

# İnterstisyel Akciğer Hastalığında Pulmoner Hipertansiyon Sıklığı Nedir? Tedavisi nasıl düzenlenmelidir? Pulmoner Hipertansiyon Varlığı Prognozu Etkiler Mi?

What Is the Incidence of Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease? How to Manage the Treatment? Is There Any Effect of Pulmonary Hypertension on Prognosis?

**Dr. Zeynep Pınar ÖNEN**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve sarkoidoz gibi diffüz parankimal akciğer hastalıklarında (DPAH) egzersiz kapasitesini kısıtlayan ve kötü prognoza yol açan pulmoner hipertansiyon (PH) insidansı yüksektir. Pulmoner fibrozis gelişen hastalar PH gelişimine yatkındırlar. Ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu DPAH da PH tanısı için kullanılan temel yöntemlerdir. Hastalarda grup 1 ve 3 PH ayırıcı tanısının yapılması için hastaların deneyimli merkezlere refere edilmesi en uygun yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı

## SUMMARY

Diffuse parenchymal lung diseases (DPLD), including idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and sarcoidosis, are associated with a high incidence of pulmonary hypertension (PH), which is linked with exercise limitation and a worse prognosis. Patients with combined pulmonary fibrosis are particularly prone to the development of PH. Echocardiography and right heart catheterization are the principal modalities for the diagnosis of DPLD. For discrimination between group 1 PH patients with concomitant respiratory abnormalities and group 3 PH patients (PH caused by lung disease), patients should be transferred to a center with expertise in both PH and lung diseases for comprehensive evaluation

**Key Words:** Pulmonary hypertension, interstitial lung disease

## Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Zeynep Pınar ÖNEN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
e-posta: zponen@yahoo.com  
DOI: 10.5152/gghs.2014.027  
Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (3): 374-378

## GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) benzer fonksiyonel özelliklere sahip olan (restriktif akciğer hastalığı ve gaz değişim bozukluğu) ve ortak bir ilerleme şekli sonrasında geriye döndürülemeyen fibrozis ile sonuçlanan heterojen bir hastalık grubunu tanımlar<sup>(1)</sup>. Alt grupları birbirinden ayıran; inflamasyon, granülom oluşumu ve fibroproliferasyon gibi değişiklikler bulunmaktadır<sup>(2)</sup>. İnterstisyel akciğer hastalığına ikincil pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimi ise çok iyi bilinen bir özellik olmasına karşın ancak son yıllarda üzerinde çalışılmaya başlanmıştır<sup>(3)</sup>. Pulmoner hipertansiyon sınıflamasında; 3. grupta “akciğer hastalıkları ve/veya hipoksemi ile ilişkili pulmoner hipertansiyon” alt grubunda yer alır (Tablo 1)<sup>(4)</sup>.

Pulmoner fibrozisin patolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar PH gelişimine yol açan endothelin (ET-1), büyüme faktörleri (TGF- $\beta$ 1 ve bağ dokusu büyüme faktörleri) ve oksidatif stres gibi pek çok özelliği de tanımlamaktadır<sup>(5)</sup>. Pulmoner hipertansiyon eklenen İAH olgularında dispne, çabuk yorulma ve egzersiz kapasitesinde sınırlanma gibi semptomlar görülür. Bu semptomlar temel olarak İAH’da görülen semptomların aynısıdır, ayırt ettirici bir özelliği yoktur. Ancak sağ kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkınca geriye dönük PH tanısı akla gelir. Pulmoner hipertansiyon tedavisindeki gelişmeler sonrasında İAH olgularında PH varlığının tanımlanması ve tedavisi ise giderek önem kazanan bir durumdur<sup>(1-4)</sup>. Bu yazıda bu güne kadar ki veriler ışığında İAH sık görülen alt gruplarında PH sıklığı, prognozu ve tedavi konuları özetlenmeye çalışılacaktır.

## İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA PH TANISI

Pulmoner hipertansiyon tanısı İAH ve tüm gruplarda sağ kalp kateterizasyonu yapılarak elde edilen; ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) >25mmHg ve eş zamanlı pulmoner kapiller kama basıncının (PCWP) <15mmHg olması ile koyulabilir. Tarama yöntemi olarak ise Doppler ekokardiyografi en yaygın yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. 2008 yılında Dana Point 4. Dünya PAH zirvesi sonrasında sınırdaki pulmoner hipertansiyon terimi kullanılırken artık bu kavram terk edilmiştir. Ağır pulmoner hipertansiyon kavramı ise ortalama basıncın >35mmHg olması veya >25mmHg eşlik eden düşük kardiyak atım hacmi (CO) (2L/dakika/m<sup>2</sup>) olarak tanımlanmaktadır<sup>(6)</sup>.

## İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA PH SIKLIĞI VE PROGNOZ

## İdiyopatik pulmoner fibrozis

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularında (IPF) beklenen ortalama sağ kalım süresi 2,5-3,5 yıla karşılık gelmektedir. Bu süre içerisinde PH prevalans değerlendirmesi için ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda IPF olgularının %84’ünde PH olduğu raporlanmaktadır<sup>(7)</sup>. Sağ kalp kateteri yapılan ve ortalama pulmoner arter basıncı >25mmHg olan erken evredeki hasta oranı %8,1-14,9 arasında değişmektedir<sup>(6)</sup>. Hastalığın ilerlemesine paralel olarak PH görülme oranları %50’ye kadar çıkar. Son dönem hastalarda ise prevalansın >%60’ın üzerine çıktığı görülür<sup>(4, 6, 8)</sup>. Bu hastaların yaklaşık olarak %9’unda ise ağır pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanan ortalama PAB >40mmHg değeri görülmektedir<sup>(8)</sup>. Pulmoner arter basıncı değerinin solunum fonksiyonları ve radyolojik olarak fibrozis yaygınlığı ile ilişkisi bulunmamaktadır. Artmış dispne hissi, ani olarak egzersiz kapasitesinin azalması, oksijen ihtiyacının artması, akciğer grafisinde sağ kalp büyüme bulguları, bozulmuş diffüzyon kapasitesi ve artmış beyin natriüretik peptid düzeyi (BNP) ise IPF hasalarında PH gelişimiyle ilişkili bulunmuştur<sup>(8-9)</sup>. Doppler ekokardiyografi ile sistolik PAB değeri >50mmHg ve sağ kalp kateteri ile ortalama PAB >17mmHg olan ve zorlu vital kapasitesi azalan olgularda ise sağ kalım süresinin kısa olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda ise PH gelişiminden sorumlu olan ve sağ kalım süresini kısaltan temel sorunun pulmoner vasküler direnç (PVR) artışına bağlı olduğu gösterilmiştir<sup>(6, 8-9)</sup>.

## Sarkoidoz ve sistemik skleroz

Sarkoidoz olgularının hiçbir özelliğine bakılmaksızın Doppler ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmelerde sistolik PAB değeri >40mmHg olan hasta oranı %5,7 bulunmuştur<sup>(10)</sup>. Diğer taraftan solunum fonksiyon testleri ile orantılı olmayan egzersiz dispnesi tanımlayan hastalarda, düşük oksijen ve diffüzyon kapasitesi görülen sarkoidoz olgularında PH sıklığı %47 bulunmuştur<sup>(11)</sup>. Transplantasyon listesindeki sarkoidoz olgularında bu oran %74’e kadar artmaktadır<sup>(12)</sup>. Pulmoner hipertansiyon sarkoidoz olgularında sağ kalımı belirleyen bağımsız risk faktörü olup 5 yıllık sağ kalım oranı %60 oranındadır<sup>(13-14)</sup>. Sarkoidoz olgularında PH gelişimine hipoksinin yanı sıra; pulmoner arter stenozu, ekstrensik bası, fibrozis, pulmoner veno-oklüzif hastalık, sol ventrikül disfonksiyonu, portopulmoner hipertansiyon ve granülomlar tarafından oluşturulan intrensik vaskülopati yol açmaktadır<sup>(15-16)</sup>.

Sistemik skleroz hastalarında fibrozisle ilişkili (klinik sınıflandırmaya göre grup 3’e bağlı) PH gelişebileceği gibi, parankim patolojisi ile korelasyon göstermeyen vaskülitte ikincil (klinik sınıflandırma-

**Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflaması.**

**1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon**

- İdiyopatik PAH
- Kalıtsal PAH
  - BMPR2
  - ALK1, Endoglin, SMAD9, CAV1, KCNK3
  - Bilinmeyenler
- İlaçlar ve toksinlerle ilişkili
- Aşağıdaki durumlarla ilişkili:
  - Bağ dokusu hastalıkları
  - HIV
  - Portal hipertansiyon
  - Konjenital kalp hastalıkları
  - Şistosomiyazis
- Yeni doğanın persistan PH
- PVOD ve/veya PCH

**2. Sol kalp hastalığına bağlı PH**

- Sol ventrikül sistolik disfonksiyon
- Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon
- Kapak hastalıkları
- Konjenital/edinilmiş sol kalp içe/dışa akım kısıtlanması ve konjenital kardiyomiyopati

**3. Akciğer hastalığı ve/veya hipoksemiyle ilişkili PH**

- KOAH
- İnterstiyel akciğer hastalıkları
- Miksed akciğer hastalıkları
- Uyku bozukluğu ile giden hastalıklar
- Alveolar hipoventilasyon
- Yüksek irtifada uzun süreli yaşam
- Gelişimsel anormallikler

**4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon**

**5. Etiyolojisi bilinmeyen veya birden fazla mekanizmaya bağlı pulmoner hipertansiyon nedenleri**

- Hematolojik hastalıklar: Kronik Hemolitik Anemi myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi
- Sistemik hastalıklar: Sarkoidoz, langerhans hücreli histiyositozis, LAM, nörofibromatozis, vaskülitler
- Metabolik hastalıklar: Glikojen depo hastalıkları, tiroid bozuklukları, Gaucher hastalığı
- Diğer: Tümör, mediastinal fibrozis, diyaliz gerektiren KBY, segmental PH

ya göre grup 1'de yer alan) PH da ortaya çıkabilir<sup>(6, 17-18)</sup>. Skleroderma hastalarında yapılan bir çalışmada izole fibrozis görülme oranı %22,5, izole PH görülme oranı %19,2 ve her ikisinin birlikte görülme

oranı ise %18,2 bulunmuştur<sup>(17)</sup>. Trad ve arkadaşlarının<sup>(18)</sup> çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla fibrozis için %60, PH için %21 ve birliktelik için %22 olarak tanımlanmıştır. Pulmoner hipertansiyon sağ kalım

üzerine tek başına olumsuz etkisi bulunan risk faktörü olarak tanımlanmıştır<sup>(17-18)</sup>.

## İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA PH TEDAVİSİ

Altta yatan hastalığın tedavisi, temel tedavi şekli olup güncel kılavuzlara göre yapılmalıdır<sup>(4)</sup>. Ancak bu kılavuzların hiçbirinde uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) dışında vasküler patolojilere yönelik tedavi önerileri yer almamaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında bu konuda randomize kontrollü çalışma olmasa da PH gelişmiş ise, arter kan gazında %SaO2 değerini >90 tutacak şekilde USOT tedavisi önerilir. Pulmoner hipertansiyona özgün tedavi ise aşağıdaki metinde özetlenmeye çalışılacaktır.

Hipoksemi ile seyreden herhangi bir akciğer hastalığında uygulanacak pulmoner vazodilatör tedavi kan akımını ileri derecede etkilenen parankim alanından daha az etkilenen parankim alanına yönlendirir ve gaz değişiminin daha da bozulmasına neden olur.

İnhaler iloprost, treprostinil ve nikrik oksit gibi pulmoner vazodilatörler pulmoner fibrozis olan akciğerlerde tercihen daha iyi ventile olan alanlara ulaşır<sup>(19-21)</sup>. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ise normooksijenik vazodilatasyonu daha iyi sağlar. Bu nedenle hipoksemik hastalıklarda daha iyi bir avantaj sağlar<sup>(22-23)</sup>. Prostanoidlerin İAH'na ikincil PH olgularında uzun süreli kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Diğer taraftan İAH grubunda yapılan çalışmalar selektif olmayan endotelin reseptör antagonistlerinden (ERA) bosentan ile yapılan çalışmalarda hastaların ilacı çok iyi tolere ettiği gösterilmiştir. Ancak öncelikli sonlanım noktası olan tedavi hedeflerinden fibrozisin engellenmesi bu ilaç grubu tarafından sağlanamamıştır<sup>(24-25)</sup>. Selektif ERA inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda ambrisentan (ARTEMIS-IPF çalışması) ve macitentan (MUSIC çalışması) ise olumsuz etkileri ile bu grupta kullanılmaması gereken ilaç olarak tanımlanmışlardır<sup>(26)</sup>. İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında ARTEMIS-IPF çalışması sırasında; hastaların hastalık hızının ve hastaneye yatma sıklığının artması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır<sup>(26)</sup>. Bosentan ile ilgili veriler ise henüz yayınlanmamıştır.

İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarının küçük bir grubunda yapılan açık uçlu çalışmada sildenafil (fosfodiesteraz 5 inhibitörü) ile 6 dakika yürüme testinde düzelme kaydedilmiştir<sup>(23)</sup>. Kontrol grubuyla da yapılan başka bir çalışmada ise sildenafil kullanan hastalarda 6 dakika yürüme mesafesi arterken, dispne, arter kan gazında, diffüzyon kapasitesinde ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde hedef değerlere ulaşamamıştır (STEP-IPF çalışması)<sup>(27)</sup>. Sildenafil bu hasta grubunda kullanımı ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Preklinik çalışmalar fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin ve ERA grubunun İAH grubunda pulmoner vazodilatör etkisinin yanı sıra antiproliferatif etkiye de sahip olduğunu göstermektedir. Spesifik PAH tedavisine yeni eklenen guanilat siklaz aktivatörleriyle bu grupta henüz çalışma yapılmamış olup hazırlık aşamasındadır.

Sarkoidoz olgularında PH geliştiğinde temelde sarkoidoz tedavisinin yanı sıra oksijen destek tedavisi verilmelidir. İnhale nitrik oksit, inhale iloprost, intravenöz epoprostenol, bosentan ve sildenafil ile ilgili akut ve kronik dönem yüz güldüren veriler bulunmaktadır<sup>(28-29)</sup>. Ancak büyük serilerde randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için henüz kılavuzlarda yerini alamamaktadır. Olguların referans merkezlerde bireysel koşullarına göre değerlendirilmesi en uygun yöntemdir.

## KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. General principles and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
2. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. American Thoracic Society (ATS), and European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
3. Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5-12.
4. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *JACC* 2013; 62: D109-116.
5. Hopkins N, McLoughlin P. The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: remodelling, rarefaction or angiogenesis? *J Anat* 2002; 201: 335-348.
6. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357-67.
7. Nadrous H, Pellikka P, Krowka M, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-9.
8. Shorr Af, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. *Eur Respir J* 2007; 30: 715-21.
9. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360-65.
10. Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246-52.

11. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783-8.
12. Shorr AF, Davies D, Nathan S. Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2002; 122: 233-8.
13. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003; 124: 922-8.
14. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68-74.
15. Damuth T, Bower J, Cho K, Dantzker D. Major pulmonary artery stenosis causing pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Chest* 1980; 78: 888-91.
16. Hennebicque A, Nunes H, Brillet P, et al. CT findings in severe thoracic sarcoidosis. *Eur Radiol* 2005; 15: 23-30.
17. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 2398-405.
18. Trad S, Amoura Z, Beiglmann C, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 184-91.
19. Olschewski H, Ghofrani R, Walmrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600-7.
20. Strange C, Bolster M, Mazur J, et al. Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118: 1077-82.
21. Yung G, Kriett J, Jamieson S, et al. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis: a bridge to lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1224-7.
22. Ghofrani H, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
23. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 897-9.
24. Günther A, Enke B, Markart P, et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 2007; 29: 713-9.
25. Dimadi M, Kokkinis F, Trigidou R, et al. Long term treatment with endothelin receptor blockade in pulmonary arterial hypertension associated with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A497.
26. Raghu B, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambisentan: a paralel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641-9.
27. Network TIPFCR. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med* 2010; 363: 620-8.
28. Baughman RP. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 2-8.
29. Foley RJ, Metersky ML. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with bosentan. *Respiration* 2008; 75: 211-4.