

©Borgis

\*Monika Szturmowicz, Aneta Kacprzak

## Rozpoznawanie i diagnostyka różnicowa nadciśnienia płucnego

### Recognition and differential diagnosis of pulmonary hypertension

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

#### Słowa kluczowe

nadciśnienie płucne, etiologia,  
diagnostyka różnicowa

#### Keywords

pulmonary hypertension, etiology,  
differential diagnosis

#### Adres/address:

\*Monika Szturmowicz  
I Klinika Chorób Płuc  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc  
ul. Płocka 2601-138 Warszawa  
tel. +48 (22) 431-21-77  
fax +48 (22) 431-24-43  
monika.szturmowicz@gmail.com

#### Streszczenie

Nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary hypertension* – PH) jest stanem hemodynamicznym i patofizjologicznym, w którym średnie spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej mierzone w spoczynku, podczas cewnikowania prawego serca, osiąga lub przekracza wartość 25 mmHg. PH może rozwinąć się w przebiegu licznych chorób, rzadziej pojawia się bez uchwytnej przyczyny i wówczas określane jest jako idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne. Niezależnie od etiologii, PH powoduje podobne, niespecyficzne objawy kliniczne, takie jak duszność i upośledzenie tolerancji wysiłku. Postępująca przebudowa naczyń płucnych prowadzi do wzrostu naczyniowego oporu płucnego, co skutkuje rozwojem niewydolności prawej komory serca. Rozpoznanie i prawidłowo przeprowadzona diagnostyka różnicowa PH mają kluczowe znaczenie dla dalszego postępowania leczniczego. Choć zalecane jest, żeby diagnostyka i leczenie odbywały się w ośrodkach wyspecjalizowanych w tej dziedzinie, to bardzo ważną jest znajomość tego zagadnienia zarówno przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak i lekarzy klinicystów różnych specjalizacji. W pracy prezentujemy aktualną wiedzę na temat rozpoznawania i diagnostyki różnicowej PH, zwracając uwagę na zmiany, jakich dokonano na V Światowym Kongresie Nadciśnienia Płucnego w 2013 roku oraz w wytycznych ERS/ESC zaprezentowanych we wrześniu 2015 roku.

#### Summary

Pulmonary hypertension (PH) is a hemodynamic and pathophysiological condition characterized by mean resting pulmonary artery pressure  $\geq 25$  mmHg, measured during right heart catheterization. PH may develop in the course of many diseases, less frequently it appears without any known underlying condition. On such occasion it is called idiopathic arterial pulmonary hypertension. Regardless of its origin, PH causes similar non-specific symptoms, such as dyspnoea and exercise intolerance. Progressive pulmonary vascular remodelling combined with growing pulmonary vascular resistance, lead to right heart failure. It is recommended that comprehensive diagnostic workup and treatment of PH should be performed at expert centre. Nevertheless, general practitioners and clinicians of various specialities should be familiar with this subject as well. Below we present current state of art concerning the recognition and differential diagnosis of pulmonary hypertension, highlighting changes that were made at The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension in 2013 and the subsequent ERS/ESC guidelines presented in September 2015.

#### DEFINICJA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary hypertension* – PH) definiowane jest jako stan hemodynamiczny, w którym średnie ciśnienie w tętnicy płucnej mierzone w spoczynku podczas cewnikowania prawej części serca jest równe lub większe niż 25 mmHg (1).

Przyczynami nadciśnienia płucnego mogą być:

- patologia tętnic płucnych małego kalibru (tętnicze nadciśnienie płucne),
- upośledzona czynność lewej komory serca (żylne nadciśnienie płucne),

- choroby układu oddechowego (nadciśnienie płucne w przebiegu hipoksji i/lub zmian śródmiąższowych),
- zatorowość płucna (zatorowo-zakrzepowe nadciśnienie płucne),
- inne i złożone mechanizmy.

#### PODZIAŁ NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Aktualny podział schorzeń przebiegających z nadciśnieniem płucnym, uwzględniający zmiany dokonane podczas V Międzynarodowego Kongresu Nadciśnienia

Płucnego (Nicea 2013) (2), został przedstawiony na rysunku 1.

Grupa 1 dotyczy przypadków tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary arterial hypertension* – PAH). Jest to nadciśnienie płucne przedwłośniczkowe (prekapilarne), przebiegające z prawidłowym ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej ( $\leq 15$  mmHg) oraz z podwyższonym naczyniowym oporem płucnym ( $> 3$  jednostek Wooda) (3). Według danych z rejestrów, 40-50% przypadków PAH stanowi idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension* – IPAH), 20-30% – PAH w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej, 11-23% – PAH w przebiegu wrodzonych/skorygowanych wad serca, 10% – PAH w przebiegu nadciśnienia wrotnego, 10% – PAH w przebiegu stosowania leków (4). Szczególnie niepokojące jest ciągłe poszerzanie się listy leków podejrzewanych o związek z nadciśnieniem płucnym. Doniesienia ostatnich lat udokumentowały wpływ dasatynibu, inhibitora kinazy tyrozynowej stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, na rozwój nadciśnienia płucnego u dorosłych oraz związek pomiędzy przetrwałym nadciśnieniem płucnym noworodków a stosowaniem przez matkę inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w ciąży (2). Wykaz leków o udowodnionym lub prawdopodobnym wpływie na rozwój nadciśnienia płucnego przedstawiono w tabeli 1.

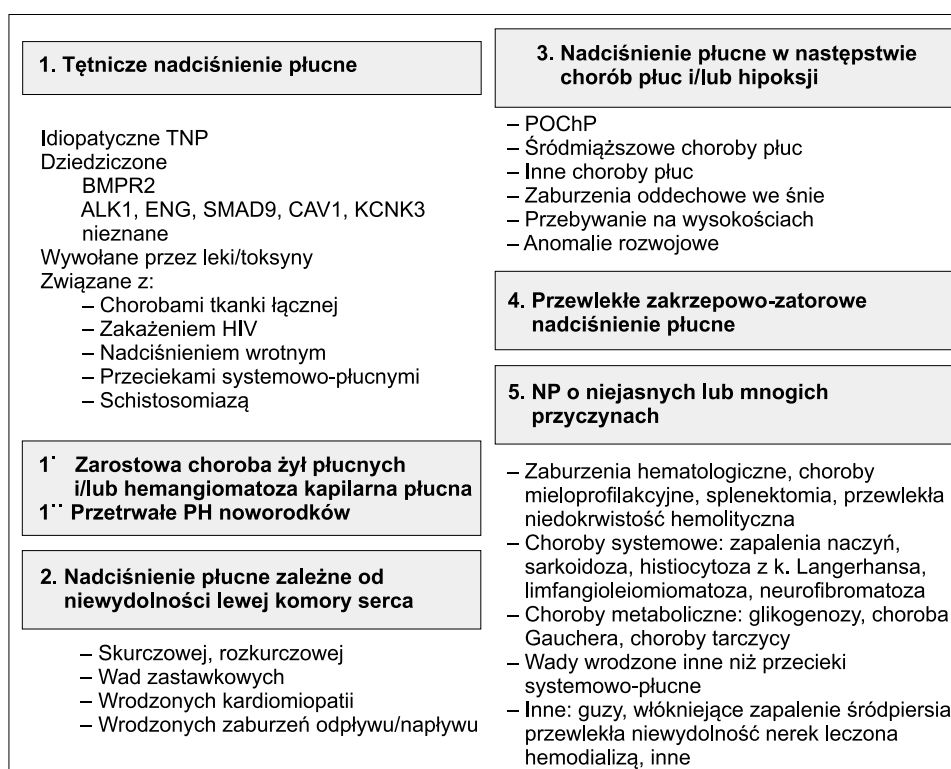
Z grupy 1 wydzielono dwie patologie o nieco odmiennym od PAH charakterze zmian patomorfologicznych w krążeniu płucnym: zarostową chorobę żył płucnych (ang. *pulmonary veno-occlusive disease* – PVOD) i/lub naczyniakowatość płucną kapilarną (ang. *pulmonary capillary haemangiomatosis* – PCH) oraz przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków.

**Tabela 1.** Leki/toksyny związane z nadciśnieniem płucnym (2)

Pewne	Możliwe
Aminoreks Fenfluramina Deksfenfluramina Toksyczny olej rzepakowy Benfluoreks Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny	Kokaina Fenylpropanolamina Ziele dziurawca Chemioterapeutyki Interferon a i b Leki amfetaminopodobne
Prawdopodobne	Mało prawdopodobne
Amfetaminy L-tryptofan Metamfetaminy Dasatynib	Doustne leki antykoncepcyjne Estrogeny Dym papierosowy

Grupa 2 dotyczy przypadków nadciśnienia płucnego w wyniku niewydolności skurczowej lub rozkurczowej lewej komory oraz wad zastawkowych serca. Zgodnie z ostatnimi zaleceniami, grupa ta została poszerzona o PH w przebiegu wrodzonych i nabytych kardiomiopatii oraz wrodzonych i nabytych zaburzeń napływu i odpływu z lewej komory serca (2). Jest to tak zwane pozawłośniczkowe (postkapilarne, żyłne) nadciśnienie płucne, które przebiega z podwyższonym ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej ( $> 15$  mmHg). W praktyce klinicznej ten typ PH rozpoznawany jest często na podstawie współistnienia echokardiograficznych cech nadciśnienia płucnego i obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

Grupa 3 dotyczy przypadków PH w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji, przebiegających z upośledzeniem rezerw wentylacyjnych typu obturacyjnego albo restrykcyjnego, a ponadto: zaburzeń oddychania w czasie snu, zaburzeń wentylacji pęcherzykowej, dłu-



**Ryc. 1.** Nowa klasyfikacja nadciśnienia płucnego (Nicea 2013)

gotrwałego przebywania na dużej wysokości oraz wad wrodzonych układu oddechowego (1).

Grupa 4 to przypadki zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension* – CTEPH), które rozwija się u 0,1-9,1% chorych po ostrym epizodzie zatoru tętnicy płucnej (5). Autorzy zajmujący się epidemiologią CTEPH zwracają uwagę na fakt, że 40-60% jego przypadków nie jest poprzedzone ostrym epizodem zatorowości płucnej i mogą one sprawić szczególną trudność diagnostyczną (5). Czynniki ryzyka rozwoju CTEPH to między innymi: duża objętość skrzepliny, nieadekwatna antykoagulacja, przewlekły stan zapalny, choroba nowotworowa, choroby mieloproliferacyjne, stan po splektomii, zakażenie cewniki dożylnie/elektrody stymulatora, leczenie substytucyjne z powodu niedoczynności tarczycy, krążące przeciwciała antykardiolipinowe, podwyższone stężenie czynnika VIII w osoczu (6).

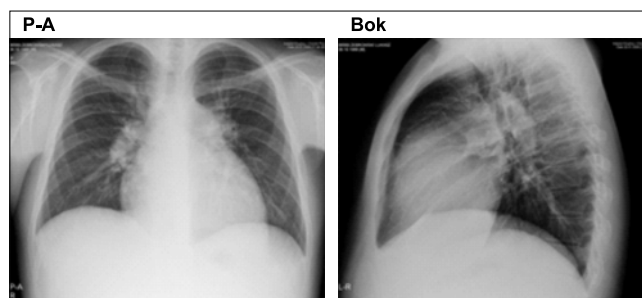
Grupa 5 gromadzi przypadki nadciśnienia płucnego o mnogich lub niejasnych przyczynach. Należy tu między innymi PH w przebiegu: sarkoidozy, histiocytozy płucnej z komórek Langerhansa, limfangioleiomiomatozy, zaburzeń metabolicznych, chorób układu krwiotwórczego, po splektomii, w przebiegu włókniejącego zapalenia śródpiersia (1). Zgodnie z zaleceniami Kongresu w Nicei, do grupy tej przeniesiono (z grupy 1) nadciśnienie płucne w przebiegu przewlekłej niedokrwistości hemolitycznej, z uwagi na jego złożoną patogenezę (2).

## DIAGNOSTYKA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Wstępne podejrzenie nadciśnienia płucnego ustalone jest na podstawie: wywiadu, objawów klinicznych, badania radiologicznego klatki piersiowej i badania elektrokardiograficznego. Objawami przedmiotowymi PH są: upośledzenie tolerancji wysiłku, duszność wysiłkowa i omdlenia wysiłkowe, niekiedy z towarzyszącym bólem zamostkowym (7). W badaniu przedmiotowym stwierdzone są: wzmoczenie drugiego tonu serca nad tętnicą płucną i szmer skurczowy niedomykalności zastawki trójdzielnej. Objawy niewydolności prawej komory: wypełnione żyły szyjne, obrzęki kończyn dolnych, powiększenie wątroby, wodobrzusze, przemawiają za obecnością zaawansowanego nadciśnienia płucnego (7).

W radiogramie klatki piersiowej za rozpoznaniem PH przemawiają: poszerzenie proksymalnych części tętnic płucnych z amputacją ich odcinków obwodowych, poszerzony pień tętnicy płucnej, powiększona sylwetka serca w projekcji tylnoprzodniej ze zwiększonym polem przylegania prawej komory do mostka w projekcji bocznej lewej (2). Objawy PH w badaniu radiologicznym klatki piersiowej przedstawiono na rycinie 2. Objawy te mogą być trudne do oceny u chorych ze zmianami mięszszowymi w płucach, szczególnie gdy towarzyszy im powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia.

W badaniu elektrokardiograficznym, u chorych na PH stwierdza się prawogram, blok prawej odnogi pęczka Hisa, *P-pulmonale*, cechy przerostu i/lub przeciążenia prawej komory, jednak są to objawy świadczące o zaawansowanym okresie choroby.



**Ryc. 2.** Badanie radiologiczne klatki piersiowej u chorego na idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne – powiększona sylwetka serca, poszerzony pień tętnicy płucnej oraz naczynia płucne we wnękach

Podstawowym badaniem służącym do weryfikacji wstępnego podejrzenia PH jest echokardiografia przezklatkowa (1). Podstawowym parametrem mierzonym podczas badania echokardiograficznego jest maksymalna prędkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną. Dodatkowo oceniane są trzy kategorie objawów: A – związanych z prawą komorą, B – związanych z tętnicą płucną, C – związanych z żyłą główną dolną i prawym przedsionkiem. Istotne jest, aby występowały objawy z co najmniej dwóch różnych kategorii. Algorytm oceny prawdopodobieństwa PH w oparciu o wynik badania echokardiograficznego, według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, przedstawiono w tabeli 2. W niektórych sytuacjach klinicznych echokardiografia przezklatkowa ma ograniczoną wartość w rozpoznawaniu nadciśnienia płucnego. Ma to miejsce między innymi w przypadku trudności w uwidocznieniu fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną (problem ten dotyczy 1/3 chorych z patologią płucną) oraz u chorych z krążeniem hiperkinetycznym, kiedy to prędkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną nie zawsze koreluje z wysokością nadciśnienia płucnego (7).

**Tabela 2.** Prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego według badania echokardiograficznego

Maks. prędkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną (m/s)	Obecność innych echokardiograficznych objawów PH	Prawdopodobieństwo PH według badania echokardiograficznego
≤ 2,8	Nie	Niskie
≤ 2,8	Tak	Pośrednie
2,9-3,4	Nie	Pośrednie
2,9-3,4	Tak	Wysokie
> 3,4	Niewymagane	Wysokie

Tomografia komputerowa (ang. *computed tomography* – CT) w opcji naczyniowej (angio-CT) może mieć pomocnicze znaczenie w ocenie obecności nadciśnienia płucnego. Cechy nadciśnienia płucnego w badaniu angio-CT to: powiększenie prawej komory serca, poszerzenie (> 29 mm) pnia tętnicy płucnej, zwiększenie współczynnika szerokości tętnicy płucnej do aorty powyżej 1. Devaraj i wsp. wykazali, że łączna ocena badania echokardiograficznego i angio-CT pozwala na uzyskanie lepszej korelacji wyników z badaniem hemodynamicznym (8).

W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień dotyczących roli rezonansu magnetycznego serca (ang. *cardiac magnetic resonance imaging* – CMRI) w diagnostyce nadciśnienia płucnego. Badanie to, z uwagi na koszt i ograniczoną dostępność, nie jest wykorzystywane rutynowo do rozpoznawania PH. Jednak podkreślana jest jego przydatność do oceny morfologii i funkcji prawej komory serca u chorych na PAH, a także do monitorowania czynności prawej komory u chorych na PAH poddanych leczeniu celowanemu (9, 10).

Parametrem o znaczeniu pomocniczym w diagnostyce PH jest pomiar stężenia mózgowego peptydu lub propeptydu natriuretycznego (ang. *brain natriuretic peptide* – BNP/ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* – NT-proBNP) (11, 12). Bodźcem do jego syntezy jest mechaniczne rozciąganie jam serca (11, 12). Podwyższone stężenie NT-proBNP lub BNP wskazuje na kardiogenną przyczynę duszności u chorych podejrzanych o PH, jednak nie różnicuje pomiędzy prawo- a lewokomorową niewydolnością serca (13). Stężenie peptydów natriuretycznych wzrasta z wiekiem, dlatego też ustalenie granicy wartości prawidłowej jest trudne. Według Williamsa i wsp. stężenie NT-proBNP > 395 pg/ml pozwalało na prognozowanie PH u chorych na twardzinę układową z 56% czułością i 95% swoistością (14).

Podejrzenie nadciśnienia płucnego ustalone na podstawie badania echokardiograficznego wymaga rozważenia wskazań do cewnikowania prawego serca. Mając na uwadze, że cewnikowanie serca jest badaniem inwazyjnym, wskazania do tego badania powinny być ograniczone do sytuacji, w których wynik cewnikowania pozwoli na wdrożenie odpowiedniego leczenia lub ma istotne znaczenie rokownicze. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, cewnikowanie prawego serca jest zalecane w następujących sytuacjach klinicznych:

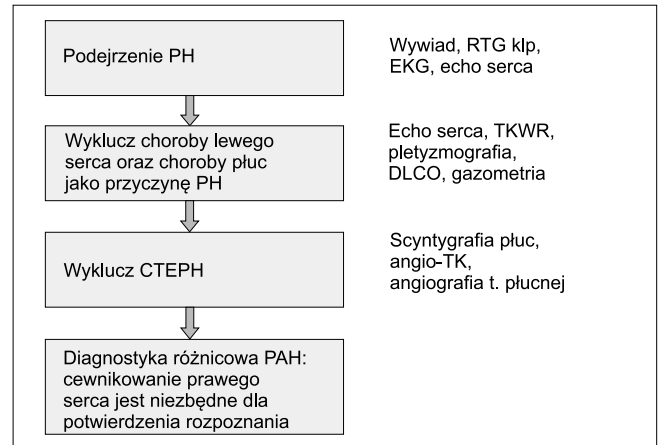
- podejrzenie PAH, ocena efektu leków działających na naczynia płucne stosowanych w PAH,
- podejrzenie wrodzonych wad przeciekowych serca,
- u chorych z PH w przebiegu schyłkowej choroby płuc lub serca, kwalifikowanych do przeszczepienia,
- przy podejrzeniu PH u chorego z patologią płucną lub chorobą lewego serca, kiedy jest to pomocne w diagnostyce różnicowej.

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

W algorytmie diagnostycznym PH (ryc. 3) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca rozważenie w pierwszej kolejności najczęstszych populacyjnych przyczyn PH, a więc niewydolności lewej komory (grupa 2) i choroby płuc i/lub hipoksji (grupa 3) (3).

### Żyłne nadciśnienie płucne

Ta postać nadciśnienia płucnego rozpoznawana jest najczęściej u chorych z niewydolnością skurczową lewej komory serca, manifestującą się jej obniżoną frakcją wyrzutową. Największe trudności diagnostyczne sprawiają przypadki niewydolności lewej komory z zachowaną czynnością skurczową (ang. *heart failure*



Ryc. 3. Diagnostyka różnicowa nadciśnienia płucnego

*with preserved ejection fraction* – HF-pEF). Czynniki ryzyka HF-pEF są: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, starszy wiek, otyłość, cukrzyca, migotanie przedsionków, przerost mięśnia lewej komory, powiększenie lewego przedsionka (15, 16). W tych przypadkach ustalenie ostatecznego rozpoznania wymaga niekiedy cewnikowania prawego serca, w celu udokumentowania podwyższonego ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej, przekraczającego 15 mmHg. Innym wskazaniem do cewnikowania serca może być sytuacja kliniczna, w której podejrzewanych jest kilka potencjalnych przyczyn PH, w tym żyłne PH.

### Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji

Diagnostyka tej postaci PH wymaga wykonania badania pletyzmograficznego oraz oceny zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (ang. *diffusion lung capacity for carbon monoxide* – DLCO), a także spoczynkowej gazometrii arterializowanej krwi kapilarnej i badania tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (TKWR) (17). W przypadkach podejrzanych o zaburzenia oddychania w czasie snu przeprowadzane jest badanie polisomnograficzne.

Za związkiem PH z chorobą układu oddechowego przemawia obecność istotnego upośledzenia rezerw wentylacyjnych typu restrykcyjnego – całkowita pojemność życiowa płuc (ang. *total lung capacity* – TLC) < 70% wartości należnej, albo obturacyjnego –  $FEV_1/FVC$  < dolnej granicy normy (ang. *forced expiratory volume in 1 second* –  $FEV_1$ , natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; ang. *forced vital capacity* – FVC, natężona pojemność życiowa) i  $FEV_1$  < 60% wartości należnej, z towarzyszącym istotnym obniżeniem DLCO  $\leq$  40% wartości należnej (17-19). Taka sytuacja kliniczna dotyczy chorych ze schyłkową postacią chorób płuc. W przypadkach tych stwierdza się z reguły znaczną desaturację podczas 6-minutowego testu marszu (do wartości poniżej 90%) i hipoksemię spoczynkową ( $PaO_2$  < 60 mmHg) (20).

Niekiedy jednak obserwowane jest obniżenie DLCO z towarzyszącą hipoksemią wysiłkową, bez istotnego

obniżenia parametrów objętościowych pletyzmografii. Badania przeprowadzone przez Zismana i wsp. u chorych na twardzinę układową wykazały, że czynnikiem predykcyjnym nadciśnienia płucnego jest większy stopień upośledzenia DLCO niż FVC, który skutkuje wzrostem wskaźnika FVC/DLCO > 1,6-1,8 (21). Nie wiadomo jednak, czy tę obserwację można rozszerzyć na inne choroby płuc.

Prognozowanie PH wyłącznie na podstawie rozległości zmian radiologicznych w płucach może być mylące. Szczególnie dotyczy to chorych na sarkoidozę, u których zmianom radiologicznym w badaniu TKWR często nie towarzyszą istotne zaburzenia czynności układu oddechowego i wydolności wysiłkowej. Natomiast u chorych na histiocytozę z komórek Langerhansa i limfangioleiomiomatozę ciężkie nadciśnienie płucne bywa stwierdzane pomimo stosunkowo niewielkich zmian w badaniu radiologicznym.

Badanie TKWR ma natomiast istotne znaczenie w diagnostyce zespołu włóknienia płuc skojarzonego z rozedmą (ang. *combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome* – CPFE), diagnozowanego u 28% chorych na samoistne włóknienie płuc, głównie u mężczyzn palących papierosy (22, 23). Nadciśnienie płucne dotyczy 30-50% chorych na CPFE (22, 23). W tej grupie chorych współistnienie obturacji i restrykcji skutkuje często małymi odchyleniami w badaniu pletyzmograficznym, jednak stwierdzane jest istotne obniżenie DLCO i desaturacja wysiłkowa. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie współistnienia rozedmy w płatach górnych i włóknienia w płatach dolnych oraz istotnych zaburzeń wymiany gazowej (23).

Wskazania do cewnikowania serca dotyczą przede wszystkim chorych ze schyłkową postacią patologii płucnej, kwalifikowanych do przeszczepienia płuc. W większości przypadków stwierdza się łagodne PH, przebiegające ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary artery pressure* – mPAP) w zakresie 25-35 mmHg. Wysokie nadciśnienie płucne (mPAP > 35 mmHg) występuje rzadko i dotyczy 6-14% chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) (24-26) oraz 2-9% chorych na samoistne włóknienie płuc (27, 28).

Na kongresie w Nicei zalecono, aby u chorych z grupy 3 PH poddanych cewnikowaniu serca uży-

wać terminu „ciężkie nadciśnienie płucne”, gdy mPAP  $\geq$  35 mmHg albo gdy mPAP  $\geq$  25 mmHg, ale z towarzyszącym obniżeniem wskaźnika sercowego do wartości poniżej 2,5 l/min (1). Ciężkie nadciśnienie płucne może wynikać z terminalnej choroby układu oddechowego, ale również z dołączającej się innej niż choroba płuc przyczyny nadciśnienia płucnego (zatorowość płucna, niewydolność lewej komory serca) (29). Najczęściej występujące alternatywne przyczyny nadciśnienia płucnego u chorych z 3 i 5 grupy PH przedstawiono w tabeli 3.

U chorych z ciężkim PH w przebiegu choroby układu oddechowego, przebiegającej bez istotnych zaburzeń wentylacji i z niewielkimi zmianami w badaniu HRCT, po wykluczeniu żylnego PH i CTEPH trzeba wziąć pod uwagę zmiany patomorfologiczne w tętnicach płucnych jako przyczynę PH. Zjawisko to może niekiedy dotyczyć chorych na POChP: są to przypadki przebiegające z łagodną nieodwracalną obturacją, w których stwierdzana jest ciężka hipoksemia i niska wartość DLCO, z reguły bez hiperkapnii (30). Dominujące zmiany w naczyniach widywane są także sporadycznie u chorych na samoistne włóknienie płuc.

Problem różnicowania pomiędzy poszczególnymi przyczynami PH może też dotyczyć chorych na sarkoidozę (29, 31), histiocytozę z komórek Langerhansa (32, 33) i limfangioleiomiomatozę (34). Złożona patogeneza nadciśnienia płucnego w tych ostatnich chorobach spowodowała, że są one zaliczane do grupy 5 PH, a nie do grupy 3, jak pozostałe choroby płuc.

Na kongresie w Nicei zwrócono uwagę na wartość wysiłkowego testu kardiopulmonologicznego w różnicowaniu pomiędzy pierwszą a trzecią grupą PH u chorych z patologią płucną (17). Proponowany model diagnostyki różnicowej w tej grupie chorych zamieszczono w tabeli 4.

### Przewlekłe nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe

W algorytmie rozpoznawania CTEPH istotne znaczenie mają wywiad (przebyty epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) oraz obecność czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia płucnego. Jako podstawowe badanie przesiewowe w diagnostyce CTEPH rekomendowana jest scyntygrafia płuc wentylacyj-

**Tabela 3.** Współistnienie różnych przyczyn nadciśnienia płucnego u chorych z patologią układu oddechowego

Choroba płuc \ Przyczyna PH	Hipoksja (grupa 3)	CTEPH (grupa 4)	Żylne PH (grupa 2)	PAH (grupa 1)	PVOD (grupa 1)
Samoistne włóknienie płuc	+++	+	++	+	+
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	+++	++	+++	+	-
Sarkoidoza	+++	+	++	++	+
Twardzina układowa	++	+	++	+++	++
Histiocytoza z komórek Langerhansa	++	?	?	++	?
Limfangioleiomiomatoza	++	?	?	++	?

CTEPH – przewlekłe nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe; PH – nadciśnienie płucne; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PVOD – choroba zarostowa żył płucnych

**Tabela 4.** Różnicowanie pomiędzy grupami 1 a 3 nadciśnienia płucnego – propozycja po Kongresie w Nicei (17)

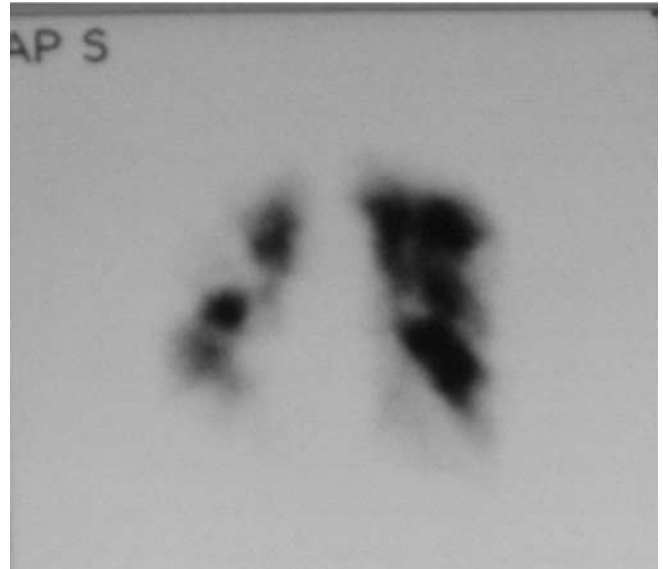
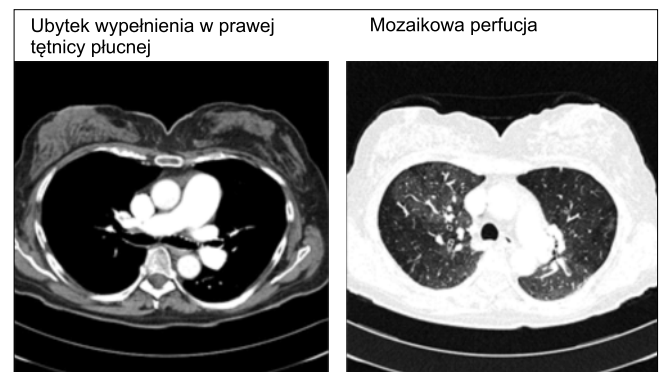
Kryteria przemawiające za grupą 1 (PAH)	Badanie	Kryteria przemawiające za grupą 3
Parametry prawidłowe/łagodnie obniżone FEV <sub>1</sub> > 60% w.n. (przewlekła obturacyjna choroba płuc) FVC > 70% w.n. (samoistne włóknienie płuc)	Mechanika oddychania	Parametry umiarkowanie/istotnie obniżone FEV <sub>1</sub> < 60% w.n. (przewlekła obturacyjna choroba płuc) FVC < 70% w.n. (samoistne włóknienie płuc)
Bez zmian/niewielkie zmiany	Tomografia komputerowa płuc o wysokiej rozdzielczości	Istotne zmiany
Cechy obniżonej rezerwy krążeniowej Zachowana rezerwa oddechowa Niższy wsk. VO <sub>2</sub> /HR Niższy wsk. CO/VO <sub>2</sub> SatO <sub>2</sub> mv na dolnej granicy normy PaCO <sub>2</sub> bez zmian lub obniżenie w trakcie wysiłku	Kardiopulmonologiczny test wysiłkowy i cewnikowanie prawego serca	Cechy obniżonej rezerwy wentylacyjnej Obniżona rezerwa oddechowa Prawidłowy wsk. VO <sub>2</sub> /HR Prawidłowy wsk. CO/VO <sub>2</sub> SatO <sub>2</sub> mv powyżej dolnej granicy normy Wzrost PaCO <sub>2</sub> w trakcie wysiłku

PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; FEV<sub>1</sub> – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; w.n. – wartość należąca; FVC – natężona pojemność życiowa; CO – pojemność minutowa serca; VO<sub>2</sub> – zużycie tlenu; HR – częstość pracy serca; SatO<sub>2</sub>mv – saturacja mieszanej krwi żyłnej; PaCO<sub>2</sub> – ciśnienie parcjale dwutlenku węgla we krwi tętniczej

no-perfuzyjna, którą charakteryzuje wysoka czułość diagnostyczna (96%) (35). Badanie to uwidacznia ubytki perfuzji na obszarach o prawidłowej wentylacji. Ujemny wynik badania scyntygraficznego w zasadzie wyklucza CTEPH. Dodatni wynik (przynajmniej jeden, segmentalny lub większy ubytek perfuzji na obszarze o prawidłowej wentylacji) jest wskazaniem do wykonania angio-CT (36). W Polsce większość ośrodków specjalizujących się w diagnostyce PH wykonuje scyntygrafię perfuzyjną płuc (ryc. 4), której wynik konfrontowany jest z jednocześnie wykonanym badaniem radiologicznym klatki piersiowej.

Dane z rejestrów światowych wskazują na to, że około 40% chorych na PAH nigdy nie miało wykonywanej scyntygrafii płuc w celu wykluczenia CTEPH, co może skutkować niedodiagnozowaniem tej postaci PH (35). Problem ten dotyczy przede wszystkim chorych ze zmianami zlokalizowanymi w obwodowych naczyniach płucnych (segmentalnych i subsegmentalnych), szczególnie gdy nie przeżyli oni ostrego epizodu zatorowości płucnej (35).

Kolejnym krokiem diagnostycznym u chorych z wysokim prawdopodobieństwem CTEPH ustalonym na podstawie scyntygrafii płuc jest angiografia kontrastowa (badanie angio-CT). Badanie angio-CT pozwala na ocenę lokalizacji i charakteru zmian naczyniowych (zorganizowane skrzepliny, niedrożne naczynia, mostki łącznotkankowe). Zaburzenia perfuzji mięszu płucnego w obrazie TKWR towarzyszące zmianom naczyniowym opisywane są jako perfuzja mozaikowa. Obraz CTEPH w badaniu angio-CT przedstawiono na rycinie 5.

**Ryc. 4.** Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne – scyntygrafia perfuzyjna płuc z licznymi obustronnymi segmentalnymi ubytkami perfuzji, obraz wskazujący na duże prawdopodobieństwo zatorowości płucnej**Ryc. 5.** Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne – badanie angio-CT kłp

Badaniem referencyjnym w rozpoznawaniu CTEPH i lokalizowaniu materiału skrzeplinowego jest angiografia tętnic płucnych (cyfrowa angiografia subtrakcyjna). Zalecenia z Nicei mówią o możliwości odstąpienia od angiografii w ośrodkach dysponujących wielorzędownymi tomografami i specjalizujących się w diagnostyce CTEPH (35).

Proksymalny charakter zmian w tętnicach płucnych u chorych z PH jest podstawowym wskazaniem do endarterektomii płucnej (ang. *pulmonary endarterectomy* – PEA). Inne czynniki istotne podczas kwalifikacji do PEA to: parametry hemodynamiczne, wiek chorego, jego sprawność i choroby współistniejące (35, 36).

### Tętnicze nadciśnienie płucne

PAH rozpoznawane jest u chorych z prekapilarnym PH, potwierdzonym przy pomocy cewnikowania prawego serca, po wykluczeniu innych częstszych postaci PH. Kryteria diagnostyczne PAH to: mPAP ≥ 25 mmHg, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mmHg i płucny opór naczyniowy > 3 jednostek Wooda (3). W dalszej diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: choroby wątroby,

choroby tkanki łącznej, zakażenie HIV (1). Szczególnie istotny jest wywiad dotyczący wad serca i ich korekcji oraz stosowanych leków.

PAH jest chorobą rzadką, według rejestrów narodowych zapadalność wynosi 2-7,6/mln/rok, a chorobowość 9-26/mln/rok (4). Chorzy z rozpoznaniem PAH według danych z rejestrów są obecnie starsi niż w latach 80. (mediana wieku wynosi aktualnie 50-65 lat, a w latach 80. wynosiła 36 lat) (4). Wydaje się, że jedną z przyczyn tego zjawiska może być mylne rozpoznanie PAH u pacjentów z niewydolnością lewej komory przebiegającą z prawidłową frakcją wyrzutową, u których w stabilnym okresie choroby ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej może być prawidłowe. Ustalenie właściwej przyczyny nadciśnienia płucnego w tych przypadkach jest kluczowe, gdyż umożliwia zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Najczęstszą przyczyną PAH są choroby tkanki łącznej, przede wszystkim twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis* – SSc). PAH rozwija się u 7-12% chorych na SSc (2, 37). Bywa również rozpoznawane w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego trzewnego, mieszanej choroby tkanki łącznej, zapalenia wielomięśniowego i skórno-mięśniowego i zespołu Sjögrena, jednak nie ma w literaturze jednoznacznych danych dotyczących częstości tego powikłania (4). Z uwagi na częste występowanie PH w SSc, Coghlan i wsp. zaproponowali dwuetapowe badania przesiewowe w kierunku PH u chorych na SSc z  $DLCO \leq 60\%$  w.n. i co najmniej 3-letnim wywiadem choroby (38). Weryfikacja rozpoznania następowała podczas cewnikowania prawego serca. Odsetek fałszywie ujemnych rozpoznań u chorych z PH wynosił, według autorów, 4% i był istotnie niższy niż przy użyciu echokardiografii jako jedynej metody przesiewowej (29%) (38). Mając na uwadze wyniki tych badań, na Kongresie w Nicei zalecono coroczne badania przesiewowe, według opisanego algorytmu, u chorych na twardzinę układową bez objawów PH (3).

PH w przebiegu SSc może mieć wiele przyczyn. Dominującą jest zwykle zajęcie naczyń płucnych. Trzeba jednak brać również pod uwagę włóknienie płuc obecne w różnym zakresie w badaniu TKWR oraz żylne PH jako wyraz zajęcia serca. Wskazanie dominującej przyczyny PH jest kluczowe podczas kwalifikacji do leczenia. Wyniki leczenia celowanego na nadciśnienie płucne u chorych na SSc z istotnymi zmianami mięszkowymi w płucach i zaburzeniami czynności układu oddechowego typu restrykcyjnego są bowiem istotnie gorsze niż w przypadku izolowanej patologii naczyń (39, 40).

PAH jest powikłaniem nadciśnienia wrotnego u 2-6% chorych (2, 41). Ryzyko rozwoju nadciśnienia wrotno-płucnego (ang. *portopulmonary hypertension* – POPH) nie zależy od ciężkości choroby wątroby. W różnicowaniu należy uwzględnić przede

wszystkim zespół wątrobowo-płucny (ang. *hepatopulmonary syndrome* – HPS), a ponadto żylne nadciśnienie płucne i krążenie hiperkinetyczne. Zasadnicze różnice pomiędzy POPH a HPS przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5.** Różnicowanie pomiędzy nadciśnieniem płucnym wrotnym (POPH) a zespołem wątrobowo-płucnym (HPS) (41)

Parametr	POPH	HPS
Objawy podmiotowe	Duszność wysiłkowa, omdlenia	Duszność
Objawy przedmiotowe	Objawy nadciśnienia płucnego	Sinica, palce pałeczkowate
Rtg kłp	Cechy nadciśnienia płucnego	Prawidłowe lub zmiany mięszkowe
Elektrokardiogram	Przerost, przeciążenie prawej komory	Prawidłowy
Badanie echokardiograficzne	Powiększona prawa komora, zaburzenie kurczliwości	Prawidłowy wymiar prawej komory, przeciek systemowo-płucny*
Hipoksemia	Łagodna	Nasilona**
Cewnikowanie prawego serca	mPAP > 25 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg, PVR podwyższone	mPAP > 25 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg, PVR prawidłowe
Przyczyna zgonu	Niewydolność prawej komory, powikłania marskości wątroby	Powikłania marskości wątroby

\*w badaniu echokardiograficznym z kontrastem cechy przecieku na poziomie krążenia płucnego (kontrast podany dożylnie pojawia się w lewym przedsionku po 3-5 cyklach pracy serca); \*\*obecny objaw pogorszenia utlenowania w pozycji leżącej i poprawy w pozycji stojącej (*platypnoe, orthodeoxia*); mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PVR – płucny opór naczyniowy

PAH diagnozowane jest u 10% chorych z wrodzonymi wadami serca (ang. *congenital heart diseases* – CHD) (2). Do rozwoju nadciśnienia płucnego dochodzi przede wszystkim u chorych, u których krążenie płucne obciążone jest zwiększonym ciśnieniem i zwiększonym przepływem krwi przez duże ubytki w przegrodzie międzykomorowej lub na skutek przecieku pomiędzy aortą a tętnicą płucną (2). PAH w przebiegu CHD dzielone jest na cztery grupy: A – zespół Eisenmengera, B – CHD z przeciekiem systemowo-płucnym (lewo-prawym), C – CHD z małymi ubytkami i obrazem jak w IPAH, D – PAH u chorych po korekcji wady serca (2). W ostatnich latach zmniejsza się liczba chorych z zespołem Eisenmengera, który jest związany z terminalnym okresem wady przeciekowej, natomiast wzrasta udział chorych z PAH po korekcji wady serca w młodości (2).

Podejrzenie wady serca z przeciekiem prawo-lewym dotyczy chorych z nadciśnieniem płucnym i towarzyszącą głęboką hipokseją, która nie ulega zmniejszeniu pomimo stosowania tlenoterapii o wysokim przepływie. Obecność przecieku na poziomie serca może być podejrzewana już w badaniu echokardiograficznym przez ścianę klatki piersiowej, jednak do jego potwierdzenia służy przezprzełykowe badanie echokardiograficzne. Inną metodą uwidocznienia przecieku jest badanie

echokardiograficzne przez ścianę klatki piersiowej z kontrastem (sól fizjologiczna z pęcherzykami powietrza podana dożylnie).

Wady przebiegające z przeciekiem z lewej strony serca na prawą nie powodują hipoksemii. Skutkują one natomiast zwiększeniem przepływu płucnego, który może zostać rozpoznany podczas badania echokardiograficznego.

Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne rozpoznawane jest po wykluczeniu wszystkich innych przyczyn PAH. Występuje w dwóch postaciach – dziedzicznej (HPAH) i sporadycznej (IPAH). Postać dziedziczna skojarzona jest u 80% chorych z mutacjami w obrębie genu BMPR 2 (kodującego receptor dla transformującego czynnika wzrostu beta) lub innymi rzadkimi mutacjami: ALK1, endoglin, Smad 9. Ostatnio wykryto dwie nowe mutacje: w obrębie kaweoliny (CAV1) i KCNK3 (dotyczy genu kodującego strukturę kanału potasowego) (2).

Podejrzenie PAH jest wskazaniem do obligatoryjnego cewnikowania prawej komory serca i tętnicy płucnej w celu potwierdzenia rozpoznania. Chorzy na IPAH, HPAH i PAH związanym z użyciem leków poddawani są ostremu testowi wazoreaktywności, którego wynik ma wpływ na zastosowane leczenie. Zgodnie z zaleceniami z Kongresu w Nicei ocena wazoreaktywności nie jest zalecana u pozostałych chorych na PAH (2). Chorzy podejrzani o PAH powinni być kierowani

do dalszej diagnostyki i kwalifikowani do leczenia w ośrodkach eksperckich.

Z grupy 1 PH zostały wydzielone dwie jednostki chorobowe – przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków, które stanowi domenę pediatrów, oraz zarostowa choroba żył płucnych (PVOD) i/lub naczyńkowatość kapilarna płucna (PCH) (2). PVOD jest chorobą trudną do przyżyciowego rozpoznania. Zmiany patomorfologiczne w naczyniach dotyczą nie tylko tętnic płucnych, ale również kapilarów i drobnych żył płucnych (42). Mogą one występować samoistnie lub w przebiegu SSc, sarkoidozy, a również sporadycznie u chorych na samoistne włóknienie płuc (43-46). Klinicznie zajęcie żył płucnych może się manifestować objawami radiologicznymi w badaniu TKWR takimi jak: obecność guzków środkowej części zrazika płucnego, pogrubienie przegród międzyzrazikowych, powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia oraz płyn w jamach opłucnowych (42, 47). Obraz należy różnicować z zastoinową niewydolnością serca. W badaniach dodatkowych zwraca uwagę nasilona hipoksemia i bardzo niska wartość DLCO (42). Choroba jest zwykle rozpoznawana w okresie wysokiego nadciśnienia płucnego i, z uwagi na brak skuteczności leczenia celowanego oraz zagrożenia obrzękiem płuc w trakcie tego leczenia, powinna być powodem kierowania do przeszczepienia płuc (42, 47).

## PIŚMIENNICTWO

- Galie N, Humbert M, Vachiery J-L et al.: 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 879-882.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al.: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *JACC* 2013; 62(25), suppl. D: 34-41.
- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al.: Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *JACC* 2013; 62(25), suppl. D: 42-50.
- McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P et al.: Pulmonary arterial hypertension. *Epidemiology and registries. JACC* 2013; 62(25), suppl. D: 51-59.
- Lang IM, Pesavento R, Bonderman D et al.: Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462-468.
- Moraca RJ, Kanwar M: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart Fail Clin* 2012; 8: 475-483.
- Noordegraaf AV, Bogaard HJ, Groeneveldt JA et al.: Pulmonary hypertension: diagnosis, differential diagnosis and pitfalls. *Eur Respir Monograph* 2012; 57: 17-25.
- Devaraj A, Wells AU, Meister MG et al.: Detection of pulmonary hypertension with multidetector CT and echocardiography alone and in combination. *Radiology* 2010; 254: 609-616.
- Benza RL, Biederman R, Murali S, Gupta H: Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *JACC* 2008; 52: 1683-1692.
- Mc Lure LER, Peacock AJ: Cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of the heart and pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 1454-1466.
- Thakkar V, Stevens W, Prior D et al.: The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with sclerotic-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R193.
- Fijałkowska A, Kurzyna M, Torbicka A et al.: Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-1321.
- Mahadavan G, Nguyen TH, Horowitz D: Brain natriuretic peptide: a biomarker for all cardiac disease? *Curr Opin Cardiol* 2014; 29: 160-166.
- Williams MH, Handler CE, Akram R et al.: Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-1494.
- Thenappan T, Shah SJ, Gombert-Maitland M et al.: Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 257-265.
- Vachiery J-L, Adir J, Barbera JA et al.: Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *JACC* 2013; 62(25), suppl. D: 100-108.
- Seeger W: Pulmonary hypertension in chronic lung diseases *JACC* 2013; 62(25), suppl. D: 109-116.
- Behr J, Ryu JH: Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357-1367.
- Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S et al.: Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657-663.
- Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Parambil J: Echocardiography, 6-minute walk distance and distance-saturation product as predictors of pulmonary arterial hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2010; 55: 584-588.
- Zisman DA, Karlamangla AS, Kawut SM et al.: Validation of a method to screen for pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008; 133: 640-645.
- Cottin V, Le Pavec J, Prevot G et al.: Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105-111.
- Mejia M, Carillo G, Rojas-Serrano J et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. Decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-15.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al.: Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-194.
- Thabutt G, Dauriat G, Stern JB et al.: Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-1536.
- Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R: Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2013; 81: 390-398.



27. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD et al.: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-752.
28. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS et al.: Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007; 30: 715-721.
29. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L et al.: Survival in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 2010; 138: 1078-1085.
30. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al.: Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292-1301.
31. Załęska M, Błasińska-Przerwa K, Oniszh K et al.: Włóknienie śródpiersia z nadciśnieniem płucnym jako rzadkie powikłanie sarkoidozy. *Pneumonol Alergol Pol* 2013; 81: 273-280.
32. Fartoukh M, Humbert M, Capron F et al.: Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216-223.
33. Le Pavec J, Lorillon G, Jais X et al.: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension. Clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012; 142: 1150-1157.
34. Cottin V, Harari S, Humbert M et al.: Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40: 630-640.
35. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC* 2013; 62(25), suppl. D: 92-99.
36. Bonderman D, Lang I: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Monogr* 2012; 57: 108-118.
37. Avouac J, Airo P, Meune C et al.: Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010; 37: 2290-2298.
38. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E et al.: Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340-1349.
39. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N et al.: Systemic sclerosis – related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Arthrit Rheum* 2011; 63: 2456-2464.
40. Launay D, Sitbon O, Hachulla E et al.: Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1940-1946.
41. Krowka MJ, Rodriguez-Roisin R: Portopulmonary hypertension: a consequence of portal hypertension. *Eur Respir Monogr* 2012; 97: 58-70.
42. Montani D, Price LC, Dorfmueller P et al.: Pulmonary venoocclusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
43. Nunes H, Humbert M, Capron F et al.: Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, hemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68-74.
44. Polomis D, Runo JR, Meyer KC: Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 462-469.
45. Heresi GA, Dweik RA: Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: one size does not fit all. *Chest* 2009; 135: 1410-1412.
46. Colombat M, Mal H, Groussard O et al.: Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis: histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics. *Hum Pathol* 2007; 38: 60-65.
47. Szturmowicz M, Kacprzak A, Burakowska B et al.: In search of markers of treatment failure and poor prognosis in IPAH – the value of mosaic lung attenuation pattern on thin section CT scans. *Multidiscip Respir Med* 2010; 5: 409-416.

otrzymano/received: 03.12.2015  
zaakceptowano/accepted: 30.12.2015