

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Predictores prenatales de hipertensión pulmonar en fetos con hernia diafragmática congénita

Alejandro Rojas Senzano

Programa de especialización en medicina materno fetal

Universidad de Chile

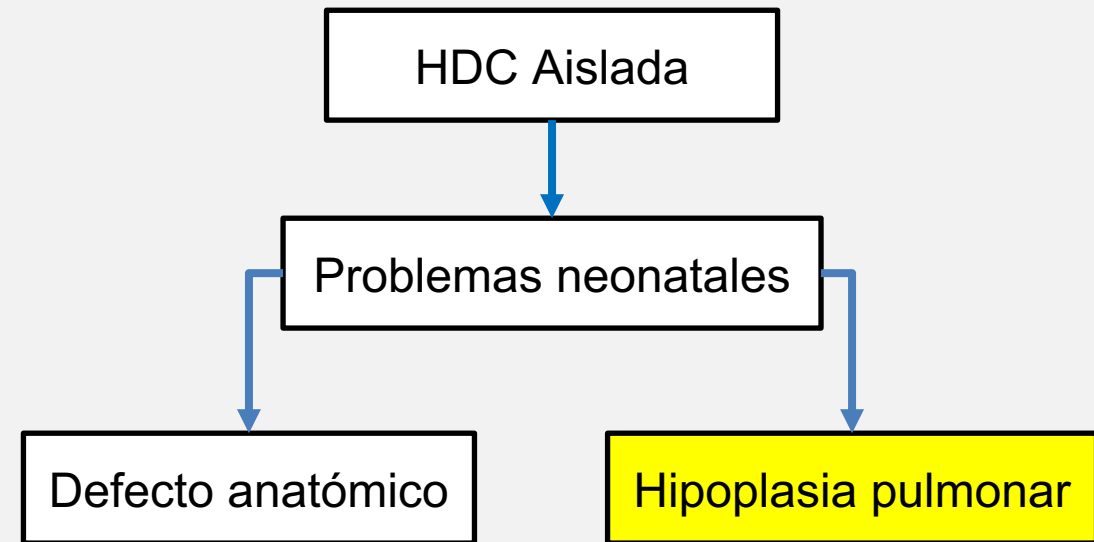
Introducción



La hernia diafragmática congénita (HDC) es una enfermedad rara

Prevalencia de 1 a 4 cada 10000 nacimientos

Se clasifica como aislada o asociada a otras anomalías.



Introducción



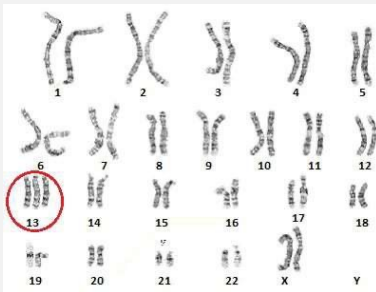
La hernia diafragmática congénita (HDC) continua siendo un desafío para neonatólogos y cirujanos pediátricos.

La mortalidad en recién nacidos vivos con HDC es de 25-30%

La mayoría de los no sobrevivientes mueren a causa de hipertensión pulmonar asociada (HDC-HP)

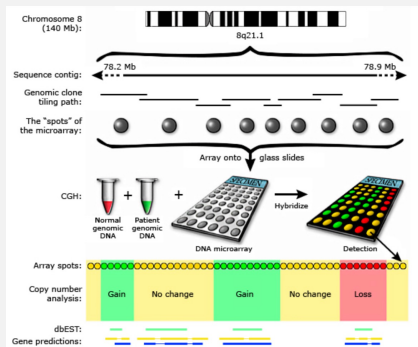
Rol del diagnóstico prenatal

Estudio genético



No existe anomalía citogenética específica asociada

2 a 33% de los casos



Aumento en diagnóstico en 6 a 9%

Rol del diagnóstico prenatal



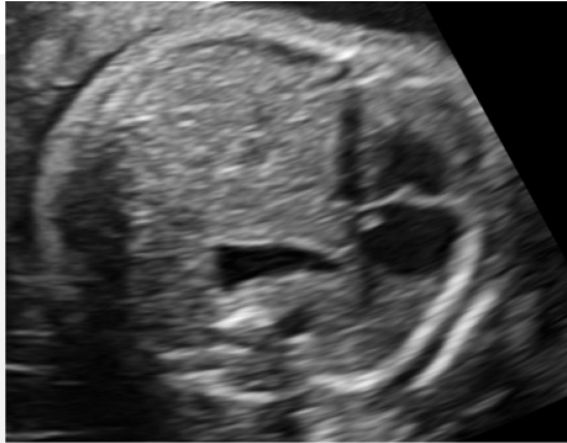
Table 1. Genetic Syndromes, Chromosomal, and Structural Anomalies Commonly Associated With Congenital Diaphragmatic Hernia⁹

Genetic Syndromes	Chromosomal Anomalies	Structural Anomalies
Beckwith-Wiedemann syndrome	Trisomy 18	Cardiac
CHARGE syndrome	Trisomy 13	Ventricular septal defects
Cornelia de Lange syndrome	Trisomy 21	Atrial septal defects
Craniofrontonasal syndrome	Monosomy X	Tetralogy of Fallot
Denys-Drash syndrome	Tetrasomy 12p	Aortic coarctation
Donnai-Barrow syndrome	(isochromosome 12p)	Vascular rings
Fryns syndrome	8p23.1 deletion syndrome	Nervous system
Pallister-Killian syndrome	15q26.1 deletion syndrome	Neural tube defects
Simpson-Golabi-Behmel syndrome	1q41-42 deletion syndrome	Hydrocephalus
Thoracoabdominal syndrome	8q23.1 deletion	Limb defects
Wolf-Hirschhorn syndrome	4p16 deletion	Limb reduction defects
	11q23.2 duplications	Polydactyly
		Syndactyly

Adapted from *The American Journal of Human Genetics*, 80, Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, de Klein A, Lee B, Scott DA, "Genetic Factors in Congenital Diaphragmatic Hernia," 825–845, 2007, with permission from Elsevier.⁸

Abbreviation: CHARGE, coloboma, heart defects, atresia choanae, growth retardation, genital abnormalities, and ear abnormalities.

Rol del diagnóstico prenatal



Cribado universal
Ecografía morfológica 2º
trimestre

Detección de 2/3 de los casos

Manejo en centros de alta
complejidad

Intervención pre y postnatal

Asesoramiento padres

Pero... Aun elevada mortalidad!

Evaluación prenatal - Ecografía

1

Tamaño Pulmonar

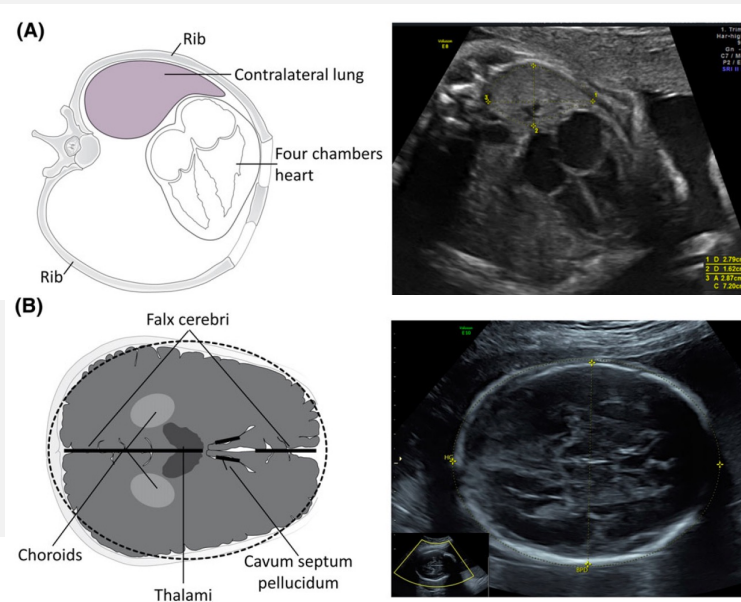
Índice pulmón cabeza
LHR

Estimación indirecta del tamaño del pulmón contralateral a la hernia.

Corrección por edad gestacional: observado/esperado (o/e LHR).

El o/e LHR ha demostrado ser un **predictor independiente de sobrevida postnatal.**

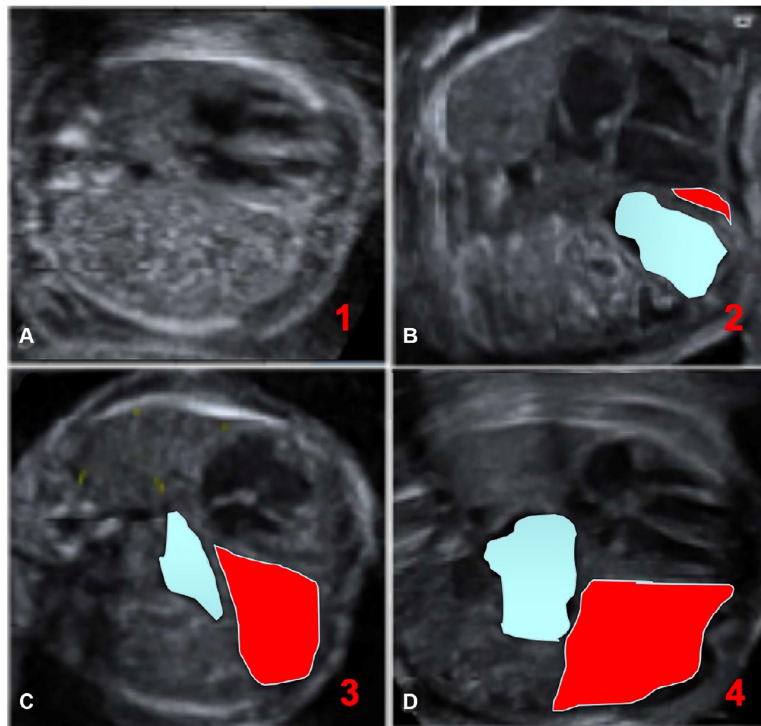
Actualmente es universalmente aceptado como una herramienta prenatal para asesoramiento a los padres sobre el resultado perinatal.



Evaluación prenatal - Ecografía

2

Posición del hígado



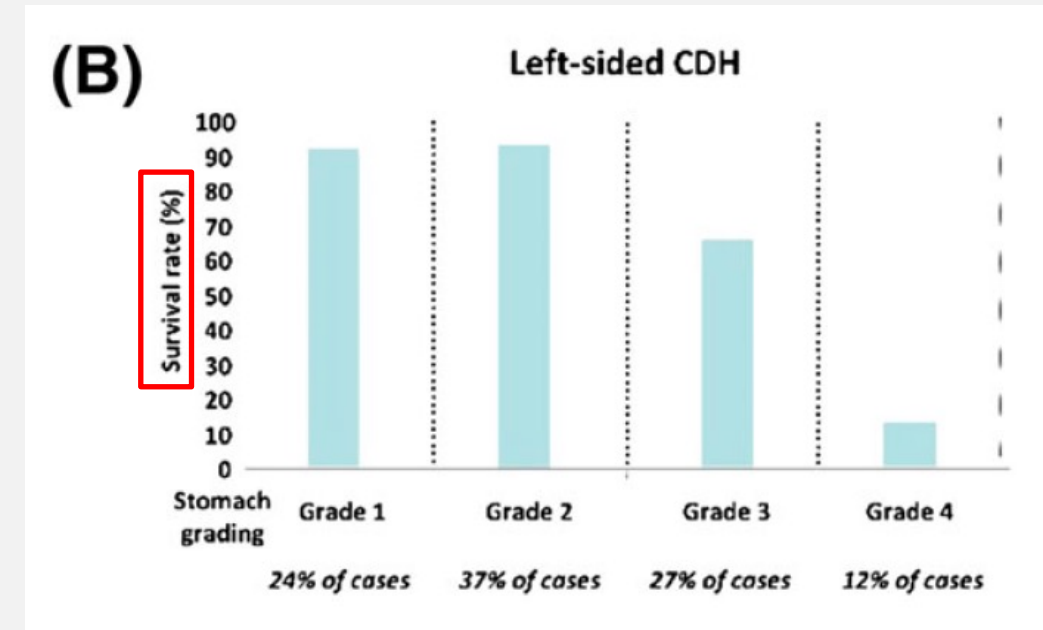
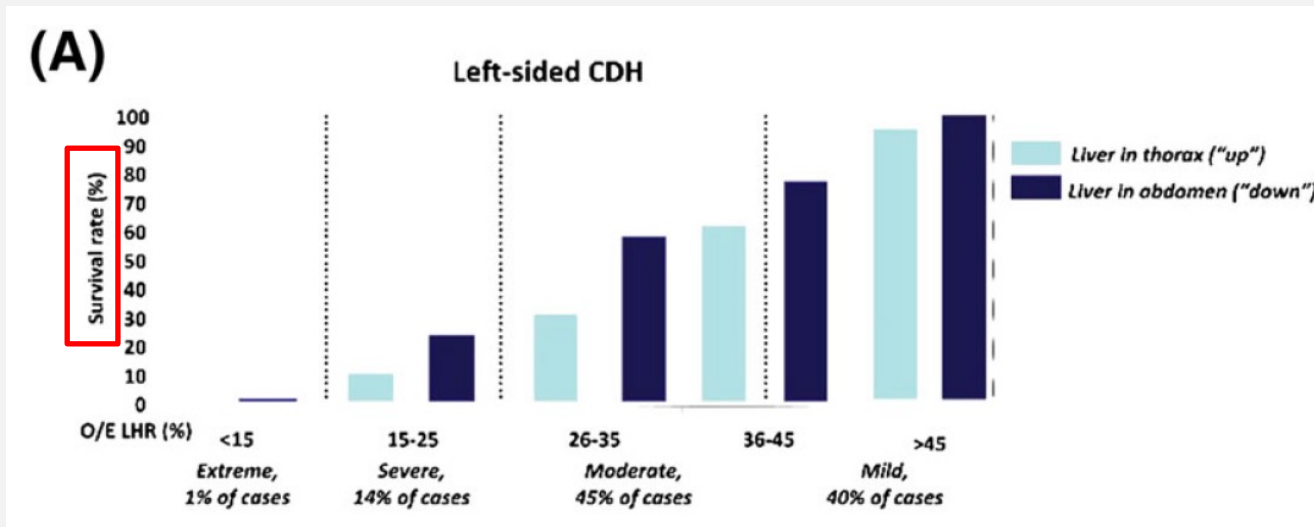
La herniación hepática es un factor predictor independiente a o/e LHR en HDC izquierda.

Se considera una variable dicotómica: “arriba” o “abajo”

La posición del estómago se ha sugerido como método indirecto de estimar el grado de herniación hepática.

La posición del estómago se correlaciona con el resultado postnatal de forma independiente del o/e LHR.

Evaluación prenatal - Ecografía



Evaluación prenatal - Ecografía



1	Tamaño Pulmonar
---	-----------------



2	Posición del hígado
---	---------------------

Utilizado por la mayoría de los centros para estratificar el riesgo de los pacientes

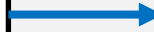
También podrían predecir morbilidad neonatal a corto plazo: ventilación asistida, suplementación con oxígeno, necesidad de reparación quirúrgica y tiempo a alimentación enteral completa.

Algunos estudios los han **asociado con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido**

¿Que es hipertensión pulmonar?



Aumento de forma sostenida de la presión arterial pulmonar



Presión arterial pulmonar promedio ≥ 25 mmHg

No existe definición estandarizada para HTP-HDC

Table 1 – World Health Organization classification of pulmonary hypertension.^{2,3}

Group 1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- 1.1 Idiopathic (IPAH)
- 1.2 Heritable (HPAH) – *BMPR2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3*
- 1.3 Drug and toxin induced
- 1.4 Associated with (APAH) - connective tissue diseases, Human immunodeficiency virus (HIV) infection, portal hypertension, congenital heart disease (CHD), schistosomiasis

Group 1' Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) or pulmonary capillary haemangiomatosis (PCH)

Group 1'' Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)

Group 2 Pulmonary hypertension due to left heart disease

- 2.1 Left ventricular systolic dysfunction
- 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction
- 2.3 Valvular cardiac disease
- 2.4 Congenital/acquired left heart inflow/outflow obstruction and congenital cardiomyopathies

Group 3 Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxemia

- 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- 3.2 Interstitial lung disease (ILD)
- 3.3 Other pulmonary disease with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4 Sleep-disordered breathing
- 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6 Chronic exposure to high altitude
- 3.7 Developmental abnormalities / lung disease*

Group 4 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

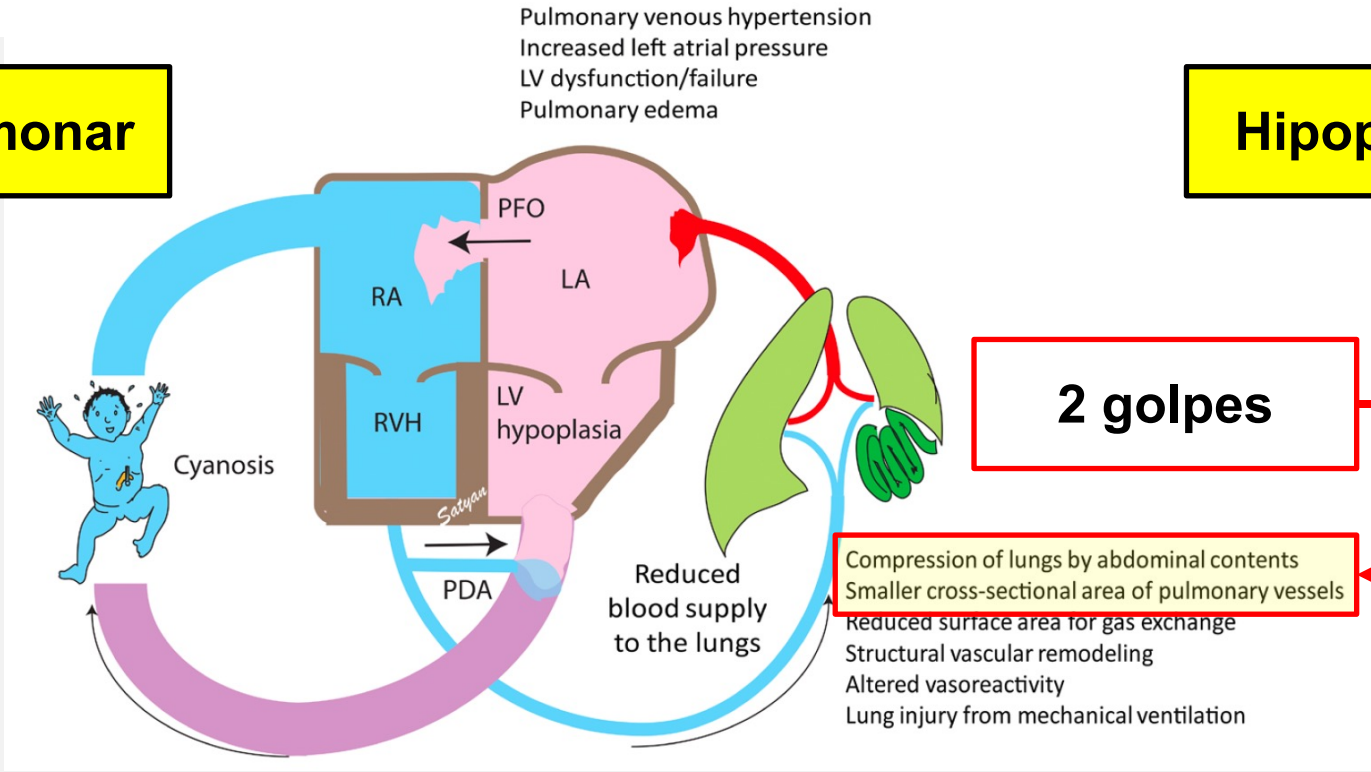
Group 5 Pulmonary hypertension (PH) with unclear multifactorial mechanisms

- 5.1 Haematological disorders - myeloproliferative disorders, splenectomy
- 5.2 Systemic disorders - sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
- 5.3 Metabolic disorders - glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
- 5.4 Others - tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis

Hipertensión pulmonar asociada a HDC

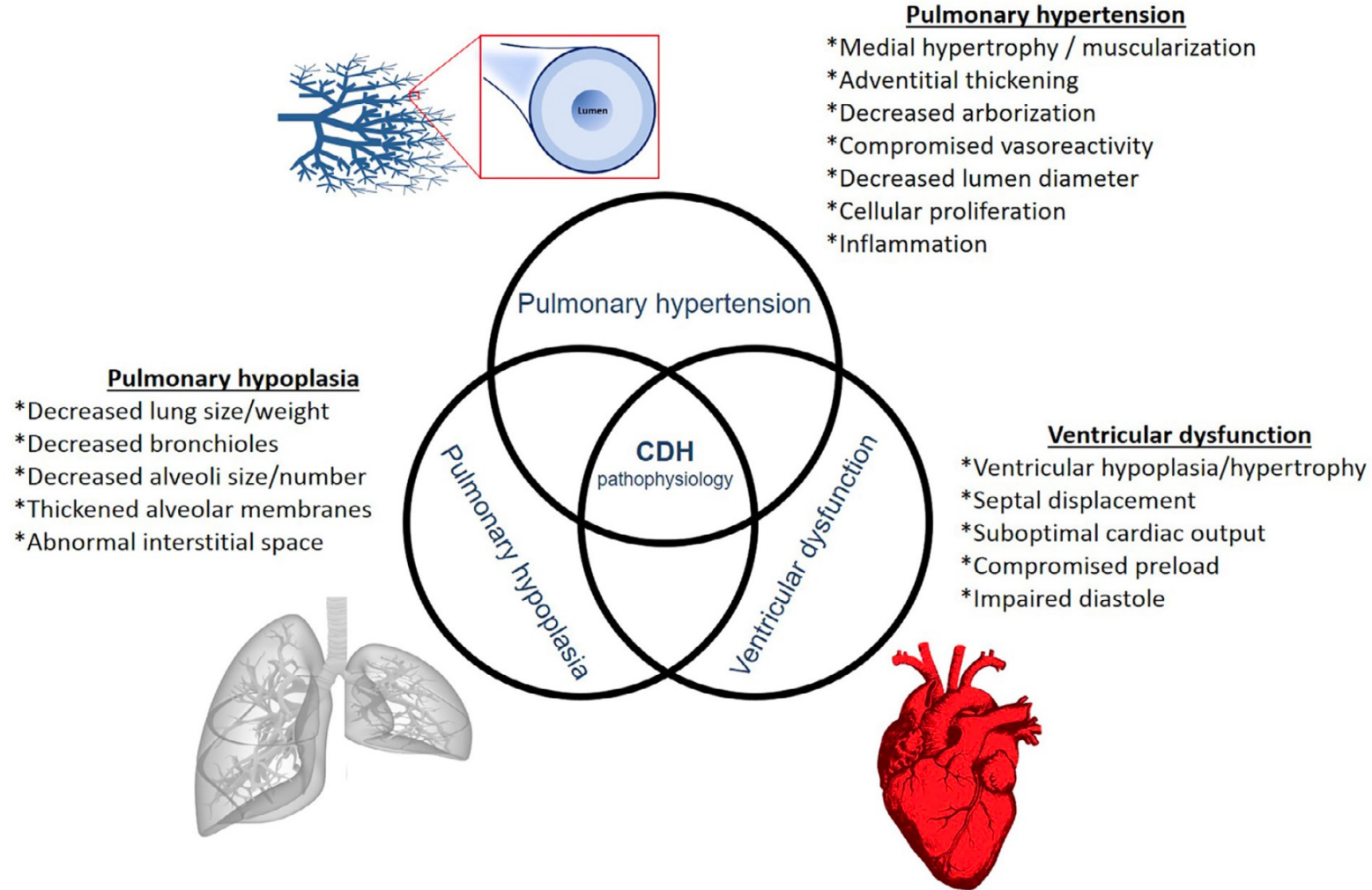
Hipertensión pulmonar

Hipoplasia pulmonar



Muerte Neonatal

Hipertensión pulmonar asociada a HDC



Diagnostico de HTP-HDC



La HTP en HDC se manifiesta de forma aguda, por lo que la definición es subóptima en estos casos



Ecocardiografía

Método de cribado de preferencia.

La PAP se puede estimar evaluando la velocidad de la regurgitación tricúspidea.

Esta evaluación será inadecuada para evaluar la velocidad en 10-25% con hipertensión pulmonar.

Existen otros signos ecocardiográficos sugerentes de HTP

Diagnostico de HTP-HDC



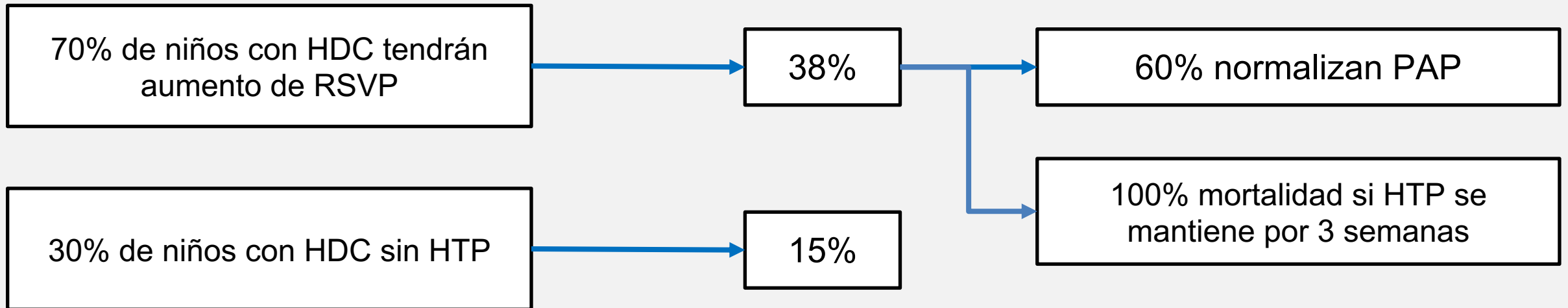
Table 2 – Typical echocardiographic findings indicative of CDH-PH.

Echocardiographic finding	Normal	PH
RVSP/SBP ratio (TR jet estimation)	<0.5 or unmeasurable	0.5–0.67 (moderate); 0.67–1.0 (severe); > 1.0 (extreme)
Intraventricular septum (location)	Normal or relaxed toward the RV	Flattened or bowing or paradoxical
PDA shunt	Left to Right	Right to Left or bidirectional
RV wall	Normal thickness ⁸⁸	Hypertrophic / thickened
RV lumen	Normal size	Dilated / enlarged
RV function	Physiologic (systolic excursion)	Dysfunction (qualitative)

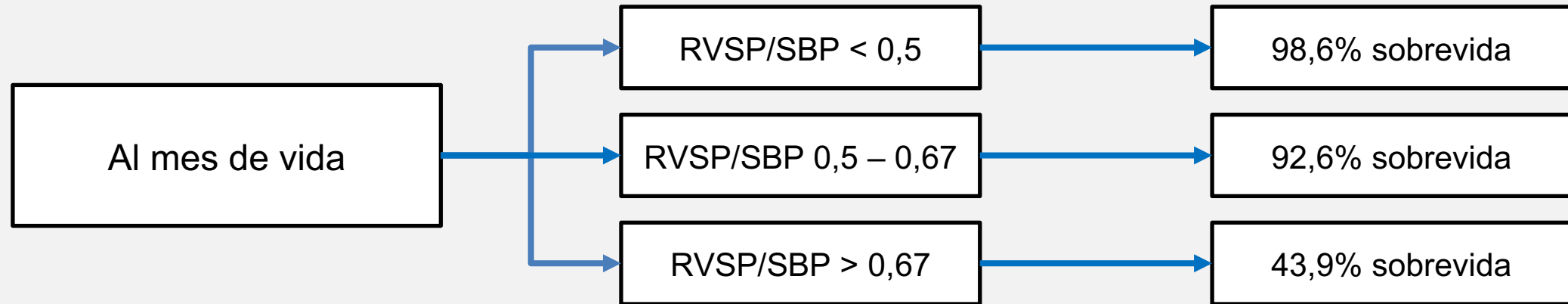
Historia natural de HTP-HDC



Necesidad de ECMO

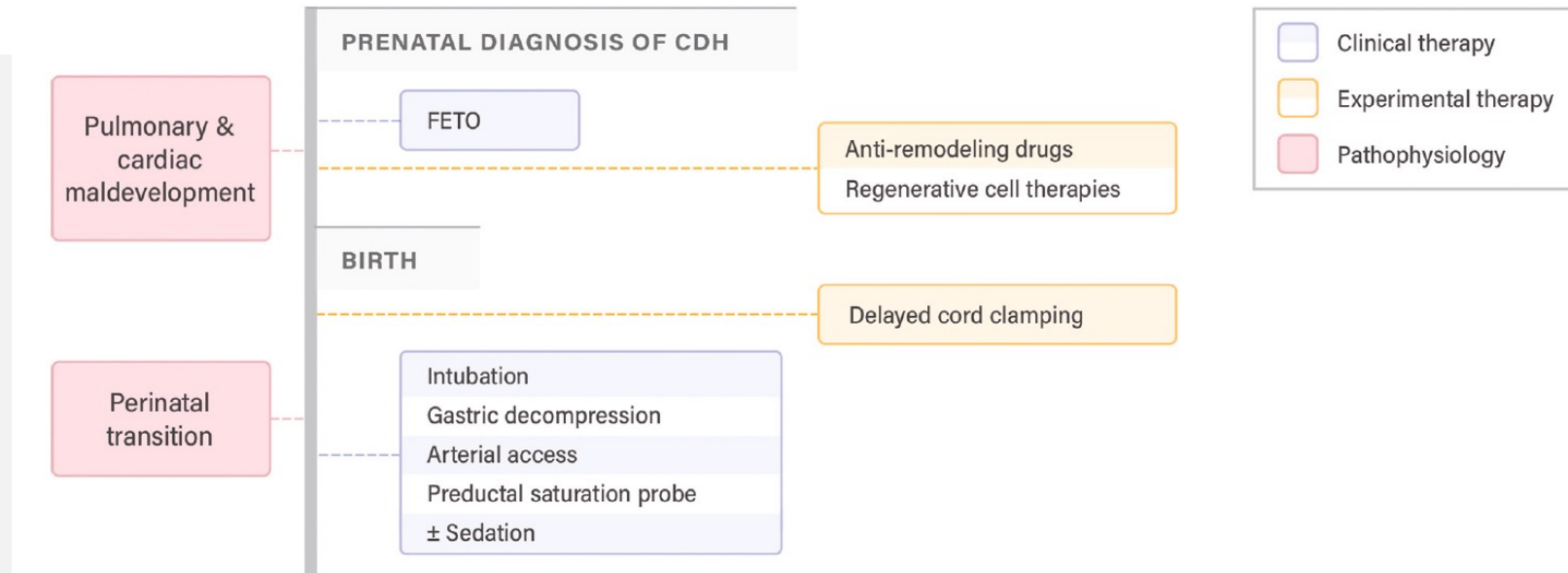


Historia natural de HTP-HDC



Hipertensión pulmonar se asocia de forma importante con la mortalidad en HDC

¿Podemos predecirlo en el periodo prenatal?



La identificación precoz de fetos con riesgo de HTP persistente permite asesoramiento a los padres en términos de selección para terapia prenatal.

¿Podemos predecirlo en el periodo prenatal?



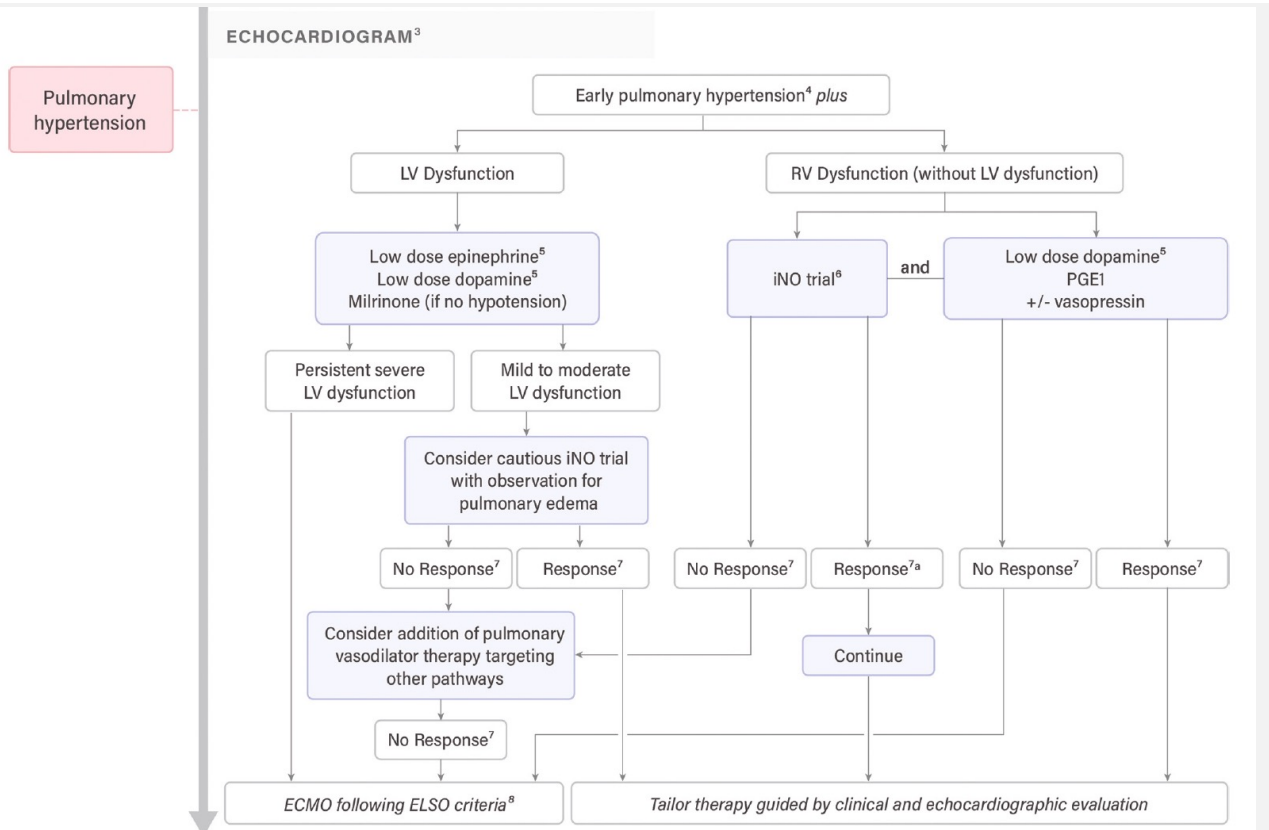
CLINICAL STABILIZATION

Ventilation & oxygenation:

CMV or HFOV
 'Gentle ventilation' (PIP <25cmH2O/MAP <15)
 Permissive hypercapnia (PaCO2 <60-70mmHg) with pH >7.2
 Lowest FIO2 to maintain preductal saturation >85% without end organ dysfunction¹

Hemodynamic optimization:

Crystalloid bolus (10-20 mL/kg x 2) for hypotension/acidosis²
 Vasoactive infusions (dopamine, epinephrine, milrinone, vasopressin, dobutamine, norepinephrine)
 Hydrocortisone
 Sodium bicarbonate



Rol de predictores clásicos



Estudio retrospectivo de 118 fetos con HDC izquierda

Objetivo: definir la relación entre marcadores de ultrasonido de severidad de HDC y el tiempo de resolución de HTP neonatal

TABLE 1

Characteristics of 118 infants with congenital diaphragmatic hernia and fetal imaging

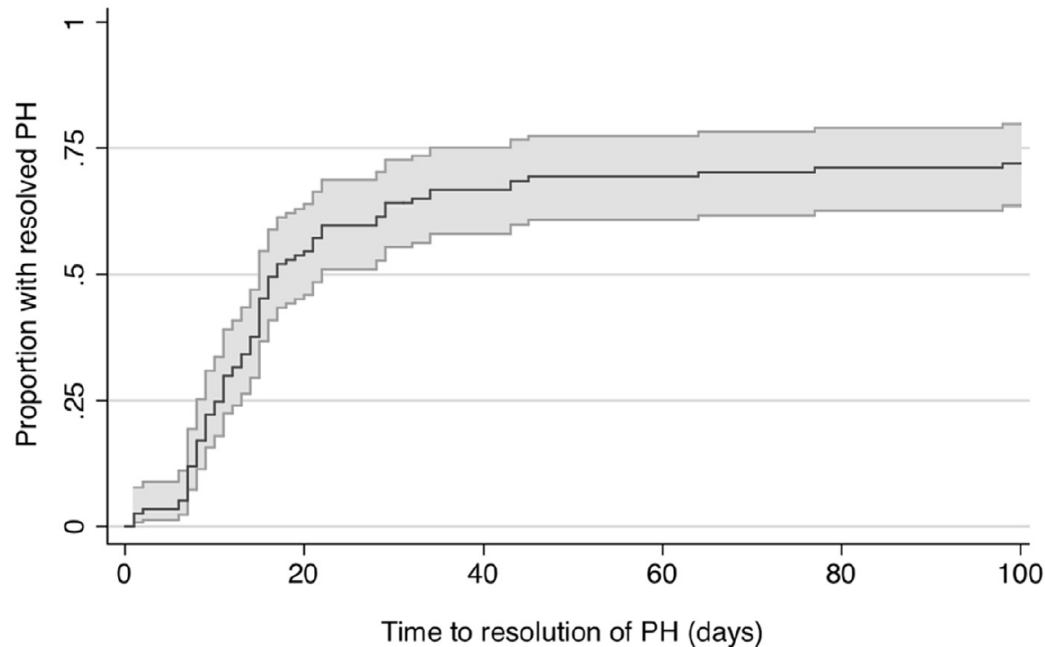
Neonatal characteristics	All infants (n = 118)	Lung-to-head ratio available ^a (n = 53)	Liver position available (n = 112)	Stomach position available (n = 80)
Gestational age, wk ^b	38 ± 2.3	37 ± 2.6	38 ± 2.3	38 ± 2.2
Male sex, % (n)	58 (68)	53 (28)	59 (66)	55 (44)
Fetal tracheal occlusion surgery, % (n)	8 (9)	15 (8)	8 (9)	10 (8)
Year of birth, % (n)				
2002-2005	30 (35)	26 (14)	29 (33)	29 (23)
2006-2008	25 (29)	23 (12)	25 (28)	25 (20)
2009-2012	46 (54)	51 (27)	46 (51)	46 (37)
Time to resolution of pulmonary hypertension, d ^{c,d}	14 (9–20)	15 (10–21)	14 (9–18)	15 (9–21)
Death, % (n)	19 (23)	32 (17)	21 (23)	25 (20)
Extracorporeal membrane oxygenation, % (n)	13 (15)	15 (8)	13 (15)	15 (12)
Chronic lung disease, % (n)	23 (22)	28 (10)	22 (20)	28 (17)

^a Patients included only if fetal ultrasound scan was performed between 20 and 29 weeks of gestational age: 3 infants were excluded for scan at <20 weeks of gestation, and 33 infants were excluded for ultrasound scan at >29 weeks of gestation; ^b Data are given as mean ± SD; ^c Time to estimated pulmonary arterial pressures <2/3 systemic systolic pressures among those whose condition resolved before death/discharge; ^d Data are given as median (interquartile range).

Lusk. Fetal ultrasound predicts PH in diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2015.

Rol de predictores clásicos

FIGURE 1
Time to resolution of pulmonary hypertension



73% resolvió su HTP
antes de la muerte o el
alta

Promedio 14 días
(9 a 20)

TABLE 3
Resolution of pulmonary hypertension by fetal ultrasound parameter

Variable	Survival to discharge, n (%)	Experienced resolution of pulmonary hypertension before death or discharge, n (%)	Time to resolution of PH, d ^{a,b}	Adjusted hazard ratio ^{c,d}	95% confidence interval	P value
Lung-to-head ratio (n = 53)						
≥1 (n = 34)	28 (82)	26 (76)	14 (9–15)	Referent	Referent	—
<1 (n = 19)	8 (42)	8 (42)	22 (18–30)	0.3	0.13–0.72	.007
Liver position (n = 112)						
Abdominal (n = 52)	51 (98)	46 (88)	11 (8–15)	Referent	Referent	—
Intrathoracic (n = 60)	38 (63)	36 (60)	17 (12–28)	0.38	0.24–0.61	< .001
Stomach position (n = 80)						
Abdominal (n = 13)	13 (100)	13 (100)	9 (6–12)	Referent	Referent	—
Anterior left chest (n = 18)	17 (94)	17 (94)	15 (14–16)	0.28	0.13–0.62	.002
Mid-to-posterior left chest (n = 34)	24 (71)	21 (62)	17 (9–22)	0.1	0.04–0.23	< .001
Retrocardiac (n = 15)	6 (40)	7 (47)	22 (11–34)	0.07	0.02–0.20	< .001

PH, pulmonary hypertension.

^a Time to estimated pulmonary arterial pressures <2/3 systemic systolic pressures among those who resolved before death/discharge; ^b Data are given as median (interquartile range); ^c After adjustment for gestational age, history of fetal surgery, birth era, and, for lung-to-head ratio model, gestational age at fetal ultrasound scan with the use of Cox proportional hazards models; ^d Lower hazard ratios represent a decreased chance of resolution of PH.

Lusk. *Fetal ultrasound predicts PH in diaphragmatic hernia*. *Am J Obstet Gynecol* 2015.

Rol de predictores clásicos



LHR

Posición del hígado

Posición del estómago

FIGURE 2
Time to resolution of pulmonary hypertension by lung-to-head ratio

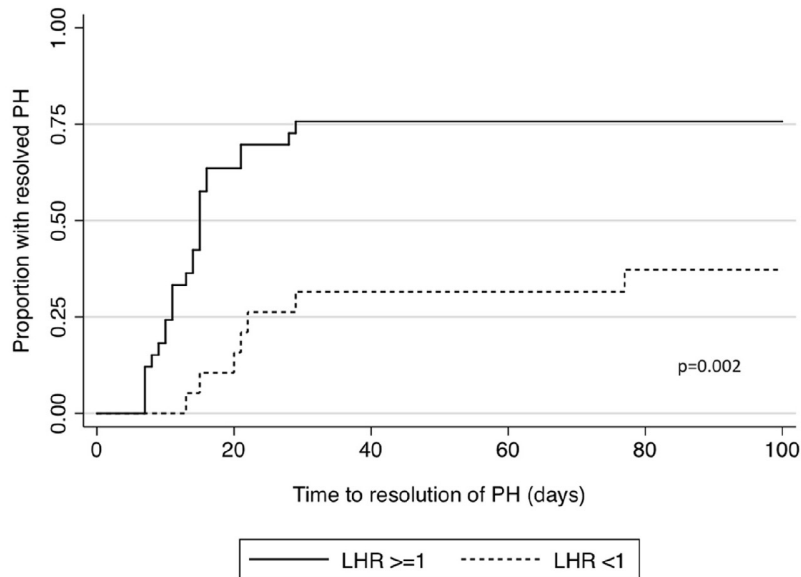


FIGURE 3
Time to resolution of pulmonary hypertension by liver position

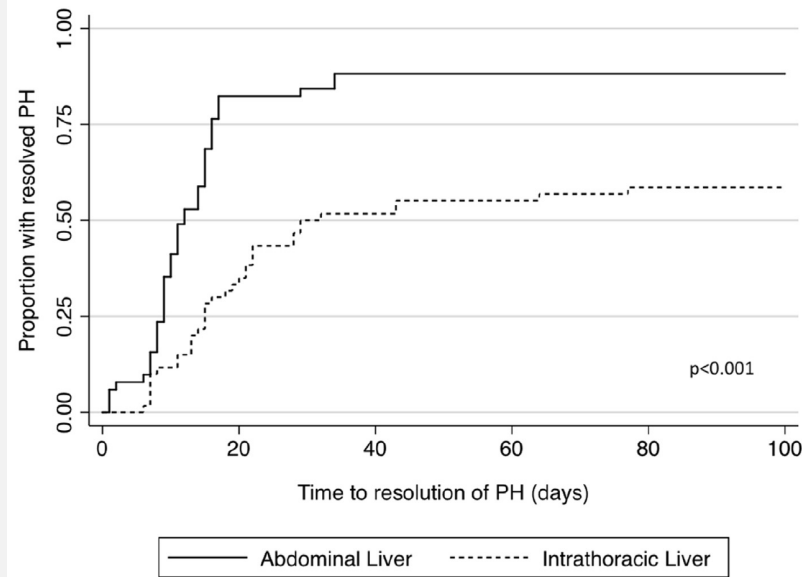
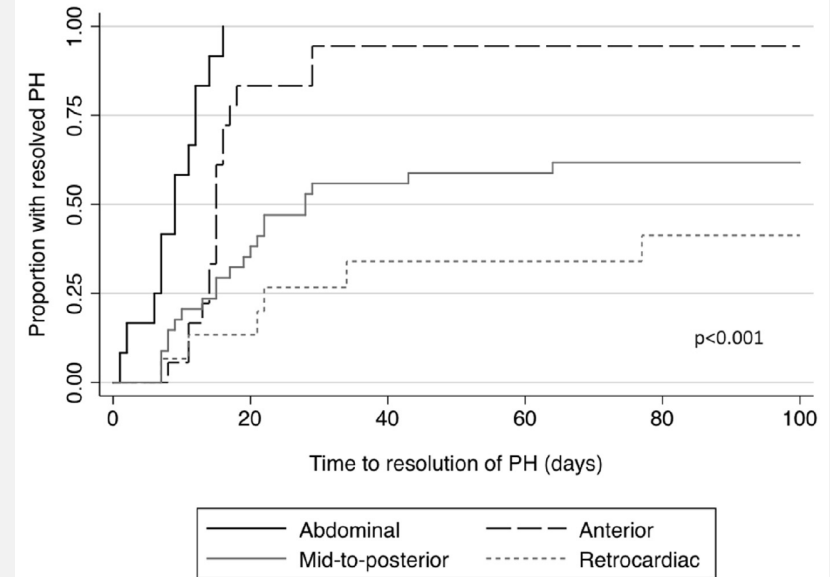


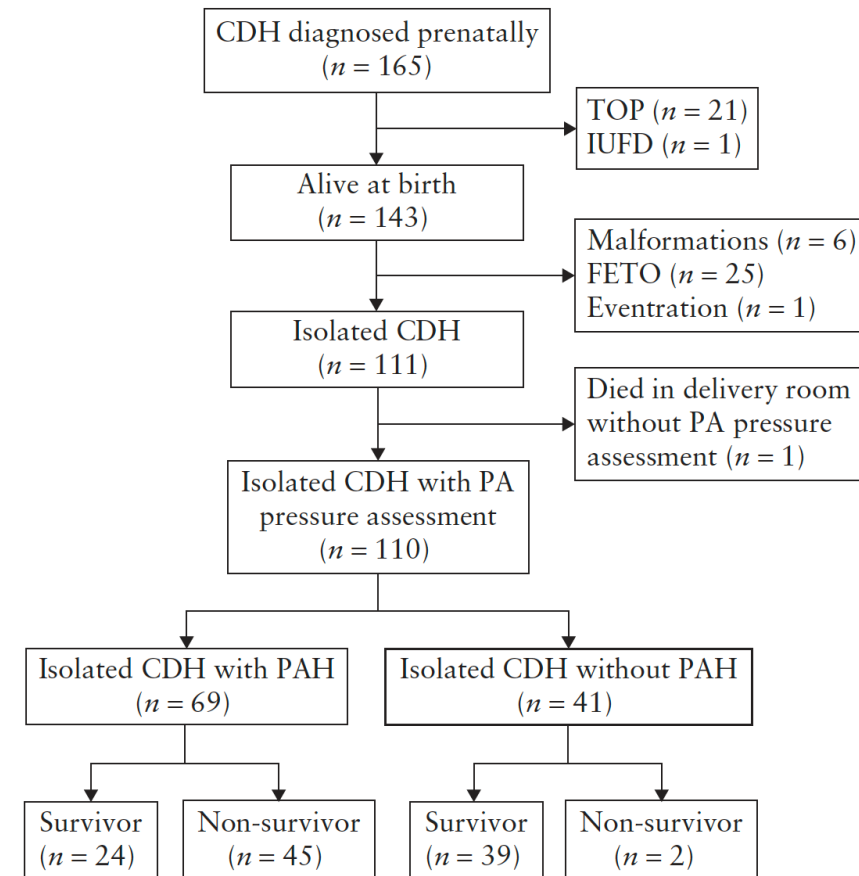
FIGURE 4
Time to resolution of pulmonary hypertension by stomach position



Rol de predictores clásicos

Estudio retrospectivo de 165 fetos con HDC

Objetivo: evaluar el rol pronóstico de marcadores prenatales en el US y la RNM en la predicción de HTP en HDC aislada



Rol de predictores clásicos



Table 2 Prenatal factors associated with postnatal mortality (with and without adjustment for term delivery) in 110 cases with isolated congenital diaphragmatic hernia (CDH)

<i>Variable</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted OR (95% CI)</i>
LHR*	0.12 (0.04–0.33)	0.13 (0.05–0.35)
o/e-LHR*	0.95 (0.92–0.98)	0.95 (0.92–0.98)
o/e-TFLV†	0.90 (0.85–0.94)	0.90 (0.85–0.94)
Intrathoracic liver	3.69 (1.60–8.51)	3.88 (1.65–9.13)
Right-sided CDH	2.15 (0.65–7.09)	1.92 (0.57–6.44)

*Measured in 101 patients. †Measured in 96 patients. LHR, fetal lung-to-head ratio; o/e, observed to expected; OR, odds ratio; TFLV, total fetal lung volume.

Table 3 Outcome of 110 cases with isolated congenital diaphragmatic hernia (CDH) and neonatal measures of morbidity in the 63 survivors, according to presence of postnatal pulmonary arterial hypertension (PAH)

<i>Postnatal outcome</i>	<i>CDH with PAH (n = 69)</i>	<i>CDH without PAH (n = 41)</i>	<i>P</i>
Survival at discharge	24/69 (34.8)	39/41 (95.1)	< 0.001
Need for supplemental oxygen at 28 days	13/24 (54.2)	3/39 (7.7)	< 0.001
Duration of hospitalization (days)	32 (23–48)	12 (8–19)	< 0.001
Duration of assisted ventilation (days)	23 (17–25)	6 (3–10)	< 0.001

Data are given as *n/N* (%) or median (interquartile range).

Rol de predictores clásicos

Table 4 Prenatal factors associated with occurrence of postnatal pulmonary arterial hypertension (with and without adjustment for term delivery) in 110 cases with isolated congenital diaphragmatic hernia (CDH)

<i>Variable</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted OR (95% CI)</i>
LHR*	0.19 (0.09–0.40)	0.19 (0.09–0.42)
o/e-LHR*	0.95 (0.93–0.98)	0.95 (0.92–0.98)
o/e-TFLV†	0.90 (0.86–0.95)	0.90 (0.86–0.95)
Intrathoracic liver	2.82 (1.13–7.00)	3.11 (1.20–8.09)
Right-sided CDH	2.15 (0.65–7.09)	1.92 (0.57–6.44)

*Measured in 101 patients. †Measured in 96 patients. LHR, fetal lung-to-head ratio; o/e, observed to expected; OR, odds ratio; TFLV, total fetal lung volume.

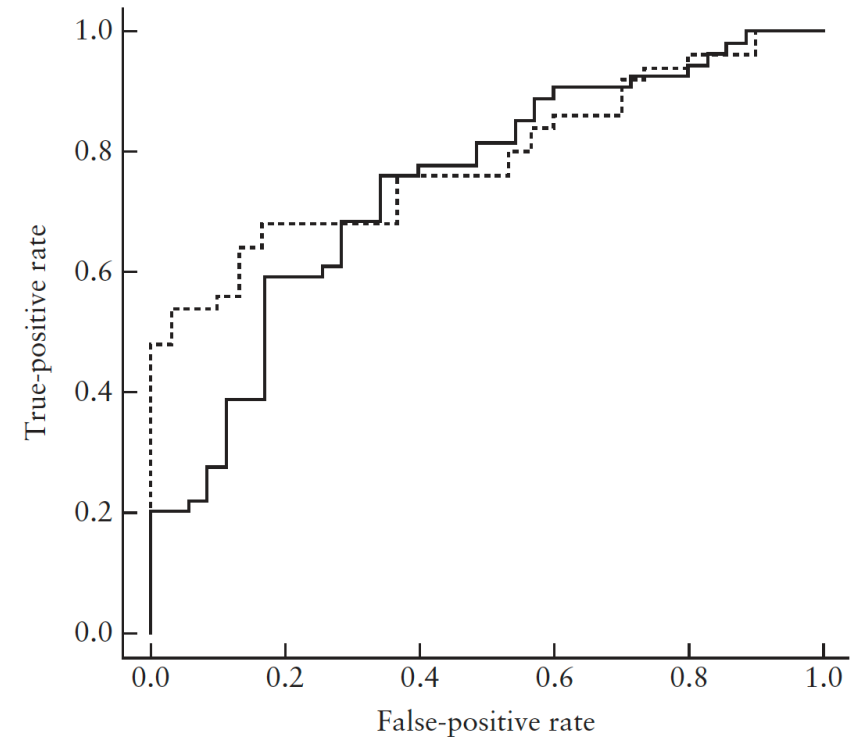


Figure 3 Receiver–operating characteristics curve evaluating accuracy of observed/expected total fetal lung volume (o/e-TFLV) (-----) and observed/expected fetal lung-to-head ratio (o/e-LHR) (—) for the prediction of pulmonary arterial hypertension in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. Areas under the curve for o/e-TFLV and o/e-LHR were 0.80 and 0.75, respectively.

Rol de predictores clásicos



La incidencia de HTP disminuye significativamente con incremento del LHR, o/e LHR y o/e TFLV

La incidencia de HTP aumenta significativamente con presencia el hígado en el tórax.

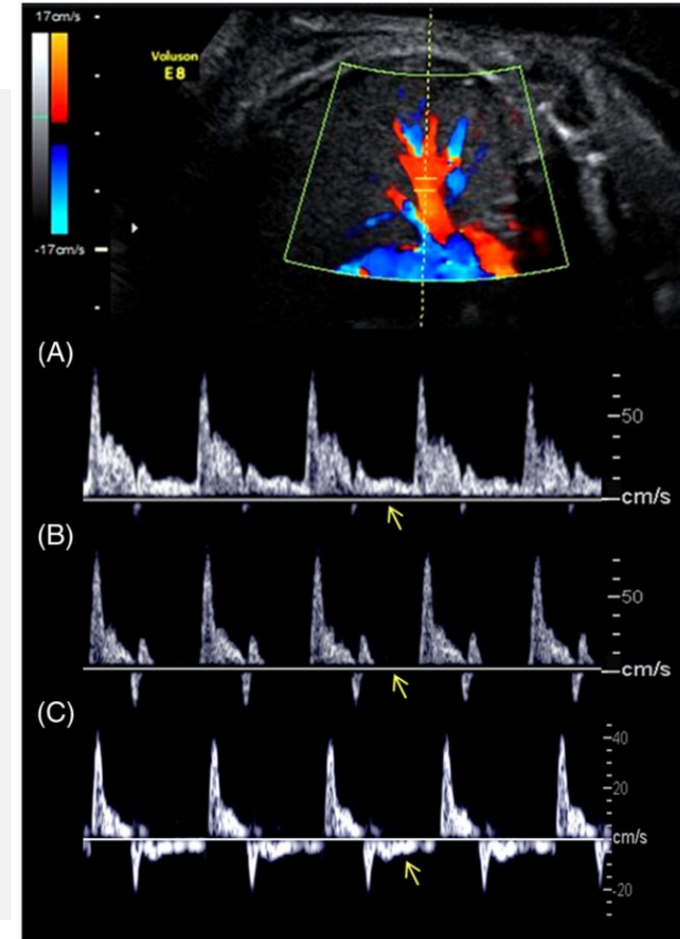
Los marcadores usualmente utilizados en evaluación de HDC también son relevantes para la predicción postnatal de HTP

Otros marcadores ecográficos

Cambios longitudinales de IP-IPA

Estudio retrospectivo de 69 fetos con HDC izquierda no severa

Objetivo: Evaluar cambios longitudinales en el tamaño pulmonar y el Doppler de IPA en fetos con HDC y evaluar su predicción en sobrevida neonatal



Otros marcadores ecográficos

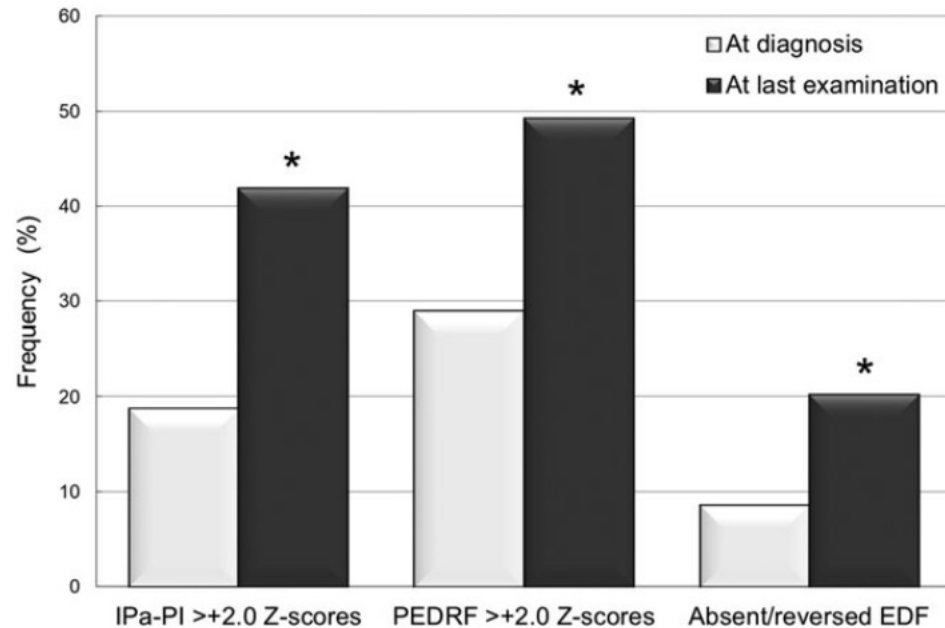


FIGURE 4 Abnormal intrapulmonary-artery Doppler indices in congenital diaphragmatic hernia (CDH) fetuses throughout follow-up. AREDF, absent/reversed end-diastolic blood flow; IPa-PI, intrapulmonary-artery pulsatility index; PEDRF, peak early diastolic reversed flow. * $P < 0.01$

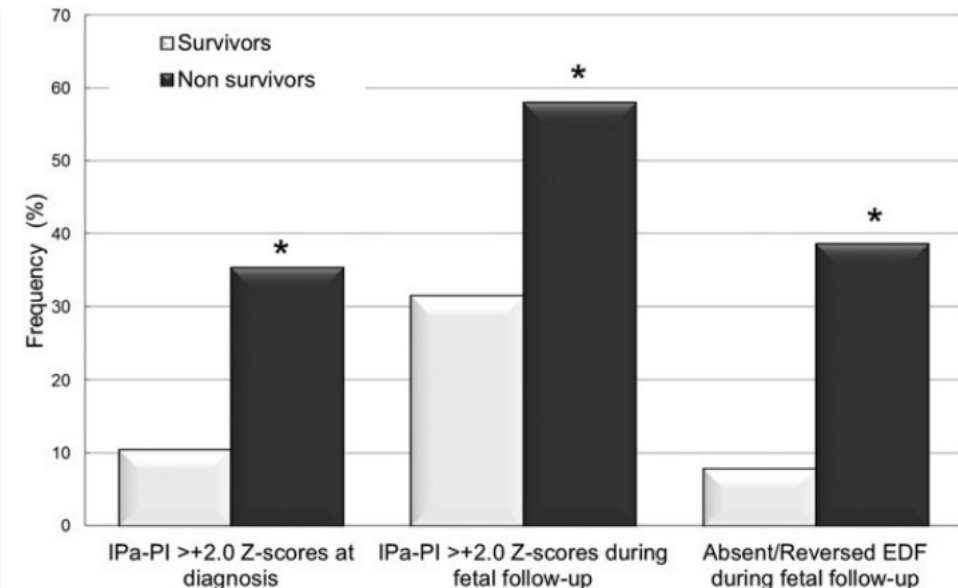


FIGURE 5 Survival probability in congenital diaphragmatic hernia (CDH) fetuses according to intrapulmonary-artery Doppler abnormalities during fetal monitoring. EDF, end-diastolic flow; IPa-PI, intrapulmonary-artery pulsatility index

Otros marcadores ecográficos

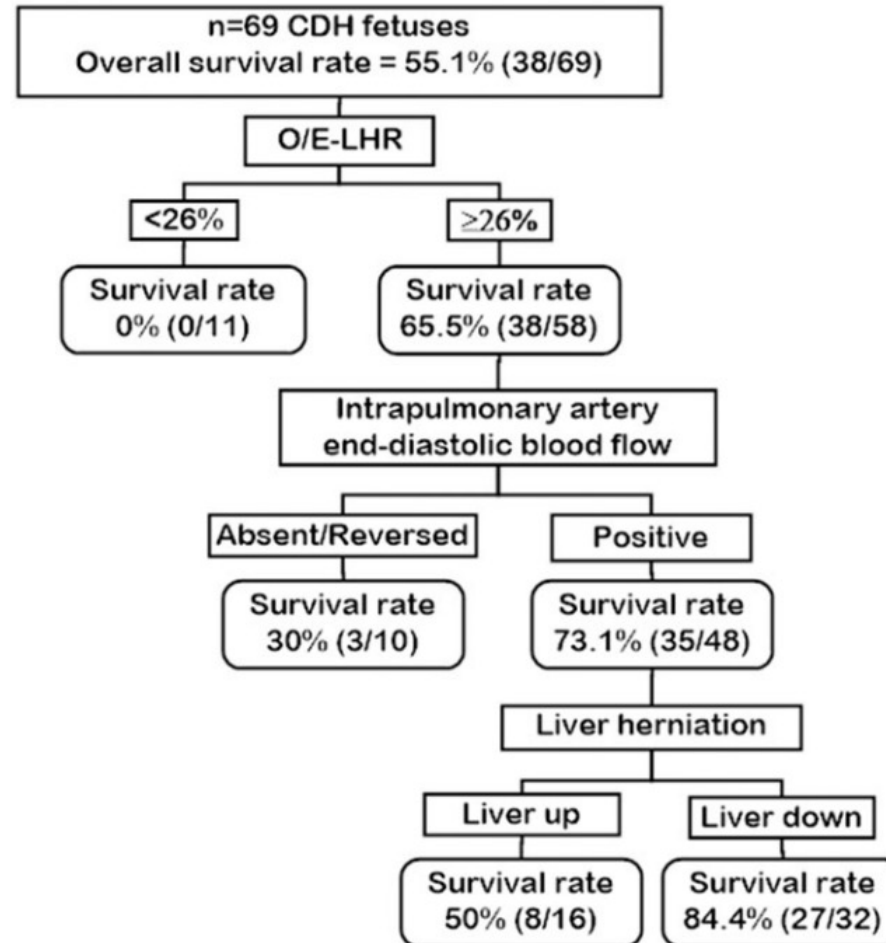


TABLE 2 Individual risk of survival according to each parameter studied during fetal follow-up

Dependent Variable	Odds Ratios	95% CI	P
O/E-LHR \geq 26%	19.0	2.27-159.2	0.007
Liver herniation	7.87	2.68-23.1	0.010
Intrapulmonary artery			
PI $<$ +2.0 z score	3.00	1.12-8.06	0.029
PEDRF $<$ +2.0 z score	1.71	0.66-4.46	0.272
PEDF	7.40	1.85-29.4	0.005
Absence of REDF	12.9	1.51-109.7	0.019

Abbreviations: O/E-LHR, observed/expected lung-to-head ratio; PEDF, positive end-diastolic blood flow; PEDRF, peak early diastolic reversed flow; PI, pulsatility index; REDF, reversed end-diastolic blood flow.

Otros marcadores ecográficos

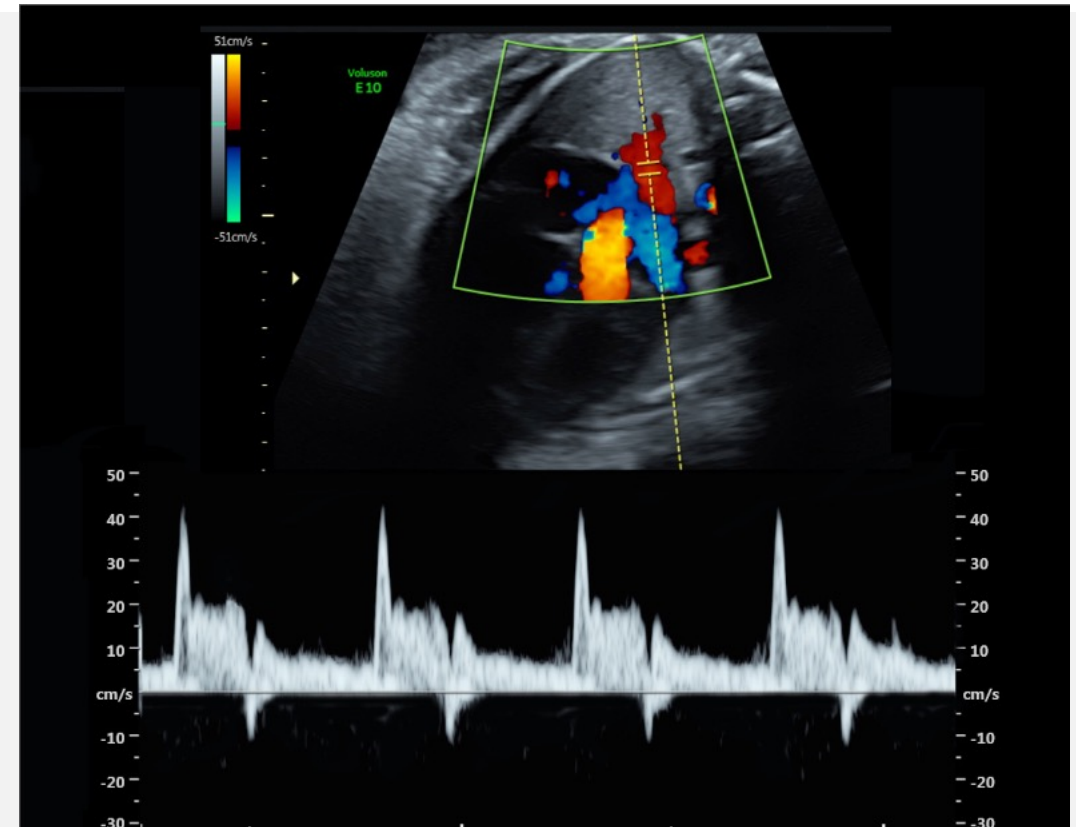


Otros marcadores ecográficos

Doppler de arteria intrapulmonar (IPA)

Estudio retrospectivo de 70 fetos con HDC izquierda no severa

Objetivo: Asociación entre Doppler de IPA y mortalidad al alta, si mejora la predicción de mortalidad y su relación con morbilidad neonatal precoz



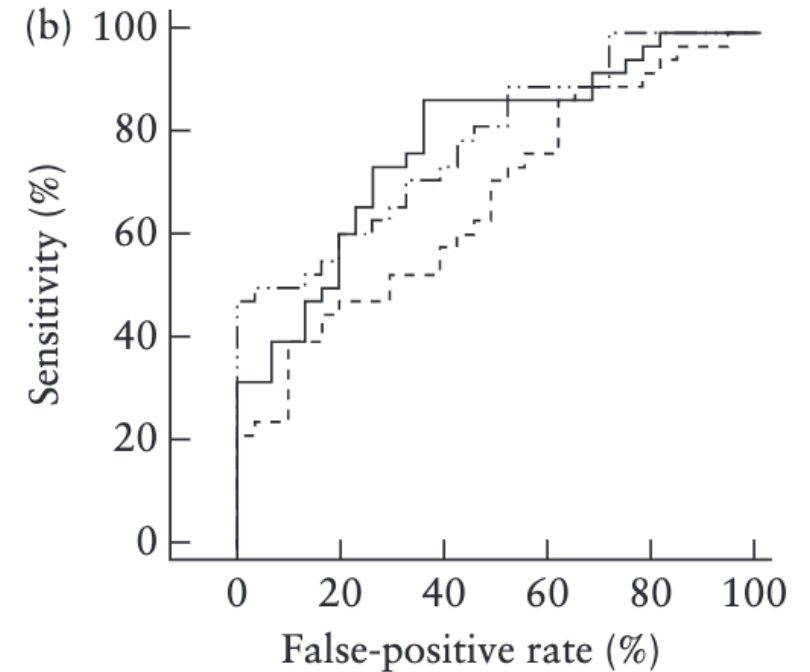
Otros marcadores ecográficos



Table 3 Univariate analysis of parameters associated with mortality and early neonatal morbidity in 70 fetuses with mild or moderate isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia

Outcome/parameter	No adverse outcome	Adverse outcome	P
Mortality at discharge			
<i>n/N (%)</i>	54/70 (77)	16/70 (23)	
<i>o/e-LHR</i>	48.5 (37.8–54.4)	33 (26.5–38.8)	< 0.001
IPA-PI Z-score	0.8 (0.4–1)	2.1 (1.2–3.6)	< 0.001
Liver herniation	17/54 (31)	8/17 (47)	0.236
GA at birth (weeks)	38.2 (37.1–39.7)	38.4 (36.2–40.7)	0.577
Pulmonary hypertension			
<i>n/N (%)</i>	31/70 (44)	39/70 (56)	
<i>o/e-LHR</i>	50.2 (43–58.9)	38 (33–48)	< 0.001
IPA-PI Z-score	0.7 (0.3–1)	1 (0.6–1.9)	0.008
Liver herniation	12/31 (39)	13/39 (33)	0.802
GA at birth (weeks)	38.1 (37–39.4)	38.3 (37.1–40.1)	0.204
Supplemental O ₂ at discharge			
<i>n/N (%)</i>	45/70 (64)	25/70 (36)	
<i>o/e-LHR</i>	49 (37–56)	39 (31–47.3)	0.001
IPA-PI Z-score	0.8 (0.3–1)	1.1 (0.4–3.1)	0.024
Liver herniation	16/45 (36)	9/25 (36)	> 0.999
GA at birth (weeks)	38.2 (37.1–39.7)	38.6 (36.8–40.2)	0.650
ECMO			
<i>n/N (%)</i>	60/70 (86)	10/70 (14)	
<i>o/e-LHR</i>	47 (35.5–54)	36 (33–41.3)	0.024
IPA-PI Z-score	0.8 (0.4–1.4)	1.4 (0.4–2.4)	0.242
Liver herniation	22/60 (37)	3/10 (30)	> 0.999
GA at birth (weeks)	38.2 (37.1–39.7)	38.8 (36.3–40.6)	0.622

Data are given as *n/N (%)* or median (interquartile range). ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; GA, gestational age; IPA, intrapulmonary artery; O₂, oxygen; *o/e-LHR*, observed-to-expected lung-to-head ratio; PI, pulsatility index.



Otros marcadores ecográficos



En fetos con HDC izquierda aislada o/e LHR e IP-IPA predicen de forma independiente mortalidad, hipertensión pulmonar y dependencia de oxígeno

IP-IPA con Z-Score de 1,5 es un factor predictor independiente de HTP

Combinar la evaluación del tamaño pulmonar con el flujo pulmonar identifica al 50% de casos con HTP con tasa de 10% de FP.

IP-IPA elevado es predictor de mortalidad, hipertensión pulmonar y necesidad de oxígeno al alta, independiente del tamaño pulmonar.

Conclusiones



HDC es una patología rara pero con alta morbimortalidad perinatal

Los parámetros ultrasonográficos antenatales son útiles en identificar aquellos fetos con riesgo elevado de mortalidad.

También son útiles en predecir aquellos neonatos que tendrán mayor morbilidad.

El Doppler de la IPA es un parámetro fácil de evaluar y también permite identificar aquellos fetos con mayor riesgo de morbimortalidad

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Predictores prenatales de hipertensión pulmonar en fetos con hernia diafragmática congénita

Alejandro Rojas Senzano

Programa de especialización en medicina materno fetal

Universidad de Chile