică supraviețuirea medie este de 2,8 ani, în timp ce bolnavii cu sindrom Eisenmenger pot supraviețui până la o vârstă de 40-50 de ani. (3)

Creșterea fluxului sanguin către plămâni este obligatorie în dezvoltarea hipertensiunii arteriale pulmonare. Evoluția bolii vasculare pulmonare poate fi diferită la pacienții cu malformații cardiace congenitale în funcție de tipul leziunii cardiace subjacente.

La pacienții cu *șunt stânga-dreapta non-restrictiv la nivel post-tricuspidian* în peste 50% dintre cazuri se dezvoltă boală vasculară pulmonară ireversibilă și progresivă în primii ani de viață, ducând în final la sindrom Eisenmenger. Exemple de astfel de leziuni sunt defectele septale ventriculare mari, defectele septale atrioventriculare cu jonctiune atrioventriculară comună sau cordul univentricular. În aceste defecte, o leziune obstructivă suplimentară situată în inima dreaptă, cum ar fi stenoza pulmonară, poate reduce fluxul și presiunea pulmonară și poate preveni sau întârzia dezvoltarea bolii vasculare pulmonare. (1,3,4)

În leziunile cardiace cu *șunt stânga-dreapta la nivel pre-tricuspidian*, cu o creștere izolată a fluxului sanguin către plămâni, boala vasculară pulmonară se dezvoltă semnificativ mai puțin frecvent și mult mai târziu în cursul vieții. Netratați, doar 1/10 până la 1/5 dintre pacienții cu o comunicare interatrială importantă din punct de vedere hemodinamic vor dezvolta în final boală vasculară pulmonară, mai ales în decada a 3-a sau a 4-a de viață. (3)

O situație similară poate apărea la pacienții cu șunt de dimensiuni limitate la nivel post-tricuspidian, care este astfel restrictiv. În acest caz, patul vascular pulmonar nu este expus presiunii arteriale sistemice, iar dezvoltarea bolii vasculare pulmonare va fi prevenită sau întârziată. (2,7)

Copilul mic prezintă simptome de debit cardiac scăzut (falimentul creșterii, letargie, iritabilitate, tahipnee și tahicardie). Copilul mare descrie disconfort respirator, oboseală și cefalee (corelată cu lumina); poate dezvolta precordialgii (datorate ischemiei ventriculului drept), episoade de sincopă declanșate de efort, și uneori moarte subită. Procedurile invazive nu sunt bine tolerate. Pacienții cu

sindrom Eisenmenger pot dezvolta episoade de hemoptizie. În evoluție, pacienții cu HTP progresivă dezvoltă extremități palide (din cauza debitului cardiac scăzut) și cianoză (din cauza oxigenării scăzute), cauzată de șunturi intrapulmonare sau intracardiace (prin foramen ovale).

Unii sugari pot dezvolta convulsii ca și rezultat al vasoconstricției pulmonare exagerate. La acești pacienți oxigenarea arterială sistemică poate fi scăzută în timpul somnului. (6)

Semnele de HTaP includ: bombare parasternală stângă (prin HVD), accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2, suflu diastolic de regurgitare pulmonară, uneori extremități reci.

Sub aspect clinic, severitatea HTaP este evaluată în acord cu clasificarea NYHA/OMS modificată, în funcție de capacitatea funcțională (gradul limitării activității) (Tabelul 3). (3,4,6)

Tabelul 3. Clasificarea funcțională a HTaP (OMS)

Clasa I	Pacienți cu HTaP care nu conduce însă la limitarea activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu cauzează dispnee sau oboseală, durere toracică sau presincopă.
Clasa II	Pacienți cu HTaP care conduce la limitarea ușoară a activității fizice. Fără disconfort la repaus. Activitatea fizică obișnuită produce dispnee sau oboseală, durere toracică sau presincopă.
Clasa III	Pacienți cu HTaP care conduce la limitarea marcată a activității fizice. Fără disconfort la repaus. Activitatea fizică, chiar ușoară, cauzează dispnee sau oboseală, durere toracică sau presincopă.
Clasa IV	Pacienți cu HTaP care nu pot efectua nici o activitate fizică fără să apară simptome. Acești pacienți au semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Dispneea și/sau oboseala sunt prezente și în repaus. Disconfortul este crescut de orice activitate fizică.

Prevenția optimă a progresiei bolii vasculare pulmonare la pacienții cu malformații cardiace congenitale constă în corecția defectului original. Când intervenția este realizată la timpul optim, boala vasculară pulmonară incipientă va regresa. După un anumit punct ireversibil, remodelarea vasculară pulmonară va progresa chiar după închiderea defectului cardiac original. În general, pacienții cu un defect cardiac închis combinat cu HTaP avansată au un prognostic mai nefavorabil decât cei cu fiziologie indusă de sindromul Eisenmenger, deoarece boala vasculară pulmonară va continua să progreseze, ventriculul sub-pulmonar nu se va mai

putea descărca, iar menținerea debitului cardiac nu va fi posibilă. (6,7)

Pacienții pot avea de asemenea un *șunt rezidual* după corecția defectului cardiac. Consecințele acestui șunt depind de extinderea acestuia, dacă acesta este localizat la nivel pre- sau post-tricuspidian și dacă acesta este restrictiv sau non-restrictiv. De regulă, în contrast cu un șunt non-restrictiv, se crede că fiziologia produsă de un șunt restrictiv nu contribuie considerabil la progresia bolii.

O problemă deosebită o reprezintă pacienții având *cord univentricular*. Acești pacienți necesită în final conversia la „circulația Fontan“ ca măsură paliativă finală, prin care întoarcerea venoasă sistemică este dirijată spre plămâni fără interpunerea unei pompe ventriculare. În consecință, cea mai mică creștere a rezistenței vasculare pulmonare poate afecta circulația totală.

Tipul și dimensiunea defectului cardiac pot să nu fie singurii factori determinanți ai severității bolii vasculare pulmonare la pacienții cu malformații cardiace congenitale. Ocazional, pacienții cu șunturi non-restrictive la nivel post-tricuspidian dezvoltă arteriopatie plexogenică terminală accelerată, în timp ce alții prezintă o dezvoltare tardivă a hipertensiunii arteriale pulmonare avansate sau nu o dezvoltă. După cum s-a arătat, dintre pacienții cu șunturi la nivel pre-tricuspidian, doar 1/10 până la 1/5 vor dezvolta HTaP. Aceste observații epidemiologice sugerează o susceptibilitate individuală la acești pacienți. **Factorii genetici**, ca mutațiile localizate la receptorul *proteinei morfogenetice osoase tip 2*, *activin-like kinaza tip 1* sau *transportorul 5-hidroxi triptaminei*, ar putea juca un rol în această susceptibilitate individuală. Copiii cu sindrom Down și malformații cardiace congenitale dezvoltă hipertensiune arterială pulmonară mai frecvent și într-un stadiu mai precoce decât copiii normali din punct de vedere cromozomial având malformații cardiace comparabile, sugerând o susceptibilitate crescută în rândul pacienților cu trisomie 21. (3,5)

La pacienții cu un defect cardiac și modificări hemodinamice ușoare, trebuie ridicată problema dacă defectul în sine este cauza bolii vasculare pulmonare sau dacă pacientul poate avea un alt tip de HTaP independent de anomalia cardiacă.

Pentru a înțelege relația dintre hipertensiunea pulmonară coexistentă și o malformație cardiacă congenitală la un pacient individual și pentru a defini în mod adecvat prognosticul și tratamentul, este necesară caracterizarea adecvată a malformației cardiace din punct de vedere morfologic și fiziologic și de asemenea evaluarea progresiei bolii vasculare.

Diagnosticul de acuratețe și complet este esențial, având în vedere faptul că patologia asociată este frecventă la copiii cu HTaP. Radiografia toracică, electrocardiograma (ECG) și ecocardiografia Doppler transtoracică sunt obligatorii. Radiografia toracică, evidențiind lărgirea trunchiului arterei pulmonare și a ramurilor principale, alături de vascularizația pulmonară periferică scăzută, este înalt sugestivă pentru HTaP. ECG documentează hipertrofie ventriculară dreaptă. Ecocardiografia transtoracică este metoda diagnostică noninvazivă care trebuie să constituie prima examinare la orice pacient suspectat clinic de HTaP. Prin interogare Doppler se pot estima presiunea sistolică și presiunea diastolică din artera pulmonară. Presiunea sistolică din ventriculul drept (PSVD) este estimată din viteza sistolică a fluxului regurgitant tricuspidian (v) și din presiunea estimată a atrului drept (PAD), prin ecuația Bernouille: $PSVD = 4 \times v^2 + PAD$. Ecocardiografia permite detectarea bolilor cardiace congenitale, miocardice, valvulare, trombi sau tumori intracavitare, colecții pericardice. (4,6,7,9)

Cateterismul cardiac rămâne investigația „gold standard“ în definirea extensiei HTaP. Permite măsurarea cu acuratețe a presiunii din artera pulmonară, a rezistenței vasculare pulmonare, a debitului cardiac și a saturației în oxigen. Permite și efectuarea unor studii de vasoreactivitate pulmonară. Testul vasodilatator cu oxid nitric inhalat și testul cu prostaciclina se pot efectua în timpul cateterismului, pentru evaluarea gradului de reversibilitate a HTaP. Răspunsul hemodinamic pozitiv la vasodilatatoare constă în reducerea presiunii în artera pulmonară sub 40 mmHg, sau scăderea presiunii în artera pulmonară cu mai mult de 20 mmHg, sau cu mai mult de 20% din valoarea bazală. Riscul cateterismului cardiac și al anesteziei generale este crescut în prezența HTaP. Se impune sedare și ventilație adecvate, menținerea unui echilibru acidobazic și corectarea pierderilor sanguine. Gazele sanguine și testele funcționale pulmonare în HTaP indică adesea scăderea PaO₂. Pulsoximetria în repaus și după efort pot documenta progresiunea HTaP. Investigațiile sanguine pot demonstra hiperuricemie la pacienții cu sindrom Eisenmenger, precum și valori crescute ale peptidelor natriuretice. (4,6,7,9)

Testul de mers 6 minute, aplicabil la copilul cooperant în vârstă de cel puțin 6 ani, oferă o metodă standardizată de evaluare funcțională a capacității de exercițiu și date privind gradul de limitare a activității. Acest test se corelează bine cu sistemul de clasificare NYHA/OMS modificat, în funcție de capacitatea funcțională.

În ultimii ani, imagistica prin rezonanță magnetică a permis vizualizarea detaliată a anatomiei cardiace și a fluxului sanguin pulmonar, putând fi folosită și pentru evaluarea gradului de complianță vasculară. (4,6,7)

Severitatea HTaP se clasifică în ușoară (presiunea medie în AP între 25-40 mmHg), moderată (presiunea medie în AP între 41-55 mmHg) și severă (presiunea medie în AP peste 55 mmHg). Cazurile de HTaP secundară bolilor cardiace sau bolilor pulmonare cronice dezvoltă forme ușoare sau moderate de HTaP. Pacienții cu HTaP severă prezintă HTaP primară, boli ale țesutului conjunctiv, sau tromboembolism cronic. (1)

Există numeroase mecanisme implicate în controlul rezistenței vasculare pulmonare, unele fiind ținte terapeutice în tratamentul HTaP (Tabelul 4).

Pacienții cu HTaP au nivele crescute ale endotelinei-1 circulante. Pe lângă efectul vasoconstrictor, endotelina-1 conduce la proliferarea mușchilor netezi și a fibroblaștilor pe calea receptorilor endotelinei A sau a receptorilor endotelinei B. Nivelele de serotonină sunt crescute în HTaP, ceea ce stimulează mitogeneza celulelor vasculare.

Subiecții cu HTaP severă au o deficiență relativă a mecanismelor vasodilatatoare. Ei produc mai puțină prostaciclina endogenă, au o sinteză redusă de oxid nitric și valori scăzute ale peptidului intestinal vasoactiv în plămâni. (6)

Prevenirea HTaP pediatrică este o prioritate. Pacienții cu malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta trebuie operați precoce pentru a preveni dezvoltarea bolii vasculare pulmonare. Tratamentul chirurgical și îngrijirea postoperatorie, prin progresele realizate în ultimii ani, au scăzut incidența HTP postoperatorii la copiii cu MCC, după chirurgia cardiacă. Ventilația adecvată, fizioterapia toracică permit menținerea unei bune oxigenări, un CO₂ relativ scăzut, cu scopul reducerii presiunii în AP.

Pacienții cu HTaP trebuie îngrijiți de o echipă multiprofesională experimentată, într-un centru specializat. La copii, răspunsul la tratament este mai

puțin predictibil, și de aceea se impune o monitorizare strânsă și adaptarea rapidă a tratamentului. Circulația pulmonară fiind redusă la pacienții cu HTaP, creșterea necesarului de oxigen poate agrava HTaP și insuficiența cardiacă diastolică. Efortul fizic este, de aceea, contraindicat, existând riscul sincopei de efort.

Infecțiile respiratorii trebuie tratate și prevenite (sunt indicate vaccinarea antigripală și anti-Pneumococcus). Copiii mici necesită profilaxia infecției cu virusul sincițial respirator.

Terapia anticoagulantă cronică este actualmente controversată în pediatrie. Ar avea indicație pacienții cu insuficiență ventriculară dreaptă și flux pulmonar scăzut. (7,8,10)

TERAPIA HTAP ACUTE

Copiii care se prezintă cu sincopă, insuficiență cardiacă dreaptă sau HTaP postoperatorie trebuie diagnosticați și tratați prompt. Terapia se poate efectua sub formă inhalatorie (oxid nitric), oral cu Sildenafil, intravenos (Epoprostenol) sau prin suport hemodinamic (ECMO).

Terapia cu oxigen s-a dovedit eficientă atât la pacienții cu HTaP hipoxici, cât și la cei nonhipoxici. Administrarea nocturnă de oxigen ar putea diminua progresiunea policitemiei la pacienții cu sindrom Eisenmenger. Oxigenoterapia este indicată și la pacienții cu infecții respiratorii simptomatice, din cauza riscului inducerii crizelor de HTaP. (8,11)

Oxidul nitric inhalator se află în prima linie terapeutică a pacientului cu HTaP postoperatorie pediatrică, ca și a pacientului cu o nouă criză acută severă de HTP arterială, deoarece reduce rapid presiunea în artera pulmonară. Modul de acțiune al oxidului nitric este prin stimularea guanilil-ciclazei și creșterea consecutivă a producției de c GMP (ciclic guanilat monofosfat) în celulele musculare netede pulmonare; aceasta determină reținerea de calciu în reticulul sarcoplasmic, care duce la relaxare musculară, reduce presiunea în artera pulmonară și scade rezistența vasculară pulmonară,

TABELUL 4. Mecanismele controlului rezistenței vasculare pulmonare în HTaP

Agent	Mecanism de acțiune	Rezultat
Hipoventilație	hipoxie și hiperemie	vasoconstricție
Oxid nitric, Nitrați	↑ guanilil-ciclaza	vasodilatație
Inhibitori ai fosfodiesterazei tip V	previne distrugerea GMP c	vasodilatație
Endotelina	receptor A	vasoconstricție
Endotelina	receptor B	vasodilatație și antimitogenic
Prostanoizi	↑ AMP c	vasodilatație și antimitogenic
Inhibitori de Rho-kinază	↑ efectul GMP	vasodilatație
Antagoniști de serotonină	transportor 5 HT	vasodilatație și antimitogenic

ameliorând astfel oxigenarea. Oxidul nitric acționează doar pe vascularizația pulmonară, neafectând presiunea arterială sistemică. Indexul de oxigenare este un indicator al compromiterii respirației. Valoarea indexului de oxigenare peste 25 reprezintă indicație pentru inițierea terapiei cu oxid nitric. Dozele de oxid nitric utilizate sunt de 3-10-20-40 ppm. Criteriul de răspuns constă din reducerea presiunii în AP și/sau ameliorarea saturației în oxigen cu 20% față de valoarea bazală. (7,10)

TERAPIA DE ÎNTREȚINERE ÎN HTAP

Scopul terapiei de întreținere în HTaP pediatrice este de a diminua presiunea în artera pulmonară, pentru a reduce sau inversa rata progresiunii bolii vasculare pulmonare, obținându-se astfel o ameliorare funcțională, tradusă prin creșterea nivelului de activitate a pacientului. (8)

Actualele ghiduri propun ca alegerea terapiei HTaP să se bazeze pe clasa funcțională OMS și pe răspunsul la testul vasodilatator efectuat în timpul cateterismului cardiac. Vârsta copilului este un factor important, doar anumite medicamente fiind actualmente acceptate în terapia HTaP la copil, cum sunt: Epoprostenol, Bosentan, Sildenafil.

Antagoniștii canalelor de calciu (Nifedipin, Amlodipin) par a produce un răspuns vasodilatator adecvat doar la 5-10% dintre copii. (7,10,11)

Agoniști ai prostaciclinei

Prostaciclina (PG I₂) este un mediator endogen vasodilatator al vascularizației pulmonare. Agoniștii de prostaciclina acționează pe calea dependentă de AMP ciclic la nivelul celulelor musculare netede. Efectele sale includ: scăderea rezistenței vasculare pulmonare, reducerea agregării plachetare și diminuează proliferarea celulelor musculare netede. Deși prostaciclina și agoniștii săi au efect vasodilatator asupra vascularizației pulmonare, se pare că rolul benefic la distanță derivă din efectul lor antiproliferativ.

Prostaciclina acționează sinergic cu oxidul nitric, prin mecanisme diferite, efectele lor fiind aditive. Agoniștii prostaciclinei se pot administra intravenos (Epoprostenol, Treprostinil), inhalator (Iloprost) sau oral (Beraprost). Epoprostenolul a demonstrat rezultate bune la copiii cu HTP severă asociată MCC. Necesită însă cateter intravenos. (10,11)

Antagoniști ai receptorilor de endotelină

Endotelina-1 este un puternic vasoconstrictor, fiind implicată în patogeneza HTaP. Bosentan este

un antagonist al receptorilor de endotelină, cu administrare orală, care inhibă vasoconstricția în arterele pulmonare. Bosentanul este acceptat la copiii cu vârstă peste 12 ani sau cu greutate peste 40 kg. Antagoniști mai noi, selectivi ai receptorilor A de endotelină, Sitaxsentan și Ambrisentan, ar putea juca un rol benefic asupra HTP arteriale la copilul având MCC și sindrom Eisenmenger, prin ameliorarea clasei funcționale OMS, și implicit, a capacității de efort. Toxicitatea lor hepatică este redusă comparativ cu a Bosentanului. Aceste două medicamente nu au fost încă aprobate la copii. (7,10,11)

Inhibitori de fosfodiesterază

Sildenafil este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei, cu efect vasodilatator selectiv pulmonar. Sildenafil acționează prin inhibiția selectivă a fosfodiesterazei V, care este responsabilă de distrucția GMP ciclic în țesutul pulmonar. În consecință, creșterea cGMP duce la relaxarea mediată de calciu a mușchilor netezi vasculari. Aceste efecte asupra vascularizației pulmonare par a fi independente de cauza HTP arteriale. Sildenafil acționează și prin ameliorarea vasodilatației dependentă de endotelină, prin scăderea concentrației plasmatice a endotelinei-1.

Pacienții cu HTaP asociată MCC tratați cu Sildenafil și-au ameliorat capacitatea de efort (test de mers 6 minute), clasa funcțională și statusul hemodinamic. Studiile au demonstrat că există o relație directă doză-efect între Sildenafil și capacitatea de efort, măsurată prin testul de mers 6 minute. Dozele recomandate sunt 0,5-1 mg/kg/doză, administrată de 3-4 ori/zi. Sildenafil acționează sinergic cu oxidul nitric, crescând eficacitatea oxidului nitric exogen, putând fi o alternativă utilă în reducerea dozelor de oxid nitric și în timpul crizelor acute de HTaP.

Studii recente in vitro au indicat un inhibitor mai eficient al fosfodiesterazei, Vardenafil. (12,13,14)

Tratament anticoagulant. Pacienții cu boli vasculare pulmonare sunt predispuși la tromboze. În ultimii ani, pentru pacienții cu HTP se recomandă medicație anticoagulantă (aspirina la copilul mic și warfarina la copilul mare), sub controlul coagulării. (7,10,11)

Terapia combinată. În tratamentul HTaP utilizarea în combinație a medicamentelor cu mecanisme de acțiune diferite pare promițătoare. Asocierea terapiei cu Bosentan și/sau Sildenafil la pacientul aflat deja în tratament cu prostaciclina pare să amelioreze clasa funcțională.

Terapia HTaP refractare. Septostomia atrială este indicată la pacienții cu HTP postoperatorie care prezintă sincope sau insuficiență cardiacă

dreaptă severă. Permite reducerea efectului unei creșteri bruște a presiunii în artera pulmonară și în inima dreaptă și menține debitul ventricular stâng.

Transplantul pulmonar, sau cardiopulmonar este recomandat doar în cazul pacienților cu malformații cardiace congenitale și HTP fără posibilitate de corecție chirurgicală, care nu răspund la terapia vasodilatatoare, sau care dezvoltă agravare clinică și hemodinamică în timpul terapiei vasodilatatoare. (10,11)

Ameliorarea calității vieții trebuie să constituie o prioritate, suportul psihologic fiind benefic.

În *monitorizarea* pacientului cu HTaP asociată MCC aflat sub tratament se impune evaluarea periodică, adaptată la caz, prin ecocardiografie și/sau cateterism a presiunii în artera pulmonară, a rezis-

tențelor vasculare pulmonare. Determinarea seriată a peptidelor natriuretice poate oferi informații prețioase asupra evoluției HTaP, bazat pe faptul că nivelul acestor peptide cardiace se corelează cu valorile presiunii din artera pulmonară și cu rezistențele vasculare pulmonare.

În concluzie, diagnosticul precoce și tratamentul chirurgical prompt al copiilor cu malformații cardiace congenitale sunt esențiale în prevenirea HTP arteriale. Tratamentul HTaP rămâne o provocare, în pofida noilor clase de medicamente apărute. Se impune o abordare individualizată a pacientului pediatric, bazată pe substratul anatomic cardiac operat, pe statusul hemodinamic, clasa funcțională, răspunsul la medicație.

BIBLIOGRAFIE

1. **Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al** – Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):S5–S12S.
2. **Haworth SG** – The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child* 2008;93:620–625.
3. **Van Loon R, Roofthoof M, Berger R** – Pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart disease. *PVRI Review* [serial online] 2009 [cited 2010 Mar 28];1:203–7. Available from: <http://www.pvrireview.org/text.asp?2009/1/4/203/57750>
4. **Tulloh R** – Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6:174–180.
5. **Van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JL, Backx A, et al** – Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: Complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 2009;155:176–82.
6. **Rich S** – Clinical insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114(3 Suppl):237S–241S.
7. **National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland** – Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*. 2008;63:ii1–ii41.
8. **Ricachinevsky CP, Amantea SL** – Treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(5 Suppl):S153–65.
9. **Berger RM** – Possibilities and impossibilities in evaluating pulmonary vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21:17–27.
10. **Hawkins A, Tulloh R** – Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk management* 2009;5:509–524.
11. **Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al** – Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;68:1049–66.
12. **Barnett CF, Machado RF** – Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(4):411–422.
13. **Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al** – Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148–2157.
14. **Spring RM, Ulrich S, Huber LC, et al** – Sildenafil for pulmonary hypertension: dose-dependent improvement in exercise performance. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(3):516–521.