

Portal hipertansiyonla ilgili pulmoner arteriyel hipertansiyon

Ulus Salih Akarca



PORTAL AXIS THROMBOSIS WITH SPONTANEOUS PORTACAVAL SHUNT

> [AMA Arch Pathol.](#) 1951 Jul;52(1):91-7.

Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale

[F A MANTZ Jr, E CRAIGE](#)

PMID: 14837570

larger branches and the hypertrophy of the right ventricle.² The causes of pul-



Yil	Yazar	Katkı
1951	Mantz	First case report of POPH; embolic thrombi suspected from portal system
1960	Naeye	Series of six POPH cases, some without embolic thrombi; other pathology suggested
1983	McDonnell	US autopsy series; 1.5% incidence rate of POPH in cirrhosis
1990	Groves	NIH registry of PH; 9% had cirrhosis of the liver
1993	Yoshida	First report that LT alone could not reverse severe POPH
1996	Castro	Mayo series showing LT could be safely done when mPAP < 35 mm Hg
1999	Krowka	Mayo series showing IV prostacyclin improved PVR, mPAP, and cardiac output up to 30 months in POPH
2000	Krowka	POPH literature review: pre-LT mPAP > 35 mm Hg a risk factor for post-LT death
2006	Krowka	MELD exception policy initiated; mPAP must be less than 35 mmHg with POPH treatment
2009	Simonneau	POPH recognized and classified in the WHO Group I of PH
2011	Cartin-Ceba	Small series first report ERA-ambrisentan for POPH; normalization of PVR occurred
2017	DeMartino	LT safely done if mPAP > 35 mm Hg when PVR/echo of right ventricle normal
2017	DuBrock	UNOS POPH MELD exception study: pre-LT PVR and MELD wait-list death correlates
2019	Nikolic	Bone morphogenetic protein deficiency in POPH/first animal model/biomarker described
2019	Krowka	PORTICO; first randomized, placebo-controlled trial in POPH using ERA-macitentan



SERIES
WORLD SYMPOSIUM ON PULMONARY HYPERTENSION

Eur Respir J 2019; 53: 1801913

Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension

Gérald Simonneau^{1,2}, David Montani ^{1,2}, David S. Celermajer³,
Christopher P. Denton⁴, Michael A. Gatzoulis⁵, Michael Krowka⁶,
Paul G. Williams⁷ and Rogerio Souza ⁸

Tanı kriterleri

- Portal hipertansiyon:
 - ◆ Splenomegali
 - ◆ Trombositopeni
 - ◆ Portosistemik şantlar
 - ◆ Özofagus varisleri
 - ◆ Portal vande genişleme
 - ◆ Hemodinamik ölçümler
 - Hepatik venöz basınç farkı >5 mm Hg
- Pulmoner arter hipertansiyonu
 - ◆ mPAP ≥ 25 mmHg
 - ◆ Pulmoner vasküler direnç ≥ 240 dyn-s/cm⁻⁵ (3 Wood units)
 - ◆ Pulmonary capillary wedge pressure ≤ 15 mmHg (sirozda artmış CO'dan dolayı bazen bu şart sağlanamazsa...)
 - ◆ Transpulmonary gradient = mPAP-PCWP >12 mmHg

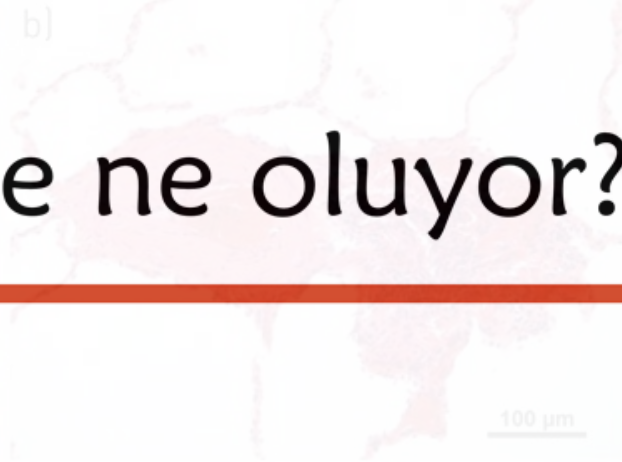
Epidemiyoloji

- Siroz hastalarının %2-5'inde (transplant adayları içinde %16)
17901 hastalık otopsi serisinde %0,7 (>5xNormal)
- PoPH hastalarının %10-15'i siroz değil
- PAH hastalarının ~ %10'u (%5-16) PoPH (REVEAL'da %5.1)
- PoPH prevalansı
 - ◆ Almanya'da 1.2 /milyon
 - ◆ İngiltere'de 0.85 /milyon
- Kadınlarda (OR: 4) ve otoimmün hepatit sirozlarında (OR: 9.8) daha sık (???).
Hepatit C'de düşük (OR: 0.2)
- Portal HT şiddetiyle korele değil, ama dekompanse siroz ve terminal dönem hastalarda daha sık.

Şiddeti

- PoPH, derecelendirmesi
 - hafif (MPAP >25 to <35 mmHg)
 - orta (MPAP ≥35 to <45 mmHg),
 - ağır (MPAP ≥45 mmHg)
-
- Sirozdaki hiperdinamik sirkülasyon, triküspit kapakta artmış regürgitasyon akımına neden olur. Bundan dolayı PoPH'ın olduğundan daha yüksek ön tanı alabileceği unutulmamalıdır.

Akciğerde ne oluyor?



Niçin oluyor?

- ~~Venöz tromboembolizm: Portal ven veya oluşturan venlerde oluşan küçük trombusların portosistemik şantlar vasıtasıyla sistemik venlere, oradan da pulmoner arterlere ulaşması.~~
- Portosistemik şantlar nedeniyle dolaşımda bazı maddelerin artışı
 - ◆ Vazoaktif maddeler: Splanchnik alanda oluřan serotonin, IL-1, IL-6, endotelin-1, anjiotensin, tromboksan gibi vasoaktif maddelerin vazokonstriksiyon ve mitogeneze neden olması
 - ◆ Östrojen sinyalinde genetik deęiřiklik ve östrojen düzeyinde artma
 - ◆ Macrophage migration inhibitory factor (MIF) artışı → Kötü prognoz
 - ◆ Endotelin-1 düzeyinde artıř
 - ◆ Bone morphogenetic protein 9 (BMP9) düzeyinde azalma
- ~~Sirozdaki yüksek CO₂, pulmoner vasküler yatakta artmış kayma gerilmesi yaratır → Vazokonstriksiyon, hipertrofi, pulmoner arteryel endotelde proliferasyon~~

Kliniđi

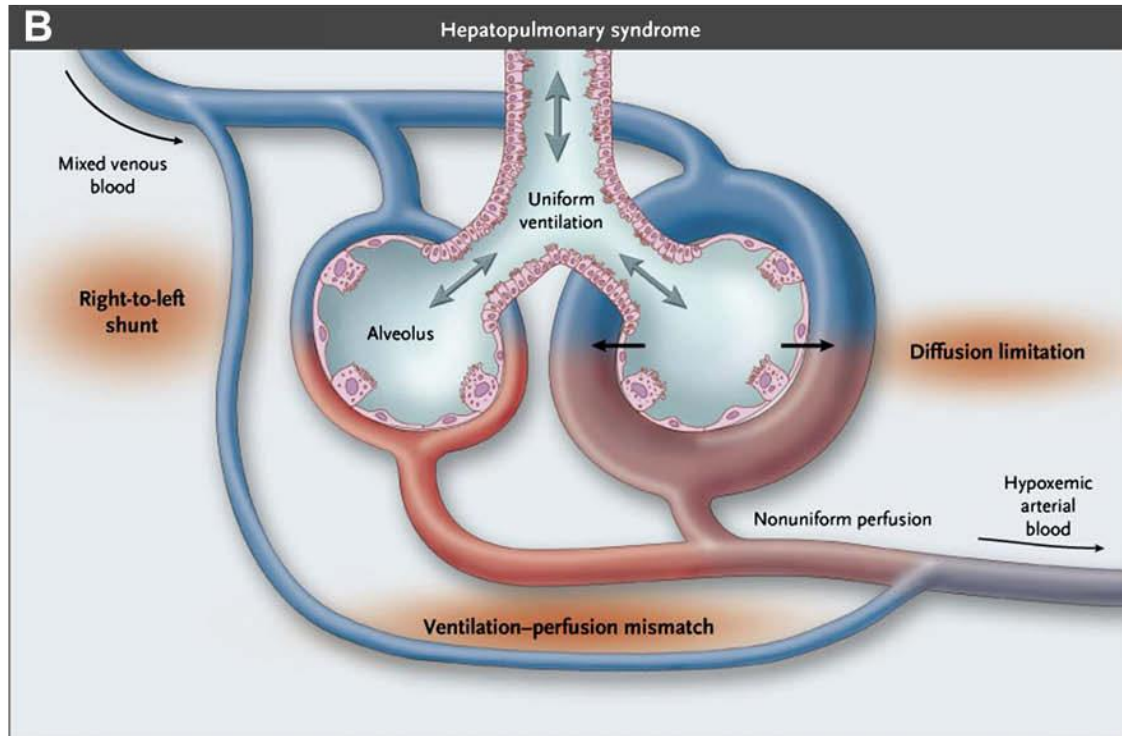
- Çok büyük kısmı asemptomatik (~%60)
 - ◆ Bu nedenle karaciğer nakli yapılacak hastalarda yapılan taramalarda ortaya konur
- Olası semptomlar
 - ◆ Dispne (istirahat veya egzersizde)
 - Siroz hastalarının halsizlik nedeniyle çok hareket etmemeleri ve geç dikkati çekmesi
 - Sirozda gergin assit, hepatik hidrotoraks nedeniyle de dispne geliřebilmesi
 - Halsizlik, yorgunluk, kas atrofisi nedeniyle dispne ile karıřan immobilitte
 - Hepatopulmoner sendrom ile de karıştırılabilir veya sıklıkla bir arada bulunur
 - Platipne
 - Ortodeoksi (yatar pozisyondan dik pozisyona geçince $\text{PaO}_2 \geq \%5$ fazla düřme)

PoPH ayırıcı tanısı

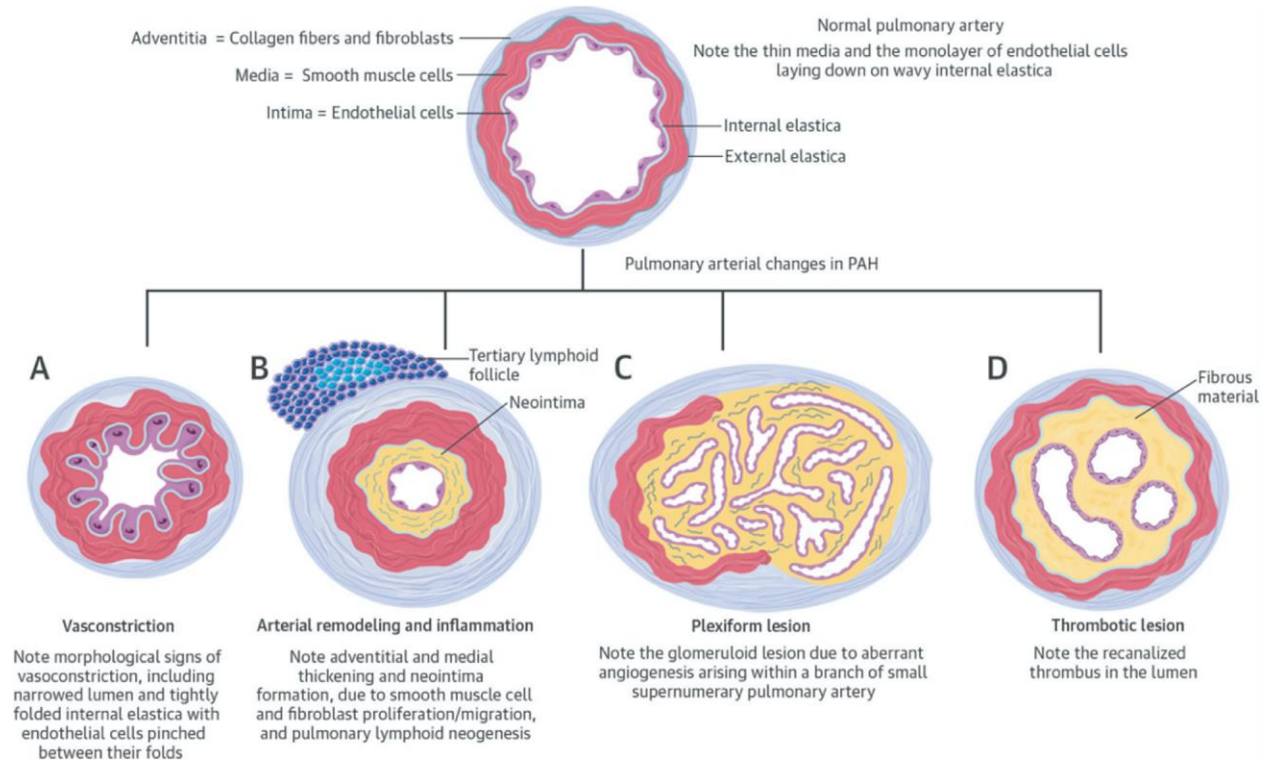
- HPS
- Kalp yetmezliđi
- Assite bađlı diyafram yükselmesi
- Hepatik hidrotraks
- Genel düşkünlük hali
- Diğer dispne sebepleri (astma, KOAH, DİF)

HPS ve PoPH

Hepatopulmoner sendrom



Portopulmoner Hipertansiyon



HPS ve PoPH farkları

Özellik	HPS	PoPH
Klinik özellik	İntrapulmoner vasküler dilatasyonlardan dolayı arteryel hipoksemi	Pulmoner arter hipertansiyonu
Tanı kriterleri	PaO ₂ <80 mmHg	mPAP >25 mmHg; PVR >3 wood U
Karaciğer hastalığı	Siroz	Portal hipertansiyon
Şiddeti	Karaciğer hastalığı ile zayıf korelasyon	Karaciğer hastalığı ile zayıf korelasyon
Sıklığı	%5-32	%5-10
Tıbbi tedavi	Supplemental oksijen	Pulmoner vasodilatatör tedavi
5 yıllık yaşam	%23 (tedavisiz)	%4-14 (tedavisiz)
Kc transplantasyonu	Endike	mPAP >45 mmHg ise kontrendike
Tedavi akıbeti	Kc nakli ile tam düzelme	Önceden kestirilemez, %50 düzelme

Tanısı

- Transtorasik ekokardiyografi ile tarama
- Sağ ventrikül sistolik basıncı yüksek olanlarda sağ kalp kateterizasyonu

Transtorasik ekokardiyografi kime yapılmalı?

- Siroz veya PH olan ve semptomatik olan herkes
- Transplant adayı olan herkes
- Hipoksi olan bütün transplant adaylarına kontrast ekokardiyografi yapılmalıdır. HPS ve PoPH ayırtetmek için.

Kime sağ kalp kateterizasyonu yapılmalı?

- Orta ila yüksek olasılıklı pulmoner hipertansiyonu olanlara (yani, triküspit regürgitasyon hızı [TRH] >2.8 metre/saniye veya tepe TRH'si ≤ 2.8 metre/saniye ve diğer pulmoner hipertansiyon belirtileri olanlar) SKK yapılmalıdır.
- Aslında, çoğunlukla semptomlar ve ekokardiyografik görünüme dayanarak karaciğer nakli olacaklarda biraz daha cömertçe SKK yapılır. Nakil olmayacaklarda SKK eşiği daha yüksek tutulabilir.

Tedavi – Temel prensipler

- Tedavi, kalp, akciğer ve karaciğer uzmanlarının işbirliği ile yürütülmelidir.
- Pulmoner hipertansiyona yönelik tedaviler, bazı küçük farklılıklar dışında diğer PAH'lardan farksızdır.
- Portal hipertansiyon için yapılacak tedavilerde bazı farklılıklar olmakla beraber temel prensip diğer portal hipertansiyonlara benzer.
- Nakil endikasyonu varsa PoPH göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.
 - ◆ mPAP 35-50 + PVR $>250 \text{ dyn-s/cm}^{-5}$ → %50 mortalite
 - ◆ mPAP >50 → %100 mortalite*
 - ◆ mPAP <35 sağlanırsa mortalite düşer

Hepatopulmonary
Hypertension
Liver

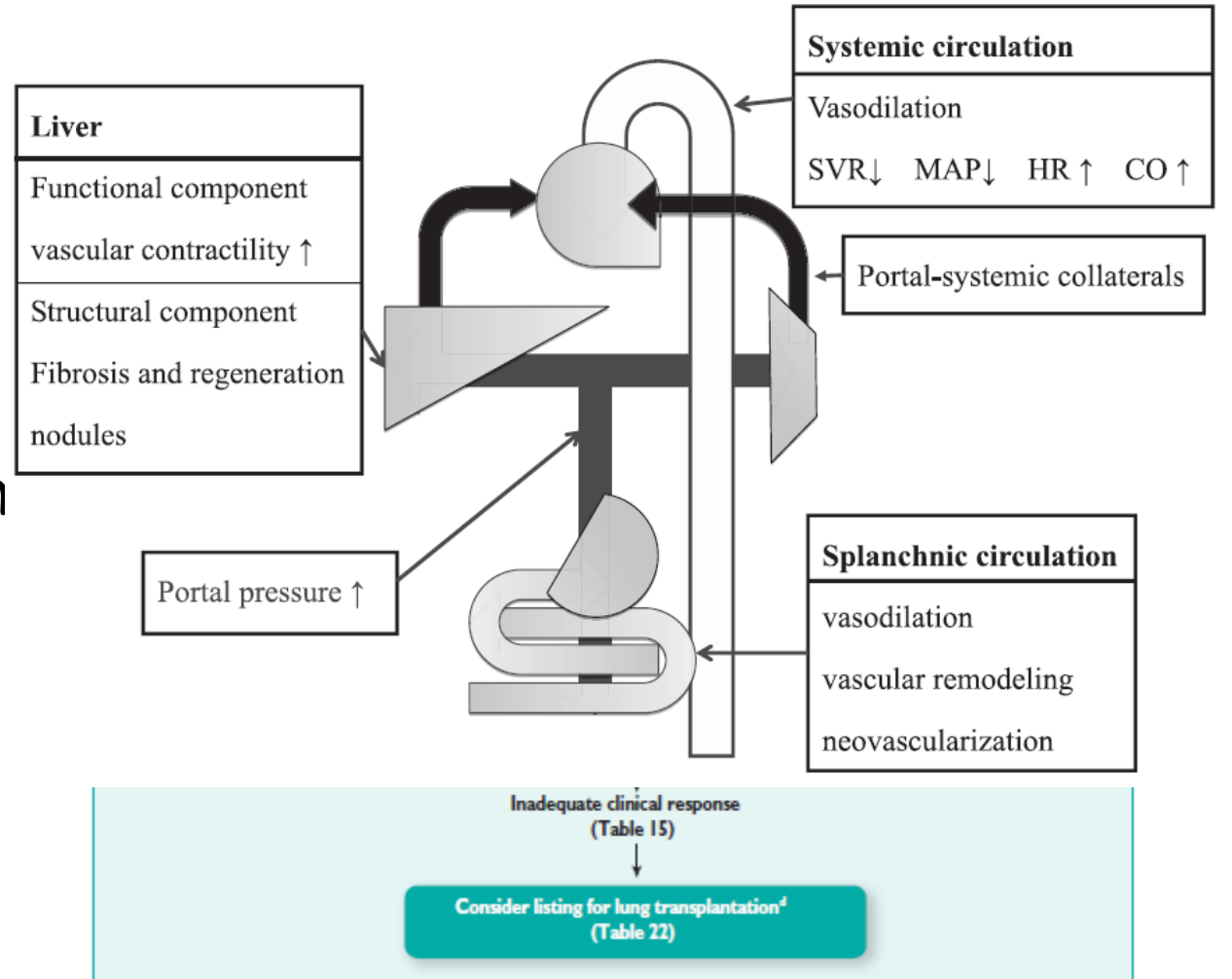
*Michael J. Krowka,
Steve M. Kawut,⁴ Michael
Paul Marotta,⁸ Shinji U*

Table 7. PortoPH: Outcome and Pulmonary Hemodynamic Subgroups (Untreated)

	Denied OLT (N = 30)	Following OLT:	
		Died (N = 13)	Survived (N = 23)
MPAP < 35	0	1	5
PVR ≤ 250	0	0	5
PVR > 250	0	1	0
PVR NR	0	0	0
35 ≤ MPAP ≤ 50	15	8	12
PVR ≤ 250	1	3	3
PVR > 250	12	5	9
PVR NR	2	0	0
50 < MPAP	15	4	6
PVR ≤ 250	1	1	0
PVR > 250	13	2	4
PVR NR	1	1	2

PoPH tedavisindeki farklılıklar

- Kalsiyum kanal blokerlerinin yeri yoktur.
- PAH tedavisinde yeri olan antikoagülanlardan kaçınılır.
- Portal hipertansiyon yönetiminde önemli yeri olan non-selektif β -blokerler kullanılmaz.



Deleterious Effects of β -Blockers on Exercise Capacity and Hemodynamics in Patients With Portopulmonary Hypertension

GASTROENTEROLOGY 2006;130:120–126

STEEVE PROVENCHER,* PHILIPPE HERVE,[†] XAVIER JAIS,* DIDIER LEBREC,[§] MARC HUMBERT,* GERALD SIMONNEAU,* and OLIVIER SITBON*

*Centre des Maladies Vasculaires Pulmonaires (UPRES EA 2705), Service de Pneumologie, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart; [†]Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson; and [§]Laboratoire d'Hemodynamique Splanchnique et de Biologie Vasculaire, INSERM Unité 481, Hôpital Beaujon, Clichy, France

Ten consecutive patients with moderate to severe portopulmonary hypertension (mean pulmonary artery pressure of 52 [10] mm Hg) underwent a 6-minute walk test and a right heart catheterization at baseline and 2 (1) months after beta-blocker withdrawal.

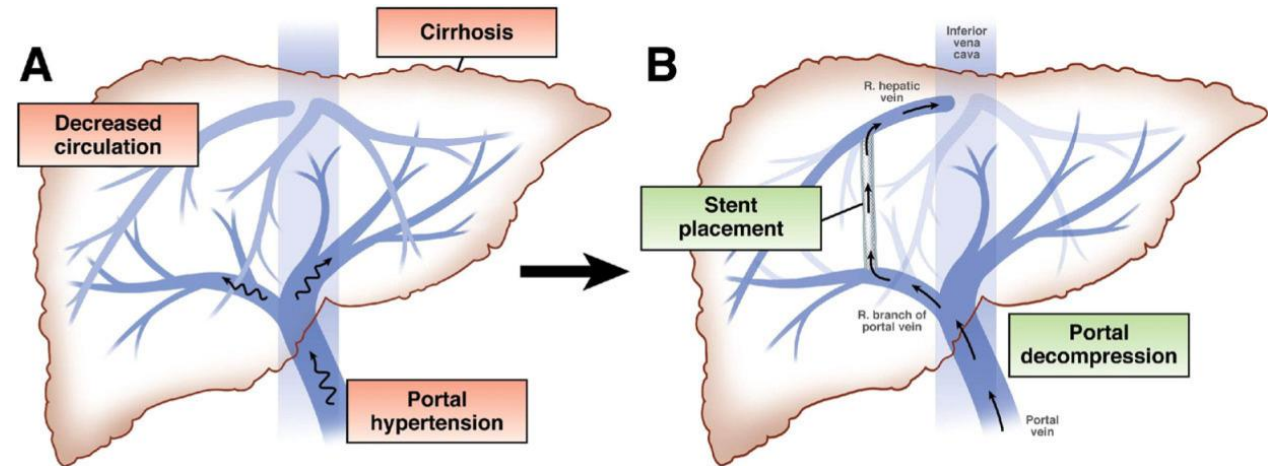
Table 3. Resting Hemodynamics of Patients on β -Blockers and 2 ± 1 Months After Cessation of β -Blocker Therapy

Patient no.	Main pulmonary arterial pressure (mm Hg)		Cardiac output ($L \cdot min^{-1}$)		Stroke volume (mL)		Heart rate (beats/min)		Calculated pulmonary vascular resistance ($dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$)	
	β -b	F-up	β -b	F-up	β -b	F-up	β -b	F-up	β -b	F-up
1	62	64	3.94	4.18	58	56	68	74	1076	1091
2	60	68	3.19	3.91	50	48	64	81	1204	1146
3	42	43	5.21	6.50	77	98	68	66	614	455
4	51	59	3.36	4.97	57	60	59	83	1024	789
5	54	47	4.08	6.65	56	75	73	89	941	493
6	53	62	5.17	6.89	85	77	61	89	665	627
7	67	60	4.66	6.06	73	67	64	81	996	673
8	53	66	4.58	6.60	66	66	69	100	838	691
9	40	28	5.63	6.25	88	88	64	71	483	371
10	37	40	5.24	5.89	87	77	60	77	473	407
Mean (SD)	52 (10)	54 (12)	4.51 (0.84)	5.79 ^a (1.07)	70 (14)	71 (15)	65 (4)	81 ^a (10)	832 (258)	668 ^a (278)

6 dk yürüme testi: 338+-79'dan 417+-54'e çıkmış

PoPH tedavisindeki farklılıklar

- Kalsiyum kanal blokerlerinin yeri yoktur.
- PAH tedavisinde yeri olan antikoagülanlardan kaçınılır.
- Portal hipertansiyon yönetiminde önemli yeri olan non-selektif β -blokerler kullanılmaz.
- TIPS'ten kaçınmak gerekir



PoPH olan hastaların nakil sonrası prognozu daha kötüdür

Huang *et al.* *BMC Gastroenterology* (2018) 18:79
<https://doi.org/10.1186/s12876-018-0797-8>

BMC Gastroenterology

RESEARCH ARTICLE

Open Access

The early outcomes of candidates with portopulmonary hypertension after liver transplantation



Bingsong Huang^{1†}, Yi Shi^{1†}, Jun Liu^{2†}, Paul M. Schroder³, Suxiong Deng¹, Maogen Chen¹, Jun Li¹, Yi Ma^{1*}
and Ronghai Deng^{1*}

PoPH olan hastaların nakil sonrası prognozu daha kötüdür

- 11 retrospektif çalışma, 1 prospektif RCT
- 37686 karaciğer nakli, 453 PoPH

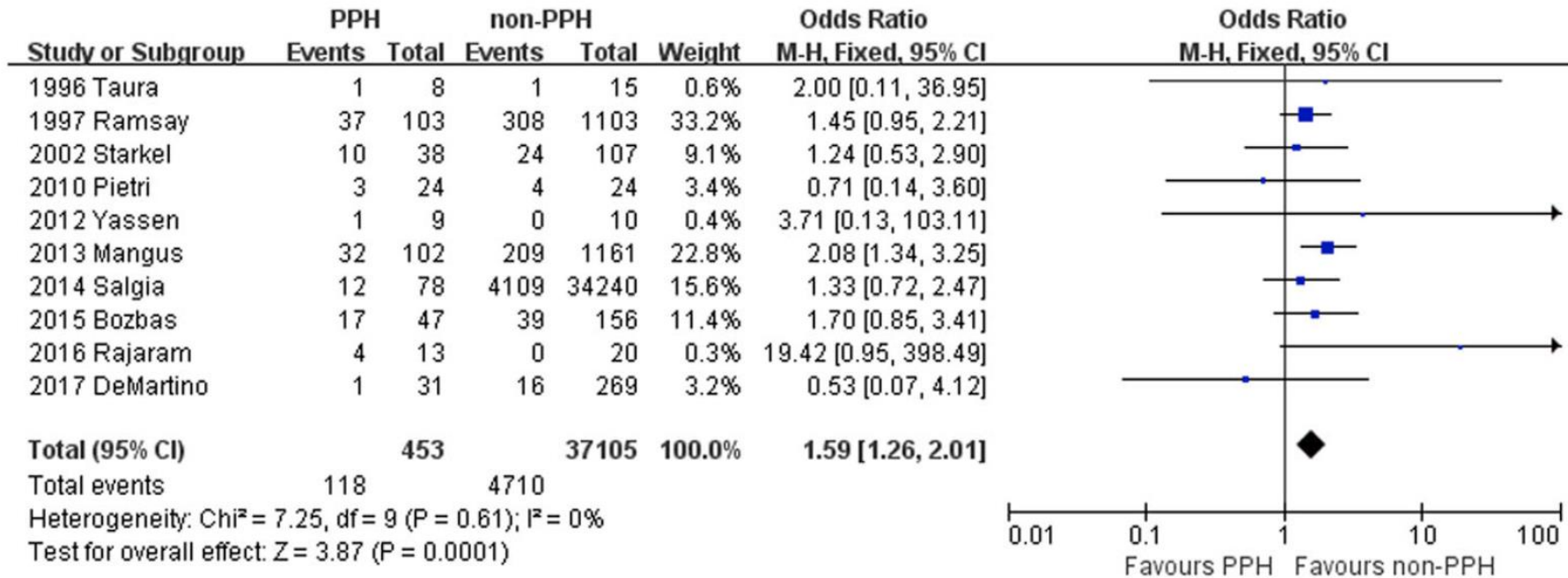


Fig. 2 Patient mortality at 1 year

Niçin PoPH prognozu kötüleştirir?

- Hastaların yarısında PoPH belirtileri hiç kaybolmaz ve PAH tedavisine devam gerekir.
- Nakilden sonra en az 6 ay PoPH belirtileri devam eder.
- Nakilden sonra PoPH daha belirginleşebilir. Hatta bazı vakalarda nakilden sonra gelişir.
- Hangi hastanın nasıl seyredeceği önceden kestirilemez.

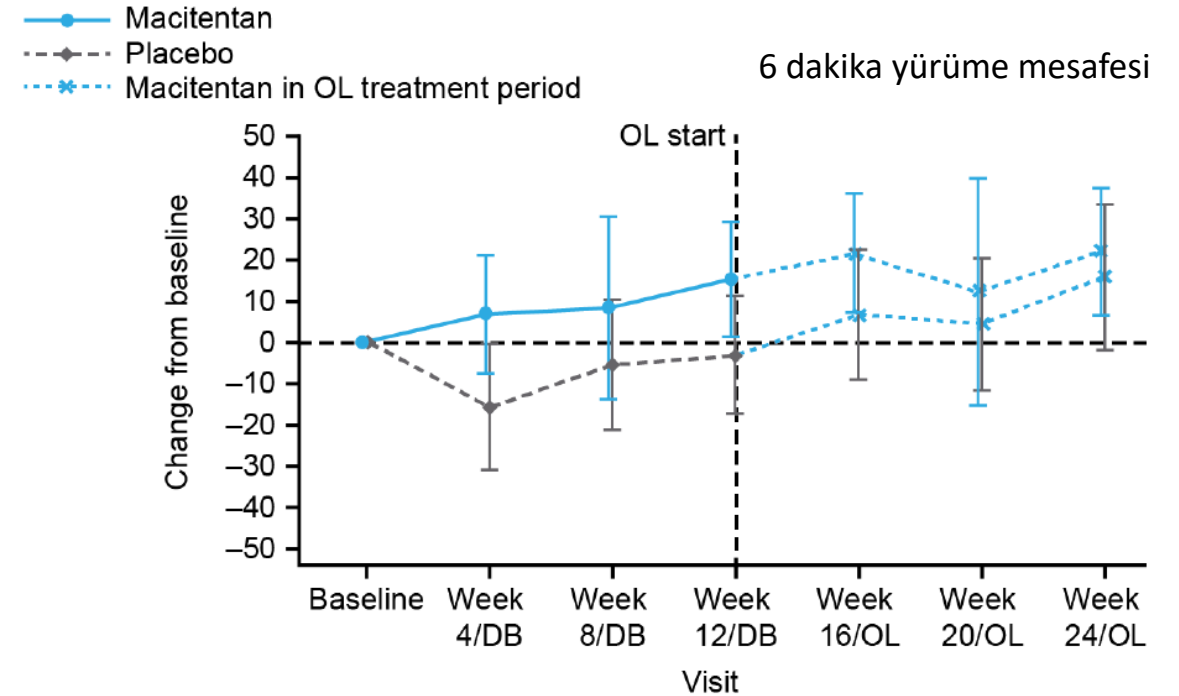
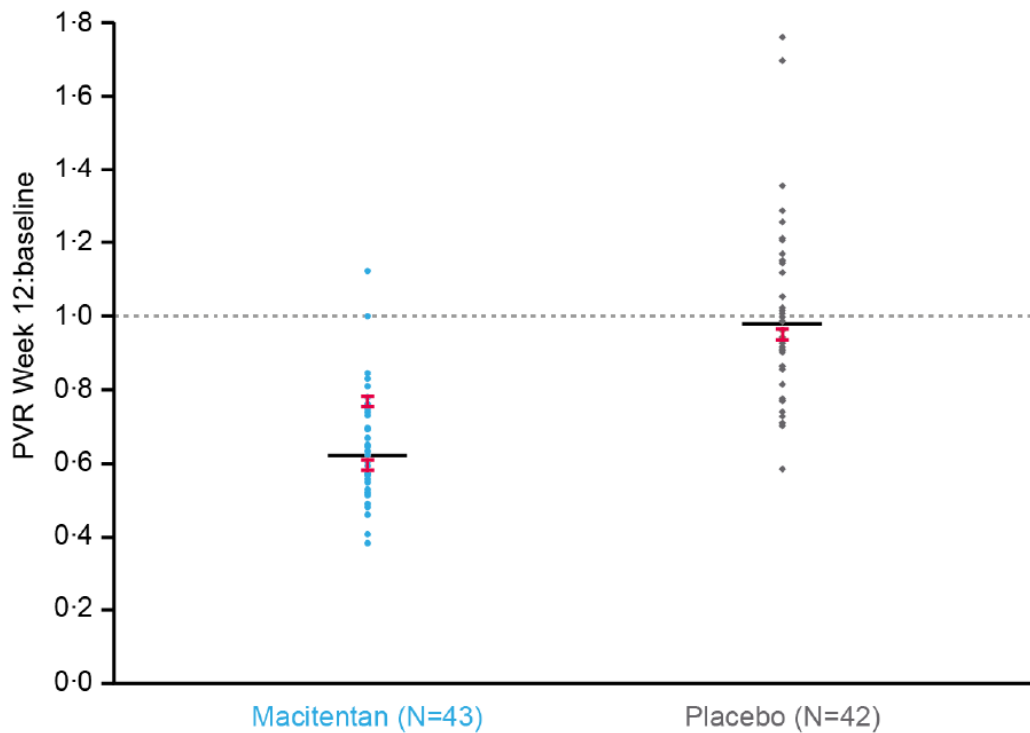
PAH tedavisinde dikkat edilecekler

- WHO functional Class I vakalarda gözlem (diğer PAH'lar gibi)
- WHO FC II-IV farmakoterapi yapılır.
 - ◆ ET reseptör agonistleri: Bosentan hepatotoksik olabilir. Ambrisentan ve [macitentan](#) daha emniyetli.

Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PORTICO study. Sitbol O, et al. The Lancet. Respiratory Medicine 2019;7(7):594-604

10 mg Macitentan günde tek doz / Plasebo RCT
PoPH (Child C veya MELD >19 alınmamış)

SAE: %20.9 vs 14.3
İlaç kesme: %9.3 vs 0
Ödem: %25.6 vs 11.9



	Baseline	Week 4/DB	Week 8/DB	Week 12/DB	Week 16/OL	Week 20/OL	Week 24/OL
Number of patients							
Macitentan	43	41	39	38	37	36	32
Placebo/macitentan	42	41	40	40	37	37	34

PAH tedavisinde dikkat edilecekler

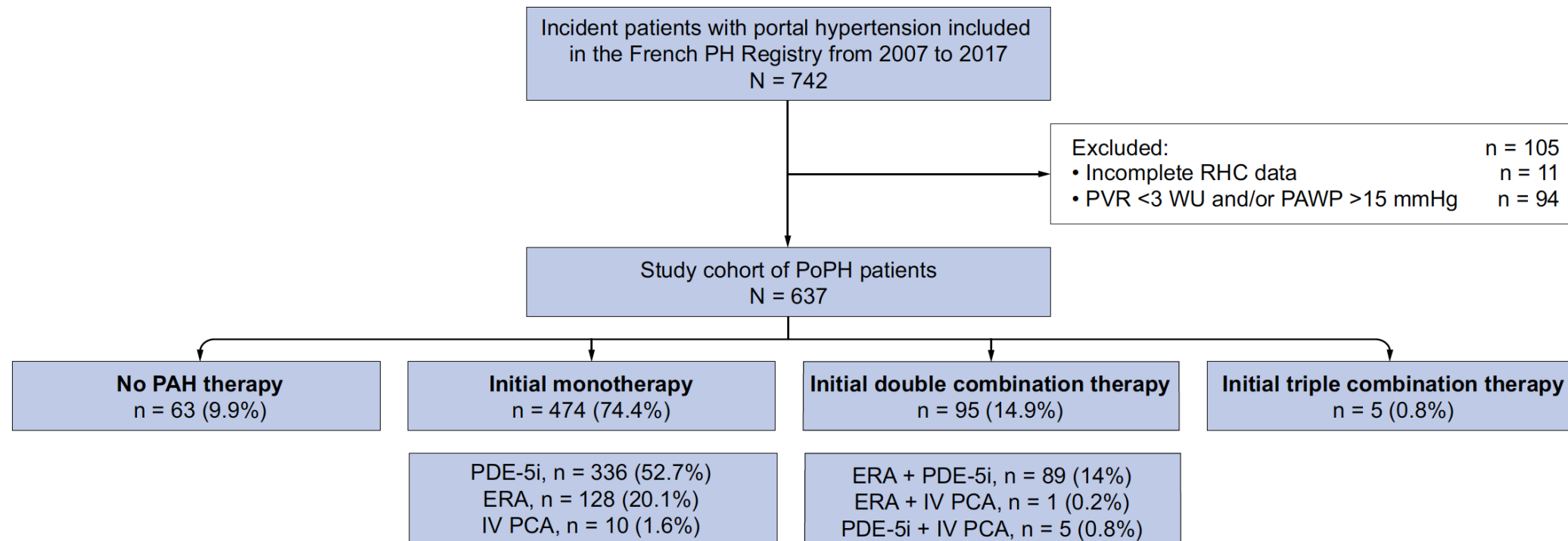
- WHO functional Class I vakalarda gözlem (diğer PAH'lar gibi)
- WHO FC II-IV farmakoterapi yapılır.
 - ◆ ET reseptör agonistleri: Bosentan hepatotoksik olabilir. Ambrisentan ve [macitentan](#) daha emniyetli.
 - ◆ Phosphodiesterase-5 inhibitor'leri: Metabolizmaları karaciğer bozukluğundan etkilenmez. Emniyetlidirler. Splanknik vazodilatasyon?
 - ◆ Prostatiklin agonistleri bakımından diğer PAH'lardan fark yok.



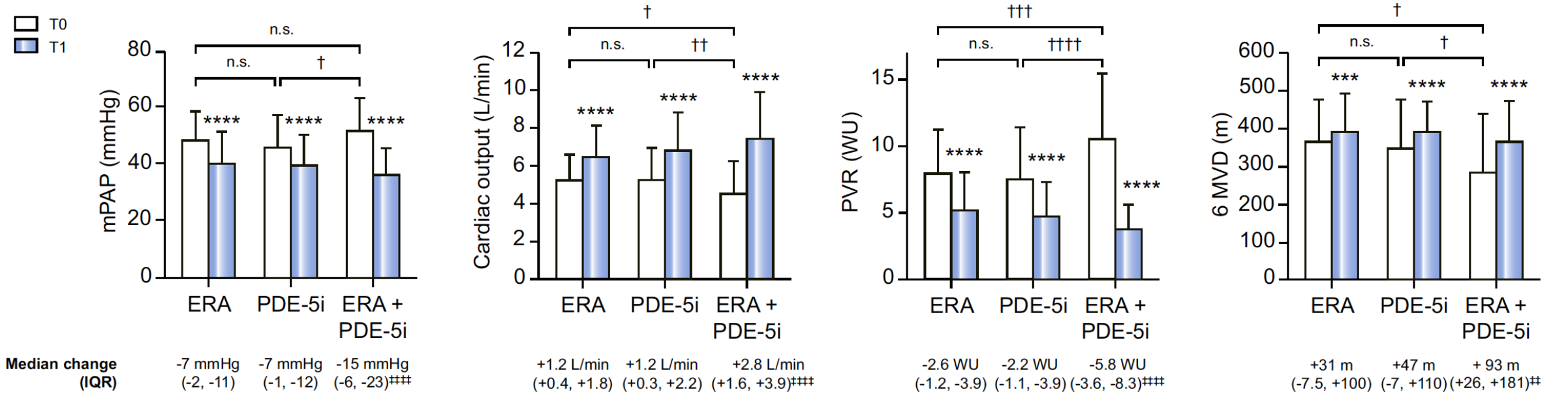
Journal of Hepatology 2020 vol. 73 | 130–139

Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management

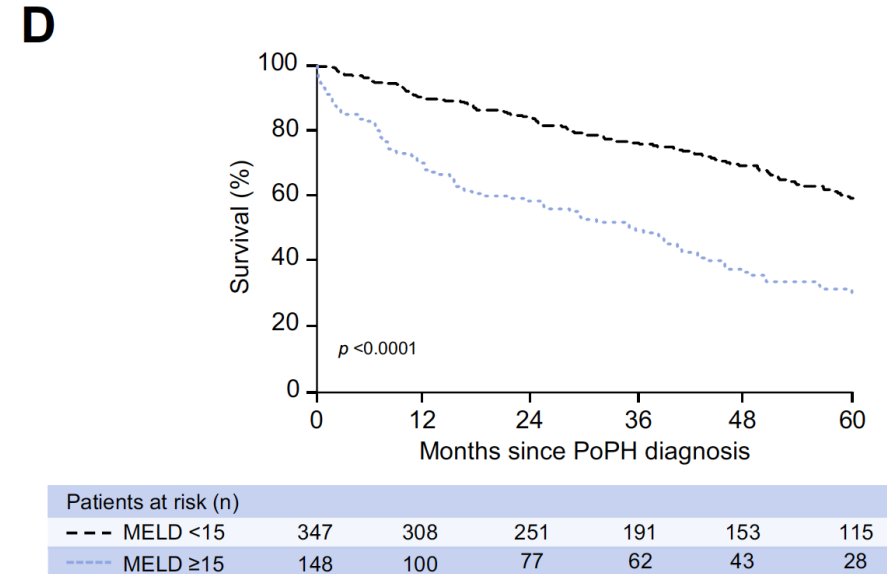
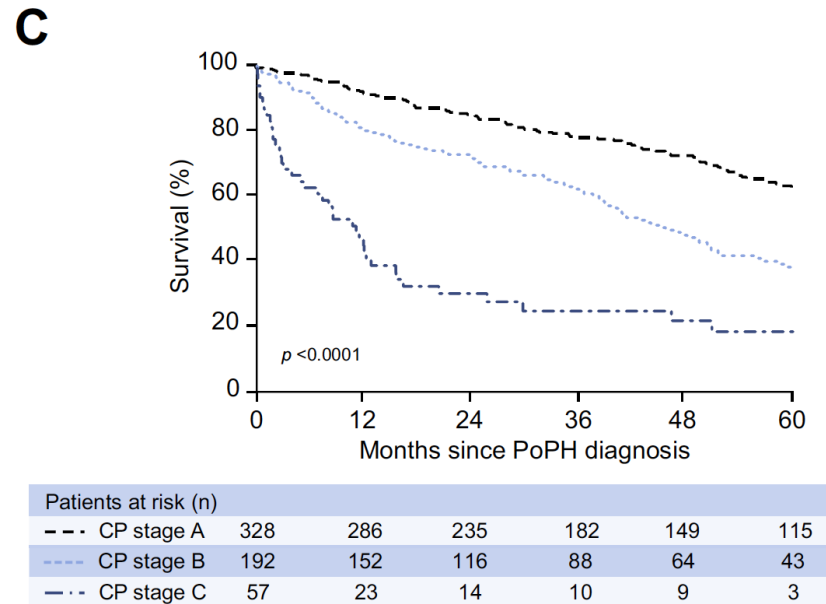
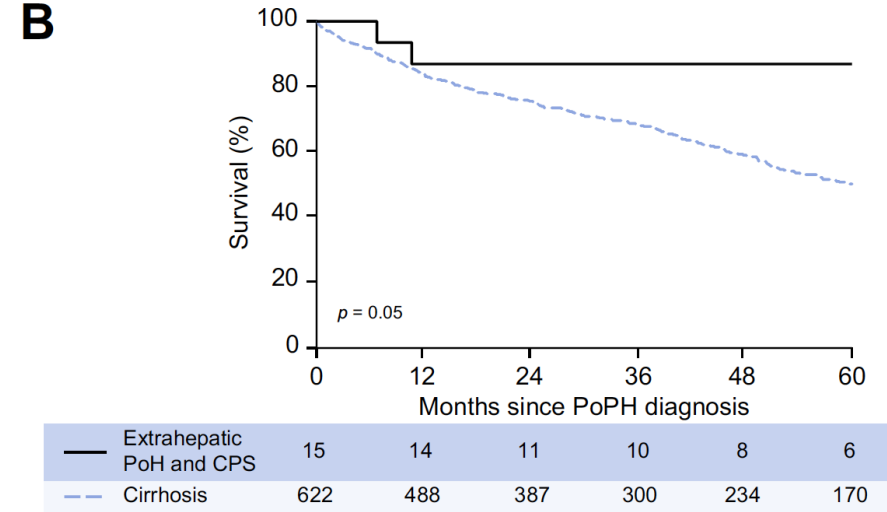
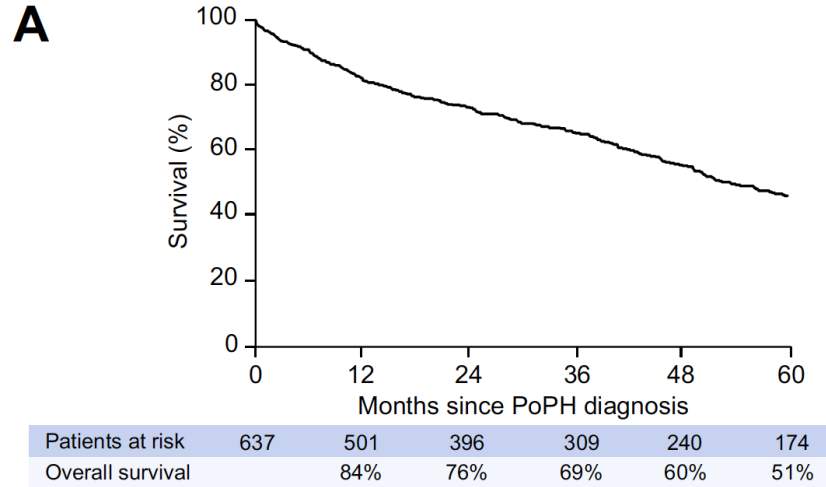
Laurent Savale^{1,2,3,*}, Manuel Guimas^{4,#}, Nathan Ebstein^{1,2,#}, Marie Fertin⁵, Mitja Jevnikar^{1,2,3},



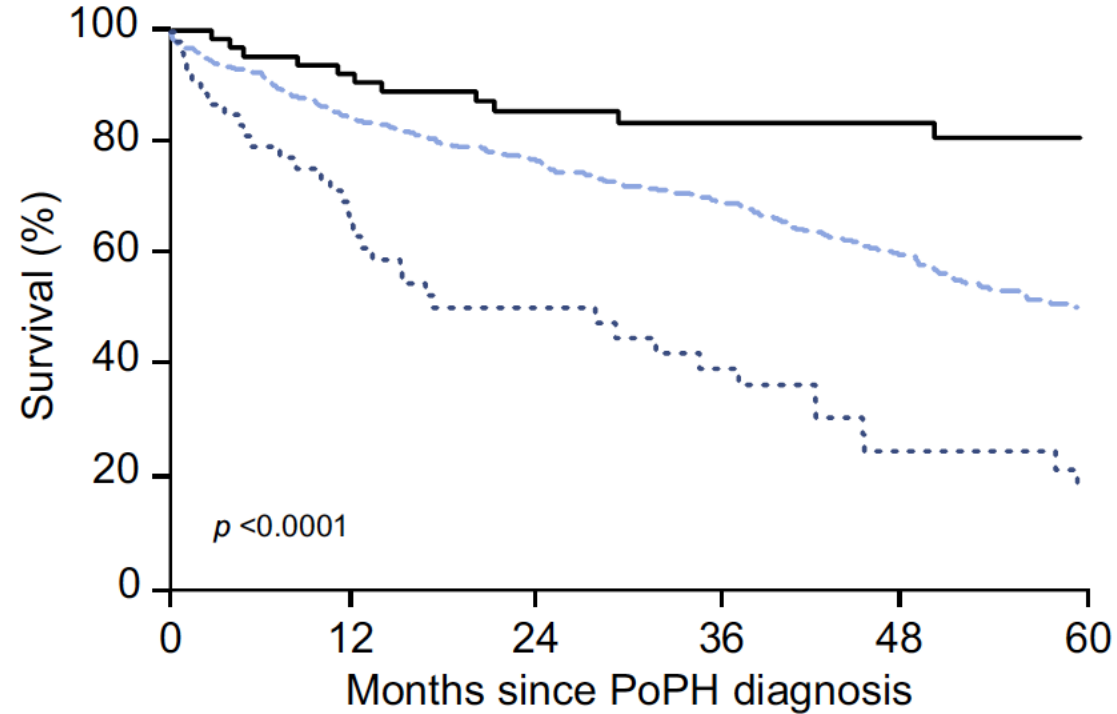
- PAH tedavisi başlanan 574 hastanın 504'ü takip edilebilmiş.
- 453'üne tekrar RHC yapılmış (median 4.5 ay sonra)
- 264/504 (%52) hastada en az 1 fonksiyonel sınıf düzelme sağlanmış
- 6 DYT'nde median 40 m düzelme görülmüş.



- Yaşam süresini belirleyen en önemli faktör zemindeki karaciğer bozukluğudur



- Transplantasyon yapılanların yaşam süresi transplantasyon endikasyonu olmayanlardan bile daha iyidir



Patients at risk (n)							
—	Transplanted patients	63	58	45	36	31	24
- - -	No indication for LT	520	412	332	259	201	144
.....	Indication for LT but not transplanted	54	31	19	14	8	6

ÖZET

- Sirozların <%5'inde, Tx adaylarının %20'ye yakınında PoPH
- Sirozların prognozunu çok kötüleştirir.
 - ◆ Karaciğer nakli yapılmayan ve PAH tedavisi verilmeyen hastaların 5 yıllık yaşam oranı %14'tür.
 - ◆ Tedavi hemodinamik parametreleri ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirir. Ama gene de esas prognozu belirleyen sirozun kendisidir.
- Tx hastalarında, PoPH olmayanlara göre olanların yaşam süresi daha kısadır. mPAP arttıkça bu süre çok kısalır.
- PAH tedavisi ve gereken hastalarda karaciğer nakli yapılması prognozu çok iyileştirir.
- Nakilden sonra hastaların en az yarısında PAH ilaç tedavisine >6 ay devam edilir.

ÖZET

- Sirozların <%5'inde, Tx adaylarının %20'ye yakınında PoPH
- Sirozların prognozunu çok kötüleştirir.
 - ◆ Karaciğer nakli yapılmayan ve PAH tedavisi verilmeyen hastaların 5 yıllık yaşam oranı %14'tür.
 - ◆ Tedavi hemodinamik parametreleri ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirir. Ama gene de esas prognozu belirleyen sirozun kendisidir.
- Tx hastalarında, PoPH olmayanlara göre olanların yaşam süresi daha kısadır. mPAP arttıkça bu süre çok kısalmır.
- PAH tedavisi ve gereken hastalarda karaciğer nakli yapılması prognozu çok iyileştirir.
- Nakilden sonra hastaların en az yarısında PAH ilaç tedavisine >6 ay devam edilir.