

Plicní hypertenze v dětském věku

Karel Koubský¹, Ondřej Materna¹, Tereza Doušová², Václav Chaloupecký¹

¹Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Plicní hypertenze (PH) u dětí je závažné onemocnění, které má řadu společných znaků s plicní hypertenzí u dospělých, ale také velmi mnoho odlišností, především v etiologii, v klinických projevech a v prognóze. V tomto článku vycházíme z posledních doporučení pro diagnostiku a léčbu PH u dětí se zaměřením na klinické jednotky, které se v dětském věku vyskytují nejčastěji.

Klíčová slova: plicní hypertenze, vrozená srdeční vada, vazodilatancia, katetrizace, dítě.

Pulmonary hypertension in childhood

Pediatric pulmonary hypertension (PH) is a serious disease which shares many features with pulmonary hypertension in adults, but also has many differences, especially in terms of the etiology, clinical symptoms, and prognosis. This article is based on the latest guidelines for the diagnosis and treatment of pediatric PH and summarizes the most frequent diseases associated with PH in children.

Key words: pulmonary hypertension, congenital heart defect, vasodilators, catheterization, child.

Úvod

Plicní hypertenze (PH) u dětí je závažné onemocnění, které má řadu společných znaků s plicní hypertenzí u dospělých, ale také velmi mnoho odlišností, především v etiologii, v klinických projevech a v prognóze. Při posuzování plicní hypertenze v dětském věku je nutné zohlednit především vývojové etapy plicního cévního řečiště, a to zejména během fetálního vývoje a v prvních letech života.

V tomto článku vycházíme ze závěrů 6. světového kongresu o plicní hypertenzi v Nice 2018 (1) a z posledních doporučení pro diagnostiku a léčbu PH u dětí Evropské pediatrické společnosti pro plicní hypertenzi (2).

Vývoj plicního řečiště

Většina preacinárních bronchů a arterií se vyvíjí v časném fetálním období, zatímco intraacinární struktury se vytvářejí v pozdějším fetálním období a jejich vývoj je ukončen až po narození. V prvních měsících života dochází postupně k muskularizaci intraacinárních

arterií, ale současně se s jejich růstem ztenčuje tloušťka cévní média. Tento proces vyhrávaní je ukončen přibližně ve 2 letech věku dítěte (3). V postnatálním období dochází též k proliferaci plicních arterií a ke zvyšování jejich počtu. Alveoloarteriální poměr v časném postnatálním období 20 : 1 se v průběhu prvních let života snižuje na hodnotu 8 : 1 obvyklou u dospělých. Vývoj plicního řečiště během fetálního období je významně ovlivněn přítomností některých vrozených srdečních vad nebo jiných anomálií, např. brániční kýly.

Definice plicní hypertenze u dětí

Plicní hypertenzi definuje u dětí starších než 3 měsíce střední tlak v plicnici > 20 mmHg a indexovaná plicní cévní rezistence (PVRi) $\geq 3 \text{ Wj} \cdot \text{m}^2$ (Wj, Woodova jednotka = $\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}^{-1}$) (1). Plicní arteriální hypertenzi (PAH) definuje kromě výše uvedených parametrů současně zaklíněný tlak v plicnici $\leq 15 \text{ mmHg}$ a diastolický transpulmonální gradient $\geq 7 \text{ mmHg}$ (přídavné kritérium).

Idiopatická a hereditární plicní arteriální hypertenze (IPAH/HPAH)

Etiologie je neznámá, onemocnění je způsobeno kombinací genetických a zevních faktorů. S postupně narůstajícím odporem v plicním řečišti stoupá tlaková zátěž pravé srdeční komory s následnou trikuspidální a pulmonální insuficiencí. U dětí je nejčastějším prvním projevem PAH únavnost a námahová dušnost, případně bolesti na hrudi. Synkopa může být příčinou náhlého úmrtí. Onemocnění má u dětí velmi nepříznivý průběh a prognózu.

Celkovou funkční zdatnost hodnotíme u dětí s PAH podle 6minutového testu chůze. Při echokardiografickém vyšetření usuzujeme na tlakovou zátěž pravé srdeční komory podle pohybu a geometrie septa. Pokud je přítomna trikuspidální nebo pulmonální insuficience, lze hodnotit tlak v plicnici nepřímo dopplerovskými metodami. Součástí echokardiografického vyšetření PH u dětí je posouzení reaktivity

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Karel Koubský, Ph.D., karel.koubsky@fnmotol.cz

Dětské kardiocentrum 2. LF UK v Praze a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2021; 20(4): 228–232

Článek přijat redakcí: 6. 9. 2021

Článek přijat po přepracování: 22. 10. 2021

Článek přijat k publikaci: 23. 10. 2021

plícního řečiště po podání kyslíku. K vyloučení nebo potvrzení sekundárních příčin PAH provádíme podrobné biochemické vyšetření, včetně NT-proBNP, hemokoagulační, imunologické a případně genetické vyšetření.

Diagnózu PAH potvrzujeme diagnostickou srdeční katetrizací. Součástí invazivního vyšetření hemodynamiky jsou *testy reaktivity plicního řečiště*, při kterých používáme inhalaci oxidu dusnatého, kyslíku nebo jejich kombinaci. Testování pomocí intravenózních vazodilatací se již nedoporučuje. Test je hodnocen jako pozitivní, jestliže střední tlak v plicnici a poměr plicní/systémová cévní rezistence (PVR/SVR) klesnou nejméně o 20 % bez snížení srdečního výdeje (2).

Při indikaci srdeční katetrizace u malých dětí je vždy nutné pečlivě zvážit výtěžnost vyšetření a vazodilatačních testů proti možným komplikacím z prodlouženého výkonu (4). Při pozitivním vazodilatačním testu lze zvážit zahájení léčby blokátory kalciových kanálů, ale tyto léky jsou v časném dětství a při pravostranném srdečním selhání kontraindikovány.

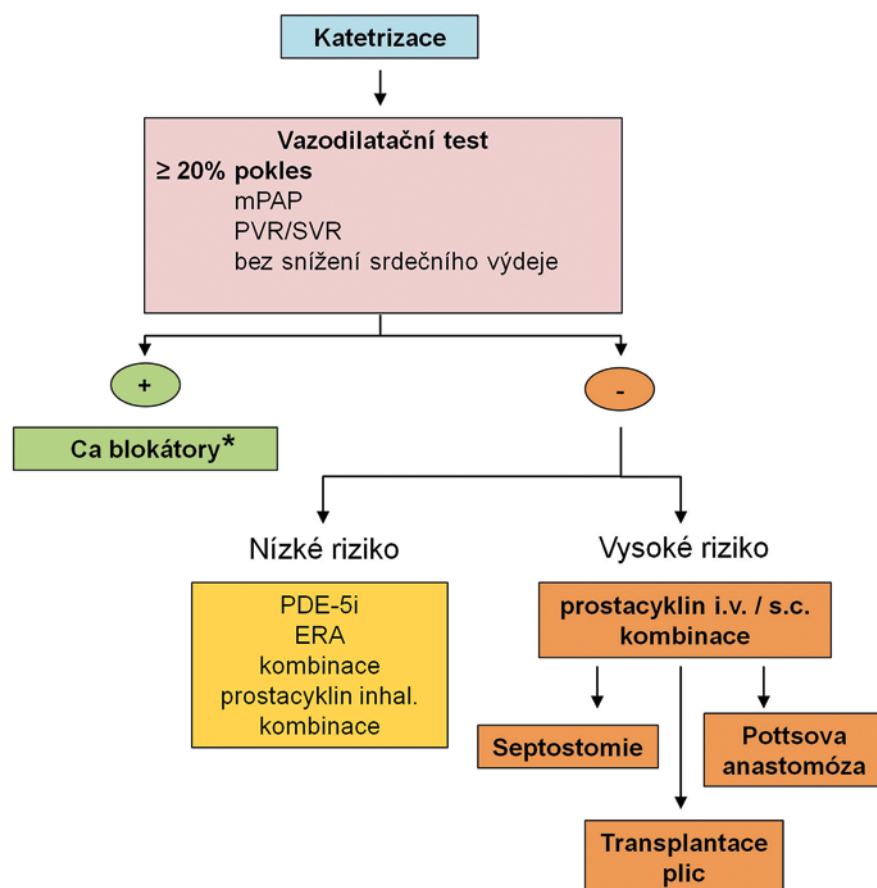
Postup diagnostiky a léčby PAH u dětí je shrnut v obr. 1. Podle souboru klinických příznaků, laboratorních testů a vyšetření hemodynamiky lze u dětí stanovit závažnost a rizika PAH (Tab. 1).

Plicní arteriální hypertenze sdružená s vrozenými srdečními vadami (PAH-VSV)

Morfologickým substrátem plicní arteriální hypertenze u vrozených srdečních vad (VSV) je plicní cévní choroba, kterou charakterizuje různý stupeň hypertrofie média, proliferace a fibrózy intimy až postupný zánik plicních arteriol. Podle Heath Edwardsovy klasifikace jsou 1.–2. stupeň plicní cévní choroby reverzibilní, 3. stupeň přechodný a 4.–6. stupeň ireverzibilní. Rychlost vývoje plicní cévní choroby v časném dětství záleží na typu srdeční vady. U komplexních VSV, jako jsou např. úplný defekt atrioventrikulárního septa, arteriální trunkus a transpozice velkých arterií s defektem komorového septa, může dojít k ireverzibilnímu poškození plicních arteriol již v prvních měsících života. Časná korekce srdeční vady s plicní hypertenzí je tedy nejučinnější prevence rozvoje plicní cévní choroby.

Patofyziologie srdečního selhání u VSV s plicní hypertenzí při významné komunikaci

Obr. 1. Algoritmus diagnostiky a léčby plicní arteriální hypertenze u dětí – upraveno podle (2)



Ca blokátory – blokátory vápníkového kanálu; ERA – antagonisté endotelinových receptorů; mPAP – střední tlak v plicnici; PDE-5i – inhibitory fosfodiesterázy 5; PVR – plicní cévní rezistence; SVR – systémová cévní rezistence; * – u dětí starších než 1 rok

Tab. 1. Hodnocení rizika pacienta s plicní hypertenzí – upraveno podle (2)

Faktory	Nízké riziko	Vysoké riziko
Srdeční selhání	Ne	Ano
Zhoršování příznaků	Ne	Ano
Synkopa	Ne	Ano
Prospívání	Ano	Ne
NYHA klasifikace	I, II	III, IV
NT-proBNP/BNP	Normální/mírně zvýšený	Zvýšený, stoupající
Echokardiografie:		
RA nebo RV velikost	Normální/mírně zvětšená	Zvětšená
RV funkce	Dobrá	Snížená
RV/LV endsystol. poměr (SAX)	< 1	≥ 1,5
TAPSE	Normální	Snížené (z < -3)
S/D poměr	< 1,0	> 1,4
PAAT (> 1 rok věku)	> 100 ms	< 70 ms
Výpotky	Ne	Ano
Srdeční katetrizace:		
CI (l/min/m ²)	> 3,0	< 2,5
mRAP (mmHg)	< 10	> 15
mPAP/mSAP	< 0,5	> 0,75
PVRi (Wj*m ²)		≥ 15
Test vazoreaktivity	+	-

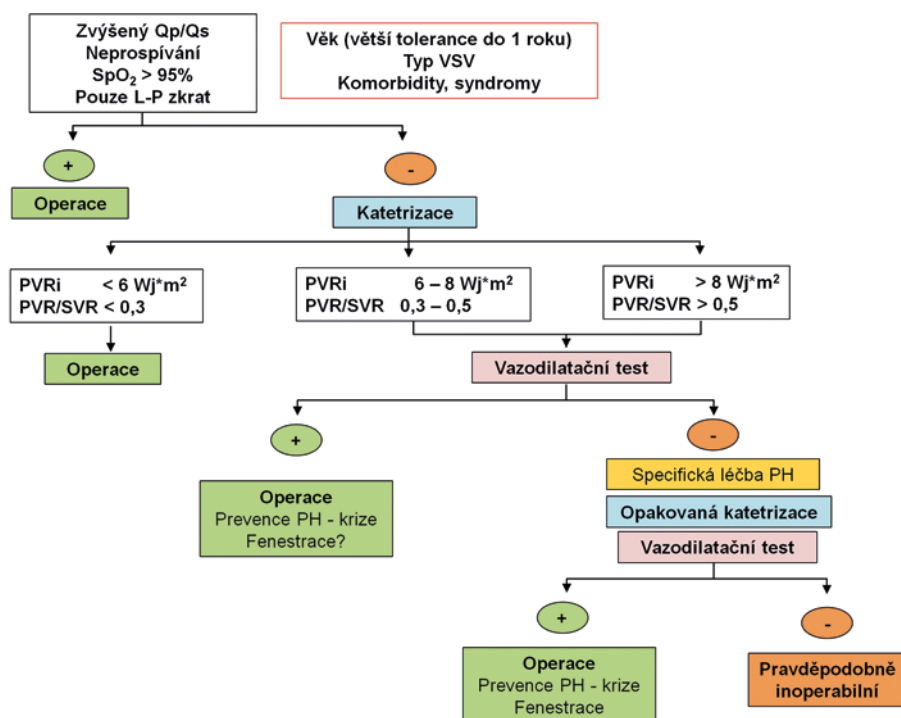
CI – srdeční index; LV – levá komora; mPAP – střední tlak v plicnici; mRAP – střední tlak v pravé síni; mSAP – střední tlak v systémové arterii; NYHA – New York Heart Association; PAAT – akcelerační čas v plicnici; PVRi – index plicní cévní rezistence; RA – pravá síň; RV – pravá komora; SAX – krátká srdeční osa; S/D poměr – poměr trvání systoly a diastoly dopplerovským vyšetřením; TAPSE – amplituda pohybu trikuspidálního anulu; Wj – Woodova jednotka (= mmHg*min⁻¹l⁻¹)

na úrovni srdečních komor nebo velkých tepen souvisí s poklesem plicní cévní rezistence v časném postnatálním období. Zatímco u zdravého novorozence dojde v souvislosti s rozepnutím plic a s uzavřením tepenné dučejky k poklesu plicní cévní rezistence na normální hodnoty v prvních hodinách až dnech po narození, u VSV s PAH se plicní cévní rezistence snižuje až v průběhu prvních týdnů života. Úměrně poklesu plicní cévní rezistence se zvyšuje plicní průtok, a tím i levoprávní zkrat s typickými klinickými projevy srdečního selhání. VSV je v těchto případech diagnostikována včas a též je včas provedena operace vady. Naštěstí dnes již zcela výjimečně může VSV se závažnou plicní hypertenzí uniknout v časném dětství pozornosti a je diagnostikována pozdě s pokročilým stupněm plicní cévní choroby. V těchto případech je indikována diagnostická srdeční katetrizace k posouzení operability srdeční vady. Operaci lze doporučit, jestliže je $PVRi < 6 \text{ Wj} \cdot \text{m}^2$ a $PVR/SVR < 0,3$. Při $PVRi \geq 6 \text{ Wj} \cdot \text{m}^2$ a $PVR/SVR \geq 0,3$ se doporučuje provést vazodilatační testy reaktivit plicního řečiště, které rozliší aktivní složku PAH způsobené vazokonstrikcí plicních arterií od pokročilejších ireverzibilních postižení plicního parenchymu. Pokud je test pozitivní ($PVRi < 6 \text{ Wj} \cdot \text{m}^2$ a $PVR/SVR < 0,3$), je obvykle zvážena operace. Při negativním testu se doporučuje zahájit specifickou vazodilatační léčbu a za 4 až 6 měsíců diagnostickou srdeční katetrizací opakovat a následně postupovat podle výše uvedených kritérií. Korekce vady s uzavřením zkratu je obvykle kontraindikována, jestliže i při vazodilatační léčbě přetrvává $PVRi > 8 \text{ Wj} \cdot \text{m}^2$ a $PVR/SVR > 0,5$. Algoritmus diagnostického postupu a návrhu léčby je shrnut v obrázku 2.

Eisenmengerův syndrom

Eisenmengerův syndrom charakterizují pravolevý zkrat a hypoxemie při pokročilém stupni plicní cévní choroby a vysoké plicní cévní rezistenci. Kromě kardiovaskulárních projevů je Eisenmengerův syndrom provázen komplikacemi plicními (hemoptýza, hemoptoe), hematologickými (polycytemie, hyperviskozita, tromboembolické příhody) a často neurologickými (embolizace do CNS, mozkový absces) (5). V souvislosti s časnou diagnostikou a léčbou VSV se v České republice s Eisenmengerovým syndromem u dětí setkáváme zcela výjimečně. Většinou se ale jedná o naneštěstí relativně

Obr. 2. Algoritmus posouzení operability zkratové vrozené srdeční vady s plicní hypertenzí – upraveno podle (2)



L-P – levoprávní; PH – plicní hypertenze; PVR – plicní cévní rezistence; $PVRi$ – index plicní cévní rezistence; Qp – plicní průtok; Qs – systémový průtok; SpO_2 – saturace arteriální krve kyslíkem; SVR – systémová cévní rezistence; VSV – vrozená srdeční vada; Wj – Woodova jednotka ($= \text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}^{-1}$)

jednoduché VSV, jako jsou rozsáhlý defekt komorového septa nebo otevřená tepenná dučej, u kterých zřejmě nedošlo po narození k poklesu plicní cévní rezistence. Absence šelestu a typických klinických příznaků srdečního selhávání vysvětluje u těchto nešťastných případů, proč byly diagnostikovány pozdě. Prognóza mladistvých a dospělých s Eisenmengerovým syndromem je závažná, klinické obtíže mohou zmírnit specifická vazodilatační.

Perzistující plicní hypertenze u novorozence

Syndrom perzistující plicní hypertenze u novorozence (PPHN) charakterizuje závažná hypoxemie na podkladě pravolevého zkratu na úrovni síní nebo tepenné dučejky při vysoké plicní cévní rezistenci (6).

Patofyziologicky se na plicní hypertenzi podílí 1) maladaptace plicních cév a abnormální vazoreaktivita, 2) excesivní muskularizace plicních arterií a 3) plicní hypoplazie se sníženým počtem plicních cév. Rozlišujeme formu sekundární při různých plicních onemocněních a formu idiopatickou. Nejčastější příčiny sekundární PPHN jsou perinatální hypoxie, aspirace mekonie nebo amniální tekutiny, infekce, deficece surfaktantu a brániční kýla.

Idiopatická PPHN postihuje obvykle donošené novorozence. Příčina onemocnění je neznámá, ale je zřejmé, že k postižení plicního řečiště dochází během fetálního vývoje. Zvýšený výskyt idiopatické PPHN byl pozorován u matek, které během těhotenství užívaly inhibitory syntézy prostaglandinů nebo určitá antidepresiva (6).

Při diagnostickém echokardiografickém vyšetření je vždy nutné vyloučit přítomnost kritické vrozené srdeční vady. Některé VSV, jako např. úplný anomální návrat plicních žil s obstrukcí, mohou mít velmi podobný klinický průběh a echokardiografický obraz se známkami těžké PH jako syndrom PPHN.

Léčba PPHN spočívá v inhalačním podávání plicních vazodilatací (kyslík, oxid dusnatý). V závažnějších případech je použita umělá plicní ventilace, případně specifická farmakologická léčba plicní hypertenze. V extrémních případech selhání konvenční léčby je indikována extrakorporální membránová oxygenace (ECMO).

Bronchopulmonální dysplazie

Bronchopulmonální dysplazie (BPD) je chronické onemocnění plic charakterizované abnormálním vývojem plicních alveolů a zánětem dýchacích cest, které postihuje převážně předčasně narozené novorozence. Výskyt BPD se

Tab. 2. Dávkování vybraných léků používaných při léčbě plicní arteriální hypertenze u dětí – upraveno podle (2)

Skupina	Účinná látka	Počáteční dávka	Cílová dávka
Blokátory kalciových kanálů	Nifedipin*	0,2–0,3 mg/kg 3× denně	1–2,5 mg/kg 2× denně
Inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE-5i)	Sildenafil	0,3–0,5 mg/kg 3× denně	< 1 rok: 1 mg/kg 3× denně < 20 kg: 10 mg 3× denně > 20 kg: 20 mg 3× denně
Antagonisté endotelinových receptorů (ERA)	Bosentan	0,2–1 mg/kg 2× denně	< 10 kg: 2 mg/kg 2× denně 10–20 kg: 32,25 mg 2× denně 20–40 kg: 62,5 mg 2× denně > 40 kg: 125 mg 2× denně
Analoga prostacyklinu	Epoprostenol	1–2 ng/kg/min i.v.	50–80 ng/kg/min
	Treprostinil	1–2 ng/kg/min i.v., s.c.	50–80 ng/kg/min

* – u dětí starších než 1 rok

zvyšuje s klesající porodní hmotností a s gestacionálním věkem (7). Echokardiografické známky PH byly popsány u 16–25 % novorozenců s BPD (8).

Symptomatická léčba je zaměřena na plicní komplikace a optimalizaci výměny plynů v plicích. Cílové hodnoty saturace kyslíkem by se měly pohybovat mezi 91 % a 95 % (2). U nejtěžších případů je ke zvážení specifická farmakoterapie PH. S růstem dítěte může dojít k postupné regresi onemocnění.

Vrozená brániční kýla

Prenatální herniace břišních orgánů do hrudníku způsobuje různě významnou hypoplazii plic, kterou těž charakterizuje snížený počet a abnormální muskularizace plicních arterií. Chirurgická léčba je obvykle provedena až po stabilizaci novorozence včetně poklesu PH na subsystémové hodnoty (9). V léčbě PH může být přínosné použití oxidu dusnatého (NO) či sildenafilu. V nejtěžších případech je nutné napojení dítěte na ECMO. V dlouhodobém vývoji u většiny případů PH odezní v průběhu týdnů až měsíců po narození (10).

Léčba plicní hypertenze u dětí

Režimová opatření

Nadměrná fyzická zátěž je u dětí s PH nežádoucí. Závodní sporty jsou zcela kontraindikovány pro riziko synkopy a náhlého úmrtí. Rekreační sportovní aktivita je možná jen v méně závažných případech. Pobyt v nadmořských výškách nad 2 000 m se rovněž nedoporučuje. Při letecké dopravě se při závažné PH doporučuje zajistit během letu podávání kyslíku. Zákroky v celkové anestezii by měly být prováděny pod vedením zkušeného anesteziologa na odděleních se zkušenostmi s léčbou plicní hypertenze. Dětem mladším než 2 roky jsou podávány sezónně protilátky proti RS virům.

Podpurná léčba

Dlouhodobá oxygenoterapie je doporučována u pacientů se saturací arteriální krve < 92 % (2). Pravostranné srdeční selhání se léčí podáváním diuretik a kardiotonik.

Přínos dlouhodobé antikoagulační léčby u dětí s PH je nejasný a její indikaci zvažujeme individuálně zejména u pacientů s IPAH/HPAH provázenou nízkým srdečním výdejem, tromboembolickými příhodami nebo hyperkoagulačním stavem. Doporučená cílová hodnota INR je 2,0–2,5 (2). Před zahájením antikoagulační léčby je nutné zvážit riziko krvácení do plic z bronchiálních kolaterál.

Farmakoterapie plicní hypertenze

Specifická farmakologická léčba PAH vychází u dětí vzhledem k malému počtu klinických studií převážně z doporučení pro dospělé. Dávkování léků je ovlivněno věkově podmíněnými rozdíly v účinnosti, ve farmakokinetice i ve výskytu nežádoucích účinků. Cílem léčby je specifická vazodilatace v plicním řečišti a případně remodelace abnormálního plicního řečiště. Dávkování nejčastěji používaných léků u dětí je shrnuto v tabulce 2.

Blokátory kalciových kanálů indikujeme pouze u starších dětí s pozitivním testem reaktivity plicního řečiště. U dětí do 1 roku věku a u případů s dysfunkcí pravé srdeční komory jsou kontraindikovány. Nežádoucí účinky kalciových blokátorů jsou hypotenze a negativní inotropní působení na myokard. U dětí je používán nifedipin.

Inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE-5i) zabírají odbourávání cyklického guanosinmonofosfátu a zvyšují tak vazodilatační účinky endogenního NO. PDE-5i jsou metabolizovány v játrech cytochromem P450. U novorozenců a malých kojenců je tento systém nezralý, proto je zde vyšší riziko toxicity. Nežádoucí

účinkem může být systémová hypotenze, nevolnost, bolesti hlavy, zčervenání kůže a pocit plného nosu. U dětí se nejčastěji používá sildenafil. Tadalafil má delší poločas účinku a výhodu v dávkování 1× denně (11).

Antagonisté endotelinových receptorů (ERA) zabírají vazokonstrikčním a mitogenním účinkům endotelinu, a tím zmírňují klinické obtíže, zlepšují fyzickou výkonnost a zpomalují progresi onemocnění. Nežádoucí účinky jsou hepatotoxicita, útlum krvetvorby a retence tekutin. Podobně jako u PDE-5i je při léčbě ERA vyšší riziko lékových interakcí přes metabolismus cytochromu P450. U dětí se používá bosentan, u dalších specifických ERA, jako jsou ambrisentan a macitentan, probíhají v pediatrické populaci klinické studie (11).

Analoga prostacyklinu se používají u dětí s pokročilým stupněm PAH. Kromě vazodilatace přispívají jejich antiagregační, antiproliferativní a cytoprotektivní účinky k remodelaci plicních cév. Epoprostenol vyžaduje v kontinuální infuzi pomocí speciální přenosné pumpy. Nežádoucí účinky jsou hypotenze, trombocytopenie a riziko infekce při zavedeném dlouhodobém centrálním žilním katétru. Stablnější treprostinil lze aplikovat v kontinuální infuzi subkutánně (nevýhodou je místní bolestivost). Iloprost je inhalační přípravek, jeho nevýhodou je časté podávání 6–9× denně a nutnost spolupráce dítěte.

Selexipag je perorální agonista prostacyklinových receptorů, s jehož použitím u dětí se objevují první zkušenosti (12). Stimulátor solubilní guanylátcyklázy riociguat je v současné době předmětem klinické studie u dětí (11).

Transplantace plic

Transplantace plic je indikována u pacientů v pokročilém stadiu plicní hypertenze po vyčerpání všech ostatních léčebných možností. Současný medián přežití po transplantaci plic je u dětí přibližně 7 let (13). Kombinovanou transplantaci srdce-plíce lze zvážit u případů s těžkým pravostranným srdečním selháním nebo u případů s PH na podkladě VSV.

Paliativní zákroky

U případů se závažným pravostranným srdečním selháním nebo s opakovanými synkopami při suprasystémové PH lze zvážit

dekompresi plicního řečiště pomocí paliativních zákroků umožňujících pravolevý zkrat (2). V úvahu přichází katetrizační perkutánní balonková atriální septostomie, katetrizační implantace stentu či regulátoru toku mezi síněmi, nebo operace, při které je vytvořena anastomóza mezi levou větví plicnice a descendentní aortou (reverzní Pottsova anastomóza). V obou případech lze očekávat zmírnění klinických obtíží, ale za cenu arteriální

desaturace při pravolevém zkratu. Zákroky jsou zatíženy vysokým rizikem a u dětí jsou zvažovány většinou jen jako paliace při zařazení do transplantačního programu.

Závěr

Problematika závažné PH u VSV ustupuje v ekonomicky rozvinutých zemích v souvislosti s jejich korekcí v časném dětství do pozadí. IPA/HPAH u dětí zůstává stále závažným

onemocněním, ale moderní farmakologická léčba umožňuje zmírnění klinických příznaků a zpomalení progresu onemocnění. U dětí se závažnými klinickými projevy PH, u kterých byly vyčerpány veškeré možnosti konzervativní léčby, lze zvážit transplantaci plic, nicméně pravděpodobnost přežití 5 let po výkonu se pohybuje kolem 60 % (13).

*Podpořeno MZ ČR – RVO,
FN v Motole – 00064203.*

LITERATURA

1. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *The European respiratory journal*. 2019; 53.
2. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019; 38: 879–901.
3. Chaloupecký V. Plicní hypertenze v dětském věku. In: Jansa P, Aschermann M. *Chronická plicní hypertenze*. Praha, Maxdorf 2017; 311–316.
4. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. 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: ii23–ii29.
5. Chaix MA, Gatzoulis MA, Diller GP, Khairy P, Oechslin EN. Eisenmenger Syndrome: A Multisystem Disorder-Do Not Destabilize the Balanced but Fragile Physiology. *The Canadian journal of cardiology*. 2019; 35: 1664–1674.
6. Mandell E, Kinsella JP, Abman SH. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Pulmonology*. 2021; 56: 661–669.
7. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019; 5: 1–23.
8. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary Hypertension and Vascular Abnormalities in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics in Perinatology*. 2015; 42: 839–855.
9. Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, et al. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2018; 190: E103–E112.
10. Kraemer US, Leeuwen L, Krasemann TB, Wijnen RMH, Tibboel D, IJsselstijn H. Characteristics of infants with congenital diaphragmatic hernia who need follow-up of pulmonary hypertension. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018; 19: E219–E226.
11. Kam CW, Ruiz FE. Opportunities and challenges of pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatric pulmonology*. 2021; 56: 593–613.
12. Hansmann G, Meinel K, Bukova M, Chouvarine P, Wählander H, Koestenberger M. Selexipag for the treatment of children with pulmonary arterial hypertension: First multicenter experience in drug safety and efficacy. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020; 39: 695–706.
13. Hayes D, Jr, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric lung and heart-lung transplantation report – 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019; 38: 1015.