

KAZUISTIKY

Vzácné príčiny pľúcnej hypertenzie novorodencov a dojčiat

Rare causes of pulmonary hypertension in infants

Martin Genzor, Ľubica Kováčiková, Peter Škrak

Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny, Detské kardiocentrum, NUSCH a.s., Bratislava, Slovenská republika

PodĎakovanie

Úprimná vďaka patrí doktorovi Hannovi a doktorke Rintoul z Detskej nemocnice vo Filadelfii za neoceniteľnú pomoc pri diagnostike a liečbe pacientov s pľúcnou hypertenziou.

SÚHRN

Genzor M, Kováčiková Ľ, Škrak P. Vzácné príčiny pľúcnej hypertenzie novorodencov a dojčiat

Pľúcna hypertenzia je závažné ochorenie, vedúce k pravostrannému zlyhaniu srdca. Jej výskyt v spojitosti s vrodenou srdcovou chybou klesá, stúpa však výskyt pľúcnej hypertenzie, ktorá sprevádza iné, nekardiálne ochorenia. Uvádzame tri kazuistiky pacientov, ktorí boli hospitalizovaní v Detskom kardiocentre s nekardiálnymi príčinami pľúcnej hypertenzie. Popisujeme novorodenca s dyspláziou trikuspidálnej chlopne a tyreotoxikózou, novorodenca s potrebou mimotelovej oxygenácie pri kongenitálnej pľúcnej lymfangiektázii a dojča s alveolárnou kapilárnou dyspláziou s misalignmentom pľúcnych žíl. Pľúcna hypertenzia sa diagnostikuje na základe echokardiografie, po ktorej nasleduje dôsledný diferenciálno-diagnostický postup kvôli etiologickej rôznorodosti. Manažment pacienta sa po pri symptomatickej liečbe pľúcnej hypertenzie zameriava aj na liečbu základného ochorenia.

Kľúčové slová: pľúcna hypertenzia, novorodenecká tyreotoxikóza, alveolárna kapilárna dysplázia, kongenitálna pľúcna lymfangiektázia

SUMMARY

Genzor M, Kováčiková Ľ, Škrak P. Rare causes of pulmonary hypertension in infants

Pulmonary hypertension is a serious disease leading to right-sided heart failure. Although the incidence of pulmonary hypertension associated with congenital heart diseases is decreasing, the incidence of pulmonary hypertension associated with other non-cardiac diseases has an increasing trend. We provide three case reports of patients with noncardiac causes of pulmonary hypertension who were hospitalized in the Pediatric Cardiac Center, a newborn with tricuspid valve dysplasia and thyrotoxicosis, a newborn with congenital pulmonary lymphangiectasis treated with extracorporeal oxygenation, and an infant with alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins. Pulmonary hypertension is diagnosed based on echocardiography followed by a detailed differential diagnostic workup. In addition to the symptomatic treatment of pulmonary hypertension, patient management also focuses on the treatment of underlying diseases.

Key words: pulmonary hypertension, neonatal thyrotoxicosis, alveolar capillary dysplasia, congenital pulmonary lymphangiectasia

Korešpondenčný autor:

MUDr. Martin Genzor
Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny
Detské kardiocentrum pracovisko NUSCH a.s.
Pod krásnou hôrkou 1
833 48 Bratislava 37
genzor.martin@gmail.com

ÚVOD

Pľúcna hypertenzia (PH) je závažné ochorenie vedúce k pravostrannému srdcovému zlyhaniu. Charakterizuje ju stredný tlak v pľúcnej artérii viac ako 20 mmHg. PH je najčastejšie spôsobená srdcovým alebo pľúcny ochorením, známa je však aj asociácia so systémovými ochoreniami, ako aj

familiárne a idiopatické prípady.^(1,2) Viaceré etiologické aspekty v detskom veku zohľadňuje Panamská klasifikácia (tab. 1).

Vďaka včasnej diagnostike a adekvátnemu manažmentu vrodených chorôb srdca (VCHS), výskyt závažnej PH asociovanej s VCHS klesá a predstavuje hlavne problematiku

Tab. 1: **Panamská klasifikácia pľúcnej hypertenznej vaskulárnej choroby, upravené podľa⁽⁹⁾**

1.	Prenatálna alebo vývojová pľúcna hypertenzná vaskulárna choroba
2.	Perinatálna pľúcna vaskulárna maladaptácia / perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodenca
3.	Pediatrické kardiovaskulárne ochorenie
4.	Bronchopulmonálna dysplázia
5.	Izolovaná pediatrická pľúcna vaskulárna choroba alebo izolovaná pľúcna arteriálna hypertenzia
6.	Multifaktorová pľúcna hypertenzná vaskulárna choroba pri kongenitálnych malformáciách
7.	Pediatrické pľúcne ochorenie
8.	Pediatrická tromboembolická choroba
9.	Expozícia hypobarickej hypoxii u detí
10.	Pediatrická pľúcna vaskulárna choroba spojená s inými systémovými ochoreniami

včasnej pooperačnej PH. Paradoxne, vďaka pokrokom v liečbe iných závažných nekardiálnych ochorení, výskyt PH stúpa.^(1,2) Uvádzame tri kazuistiky pacientov, ktorí boli hospitalizovaní v Detskom kardiocentre s nekardiálnymi príčinami pľúcnej hypertenzie, a to novorodenca s prenatálne diagnostikovanou dyspláziou trikuspidálnej chlopne a tyreotoxikózou, novorodenca s perzistujúcou pľúcnou hypertenziou (PPHN) a potrebou mimotelovej oxygenácie (ECMO) a dojča s pneumopatiou.

KAZUISTIKA 1

U dieťaťa z tretej gravidity bola prenatálne diagnostikovaná dysplastická trikuspidálna chlopňa, závažná trikuspidálna insuficiencia a neprítomnosť ductus arteriosus. V 33. gestačnom týždni z dôvodu tachykardie plodu bola realizovaná urgentná sectio caesarea a preklad do Detského kardiocentra. V klinickom obraze dominoval neklud, sínusová tachykardia 200/min, tachypnoe 100/min a saturácie krvi kyslíkom 80%. Vstupné echokardiografické vyšetrenie potvrdilo dyspláziu trikuspidálnej chlopne so závažnou insuficienciou a gradientom 45 mmHg pri systémovom systolicom tlaku 65 mmHg a centrálnom žilovom tlaku 9 mmHg. Funkcia oboch komôr bola znížená a na predsieňovom defekte bol prítomný bidirekčný

skrat. Vo vstupnom biochemickom vyšetrení N terminálny natriuretický propeptid typu B (NTproBNP) presahoval hodnotu 35000 ng/l. Na RTG snímke kardiomegália (obr. 1). Iniciálna terapia zahŕňala ventilačnú terapiu vysokoprietokovým kyslíkom (Maquet Servo-U, režim Vysoký prietok 2 l/kg) s frakciou inšpirovaného kyslíka (FiO₂) 0,3, inotropnú podporu dopaminom 10 µg/kg/min, milrinomom 0,5 µg/kg/min, enterálny sildenafil v dávke 3×0,6 mg/kg/dávku a sedáciu dexmedetomidínom. Kvôli progresii príznakov PH ventilačná podpora bola zintenzívnená na neinvazívnu ventiláciu (Maquet Servo-U, režim NIV PEEP 5 cmH₂O, PC 10 cmH₂O, FR 30 dychov/min) s inhalačným oxidom dusnatým (iNO) 30 parts per milion (PPM). Vzhľadom na informáciu o liečbe hypotyreózy matky sme realizovali odber tyroidálnych hormónov (tab. 2). Na 9. deň života bol zistený niekoľkonásobný vzostup voľného tyroxínu (FT4) pri supresii tyreotropínu (TSH) a prítomných anti-TSH protilátkach. Stav bol hodnotený ako novorodenecká tyreotoxikóza vyžadujúca tyreostatickú terapiu tiamazolom. Hypertenzia a tachykardia boli zvládnuté intravenóznym esmololom a následne perorálnym propranololom. V priebehu 24 hodín od nasadenia terapie tiamazolom došlo k ústupu príznakov PH s možnosťou vysadenia neinvazívnej ventilačnej podpory a iNO. Po príchode matky bola detailne došetrená rodinná anamnéza so zistením, že matka vo veku 14 rokov podstúpila tyreodektómiu pre Gravesovu-Basedowovu tyreoiditídu a odvtedy bola na substitučnej terapii. Dve predchádzajúce tehotenstvá boli bez komplikácií. Dieťa bolo za účelom pokračovania špecifickej endokrinologickej terapie preložené do Národného ústavu detských chorôb (NÚDCH) a na 18. deň života prepustené do domácej starostlivosti. V ďalšom kardiologickom sledovaní známky PH nie sú prítomné, echokardiograficky pretrváva dysplázia trikuspidálnej chlopne s trikuspidálnou insuficienciou stredne závažného stupňa s gradientom 18 mmHg, úprava kardiomegálie na RTG snímke hrudníka (obr. 1). Terapie propranololom a tiamazolom boli ukončené.

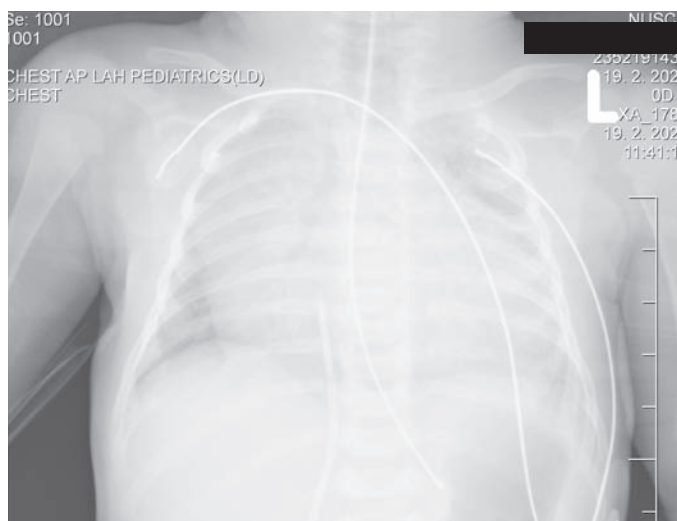
KAZUISTIKA 2

Niekoľko hodín po pôrode termínového novorodenca bol pozorovaný rozvoj tachydyspnoe, preduktálne saturácie kyslíka krvi 70-80 % a postduktálne 50-60 %. Pre podozrenie

Tab. 2: **Časová súvislosť progresie gradientu na trikuspidálnej insuficiencii pri progresii tyreotoxikózy**

Deň života	1.	2.	5.	7.	9.	15.*
TSH (mIU/l)	–	–	0,005	–	0,008	–
FT4 (pmol/l)	–	63,0	17,9	–	70,0	33
TI (mmHg)	45	42	76	80	77	49
IE	–	–	1,13	–	1,53	1,0
NTproBNP (ng/l)	> 35000	–	–	5651	–	1112

TSH – tyreotropín, FT4 – tyroxín, TI – trikuspidálna insuficiencia, IE – index excentricity, NTproBNP – N terminálny natriuretický propeptid typu B
* na liečbe tiamazolom



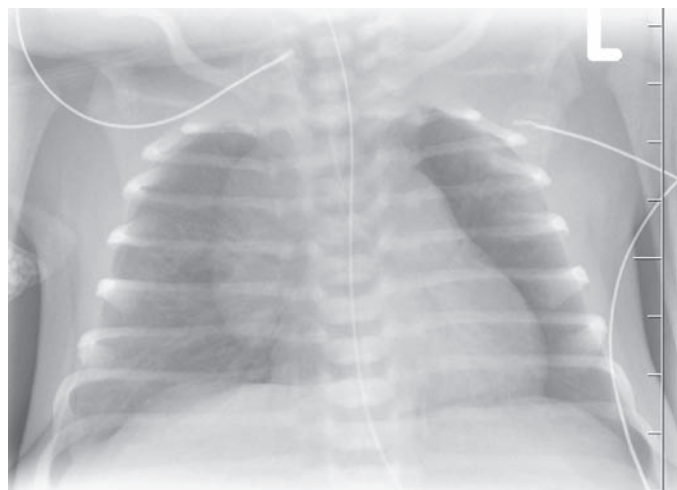
Obr. 1: RTG snímky hrudníka novorodence s tyreotoxikózou. Vľavo pri prijatí prítomná kardiomegália podmienená dilatáciou pravej predsieňe, vpravo vo veku 2 mesiacov s úpravou predchádzajúceho nálezu.

na VCHS bola pacientka preložená do Detského kardiocentra. Echokardiografickým vyšetrením bola vylúčená cyanotická VCHS, zistené boli otvorený ductus arteriosus a foramen ovale, oba s pravo-ľavým skratom, prítomná dilatácia pravej komory, bez trikuspidálnej insuficiencie. Stanovená bola diagnóza PPHN. Pre závažnú arteriálnu desaturáciu krvi bola pacientka napojená na umelú pľúcnu ventiláciu (UPV) a iNO, kvôli hypotenzii bola pridaná inotropná podpora a pre bilaterálny pneumotorax (obr. 2.) bola realizovaná bilaterálna pleurálna drenáž. Na druhý deň života pre hypotenziu, desaturáciu na 30 % napriek podanému surfaktantu, vysokofrekvenčnej ventilácii (SensorMedics 3100A, MAP 19

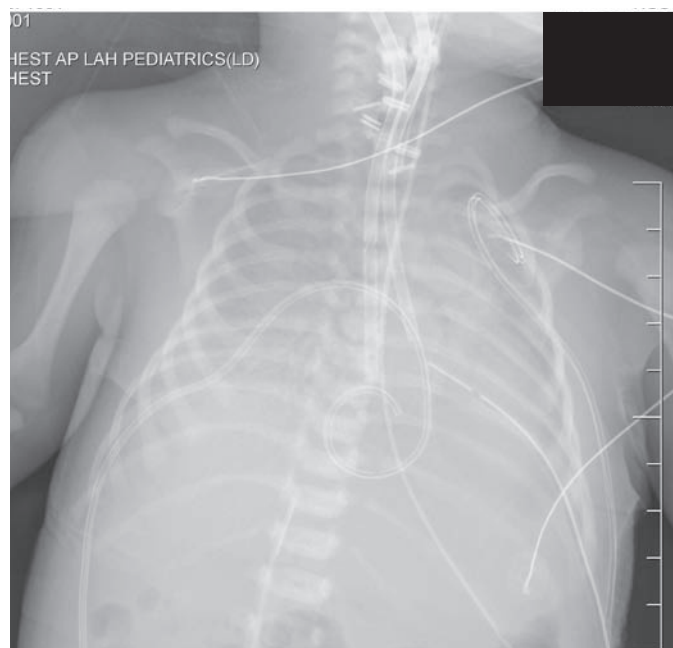


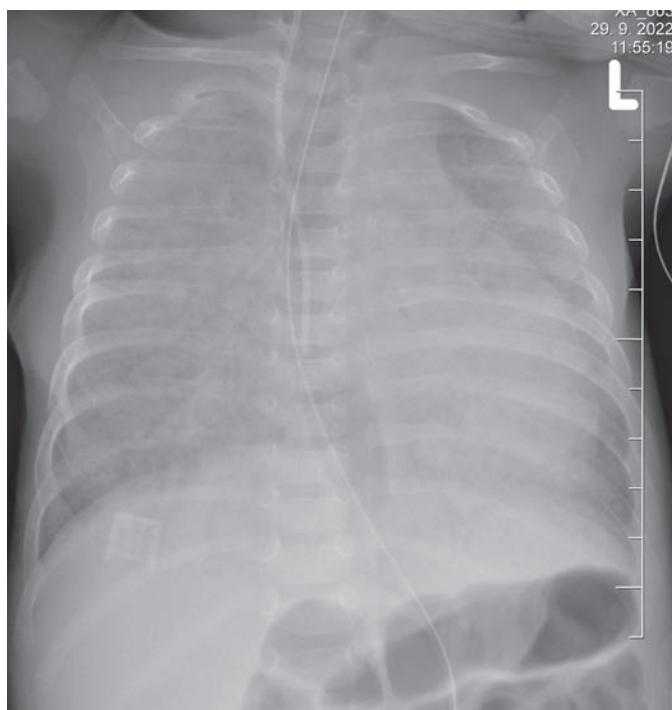
cmH₂O, δP 80 cmH₂O, frekvencia 6 Hz), FiO₂ 1,0 a inotropii adrenalin 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$, dopamin 15 $\mu\text{g/kg/min}$ sme pacientku napojili na veno-arteriálne ECMO cez krčné cievy (obr. 2.). Pred napojením mala pacientka oxygenačný index 60, naše pracovisko nerealizuje nekardiálne ECMO, preto nemáme definované presné kritérium na zahájenie podpory.

Priebeh ECMO bol komplikovaný krvácaním v oblasti zavedených hrudných drénov. Vzhľadom na pretrvávajúcu PH napriek komplexnej terapii (iNO, sildenafil, bosentan a venózný epoprostenol) sme stav konzultovali s centrom pre PH v Detskej nemocnici vo Filadelfii. V diferenciálnej diagnostike suponovali pľúcnu kapilárnu hemangiomatózu, deficienciu



Obr. 2: RTG snímky hrudníka novorodence s PPHN. Vľavo pri prijatí kardiomegália, bilaterálny plášťový pneumotorax bazálne. Vpravo napojený na ECMO cez arteria carotis communis l. dx. a vena jugularis interna l. dx., bilaterálne difúzne zatienenie pľúcnych krídiel.





Obr. 3: RTG snímky hrudníka u pacientky s alveolárnou kapilárnou dyspláziou. Vľavo pri prijatí difúzne bilaterálne zatienenie a kardiomegália na vazodilatačnej liečbe, vpravo zlepšenie nálezu po vysadení vazodilatačnej terapie o 3 mesiace.

surfaktantu a pľúcnu lyfngiektáziu. Na 16. deň sme pacientku odpojili z ECMO. Biopsia pľúc potvrdila kongenitálnu pľúcnu lyfngiektáziu. V ďalšom priebehu sa rozvinul jednostranný chylotorax, ktorý bol liečený nízko tukovou diétou a totálnou parenterálnou výživou. V priebehu nasledujúcich troch týždňov života bola pacientka na UPV s maximálnou FiO_2 0,7 s postupným znížením na 0,3 (Maquet Servo-U, režim SIMV). Pacientku sme preložili do NÚDCH za účelom pokračovania špecifickej pľúcnej terapie. Vo veku 6 týždňov pre nekrotizujúcu enterokolitídu so sepsou a zhoršením PH exitovala. Molekulárno-genetickým vyšetrením bola diagnostikovaná mikrodelécia 16q24-16q23.3.

KAZUISTIKA 3

Dva a pol mesačné dojča v novorodeneckom veku operované pre atréziu pyloru a malrotáciu čreva bolo prijaté do NÚDCH pre respiračné zlyhanie s potrebou UPV a inotropie. Echokardiograficky bola zistená PH a suponovalo sa základné pľúcne ochorenie. Biopsia pod kortikoidnou clonou potvrdila PH 2. stupňa a vylúčila pľúcne ochorenie. Nasadená bola liečba iNO, sildenafilom a bosentanom. Pre pretrvávajúcu závažnú PH bola indikovaná špecifická vazodilatačná liečba prostacyklínmi a za týmto účelom bolo dieťa preložené do Detského kardiocentra. Pri prijatí v terapii sildenafil, bosentan, adrenalín a dopamín pre nízky srdcový výdaj a ventilačná podpora vysokoprietokovým kyslíkom s FiO_2 0,3. Echokardiografickým vyšetrením bola zistená dilatácia a hypertrofia pravej komory, interventrikulárne septum vyklenujúce sa do ľavej komory s indexom excentricity (IE) 1,8, foramen ovale apertum veľkosti 2mm s ľavo-pravým

skratom. Na RTG snímke hrudníka prítomný obraz bilaterálneho difúzneho zatienenia nejasnej etiológie (obr. 3). NTproBNP pri prijatí 11 330 ng/l.

Terapia PH bola zintenzívnená o iNO a o krátko účinkujúci intravenózný prostacyklín epoprostenol s postupným navyšovaním na dávku 28 ng/kg/min s cieľom dosiahnutia dávky do 50-60 ng/kg/min. So zvyšovaním dávky sme pozorovali progredujúce dyspnoe, pokles saturácie krvi kyslíkom, vzostup NTproBNP, nárast IE na 2,2 a na RTG snímke hrudníka obraz pľúcneho edému. Na 5. deň hospitalizácie bolo dieťa zaintubované, napojené na UPV a vazodilatačná liečba bola deeskalovaná.

CT angiografia srdca a pľúc realizovaná za účelom diagnostiky príčiny PH bola negatívna. Biopsický nález bol prehodnotený odborníkom z Detskej nemocnice vo Filadelfii, ktorý popísal dilatované pľúcne žily a vyslovil podozrenie na pľúcnu veno-okluzívnu chorobu, pľúcnu kapilárnu hemangiomatózu alebo alveolárnu kapilárnu dyspláziu. Zároveň odporučil ďalšiu deeskaláciu špecifickej vazodilatačnej liečby a pridanie protizápalovej kortikoidnej terapie. Na 9. deň bola pacientka extubovaná. Echokardiograficky pretrvávala hypertrofia pravej komory, IE poklesol na 1,35 a NTproBNP kleslo na 2900 ng/l (tab. 3). Vzhľadom na pľúcnu etiológiu ochorenia bola pacientka preložená do NÚDCH a odtiaľ do domácej starostlivosti na protizápalovej terapii a domácej oxygenoterapii so sledovaním u pneumológa a kardiológa. Genetickým vyšetrením bola zistená alveolárna kapilárna dysplázia s misalignментом pľúcnych žíl s mutáciou génu FOX F1 na 16. chromozóme. Vo veku 8 mesiacov pacientka exitovala.

Tab. 3: Časový súvis závažnosti a liečby pľúcnej hypertenzie

Deň hospitalizácie	1.	2.	3.	5.*	7.	15.
TI gradient	30	30	nemerateľný		nemerateľný	nemerateľný
IE	1,66	2,0	2,2		1,7	1,35
NTproBNP (ng/l)	11 330		12 181	14 158	8828	2966

TI – trikuspidálna insuficiencia, IE – index excentricity, NTproBNP – N terminálny natriuretický propeptid typu B
 * na 5 deň pridaná protizápalová kortikosteroidná terapia a vysadzovaná vazodilatačná terapia.

DISKUSIA

PH je závažné ochorenie vedúce ku zlyhaniu pravej komory. V novorodeneckom veku je najčastejšou príčinou PPHN a vrodené srdcové chyby. Zriedkavé príčiny sú systémové a geneticky podmienené pľúcne ochorenia.^(1,2)

V kazuistike 1 opisujeme novorodenca s prenatálne zistenou dysplastickou trikuspidálnou chlopňou. Hoci tachykardia a dyspnoe sú častými symptómami kritických srdcových chýb u novorodencov, tachykardia 200/min bola extrémna podobne ako neklud pacienta.^(1,4) Na základe údajov o užívaní tyroxínu u matky bolo vyslovené podozrenie na novorodeneckú tyreotoxikózu, vzácne ochorenie, spôsobené transplacentárnym prestupom materských anti-TSH protilátok. Ochorenie môže mať asymptomatický, ale aj život ohrozujúci priebeh. Príznaky vo väčšine prípadov nastupujú do 2. týždňa života a pretrvávajú do 3. mesiaca života. Patrí medzi ne tachykardia, tachydyspnoe, neprospievanie, neklud, struma, mikrocefália a kraniosynostóza.⁽⁴⁻⁶⁾ V literatúre je opísaný aj prípad pacienta so závažnou PPHN asociovanou s tyreotoxikózou vyžadujúcou ECMO (5). Väčšina prípadov z literatúry sú deti z prvého tehotenstva, naša pacientka bola z tretieho tehotenstva so zdravými súrodencami.^(4,5)

Patomechanicky sa predpokladá priamy aj nepriamy vplyv tyreotoxikózy na produkciu surfaktantu, maturáciu pľúcnej vaskulatúry, metabolizmus endogénnych pľúcnych vazodilatátorov, reaktivitu pľúcneho riečiska, a tým rozvoj PPHN.⁽⁴⁾ Ďalším faktorom ovplyvňujúcim rozvoj PPHN je aj predčasný uzáver arteriálneho duktu spôsobujúci zvýšený prietok krvi fetálnymi pľúcami, ktorý môže byť v prípade tyreotoxikózy spôsobený zvýšeným pôsobením tyroidálnych hormónov na aktivitu cytochrómu P450, endotelínu-1 a fibronektínu.⁽⁴⁻⁶⁾ U nášho pacienta v prenatálnom vyšetrení a postnatálnych echokardiografických vyšetreniach bol arteriálny duktus uzavretý. Z anamnézy nebolo zistené užívanie nesteroidných protizápalových látok v gravidite, ktoré by tiež mohlo viesť k predčasnemu uzáveru arteriálneho duktu. Na súvislosť medzi tyroidálnymi hormónmi a uzáverom arteriálneho duktu poukazujú aj viaceré publikované kazuistiky s oneskoreným uzáverom arteriálneho duktu pri kongenitálnej hypotyreóze a následným spontánnym uzáverom po nasadení substitučnej terapie tyroxínom.^(7,8)

Kongenitálna pľúcna lyfngangiektázia opísaná v kazuistike 2 je vzácne cievne ochorenie charakterizované dilatáciou lyfngatických ciev, ktoré môže viesť prenatálne k hydrotoraxu, hydropsu až úmrtiu plodu alebo sa postnatálne prejavuje respiračným zlyhaním, PH a chylotoraxom. Liečba

ochorenia je symptomatická. V závažných prípadoch je nutnosťou kombinovaná liečba PH, prípadne aj ECMO.⁽⁹⁻¹¹⁾ V našom prípade závažnosť PH vyžadovala napojenie na ECMO s následnou 4-kombináciou terapie PH. Prognóza je v súčasnosti nepriaznivá. Pokrok v lyfngatickej diagnostike a terapii dáva nádej na intervencie na lyfngatickom systéme.⁽¹²⁾ Molekulárno-genetickým vyšetrením pacientky bola zistená mikrodéliecia 16q24-16q23.3, ktorá sa zvyčajne spája s alveolárnou kapilárnou dyspláziou s misalignmentom pľúcnych žíl a refraktérnou PH.^(13,14)

V tretej kazuistike uvádzame dojča s neskorou prezentáciou alveolárnej kapilárnej dysplázie. Hoci sa ochorenie väčšinou prejavuje v novorodeneckom veku, naša pacientka sa podrobila operácii gastrointestinálneho traktu v novorodeneckom veku bez závažných príznakov PH. Ochorenie pľúc sa prezentovalo až v období 2,5 mesiaca. Toto vzácne geneticky podmienené ochorenie vývoja pľúc sa prejavuje závažnou hypoxiou a PH nereagujúcou na štandardnú terapiu. Často je asociované s anomáliami gastrointestinálneho systému. Terapia je symptomatická a prognóza je bez transplantácie infaustná. K úmrtiu dochádza väčšinou v novorodeneckom veku.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Towe a kolektív opísali súbor 6 pacientov s neskorou prezentáciou alveolárnej kapilárnej dysplázie, ktorí podstúpili bilaterálnu transplantáciu pľúc.⁽¹⁵⁾

PH sa napriek svojej etiologickej rôznorodosti diagnostikuje na základe echokardiografie, ktorá sa využíva aj pre monitorovanie liečby. Pri vyšetreniach sa sleduje dilatácia pravej predsiene a komory, gradient na trikuspidálnej insuficiencii, septálna geometria s IE, amplitúda pohybu laterálneho trikuspidálneho annulu tzv. TAPSE. Výhodou vybraných parametrov je ich relatívne ľahká porovnateľnosť, avšak poznáme viacero ďalších echokardiografických parametrov.^(1,2,18) Štandardne sa pre potvrdenie PH a jej testovanie pred nasadením komplexnej terapie využíva katetrizácia srdca. U vysokorizikových pacientov sa jej nevyhnutnosť posudzuje individuálne.⁽²⁾ Z laboratórnych parametrov je vhodné sledovať absolútne hodnoty a trend NTproBNP.^(1,2) Manažment pacienta sa popri symptomatickej liečbe PH zameriava aj na liečbu základného ochorenia.^(2,19) Pri nasadzovaní vazodilatačnej liečby je však nutná opatrnosť a sledovanie rozvoja známok pľúcneho edému, ktorý vzniká v prípade prítomnej obštrukcie pľúcneho venózneho návratu u ochorení, akými sú pľúcna veno-okluzívna choroba, pľúcna hemangiomatóza a alveolárna kapilárna dysplázia. Pre stanovenie týchto diagnóz je nutná pľúcna biopsia ako aj jej posúdenie expertom so skúsenosťami s týmito vzácnymi ochoreniami.^(1,2,15,19)

ZÁVER

PH je život ohrozujúcim stavom u novorodencov a dojčiat vyžadujúci komplexnú a intenzívnu liečbu. V diferenciálnej diagnostike je okrem PPHN a VCHS potrebné zvážiť

geneticky podmienené pľúcne ochorenia vrátane alveolárnej kapilárnej dysplázie a pľúcnej kapilárnej hemangioma-tózy a endokrinopatie vrátane tyreotoxikózy. Prognóza PH závisí od základného ochorenia. |

LITERATÚRA

1. Kovažiková L, et al. Intenzívna starostlivosť v detskej kardiológii. Bratislava: Solen 2022; 135–149, 359–381.
2. Abman SH, Mullen MP, Sleeper LA, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension Network. Characterisation of paediatric pulmonary hypertensive vascular disease from the PPHNet Registry. *Eur Resp J* 2022; 59: 2003337.
3. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011; 1(2): 286–298.
4. Obeid R, Kalra VK, Arora P, et al. Neonatal thyrotoxicosis presenting as persistent pulmonary hypertension. *Case Reports* 2012; 2012: bcr0220125939.
5. Oden J, Cheifetz IM. Neonatal thyrotoxicosis and persistent pulmonary hypertension necessitating extracorporeal life support. *Pediatrics* 2005; 115(1): e105–8.
6. Marvisi M, Balzarini L, Mancini C, et al. Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link? *Panminerva Med* 2013; 55(1): 93–7.
7. Guarnieri GF, Laforgia N, Mautone A, et al. Delayed closure of ductus arteriosus in term newborns with congenital hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 455–456.
8. Kwan R, Vasanwala RF, Baral VR. Patent ductus arteriosus in a late pre-term neonate: think congenital hypopituitarism. *BMJ Case Rep* 2022; 15(8): e248188.
9. Reiterer F, Grossauer K, Morris N, et al. Congenital pulmonary lymphangiectasis. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15(3): 275–80.
10. Toru HS, Sanhal CY, Yilmaz GT, et al. Rare congenital pulmonary malformation with diagnostic challenging: congenital pulmonary lymphangiectasia, report of four autopsy cases and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(12): 1457–60.
11. Resch B, Sever Yildiz G, Reiterer F. Congenital chylothorax of the newborn: a systematic analysis of published cases between 1990 and 2018. *Respiration* 2022; 101(1): 84–96.
12. Itkin M. Interventional treatment of pulmonary lymphatic anomalies. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016; 19(4): 299–304.
13. Zufferey F, Martinet D, Osterheld MC, et al. 16q24.1 microdeletion in a premature newborn: usefulness of array-based comparative genomic hybridization in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(6): e427–32.
14. Shaw-Smith C. Genetic factors in esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula and the VACTERL association: roles for FOXF1 and the 16q24.1 FOX transcription factor gene cluster, and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2010; 53(1): 6–13.
15. Towe CT, White FV, Grady RM, et al. Infants with atypical presentations of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins who underwent bilateral lung transplantation. *J Pediatr* 2018; 194: 158–164.e1.
16. Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH. Alveolar capillary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(2): 172–9.
17. Ito Y, Akimoto T, Cho K, et al. A late presenter and long-term survivor of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins. *Eur J Pediatr* 2015; 174, 1123–1126.
18. Lammers AE, Apitz C, Michel-Behnke I, et al. A guide to echocardiographic assessment in children and adolescents with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11(4): 1160–1177.
19. Kovacikova L, Zahorec M, Nosal M. Sildenafil as a pulmonary vasodilator after repair of congenital heart disease. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108: 453–4.