

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ SECUNDARĂ LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³Spitalul Clinic de Urgență pentru copii, Cluj Napoca, România

SUMMARY

SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Key words: cystic fibrosis, pediatric pulmonary hypertension, spirometry, echocardiography.

Aim. Evaluation of secondary pulmonary hypertension (PH) in children with cystic fibrosis (CF) and bronchopulmonary manifestations.

Methods. The study included 22 children with CF confirmed by the sweat test and CFTR mutations. The mean age of the children in the study is $8,73 \pm 0,9$ years (age variations 6 months–17 years, median 9 years, Mo 8 years). All patients were evaluated by echocardiography, color Doppler, M, 2D and continuous Doppler, and 14 children (>5 years of age) were evaluated by spirometry.

Results. Restrictive functional respiratory disorders in children with CF were confirmed spirometrically by low FVC values $-59,4 \pm 6,3\%$ (variations 31-98%, median 55,5%, Mo 88%). The considerably low indices of $FEV_1 -55,5 \pm 7,7\%$ (variations 20-100%, median 51%, Mo 20%) confirm the presence of obstructive disorders in children with chronic lung infection in CF. Echocardiography testing is useful for identifying PH and assessing valvular insufficiency in patients with CF lung disease. The pump function of the left ventricle in these children is maintained $69,74 \pm 1,3\%$, (maximum value 78%, minimum 57%, median 69%, Mo 66%), but all children achieved tricuspid valve insufficiency grade I and one child - grade II. Echocardiography by Doppler monitoring of children with CF revealed an increase in pulmonary arterial systolic pressure (PsAP) $33,4 \pm 1,9$ mmHg (maximum 50 mmHg, minimum 22 mmHg, median 33 mmHg, Mo 37 mmHg).

Conclusion. Children with CF lung disease have reduced respiratory function associated with secondary PH due to increased PsAP and tricuspid valve insufficiency.

РЕЗЮМЕ

ВТОРИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Ключевые слова: муковисцидоз, легочная гипертензия у детей, спирометрия, эхокардиография.

Цель. Оценка вторичной легочной гипертензии (ЛГ) у детей с муковисцидозом (МВ) и бронхолегочными проявлениями.

Методы. В исследование были включены 22 ребенка с МВ, подтвержденным потовым тестом и мутациями CFTR. Средний возраст детей в исследовании составляет $8,73 \pm 0,9$ года (колебания в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, медиана 9 лет, Мо 8 лет). Все пациенты были обследованы с помощью эхокардиографии, цветного доплера, М, 2D и непрерывного доплера, а 14 детей (> 5 лет) были обследованы с помощью спирометрии.

Результаты. Рестриктивные функциональные респираторные расстройства у детей с МВ были подтверждены спирометрически низкими значениями ФЖЕЛ - $59,4 \pm 6,3\%$ (вариации 31-98%, медиана 55,5%, Мо 88%). Достаточно низкие показатели $ОФВ_1 -55,5 \pm 7,7\%$ (вариации 20-100%, медиана 51%, Мо 20%) подтверждают наличие обструктивных нарушений у детей с хронической легочной инфекцией при МВ. Эхокардиография полезна для выявления ЛГ и оценки клапанной недостаточности у пациентов с заболеванием легких при МВ. Насосная функция левого желудочка у этих детей сохраняется $69,74 \pm 1,3\%$ (максимальное значение 78%,

минимальное 57%, медиана 69%, Мо 66%), но все дети достигли недостаточности трикуспидального клапана I степени, один ребенок - II степени. Эхокардиография при доплеровском мониторинге детей с МВ выявило повышение систолического давления в легочной артерии на $33,4 \pm 1,9$ мм рт. Ст (максимум 50 мм рт. ст., минимум 22 мм рт. ст., медиана 33 мм рт. ст., Мо 37 мм рт. ст.).

Вывод. У детей с заболеванием легких при МВ снижена респираторная функция, связанная с вторичной ЛГ, из-за повышенного пСАР и недостаточности трикуспидального клапана.

Introducere. *Hipertensiunea pulmonară* - majorarea presiunii vasculare pulmonare de etiologie diversă. Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o stare fiziopatologică caracterizată prin remodelarea vasculară pulmonară care determină instalarea unei presiuni arteriale pulmonare crescute, care la etapele evolutive conduce spre repercusiuni severe cu disfuncții ale ventriculului drept [20].

Definiția actualizată în cadrul simpozionului mondial (HTAP, Nice, 2018) prezintă hipertensiunea pulmonară (HTP) prin valori ale presiunii medii în artera pulmonară >20 mmHg la nivelul mării și include utilizarea rezistenței vasculare pulmonare (RVP), indexată la suprafața corporală pentru identificarea HP-ului precapilar, definită de $RVP \geq 3$ WU \times m². În cadrul ședințelor și discuțiilor din cadrul Simpozionului al VI-lea al HTAP a fost elaborat un acord unanim de acceptare a definiției HTP atât la pacienții adulți, cât și în populația pediatrică, pentru a facilita tranziția terapiei copiilor cu HTP la terapia adultului [20,21]. Este cunoscut, că HTP poate fi diagnosticată la diferite perioade de vârstă - din perioada neonatală, diferite etape de vârstă a copilăriei până la vârsta adultului. Relatările multiple din literatura de specialitate menționează, că HTP pediatrică prezintă o serie de caracteristici unice care nu se regăsesc la HTP a adultului, incluzând factori etiologici prenatali și anomalii parenchimotoase și vasculare postnatale implicate în dezvoltarea pulmonilor [21].

În perioada intrauterină caracteristic pentru circulația fetală este o presiune în artera pulmonară similară cu presiunea sistemică, iar postnatal după naștere aceasta scade rapid, atingând către vârsta de 2-3 luni valori similare cu presiunea în artera pulmonară ale adultului. Variabilitatea hemodinamicii pulmonare din perioada de tranziție postnatală a nou-născutului și sugarului a argumentat anterior o definiție a HTP pentru copii și sugari >3 luni la fel ca și la pacienții adulți, drept o creștere a presiunii medii în artera pulmonară peste 25 mm Hg [20,21].

Datele epidemiologice actuale privind HTP pediatrică estimează o incidență de 4-10 cazuri la un milion de copii pe an, cu o prevalență de 20-40 de cazuri în Europa (Spania, Olanda). Statisticile din SUA raportează o incidență de 5-8 cazuri la un milion de copii pe an și prevalența de 26-33 cazuri de HTP pediatrică.

HTP la copii cel mai frecvent este asociată cu bolile cardiace sau pulmonare cu hipoxie cronică, afecțiuni respiratorii bronhoobstructive, malformații ale cutiei toracice, maladii respiratorii cu hipoxemie acută, detresă

respiratorie acută, pneumonie [15]. HTP realizată în maladii bronhoobstructive cu sindroame hipoxice se poate declanșa la etapele progresive evolutive la copii cu fibroză chistică, astm bronșic, bronșiectazii. Creșterea presiuni arteriale pulmonare caracterizează și unele maladii pulmonare cu tulburări fiziopatologice restrictive, cum ar fi fibroza interstițială pulmonară, pneumonii interstițiale cronice, sindromul Wilson-Mikity, hemosideroza pulmonară, afecțiuni pulmonare în maladii ale țesutului conjunctiv, boala granulomatoasă cronică, histoplasmoza, TBC. Actualmente pentru perioada sugarului se menționează displazia bronhopulmonară.

HTP la copii poate fi cauzată și de o serie de factori extrinseci, printre care poate fi nominalizată obstrucția căilor respiratorii superioare din hipertrofia amigdalelor, hipertrofia adenoideană sau din etiologii malformative ca micrognația, macroglosia, glosoptoza, diafragme laringiene, laringotraheomalacie, sindromul Pierre-Robin, maladia Hurler, boala Crouzon, retard mintal. În structura cauzală a HTP pediatrică sunt nominalizate mai multe afecțiuni neuromusculare cu mecanisme patofiziologice variate - poliomielite, afecțiuni ale măduvei spinării, *miastenia gravis*, sindromul Werdnig-Hoffmann, sindromul Guillain-Barre, amniotrofie progresivă. Unele deformări ale cutiei toracice (malformații osoase ale toracelui, cifoscolioza, acondroplazie, *pectus excavatum*, *pectus carinatum*, anomalii costale, imobilitatea toracelui), tulburările ale centrului respirator, sindromul Pickwick, obezitatea cu hipoventilație, paralizia diafragmului, sindromul de hipoventilație alveolară centrală congenitală sau asociată cu boli endocrine, malformația Arnold-Chiari, sincopa tusigenă s-ar putea complica cu HTP.

Cercetătorii în domeniul geneticii și genomicii umane au estimat, că 25-30% dintre pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică prezintă o cauză genetică mendeliană de bază pentru starea lor și ar trebui clasificată ca hipertensiune arterială pulmonară ereditară. Statisticile din Olanda au relevat o incidență anuală de 0,7 și o prevalență punctuală de 4,4 pentru hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică și o incidență de 2,2 și o prevalență de 15,6 pentru HTP, asociată cu cazuri de boli cardiace congenitale la un milion de copii [8,23]. Date procentuale similare sunt raportate și de specialiștii din Marea Britanie, unde rata de incidență a HTP atinge cifre de 0,48 per milion și o prevalență de 2,1 per milion. [17]. Registrele pacienților cu HTP care includ și copii [3,5,9] raportează o structură etiologică variată a HTP, printre care hipertensiunii

pulmonare asociate bolilor respiratorii îi revine un loc important în direcțiile prioritare ale pneumologiei și cardiologiei pediatrice și prezintă un subiect de studiu actual pentru diagnosticul și elaborările terapeutice [5]. Deși FC are o afectare multisistemică, patologia pulmonară este principalul determinant de morbiditate și mortalitate. Fiind că leziunile pulmonare progresează, un procent mare de pacienți cu FC dezvoltă hipertensiune pulmonară. La această clasă de pacienți, dezvoltarea hipoxiei alveolare (în zone hipoventilate) duce la vasoconstricție pulmonară hipoxică. Când starea hipoxică este prelungită, circulația pulmonară suferă modificări structurale cunoscute sub numele de remodelare, caracterizată prin hipertrofie și hiperplazie a mediei arteriale, precum și a fibrelor musculare din vasele periferice. Procedura de diagnostic care are cea mai mare exactitate în identificarea debutului hipertensiunii pulmonare este cateterismul cardiac [6,7].

Cateterismul cardiac drept este standardul de aur pentru confirmarea și stadializarea HTP; cu toate acestea, invazivitatea tehnicii exclude utilizarea în mod regulat la pacienții cu boli pulmonare cronice, inclusiv FC. Astfel, există un interes tot mai mare în utilizarea metodelor neinvazive pentru evaluarea prezenței HTP, cum ar fi tomografia computerizată, ecocardiografia Doppler și imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică. Lărgirea arterei pulmonare măsurată prin CT definită de un diametru majorat al arterei pulmonare (AP) până la diametrul ascendent al aortei (A), AP:A, este un biomarker bazat pe imagistică care detectează HTP și poate fi obținut concomitent cu imagistică pulmonară transversală care informează diagnosticul și prognosticul complicațiilor [13,14,2,24].

Ecocardiografie (EcoCG) Doppler este cea mai sensibilă tehnica neinvazivă de detectare și monitorizare timpurie a HTP. EcoCG ne permite să identificăm și cuantificăm HTP, de asemenea, putem determina variabilitatea acesteia și repercu-siunile asupra camerelor inimii drepte. În plus, EcoCG permite evaluări seriate după intervenții terapeutice. Modificări în evaluarea pacienților cu HTP includ dilatarea camerelor inimii drepte, hipertrofie ventriculară dreaptă, mișcare septală parado-xală, insuficiență tricuspă. Conform studiilor, un procent mare dintre pacienții cu FC prezintă HTP subclinică, care este asociată cu o mortalitate înaltă [12,16,22].

Testele funcției respiratorii nu au reușit să facă distincția între pacienții cu presiune arterială pulmonară normală și cei cu HTP. Dar cum se cunoaște că presiunea arterială pulmonară a fost direct legată de gradul de hipoxie, ameliorarea hipoxiei (fie acut – prin necesar de oxigen sau cronic – prin tratamentul infecțiilor respiratorii și a drenajului bronșic) a redus presiunea arterială pulmonară (PAP) sau a readus-o către normal. Aceste observații fiziologice implică un rol predominant pentru hipoxie în patogeniza HTP în FC și indică reversibilitatea sa potențială în această boală [2,18]. În plus, parametrii cantitativi din practica clinică de rutină, cum ar fi scorul

clinic, scorul radiografic, saturația periferică a oxigenului (SpO_2), și variabilele spirometrice, ar putea indica momentul de timp adecvat la care să se evalueze HTP la pacienții cu FC. Studiile hemodinamice sugerează că PAP anormal de mare la pacienții cu FC care prezintă afectare pulmonară severă au avut un prognostic foarte slab. Datele hemodinamice mai recente, dar retrospective, de la pacienții evaluați pentru transplant pulmonar relatează date ale PAP crescut [1].

Un studiu recent a constatat că 57% (470 din 831) dintre pacienții cu FC au avut HTP înainte de transplantul pulmonar, dar acest fapt nu a modificat semnificativ riscul de deces după transplant [11]. Fără studii epidemiologice considerabile care utilizează cateterismul inimii drepte, standardul de aur pentru diagnosticul HTP, prevalența HTP în populația cu FC este necunoscută [4,10].

Scop. Evaluarea parametrilor ecocardiografici pentru identificarea hipertensiunii pulmonare secundare la copiii cu fibroză chistică, cu tulburări funcționale respiratorii.

Metode. Studiul actual este realizat în baza unei analize clinico-explorative a 22 copii cu fibroza chistică (FC), care au fost spitalizați în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Diagnosticul de FC a fost suspectat prin identificarea semnelor clinice de afectare pulmonară, infecții respiratorii frecvente, bronșite repetate, pneumonii recurente, bronșiectazii, asociate cu sindrom de maldigestie, diaree cu steatoree, tulburări nutriționale cu retard staturo-ponderal ș.a. Confirmarea diagnosticului de FC a fost argumentată prin valorile majorate (>60 mmol/l) ale testului sudorii realizat prin intermediul metodelor automatizate Wescor Macroduct (SUA) și Exudose (Franța).

Toți pacienții au fost evaluați prin EcoCG+Doppler, regim M, 2D și Doppler (Esaote My Lab 50 și SIEMENS-2007), iar 14 copii cu vârsta mai mare de 5 ani – spirometrie („Autospiro Pal”, Japonia). Rezultatele cercetării au fost analizate statistic prin programul *Microsoft Excel, Epi Info -7,0*.

Rezultate și discuții. Grupul de pacienți evaluați în cadrul studiului au prezentat o vârstă medie de $8,73 \pm 0,9$ ani cu vârsta maximă de 17 ani, vârsta minimă de 6 luni (mediana – 9 ani și mode – 8 ani). Analiza distribuției după perioadele de vârstă a copiilor cu FC a constatat doar un sugar cu vârsta de 6 luni (4,5%: 95%CI, 0,1–22,8), 6 copii cu vârsta cuprinsă între 1 – 6 ani (27,3%: 95%CI, 10,7–50,2) având vârsta medie $3,73 \pm 1,9$ ani, și 15 copii cu vârste >6 ani (68,2%: 95%CI, 45,1–86,1) având vârsta medie $11,1 \pm 0,7$ ani (T stat 22,7, $p < 0,001$).

Tulburările funcționale respiratorii de tip restrictiv la copiii cu FC au fost confirmate la examenul spirometric prin reducerea considerabilă a capacității vitale pulmonare forțate (FVC), care a constituit $59,4 \pm 6,3\%$ din valorile predictive (valoarea maximă – 98%, minimă – 31%, mediana – 55,5% și Mo – 88%). Explorările spirometrice la copiii cu afectare pulmonară din FC au

releat prezența tulburărilor obstructive, confirmate prin indici importanți reduși ai volumului expulzat în prima secundă a expirației forțate (FEV_1) – $55,5 \pm 7,7\%$ (valoarea maximă de 100%, minimă 20%, mediana – 51% și Mo – 20%) confirmă (fig.1).

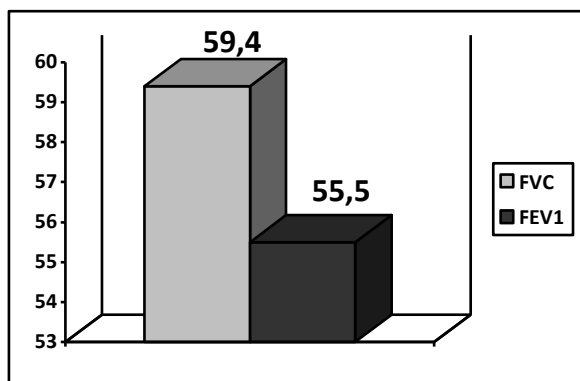


Fig. 1. Parametrii spirometrici FVC și FEV_1 (%) la copiii cu FC

Examenul EcoCG+Dopler este util pentru identificarea hipertensiunii pulmonare și evaluarea insuficiențelor valvulare la pacienții cu boală cronică pulmonară din FC. Explorările ecocardiografice efectuate în lotul de studiu al copiilor cu FC au evidențiat, că funcția de pompă a ventriculului stâng (FE VS) este păstrată și egală cu $69,74 \pm 1,3\%$, (valoarea maximă – 78%, minimă – 57%, mediana – 69% și Mo – 66%), însă toți copiii au realizat insuficiența valvei tricuspideale gradul I și un copil gradul II. Monitorizarea EcoCG a copiilor cu FC a relevat o majorare a presiunii sistolice în artera pulmonară (PsAP) – $33,4 \pm 1,9$ mmHg cu indici ai valorii maxime de 50 mmHg, iar valoarea minimă – 22 mmHg (mediana – 33 mmHg și Mo – 37 mmHg).

Concluzie. Copiii cu boală cronică pulmonară din FC prezintă o funcție respiratorie redusă cu tulburări obstructive și restrictive, care sunt responsabile de realizarea hipertensiunii pulmonare secundare prin valori ale PsAP crescute și insuficiența valvei tricuspide.

BIBLIOGRAFIE.

1. A.R.Tonelli, S.FernandezBussy, S.Lodhi, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in end-stage cystic fibrosis and correlation with survival. *J Heart Lung Transplant*, 29 (8), 2010, pp. 865-872
2. Aline N. Zouk, Swati Gulati, Dongqi Xing, et al. Pulmonary artery enlargement is associated with pulmonary hypertension and decreased survival in severe cystic fibrosis: A cohort study. *Plos one* 2020;0229173. doi.org/10.1371/journal.pone
3. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:113–122

4. Belle-van Meerkerk G, Cramer MJ, Kwakkel-van Erp JM, et al. Pulmonary hypertension is a mild comorbidity in end-stage cystic fibrosis patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:609–614
5. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537–546. 288
6. Camargos PA, Queiroz MV. Pico do fluxo expiratório na avaliação da função pulmonar na fibrose cística. *Jornal de Pediatria*. 2002;77(1):45-9
7. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1314-31
8. D Dunbar Ivy, Steven H Abman, Robyn J Barst, et al. Hipertensiune pulmonară pediatrică. *J Am Coll Cardiol.*, 2013; 62 (25 supliment): D117-26
9. Hansmann G, Hoepfer MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:580–583
10. Hayes D., Daniels C, Mansour HM, et al. Right heart catheterization measuring central hemodynamics in cystic fibrosis during exercise. *Respir Med*. 2013;107:1365-1369
11. Hayes D, Higgins R, Kirkby S, et al. Impact of pulmonary hypertension on survival in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation: an analysis of the UNOS registry. *J Cyst Fibros* 2014;13:416-423
12. Ionescu AA, Ionescu AA, Payne N, et al. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. A study using tissue Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1212-8
13. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, et al. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. *Chest*. 2014;145(4):824–32
14. Karakus G, Kammerlander AA, Aschauer S, et al. Pulmonary artery to aorta ratio for the detection of pulmonary hypertension: cardiovascular magnetic resonance and invasive hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:79
15. 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
16. Menna Barreto SS, Gazzana MB. Hipertensão pulmonar: relato de seis casos e atualização do tema. *J Pneumol*. 2000;26(6):321-36
17. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;96:1401–1406
18. Roberta M.Goldring, Alfred P.Fishman, Gerard M.Turino, et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in cystic fibrosis of the pancreas. *The*

- Journal of Pediatrics* Volume 65, Issue 4, October 1964, Pages 501-524
19. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53
 20. Saji T. Update on pediatric pulmonary arterial hypertension. Differences and similarities to adult disease. *Circ J* 2013; 77: 2639–2650
 21. Shin S, King CS, Brown AW, et al. Pulmonary artery size as a predictor of pulmonary hypertension and outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2014;108(11):1626–32. pmid:25225149
 22. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2005;31(2):S1-S8
 23. Loon RL, Roofthoof MTR, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;124: 1755–1764
 24. Wells JM, Morrison JB, Bhatt SP, Nath H, Dransfield MT. Pulmonary Artery Enlargement Is Associated With Cardiac Injury During Severe Exacerbations of COPD. *Chest.* 2016;149(5):1197–204