

Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN
CİLT: 1 SAYI: 7

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

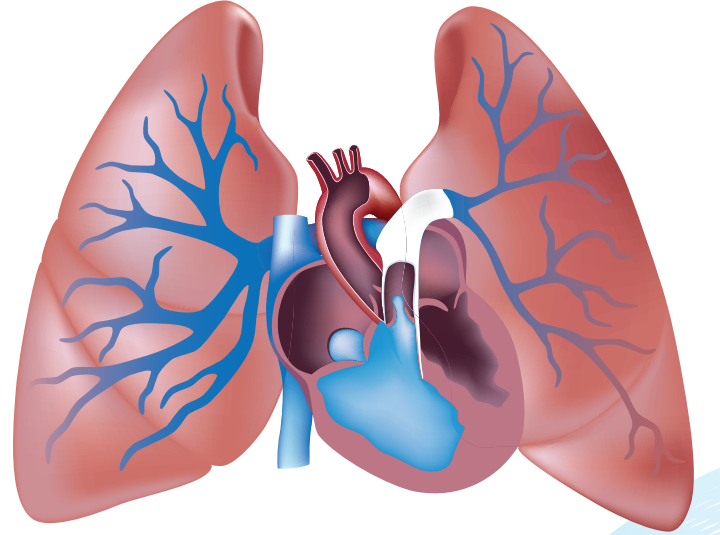
Olgu Sayısı 1

Editörler :

**Dr. Meral Kayıkçıoğlu
Dr. M. Serdar Küçüköglü**

Yazarlar :

**Dr. Ayşe Çolak
Dr. Mustafa Mertkan Bilen
Dr. Songül Akkoyun
Dr. Hakan Gökalp Uzun
Dr. Gökçen Ömeroğlu Şimşek
Dr. Yusuf Ziya Şener
Dr. Derya Kocakaya**





Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN

Cilt: 1 • Sayı: 7

İMTİYAZ SAHİBİ : Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği

Editör : Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu¹, Prof. Dr. M. Serdar Küçüköğlü²
¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD
²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü

Sorumlu Yazarlar : Dr. Ayşe Çolak
Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Mustafa Mertkan Bilen
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Dr. Songül Akkoyun
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Hakan Gökalp Uzun
İzmir Şehir Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Dr. Gökçen Ömeroğlu Şimşek
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İzmir

Dr. Yusuf Ziya Şener
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

Dr. Derya Kocakaya
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve
Yoğun Bakım Anabilim Dalı

Baskı :

Baskı Tarihi : Nisan 2024

Yayın Türü : Süreli Yayın

ISSN : 2792-0100

İletişim Adresi : Teşvikiye Mah. Güzel Bahçe Sok. Gayret Apt. 12/3 Şişli, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	4
JAK2 V617F MUTASYONUNA SAHİP ESANSİYEL TROMBOZA EŞLİK EDEN KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON	5
CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION COMORBID WITH ESSENTIAL THROMBOCYTOSIS WITH JAK2 V617F MUTATION <i>Ayşe Çolak, Zeynep Kumral, Ebru Özpelit, Bahri Akdeniz</i>	
KARTAGENER SENDROMU VE PULMONER HİPERTANSİYON	10
KARTAGENER SYNDROME AND PULMONARY HYPERTENSION <i>Mustafa Mertkan Bilen, Cem Doğan</i>	
HALA SIKLIKLA YALANCI PULMONER HİPERTANSİYON TANISI ALAN BİR KONJENİTAL KALP HASTALIĞI; PULMONER STENOZ	14
PULMONARY STENOSIS: A CONGENITAL HEART DISEASE THAT STILL FREQUENTLY DIAGNOSED AS PSEUDO-PULMONARY HYPERTENSION <i>Songül Akkoyun, Burcu Yağmur, Selen Bayraktaroğlu, Meral Kayıkçıoğlu</i>	
ÇÖZÜLMEMİŞ BİR GİZEM: BU PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON İDİYOPATİK MI YOKSA SİSTEMİK SKLEROZLA MI İLGİLİ?	22
AN UNSOLVED MYSTERY: IS THIS PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IDIOPATHIC OR RELATED TO SYSTEMIC SCLEROSIS? <i>Hakan Gökalp Uzun, Hatice Solmaz</i>	
PULMONER HİPERTANSİYON VE AKCİĞER KANSERİ SAPTANAN KOMBİNE PULMONER FİBROZ VE AMFİZEM (KPFA) OLGUSU	27
A CASE OF COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA (CPFE) WITH PULMONARY HYPERTENSION AND LUNG CANCER <i>Gökçen Ömeroğlu Şimşek, Can Sevinç, Ayşe Çolak, Bahri Akdeniz</i>	
VAZOREAKTİVİTE GERİ DÖNÜŞÜ FENOMENİ: PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE OYUNUN KURALLARINI DEĞİŞTİREN YENİ BİR PARADİGMA	32
VASOREACTIVITY RECALL PHENOMENON: A NEW GAME CHANGER PARADIGM IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION <i>Yusuf Ziya Şener, Ahmet Yetkin, Ergün Barış Kaya, Mehmet Levent Şahiner, Kudret Aytemir</i>	
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'NA EŞLİK EDEN KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON'UN PULMONER ENDARTEREKTOMİ İLE BAŞARILI TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU	36
SUCCESSFUL TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION ACCOMPANYING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH PULMONARY ENDARTERECTOMY: CASE REPORT <i>Derya Kocakaya, Şehnaz Olgun Yıldızeli, Halil Atas, Özlem Demircioğlu, Nezih Onur Ermerak, Nuri Çagatay Çimşit, Bülent Mutlu, Bedrettin Yıldızeli</i>	

Önsöz

Değerli Meslektaşlarım,

ADHAD Bülten'in bu 7. sayısını pulmoner hipertansiyon (PH) olgularına ayırdık. Bu özel olgu sayısında 7 tane orijinal ve eğitici olgu sunumu yer alıyor. Son yıllarda medikal dergiler, sitasyon kaygıları ile olgu sunumlarını basmaktan maalesef ki kaçınabiliyorlar. Yine akademik yükselme vb. kriterlerde olgu sunumlarının değeri yüksek olmadığı için yazarlar da olgularını paylaşmak için istekli olmayabiliyorlar. Halbuki, olgu sunumları özellikle de PH gibi nadir hastalıklarda sadece basit bir deneyim paylaşması değil, hastalığın anlaşılması ve tedavisi için kritik öneme sahiptir. Nadir hastalıklarda olgu sunumları;

1. Benzer vakalarla karşılaşan hekimlere tanı ve tedavi yöntemleri hakkında bilgi vererek, daha etkili bir şekilde hastaları yönetmelerine yardımcı olur.
2. İlgili nadir hastalıkla ilgili bilgi boşluklarını doldurarak literatüre ciddi bir katkıda bulunur.
3. Nadir hastalıkların teşhisi, tedavisi ve izlemi konusunda sağlık profesyonellerine rehberlik eder. Bu, hastaların daha iyi bakım almasını sağlar.
4. Nadir hastalıkların doğası ve seyri hakkında önemli veri sağlar. Bu veriler, yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ve mevcut tedavi protokollerinin iyileştirilmesine katkıda bulunacaktır.
5. Nadir hastalıklar az bilinen durumlar olduğu için, olgu sunumları hekimlerin farkındalığını artıracaktır.

Özetle, PH gibi nadir hastalıklarda bazen bir olgu sunumu, bir hipotezin doğmasına yol açabileceği gibi meta-analizler için de önemli bir veri kaynağı olabilir. Biz de olgu sunumlarına dikkati çekebilmek için bu sayıyı olgu sunumlarına ayırdık.

Bu sayının hayata geçmesinde bizi yüreklendiren ADHAD yönetim kurulu başkanımız Prof. Dr. Serdar Küçüköğlü'na ve birbirinden eğitici PH olgu deneyimlerini kaleme alarak bizlerle paylaşan değerli yazarlara ve özverili ve titiz değerlendirmeleri için değerli hakemlere teşekkürlerimizi sunmak istiyorum.

Yararlı olması dileğiyle,

Sayı Editörü
Prof. Dr. Meral KAYIKÇIOĞLU

JAK2 V617F MUTASYONUNA SAHİP ESANSİYEL TROMBOZA EŞLİK EDEN KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION COMORBID WITH ESSENTIAL THROMBOCYTOSIS WITH JAK2 V617F MUTATION

Ayşe Çolak, Zeynep Kumral, Ebru Özpelit, Bahri Akdeniz

Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Kronik miyeloproliferatif hastalık (KMH) ilişkili pulmoner hipertansiyon (PH) klinik pratikte kronik tromboembolik hipertansiyon (KTEPH), ilaca bağlı PH ve prekapiller PH şeklinde kendini gösterebilmektedir. KMH tanısı alan hastalarda hangi grup PH olduğunun saptanması hastaların yönetiminin farklı olması nedeniyle önem arz etmektedir. KMH alt gruplarından olan esansiyel trombositoz (ET) genellikle arteriyel trombozlarla karakterizedir. Ancak bu hastalarda JAK2 V617F mutasyonu varlığı venöz trombozlara da neden olabilmektedir. Burada JAK2 V617F mutasyonuna sahip ET'a eşlik eden KTEPH tanısı alan nadir bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Miyeloproliferatif Hastalıklar, Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, Esansiyel Trombositoz, Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

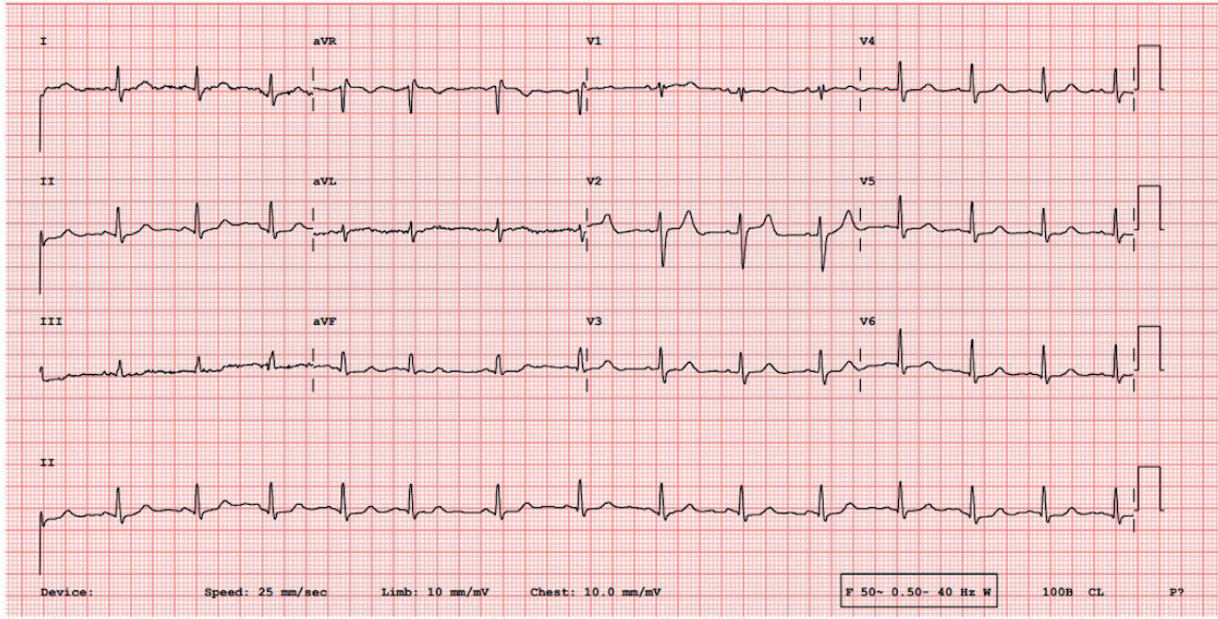
GİRİŞ

Birçok hematolojik hastalığın en önemli komplikasyonlarından biri pulmoner hipertansiyondur (PH) ve kronik miyeloproliferatif hastalık (KMH) ilişkili PH, Grup 5 olarak sınıflandırılmaktadır.¹ KMH ilişkili PH hastalarında kronik tromboembolik PH (KTEPH), prekapiller PH ve ilaca bağlı PH olmak üzere üç farklı klinik form tanımlanmıştır. KMH ilişkili prekapiller PH genellikle hastalığın geç döneminde teşhis edilirken, KMH ilişkili KTEPH olgularında iki hastalık genellikle aynı zamanda tanı almaktadır.² KMH'lardan özellikle polisitemi vera (PV) ve esansiyel trombositoz (ET) trombofilik durumla karakterizedir ve ET hastalarının büyük çoğunluğunda arteriyel trombozlar görülmektedir.³ Literatürde ET ve KTEPH birlikteliği nadirdir. Bu yazıda ET'un eşlik ettiği KTEPH tanısı alan bir olgu deneyimi paylaşılmıştır.

OLGU SUNUMU

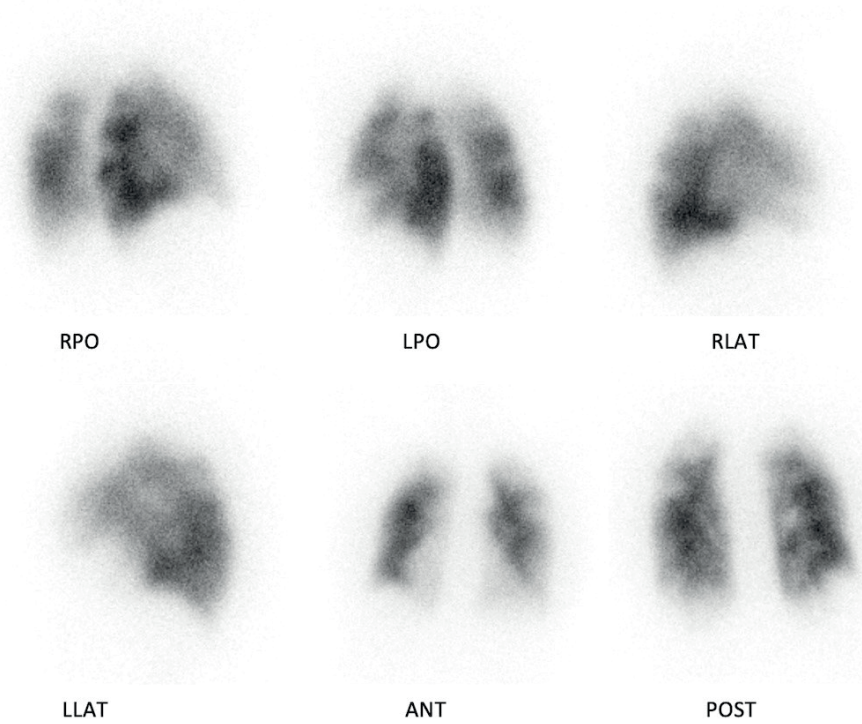
73 yaşında bir kadın hasta, transtorasik ekokardiyografide (TTE) tanımlanan PH değerlendirilmesi için kliniğimize yönlendirildi. Hastanın son 6 aydır olan efor ile artan nefes darlığı ve çarpıntı şikayetleri mevcuttu. Hastanın öyküsünde altı ay önce 14 saat süren bir yolculuk sonrası ani başlayan nefes darlığı, çarpıntı ve baş dönmesi yakınmaları ile dış merkeze başvurduğu ve hastada derin ven trombozu saptanarak akut pulmoner emboli ön tanısı ile yoğun bakımda izlendiği öğrenildi. O dönemde çekilen pulmoner bilgisayarlı tomografik (BT) anjiyografide pulmoner emboli saptanmamış ve derin ven trombozu için rivaroksaban tedavisi verilmişti. Taburculuk sonrası efor dispnesi yakınması geçmeyen hastanın üç ay sonra Göğüs hastalıkları bölümüne başvurduğu ve KTEPH ön tanısı ile PH polikliniğine yönlendirildiği öğrenildi. Aynı dönem yapılan hemogram analizinde trombosit sayısının $915 \times 10^3/uL$ saptanması üzerine Hematoloji bölümünde, yapılan tetkikler ve kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonucunda periferik kanda JAK 2 V617F mutasyonu pozitif ET ve prefibrotik faz miyelofibrosis tanısı konularak hidroksiüre tedavisi başlandığı öğrenildi. Hasta PH etyolojisinin araştırılması amaçlı kliniğimiz PH polikliniğinde değerlendirildi. Başvuruda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) fonksiyonel sınıfı 2-3 olan hastanın kan basıncı 135/85 mmHg ve kalp hızı 70 atım/dk olarak düzenliydi. Oksijen saturasyonu oda havasında %98 idi. Fizik bakıda akciğer sesleri olağandı ve

S2'de çiftleşme mevcuttu. Hipervolemi bulgusu saptanmadı. Kan testleri yüksek trombosit ($690 \times 10^3/uL$) ve B-tipi natriüretik (BNP) değeri (105 pg/mL) dışında normaldi. Diğer koagülopati testleri ve bağ dokusu hastalığı belirteçleri de normal saptandı. Elektrokardiyografide normal sinüs ritmi mevcuttu (Şekil 1).

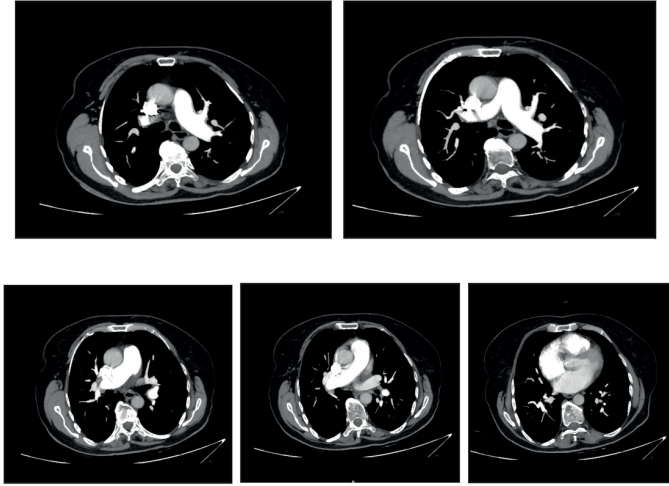


Şekil 1. 12 derivasyonlu elektrokardiyografi bulguları (Normal sinüs ritmi)

TTE'de sağ atriyum ve ventrikülde dilatasyon, ciddi triküspid yetersizliği ve triküspid yetmezliği jet hızı üzerinden hesaplanan sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) 65 mmHg saptandı. Akciğer ventilasyon perfüzyon (V/P) sintigrafisinde her iki akciğerde yaygın segmenter ve subsegmenter perfüzyon defektleri izlendi ancak kontrastlı pulmoner BT anjiyografide pulmoner emboli ile uyumlu görünüm izlenmedi (Şekil 2,3).



Şekil 2. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (her iki akciğerde yaygın segmenter ve subsegmenter perfüzyon defektleri)



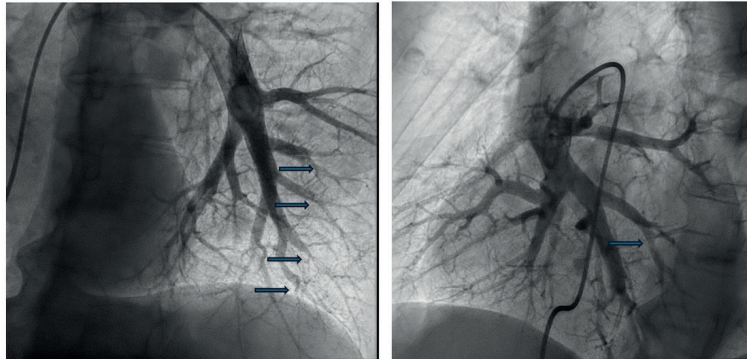
Şekil 3. Pulmoner bilgisayarlı tomografik anjiyografi (Pulmoner emboli görülmemektedir)

Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB 32 mmHg ve pulmoner vasküler direnç 3,9 Wood/ünite saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Sağ kalp kateterizasyon bulguları

Sistolik pulmoner arter basıncı	52 mmHg
Ortalama pulmoner arter basıncı	32 mmHg
Diastolik pulmoner arter basıncı	16 mmHg
Pulmoner kapiller uç basıncı	10 mmHg
Sağ ventrikülün basıncı	55/0/10 mmHg
Sol ventrikülün basıncı	130/2/10 mmHg
Sağ atriyumun basıncı	13 mmHg
Pulmoner vasküler direnç	3.9 Wood/Ünite
Kardiyak debi	5.63 L/dk
Kardiyak indeks	1.8 L/dk/m ²
Miks venöz oksijen saturasyonu	%76

Yapılan konvansiyonel pulmoner anjiyografide KTEPH ile uyumlu bulgular izlendi (Şekil 4).



Şekil 4. Konvansiyonel pulmoner anjiyografi (Trombüs varlığı oklar ile gösterilmiştir)

Sonuçta hastaya ET'un eşlik ettiği KTEPH tanısı konuldu ve oral antikoagülan (warfarin) ve riosiguat (7,5 mg/gün) tedavisi başlandı. Cerrahi olarak erişilebilmesi zor olabilecek distal lezyonları olan hastaya balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) yapılması planlandı. Hastadan verilerinin bilimsel bir yazıda paylaşılacağına dair onam alınmıştır.

TARTIŞMA

KMH olan hastalarda saptanan PH'nun etiolojisinin belirlenmesi uygulanacak tedavinin seçilebilmesi için oldukça önemlidir. Eğer hastada KTEPH saptanırsa emboli lokalizasyonuna göre pulmoner endarterektomi (PEA) ve pulmoner BPA gibi girişimsel tedaviler gündeme gelirken, prekapiller PH saptanırsa sitoredükif tedaviler ve JAK inhibitörleri ve ilaç ilişkili PH saptanırsa da ilacın kesilmesi ve muhtemel pulmoner arteriyel hipertansiyona spesifik tedaviler gündeme gelmektedir.⁴

KTEPH tanısında akciğer V/P sintigrafisi %96-97,4 duyarlılığa ve %90-95 özgüllüğe sahiptir⁵ ancak PH hastalarında KTEPH olmadan da V/P sintigrafisinde perfüzyon anormalliklerinin olabileceği gösterilmiştir ve bu durum bu hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.⁶ KTEPH olmayan hastalarda saptanan bu tür global perfüzyon defektleri, sağ ventrikül yetersizliğine ilerlemeyi öngören patolojik bir özellik olan distal pulmoner damarların obliterasyonunu yansıtabilir.⁶ Bizim hastamızda V/P sintigrafisinde perfüzyon defektlerinin saptanıp pulmoner BT anjiyografide pulmoner tromboemboli saptanmaması, bu perfüzyon defektlerinin saptanan PH'a sekonder olabileceğini düşündürerek ilk aşamada KTEPH tanısından uzaklaşılmasına neden olabilirdi. Bu durum hali hazırda KMH tanısı da alan hastanın Grup 5 PH olarak yanlış sınıflandırılmasına yol açabilirdi. Bu hastada asıl tanı konvansiyonel pulmoner anjiyografi ile kondu. Özellikle distal arterlerde damar kontrastını iyileştirmek için dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ile kateter tabanlı selektif pulmoner anjiyografi, KTEPH'nin doğrulanması için altın standart tanı aracı olarak kabul edilmektedir.⁷ Bu yöntem ayrıca hastalığın kapsamını ve dağılımını belirlemek için kullanılır ve böylece hastanın PEA veya BPA gibi tedaviler için uygunluğu hakkında bilgi sağlar. KTEPH tanısında pulmoner BT anjiyografinin duyarlılığı lobar dallar için %89 ila %100, segmenter dallar için ise %84 ila %91 arasındadır.⁸ Özgüllüğü ise lobar dallar için %96 ila %100 arası; segmenter dallar için ise %92 ile %99 arasındadır ve bu yöntem tek başına KTEPH tanısını dışlamada yetersiz kalmaktadır.⁸ KTEPH tanısında DSA'nın duyarlılığı ana/lobar seviyede %66 ila %76 arasında değişirken, DSA subsegmenter dalları göstermede pulmoner BT anjiyografije göre daha avantajlıdır. Subsegmenter dalları göstermede DSA'nın duyarlılığı %97 iken, pulmoner BT anjiyografinin duyarlılığı ise %80 olarak bulunmuştur⁹ (**Tablo 2**).

Tablo 2. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tanısında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri

	Duyarlılık (%)		Özgüllük (%)	
	Proksimal	Distal	Proksimal	Distal
Bilgisayarlı tomografik anjiyografi	89 - 100	84 - 91	96 - 100	92 - 99
Dijital subtraksiyon anjiyografi	66 - 76	97	100	100
Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi	96 - 97,4		90 - 95	

Bu olgu, KTEPH tanısında pulmoner BT anjiyografinin duyarlılığının düşük olduğunu göstermesi ve tanıda konvansiyonel pulmoner anjiyografinin önemini de vurgulaması açısından önemlidir.

Literatürde ET'a eşlik eden KTEPH vakaları nadirdir çünkü ET hastalarında baskın olarak arteriyel trombozlar görülmektedir. Tirozin kinaz *JAK2* geninde edinilmiş *V617F* mutasyonunun varlığı, KMH olan hastaların polimormonükleer lökositlerinde ve trombositlerinde gösterilmiştir.¹⁰ Ayrıca, *JAK2* mutasyonu barındıran ET hastaları, artmış venöz tromboz oranıyla birlikte "PH benzeri" bir fenotip göstermektedir.¹¹ *JAK2* mutasyonu olan hastalarda trombosit agregasyonu ve aktivasyonu ile birlikte polimorfonükleer lökosit aktivasyonu artmıştır ve bu durum KMH olan hastalarda trombotik olaylara yatkınlığın artmasına katkıda bulunmaktadır.⁴ Bu hasta örneği, *JAK 2 V617F* mutasyonu pozitif olan ET hastalarında PH saptanırsa özellikle KTEPH tanısından şüphe edilmesi gerektiğini vurgulayan önemli bir vakadır.

SONUÇ

KMH tanısı alan hastalarda saptanan PAH; ilaç ilişkili (Grup 1), belirsiz ve/veya multifaktöriyel mekanizmalı (Grup 5) ve KTEPH (Grup 4) olabilir. Bu hastalarda tedavi stratejisi farklı olduğu için KTEPH tanısının konulması oldukça önemlidir. Tanı için V/P sintigrafisinde KTEPH hastaları dışındaki hastalarda da perfüzyon defektleri olabileceği, pulmoner BT anjiyografinin tanıdaki duyarlılığının düşük olduğu akılda tutulmalı ve hem tanıyı kesinleştirmek hem de tedavi yöntemini belirlemek için konvansiyonel pulmoner anjiyografi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
2. Guilpain P, Montani D, Damaj G, et al. Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. *Respiration*. 2008;76(3):295-302. doi:10.1159/000112822
3. Jensen MK, de Nully Brown P, Nielsen OJ, et al. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area. *Eur J Haematol*. 2000;65(2):132-139. doi:10.1034/j.1600-0609.2000.90236.x
4. Adir Y, Elia D, Harari S. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):400-410. doi:10.1183/16000617.0041-2015
5. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680-684. doi:10.2967/jnumed.106.039438
6. Chan K, Ioannidis S, Coghlan JG, et al. Pulmonary Arterial Hypertension With Abnormal V/Q Single-Photon Emission Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1487-1493. doi:10.1016/j.jcmg.2017.07.026
7. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D92-D99. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.024
8. Kligerman S, Hsiao A. Optimizing the diagnosis and assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with advancing imaging modalities. *Pulm Circ*. 2021;11(2):20458940211007375. doi: 10.1177/20458940211007375.
9. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160108. doi: 10.1183/16000617.0108-2016.
10. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054-1061. doi:10.1016/S0140-6736(05)71142-9
11. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9501):1945-1953. doi:10.1016/S0140-6736(05)67785-9

KARTAGENER SENDROMU VE PULMONER HİPERTANSİYON

KARTAGENER SYNDROME AND PULMONARY HYPERTENSION

Mustafa Mertkan Bilen, Cem Doğan

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Kartagener Sendromu altta yatan yapısal pulmoner bozukluklarla seyreden genetik geçişli bir hastalıktır. Pulmoner hipertansiyon (PH) ile birlikteliği nadir olarak görülmektedir. Tanımlanmış nadir vakalar yetişkin yaşta ve akciğer parankim hastalığına ikincil olarak görülebilmektedir. Pediyatrik yaşta Kartagener sendromu ve PH birlikteliği ender rastlanan bir durumdur. Pediyatrik Kartagener sendromu tanısı ile seyreden ve PH saptanan nadir bir olgu klinik seyri ile birlikte paylaşılmıştır. Ender görülen bu klinik durumun çocukluk çağında da görülebileceğini vurgulamak açısından klinik önemini olduğunu düşünmekteyiz.

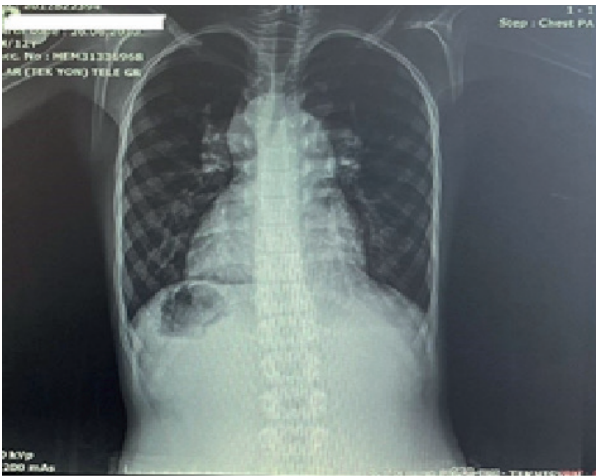
Anahtar Kelimeler: Kartagener Sendromu, Pulmoner Hipertansiyon ve Çocuk hastalıkları

GİRİŞ

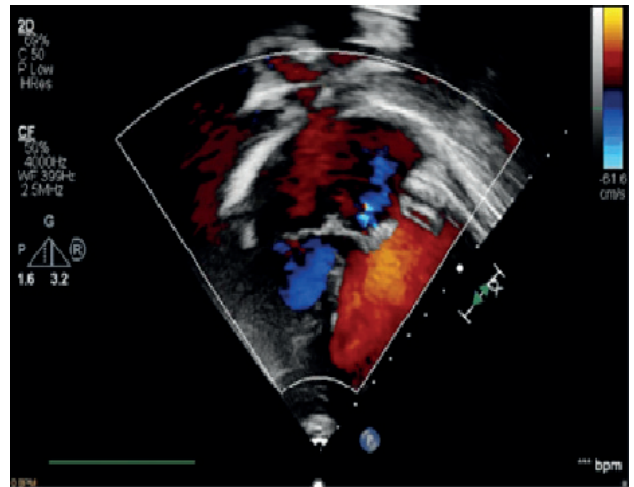
Kartagener Sendromu, situs inversus, bronşiektazi ve kronik sinüzit triadıyla karakterize, otozomal resesif geçişli, nadir görülen genetik bir hastalıktır. Hastalığın temel nedeni siliya hareketlerinde bozukluktur ve bu da tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına ve infertiliteye neden olur. Kartagener Sendromu ve çocukluk çağında pulmoner hipertansiyon (PH) birlikteliğinin literatürde çok nadir olması nedeniyle sunmayı amaçladık.

OLGU

On-iki yaşındaki erkek olgu, 4 yaşındayken sık alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olması sebebiyle araştırılırken Kartagener Sendromu tanısı aldı. On iki yaşına kadar destek tedavisi ile takipli hastanın son 1 yıldır giderek artan nefes darlığı ve hafif eforla bile intoleransı olması yakınması ile başvurdu.

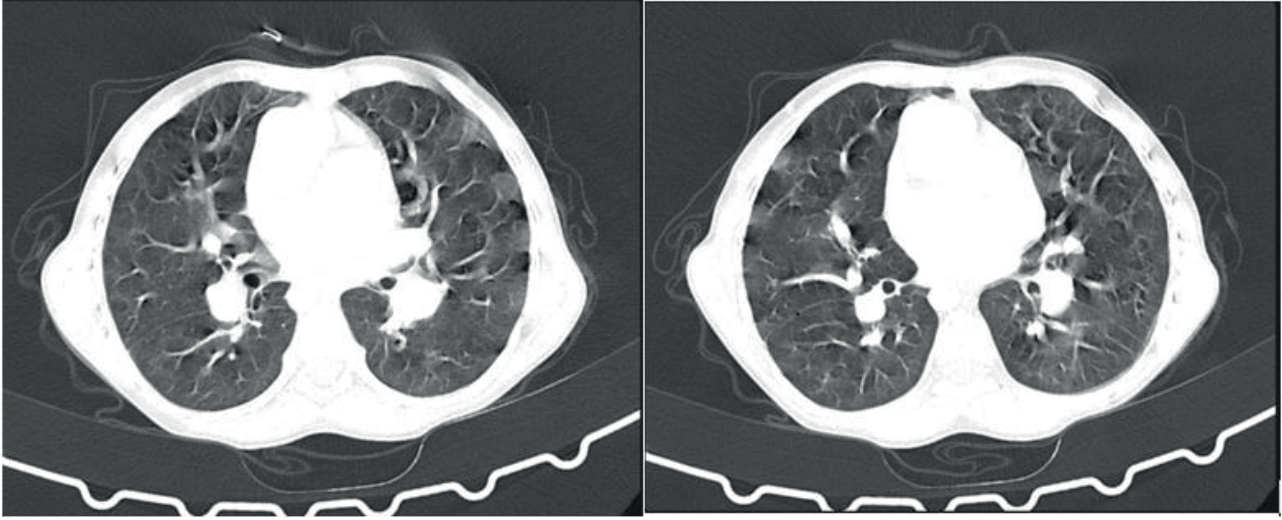


Şekil 1: Posteroanterior akciğer grafisinde mide havası sağda, pulmoner konus belirgin



Şekil 2: Transtorasik ekokardiyografi apikal dört boşluk görüntülemesinde triküspit kapak yetmezliği

Hastanın dinlenme sırasında solunum sayısı 20/dk, spO_2 %94'tü. Hastada çomak parmak mevcuttu. Kan tetkiklerinde kliniğini açıklayacak anormallik tespit edilmedi. Ön arka akciğer grafisinde mide havası sağdaydı ve pulmoner konus belirginliği mevcuttu (**Şekil 1**). Hastanın Elektrokardiyografisinde sağ aksı, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ dal bloğu tespit edildi. Hastanın transtorasik ekokardiyografik incelemesinde orta dereceli triküspit kapak yetmezliği tespit edildi ve yetmezlik akımından 65 mmHg gradiyent ölçüldü (**Şekil 2**). Toraks bilgisayarlı tomografide sol akciğer alt lob anteriomedio bazalde ve lateral bazalde fibroatektatik dansiteler tespit edildi (**Şekil 3**). Tüm bu bulgular ile PH düşünülen hastaya kalp kateterizasyonu yapıldı. Sistemik basınç 104/70/88 mmHg ölçülürken, eş zamanlı pulmoner arter basıncı 96/64/78 mmHg saptandı. Pulmoner arterlerin ileri derecede geniş olduğu görüldü. Hastaya PH tanısı konulduktan sonra sildenafil ve bosentan tedavileri başlanarak takibe alındı. Tablo 1'de hastanın PH yönelik tedavi almadan önceki ve tedavi aldıktan 6 ay sonraki klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri sunulmuştur. Olgunun sunumu için hasta ve ebeveyn izni alınmıştır.



Şekil 3: Toraks bilgisayarlı tomografide sol akciğer alt lobda fibroatektatik değişiklikler

Tablo 1. Medikal tedavi öncesi ve tedavi başladıktan sonraki değişkenler

	Tedavi öncesi değerler	Tedavi sonrası (6 aylık tedavi)
6-dakika yürüme mesafesi	275 metre	385 metre
NT-ProBNP	128 pg/ml	96 pg/ml
Fonksiyonel Sınıf	Sınıf 3	Sınıf 2
Ekokardiyografik sPAB	65 mmHg	40 mmHg
Risk sınıflaması	Orta Derece	Düşük Derece

NT-ProBNP: N-terminus pro-B-type natriuretic peptide, sPAB: Pulmoner arteriyel sistolik basınç

TARTIŞMA

İlk olarak 1904 yılında klinik olarak tanımlanan Kartegener sendromu, 1935 yılında situs inversus, sinüzit ve bronşektazi triyadı şeklinde isimlendirilmiştir¹⁻². Tania 1984 yılında, Tanaka 2007 yılında, Ciancio 2006-2014 arasında sekiz hastalık çalışma ile situs inversus, sinüzis ve bronşektazi triyadına sahip olgu çalışmaları yayınlamışlardır³⁻⁵. Kartegener sendromu sadece dekstrocardi ile ya da situs inversus totalis ile birliktelik gösterebilir⁶. Bizim olgumuzda situs inversus totalis mevcuttu. Kartegener sendromunda mukosilyer klirensin alt ve üst solunum yollarında etkilenim oranı klinik bulguları belirler. Erkek infertilitesi, işitme kaybı veya tekrarlayan otitis media birlikteliği görülebilir⁷. Nodal siliya defektinin embriyolojik dönemde sağ ve sol oryantasyonunda görev aldığı bilinmektedir. Kartegener sendromunda nodal siliya defektinin nedeniyle dekstrocardi ve situs inversus totalis kliniğine neden olduğu düşünülmektedir⁸.

Tanı koymada tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü, tekrarlayan ya da dirençli otitis media, sinüzit öyküsü, dekstrocardi bulgusunu saptamak önemlidir. Yeni nesil sekans tarama yöntemi kullanılarak bakılan genetik testler tanı koymada faydalı olmaktadır. Kartegener ile ilişkilendirilmiş 40'dan fazla gen tanımlanmıştır⁹.

Olgumuzdan genetik analiz gönderilmiş ancak patojenik gen varyantı saptanmamıştır. Kronik akciğer hastalığı temelinde PH geliştiği bilinen bir durumdur¹⁰. Bu hastalar Dünya sağlık örgütü (WHO) PH sınıflamasında sınıf 3 içerisinde yer alırlar. Olgumuz New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflamasına göre sınıf 3 içerindeydi. Hastamızın tedavi sonrasında 6 dakika yürüme testinde artış, NT-ProBNP düzeyinde azalma, transtorasik ekokardiyografik olarak triküspit kapatan ölçülen indirek pulmoner arter basınç ölçümünde gerileme saptandı. Hastanın başlangıç ekokardiyografik indirek pulmoner arter basıncı, kataterde invazif olarak ölçülenden düşük saptanmıştır. Bu işlemi uygulayan kaynaklı olabileceği gibi değerlendirme sırasında o düzeyde triküspit yetersizliğin henüz oluşmamasından kaynaklanmış olabilir. Hastanın NT- ProBNP düzeyinin başlangıçta çok yüksek olmaması hastanın pediyatrik yaş grubu olması ile açıklanabilir. Pediyatrik hastaların mevcut kas kütlesi yetişkin hastalar kadar yüksek olmadığı için üretilen BNP düzeyi de doğru orantılı olarak düşük olabilmektedir. Yine pediyatrik hastaların ventrikül rezervi yetişkin hastalardan yüksek olduğu için atriyal gerilmeye neden olacak ventriküler disfonksiyonun gelişebilmesi için geçen süre yetişkinlerden daha uzundur. Fonksiyonel sınıflaması sınıf 3 olan hasta tedavi başladıktan sonra sınıf 2 olarak klinik iyileşme gösterdi.

Günümüzde Kartegener sendromu tedavisi için seçenekler kısıtlıdır. Solunum fizyoterapisi, ekspektoran ve bronkodilatör tedavi ile semptomatik tedavi verilmektedir. Son evre tedavi akciğer transplantasyonudur. Hastamızda Kartegener sendromuna ek olarak PH da olması kliniğin daha gürültülü olmasına sebep olmuştur. Çocukluk çağı Kartegener Sendromu tanı hastalarda tekrarlayan akciğer enfeksiyonuna bağlı sekonder PH gelişme ihtimali primer PH'ya göre daha siktir¹¹. Hastamızda şikayetsiz ve akciğer semptomu olmadan geçen uzun süreden sonra başlayan ve hızlıca semptomatik hale gelen şikayet gelişmiştir. Güncel kılavuza göre yaştan küçük olmasından kaynaklı hastada ilk etapta akciğer hastalıkları araştırılmış, gerekli laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile akciğer parankim hastalıkları dışlanmıştır. Bunun üzerine PH açısından hasta incelemeye alındıktan sonra hastanın tanısı konmuştur. Kartegener sendromu ile PH birlikteliği literatürde yetişkin çağda görülen bir durumdur. Pediyatrik yaşta PH birlikteliğine literatürde sık rastlanmaması nedeniyle nadir bir olgu olarak sunmayı ve deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

KAYNAKLAR

1. Kartagener M. Zur pathogenese der bronchiektasien. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose und spezifischen Tuberkulose-Forschung 1933;84(1-2):73-85. doi: 10.1007/BF02140428.
2. Siewert AK. Ueber einen Fall van Bronchiectasie bei einem patienten mito Situs inversus viscerum. Berlin Klin Wochen schr 1904;6:139-141.
3. Taniya S, Ohmachi N, Akita M, et al. A case of situs inversus viscerum totalis associated with various abnormalities. Kaibogaku Zasshi. 1984 Apr;59(2):94-103. Japanese.
4. Tanaka K, Sutani A, Uchida Y, et al Ciliary ultrastructure in two sisters with Kartagener's syndrome. Med Mol Morphol. 2007 Mar;40(1):34-9. doi: 10.1007/s00795-007-0354-y. Epub 2007 Mar 29.
5. Ciancio N, de Santi MM, Campisi R, et al. Kartagener's syndrome: review of a case series. Multidiscip Respir Med. 2015 May 30;10(1):18. doi: 10.1186/s40248-015-0015-2.
6. Ibrahim R, Daood H. Kartagener syndrome: A case report. Can J Respir Ther. 2021 Apr 21;57:44-48. doi: 10.29390/cjrt-2020-064. PMID: 33912655;
7. Ruginã AL, Dimitriu AG, Nistor N, et al. Primary ciliary dyskinesia diagnosed by electron microscopy in one case of Kartagener syndrome. Rom J Morphol Embryol. 2014;55(2 Suppl):697-701.
8. Lobo J, Zariwala MA, Noone PG. Primary ciliary dyskinesia. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Apr;36(2):169-79. doi: 10.1055/s-0035-1546748. Epub 2015 Mar 31.
9. Dai HL, Wang D, Guang XF, et al. Pulmonary Hypertension in a Patient With Kartagener's Syndrome and a Novel Homozygous Nonsense Mutation in CCDC40 Gene: A Case Report. Front Med (Lausanne). 2022 Mar 30;9:860684. doi: 10.3389/fmed.2022.860684.
10. Nathan SD, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801914. doi: 10.1183/13993003.01914-2018.
11. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D109-16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.036.

HALA SIKLIKLA YALANCI PULMONER HİPERTANSİYON TANISI ALAN BİR KONJENİTAL KALP HASTALIĞI; PULMONER STENOZ PULMONARY STENOSIS: A CONGENITAL HEART DISEASE THAT STILL FREQUENTLY DIAGNOSED AS PSEUDO-PULMONARY HYPERTENSION

Songül Akkoyun¹, Burcu Yağmur¹, Selen Bayraktaroğlu²,
Meral Kayıkçıoğlu¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Pulmoner stenoz (PS), tüm konjenital kalp hastalıkları içinde 7-12% sıklıkta görülen; valvüler, subvalvüler, supralvalvüler olmak üzere 3 tipi olan doğuştan bir kalp hastalığıdır. İzole olarak veya diğer konjenital hastalıklarla birlikte izlenebilmektedir. Sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun en sık nedeni olan PS'da pulmoner arter basıncı, normal veya azalmıştır. Bu yazıda pulmoner hipertansiyon (PH) ön tanısı ile merkezimize yönlendirilen, fizik bakı, akciğer grafisi ve transtorasik ekokardiyografi bulguları ile PS ön tanısı alan, transözofageal ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile PS tanısı kesinleştirilen, sağ kalp kateterizasyonu ile PH olmadığı kesinleştirilen, pulmoner balon valvuloplasti ile tedavi edilen bir PS vakasını sunduk. Bu vakayla birlikte fizik bakı ve akciğer grafisi ile hastanın bütünsel değerlendirilmesinin önemini koruduğunu vurgulamaya çalıştık.

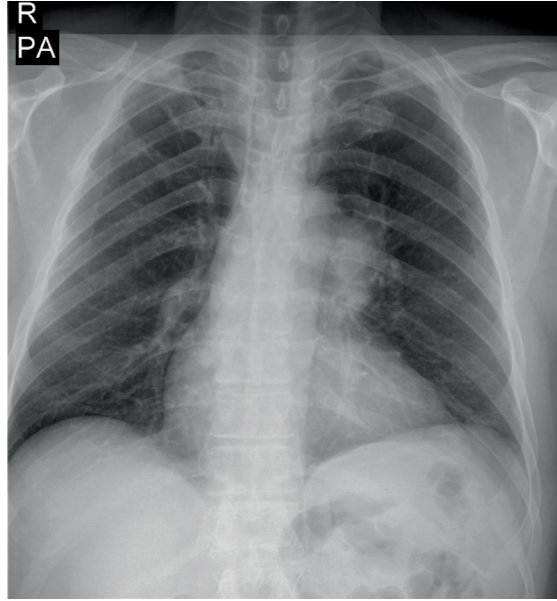
Anahtar kelimeler: Pulmoner Stenoz, Pulmoner Hipertansiyon, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Transtorasik Ekokardiyografi, Telekardiyografi

GİRİŞ

Pulmoner stenoz (PS), tüm doğuştan kalp hastalıkları (DKH) içinde 7-12% sıklıkta görülür. Valvüler, subvalvüler, supralvalvüler olmak üzere 3 tipi vardır. İzole veya diğer DKH ile birlikte görülebilmektedir (1,2). Yapılan büyük bir çalışma PS'nin tedavi, hayat kalitesi, egzersiz yanıtları, ekokardiyografi bulguları, komplikasyonlar, endokardit riski göz önünde tutulduğunda en benign seyirli valvüler lezyon olduğunu ortaya koymuştur (3). Erişkin kardiyoloji pratiğinde ise yanıtıcı semptomlarıyla sıklıkla atlanmakta ve yanlış pulmoner hipertansiyon (PH) tanısını alabilmektedir.

OLGU SUNUMU

İlerleyici nefes darlığı yakınması ile bir kardiyoloji polikliniğine başvuran 58 yaşındaki olgunun 30 yıl önce geçirilmiş tüberküloz öyküsü mevcut olup ilaç ve sigara kullanımı tanımlanamamaktaydı (**Tablo-1**). Transtorasik ekokardiyografide (TTE) sol ventrikül (SolV) ejeksiyon fraksiyonu (EF) %60, ikinci derece triküspit yetersizliği (TY), sağ ventrikül (SağV) EF %48, sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) 97 mmHg ve sağ yapılar genişlemiş olarak izlenmişti. Olgu PH ön tanısı ile kliniğimize sevk edildiğinde fonksiyonel sınıfı New York Heart Association II (NYHA-II) idi.



Şekil 1. Posteroanterior akciğer grafisinde pulmoner konusta belirginleşme, sol pulmoner arter hizasında 'poststenotik dilatasyon' ile uyumlu olabilecek belirginleşme. Pulmoner vasküler yapılar olağan. Kardiyomegali izlenmedi.

Fizik bakısında, kan basıncı 130/70 mmHg, nabız 85/dk., oksijen saturasyonu 96%, solunum sesleri olağan, S1 ritmik, S2 çiftleşmesi ve pulmoner odakta 2/6 sistolik ejeksiyon üfürümü saptandı. Juguler venöz dolgunluk, asit veya pretibiyal ödem mevcut değildi. Diğer sistem bakıları olağandı. Elektrokardiyografi sinüs ritmi, kalp hızı: 85/dk, PR aralığı 220 msn ve QRS süresi 115 msn idi. Komplet sağ dal bloğu, SağV hipertrofisi izlendi. Akciğer grafisinde pulmoner konusta belirginleşme mevcuttu, pulmoner vasküler yapılar olağandı, kardiyomegali izlenmedi (Şekil1). Laboratuvar tetkiklerinde, karaciğer ve böbrek işlevleri, N-terminal B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP), D-dimer ve hemoglobin normal sınırlarda idi (Tablo-2). 6-dakika yürüme testinde 400 metre yürüdü ve desatüre olmadı (Tablo-2).

Tablo-II: Laboratuvar bulguları

Laboratuvar tetkiki	Sonuç	Birim	Referans değeri
Alanin aminotransferaz	19	U/L	< 45
Albümin	4,6	g/dL	3,5 – 5,2
Total Bilirubin	0,62	mg/dL	0,1 – 1
Direkt Bilirubin	0,24	mg/dL	< 0,25
Kreatinin	0,74	mg/dL	0,7 – 1,3
eGFR	>60	mL/dak/1,73 m ²	
Ürik Asid	6,9	mg/dL	3,5 – 7,2
C-reaktif protein	0,05	mg/dL	0 – 0,5
D-DIMER	<169,7	µg/L FEU	< 550
NT-proBNP	98	pg/mL	0-125
Lökosit	7,08	10 ³ /µL	4,5 – 11,0
Nötrofil %	73,8	%	34 – 64
Lenfosit %	17,7	%	14 – 26
Eritrosit	5,23	10 ⁶ /µL	4,2 – 5,6
Hemoglobin	16,3	g/dL	13,1 – 17,2
Trombosit	223	10 ³ /µL	150 – 450

eGFR, Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid.

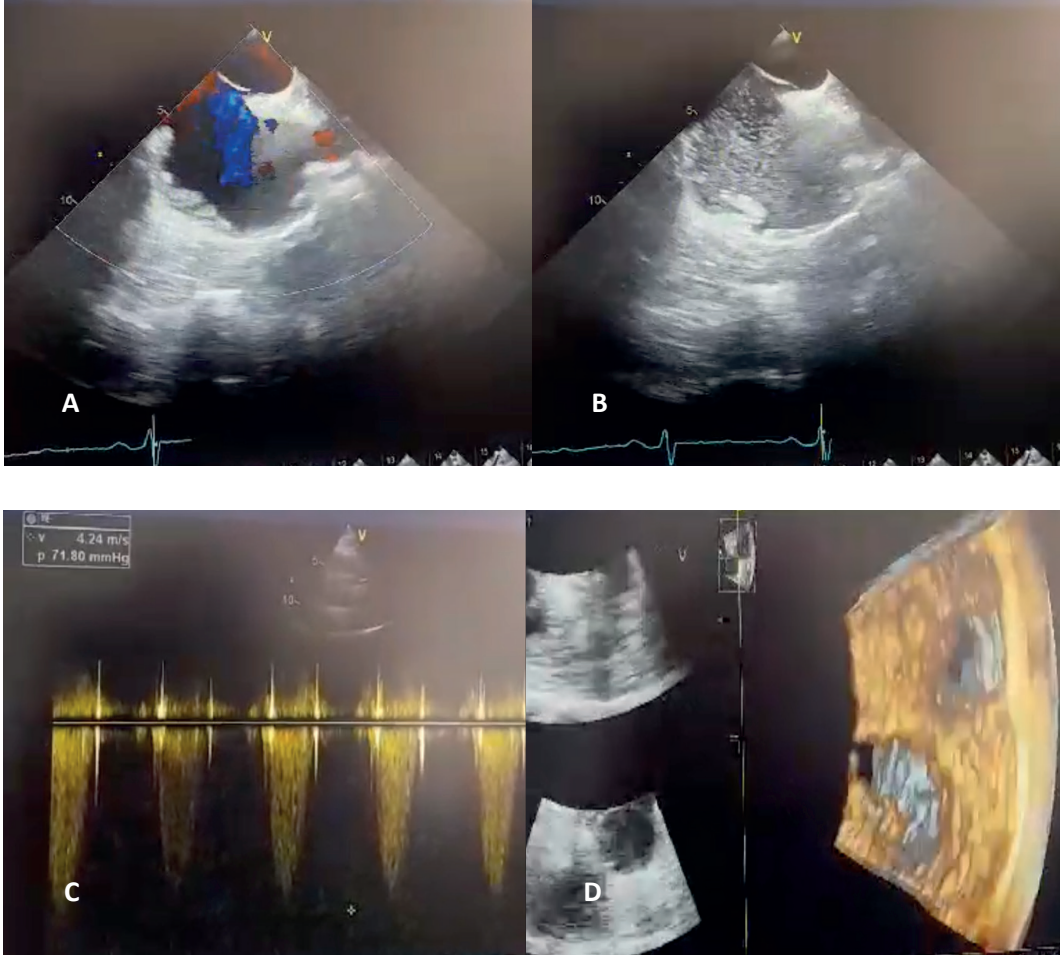
Kontrol TTE incelemesinde SağV-EF ve SolV-EF olağan, SağV fraksiyone alan değişimi (FAD) %60, triküspit regürjitan velositesi (TRV): 4,4 m/sn., SağV sistolik basıncı 78 mmHg, sağ atriyum (SağA) alanı 16,8 cm², SağV çapları 3,1 cm, 3,0 cm ve 7,1 cm, ana pulmoner arter (PA) çapı 1,6 cm ve interventriküler septumda düzleşme saptandı. Pulmoner kapaktan alınan maksimum basınç farkı (gradient) 72 mmHg, maksimum hız 4,2 m/sn idi. Hafif-orta pulmoner yetersizlik (PY), 1.derece TY, minimum aort yetersizliği (AY) ve minimum mitral yetersizliği (MY) saptandı (Tablo 1).

Tablo-I: Olguya ait bazal karakteristikler, transtorasik ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu bulguları

Bazal karakteristikler	
Yaş	58
Cinsiyet	Erkek
Yakınma	İlerleyici nefes darlığı
Sigara	Yok
Fonksiyonel sınıf (NYHA)	II
6 dakika yürüme testi (m)	400 (desature olmuyor)
Oksijen saturasyonu (%)	96
Vücut yüzey alanı (cm ²)	2,01
Transtorasik ekokardiyografi	
SolV EF (%)	64
SağV EF (%)	50
SağV FAD (%)	60
SolV diyastol sonu çapı (cm)	4,1
SolV sistol sonu çapı (cm)	2,3
SolA çapı (cm)	3,5
İnterventriküler septum kalınlığı (cm)	1,3
Arka duvar (cm)	1
SağV duvar kalınlığı (cm)	0,8
SağA çapı (cm)	
SağA alanı (cm ²)	16,8
SağV çapları (SağV çap 1-2-3) (cm)	3,1 3,0 7,1
Ana PA çapı (cm)	1,6
Triküspit yetersizliği	1. derece
Triküspit yetersizlik velositesi (m/sn)	4,4
SağV sistolik basıncı (mmHg)	78
TAPSE (mm)	24
Pulmoner velosite (m/sn)	4,2
Pulmoner kapak maksimum gradienti (mmHg)	72
Pulmoner yetersizlik	Hafif-orta
Aort yetersizliği	Minimum
Mitral yetersizliği	Minimum
SolV diyastolik disfonksiyonu	Var
Sağ kalp kateterizasyonu	
PA basıncı (mmHg) (sistolik, diyastolik, ortalama)	20, 9, 15 (valvuloplasti öncesi) 20, 12, 18 (sonrası)
Pulmoner vasküler direnç (WU)	1,1
SağA basıncı (mmHg)	5

SağV basıncı (sistol, diyastol) (mmHg)	105, 7 (valvuloplasti öncesi) 60, 8 (sonrası)
Aort basıncı (sistol, diyastol) (mmHg)	170, 80
Pulmoner kapiller uç basıncı (mmHg)	8
PA darlık gradienti (mmHg)	85
Koroner arter hastalığı	Yok
Transpulmoner gradient (mmHg)	7
PA satürasyonu (%)	78
Femoral arter satürasyonu (%)	95
Kalp debisi (L/dk)	6,31
Kardiyak indeks (L/dk/m ²)	3,12

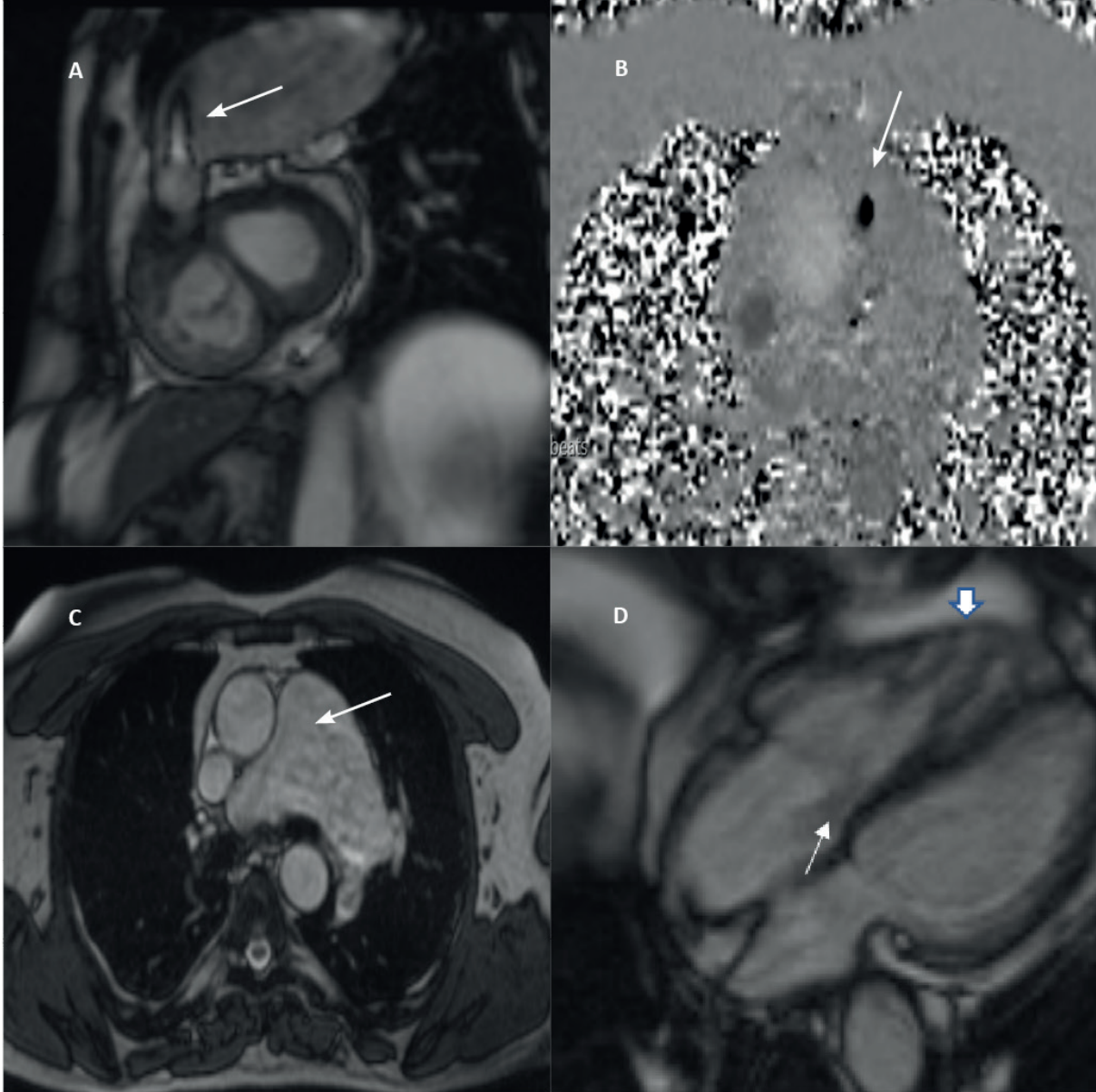
EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FAD: Fraksiyone alan değişimi, m: metre, NYHA: New York Heart Association, PA: Pulmoner arter, SağA: Sağ atriyum, SağV: Sağ ventrikül, SolA: Sol atriyum, SolV: Sol ventrikül, TAPSE: Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi, WU: Wood ünitesi.



Şekil 2. Transözofageal ekokardiyografi görüntüleri

- Renkli Doppler'de interatriyal geçiş.
- İntravenöz ajite salin enjeksiyonu ile interatriyal geçiş.
- Pulmoner kapaktan sürekli akım Doppler ile alınan gradient (75 mmHg).
- 3 boyutlu görüntülemeye interatriyal septum görünümü.

Transözofageal ekokardiyografi (TÖE)'de pulmoner kapakta darlık (maksimal 75 mmHg gradient) ve poststenotik dilatasyon izlendi. Kontrast ile yapılan değerlendirmede interatriyal geçiş ve patent foramen ovale görüldü (Şekil 2). Olguda, 1-2. derece TY (velositesi:2,6 m/sn) ve SağV sistolik basıncı: 31 mmHg ölçüldü. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) pulmoner kapak düzeyinde belirgin stenoz, sol PA'da poststenotik dilatasyon, SağV serbest duvarında hipertrofi, SağV-EF %47, SolV-EF %58, interventriküler septumda düzleşme, triküspit yetmezlik, SağA'da ilımlı dilatasyon izlendi. Pulmoner trunkus çapı:24 mm, sol PA çapı 48 mm, sağ PA çapı 27 mm saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Manyetik rezonans görüntüleme görüntüleri

- SağV çıkış yoluna ait cine SFFP (Steady state free precession, denge durumu serbest salınım sekans) görüntülerde pulmoner kapak düzeyinde valvüler stenoz ile uyumlu sistolik jet akıma bağlı hipointens sinyal paterni izlenmektedir (beyaz ok). Pulmoner arterde poststenotik dilatasyon.
- Faz kontrast görüntüde luminal daralma bölgesinde hipointens sinyal.
- Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde, pulmoner trunkusta dilatasyon.
- 4 oda sine SFFP sekans görüntülerde Sağ ventrikül serbest duvarında hipertrofi (kalın beyaz ok) ve interventriküler septumda düzleşme, triküspit kapakta yetmezlik (ince beyaz ok) ile uyumlu görünüm.

Sağ kalp kateterizasyonunda (SKK) ise ortalama PAB 15 mmHg, pulmoner vasküler rezistans 1,1WU (Wood ünitesi), pulmoner kapiller uç basıncı 8 mmHg, SağA basıncı 5 mmHg saptandı (**Tablo-1**). Koroner anjiyografik incelemede koroner arterler normaldi. Semptomatik ciddi valvuler PS saptanan olgudan onam alınarak pulmoner balon valvuloplasti (PBV) uygulandı, komplikasyon izlenmedi. Valvuloplasti öncesinde SağV basıncı 105/7 mmHg, PAB (sistolik, diyastolik, ortalama) 20, 9, 15 mmHg saptandı. 22x50 mm balon ile dilatasyon uygulandıktan sonra SağV basıncı 60/8 mmHg, PAB 20, 12, 18 mmHg olarak ölçüldü. Kontrol TTE’de pulmoner kapakta maksimum 38, ortalama 18 mmHg gradient, minimal PY saptandı. Takipte PY’de ve rezidü PS gradientinde artış izlenmedi, SağV dilatasyonunda ılımlı düzelmeye ve hasta semptomlarında iyileşme olduğu izlendi.

Tıbbi özgeçmiş, tanı, tetkik ve tedavi sürecindeki verilerin paylaşılması açısından hastadan sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

İzole PS, 2000 doğumda 1 veya daha yaygın olarak diğer DKH ile birlikte (25-30%) izlenebilmektedir (4, 5). Daha çok konjenital malformasyon olarak, nadiren edinilmiş nedenlere bağlı görülebilmektedir (6). İzole valvüler PS’de kapak yapısı kalın, fibrotik, semilünar kapakçıklar deforme ve komissürler yapışık olduğundan kapak sistolde tam olarak açılmaz, SağV’den PA’ya giden kan azalır, PS’de akciğere giden kan miktarı ‘shear stress’ yaratabilecek düzeyde olmadığından PH izlenmez (7-8). Ayrıca eksternal PA basısı veya internal PA oklüzyonu psödo-pulmoner darlığa neden olabilir.

SağV’deki akımın pulmoner darlığı aşabilmesi için, SağV’de kronik basınç artışı, basınç yüklenmesi ve duvarlardaki streste artış olur. Normal debinin sağlanması için kontraktilite artışı, hipertrofi, sistol sonu, diyastol sonu volümlerin artması ve diyastol sonu basınç artışı izlenen kompanzatuvar mekanizmalardır. Ancak zamanla SağV hipertrofisi ve ‘stiffness’ artışı, SağV sistolik ve diyastolik disfonksiyonu, triküspit kapak ve endokardiyal fibrozis, SağV iskemisi, hipertansiyon, hipertrofi ve SağA genişlemesi, aritmilere neden olmaktadır (10).

Erişkin yaşta, artan nefes darlığı yakınması ile başvurduğu kardiyoloji polikliniğinde TTE’de SağV dilatasyonu ve hipertrofisi, orta seviyeli TY ve TY hızından tahmini olarak hesaplanan sistolik PAB yüksekliği tespit edilmesi üzerine PH ön tanısı ile SKK açısından merkezimize sevk edilen bu olguda, fizik bakının göz ardı edilip görüntüleme yöntemlerine geçilmesi, tanısı kolaylıkla anamnez, fizik bakı ve akciğer grafisi ile konulabilecek olan PS’nin teşhisini önlemiş, yanlış PH ön tanısına neden olmuştur. Bu olgu sunumu erişkin kardiyoloji pratiğinde nadir rastlanan PS’ye dikkat çekmek, PS’nin PH ile ayırıcı tanısının sağlanabilmesi için bilgilendirme amacı ile ele alındı. Olguda anamnez, fizik bakıda pulmoner odaktaki sistolik ejeksiyon üfürümü, akciğer grafisinde pulmoner konusdaki belirginleşme ve sol PA’da genişleme ile uyumlu görünüm olması ile PS ön tanısı oluşmaktadır. Sol sternum üst kenarında sistolik ejeksiyon üfürümü, S2 çiftleşmesi, P2 şiddetinde azalma, boyun venlerinde dolgunluk PS fizik bakı bulgularındandır. Valvuler PS’de pulmoner trunkus ve sol PA genişleme tipiktir, sağ PA normal sınırlarda izlenir (9). Bu görünüm TTE, MRG ve BT ile tespit edilebileceği gibi akciğer grafisinde de görülebilmektedir (**Şekil-1**). Özellikle sol PA genişlemesi türbülant akımın anatomik olarak sola yönelmesinden kaynaklanır, genişlemenin 4 cm’i aşması anevrizma olarak değerlendirilir. PS’de pulmoner vaskülarizasyon olağandır, hatta şiddetli PS’de ise azalmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda ise her 2 santral PA ve SağV genişlemiş, periferik PA’larda ise budanma manzarası görülür. PS’de elektrokardiyografide esas olarak SağV hipertrofisi beklenmekte; sağ aks, SağA dilatasyonu, SağV yüklenmesi ve inkomplet/komplet sağ dal bloğu izlenebilmektedir. EKG ile PS ile PH ayırıcı tanısı yapılamamaktadır (7, 8).

PS tanısı için görüntüleme yöntemlerinin bütüncül değerlendirilmesi önemlidir. TTE pulmoner kapaklardaki kalınlaşma, darlığın anatomisi, PA’da poststenotik dilatasyon, pulmoner kapaktaki gradient ölçümü, sağ yapıların değerlendirilmesi ve ek patoloji varlığı konusunda bilgi vermektedir. TTE ile PH değerlendirilmesi, en sık basitleştirilmiş Bernoulli denklemi kullanılarak TY akım velositesinden sistolik basınç farkı ölçümüne dayanır (11). Bu basınç değeri ile SağA değeri toplanılarak SağV basıncı elde edilmektedir. Bu değer SağV çıkış yolunda ve pulmoner kapakta darlık olmaması halinde sistolik PAB’a eşit olarak kabul edilmektedir. Ancak olguda ciddi PS olmasına rağmen

ölçülen basıncın doğrudan sistolik PAB olarak kabulü yanlış PH ön tanısına neden olmuştur. PH değerlendirilirken, indirekt bulgularının (sağ yapılarda genişleme, interventriküler septumda parodoksal hareket, D şeklinde septum, pulmoner kapak geri kaçış hızında artış, akselerasyon zamanında kısalma) eşlik edip etmediğinin değerlendirilmesi de önemlidir (11). PH tanı algoritmasında TY, TRV ve sistolik PAB değerlendirilmesi çok önemlidir ancak sadece TY ve sistolik PAB dikkate alındığında yanlış pozitif tanı riski ortaya çıkmaktadır. TY varlığı ve sistolik PAB yüksekliği, normal sağlıklı popülasyonda bile sıklıkla izlenebilen; klinik olarak dikkatle deneyimli klinisyenler tarafından değerlendirilmesi gereken bir durumdur (11). PS'de olgudaki gibi normal SağV sistolik fonksiyonları ve SağV hipertrofisi izlenir. SağV çapları normaldir, ilerleyen aşamalarda dilatasyon gelişebilir. DKH'na bağlı PH'de ise ciddi SağV hipertrofisi izlenebilir.

TÖE, SağV çıkış yolu, pulmoner kapak, proksimal PA morfolojisi ve çapları konusunda detaylı bilgi sağlar. PS ile birlikte interatriyal geçişi de olan olguda, ek DKH varlığı ve sağ yapıların optimal değerlendirilmesi açısından kardiyak MRG ve TÖE yapılmıştır. Kesin tanı algoritmasında her iki modalitenin uygulanıp uygulanmayacağı veya hangi sıra ile uygulanacağı konusunda klinik yaklaşım farklılıkları olabilir, literatür net değildir. TÖE deneyimi yüksek bir merkez olarak, interatriyal septum incelenmesi ve eşlik eden anomalileri değerlendirebilmek açısından TÖE öncelikle tercih edilmiştir. Ciddi PS saptanan hastada eşlik eden ek anomali varlığının değerlendirilmesi, kapığın ve PA'ların distalinin incelenmesi, diğer etiyojilerin ayırıcı tanısının yapılabilmesi açısından sağ yapıların değerlendirilmesinde altın standart olan ve giderek önem kazanan (6, 11).

Olgunun yakınmalarını tüberküloz öyküsüne bağlaması nedeniyle kardiyak açıdan tetkik edilmemesi ve PS'nin benign seyredabilen bir valvuler lezyon olması ciddi PS'ye rağmen erişkin yaşta tanı almasına neden olmuş olabilir. Tüberküloz PS'nin edinilmiş nedenleri arasındadır ancak olgudaki PS'ye katkısı tam bilinmemektedir.

PH kesin tanısı SKK ile konulmaktadır, PS kesin tanısında ise SKK şart değildir, tedaviyi yönlendirmede faydalıdır. Semptomatik ciddi PS tanısı konulan olguda PBV planlanmış olması üzerine PH, SKK ile invazif basınç ölçümü ile de ekarte edilmiştir. PY'si hafif-orta olan hastaya kılavuz önerileri (6) doğrultusunda PBV uygulanmıştır. PBV ciddi PS'de ve konjestif kalp yetersizliği, interatriyal sağdan sola şant varlığından kaynaklanan siyanoz, egzersiz intoleransı gibi semptomatik olgularda düşünülmelidir (2). Kapak yapısı PBV için uygun olmayan, kompleks kardiyak anomalileri olan, başarısız valvotomi öyküsü olan, subvalvuler/supravalvuler PS veya ciddi PY'si olan olgularda ise cerrahi önerilmektedir (2). Kontrol TTE'de hafif-orta PS, minimal PY izlenmiş ve takiplerde bu seviyede seyretmiştir. Girişim sonrası veya nativ orta PS'nin iyi klinik sonuçlarla seyrettiği bilinmektedir (2). Olgunun da girişim sonrasında semptomlarında iyileşme izlenmesi üzerine takibi planlandı. PBV veya cerrahi sonrasında rezidü PY, semptomatik olgularda, ilerleyici SağV genişlemesinde veya SağV disfonksiyonunda ilerleyen yıllarda girişim tekrarı gerektirebilir. Hafif valvuler veya hafif rezidüel PS'nin ise 5 yıl içinde sadece 1 kez kontrolü önerilmektedir (6).

Sonuç olarak dispne ayırıcı tanısında erişkin yaşta da PS akılda tutulmalı, ayrıntılı fizik bakı yapılmalı, pulmoner odakta işitilen sistolik ejeksiyon üfürümü, akciğer grafisinde pulmoner konusun ve sol PA'nın belirgin olması, TTE'de SağV hipertrofisinin olması ancak çapının normal olması veya belirgin dilatasyon olmaması, pulmoner kapak yapısında izlenebilecek değişiklikler ve pulmoner gradient ölçülmesi PS düşündürmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fyler DC. Nadas Pediatric Cardiology. In: Hanley and Belfus, ed. Pulmonary stenosis.; Philadelphia:1992. 459-70.
2. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 14;73(18):2361]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1494-1563. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1028
3. Nishimura RA, Gersony WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. *Circulation*. 1993 Feb. 87:89-137.
4. Marchini F, Meossi S, Passarini G et al. Pulmonary Valve Stenosis: From Diagnosis to Current Management Techniques and Future Prospects. *Vasc Health Risk Manag*. 2023 Jun 30;19:379-390. doi: 10.2147/VHRM.S380240.
5. Van der linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
6. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563–645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa55
7. Bashore TM, Adult Congenital Heart Disease, Right Ventricular Outflow Tract Lesions, *Circulation*; Volume 115, Issue 14, 10 April 2007; Pages 1933-1947. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592345>
8. Dimopoulos K, Constantine . Right-Sided Lesions. In: Fuster V, Narula J, Vaishnava P, Leon MB, Callans DJ, Rumsfeld J, Poppas A. eds. *Fuster and Hurst's The Heart, 15e*. McGraw-Hill Education; 2022.
9. Kayikcioglu M. Ekoda Ciddi sPAB Yüksekliği Saptanan Her Hasta Pah mıdır? Pah Mercek. Published online Ekim 2014 Vol. 2
10. Ruckdeschel E, Kim YY. Pulmonary valve stenosis in the adult patient: pathophysiology, diagnosis and management. *Heart*. 2019;105(5):414–422. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312743
11. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023 Jan 6;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.

ÇÖZÜLMEMİŞ BİR GİZEM: BU PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON İDİYO PATİK MI YOKSA SİSTEMİK SKLEROZLA MI İLGİLİ?

AN UNSOLVED MYSTERY: IS THIS PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IDIOPATHIC OR RELATED TO SYSTEMIC SCLEROSIS?

Hakan Gökalp Uzun, Hatice Solmaz

İzmir Şehir Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Deri ve iç organlarda ilerleyici fibrozis ile karakterize kronik bir hastalık olan sistemik skleroz, doğrudan veya dolaylı yollardan pulmoner hipertansiyona yol açabilmektedir. Bu hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) varlığı kötü prognozla ilişkili olup interstisyel akciğer hastalığının ardından mortalitenin ikinci en sık sebebi haline gelmiştir. Vakamızda, akciğer parankim tutulumu olmayan idiyopatik PAH gibi seyreden sistemik skleroz tanılı bir hastanın tanı, tedavi ve izlem bulguları karşılaştırılmalı olarak sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Sistemik Skleroderma, Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, Pulmoner Fibrozis, Pulmoner Veno-Oklüzif Hastalık

GİRİŞ

Deri ve iç organ tutulumu ile karakterize, ilerleyici fibrozis ile seyreden ve multisistemik bir hastalık olan sistemik sklerozda (SSk) akciğerler, özofagusun ardından en sık tutulan ikinci organ olup, bu hastalarda akciğer tutulumu mortalitenin en önemli sebebidir.¹ SSk'da doğrudan pulmoner arter tutulumuna ya da pulmoner veno-oklüzif hastalığa bağlı grup 1 pulmoner hipertansiyon (PH) gelişebilmesinin yanı sıra, interstisyel pulmoner fibroze ikincil olarak grup 3, pulmoner tromboemboliye ikincil grup 4, sol kalp patolojileri vasıtasıyla grup 2 PH gozlenebilmektedir.²⁻⁴

OLGU SUNUMU

Bilinen kronik hastalık öyküsü, kardiyovasküler risk faktörü ya da aile öyküsü olmayan 62 yaşındaki kadın hasta, yakın zamanda artış gösteren efor dispnesi yakınması ile kardiyoloji polikliniğe başvurusunda kan basıncı ve nabızı normal sınırlarda iken oda havasında oksijen saturasyonu %90 olarak saptandı. Akciğer oskültasyonunda bazallerde azalmış solunum sesleri dışında bulgu saptanmayan hastanın kardiyak bakısında mezokardiyak odakta 3/6 sistolik üfürüm ve pretibiyal gode bırakan +1 ödem mevcuttu. EKG'de sinüs ritmi ile beraber sağ dal bloğu görülen hastanın biyokimyasal değerlendirmesinde demir eksikliği anemisi ve b-tipi natriüretik peptit (BNP) yüksekliği (326 ng/L, -normal<100 ng/L) dışında anlamlı patoloji saptanmadı (**Tablo 1**).

Tablo 1. Laboratuvar bulguları

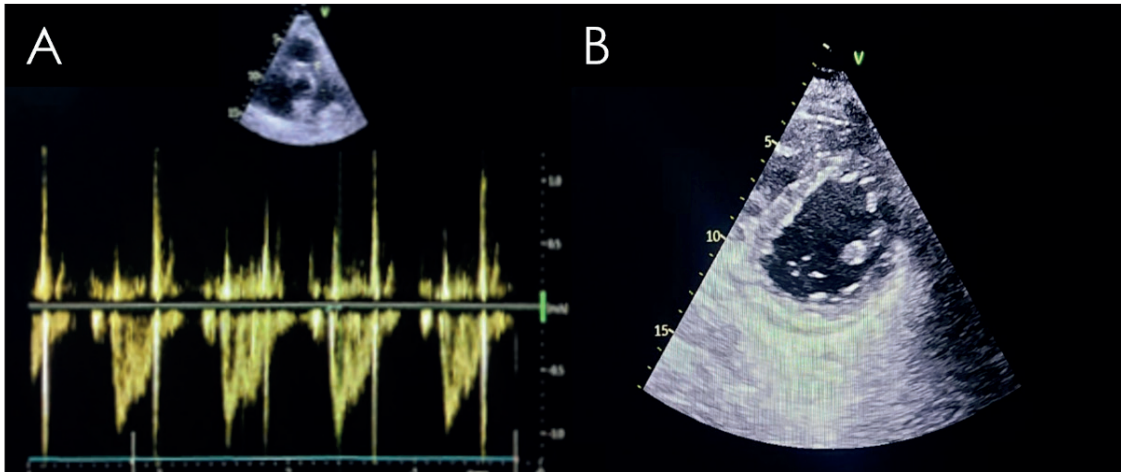
Hemoglobin	11.9	gr/dL
Hematokrit	35.4	%
Trombosit	297.000	/mcL
AST	30	U/L
ALT	24	U/L
Üre	37	mg/dL
Kreatinin	1.0	mg/dl
GFR	77	mL/dk/1.73m ²

Fe	38	mcg/dL
Ferritin	11	µg/L
BNP	326	ng/L
<i>ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; GFR, glomerüler filtrasyon oranı; Fe, demir; BNP, B tipi natriüretik peptid.</i>		

Kardiyak üfürüm ve BNP yüksekliği nedeniyle yapılan transtorasik ekokardiyografide (EKO), sol ventrikül (SolV) ejeksiyon fraksiyonu (EF) %60 saptanan hastada, ciddi triküspit yetmezliği, yüksek triküspit yetmezlik hızı (4.9 m/sn) ve beraberinde sağ yapılar da dilatasyon gözlemlendi (**Tablo 2**). Ayrıca EKO’da pulmoner arter Doppler akımındaki sistol ortası çentiklenme ve inter ventriküler septumun D şeklini aldığı görüldü (**Şekil 1, sırasıyla A ve B**). PHT ayırıcı tanısı amaçlı yapılan ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi pulmoner emboli açısından negatif idi. Solunum fonksiyon testinde küçük hava yolu etkilenmesi ve obstrüksiyon başlangıcını işaret eden bulgular saptandı (MEF 25-75: %44). FVC/DLCO oranı 1.3 (FVC %117, DLCO %90) olarak hesaplandı. Yüksek rezolüsyonlu akciğer bilgisayarlı tomografisinde (HRCT) her iki akciğerde mozaik perfüzyon görünümü ve küçük hava yolu hastalığı ile uyumlu görünüm mevcuttu (**Şekil 2**).

Tablo 2. Ekokardiyografi bulguları

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	60
Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	65
Triküspit yetmezlik hızı (m/sn)	4.9
Egzantirisite indeksi	> 1.1
Sistolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	95+3
TAPSE (mm)	25
E/e’ septal	8.8
E/e’ lateral	11
e’ septal (cm/sn)	9
e’ lateral (cm/sn)	11
Sol atriyum hacim indeksi (ml/m ²)	29
Pulmoner yetmezlik hızı (m/sn)	3.8
Vena kava inferior (cm)	1.8
<i>TAPSE, triküspit anüler sistolik yer değiştirme</i>	



Şekil 1. A: Ekokardiyografide pulmoner arter Doppler akımındaki sistol ortası çentiklenme, B: Ekokardiyografide parasternal kısa aks görüntüde D şeklini almış interventriküler septum

Romatolojik değerlendirmede hastanın her iki el derisinin kalın ve avuç içinde küçük, genişlemiş damarlanmalarının olduğu, beraberinde Raynaud fenomeninin klinik özellikleri ile uyumlu belirtiler tarif ettiği raporlandı. Muayene bulguları ve sorgusundan yola çıkarak SSk ön tanısı ile bakılan otoimmün antikorlardan antinükleer antikor (ANA) ‘centromere’ kuvvetli pozitif (1/3200), anti-Ro52, centromere B ve anti-ribozomal P protein ile birlikte anti-dsDNA antikoruna ise zayıf pozitif saptandı. Bu bulgular ile hastaya romatoloji kliniği tarafından sınırlı deri tutulumlu SSk tanısı koyuldu. Altı dakika yürüme testinde 149 metre yürüeyebilen hastanın oksijen satürasyonunda düşme izlendi (başlangıç %90, bitiş %85). Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) 78 mmHg, pulmoner vasküler rezistans (PVR) 12.93 WU ve pulmoner kapiller uç basıncı 9 mmHg bulundu (**Tablo 3, ilk sütun**). İnhalasyon iloprost ile yapılan vazoreaktivite testi negatif olan hasta, eşlik eden kardiyopulmoner komorbiditesi olmaması sebebiyle ESC/ERS (3 basamaklı)³ modeline göre orta riskli olarak belirlendi. Bunun üzerine hastaya endotelin reseptör antagonisti (masitentan) ve fosfodiesteraz 5 inhibitörü (tadalafil) kombinasyon tedavisi ile furosemide 40 mg 1x1 ve spirinolakton 25 mg gün aşırı 1x1 başlanan hastaya demir eksikliği anemisine yönelik de intra venöz demir infüzyonu verildi (demir karboksimaltoz 500 mg 1x2). Arteriyel kan gazında parsiyel oksijen basıncı 56 mmHg saptanması üzerine hastaya oksijen konsantratörü önerildi.

Tablo 3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası (6.ay) bulguları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası (6.ay)
Sağ atriyum (mmHg)	19	9
SağV sistol/diyastol sonu (mmHg)	110/18	75/9
PA sistol/diyastol(ort.) (mmHg)	114/41/(78)	78/32/(49)
Aort (mmHg)	158/88/(124)	150/76/(107)
PKUB/SolV EDB (mmHg)	9/11	10/8
PA (mmHg)/Ao SatO2 (%)	51.1/80	64/94.4
SvO2 (%)	60	64
Kardiyak Debi (L/dk)	5.18	4.38
Kardiyak indeks (L/dk/m ²)	2.59	2.39
PVR (Wood Unit)	12.93	8.9
SVI (ml/m ²)	26.74	32.39
BNP (ng/L)	326	126
6dk yürüme mesafesi (metre)	149	234
Fonksiyonel sınıf	III	II-III

Ao, aort; BNP, B tipi natriüretik peptid; SolV DSB, sol ventrikül diyastol sonu basıncı; SağV, sağ ventrikül; PA, pulmoner arter; PKUB, pulmoner kapiller uç basıncı; SatO2, oksijen satürasyonu; SvO2, venöz oksijen satürasyonu; PVR, pulmoner vasküler direnç; SVI, atım hacmi indeksi



Şekil 2. Toraks bilgisayarlı tomografide küçük hava yolu hastalığı ile uyumlu her iki akciğerde mozaik perfüzyon görünümü

Hastanın 6. ay kontrollerinde yapılan kateterizasyonda ikili kombinasyon tedavisi ile ortalama PAB ve PVR değerlerinde düşüş gözlemlendi (**Tablo 3, ikinci sütun**). Başlangıç bulgularına göre Dünya Sağlık Örgütü (WHO) fonksiyonel sınıfı III'ten II-III'e geriledi. 6 dakikada 234 metre yürüyen hastanın saturasyon düşüşü daha az oranda gerçekleşti (%92'den %89). Ayrıca kontrol BNP düzeyi 126 ng/L saptandı. Tüm bu takip bulgularıyla hasta 4'lü³ risk değerlendirmesinden 2 puan alarak orta-düşük riskli olarak sınıflandırıldı. Hastanın kliniğinde ve risk sınıfında düzelme olmasına rağmen, 2022 ESC/ERS kılavuzunda PAH hastalarında tedavi hedefi olarak en uygun tıbbi tedaviyle düşük risk profilinin elde edilmesi ve sürdürülmesinin önerildiği, buna ek olarak hastanın bireysel değerlendirmesinde düşük risk sınıfına ulaşılabilmesi için mevcut tedavisine prostasiklin reseptör agonisti (seleksipag) eklendi. Takiplerinde kliniği kararlı seyreden ve süreç boyunca hastaneye yatış gerektirecek PAH ilişkili durum gelişmeyen hasta üçlü tedavi altında kontrollerine devam etmektedir.

Bu vaka sunumu için hastanın onamı alınmıştır.

TARTIŞMA

SSk, genellikle yaygın vasküler disfonksiyon ve ilerleyici fibrozis ile karakterize, deri ve iç organları tutan kronik bir hastalıktır. SSk, sınırlı kutanöz ve diffüz kutanöz skleroderma olmak üzere iki ana başlıkta sınıflandırılır.⁴ İç organ tutulumu, sınırlı kutanöz grubuna oranla diffüz kutanöz grupta daha sık görülmekte ve daha erken ortaya çıkmakta, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ise her iki hastalık grubunda da sıklıkla görülebilmektedir. Bunun yanı sıra SSk tanılı hastaların %80'den fazlasında farklı düzeylerde akciğer tutulumu bulunmaktadır.⁵ Akciğer tutulumu hastalarda genellikle kuru öksürük ve özellikle efor dispnesi ile kendini göstermektedir. SSk bağlı akciğer tutulumunun iki önemli komponenti pulmoner fibrozis ve PAH'a yol açan pulmoner vasküler hastalıktır. Diffüz grupta daha çok pulmoner fibrozis görülürken, sınırlı grupta PAH daha sık görülmektedir. Yine de diffüz SSk hastalarında PH, pulmoner fibroze ikincil olarak da ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca PAH, SSk'da görülen en sık pulmoner vasküler prezantasyon iken ayrıca tromboemboli, pulmoner kapiller hemanjiomatozis ve pulmoner veno-oklüzif hastalık da görülebilmektedir.^{6,7}

PAH, tüm SSk hastalarının yaklaşık %10-40'da görülür. Bu hastalarda pulmoner vasküler hastalıktan bağımsız olarak pulmoner fibrozan alveolit de tek başına solunumsal bozukluklara yol açabilmekte, deri ve kas iskelet sistemi tutulumu varlığı ise hastaların 6 dakika yürüme mesafelerini etkileyebilmektedir.⁸ Bu nedenle sağ kalımı ön gördüren parametreler yardımıyla oluşturulan risk ölçekleri SSk-PAH hastalarına uyarlandığında benzer riski yansıtmayabilir. Bu hasta grubunda yeni pulmoner vazodilatör tedavilerle yakınmaların düzelmesi ve yaşam süresinin uzamasına rağmen sağ kalımın, idiyopatik PAH ve diğer bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili PAH formlarına göre daha kötü olduğu ortaya konulmuştur.⁹ Ek olarak yıllık tarama ile tanı alan hastaların, rutin kontrollerde tanı alan hastalarla kıyaslandığında yaşam sürelerinin iyileştiği bilinmektedir.^{10,11} life-limiting complication of systemic sclerosis (SSc Bu nedenle SSk hastalarında yıllık tarama yapılması¹² ve PAH riski açısından klinik (dijital ülser varlığı,¹³ daha uzun hastalık süresi) /demografik (ileri yaş erkek) /laboratuvar (düşük DLCO,¹⁴ pozitif antikör varlığı) bulguları yardımıyla risk değerlendirmesi yapılması önem taşımaktadır.

Sklerodermaya bağlı PAH'ta sağ kalım, bağ dokusu hastalıkları da dahil olmak üzere diğer PAH formlarından daha kötüdür. Ayrıca sağ kalım ön gördüren parametreler yardımıyla oluşturulan risk ölçekleri SSk-PAH hastalarında benzer riski yansıtmayabilir çünkü bu hastalarda pulmoner vasküler hastalıktan bağımsız olarak pulmoner fibrozan alveolit de tek başına solunumsal bozukluklara yol açabilmektedir.

Bizim olgumuz da SSk tanısı almasına rağmen, PH'nin SSk ile ilişkili olduğuna dair bulgular net değildir. DLCO %90 olan ve HRCT'de interstisyel tutulumu olmayan olguda PAH etyolojisinde idiyopatik komponentin ön planda olduğunu düşünmekteyiz. Pulmoner vazodilatör tedavilere yanıtın ve sağ kalımın SSk ilişkili PAH da idiyopatik PAH grubuna oranla daha kötü olduğu¹⁵⁻¹⁷ düşünüldüğünde olgumuzun şanslı olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Chung WS, Lin CL, Sung FC, et al. Systemic sclerosis increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: A nationwide cohort study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(9):1639-1645. doi:10.1093/rheumatology/keu133
2. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: Histopathology, clinical features, and survival. *Chest*. 2008;134(3):601-605. doi:10.1378/chest.08-0053
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2022;00:1-114.
4. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1553-1570. doi:10.1002/art.40906
5. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):139-153. doi:10.1097/00005792-200203000-00004
6. McGuire F, Kennelly T, Tillack T, Robbins M. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with CREST syndrome: A case report and review of the literature. *Respiration*. 2010;80(5):435-438. doi:10.1159/000314587
7. Günther S, Jaïs X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2995-3005. doi:10.1002/art.34501
8. Vandecasteele E, De Pauw M, De Keyser F, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;212:265-273. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.084
9. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1940-1946. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202489
10. Humbert M, Yaici A, De Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3522-3530. doi:10.1002/art.30541
11. Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in Scleroderma registry. *Arthritis Care Res*. 2014;66(3):489-495. doi:10.1002/acr.22121
12. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3194-3201. doi:10.1002/art.38172
13. Mihai C, Landewé R, Van Der Heijde D, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):681-686. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205897
14. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: Prospective study of 105 cases. *Eur Respir J*. 2010;35(1):112-117. doi:10.1183/09031936.00060209
15. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):3043-3050. doi:10.1002/art.22069
16. Xiong A, Liu Q, Zhong J, et al. Increased risk of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systemic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2022;62(1). doi:10.1186/s42358-022-00239-2
17. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: Identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383-1394. doi:10.1378/chest.10-0260

PULMONER HİPERTANSİYON VE AKCİĞER KANSERİ SAPTANAN KOMBİNE PULMONER FİBROZ VE AMFİZEM (KPFA) OLGUSU

A CASE OF COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA (CPFE) WITH PULMONARY HYPERTENSION AND LUNG CANCER

Gökçen Ömeroğlu Şimşek¹, Can Sevinç¹, Ayşe Çolak², Bahri Akdeniz²

¹Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

²Kardiyoloji Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

ÖZET

Bu makale, pulmoner hipertansiyon ve akciğer kanseri ile birlikte olan kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA) olgusunu incelemektedir. KPFA, özellikle sigara içen erkeklerde sıkça görülen bir durumdur. Fibrotik interstisyel akciğer hastalığından ayrı bir klinik durum ya da birden çok hastalığı bünyesinde barındıran bir sendrom olup olmadığı halen tartışılmaktadır. Bu makalede, KPFA'nın pulmoner hipertansiyon ve akciğer kanseri gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen, kötü prognozlu bir sendrom olduğu vurgulanmaktadır. Hastanın tedavi sürecinde karşılaşılan zorluklar, KPFA'nın spesifik bir tedavi stratejisinin olmaması ve eşlik eden hastalıkların yönetimine odaklanan multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliği tartışılmıştır. Son olarak, KPFA'nın karmaşık yapısı ve tedavi zorlukları göz önüne alındığında, bu hastalığın yönetiminde deneyimli bir sağlık ekibi tarafından düzenli takiplerin ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin önemli olduğu vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Akciğer Kanseri, Kombine Pulmoner Fibroz ve Amfizem, Pulmoner Hipertansiyon

GİRİŞ

Fibrotik interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda amfizem varlığı nispeten yaygındır. Buna kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (KPFA) adı verilmiştir.¹⁻³ Yapılan araştırmalarda bu hastalığın idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve eşlik eden amfizemden farklı bir klinik durum veya tablo olduğu düşünülmektedir. Hatta birçok klinik durum ile birlikteliği nedeni ile bu hastalığın bir sendrom olabileceği de belirtilmektedir.⁴ İdiyopatik interstisyel pnömoni (İİP) olan hastaların %26-54'ünde KPFA bildirilmektedir.⁵ KPFA, eşlik eden hastalıklar nedeni ile prognozu kötü bir hastalıktır. Özellikle pulmoner hipertansiyon (PH)'nın sık eşlik ettiği gösterilmiştir. KPFA'lı hastaların %15-55'inde PH rapor edilmiştir ve PH varlığı mortaliteyi en belirgin şekilde etkileyen özelliktir.⁶ Benzer şekilde akciğer kanseri diğer fibrotik akciğer hastalıklarına göre KPFA hastalarında daha sık gözlenmekte ve beklenen sağ kalım süresini azaltmaktadır. KPFA'lı hastaların %2-52'sinde akciğer kanseri bildirilmiştir.⁷

KPFA, henüz tam anlaşılammış ve net bir tedavi stratejisi oluşturulmamıştır. Hastalığın, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ya da IPF ye benzer tedaviler, solunum yetmezliğinin kaçınılmaz olması nedeni ile uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), eşlik eden, pnömoni, pulmoner emboli, PH ve akciğer kanseri gibi hastalıkların standart tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır.⁸⁻¹⁰ KPFA'nin sistemik skleroz ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklara da eşlik edebileceği belirtilmektedir.¹¹

Olgumuz, dispne yakınması ile KOAH, IPF tanıları almış fakat optimal tedavi kullanmamış bir olgudur. Hastanın başvurusu şiddetli dispne ve solunum yetmezliği nedeniyle olmuş ve bu semptomu açıklayabilecek havayolu hastalığından daha ön planda akciğer parankimini etkileyen amfizem ve fibroz bulgusu, vasküler hastalığın sebebi PH ve akciğer kanseri ve metastazı olan plevral efüzyon saptanmıştır. Olgumuz, KPFA'nın bir sendrom gibi sık görülen bütün bileşenlerin özelliklerini taşıması nedeni ile literatürle birlikte tartışılmıştır.

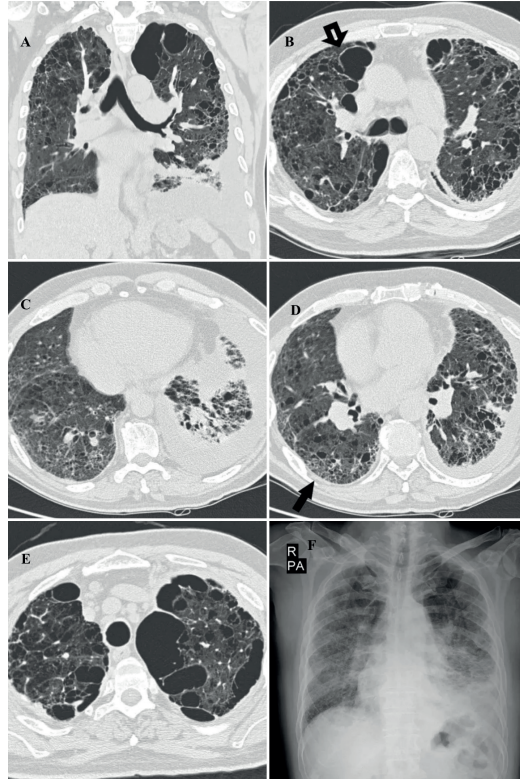
OLGU SUNUMU

Erkek hasta, 61 yaşında, eforla artan nefes darlığı şikâyeti ile başvurdu. Öksürük ve balgam şikâyeti ön planda değildi. Şikâyetlerinin uzun süredir olduğunu fakat son bir aydır belirgin şekilde arttığını ifade etti. Aktif sigara (40 p/y) kullanan olgunun özel bir maruziyeti veya kullandığı bir ilacı yoktu. Bir yıl önce şikâyetleri başladığında bir göğüs hastalıkları hekimine başvurduğunu, son dönem interstisyel akciğer hastalığı olduğunu, ileri inceleme ya da tedavi önerilmediğini belirtti. KOAH için inhaler tedavi önerilmiş fakat hasta kullanmamış. Geçirilmiş pnömoni, tüberküloz ya da COVID-19 öyküsü ya da aile öyküsünde bir özellik yoktu.

Fizik bakışında siyanotikti ve “Büzülmüş dudak” solunumu yapıyordu. Çomak parmağı mevcut olan olgu, ortopne ve bendopne tarif ediyordu. Solunum seslerinin şiddeti ileri derecede azalmış ve bilateral bazallerde raller işitildi. Diğer sistem bakıları olağan, oda havasında oksijen saturasyonu %86’ydi.

Laboratuvar bulgularında ılımlı bir lökositozu (WBC 10900 /mm³) vardı. C-reaktif protein değeri 84 mg/L, B-tipi natri üretik peptid düzeyi 598 pg/mL saptandı. Arter kan gazında KGA (oda havası) pH: 7.45, PaCO₂ 37 mmHg, PaO₂ 62 mmHg, HCO₃ 26.5 ve SaO₂ %91 saptandı.

Hasta amfizem tipi KOAH, KOAH alevlenmesi, pnömoni, plörezi, interstisyel akciğer hastalığı ve PH ön tanıları ile göğüs hastalıkları servisine yatırıldı. Postero-anterior akciğer grafisinde, bilateral retikuler dansiteler gözlemlendi. Sol kostafrenik sinüs kapalı ve sol kalp gölgesi silinmişti. Hilusları dolgun görünümde izlendi (**Şekil 1**). Hastaya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekildi. YRBT bulgularında pulmoner trunkus çapı genişlemişti (33 mm). Mediyastende patolojik görünüm ve boyutta lenf nodları mevcuttu. Bilateral akciğer üst loblarda büllöz amfizematöz değişiklikler gözlemlendi. Her iki akciğerde alt loblarda belirgin kistik değişiklikler, buzlu cam alanları, bronşiektatik değişiklikler ve sağ alt lobda bal peteği bulguları (**Şekil 1**) ile sol hemitoraksta plevral sıvı (en kalın yerinde 4 cm) ve kalınlaşma saptandı (**Şekil 2**).

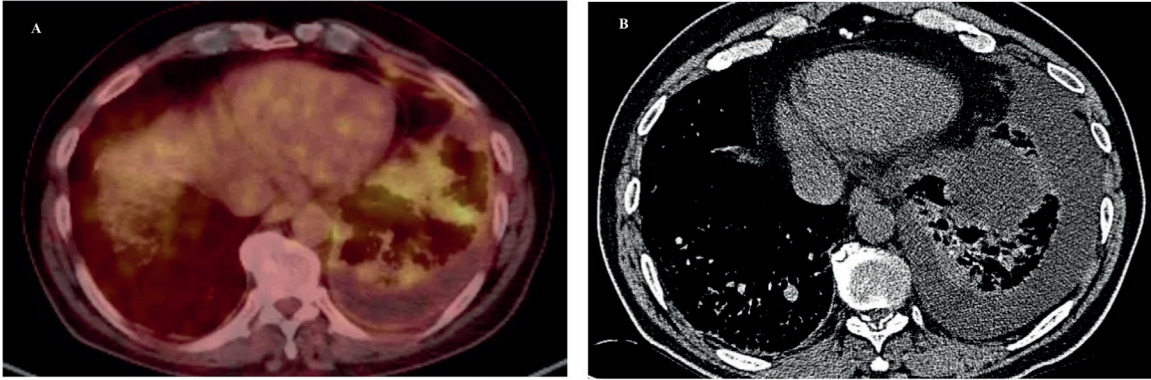


Şekil 1: Şekilde hastanın yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve akciğer grafisi görüntüleri görülmektedir. Görüntülerde bilateral akciğer üst loblarında büllöz amfizematöz değişiklikler ok işareti ile gösterilmiştir. Her iki akciğerde alt loblarda belirgin kistik değişiklikler, buzlu cam alanları, bronşiektazi bulguları mevcut (A-E). Akciğer grafisinde bilateral retiküler dansiteler, kapalı sol kostafrenik sinüs ve silinmiş sol kalp gölgesi, bilateral dolgun hiluslar görülmektedir (F).

Solunum fonksiyon testinde FEV1/FVC %69, FEV1 1510 ml (%72), FVC 2188 ml (%74) ve DLCO %41 saptandı. Ekokardiyografik incelemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 60, sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) 120 mmHg, orta derecede mitral ve aort kaçakları, orta-ciddi derecede triküspit yetersizliği, sağ yapılarda genişleme ve sol ventrikülde D-şekli saptandı.

Kronik tromboembolik PH (KTEPH) dışlama amacı ile çekirtilen ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde sol akciğerde aktivite dağılımı heterojen ve sağ akciğerde inhomojen görünümde saptandı. Sağ akciğer üst lob apikal, posterior ve alt lob lateral bazal segmentlerde subsegmenter hipoaktif alanlar izlendi. Sol akciğer üst lob anterior, süperior lingual, inferior lingual, alt lob süperior, anterior medial bazal, lateral bazal ve posterior bazal segmentler ile uyumlu alanlarda nonsegmenter perfüzyon defektleri YRBT görüntülerinde izlenen plevral efüzyon ve atelektazi alanlarıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Kronik emboli açısından ileri bir yorum yapılamadı. Sağ kalp kateterizasyonunda ise ortalama PAB 45 mmHg (78/28), pulmoner arteriyel uç basıncı (PAUB): 7mmHg, pulmoner vasküler rezistans (direnç) (PVR):10.7 mmHg saptanarak ön planda düşük debi ve pre-kapiller PH düşünüldü.

Hastanın romatolojik incelemesinde kapilleroskopisi normaldi ve bağ doku hastalığı ya da vaskülit düşünülmüdü. Hastanın sol plevral efüzyonundan yapılan örnekleme eksüdatif vasıftaydı. Kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın plevral efüzyon sitoloji sonucu adenokarsinom metastazı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Pozitron emisyon tomografi – bilgisayarlı tomografi (PET-BT)'de ise (Şekil 2). Sol hemitoraksta plevrada, alt lobda anterior ve bazallerde 18-flüorodeoksiglukoz (18-FDG) tutulumları saptandı (4.2 SUVmax (standardized uptake value). Mediastende çok sayıda lenf nodu mevcuttu (4.4 SUVmax). Hastanın fibrozis komponenti dominant olan KPFA ve PH Grup 3 tanısı koyuldu. INCREASE çalışmasında ¹² İAH ilişkili grup 3 PH olgularında inhale treprostinin ile elde edilen olumlu sonuca dayanılarak Nebulize “İloprost trometamol” için endikasyon dışı ilaç başvurusu yapıldı fakat onay alınamadı. Hastaya KOAH tedavisi düzenlendi. Evde uzun süreli oksijen tedavisi önerildi. Sigara bıraktırma tedavisi düzenlendi. Pulmoner rehabilitasyon programına alındı. Akciğer kanseri konseyinde görüşülen hastanın moleküler mutasyon pozitifliği saptanmaması nedeni ile kemoterapi başlanması önerildi.



Şekil 2: Şekilde Pozitron emisyon tomografi – bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ve Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri görülmektedir. A: PET-BT’de sol akciğerde alt lobda plevrada FDG tutulumu mevcut; B: Sol hemitoraksta plevral sıvı ve kalınlaşma bulgusu izlenmektedir.

TARTIŞMA

KPFA ve PH zorlu bir klinik senaryoyu temsil etmektedir.^{1,2} KPFA, yeni İİP sınıflandırmasında bir IPF fenotipi olarak kabul edilmektedir ve en sık sigara içen erkeklerde görülür. Nefes darlığı en sık belirtilen şikayettir.⁵ Radyolojik olarak üst loblarda sentrilobler amfizem, alt loblarda fibrozis ile birlikte gaz değişim anormallikleri hastalığın en önemli özellikleridir.¹³ Bu hastalarda solunum fonksiyon testlerinde DLCO düşük, psödo-normal akciğer hacimleri (amfizeme bağlı hiperinflasyon) saptanır.¹⁴ KPFA’nin özellikle sigara kullanımı ve çevresel maruziyetler nedeni ile geliştiği düşünülmekte, ayrıca genetik yatkınlık da olduğu belirtilmektedir.^{15,16}

Bu hastalarda PH, İPF hastalarına göre daha sık gelişmektedir ve mortaliteyi artıran önemli bir belirteçtir.⁶ PH sıklığı %47 olup; bu hastalığıdaki PH varlığı İPF'den daha sık ve daha ağır seyretmektedir. Amfizem ve fibrozun bir arada bulunmasının ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna, bozulmuş gaz değişimine ve kronik hipoksiye yol açtığı; kronik hipoksinin vazokonstriksiyona ve pulmoner vaskülaritenin yeniden şekillenmesine neden olarak PH gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^{3,8} KPFA'de 5 yıllık yaşam süresi %25-75 iken PH geliştiğinde beklenen bir yıllık yaşam süresi azalmaktadır.^{3,17,18}

KPFA varlığında akciğer kanseri sıklığı yüksek olup İPF'den daha yüksek oranda gözlenmektedir. En çok skuamöz hücreli akciğer kanseri ve adenokarsinomlar gözlenmektedir. Sağ kalım sürelerinin İPF'de gelişen akciğer kanseri sağ kalım sürelerine göre daha az ve medyan yaşam süresinin 10,8 ay olduğu belirtilmiştir.^{5,19,20}

KPFA için özgün bir tedavi yoktur. Hastalığın tedavisinde semptomların giderilmesi, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması, PH için tedavi stratejileri, vazodilatör ilaçlar, oksijen tedavisi ve bazı durumlarda akciğer nakli yer almaktadır. Sigaranın bırakılması ilk yapılması gerektirir. Bronkodilatörler ve oksijen tedavisi hemen her hasta kullanılmaktadır. Bunların dışında hastaların pulmoner rehabilitasyon programlarına dahil edilmesi ve enfeksiyonlara karşı etkin bağışıklama önerilmektedir. Uygun olgularda akciğer transplantasyonu ve İPF komponentinin daha baskın olduğu durumda antifibrotik ajanlar da kullanılabilir. ^{2,6,8,14,18} Randomize, çift kör olan INCREASE çalışmasında, İAH ilişkili grup 3 PH olguları günde dört kez 12 nefese (toplam, 72 µg) kadar uygulanan inhale treprostini 16 haftalık izlemde plasebo ile karşılaştırıldığında treprostini alan grupta NT-proBNP düzeylerinde azalma (tedavi oranı, 0,58; 95% güven aralığı (GA), 0,47 – 0,72; P<0,001) ve 6 dakika yürüme mesafesinde belirgin düzelme (başlangıca göre değişim açısından ortalaması farkı 31,12 m, %95 GA, 16,85 ila 45,39; P<0,001) saptanmıştır. Treprostini grubunda 37 hastada (%22,7), plasebo grubunda 54 hastada (%33,1) klinik kötüleşme gelişmiştir (Hazard oranı, 0,61; %95 GA, 0,40 - 0,92; P = 0,04).¹² INCREASE çalışmasındaki inhale treprostini ile elde edilen olumlu sonuca dayanarak hastaya tedavi planlandı.

KPFA'nın prognozu eşlik eden diğer hastalıklara göre değişebilir. Akciğer hastalığının şiddeti, PH derecesi ve hastanın genel sağlık durumu gibi faktörler sağ kalımı etkilemektedir. KPFA, barındırdığı havayolu ve parankim hastalığı nedeni ile Grup 3 PH olarak sınıflandırılmaktadır. Günümüzde, Grup 3 PH için özellikli bir tedavi bulunmamaktadır. Olgumuz, literatürde KPFA'ya eşlik etmesi mümkün olarak tanımlanmış bütün komplikasyonları taşımaktadır. PH haricinde eşlik eden hastalıkları için tedavi almaktadır. Fakat akciğer kanseri ile birlikte sağ kalımı en çok etkileyen faktör olan PH için özel bir tedavi alamamıştır. Böyle hastalarda destek tedavi ve eşlik eden hastalıkların tedavisi çok önemli olmakla birlikte PH tedavisiz kalmaktadır.

Sonuç olarak; KPFA ve PH'nın altında yatan mekanizmaları daha iyi anlaşılmalı ve Yeni ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları tanımlanmalıdır. KPFA, vakalarının karmaşıklığı göz önüne alındığında, göğüs hastalıkları uzmanları, kardiyologlar ve diğer uzmanları içeren "multidisipliner" bir yaklaşım gereklidir. Deneyimli bir sağlık ekibi ile düzenli takipler yapılmalı ve hastanın değişen gelişen klinik durumuna göre tedavi planı güncellenmelidir.

1 Olgu sunumu için hastadan sözel onam alınmıştır.

2 Finansal kaynak kullanılmamıştır.

3 SUVmax (standardized uptake value): PET çekiminde vücudun belirli bir bölgesindeki maksimum 18-FDG alım miktarını ifade eder.

KAYNAKLAR

1. Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest*. Jan 2012;141(1):222-231. doi:10.1378/chest.11-1062
2. Cottin V, Selman M, Inoue Y, et al. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 15 2022;206(4):e7-e41. doi:10.1164/rccm.202206-1041ST
3. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. Oct 2005;26(4):586-93. doi:10.1183/09031936.05.00021005
4. Moya-Álvarez V, Castillo Villegas D, de Miguel Díez J. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome: What is the Role of Airflow Limitation? *Open Respir Arch*. Jan-Mar 2023;5(1):100233. doi:10.1016/j.opresp.2023.100233
5. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac Dis*. Apr 2015;7(4):767-79. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.17
6. Ni H, Wei Y, Yang L, Wang Q. An increased risk of pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema: a meta-analysis. *BMC Pulm Med*. Jun 21 2023;23(1):221. doi:10.1186/s12890-023-02425-4
7. Koo HJ, Do KH, Lee JB, Alblushi S, Lee SM. Lung Cancer in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161437. doi:10.1371/journal.pone.0161437
8. Kusaka K, Morio Y, Kimura Y, et al. Improvement of pulmonary arterial compliance by pulmonary vasodilator in pulmonary hypertension from combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med Case Rep*. 2019;28:100940. doi:10.1016/j.rmcr.2019.100940
9. Xiong W, Zhao Y, Gong S, Zhao Q, Liu J. Prophylactic function of excellent compliance with LTOT in the development of pulmonary hypertension due to COPD with hypoxemia. *Pulm Circ*. Apr-Jun 2018;8(2):2045894018765835. doi:10.1177/2045894018765835
10. Üçsular F, Karadeniz G, Polat G, et al. Quantitative CT in mortality prediction in pulmonary fibrosis with or without emphysema. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2021;38(3):e2021024. doi:10.36141/svdl.v38i3.11044
11. Tzouvelekis A, Zacharis G, Oikonomou A, et al. Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMC Pulm Med*. May 22 2013;13:31. doi:10.1186/1471-2466-13-31
12. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. Jan 28 2021;384(4):325-334. doi:10.1056/NEJMoa2008470
13. Gredic M, Karnati S, Ruppert C, Guenther A, Avdeev SN, Kosanovic D. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: When Scylla and Charybdis Ally. *Cells*. Apr 28 2023;12(9):doi:10.3390/cells12091278
14. Hage R, Gautschi F, Steinack C, Schuurmans MM. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE) Clinical Features and Management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:167-177. doi:10.2147/copd.S286360
15. Papaioannou AI, Kostikas K, Manali ED, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: The many aspects of a cohabitation contract. *Respir Med*. Aug 2016;117:14-26. doi:10.1016/j.rmed.2016.05.005
16. Hu Y, Wang LS, Li Y, et al. Effects of particulate matter from straw burning on lung fibrosis in mice. *Environ Toxicol Pharmacol*. Dec 2017;56:249-258. doi:10.1016/j.etap.2017.10.001
17. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. Jul 2009;136(1):10-15. doi:10.1378/chest.08-2306
18. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology*. Jul 2015;20(5):805-12. doi:10.1111/resp.12530
19. Inomata M, Ikushima S, Awano N, et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med*. Jun 28 2014;14:104. doi:10.1186/1471-2466-14-104
20. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology*. Feb 2011;16(2):326-31. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01907.x

VAZOREAKTİVİTE GERİ DÖNÜŞÜ FENOMENİ: PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE OYUNUN KURALLARINI DEĞİŞTİREN YENİ BİR PARADİGMA

VASOREACTIVITY RECALL PHENOMENON: A NEW GAME CHANGER PARADIGM IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Yusuf Ziya Şener¹, Ahmet Yetkin²,
Ergün Barış Kaya², Mehmet Levent Şahiner², Kudret Aytemir²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Vazoreaktivite testinin (VRT) idiyopatik, kalıtsal ve ilaç ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında yapılması önerilmektedir ve VRT’de pozitif yanıt varlığı iyi prognoz ile ilişkilidir. VRT’ne yanıt genellikle hastalığın erken evrelerinde, henüz geri dönüşsüz yeniden şekillenme gelişmeden mevcuttur. Güncel kılavuzlar, ilk tanı anındaki kalp kateterizasyonunda hastada VRT negatif ise, takip sürecinde tekrar vazoreaktivite yapılmasını önermemektedir. Ancak VRT’de kullanılan ajana göre pozitif saptanma duyarlılık ve özgüllük değerleri farklılık gösterebilir. Bazı idiyopatik PAH, kalıtsal PAH, ilaç-toksin ilişkili PAH hastalarında başlangıçta pozitif olan VRT, takipte negatifleşebilmektedir. Ayrıca; PAH tanısında farkındalığın artması, PAH tedavisindeki gelişmeler ve PAH’a özgün ajanlarla kombine tedavi ile pulmoner vasküler yatakta ters yeniden şekillenme gelişebilir ve hipotetik olarak başlangıçta vazoreaktivite göstermeyen pulmoner vasküler yatak, PAH’a özgün tedavi sonrası vazoreaktivite gösterebilir. Bu yazıda, tanı anında VRT’ye yanıtız olan ve kombine PAH’a özgün tedavi altında takip sürecinde tekrar edilen VRT’ne yanıt veren bir idiyopatik PAH olgusu sunulmuştur. Henüz yeterli veri ve kanıt olmasa da VRT negatif olan prevalant PAH hastalarında kontrol kalp kateterizasyonlarında tekrar vazoreaktivitenin değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner Hipertansiyon, Vazoreaktivite Testi, Kalp Kateterizasyonu

GİRİŞ

Vazoreaktivite, vazodilatör ajan uygulaması sonrası kardiyak debide değişiklik olmaksızın veya artışa rağmen ortalama pulmoner arter basıncında (PAB) ≥ 10 mmHg azalma olması ve ortalama PAB’ın ≤ 40 mmHg düzeyine düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Vazoreaktivite testi için kullanılması önerilen ajanlar; inhale nitrik oksit, inhale iloprost ve intravenöz (İV) epoprostenoldür. Önceden vazoreaktivite değerlendirilmesinde kullanılan adozin, güncel kılavuzlarda yan etkileri nedeni ile kullanılması önerilmemektedir.¹ VRT kalıtsal, idiyopatik ve ilaç ilişkili PAH düşünülen olgularda yapılmalıdır ve diğer pulmoner hipertansiyon gruplarında yapılması önerilmemektedir. VRT pozitif olan hastaların prognozu vazoreaktif olmayan hastalara göre daha iyidir ve vazoreaktivite saptanan hastalar uzun dönem kalsiyum kanal blokörü tedavisinden fayda görmektedir. Tanı sırasında vazoreaktif olarak değerlendirilen hastalarda hastalığın ilerlemesi ile uyumlu semptom ve bulgular varlığında kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite değerlendirilmesi tekrar edilerek kalsiyum kanal blokörü tedavisinin devamına karar verilmelidir.² Ancak, başlangıçta VRT negatif olan hastalarda takip sürecinde tekrar vazoreaktivite değerlendirilmesi ile ilgili veri ve öneri yoktur. Bu olgu sunumunda, başlangıçta VRT negatif PAH tanısı alan ve PAH’a özgün tedavi altında takipte iken şikayetleri artan ve kontrol kalp kateterizasyonunda VRT pozitif saptanarak tedavisine kalsiyum kanal blokörü eklenen bir hastayı sunduk.

OLGU SUNUMU

Koroner arter hastalığı ve PAH tanıları ile dış merkezde takipte olan 54 yaşında kadın hasta, polikliniğimize efor dispnesinde artış ve bir kez olan senkop nedeni ile başvurdu. Hastanın fonksiyonel kapasitesi Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf III olarak değerlendirildi. Öyküsünden 10 sene önce sol ana koroner artere aterosklerotik ciddi darlık (%90) nedeni ile stent implantasyonu yapıldığı ve 3 sene önce de idiyopatik PAH tanısı aldığı öğrenildi. PAH tanısı alındığında yapılan kalp kateterizasyonunda adenozin ile yapılan VRT'nin negatif olduğu öğrenildi. Hasta PAH tedavisi için üç ilaç kombinasyonu almaktaydı (tadalafil, bosentan ve inhale iloprost). Fizik muayenesinde P2 sert idi ve triküspit odakta pansistolik 3/6 üfürüm duyuldu. Bilateral eser miktarda pretibiyal ödem mevcuttu. Elektrokardiyografide sinüs ritmi ile birlikte sağ atriyal dilatasyon ve sağ ventrikül 'strain' görünümü izlendi. Ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %62, ciddi triküspit yetersizliği (V maks=4,74 m/s), genişlemiş sağ boşluklar ve artmış sistolik PAB (110 mmHg) saptandı. Pulmoner arter çapı 32 mm olarak ölçüldü. Posterior duvar komşuluğunda minimal perikardiyal efüzyon mevcuttu. Laboratuvar bulguları BNP yüksekliği (180 pg/mL; normal değeri <100pg/mL) dışında normaldi. Hasta, merkezimizde ilk kez değerlendirildiği için PAH dışı pulmoner hipertansiyon nedenleri açısından tekrar gözden geçirildi. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ve kontrastlı pulmoner BT anjiyografisinde pulmoner emboli ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ile uyumlu bir bulguya rastlanmadı. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif ya da restriktif patoloji düşündürcek bir bulgu izlenmedi. Romatolojik belirteçler negatif saptandı. Sol ana koroner arter stenti olduğu için ve genişlemiş pulmoner arterin sol ana koroner artere basısını değerlendirmek için yapılan koroner anjiyografide koronerlerde anlamlı darlık izlenmedi. Kalp kateterizasyonunda sol ventrikül diyastol sonu basıncı 12 mmHg, ortalama PAB 53 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) 14 mmHg ve pulmoner vasküler direnci 9,1 WU saptandı. PKUB değeri 14 mmHg olduğu için, hastaya 500 cc serum fizyolojik, 10 dakikada verilerek sıvı yükleme testi yapıldı ve PKUB değerinde anlamlı bir artış olmadığı ve maksimum 15 mmHg düzeyine yükseldiği görüldü. Hastanın merkezimizdeki ilk kalp kateterizasyonu olması nedeni ile ve VRT'ye yanıtın bazı hastalarda takip sürecinde kaybolduğu bilgisinden yola çıkarak hastalık seyri sürecinde vazoreaktivitenin gerek PAH'a özgün tedavinin etkisi ile gerek hastalığın seyri ile ilgili olarak değişkenlik gösterebileceği düşünülerek, hastaya VRT yapılması planlandı. Adenozin ile (50 mcg/kg/dk dozundan infüzyona başlandı ve 300 mcg/kg/dk dozuna ulaşana kadar 2-5 dakikada bir 50 mcg/kg/dk artırıldı) VRT yapıldı ve kardiyak debi değişmeden ortalama PAB 38 mmHg düzeyine düştü (**Tablo-1**). VRT pozitif olarak kabul edilen hastaya diltiazem 120 mg günde iki kez olacak şekilde başlandı. 3 ay sonraki kontrolünde fonksiyonel kapasitesinin fonksiyonel sınıf II'ye düzeldiği ve BNP düzeyinin 60 pg/mL'ye gerilediği görüldü. Hastaya akut VR yanıtı değerlendirmek için 3. ayda ve kalsiyum kanal blokleri tedavisine kronik yanıt varlığı açısından 1. yılda kalp kateterizasyonu önerildi, ancak hasta klinik olarak stabil olup kendini iyi hissettiği için kateterizasyon işlemini reddetti. Hastanın kateterizasyon öncesi ve 3 ay sonraki risk değerlendirmesi **Tablo-2**'de özetlenmiştir. Hasta 2 yıldır üçlü PAH'a özgün tedavi ve kalsiyum kanal blokörü tedavisi ile izlemine devam etmektedir ve hastalığı stabil seyretmektedir.

Hastadan, verilerinin anonim olarak bilimsel dergilerde sunulmasına yönelik onam alınmıştır.

Tablo-1. Hastanın kalp kateterizasyonu verileri

	Bazal ölçümler	Adenozin sonrası ölçümler
Ortalama sağ atriyum basıncı	10 mmHg	
Sağ ventrikül basıncı	90/10 mmHg	
Pulmoner arter basıncı		
Sistolik	90 mmHg	60 mmHg
Diyastolik	32 mmHg	24 mmHg
Ortalama	53 mmHg	38 mmHg
PKUB	14 mmHg	
Kardiyak debi (Fick metodu)	4,18 L/min	4,21 L/min
Kardiyak indeks	2,14 L/min/m ²	2,15 L/min/m ²
Pulmoner vasküler direnç	9,1 WU	
Sistemik vasküler direnç	20,3 WU	
Kısaltmalar: PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı		

Tablo-2. Hastanın tedavi öncesi ve sonrası risk değerlendirmesi

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Fonksiyonel sınıf	III	II
BNP (pg/mL)	180	60
6 dakika yürüme mesafesi	285	324
Risk sınıfı (Üçlü risk değerlendirme)	Orta	Orta
Risk sınıfı (Dörtlü risk değerlendirme)	Yüksek-Orta	Yüksek- Düşük

TARTIŞMA

VRT, özellikle herediter, idiyopatik ve ilaç ilişkili PAH hastalarının kalsiyum kanal blokörü tedavisine yanıtını öngörmeye ve prognozu belirlemede önemli rol oynaması nedeni ile kalp kateterizasyonun önemli bir bileşeni- dir. VRT testi pozitif olan hastalar uzun dönem kalsiyum kanal blokörü tedavisinde fayda görürler ve VRT negatif olan hastalara göre daha iyi prognozludurlar.³ İdiyopatik PAH vakalarının %10-15’inde VRT’ne pozitif yanıt sap- tanmaktadır. Vazoreaktivite, genellikle hastalığın erken evrelerinde mevcuttur ve hastalık ilerledikçe ve pulmoner vasküler yatakta yeniden şekillenme oldukça vazoreaktivite genellikle kaybolur.⁴ *BMPR2* (Bone morphogenetic protein receptor type-2) gen mutasyonu herediter ve idiyopatik PAH vakalarında görülebilmektedir ve *BMPR2* mu- tasyonu olan hastalarda VRT’ye yanıt oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁵ *BMPR2* mutasyonu, pulmoner vasküler yatak yeniden şekillenmesi sürecinde önemli rolü olan aktivin yolağını aktive etmektedir. Aktivin yola- ğını inhibe eden sotaterceptin, pulmoner vasküler yatakta meydana gelen patolojik değişiklikleri geri döndürerek PAH tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir.⁶ Bu bulgular, pulmoner vasküler yatakta meydana gelen yeniden şekillenmenin tedavi ile geri döndürülebileceğini ve pulmoner vasküler yatağın tedavi altında VRT’ne pozitif yanıt verebileceğini düşündürmektedir. Ancak hastamızda kullanılan PAH’a özgün ajanlar vazodilatör etkinlikte olup pulmoner vasküler yatakta yeniden şekillenme üzerine etkilerini gösteren veri mevcut değildir. Bu nedenle sotater- ceptin yeniden şekillenme üzerine olan olumlu etkilerini, diğer PAH’a özgün ilaçlara genellemek mümkün değildir.

VRT yanıtı pozitif olup, kalsiyum kanal blokörü tedavisi altında klinik olarak kötüleşen ve hastalığı ilerleyen has- talarda tedaviye PAH’a özgün ilaçlar başlanması; ancak, bu süreçte kalsiyum kanal blokörü tedavisine de devam edilmesi önerilmektedir.² Hastamız başlangıçta kombine PAH’a özgün tedavi almakta iken VRT pozitifliği sonradan tespit edilerek hastaya kalsiyum kanal blokörü başlanmıştır. Hastanın üçlü PAH’a özgün ilaç kombinasyonu altında semptomatik olması ve tedaviye kalsiyum kanal blokörü eklenmesini hemodinamik olarak tolere etmesi nedeni ile, hastada PAH’a özgün ilaçlarda azaltma düşünülmemiştir.

Vazoreaktivite yanıtı, test sırasında kullanılan ajana göre de değişebilmektedir. Test sırasında kullanılan ilaçların farklı hemodinamik etkileri mevcuttur. Prostaglandin analogları ve adenosin, vazodilatasyon ve refleks taşikardiye neden olarak hem PKUB’ının hem de kardiyak atım hacmini artırırken; nitrik oksit, pulmoner arter basıncının ana belirleyicileri olan kardiyak atım hacminde ve PKUB’da belirgin bir değişikliğe neden olmaz.^{7,8} Sunduğumuz hasta, yeni kılavuz yayınlanmadan önce kateterizasyon yaptığımız bir hastaydı ve kliniğimizde rutin olarak adenosin ile vazoreaktivite değerlendirme yaptığımız için hastada test sırasında adenosin kullandık. Ancak güncel veriler ışığın- da yan etkileri nedeni ile adenosin kullanımı önerilmemektedir.²

Sonuç olarak, her ne kadar güncel kılavuzlar tanı anında VRT negatif olan hastalara takipte tekrar vazoreaktivite değerlendirmesini önermese de bu olguda olduğu gibi; vazoreaktivitenin PAH’ın ileri evrelerinde de devam edebi- leceği unutulmamalıdır. Başlangıçta VRT yanıtı olmayıp hastalığın ilerleyen sürecinde VRT yanıtı olması şu neden- lerle açıklanabilir: i) İlk testte kullanılan ajana bağlı olarak vazoreaktivite yalancı negatif olarak değerlendirilmiş olabilir. ii) Özellikle hastalık patogenezi üzerinde etkili olan yeni geliştirilen ilaçlarla birlikte PAH’a özgün tedavi altında pulmoner vasküler yatakta ters yeniden şekillenmeye “*reverse remodeling*” bağlı olarak pulmoner vasküler yatak vazoreaktif hale gelebilir. iii) İlaç ya da toksin ilişkili PAH olgularında, maruz kalınan ilaç ve toksinin etkile- rinin zamanla geçmesi ile pulmoner vasküler yatak vazoreaktif hale gelebilir. Her ne kadar VRT yanıtının hastalığın erken evresinde görüldüğü kalıplaşmış bir bilgi olsa da, PAH’ın ileri dönemlerinde de pulmoner vasküler yatağın vazoreaktif olabileceği akıldan tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731.
3. Malhotra R, Hess D, Lewis GD, et al. Vasoreactivity to inhaled nitric oxide with oxygen predicts long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2011 Apr;1(2):250-258.
4. Mutlu B, Hünük B, Kivrak T. Pulmoner hipertansiyon tani ve takibinde pulmoner vazoreaktivite testi [Pulmonary vasoreactivity testing in diagnosis and prognosis of pulmonary hypertension]. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010 Aug;10 Suppl 1:43-9.
5. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1377-83.
6. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2023 Mar 6.
7. Ghofrani HA, Wilkins MW, Rich S. Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118: 1195-201.
8. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 176-82.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'NA EŞLİK EDEN KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON'UN PULMONER ENDARTEREKTOMİ İLE BAŞARILI TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

SUCCESSFUL TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION ACCOMPANYING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH PULMONARY ENDARTERECTOMY: CASE REPORT

Derya Kocakaya¹, Şehnaz Olgun Yıldızeli¹,
Halil Ataş², Özlem Demircioğlu³, Nezih Onur Ermerak⁴,
Nuri Çagatay Çimşit³, Bülent Mutlu², Bedrettin Yıldızeli⁴

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

³ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

⁴ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖZET

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH), masif, tekrarlayan ve/veya organize olmuş trombüslerin ya da damar duvarı yeniden biçimlenmesinin (remodelling) pulmoner damarları tıkanması ve kan akışını yavaşlatması sonucunda oluşan prognozu kötü olan bir hastalıktır. Cerrahiye uygun hastalar, pulmoner endarterektomi (PEA) operasyonu ile etkin şekilde tedavi edilebilir. PEA, KTEPH hastalarında pulmoner vasküler direnç ve pulmoner hipertansiyonu azaltarak sağ ventrikül disfonksiyonunu hafifletmek amacı ile obstrüktif tromboembolik materyalin pulmoner arterlerden çıkarılmasıdır. PEA için kesin kontrendikasyon olmamakla birlikte eşlik eden komorbiditeler dikkatle değerlendirilmelidir. Ciddi parankimal akciğer hastalığı olanlar hastalar ameliyattan daha az fayda sağlayabileceği gibi ventilasyonu iyi olmayan bir sahanın perfüzyonunun sağlanması, semptomları daha da kötüleştirerek post-operatif solunum yetmezliği, mortalite ve morbiditeyi riskini artırabilir. Eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığında kalıcı pulmoner hipertansiyon ve hastane içi mortalite riskinde artma ile hastane yatış süresinde artış görüldüğünün gösterilmesi, cerrahi kararını etkileyebilir. Bu yazıda, 6 yıldır KOAH tanısı ile takip edilirken ilerleyici dispne nedeni ile oksijen bağımlı hale gelen bir hastada gelişen senkop ve hipotansiyon ile tanı konulan masif pulmoner emboliyi takiben gelişen KTEPH'in PEA ile başarılı şekilde tedavisi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Hipertansiyon, Pulmoner Emboli, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

GİRİŞ

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), masif, tekrarlayan ve/veya organize olmuş trombüslerin ya da damar duvarı yeniden biçimlenmesinin (remodelling) pulmoner damarları tıkanması ve kan akışını yavaşlatması sonucunda oluşan ve prognozu kötü olan bir hastalıktır. Hastalıkta pulmoner damar direnci artar, pulmoner arter basıncı yükselir ve hastalık ilerleyerek sağ kalp yetersizliği ve ölümle sonuçlanır.¹

KTEPH'in gerçek insidansı bilinmemekle birlikte güncel literatürde akut pulmoner emboli (PE) sonrası takiplerde %0,5 ile %9 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.²⁻⁴ Bu farkın, çalışmalara dahil etme kriterlerindeki farklılıklar, tarama yöntemlerindeki değişkenlik veya hastaların sevk edilmesindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak bu çalışmalar içinde en önemli yere sahip olan Pengo ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada akut PE sonrası izlemde olguların %3'ünde KTEPH geliştiği görülmüştür.³

Cerrahi tedavi ile alınan sonuçlardan dolayı, ilgili kılavuzlar, tüm KTEPH hastalarının multidisipliner bir takım tarafından en uygun ve kişiye özel tedavi yaklaşımı açısından değerlendirilmesini önermektedir.⁵ Buna göre, KTEPH hastaları, deneyimli bir cerrah tarafından pulmoner endarterektomi (PEA) operasyonuna uygunluk açısından değerlendirilmeli ve cerrahiye uygun, medikal olarak cerrahiye engel bir komorbiditesi olmayan tüm hastalara en etkin tedavi yöntemi olan PEA operasyonu önerilmelidir.⁶

KTEPH'in semptomlarının özgün olmaması ve birçok kardiyopulmoner hastalık ile karışabilmesi nedeni ile hastaların büyük çoğunluğunun tanı konulmadan önce bu ayırıcı tanılar ile tedavi edildiği, bunun da KTEPH tanısında gecikmelere yol açabildiği görülmektedir.⁷

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) bu tanılar içerisinde oldukça sık görülen hem KTEPH ayırıcı tanısında hem de KTEPH'e eşlik eden komorbiditeler arasında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. KOAH tüm dünyada %6-20 arasında değişen sıklıkta görülen, ilerleyen yaşla sıklığı artan bir mortalite ve morbidite nedenidir.⁸ Eşlik eden akciğer hastalıkları, cerrahi kararını etkileyebileceğinden bu hastalar dikkatle değerlendirilmelidir.

Bu yazıda, 6 yıldır KOAH tanısı ile takip edilirken ilerleyici nefes darlığı nedeni ile oksijen bağımlı hale gelen bir hastada gelişen senkop ve hipotansiyon ile tanı konulan masif pulmoner emboliyi takiben gelişen KTEPH'in PEA ile başarılı şekilde tedavisi sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

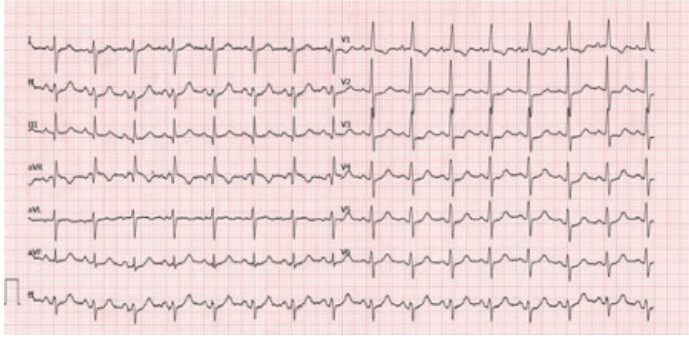
Altı yıldır KOAH tanısı olan ve bronkodilatör tedavi olarak uzun etkili beta-2 agonist ve inhale kortikosteroid kombinasyonu ile inhale anti-kolinergik almakta olan 64 yaş erkek hasta, son 1 yıldır giderek artan nefes darlığı ile hekime başvurmuş. Bu dönemde nefes darlığına eşlik eden ortopne, paroksizmal noktürnal dispne ve bacaklarda şişlik yakınması mevcut. Bu şikayetlerinin son dönemde giderek arttığını ve sık sık bu nedenle KOAH atak tanısı ile hastane yatışları olduğu öğrenilen hastaya, kronik hipoksemik solunum yetmezliğine ikincil sağ kalp yetersizliği ön tanısı ile diüretik tedavi ile uzun süreli oksijen desteği başlanmış. Takiplerinde yine nefes darlığı nedeni ile başvurduğu bir dış merkezde eşlik eden presenkop olması üzerine çekilen pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA)'de bilateral ana pulmoner arterlerde dolum defektleri saptanmış ve eşlik eden hipotansiyonu da olan hastaya masif pulmoner emboli tanısı ile trombolitik tedavi uygulanmış. Bu tedavi sonrası hemodinamisi düzelen hastanın yapılan ekokardiyografisinde sol ventrikülde segmenter duvar hareket kusuru, hafif aort ve mitral yetersizliği, ileri triküspit yetersizlik (TY) ve sağ atriyal genişleme ile birlikte pulmoner hipertansiyon [sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) 82 mmHg] saptanmış. Subkutan enoksaparin, KOAH açısından almakta olduğu üçlü bronkodilatör tedavi, diüretik tedavi ile uzun süreli oksijen desteği ile taburcu edilen hasta üç ay antikoagülan tedavi sonrası yapılan ekokardiyografisinde pulmoner hipertansiyonunun devam etmesi üzerine KTEPH açısından değerlendirilmek üzere merkezimize sevk edilmiş. Hastadan gidişatının bilimsel bir yazı olarak sunulması için sözlü onam alınmıştır.

Hastanın öz geçmişinde 3 ay önce tanı aldığı pulmoner emboliye ek olarak Tip 2 diyabetes mellitus, kronik iskemik kalp hastalığı ve KOAH tanıları mevcuttu. Soy geçmişinde özellik saptanmadı. Yetmiş paket yıl sigara kullanım öyküsü olan hasta, KOAH tanısı ile üçlü kombine bronkodilatör tedaviye ek olarak furosemid ve enoksaparin tedavilerini kullanmaktaydı.

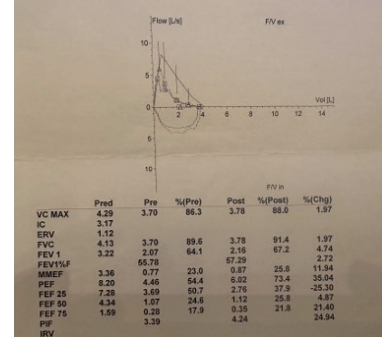
Merkezimize başvurusunda kan basıncı 100/ 75 mmHg, nabız 88/dk., solunum sayısı 26/dk., oksijen saturasyonu nazal kanül ile 3 litre/dk oksijen desteği ile %93 ölçüldü. Solunum sistemi bakısında bilateral bazalarda ince krepitan ralleri mevcuttu. Kardiyovasküler sistem değerlendirmesinde S1, S2 doğaldı, ek ses veya üfürüm duyulmadı. Boyun venöz dolgunluğu ve pretibiyal ödemi olan hastanın ayrıca eşlik eden asit ile uyumlu olarak açıklığı yukarı bakan matitesi mevcuttu. Gelişinde yapılan laboratuvar tetkiklerinde anemisi veya biyokimyasal parametrelerinde belirgin bir özelliği yoktu. D-dimer ve NT-pro-B-tipi natriüretik peptid (pro-BNP) düzeyleri yüksek idi (**Tablo 1**).

Tablo 1. Hastanın geliş laboratuvar sonuçları

Hemogram ve koagülasyon parametreleri		Biyokimya tetkikleri	
Lökosit sayısı	6200/ μ L	Glukoz	171 mg/dL
Nötrofil	%73,7	Kreatinin	0.75 mg/dL
Hemotokrit	%43,1	ALT	8 U/L
Trombosit sayısı	305000/ μ L	LDH	310 U/L
PT	16,1 saniye	Sodyum	137 mEq/L
aPTT	37 saniye	Potasyum	3,5 mEq/L
INR	1,37 saniye	Kalsiyum	7,4 mEq/dL
D-dimer			
	1,06 mg/L	NT-proBNP	3256 mg/L
ALT: alanin aminotransferaz, INR: uluslararası normalleştirilmiş oran, LDH: laktat dehidrogenaz, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, NT-proBNP: N-terminal-pro B tipi natriüretik peptid			



Şekil 1. Sinüs ritmi (93/dk), sağ dal bloğu ve sağ atriyal genişlemenin görüldüğü elektrokardiyogram

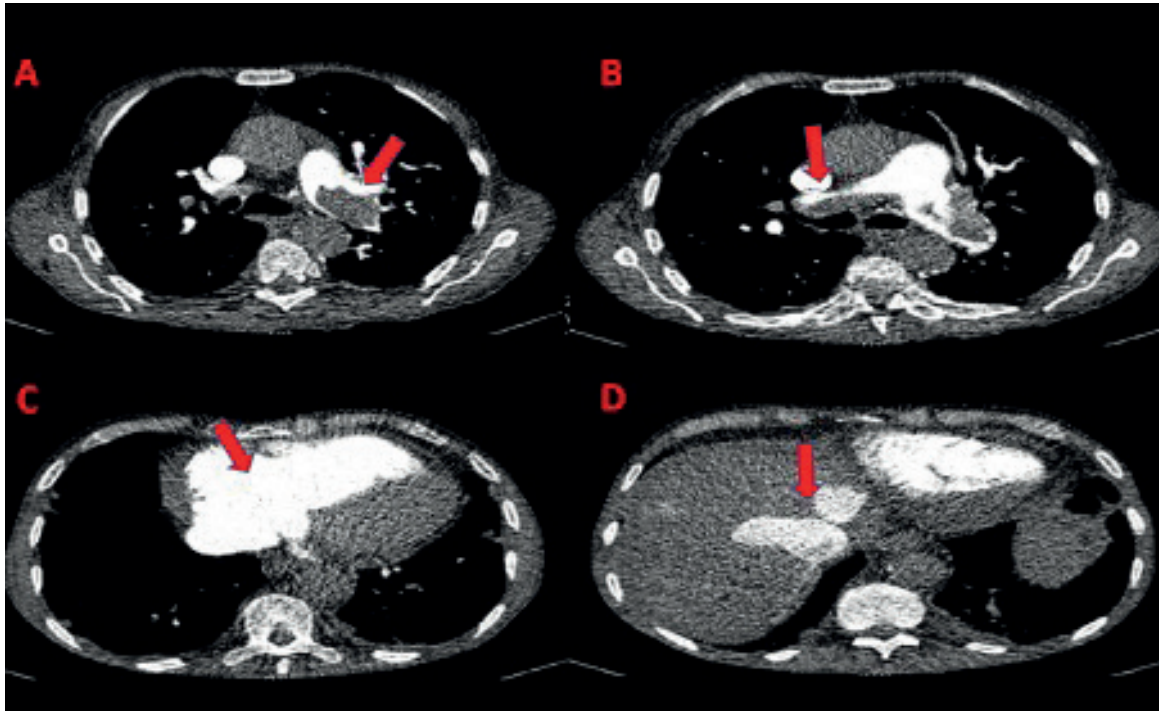
Şekil 2. Orta derecede obstrüksiyon ile uyumlu solunum fonksiyon testi (FEV₁/FVC %55 ve FEV₁ %67) ve bronkodilatör uygulaması sonrası yanıt alınmaması kronik obstrüktif akciğer hastalığını desteklemektedir. FEV1: birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim 1. Saniye FVC: zorlu vital kapasite

Hastanın EKG'sinde ise sinüs ritmi (93/dk) ile sağ dal bloğu ve sağ atriyal genişleme görüldü (Şekil 1). Ekokardiyografik değerlendirmesinde ise sağ kalp boşlukları ve sol atriyum genişlemiş, sol ventrikül sistolik fonksiyonu azalmış, segmenter duvar hareket kusuru (ejeksiyon fraksiyonu: %46), hafif mitral yetersizliği, hafif- orta derece triküspit yetersizliği (sistolik PAB: 50 mmHg), TAPSE 8 mm ve perikardiyal efüzyon (kalp boşlukları etrafında 9-12 mm) saptandı. Solunum fonksiyon testi, bronkodilatör yanıtı olmayan orta derecede obstrüksiyon ile uyumlu idi (FEV₁: %67, FVC: %91,4 FEV₁ / FVC: %57) (Şekil 2). Karbon monoksit difüzyon kapasitesi hafif derecede azalmış olarak ölçüldü (%68). Optimal tedavi altında çekilen kontrol pulmoner BTA incelemesinde her iki ana pulmoner arterde kronik döneme ait dolun defektleri ile birlikte pulmoner arter çapında artma, sağ kalp boyutlarında artma ile inferior vena kava'ya kontrast geri kaçıışı izlendi (Şekil 3). Yapılan ventilasyon perfüzyon sintigrafisi de 'her iki pulmoner arterde, ana pulmoner arterlerden itibaren bilateral yaygın lobar ve segmenter 'mismatch-uyumsuz' perfüzyon defektleri izlenmiş ve pulmoner arter çapı artmış olup KTEPH açısından anlamlıdır.' şeklinde rapor edildi. Bu dönemde hasta ilk dakikada presenkop gelişmesi nedeni 6 dakika yürüme testi 50 metreden sonra devam edemedi.

Koroner anjiyografide, ekokardiyografide rapor edilenin aksine anlamlı iskemik hastalık gözlenmedi. Sağ kalp kateterizasyonu ise ciddi prekapiller pulmoner hipertansiyon ile uyumlu idi (Tablo 2). Multidisipliner pulmoner hipertansiyon konseyi kararı ile proksimal trombüsleri olan hastaya PEA başarı ile gerçekleştirildi (Şekil 4). Operasyon öncesi dönemde fonksiyonel sınıf 4 olan hastanın post-operatif dönemde oksijen gereksinimi ortadan kalkmış, NT-proBNP değeri normal sınırlara inmiş ve 6 dakika yürüme mesafesi 350 metreye yükselmiş, fonksiyonel sınıfı 2 olmuştur (Şekil 5).

Tablo 2. Sağ kalp kateterizasyonu

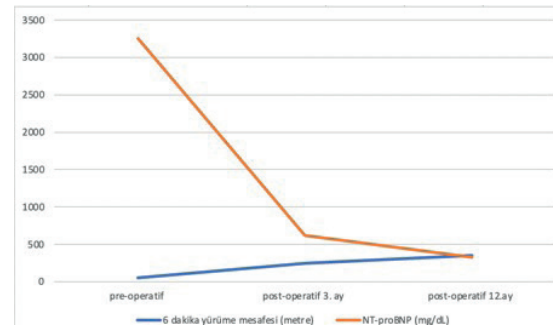
Pulmoner Arter Basıncı	60/38/46 mmHg
Sistemik Tansiyon	95/75/81 mmHg
Sağ Atrium	25 mmHg
Pulmoner kapiller uç basıncı	11 mmHg
Kardiyak debi	3,14 lt/dk
Kardiyak indeks	1,66 lt/ dk/ m ²
Sistemik vasküler direnç	19 Wood ünitesi
Pulmoner vasküler direnç	8,61 Wood ünitesi



Şekil 3. Pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi kesitleri A: sol ana pulmoner arterde dolunun defektini B: sağ ana pulmoner arterde dolunun defektini C: sağ kalp boyutlarında artışı D: inferior vena kava'ya kontrast geri kaçışı



Şekil 4. Pulmoner Endarterektomi materyali



Şekil 5. Altı dakika yürüme mesafesi ve NT-Pro-B tipi natriüretik peptid (pro-BNP) sonuçlarının pre-operatif ve post-operatif 3 ve 6 ay takip verilerindeki düzelme

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda, 6 yıldır KOAH tanısı ile takip edilirken ilerleyici vasıfta nefes darlığı nedeni ile oksijen bağımlı hale gelen bir hastada gelişen senkop ve hipotansiyon ile tanı konulan masif pulmoner emboliyi takiben gelişen KTEPH'in PEA ile başarılı şekilde tedavisi sunulmuştur.

KTEPH, pulmoner hipertansiyon grupları içinde tedavi edilebilir özelliğe sahip olması nedeni ile önemli bir yere sahiptir. Akut pulmoner emboliyi takiben devam eden trombüsler sonucu gelişen KTEPH, pulmoner arterlerin tıkkayıcı bir hastalığıdır. Organize olan ve fibrotik özellik kazanan kronik trombüsler zaman içinde pulmoner damar yatağında yeniden şekillenme ve sonrasında gelişen pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetersizliği ile ölümlerle sonuçlanabilir.⁹⁻¹⁰

PEA, KTEPH hastalarında pulmoner vasküler direnç ve pulmoner hipertansiyonu azaltarak sağ ventrikül disfonksiyonunu azaltmak amacı ile pulmoner arterleri tıkayan tromboembolik materyalin pulmoner arterlerden çıkarılmasıdır. Basit bir prensibe sahip olan bu karmaşık cerrahi, uygun hastalarda iyileştirici tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir ve perioperatif mortalitesi deneyimli merkezlerde yaklaşık %2' dir.¹¹⁻¹³ KTEPH hastalarında cerrahi yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında, opere edilen hastalarda hayat kalitesi, fonksiyonel kapasite ve egzersiz kapasitesi gibi uzun dönem sonlanım noktalarında düzelmeye gözlenmiştir.¹⁴ Ayrıca cerrahi yapılan hastalarda birinci yıl sonunda sağlanan sağ kalım avantajının 3 yıla kadar uzadığı da gösterilmiştir.¹⁴

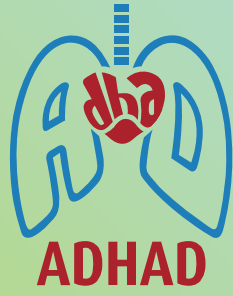
PEA için karar verilirken eşlik eden komorbiditeler dikkatle değerlendirilmeli ve cerrahi riski yüksek veya cerrahiden daha az fayda sağlayabilecek hastalar iyi ayırt edilmelidir. Özellikle ciddi parankimal akciğer hastalığı olanlar (amfizem, interstisyel akciğer hastalığı veya bronşiektazi) ameliyattan daha az fayda görebilecek hasta gruplarıdır. Ventilasyonu bozuk bir sahanın perfüzyonun sağlanması, semptomları iyileştirmeyebileceği gibi ameliyattan sonra solunum yetmezliği riski ile mortalite ve morbiditeyi arttırabilir.¹⁵

KOAH tüm dünyada %6-20 arasında değişen sıklıkta görülen, ilerleyen yaşla sıklığı artan önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.⁸ Akut atak ile hastaneye yatan KOAH hastalarında sık saptanan PE¹⁶ mutlaka KTEPH gelişimi açısından takip edilmelidir.⁵ KTEPH hastalarında da eşlik eden komorbiditeler arasında sıklıkla görülebilen KOAH'ın kardiyak cerrahi hastaları da dahil olmak üzere post-operatif pulmoner komplikasyonları, hastanede yatış süresini ve erken ve uzun dönem mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.¹⁷ Cerrahi yapılmadan takip edilen KTEPH hastalarının 3 yıllık sağ kalımlarının değerlendirildiği bir kayıt çalışmasında KOAH varlığının sağ kalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir.¹⁴ Opere edilen KTEPH hastalarında eşlik eden KOAH varlığının cerrahi sonuçları üzerine etkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada da komplikasyon riskinin, hastanede kalış süresinin ve erken post-operatif dönemdeki mortalitenin arttığı gösterilmiştir.¹⁸ Bu nedenlerle KTEPH hastalarında eşlik eden KOAH varlığında PEA başarısının etkilenebileceği düşüncesi nedeni ile hastaların cerrahiye yönlendirilmeden medikal tedavi ile takip edilmeleri, bu hastalarda cerrahi seçeneğinin gecikmesine yol açabilmektedir. Tüm KTEPH hastaları, KTEPH cerrahisi konusunda deneyimli merkezlere yönlendirilerek multidisipliner bir ekip tarafından cerrahiye uygunluk açısından değerlendirilmeli ve uygun bulunan hastalara iyileştirici tedavi seçeneği olan PEA operasyonu uygulanmalıdır.

Olgumuz, orta derecede obstrüksiyon yaratan ve ciddi parankim hasarı olmayan bir KOAH hastasında açıklanamayacak ciddiyette pulmoner hipertansiyon varlığına rağmen geç fark edilmiş bir pulmoner emboli ve buna ikincil gelişen KTEPH ve bunun PEA ile başarılı şekilde tedavi edilebildiğini gösteren eğitici bir vaka. Altta yatan KOAH'a rağmen hastanın post-operatif dönemde oksijen gereksiniminin ortadan kalkması ve fonksiyonel kapasitesindeki iyileşme, bu hastalarda eşlik eden pulmoner hipertansiyonun diğer nedenlerinin mutlaka araştırılmasının önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(7):564-7.
2. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601792.
3. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-2264.
4. Valerio L, Mavromanolis AC, Barco S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3387-3398.
5. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* (2022) 43, 3618–3731 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
6. Yang J, Madani MM, Mahmud E, et al. Evaluation and Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *CHEST* 2023; 164(2):490-502, doi: 10.1016/j.chest.2023.03.029
7. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801687.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Report, Revised 2024, https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/12/GOLD-2024_v1.1-1Dec2023_WMV.pdf
9. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828.
10. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915.
11. David Jenkins . Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension . *European Respiratory Review* 2015 24: 263-271; DOI: 10.1183/16000617.00000815
12. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):97-103.
13. Jenkins DP, Tsui SS, Taghavi J, et al. Pulmonary thromboendarterectomy—the Royal Papworth experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022;11(2):128-132.
14. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-871.
15. Madani MM, Mayer E , Fadel E, et al. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jul;13 Suppl 3:S240-7. doi: 10.1513/AnnalsATS.201601-014AS
16. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2017;151(3):544-554. doi:10.1016/j.chest.2016.07.034
17. Choi SM, Kim H-J, Lee J, et al. Impact of GOLD groups of chronic pulmonary obstructive disease on surgical complications. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11:281-287.
18. Kamenskaya O, Loginova I, Chernyavskiy A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Prevalence and implications for surgical treatment outcome. *Clin Respir J*. 2018; 12:2242–2248. doi: 10.1111/crj.12898



Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ISSN 2792-0100



9 772792 010000