

Alina-Costina LUCA
“Grigore T.Popa” University of Medicine and Pharmacy
Mariana PAGUTE
“St. Mary” Emergency Hospital for Children
Constantin IORDACHE
“Grigore T.Popa” University of Medicine and Pharmacy

MANAGEMENT OF PULMONARY HYPERTENSION AT CHILDREN AND ADOLESCENTS

Literature
review

Keywords

*Pulmonary Arterial Hypertension,
Congenital Heart Disease,
Vasodilators,
Children*

JEL Classification

I10, I13, I19

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is considered a rare disease in the pediatric population, is idiopathic or associated with congenital heart disease, it is rarely associated with connective tissue disease, it represents an important cause of morbidity and mortality. According to data from the Netherlands, the incidence and prevalence is 0.7 and 4.4 for idiopathic PAH and 2.2 and 15.6 for PAH associated with congenital heart disease, cases per one million children. Selective vasodilator therapy has significantly improved the prognosis and life expectancy for affected children. This article addresses current knowledge about PAH in children, reviewing diagnostic criteria and therapeutic management.

1. Definiție, clasificare și epidemiologie

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTaP) este o boală progresivă, angio-obliterantă, ce duce la o creștere a rezistenței vasculare pulmonare (≥ 3 unități Wood $\cdot m^2$) și la insuficiență cardiacă dreaptă. (Ivy, 2012; Hansmann *et al.* 2013). Se definește, ca și la adulți, prin creșterea presiunii medii în artera pulmonară ≥ 25 mmHg, în repaus sau ≥ 30 mmHg, la efort, în condițiile în care valoarea normală a presiunii capilare pulmonare este ≤ 15 mmHg (Butnariu *et al.* 2010; Jin *et al.*, 2012; Takatsuki *et al.*, 2013). Aceasta definiție pune unele probleme în ceea ce privește populația pediatrică, prin faptul că nu se aplică nou-născuților, nu se adresează pacienților care prezintă boli cardiace congenitale, unde hipertensiunea pulmonară poate fi asociată cu șunț stânga-dreapta non-restrictiv, dar cu rezistență vasculară normală (< 3 unități Wood $\cdot m^2$) și nu se aplică pacienților care au necesitat o anastomoză cavo-pulmonară, care pot asocia boală vasculară pulmonară cu o presiune medie în artera pulmonară ≤ 25 mmHg (Jin *et al.*, 2012; Gorenflo *et al.*, 2012; Colvin *et al.* 2014) astfel că, unii experți sugerează că un raport dintre tensiunea sistolică a arterei pulmonare și tensiunea arterială sistolică sistemică $> 0,4$ ar trebui considerat un criteriu de diagnostic, (Jin *et al.*, 2012; Takatsuki *et al.* 2013) însă acest criteriu nu a fost global acceptat sau validat, (Takatsuki *et al.* 2013). Alți experți consideră criteriu definitoriu de diagnostic al pacienților pediatrici cu HTaP, creșterea rezistenței vasculare ≥ 3 UW $\cdot m^2$ sau un gradient transpulmonar > 6 mmHg, după o anastomoză cavo-pulmonară (Panama, 2011); (Jin *et al.*, 2012; Gorenflo *et al.*, 2012; Takatsuki *et al.* 2013; Colvin *et al.* 2014)

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este clasificată în 5 grupuri, potrivit World Health Organization (WHO)-Dana Point 2008 (tabel nr.1). Aceasta clasificare este dificil de aplicat în rândul populației pediatrică, intru-cât nu reflectă în totalitate complexitatea bolii pediatrică și nu include heterogenitatea factorilor ce duc la dezvoltarea unei boli vasculare pulmonare pediatrică. Deși o nouă clasificare a fost propusă (Panama Classification 2011), ce include 10 grupuri, ordonate în funcție de frecvența estimată de dezvoltare a hipertensiunii pulmonare, fiziopatologia acceptată în prezent, precum și factori predispozanți ai acestei patologii (prematuritate, anomalii cromozomiale), însă nu este încă acceptată (Ivy, 2012; Gorenflo *et al.*, 2012)

La copii, HTaP idiopatică și HTaP asociată bolilor cardiace congenitale, reprezintă principale cauze, în timp ce HTaP asociată afecțiunilor țesutului conjunctiv este mult mai puțin frecventă în comparație cu cazurile de HTaP întâlnită la adulți. În ceea ce privește anomaliile cromozomiale, sindromul Down reprezintă cea mai frecventă

cauză de hipertensiune pulmonară (13%) (Takatsuki *et al.* 2013; Ivy *et al.* 2013).

Incidența HTaP la copii nu este pe deplin cunoscută, potrivit unui studiu realizat în Olanda, în opt centre universitare medicale, pe o perioadă de 15 ani (1991-2006), ce a inclus copii cu vârste între 0-17 ani, incidența anuală și prevalența medie anuală este de 0,7 și 4,4 pentru HTaP idiopatică și 2,2 și 15,6 pentru HTaP asociată bolilor cardiace congenitale, raportat la un milion de copii (Van Loon *et al.* 2011). În Franța, prevalența HTP pediatrică este de 2,2 la un milion de copii, iar în Marea Britanie incidența și prevalența HTP idiopatică este de 0,48 și respectiv 2,1 la un milion de copii (Hansmann *et al.* 2013). În contrast, incidența HTP persistentă a nou-născutului este de aprox. 2 la 1000 de nașteri. HTP persistentă a nou-născutului se datorează fie unei tulburări primare a circulației pulmonare fetale, fie este secundară unor tulburări patologice ce determină o tranziție maladadaptativă de la circulația fetală la cea neonatală, cum ar fi aspirația de meconiu, deficiență de surfactant sau afecțiuni rezultate ca urmare a unor anomalii ale dezvoltării pulmonare - de ex. hernia diafragmatică congenitală - (Oishi *et al.* 2011) HTP persistentă a nou-născutului alături de HTP determinată de bolile cardiace congenitale, dar la care s-a intervenit chirurgical cu rezoluția hipertensiunii, fac parte de din grupul HTP tranzitorie. Acest grup prezintă o incidență de 30,1 și respectiv 21,9 cazuri la un milion de copii (Ivy, 2012).

2. Diagnostic

Diagnosticul de HTaP la copil este de cele mai multe ori este dificil de stabilit, datorită faptului că simptomatologia este una nespecifică. În HTaP idiopatică, sugarii prezintă de cele mai multe ori tahipnee, apetit scăzut și agitație psiho-motorie (Takatsuki *et al.* 2013). Semne precum dispnee de efort (întâlnită la 53% dintre cazurile cu HTaP idiopatică/ HTaP familiară), fatigabilitate, presincopă/sincopă (36%, iar în 4% din cazurile de HTaP asociată bolilor cardiace congenitale), uneori dureri precordiale și semne de insuficiență ventriculară dreaptă, precum edeme și hepatomegalie (rar întâlnită la copii în comparație cu adulții), ridică suspiciunea de HTaP. (Jin *et al.*, 2012; Ivy, 2012; Takatsuki *et al.* 2013; Peña *et al.* 2012). În bolile cardiace congenitale complicate de hipertensiunea arterială pulmonară, apare sindromul Eisenmenger (ce reprezintă inversarea șunțului, ce devine drept-stâng), anunțat de apariția cianozei generalizate (Cinteza *et al.* 2015)

Teste precum radiografia pulmonară, electrocardiograma în 12 derivații, ecocardiografia și testele de laborator sunt obligatorii în astfel de situații, la care cateterismul cardiac (Butnariu *et al.* 2010; Takatsuki *et al.* 2013).

Investigațiile sanguine arată hiperuricemie la pacienții cu sindrom Eisenmenger (Butnariu *et al.* 2010; Cinteza *et al.* 2015) BNP și pro-BNP nu sunt markeri specifici pentru mecanismul vascular pulmonar însă cresc atunci când apare dilatare atrială sau colapsul unui ventricul. BNP crește numai când ventriculul stâng începe să se dilate sau cedează, de asemenea, dozarea BNP este necesară pentru monitorizarea terapiei (Abman *et al.* 2015) Radiografia pulmonară prezintă modificări tardive ale HTP, acestea includ lărgirea trunchiului arterei pulmonare și a ramurilor principale, vascularizație pulmonară periferică scăzută și reducerea spațiului retrosternal (ca urmare a dilatării ventriculului drept), la evaluarea din profil (Butnariu *et al.* 2010; Peña *et al.* 2012).

Electrocardiograma relevă hipertrofie ventriculară dreaptă și deviație axială dreaptă (Gorenflo *et al.*, 2012). Ecocardiografia transtoracică reprezintă testul screening inițial care trebuie făcut în cazul suspiciunii clinice de HTP, este utilă pentru identificarea unor potențiale cauze, evaluează funcția ventriculului drept și permite evaluarea comorbidităților. Modificările observate în cazul HTP sunt dilatare ventriculară dreaptă, hipertrofie ventriculară dreaptă, diskinezie septală, regurgitare tricuspidiană (Hui-Ii, 2011). Prin ecocardiografie Doppler se estimează presiunea sistolică și presiunea diastolică din artera pulmonară (Butnariu *et al.* 2010; Peña, 2012). Dilatarea ventriculară dreaptă este un semn timpuriu al disfuncției ventriculare drepte din HtaP (Abman *et al.* 2015).

Ecocardiografia transtoracică prezintă o sensibilitate de 79-100% și o specificitate de 68-98% în diagnosticarea HTP.

Cateterismul cardiac reprezintă gold-standardul de diagnostic al HTaP la copil, apreciază severitatea bolii, permite măsurarea presiunii din artera pulmonară, a rezistenței vasculare pulmonare, a debitului cardiac, precum și testarea vasoreactivității pulmonare (Butnariu *et al.* 2010; Peña *et al.* 2012). Rezultatele testelor de vasoreactivitate la pacienții cu HTaP asociată bolilor cardiace congenitale sunt predictive în ceea ce privește intervenția chirurgicală (Gorenflo *et al.*, 2012; Cinteza *et al.* 2015). Un index al rezistenței vasculare periferice de $4 \text{ UW} \cdot \text{m}^2$ este considerată limita la care se mai poate interveni chirurgical (Lopes *et al.* 2014) iar un index al rezistenței vasculare periferice $>6-8 \text{ UW} \cdot \text{m}^2$ în timpul testării cu vasodilatatoare este sugestiv pentru o insuficiență ventriculară timpurie și/sau hipertensiune vasculară pulmonară postoperatorie tardivă (Gorenflo *et al.*, 2012). Un răspuns pozitiv al testării vasoreactivității pulmonare îl reprezintă reducerea presiunii în artera pulmonară $\geq 10 \text{ mmHg}$ (Cinteza *et al.* 2015). Riscul cateterismului cardiac și al anesteziei generale este crescut în prezența HTaP, necesitând sedare și ventilație adecvate, precum și menținerea unui echilibru acidobazic și corectarea pierderilor

sanguine (Butnariu *et al.* 2010). Se recomandă efectuarea acestuia, obligatoriu, înainte inițierii terapiei anti-HTaP, excepție făcând pacienți instabili hemodinamic (Peña *et al.* 2012).

Alte teste utile în diagnosticul HTaP, sunt reprezentate de computer tomograf angiografie (Angio-CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Angio-CT permite evaluarea unei afecțiuni pulmonare interstițiale, a unor malformații/leziuni vasculare și a boli veno-ocluzive pulmonare, reprezintă gold standardul detectării embolismului pulmonar. CT toracic de înaltă rezoluție este indicat în evaluarea boli pulmonare parenchimatose la prematuri, pacienți cu displazie bronhopulmonară și în sindromul Down (Lopes *et al.* 2014). RMN este folosit pentru a determina mărimea, masa și funcția ventriculului drept înainte începerii terapiei și pe perioada terapiei follow-up (Colvin *et al.* 2014; Abman *et al.* 2015).

3. Tratament

Tratamentul HTaP este complex și trebuie adaptat în funcție de etiologie și vasoreactivitatea pulmonară. Tratamentul HTaP acute constă în controlul durerii, sedare, oxigenoterapie și alcalinizare (Oishi *et al.* 2011). Administrarea oxigenului (vasodilatator pulmonar selectiv) se recomandă numai pentru cazurile cu HTP susținută, (Hui-Ii, 2011) este eficient atât în caz de hipoxemie cât și în cazurile cu HTaP nonhipoxică (Butnariu *et al.* 2010). În cazul unui embolism pulmonar masiv, se recomandă terapie trombolitică la pacienți stabili hemodinamic, în caz contrar, tromboliza reprezintă principala strategie de tratament (Hui-Ii, 2011). Pentru cazurile cu insuficiență cardiacă dreaptă acută, terapia cu inhalatoare vasodilatatoare este eficientă pentru ameliorarea acesteia (Hui-Ii, 2011). Oxidul nitric inhalator reduce rapid presiunea din artera pulmonară și scade rezistența vasculară pulmonară, dozele recomandate sunt de 3-10-20-40 ppm (Butnariu *et al.* 2010).

Terapia de întreținere HTaP se face cu vasodilatatoare, include trei clase de medicamente, și anume antagoniști ai prostacilinei, antagoniști ai receptorilor de endotelină și inhibitori de fosfodieterază, (Ivy, 2012) acestea au ca scop diminuarea presiunii în artera pulmonară, reducând astfel progresia bolii vasculare pulmonare (Butnariu *et al.* 2010, Hui-Ii, 2011)

Antagoniști ai prostacilinei (Epoprostenol, Treprostenil, Iloprost). Prostaciclina este un vasodilatator pulmonar și sistemic, prezintă o activitate antiplachetară, are efect inotrop și antiproliferativ (Gorenflo *et al.* 2012) Agoniștii de prostaciclina acționează pe calea dependentă de AMP ciclic la nivelul celulelor musculare netede (Butnariu *et al.* 2010). Epoprostenol reprezintă singura terapie care s-a dovedit că îmbunătățește rata de supraviețuire la adulți cu HTP (Ivy, 2012),

reprezintă recomandarea de primă linie la pacienți cu HTaP care asociază insuficiență funcțională clasa III-IV NYHA (Takatsuki *et al.* 2013; Vorhies *et al.* 2014). Necesită administrare intravenoasă continuă, pe cateter venos central și are un timp de înjumătățire scurt cca. 2-5 minute (Jin *et al.*, 2012; Ivy, 2012). Efectele secundare includ eritem facial, cefalee, dureri la nivelul maxilarului, dureri la nivelul membrelor inferioare, diaree, greață, infecție intravenoasă și tromboză (Jin *et al.*, 2012). Epoprostenol a înregistrat o rată de supraviețuire la 4 ani, de 94% la copii cu HTaP idiopatică și o rată de succes a tratamentului la 10 de 37% (Ivy, 2012; Abman *et al.* 2015). Pacienți cu HTaP asociată cu boli cardiace congenitale răspund, de asemenea, favorabil la administrarea intravenoasă a Epoprostenolului (Abman *et al.* 2015). Doza inițială este de 1-3ng/kg/min, cu creștere dozei în următoarele zile, apoi creșterea acesteia cu 1-2ng/kg/min la fiecare 1-2 săptămâni. Copii necesită o doză mai mare față de adulți, respectiv 50-80ng/kg/min, cu creșterea ulterioară a dozei. În momentul în care apar efecte adverse, doza se scade (Vorhies *et al.* 2014, Abman *et al.* 2015).

Treprostenil, analog al prostacilinei, ce poate fi administrat atât intravenos, subcutanat cât și pe cale inhalatorie (Takatsuki *et al.* 2013; Vorhies *et al.* 2014). Are un timp de înjumătățire mai lung (40 de minute) decât epoprostenolul (Abman *et al.* 2015). Deși necesită administrarea în doze mai mari, s-au înregistrat mai puține efecte adverse, cu excepția durerilor la nivelul membrelor inferioare (Takatsuki *et al.* 2013; Vorhies *et al.* 2014). Administrarea subcutanată a Treprostenilului a fost folosită ca terapie salvatoare la copii cu HTaP refractară (Gorenflo *et al.*, 2012).

Iloprost se administrează pe cale inhalatorie și prezintă timp de înjumătățire lung. Dezavantajul îl reprezintă faptul că trebuie administrat la durate scurte de timp (6-9ori/zi) și prezintă ca și efect advers sincopa și bronhospasm (Jin *et al.*, 2012; Vorhies *et al.* 2014). A fost raportată eficacitatea administrării subcutanate ale Iloprost la copii cu HTP, arătând că la 35% dintre pacienți au prezentat o evoluție favorabilă, 50% dintre aceștia nu au prezentat nici o modificare, iar la 15%, starea s-a agravat (Ivy *et al.*, 2012; Hansmann *et al.* 2013). Doza inițială este de 2,5mcg, putând fi crescută până la 5 mcg și menținută pe termen lung (Vorhies *et al.* 2014).

Antagoniști ai receptorilor de endotelină. Bosentan este un antagonist al receptorilor de endotelină, cu administrare orală, care inhibă vasoconstricția în arterele pulmonare (Butnariu *et al.* 2010) scade presiunea în artera pulmonară și rezistența vasculară periferică (Ivy, 2012). Au fost realizate numeroase studii privind eficacitatea acestuia la copii cu HTP, concluziile au arătat o îmbunătățire a hemodinamicii pulmonare și cardiace (Jin *et al.*, 2012; Ivy, 2012; Takatsuki *et al.* 2013; Vorhies *et*

al. 2014). Prezintă ca și efect advers disfuncția hepatică, într-un procent mult mai mic la copil (3%) față de adulți (10%), (Jin *et al.*, 2012) astfel că evaluarea funcției hepatice este necesară, recomandându-se evaluarea lunară a acesteia (Takatsuki *et al.* 2013). Administrarea Bosentanului în doză de 2mg/kg/doză de două ori pe zi nu s-a asociat cu modificări ale funcției hepatice (Ivy, 2012). Se poate administra la copiii cu vârstă peste 12 ani sau cu greutate peste 40 kg (Butnariu *et al.* 2010; Ivy, 2012).

Ambrisentan este antagonist al entotelinei, cu selectivitate ridicată pentru endotelina A, (Butnariu *et al.* 2010; Takatsuki *et al.* 2013) și-a dovedit eficacitatea în rândul adulților și pare că este redus de efectele adverse ale Bosentanului. Un studiu recent retrospectiv confirmă eficacitatea acestuia în populația pediatrică cu HTaP, însă necesită studii mai largi pentru a-și dovedi siguranța și eficacitatea clinică (Takatsuki *et al.* 2013).

Inhibitori de fosfodiesterază. Sildenafil este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei-5, ce crește nivelurile intracelulare de guanozin monofosfat ciclic (cGMP) prin inhibarea degradării cGMP, ducând la relaxarea mușchiului neted vascular. Administrarea pediatrică a acestuia, la pacienți cu HTP, a fost aprobată în Europa, în doză de 10 mg la copii cu greutate <20kg și respectiv 20mg la copii cu greutate >20kg, de trei ori pe zi. Studiile au arătat că administrarea acestuia îmbunătățește semnificativ toleranța fizică la efort, hemodinamica și clasificarea funcțională OMS. Cel mai comun efect advers al Sildenafilului este reprezentat de cefalee (Jin *et al.*, 2012).

Terapia combinată. Studiile au demonstrat că administrarea concomitentă a Epoprostenolului și Sildenafilului prezintă efecte benefice asupra calității vieții, îmbunătățește toleranța la efort și hemodinamica pulmonară (Oishi *et al.* 2011; Takatsuki *et al.* 2013; Vorhies *et al.* 2014)

Terapia anticoagulantă cu warfarină crește rata de supraviețuire la pacienți cu HTaP, în special la cei aflați în stadii avansate ale bolii. Aspirina nu aduce beneficii reale, iar alți agenți nu au fost pe deplin studiați (Oishi *et al.* 2011).

Septostomia atrială, șunt paliativ pulmonar-sistemic și transplantul reprezintă opțiuni terapeutice adiționale, adresate pacienților cu clasă funcțională IV OMS și în cazurile de HTaP refractară la terapia convențională (Butnariu *et al.* 2010; Vorhies *et al.* 2014).

Concluzii

Hipertensiunea arterială pulmonară reprezintă o entitate cu risc major de morbiditate și mortalitate. Un protocol specific de diagnostic, ce include ecocardiografia și caterismul cardiac sunt necesare pentru stabilirea unei conduite terapeutice optime. Cu toate că strategiile terapeutice au îmbunătățit considerabil prognosticul copiilor cu

HTaP, managementul acesteia rămâne în continuare o provocare. Tratatamentul chirurgical precoce al bolilor cardiace congenitale reprezintă principala strategie de prevenirea a HTP.

Bibliografie

- [1] Abman S.H., Hansman G., & Archer S.L. (2015). Pediatric pulmonary hypertension. Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*, 132, 1-63.
- [2] Butnariu A., Iacob D. & Muntean M. (2010). The main features of pulmonary hypertension associated with congenital heart diseases. *Revista Română de Pediatrie*, 9(2), 86-93.
- [3] Cinteza E., Nicolescu A. & Filip C. (2015). Pulmonary hypertension in children-a practical approach. *Maedica- a Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 237-242.
- [4] Colvin K.L., Dufva M.J. & Delaney R.P. (2014). Biomarkers for pediatric pulmonary arterial hypertension-a call to collaborate. *Front Pediatr*, 2, 1-12.
- [5] Gorenflo M., Mebus S., Adatia I. & Cerro M.J. (2012). Neonatal and childhood pulmonary hypertension-an update. *J Clin Exp Cardiol*, 8, 1-12.
- [6] Hansmann G., Hoepfer M.M. (2013). Register for Paediatric Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*, 42, 580-583.
- [7] Hui-li G. (2011). The management of acute pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular Therapeutics*, 29(3), 153-175.
- [8] Ivy D.D. (2012). Advances in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Opin Cardiol*, 27(2), 70-81.
- [9] Ivy D.D., Abman S.H. & Barst R.J. (2013). Pediatric pulmonary hypertension. *JACC*, 62, 117-126.
- [10] Jin H., Yang J., & Zhang Q. (2012). Epidemiology and clinical management of pulmonary hypertension in children. *Korean Circ J*, 42(8), 513-518.
- [11] Lopes A.A., Barst R.J. & Haworth S.G. (2014). Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the Congenital Heart Disease and Pediatric Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulmonary Circulation*, 4(2), 330-341.
- [12] Oishi P., Datar S.A. & Fineman J.R. (2011). Advances in the management of pediatric pulmonary hypertension. *Respiratory Care*, 56(9), 1314-1340.
- [13] Peña E., Dennie C. & Hernández Muñoz S. (2012). Pulmonary hypertension: how the radiologist can help. *RSNA*, 32(1), 9-32.
- [14] Takatsuki S. & Dunbar D. (2013). Current challenges in pediatric pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*, 34(5), 627-644.
- [15] Van Loon R.L.E., Roofthoof M.T.R., & Hillege H.L. (2011). Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands. Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*, 124, 1755-1764.
- [16] Vorhies E.E., & Ivy D.D. (2014). Drug treatment of pulmonary hypertension in children. *Paediatr Drugs*, 16(1), 43-65.

Tabel nr.1. *Clasificarea hipertensiunii pulmonare, Dana Point, 2008*

1	Hipertensiune arterială pulmonară 1.1 Idiopatică 1.2 Ereditară 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK1, endoglin (+/- telangiectazie hemoragică ereditară) 1.2.3 Necunoscută 1.3 Indusă de medicamente/toxine 1.4 Asociată cu: 1.4.1 Boli ale țesutului conjunctiv 1.4.2 Infecție HIV 1.4.3 Hipertensiune portală 1.4.4 Boli cardiace congenitale 1.4.5 Schistosomiază 1.4.6 Anemie cronică hemolitică 1.5 Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului
1'	Boala pulmonară venoocluzivă și/sau hemangiomatoza capilară pulmonară
2	Hipertensiune pulmonară cauzată de disfuncția inimii stângi
3	Hipertensiune pulmonară datorată afecțiunilor pulmonare și/sau hipoxiei
4	Hipertensiunea pulmonară din tromboembolismul cronic
5	Hipertensiune pulmonară cu mecanisme de producere neclare +/- multifactoriale

(Sursa: Ivy, 2012).