

# İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve Pulmoner Hipertansiyon

## Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension

Dr. Müge ERBAY, Dr. Savaş Sedat ÖZSU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

### ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler direnç artışına yol açan herhangi bir hastalık tarafından tetiklenebilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) PH sınıflaması, varsayılan etiolojiye dayalı farklı kategorilerin kavramsallaştırılmasına yardımcı olur. DSÖ grup 3 akciğer hastalığı ile ilişkili PH'dir. PH varlığı, her zaman altta yatan parankimal akciğer hastalığının ciddiyeti ile ilişkili değildir, patogeneizde rol oynayan başka faktörler de etkili olabilir. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları ile PH'nin açık ilişkileri olmasına rağmen, patofizyolojik mekanizmalar ve klinik önemi tam olarak net değildir. Bu derleme, diffüz parankimal akciğer hastalıklarından idiyopatik pulmoner fibroziste PH üzerine odaklanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı, idiyopatik pulmoner fibrozis.

### SUMMARY

Pulmonary hypertension (PH) can be triggered by any disease that result in increased pulmonary vascular resistance. The World Health Organization (WHO) classification of PH helps conceptualize the different categories based on presumed etiology. WHO group 3 is PH associated with lung disease. The presence of pulmonary hypertension does not always correlate with the severity of the underlying parenchymal lung disease, attesting to other factors likely playing a role in the pathogenesis. Although there are clear associations of PH with diffuse parenchymal lung diseases (DPLD), the exact pathophysiologic mechanisms and full clinical significance remain uncertain. This review focuses on PH in idiopathic pulmonary fibrosis that is one of the DPLD.

**Keywords:** Pulmonary hypertension, interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Savaş Sedat ÖZSU  
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon  
e-posta: drsedatozs@gmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2017.0018

## GİRİŞ

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları ya da interstisyel akciğer hastalıkları (İAH); etiolojisi bilinen ya da bilinmeyen, diffüz parankimal infiltrasyon, mediastinal/hiler lenfadenopati gibi radyolojik bulguları olan, 300'den fazla hastalığı içeren heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır.

İdiyopatik interstisyel pnömoniler içinde en sık idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) görülmektedir. Bu hastalarda temel problem fibrozis olmasına rağmen pulmoner hipertansiyon (PH) da gelişebilir. Akciğer hastalıklarına bağlı PH, PH sınıflandırılmasında grup-III'te yer almaktadır. PH tanımı için sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının (mPAB) 25 mmHg veya üzerinde olması ve pulmoner kapiller uç basıncının 15 mmHg'nin altında olması gerekir. KOAH/İPF/Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu (KPFA)'unda PH üç şekilde sınıflandırılmıştır (Tablo 1)<sup>(1)</sup>.

2015 yılında yayınlanan PH kılavuzunda akciğer hastalıklarına bağlı PH düşünülen hastalarda şu durumlarda sağ kalp kateterizasyonu yapılabileceğinden söz edilmektedir<sup>(2)</sup>:

- Transplantasyon öncesi veya volüm küçültücü cerrahi,
- PAH veya KTEPH şüphesi,
- Sağ kalp yetmezliği atakları,
- Ventilasyon bozukluğu ile uyumsuzluk,
- Prognoz tayini,
- Spesifik tedavi,
- Sol kalp hastalığı ekartasyonu.

Genel olarak parankimal fibrozis ve vasküler ablasyonun İAH'de PH gelişimine neden olduğuna inanılır. Ancak restriksiyon ve fibrozis ile hemodinamik parametreler arasında mutlak bir korelasyon olma-

ması olası başka nedenleri akla getirmektedir. İPF'li hastaların %9-28'inde ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinin olduğu görülmüştür<sup>(3,4)</sup>. Yine pulmoner venooklüzif hastalık İPF'li hastalarda saptanmıştır. Birçok İAH'li hastada tromboembolik olay riskinin artması ve pulmoner emboliye (PE) bağlı PH gelişmesi söz konusu olabilir. Ölen İPF'li hastaların %3.4'ünde nedenin PE olduğu görülmüştür<sup>(5)</sup>. Üstelik İPF nedeniyle akciğer transplantasyonu geçiren hastalarda PE sıklığı diğer transplant alıcılarından daha fazla bulunmuştur<sup>(6)</sup>. Fibrotik süreçte prokoagulan ve antifibrinolitik yolak önemli rol oynar ve bu durum mikroskobik insitu trombozis gelişmesine katkıda bulunabilir<sup>(7-9)</sup>. İPF'li hastaların 1/3'ünde eş zamanlı amfizem saptanmıştır<sup>(10,11)</sup>. Uyku bozuklukları aşırı kilolu İPF'li hastalarda noktürnal hipoksi ile birlikte uyku kalitesinde bozulma, uykuda bölünme ortaya çıkmaktadır<sup>(12)</sup>. Sonuç olarak, İPF'li hastalarda PH gelişiminin kompleks ve multifaktöriyel olduğu anlaşılmaktadır<sup>(13)</sup>.

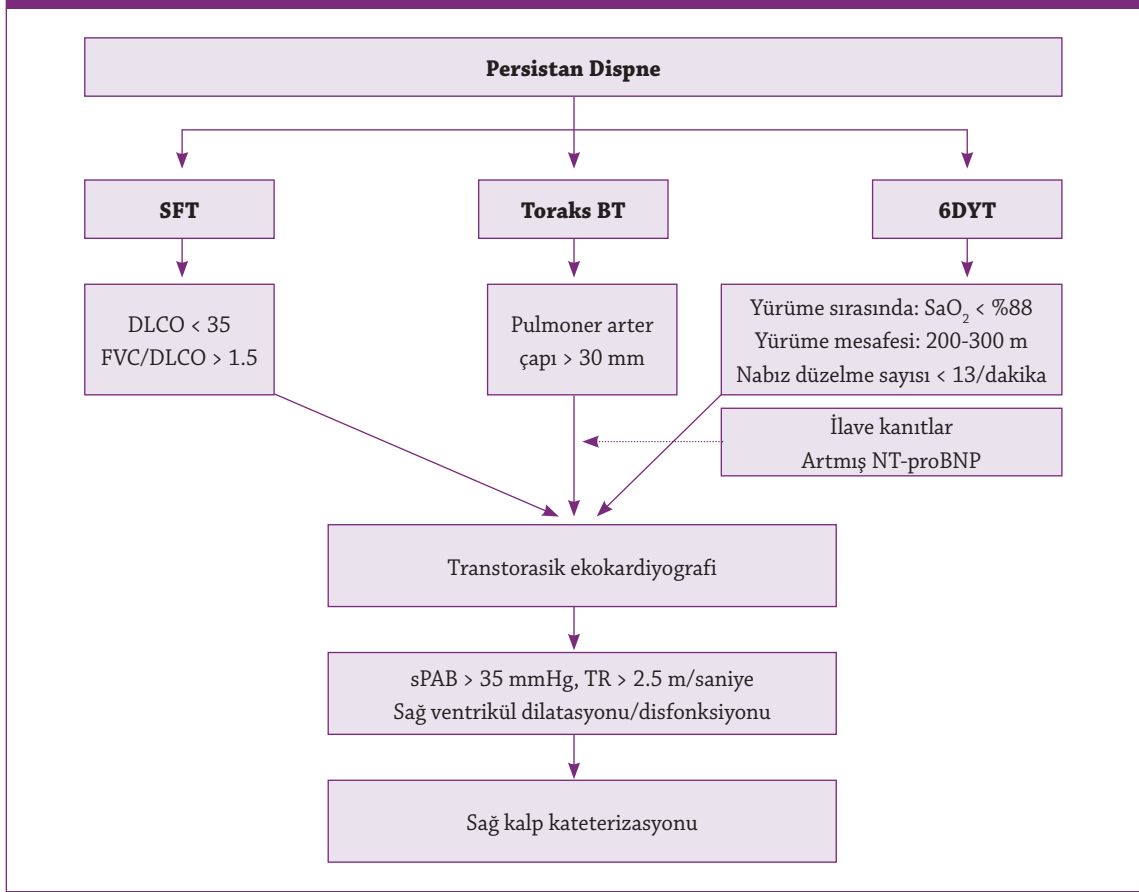
İPF'li hastalarda semptomlar solunum fonksiyon testine göre daha ciddi ise, klinik bozulma fonksiyonel bozulma ile orantısız ise, sağ kalp yetmezliği belirtileri varsa PH'den şüphelenilmelidir (Şekil 1)<sup>(14)</sup>.

Teramachi ve ark.'nın çalışmasında İPF'li hastalarda yıllık mPAB değişikliğinin 1.8 mmHg olduğu görülmüş ve mPAB'ın mortalitenin bağımsız değişkeni olduğu tanımlanmıştır<sup>(15)</sup>. Raghu ve ark. 48 haftalık takipte, hafif ve orta düzeyde restriksiyonu olan İPF'li hastalarda mPAB artışını sadece 0.4 mmHg olarak bulmuşlardır<sup>(3)</sup>. Yapılan iki farklı çalışmada, İPF'li hastalarda ekokardiyografi taraması ile PH sıklığı %28-46 olarak bulunmuştur<sup>(16,17)</sup>. Akciğer transplantasyon listesinde olan İPF hastalarında PH sıklığı %31-45 şeklinde raporlanmış olup, bir seride hastaların %9'unda mPAB 40 mmHg'nin üzerinde bulunmuştur<sup>(16,17)</sup>. İPF tanılı 79 hastaya sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısı konulmuş ve PH olan hastalarda mortalite %28.8 iken PH olmayanlarda mortalite %5.5 olarak saptanmıştır<sup>(16)</sup>. Yüzotuzaltı hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise, ekokardiyografide sistolik PAB > 50 mmHg olan hastalarda üç yıl sonunda mortalite %68, PH olmayanlarda ise %39 bulunmuştur<sup>(18)</sup>.

İPF'li hastalarda tahmini FVC > %70 ise PAH olasılığından dolayı hastanın araştırılması önerilmektedir. Korunmuş solunum rezervi, azalmış SpO<sub>2</sub>, düşük Co/Vo<sub>2</sub> eğrisi, egzersiz sırasında PaCO<sub>2</sub>'nin normal veya azalmış olması ve akciğer parankimindeki fibrozis bulgularının minimal olması PAH açısından bu hastalarda uyarıcı olmalıdır. DLCO < %30 ve oksijen te-

**Tablo 1. KOAH/İPF/KPFA hastalarında PH sınıflaması<sup>(1)</sup>.**

<b>PH olmadan KOAH/İPF/KPFA</b>
mPAP < 25 mmHg
<b>PH ve KOAH/İPF/KPFA</b>
mPAP ≥ 25 mmHg
<b>Şiddetli PH ve KOAH/İPF/KPFA</b>
mPAP ≥ 35 mmHg ya da düşük kardiyak indeks (CI < 2.0 L/dakika/m <sup>2</sup> ) ile birlikte mPAP ≥ 25 mmHg

Şekil 1. PH için önerilen algoritma<sup>(14)</sup>.

davisi kullanımının İPF'de PH gelişimi için bağımsız prediktif faktörler olduğu saptanmıştır<sup>(4,16)</sup>.

Jacob ve ark. multidisipliner İPF tanısı alan ardışık 283 hastada mortalite tahmini için CALIPER adlı bir bilgisayar algoritması ile konvansiyonel BT ve pulmoner fonksiyon ölçümlerini karşılaştırmıştır. Görsel ve CALIPER BT özellikleri; bal peteği, retiküler patern, buzlu cam opasite ve amfizem iken, CALIPER ile pulmoner damar hacmi (PVV) skorlanmıştır. Mortalitenin bağımsız prediktörleri, kompozit fizyolojik indeks (CPI) (hazard ratio (95% CI) 1.05 (1.02-1.07),  $p < 0.001$ ) ve CALIPER parametrelerinden PVV (1.23 (1.08-1.40),  $p = 0.001$ ) ve balpeteği [1.18 (1.06-1.32),  $p = 0.002$ ] olarak bildirilmiştir<sup>(19)</sup>. Bir çalışmada, Toraks BT'de pulmoner arter çapı/inen aort çapı oranı 1'den büyük olanlarda ölüm ya da akciğer transplantasyonu gereksiniminin üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>(20)</sup>.

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu (KPFA)'nda PH gelişimi yaklaşık %30-50 oranındadır ve bir yıllık sağkalım %60 bulunmuştur<sup>(21)</sup>. Pulmoner hipertansiyon geliştiğinde prognozu İPF'den daha

kötüdür<sup>(22,23)</sup>. Beşinci Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyum Bildirilerinde yayınlanan verilere göre PH açıkça KPFA'nın fonksiyonel profiline katkıda bulunur ve kötü prognozla ilişkilidir<sup>(24)</sup>. Cottin ve ark.nın yaptığı bir çalışmada sağ kalp kateterizasyonunda, hastaların yarısında hemodinamik olarak şiddetli PH bulunduğu (%68'inde  $m\text{ PAP} > 35\text{ mmHg}$ , %48'inde  $> 40\text{ mmHg}$ ) ve kardiyak indeksin (CI) en doğru prognostik belirleyici olduğu saptanmıştır<sup>(21,24)</sup>.

### Tedavi

Günümüzde İAH ilişkili PH için spesifik bir tedavi söz konusu değildir. Uzun süreli  $O_2$  tedavisinin İAH'li hastalarda PH progresyonu üzerine etkisi açık değildir. Kalsiyum kanal blokleri gibi konvansiyonel vazodilatatörler hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon inhibisyonu nedeniyle gaz değişimini bozabileceğinden kullanımı önerilmemektedir<sup>(2)</sup>. Bu hastalarda PAH spesifik tedavilerin kullanılması önerilmemektedir. Ancak PAH fenotipi (ciddi PH, yüksek PVR ve düşük kardiyak output) saptanan hastalarda PAH spesifik tedaviler düşünülebilir (Tablo 2)<sup>(2)</sup>.

**Tablo 2. Tanı ve tedavi stratejisi için öneriler<sup>(2)</sup>.**

	Öneri Sınıfı	Kanıt Düzeyi
Şüphelenilen hastalardan ekokardiyografi yapılmalıdır.	I	C
Ekokardiyografide PH ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları olan hastalar uzman merkezlere yönlendirilmelidir.	I	C
Kronik hipoksemisi olanlarda USOT önerilir.	I	C
Uzman merkezlerde ciddi PH/sağ ventrikül yetmezliği olan hastalar bireysel bazlı tedavi edilmelidir.	IIa	C
Sağ kalp kateterizasyonu önerilmez (akciğer transplantasyonu, PAH ve KTEPH gibi alternatif tanı şüphesi hariç).	III	C
PAH spesifik tedaviler önerilmez.	III	C

“Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (STEP-IPF)” çalışmasında, sildenafilin etkinliği karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası bazale göre altı dakika yürüme testi (6DYT)’de %20 veya daha fazla düzelme olması kabul edilmiştir. Ancak plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bir etki saptanmamıştır<sup>(25)</sup>. Başka bir çalışmada, ekokardiyografik verilerin önceden belirlenen analizinde (180 hastanın 119’u) sildenafilin, sağ ventrikül sistolik disfonksiyonlu 22 hastadan oluşan alt grupta plasebo ile karşılaştırıldığında altı dakika yürüme mesafesini koruduğu gösterilmiştir<sup>(26)</sup>.

İdiyopatik pulmoner fibrozisli, kateterle doğrulanmış PH olan 60 hastada yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmada, bosentan’ın hemodinamik parametrelerde, fonksiyonel kapasitede ve “Brain-Type Natriuretic Peptide) (BNP)”de düzelme yapmadığı gösterilmiştir<sup>(27)</sup>. Bosentan ile yapılan başka bir çalışmada da, altı dakika yürüme testinde anlamlı iyileşme sağlanmamıştır<sup>(28)</sup>.

İdiyopatik interstisyel pnömonisi ve PH’si olan hastalarda riociguat tedavisi denenmiş, ancak plasebo grubuna göre mortalitede artış endişesi doğması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır<sup>(29)</sup>.

“Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Ambrisentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (ARTEMIS-IPF)” çalışmasında, ambrisentan etkinliği karşılaştırılmıştır. Kırk-seksen yaş arasında olan, minimal fibrozisin olduğu, bal peteğinin olmadığı, solunum fonksiyon testinde FVC > %69 olan hastalarda 10 mg/gün dozda ambrisentan uygulandığında, plaseboya göre hastaneye yatış ve hastalık progresyonun tedavi grubunda daha fazla olduğu görülmüş, mortalitede anlamlı fark saptanmamış ve çalışma erken sonlandırılmıştır<sup>(30)</sup>. Bu sonuçlara dayanarak, ATS 2015 İPF kılavuzunda ister PH olsun ister olmasın ambrisentan kullanımının kontrendike olduğu bildirilmiştir<sup>(31)</sup>.

Raghu ve ark. macitentan (n= 119)’ın kullanıldığı plasebo kontrollü çift-kör çok merkezli randomize çalışmada, primer sonlanım olarak 12. ayda FVC’de düzelmeyi değerlendirmişlerdir. Ancak çalışmada her iki grupta da anlamlı fark saptanmamıştır<sup>(32)</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 109-16.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
3. Raghu G, Nathan SD, Behr J, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J* 2015; 46: 1370-7.
4. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657-63.
5. Panos R. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396-404.
6. Nathan SD, Barnett SD, Urban BA, Nowalk C, Moran BR, Burton N. Pulmonary embolism in idiopathic pulmonary fibrosis transplant recipients. *Chest* 2003; 123: 1758-63.
7. Magro CM, Allen J, Pope-Harmon A, et al. The role of microvascular injury in the evolution of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 556-67.
8. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1257-61.
9. Farkas L, Gaudie J, Voelkel NF, Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: A tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 45: 1-15.
10. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: Decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-5.

11. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: A review. *Chest* 2012; 141: 222-31.
12. Perez-Padilla R, West P, Lertzman M, Kryger MH. Breathing during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 224-29.
13. Shlobin OA, Brown AW, Nathan SD. Pulmonary hypertension in diffuse parenchymal lung diseases. *Chest* 2017; 151: 204-14.
14. Nathan SD, Hassoun PM. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxia. *Clin Chest Med* 2013; 34: 695-705.
15. Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Progression of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Respirology* 2017; Jan 24. doi: 10.1111/resp.12986.
16. Lettieri C, Nathan S, Barnett S, Ahmad S, Shorr A. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-52.
17. Shorr Af, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. *Eur Respir J* 2007; 30: 715-21.
18. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-9.
19. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J* 2017; 25; 49.
20. Shin S, King CS, Puri N, et al. Pulmonary artery size as a predictor of outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016; 47: 1445-51.
21. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105-11.
22. Cottin V. Clinical case: Combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension-clinical management. *BMC Res Notes* 2013; 6: S2.
23. Papiris SA, Triantafyllidou C, Manali ED, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7: 19-31.
24. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: Epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 51-9.
25. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620-8.
26. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699-708.
27. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 208-17.
28. King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75-81.
29. National Institutes of Health Clinical Center. Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Hypertension Associated With Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIP) (RISE-IIP). NCT02138825. [ClinicalTrials.gov.Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2007. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02138825](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02138825). Updated June 13, 2016.
30. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641-9.
31. Raghu G, Rochwert B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 3-19.
32. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J; MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSICtrial. *Eur Respir J* 2013; 42: 1622-32.