

Cauza rară de hipertensiune pulmonară diagnosticată la un pacient vârstnic*

Mihaela Hubatsch¹, Kikeli Pal¹, Preg Zoltan¹, Andreea Bocicor¹, Laurențiu Ene²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

²Spitalul Clinic Județean Târgu Mureș, România

* Caz prezentat în cadrul sesiunii „Cazul Anului” la al 21-lea Congres al SRP, 2010.

REZUMAT

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) este o condiție clinică rară, incurabilă, cauzată de creșterea presiunii în artera pulmonară. Abordarea ei necesită: o suspiciune clinică mare; detectarea și confirmarea HTAP prin ecocardiografia transtoracică Doppler și cateterizarea inimii drepte; identificarea unei etiologii; evaluarea funcționalității și a speranței de viață; testarea reversibilității.

Prezentăm cazul rar al unui bărbat de 68 de ani, asimptomatic până la vârsta de 66 de ani, acuzând fatigabilitate și dispnee de efort progresivă, palpitații de 4 ani, agravate în ultimul an.

Examenul obiectiv sugera o insuficiență cardiacă. Ecocardiografiile multiple au demonstrat dilatația importantă atrială și ventriculară dreaptă cu hipertensiune pulmonară severă, regurgitare tricuspidiană și pulmonară severă consecutivă, insuficiență aortică și mitrală ușoară, ca și ventricul stâng eficient. Cateterizarea cardiacă confirmă HTAP severă, exclude DSV, observă un șunt stânga-dreapta. Pacientul a fost supus unei ecocardiografii transesofagiene pentru a evidenția etiologia HTAP. Aceasta a demonstrat prezenta DSA tip sinus venosus cu șunt bidirecțional asociat cu anomalie parțială de vărsare a arterelor pulmonare, cu vena pulmonară dreaptă supranumerară cu drenaj în sinusul venos, venele pulmonare inferioare și superioare drepte vărsându-se în atriul drept, iar cele superioare și inferioare stângi, în atriul stâng, asociind dilatație importantă de vena cavă superioară și inferioară.

Pacientul beneficiază de tratamentul insuficienței cardiace drepte, anticoagulare orală, antiaritmice, iar reabilitarea cardio-pulmonară este inițiată. După stabilirea diagnosticului este trimis la un centru specializat în HTAP, pentru asocierea tratamentului cu Bosentan, cu ulterioară reevaluare hemodinamică în vederea stabilirii indicației chirurgicale.

La acest pacient, surprinzător este faptul ca deși s-a născut cu o boală cardiacă congenitală potențial cianogenă, aceasta a fost descoperită la o vârstă înaintată, la limita evoluției către un sindrom Eisenmenger, fiind aproape asimptomatic până în urmă cu 1 an, când a primit tratament pentru insuficiența cardiacă stângă.

Cuvinte cheie: hipertensiune pulmonară, cardiopatie congenitală, defect septal atrial

ABSTRACT

A rare cause of pulmonary arterial hypertension diagnosed in an elderly patient

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and incurable disease, related to right ventricle overload and failure, which are late consequences of asymptomatic progressive pulmonary vascular occlusion. The clinical approach requires: a high clinical suspicion; the detection and confirmation of PAH by echo-Doppler and right heart catheterisation; identification of an etiology; assessment of functionality and life expectancy; and reversibility testing.

We present the case of a 68 year old male patient presenting with progressive fatigability and shortness of breath, abnormal heart beats in the last 4 years, aggravated in the last year. Clinical findings showed signs of cardiac failure. Multiple echocardiographies demonstrated right atrial and right ventricular dilatation, with severe PAH, subsequent severe pulmonary and tricuspid regurgitation, mild mitral and aortic regurgitation and efficient left ventricular function. Subsequent cardiac catheterization confirms severe PAH, excludes VSD, and sees a left-to-right shunt but an ASD could not be anatomically localized. Left ventricular function and the coronary arteries were normal. Transesophageal echocardiography demonstrated an ASD sinus venosus with bidirectional shunt associated with partial abnormal in pulmonary venous drainage, with right supranumerary pulmonary vein with drainage in the sinus venosus, the upper and inferior right pulmonary veins flowing into the right atrium, the upper and inferior left pulmonary veins flowing into the left atrium, associated to important superior and inferior vena cava dilatation.

The patient receives treatment for right heart failure, oral anticoagulation, antiarrhythmic drugs, cardio-pulmonary rehabilitation is initiated and he is referred to a center specialised in PAH, for bosentan treatment.

In this patient, it is surprising that even born with a potentially cyanogenic congenital heart disease, his condition is discovered at an advanced age on the edge for evolution towards an Eisenmenger Syndrome, being fairly asymptomatic until the last year when he receives treatment for left heart failure.

Keywords: pulmonary hypertension – congenital heart diseases – atrial septal defect

Generalități

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este definită prin prezența unor presiuni crescute în artera pulmonară (AP), cu un prag mediu utilizat al presiunii în AP > 25 mmHg. Diverse tipuri de pacienți pot prezenta HTP, inclusiv cei cu afectare cardiacă stângă și boală pulmonară cronică intrinsecă. Termenul de hipertensiune arterială pulmonară (HTAP) este utilizat pentru un grup mai mic de pacienți care împărtășesc aceleași caracteristici fiziopatologice și răspunsuri la terapii țintite. Acest grup cuprinde pacienți cu forme familiale și idiopatice de HTAP, cât și pacienți cu HTAP asociată bolilor țesutului conjunctiv, cronice hepatice sau bolilor cardiace congenitale (BCC), ca și expunerii la viruși sau toxine specifice.

Prezentarea cazului

Prezentăm cazul rar al unui bărbat de 68 de ani, cu antecedente de litiază renală, spitalizat în februarie 2010, asimptomatic până la vârsta de 66 de ani, acuzând fatigabilitate și dispnee de efort cu agravare progresivă în ultimii 2 ani, palpitații de 4 ani, care au devenit rapide, neregulate și constante în ultimul an. În antecedentele heredo-colaterale nu sunt prezente afecțiuni cardiace sau pulmonare, dar atât mama cât și sora pacientului sufereau de cancer gastric. Nu mai fumează de 20 de ani și nici nu consumă alcool în exces.

De profesie tâmplar, nu a satisfăcut stagiul militar datorită suspiciunii de cardiopatie congenitală nedocumentată, fără monitorizare sau tratament. Nu are evidențe care să demonstreze prezența unei boli coronariene sau a unui infarct miocardic în antecedente, dar este diagnosticat cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă globală NYHA III în 2008, medicația sa cronică de 1 an constând în: teofilină retard, diuretic, anticoagulant, coronarodilatator.

Examenul obiectiv a pus în evidență acrocianoza, pomeți hiperemici, turgescență moderată a venelor jugulare, degete hipocratice, torace cifotic, murmur vezicular înăspriț bilateral și raluri crepitante bazale bilaterale. Examenul cordului arată șoc apexian deplasat în spațiul intercostal VII linia axilară anterioară stângă, aria matității cardiace mult mărită, zgomote cardiace aritmice, dedublarea fixă a zgomotului II, clic sistolic la focarul pulmonarei și un suflu holositolic V/VI la focarul pulmonar și tricuspidian, suflu sistolic mitral și aortic grad II/VI, semn Harzer pozitiv. La internare, tensiunea arterială a fost 140/80 mmHg, alura ventriculară 124 bătăi/minut, pulsul periferic 110 bătăi/minut, afebril. Pacientul prezenta de asemenea hepatomegalie nedureroasă și discrete edeme gambiere bilaterale.

Examinări de laborator arată o hemoglobină de 17,7g/dl și un hematocrit de 53,9% – la limita superioară a normalului, anticoagulare eficientă cu INR = 2,86 și o bilirubinemie totală ușor crescută de 1,6 mg/dl, în rest valori în limite normale.

Radiografia toracică anteroposterioară a evidențiat cardiomegalie importantă cu congestie vasculară și hiluri mărite pe seama lărgirii arterelor pulmonare și ale ramurilor acestora cu amputație periferică (Figura 1). Electrocardiograma a arătat fibrilație atrială cu ritm rapid, deviație axială dreaptă, bloc major de ramură dreaptă și extrasistole ventriculare monofocale (Figura 2). Examinarea Holter ECG a demonstrat prezența fibrilației atriale persistente cu tahicardie ventriculară nesustenută, ca și perioade de asistolie de peste 3000 msec (Figura 3).

Explorările funcționale respiratorii evidențiază debite pulmonare în limite normale la spirometrie, iar pulsoximetria nocturnă nu evidențiază desaturări în timpul somnului. Testul

Figura 1.

Radiografia toracică evidențind cardiomegalie importantă cu congestie vasculară și hiluri mărite pe seama lărgirii arterelor pulmonare și ale ramurilor acestora cu amputație periferică (săgețile).



de mers de 6 minute evidențiază o distanță parcursă de 340 m, fără desaturare în timpul efortului, scala Borg 6/10, ceea ce îl încadrează în clasa NYHA III.

Ecocardiografii multiple au demonstrat dilatația atrială și ventriculară dreaptă cu hipertensiune pulmonară severă, regurgitare tricuspidiană și pulmonară severă consecutivă, TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) = 1,4 cm, regurgitare aortică și mitrală ușoară și funcționare ventriculară stângă eficientă. Singura diferență dintre cei 3 ecocardiografiști a fost că doi dintre ei au obiectivat un defect septal ventricular (DSV) pe când cel de-al treilea nu îl poate găsi.

Cateterizarea cardiacă ulterioară confirmă HTAP severă (PAPs=95 mmHg), exclude DSV, observă un șunt stânga-dreapta dar nu poate localiza anatomic un DSA. Funcția ventriculară stângă și arterele coronare au fost normale. Deoarece cateterismul cardiac nu a putut evidenția etiologia HTAP, pacientul a fost supus unei ecocardiografii transesofagiene. Aceasta a demonstrat prezența DSA tip sinus venosus cu șunt bidirecțional asociat cu anomalie parțială de vărsare a venelor pulmonare, cu vena pulmonară dreaptă supranumerară cu drenaj în sinusul venos, venele pulmonare inferioare și superioare drepte vărsându-se în atriul drept, iar cele supe-

Figura 2.

Electrocardiograma evidențind fibrilație atrială cu ritm rapid, deviație axială dreaptă, bloc major de ramură dreaptă și extrasistole ventriculare monofocale.

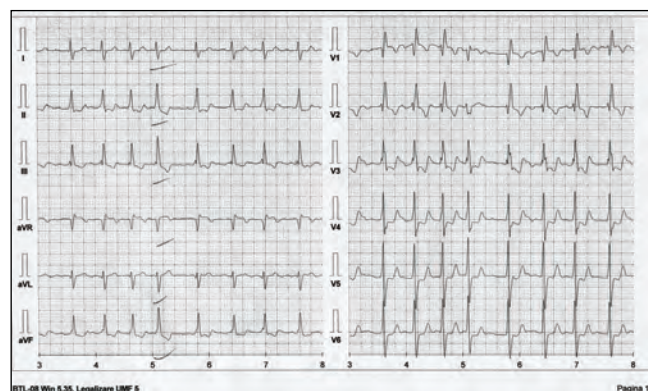
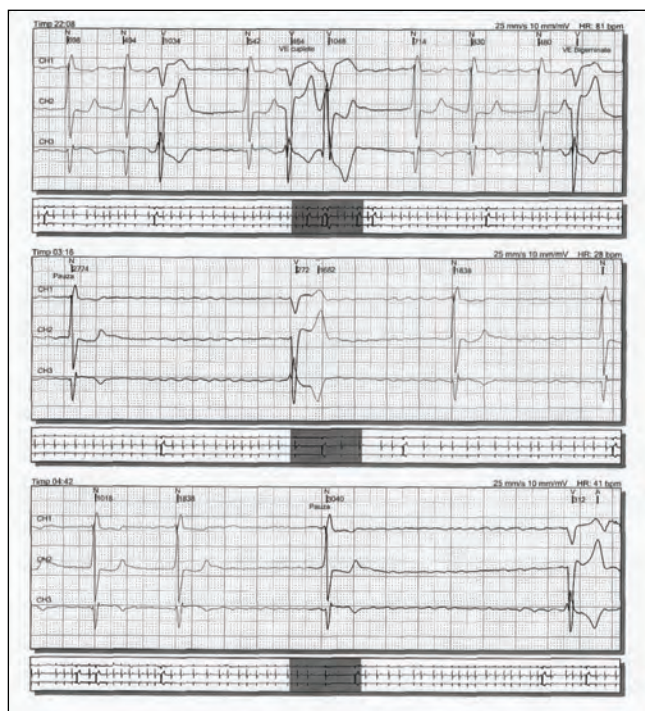


Figura 3.
Examinarea Holter ECG. Fibrilație atrială persistentă, 6587 de extrasistole ventriculare, din 2 focare, uneori cuplate, perioade de bi și trigeminism, perioade de asistolie de peste 3000 msec



rioare și inferioare stângi, în atriu stâng, asociind dilatație importantă de venă cavă superioară și inferioară (Figura 5).

Pacientul beneficiază de tratamentul insuficienței cardiace drepte care complica HTAP, anticoagulare orală, iar reabilitarea cardio-pulmonară este inițiată. După stabilirea diagnosticului este trimis la un centru specializat în HTAP, pentru asocierea tratamentului cu Bosentan, cu ulterioară reevaluare hemodinamică în vederea stabilirii indicației chirurgicale.

Discuții

HTAP este o afecțiune orfană. Prevalența reală în populație este necunoscută, dar nu ar trebui să depășească 30 până la 40 de cazuri la un milion de locuitori conform unor date recente din Franța, Scoția și Olanda. Din cauza rarității sale, diagnosticul este dificil și tardiv¹.

Semnele și simptomele de HTAP sunt nespecifice și sunt legate de supraîncărcarea și insuficiența ventriculului drept, care sunt consecințele tardive ale ocluziei vasculare pulmonare progresive asimptomatice. Simptomele constau în special în dispnee de efort și fatigabilitate, dar și în sincopă, angină, palpitații și edeme. Semnele includ șoc apexian liftant parasternal stâng, componenta pulmonară a zgomotului 2 accentuată, suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană, suflu diastolic de insuficiență pulmonară, cianoză, hepatomegalie, turgescența venelor jugulare, edeme periferice și ascită. Majoritatea acestor semne au fost prezente la pacientul nostru, cu excepția simptomelor de angină și a sincopiei. În plus, ECG și radiografia toracică arată semne de hipertrofie și supraîncărcare ventriculară dreaptă, cardiomegalie, artere pulmonare mărite central cu amputație periferică².

Algoritmul de diagnostic necesită:

- 1) o suspiciune clinică mare pe baza simptomelor, semnelor și/sau factorilor de risc sugestivi;

- 2) detectarea și confirmarea HTAP prin ecocardiografia transtoracică Doppler și cateterizare a inimii drepte;
- 3) identificarea unei etiologii;
- 4) evaluarea funcționalității și a speranței de viață; și
- 5) testarea reversibilității.

La acest pacient, suspiciunea clinică de HTAP a fost puternică, fiind confirmată de ecocardiografia transtoracică Doppler, dar atât aceasta, cât și cateterizarea cardiacă nu au reușit să identifice exact cauza reală. Ecocardiografia transesofagiană (TEE) a avut rol diagnostic în acest caz, anomalia parțială de vărsare a venelor pulmonare (APVVP) fiind o anomalie congenitală rară, pentru diagnosticul căreia în mod clasic se utiliza angiografia. TEE este superioară în diagnosticul APVVP și poate înlocui angiografia⁴.

Deși este considerată una din cele mai obișnuite anomalii congenitale din rândul adulților, DSA este rareori diagnosticat peste 60 de ani, deși sunt raportate cazuri rare^{6,7}. Morbiditatea și mortalitatea în cazul defectelor necorectate crește pe măsura înaintării în vârstă⁵.

APVVP este o boală congenitală rară, reprezentată de persistența anastomozelor embrionare dintre plexul venos pulmonar și cel sistemic, rezultând una sau mai multe vene pulmonare cu sedii de vărsare anormale. Se asociază frecvent cu alte anomalii cardiace congenitale, cel mai frecvent DSA (întâlnit la 75% din pacienți). APVVP este prezentă la 85% din pacienții cu DSA de tip sinus venosus.

Frecvența bolii este dificil de definit, majoritatea studiilor raportează o frecvență cuprinsă între 2-4%⁴. Sunt descrise 4 tipuri de anomalii de conectare venoasă pulmonară totală: tipul I, de anomalie de conectare venoasă pulmonară la nivelul supracardiac; tipul II anomalie de conectare venoasă pulmonară cu conectare în sinusul coronar; tipul III, cu conectare venoasă pulmonară la nivelul infracardiac și tipul IV cu conectare la unu sau mai multe nivele (cele de mai sus) sau necunoscută. Locul de drenare sau de colectare a venelor pulmonare poate fi prin vena inominată stângă, prin sinusul coronar, prin atriu drept, prin vena cavă superioară dreaptă, prin sistemul portal sau rar sunt descrise multiple locuri de drenare. Prezența comunicării interatriale este necesară pentru supraviețuirea pacientului (o excepție o constituie

Figura 4.
Ecocardiografie transtoracică

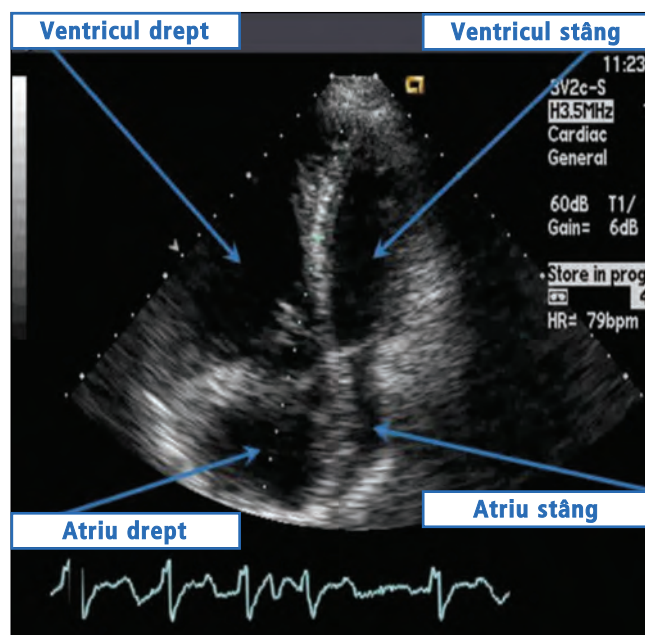
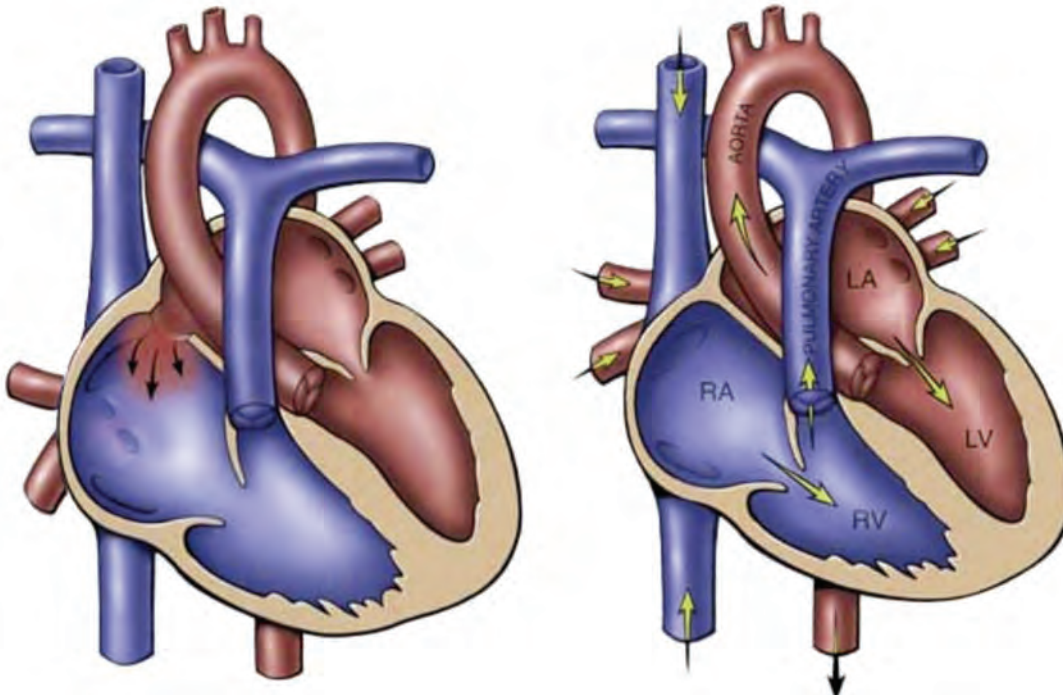


Figura 5.

Anatomia anomaliilor de conexiune venoasă pulmonară (în dreapta) observată tipic în asociere cu DSA sinus venosus. Conexiunile sunt: venele pulmonare (VP) drepte cu peretele liber al atrului drept. VP stângi sunt conectate normal cu AS și o VP supranumerară este conectată cu sinusul venos. (Adaptare personală a circulației pulmonare normale pentru a ilustra mai bine BCC a pacientului nostru)



drenarea în sinusul coronar, situație în care septul interatrial poate fi intact). Pentru confirmarea diagnosticului este necesară o corectă evaluarea ecocardiografică^{3,4}.

Fiziologia DSA implică un șunt stânga-dreapta care se dezvoltă devreme în copilărie, după ce hipertrofia ventriculară dreaptă fetală și rezistența vasculară pulmonară descresc post-natal. Pe măsură ce se dezvoltă supraîncărcarea cardiacă dreaptă de volum, fluxul sanguin pulmonar crește atât cât să producă un suflu frecvent diagnosticat în jurul vârstei de 2-3 ani⁸. Într-adevăr, pacientului nu i s-a permis satisfacerea stagiului militar la vârsta de 18 ani, din cauza unui suflu cardiac, fără ca alte investigații să fie făcute până în urmă cu 6 luni. Simptomele principale care conduc la diagnosticarea bolii sunt de obicei dispneea de efort și, mai puțin frecvent, oboseala sau aritmiile atriale ca în cazul nostru.

Sindrom Eisenmenger este numele dat inversării direcției șuntului cardiac dată de dezvoltarea hipertensiunii pulmonare, iar noi am identificat un șunt bidirecțional, care este un indicator al evoluției DSA în acest caz.

Se estimează că în România sunt aproximativ 60.000 de adulți cu BCC. Mai mulți adulți decât copiii suferă de boli cardiace congenitale; acest lucru afectându-ne pe noi medicii, care asigurăm îngrijirea persoanelor adulte. Se crede că aproximativ 15-20% din acești 60.000 de pacienți cu afecțiuni cardiace congenitale au HTP. Acestea nu sunt numere mici, fiind semnificativ mai mari chiar decât hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică (HTAPI).

Este posibilă predicția supraviețuirii la pacienți individuali, fie pe baza hemodinamicii pulmonare, fie pe baza parametrilor funcționali cum ar fi testul de mers de 6 minute din clasificarea OMS/NYHA. Conform ghidului de diagnostic și tratament al hipertensiunii pulmonare publicat de ESC/ERS în 2009 prognosticul pacientului nostru este mediu,

fiind un echilibru fragil între determinanții de prognostic (figura 6)¹⁰.

HTAP este o afecțiune gravă. În registrul de hipertensiune pulmonară primară al Institutului Național de Sănătate (INS), supraviețuirea medie este de 2,8 ani de la diagnostic. Mortalitatea a fost cauzată de insuficiența cardiacă dreaptă în 47% din cazuri și de moartea subită cardiacă în 26% din cazuri^{11,12}.

În final, pentru a determina opțiunile terapeutice individuale ale pacienților, vasoreactivitatea acută a circulației pulmonare trebuie să fie evaluată în timpul cateterizării inimii drepte. Ghidurile recente recomandă testarea reversibilității în centre experte în HTP, și să fie utilizați agenți cu acțiune scurtă cum ar fi adenzina, epoprostenolul și NO inhalator. Centrul nostru – Târgu Mureș – este specializat în cateterizarea inimii drepte la pacienții pediatrici cu boală cardiacă congenitală; în plus pacientul prezenta aritmie ventriculară severă, motive pentru care vasoreactivitatea nu a fost testată.

Tratamentul convențional constă în limitarea agresiunilor, efortului fizic, tratamentul insuficienței cardiace drepte cu diuretice (preferabil combinații natriuretice + antialdosteronice), digitalicele nefiind utilizate în HTAP. Tratamentul anticogulant este recomandat pacienților cu HTAP în asociere cu BCC, pacientul nostru primind acest tratament de peste 1 an din cauza fibrilației atriale cronice. Oxigenoterapie suplimentară este recomandată în cazul pacienților cu HTAP de orice etiologie (dar NU cu șunturi cardiace) și hipoxemie de efort sau repaus. Dar, în cazul pacientului nostru, saturația oxigenului în repaus și în ambulator este normală^{10,12}.

Tratamentul specific cu blocant al canalelor de calciu nu este recomandat pacienților cu sindrom Eisenmenger (clasa III nivel C). Pacientul a fost adresat unui centru de referință în HTAP, pentru asocierea tratamentului cu antagonist de

Figura 6.
Determinanții de prognostic conform ghidului de diagnostic și tratament al hipertensiunii pulmonare publicat de ESC/ERS. Factorii de prognostic au fost colorați în: verde – cei favorabili, galben – nivel intermediar, în roșu – mai prost, în alb nedeterminați.

Mai bun	Determinanți ai prognosticului	Mai prost
Nu	Dovadă clinică de insuf. VD	Da
Încet	Rata de progresie a simptomelor	Rapid
Nu	Sincopă	Da
I,II	Clasa NYHA/OMS	IV
Lungă > 500 m	Test mers 6 min.	Scurtă < 300 m
Consum O ₂ de vârf > 15 ml/min/kg	Test de efort cardiopulmonar	Consum O ₂ de vârf < 12 ml/min/kg
Normal sau aproape normal	Nivel seric BNP/NT-proBNP	Foarte crescut sau în creștere
Lipsa lichidului pericardic TAPSE > 2.0 cm	Ecocardiografie	Lichid pericardic TAPSE < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg și IC > 2,5 l/min/m ²	Hemodinamică	PAD > 15 mmHg și IC < 2 l/min/m ²

receptor de endotelină, cu indicație de reevaluare hemodinamică ulterioară în vederea stabilirii indicației chirurgicale¹⁴.

Bosentanul este aprobat pentru tratamentul pacienților încadrați în clasele NYHA III sau IV cu HTAPI sau HTAP asociată bolii cardiace congenitale. Primul studiu randomizat cu control placebo la pacienții cu Eisenmenger, deși efectuat pe perioadă scurtă a arătat ca bosentanul nu agravează starea pacienților, și mai ales nu reduce saturația periferică în O₂ și semnificativ tensiunea arterială. S-a constatat o creștere semnificativă a capacității de efort, obiectivată prin testul de mers de 6 minute. Fiziologic această îmbunătățire se datorează unei reduceri semnificative a rezistenței vasculare pulmonare constatată la acest tip de pacienți. Această îmbunătățire a rezistenței vasculare pulmonare se datorează unei ușoare scăderi a presiunii arteriale pulmonare, cu o minimă modificare a fluxului sanguin pulmonar¹⁵.

Ca și în cazul oricărei medicații cronice complexe, educarea pacientului este crucială pentru un deznodământ de succes și cu rezultate pe termen lung pentru pacienții cu HTAP. Centrele specializate în HTAP ar trebui să folosească o combinație de asistente medicale de specialitate, psihologi, nutriționiști, asistenți sociali și fizioterapeuți pentru a asigura educarea pacientului și pentru a-i ghida programul terapeutic.

La acest pacient, surprinzător este faptul că deși s-a născut cu o afecțiune cardiacă congenitală potențial cianogenă, boala sa a fost descoperită la o vârstă înaintată, la limita evoluției către un sindrom Eisenmenger, fiind aproape asimptomatic până în ultimii 2 ani, când tratamentul primit era pentru insuficiență cardiacă stângă.

Concluzii

1. Acest caz atrage atenția asupra faptului că deși cardiopatiile congenitale de tipul DSA cu APVVP sunt rare în rândul adulților, ele **nu trebuie excluse dintr-un eventual diagnostic diferențial**, nici măcar la pacienții vârstnici sau care au prestat, fără acuze, o muncă fizică solicitantă de-a lungul întregii vieți.
2. Necesitatea **cunoașterii unor planuri de investigații** care să conducă spre diagnosticul corect, cu maxim de precizie, minim de riscuri pentru pacient, dar în același timp fără a face exces sau, dimpotrivă, economie de explorări paraclinice necesare clarificării cazului. Astfel, **ecocardiografia transesofagiană este superioară** în diagnosticul DSA și poate înlocui angiografia.
3. Subliniem importanța unei bune colaborări pneumolog – cardiolog în vederea unui diagnostic corect, cu maxim de eficiență.

Bibliografie

1. Humbert M. The burden of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 1–2.
2. Dinh-Xuan AT, Humbert M, Naeije R. Severe pulmonary hypertension: walking through new paths to revisit an old field. *Eur Respir J* 2002; 20: 509–510.
3. Huhta JS., Smalhorn JF., Macartney FJ et al. Cross-sectional echocardiographic diagnosis of systemic venous return. *Br Heart J*.1982 Oct; 48(4): 388-403.
4. Naser M. A., J. B. Seward, et al. Partial Anomalous Pulmonary Venous Connection: Diagnosis by Transesophageal Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 1997, 29:1351-1358

5. Oakley CM. Does it matter if atrial septal defects are not diagnosed in childhood? *Arch Dis Child* 1996; 75: 96–9.
6. Campbell M. The natural history of atrial septal defect. *Br Heart J* 1970; 32: 820–6.
7. Fahmy A, Schiavone W. Unusual clinical presentations of secundum atrial septal defect. *Chest* 1993; 104: 1075–8.
8. Engle MA. Recognition and management of atrial septal defect. *Heart Dis Stroke* 1994; 3: 383–7.
9. Tynan M, Anderson RH. Congenital heart disease. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, et al. eds. *Diseases of the heart*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1996: 700–3.
10. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263
11. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115: 343–349.
12. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60: 1025–1030.
13. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:35S-62S.
14. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C. et al. ; Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1035–84.
15. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.