

Aneta Kacprzak¹, Monika Szturmowicz¹, Barbara Burakowska², Monika Franczuk³, Jarosław Kober², Marcin Kurzyńska⁴, Michał Wilk⁵, Sebastian Szmit⁴, Adam Torbicki⁴, Jan Kuś¹

¹I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Zakład Radiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

³Zakład Fizjopatologii Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁴Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii, Europejskie Centrum Zdrowia w Otwocku

⁵Klinika Onkologii, Europejskie Centrum Zdrowia w Otwocku

Nadciśnienie płucne w przebiegu sarkoidozy leczone sildenafilem

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Kacprzak A, Szturmowicz M, Burakowska B et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension treated with sildenafil. *Adv Respir Med.* 2017; 85: 258–263. doi: 10.5603/ARM.2017.0043

Streszczenie

Rozwój nadciśnienia płucnego w przebiegu sarkoidozy (SAPH) istotnie pogarsza rokowanie. Niestety, nie ma metody leczenia o udokumentowanym korzystnym działaniu w tej postaci nadciśnienia płucnego. Duże zainteresowanie w tym zakresie budzą leki stosowane w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH). W prezentowanej pracy przedstawiono opis przypadku chorej na sarkoidozę powikłaną ciężkim nadciśnieniem płucnym, która była leczona sildenafilem. Obserwowano istotną, choć zaledwie przejściową poprawę stanu czynnościowego. Pacjentka zmarła z powodu stopniowo postępującej niewydolności krążenia i oddychania, w trakcie oczekiwania na przeszczepienie płuc.

Słowa kluczowe: sarkoidoza, nadciśnienie płucne, leczenie, sildenafil

Wstęp

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą zapalną o nieznanej etiologii, polegającą na tworzeniu się w zajętych tkankach, głównie w płucach i węzłach chłonnych klatki piersiowej, nieserowaciejących ziarniniaków. Charakteryzuje się dużą różnorodnością pod względem obrazu klinicznego i rokowania [1]. Jednym z możliwych powikłań towarzyszących sarkoidozie jest nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*). Szacuje się, że w ogólnej populacji chorych na sarkoidozę PH występuje u około 6%, lecz wzrasta do 74% w przypadku zaawansowanej sarkoidozy płuc z włóknieniem [2–4]. Ciężkość PH związanego z sarkoidozą (SAPH, *sarcoidosis-associated PH*), w przeciwieństwie do częstości jego występowania,

nie koreluje ze stopniem nieprawidłowości obserwowanych w płucach w badaniach radiologicznych lub pletyzmografii całego ciała [5]. Nadciśnienie płucne pogarsza objawy i przeżycie u chorych na sarkoidozę [5–7]. Niestety, nie ma skutecznego leczenia SAPH [8], poszukiwania takiej terapii trwają. W pracy przedstawiono opis przypadku pacjentki chorej na ciężkie SAPH, u której podjęto próbę leczenia sildenafilem.

Opis przypadku

U kobiety rasy kaukaskiej zdiagnozowano sarkoidozę w stadium IV (RTG klatki piersiowej, ryc. 1) w 2010 roku, gdy miała 53 lata. Na początku choroby wystąpił u niej zespół Löfgrena, a rozpoznanie potwierdzono za pomocą badania

Adres do korespondencji: Aneta Kacprzak, I Klinika Chorób Płuc IGiChP, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: ankac2000@yahoo.com

Praca wpłynęła do redakcji: 11.07.2017 r.

Copyright © 2017 PTChP

ISSN 2451–4934



Rycina 1. Radiogram klatki piersiowej pokazujący rozlane guzkowe i linijne zagęszczenia dominujące w polach dolnych i środkowych płuc, a także powiększoną sylwetkę serca

histopatologicznego węzłów chłonnych śródpiersia. Pierwsza tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej (ryc. 2) ujawniła powiększone węzły chłonne w śródpiersiu i wnękach płucnych, masywne włóknienie płuc, zagęszczenia o charakterze drobnych guzków oraz o typie matowej szyby, a także pogrubiałe przegrody międzyzrazikowe. Obecne były również cechy typowe dla PH: poszerzone proksymalne tętnice płucne i wąskie naczynia obwodowe, poszerzony prawy przedsionek (RA, *right atrium*) i prawa komora (RV, *right ventricle*) serca. Wykluczono chorobę zakrzepowo-zatorową. Obraz w przekciatkowym badaniu echokardiograficznym (TTE, *transthoracic echocardiography*) odpowiadał wysokiemu prawdopodobieństwu PH: gradient ciśnień fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną (TVPG, *tricuspid valve regurgitation pressure gradient*) wynosił 50 mm Hg, czas akceleracji wyrzutu krwi z RV do tętnicy płucnej (AcT Pa, *acceleration time of RV ejection into PA*) był skrócony i trwał 74 ms ($N \geq 120$ ms),



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej: **A** — okna płucne pokazujące obszary masywnego włóknienia oraz zagęszczeń drobno-guzkowych i o typie matowej szyby, a także pogrubiałe przegrody międzyzrazikowe; **B** — okna śródpiersiowe pokazujące poszerzony pień płucny (30 mm), szerokie tętnice płucne w odcinku proksymalnym i wąskie, o krętym przebiegu w odcinku dystalnym, powiększone węzły chłonne śródpiersia

Tabela 1. Wyniki cewnikowania tętnicy płucnej i prawego serca wykonane w roku 2014 (tlenoterapia 1 l/min) i w roku 2015 (tlenoterapia 2 l/min)

Parametr Rok	PAPs/d/m [mm Hg]	RAP [mm Hg]	PAWP [mm Hg]	CI [l/min*m ²]	PVR [jednostki Wooda]	SaO _{2mv} [%]
2014	49/19/31	3	6	2,95	4,96	71
2015	54/28/38	3	9	2,50	7,02	65

PAPs/d/m (*pulmonary artery pressure systolic/diastolic/mean*) — ciśnienie w tętnicy płucnej skurczowe/rozkurczowe/średnie; RAP (*right atrium pressure*) — ciśnienie w prawym przedsionku; PAWP (*pulmonary artery wedge pressure*) — ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; CI (*cardiac index*) — wskaźnik sercowy; PVR (*pulmonary vascular resistance*) — płuczny opór naczyniowy; SaO_{2mv} (*mixed venous blood oxygenation*) — natlenowanie mieszanej krwi żyłnej

przegroda międzykomorowa (IVS, *intraventricular septum*) funkcjonowała nieprawidłowo, wymiary RA, RV i tętnicy płucnej (PA, *pulmonary artery*) były graniczne. Średnica żyły głównej dolnej (IVC, *inferior vena cava*) i jej wskaźnik zapalności były prawidłowe. Ciśnienie skurczowe w PA (sPAP, *systolic PA pressure*), oszacowane na podstawie TVPG i IVC wynosiło 55 mm Hg. Jamy i zastawki lewego serca były prawidłowe, nie stwierdzono wrodzonej wady serca. W badaniu czynnościowym płuc (PFT, *pulmonary function testing*) ujawniono zaburzenia wentylacji o typie restrikcji umiarkowanego stopnia, z całkowitą pojemnością płuc (TLC, *total lung capacity*) wynoszącą 62% wartości należnej (wn), jak również ciężkie upośledzenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, *diffusing lung capacity for carbon monoxide*) — 31% wn. Podczas 6-minutowego testu chodu (6MWT, *6-minute walk test*) pacjentka przebyła dystans 408 m. Podczas wysiłku zaobserwowano spadek saturacji krwi tlenem z 93% do 74%; pacjentka podawała umiarkowaną duszność wysiłkową według skali Borga. Stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) w surowicy wynosiło 49 pg/ml (N < 125 pg/ml). Z powodu rozległej śródmiąższowej choroby płuc, restrykcyjnego wzorca w PFT, niskiego DLCO oraz głębokiego spadku saturacji krwi tlenem podczas wysiłku, rozpoczęto steroidoterapię systemową prednizonem w dawce 0,7 mg/kg masy ciała (40 mg dziennie). Sześć miesięcy później odnotowano subiektywną poprawę, dystans w 6MWT wzrósł o 160 m. Wyniki badania RTG klatki piersiowej, TTE, wskaźniki PFT i obniżenie saturacji krwi tlenem podczas wysiłku były jednak porównywalne z rezultatami badań wykonanych wcześniej. Ponadto masa ciała pacjentki zwiększyła się o 10 kg. Z powodu niesatysfakcjonującego wyniku leczenia i pojawienia się działań niepożądanych dawka prednizonu została zmniejszona do 20 mg dziennie, dodatkowo włączono metotreksat w dawce 15 mg podawanej jeden raz w tygodniu. W ciągu kolejnych miesięcy zaobserwowano poprawę w TK

klatki piersiowej — znaczna regresja limfadenopatii śródpiersia i wnęk płucnych, ustąpienie zacienień drobnoguzkowych i obszarów matowej szyby. Masywne konglomeraty włóknienia pozostały niezmienione. Całkowita pojemność płuc zwiększyła się do 89% wn, wartość DLCO nie uległa istotnej zmianie. Przez kolejne 2 lata stan pacjentki pozostawał stabilny. W międzyczasie obniżano stopniowo dawki prednizonu i metotreksatu, odpowiednio do 7,5 mg dziennie i 12,5 mg tygodniowo. W 2014 roku nastąpiło pogorszenie wydolności wysiłkowej, pojawiła się hipoksemia spoczynkowa, TLC utrzymywało się na prawidłowym poziomie, zmiany w płucach w TK były stabilne, natomiast DLCO obniżyło się do 25% wn. Dystans w 6MWT wynosił 452 m, saturacja krwi tlenem obniżyła w czasie wysiłku z 92% do 74%. Stężenie NT-proBNP we krwi wynosiło 126 pg/ml. Wynik echokardiografii wskazywał na progresję PH z szacunkowym sPAP na poziomie 70 mm Hg. Wykonano cewnikowanie prawego serca (RHC, *right heart catheterisation*), w którym potwierdzono przedwłośniczkowe PH ze średnim PAP (mPAP, *mean PAP*) wynoszącym 31 mm Hg (szczegółowe wyniki zawarto w tab. 1). Rozpoznano nadciśnienie płucne związane z sarkoidozą, w III klasie czynnościowej (FC, *functional class*) według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) rozpoczęto tlenoterapię domową. Po upływie kolejnego roku nastąpiło nasilenie duszności i pojawiły się obrzęki kończyn dolnych. W badaniach RTG klatki piersiowej i PFT nie obserwowano istotnej dynamiki. Stężenie NT-proBNP w surowicy wzrosło do 3116 pg/ml. Wynik badania TTE wykazał dalsze poszerzenie RV, nasilenie spłaszczenia i paradoksalnego ruchu IVS, szacunkowy sPAP wynosił 71 mm Hg, zaś Act Pa 60 ms. Do leczenia włączono diuretyki i zwiększono suplementację tlenu. Kolejne 3 miesiące przyniosły dalsze pogorszenie czynnościowe do IV WHO FC. Dawki diuretyków zostały zwiększone. Wykonano kolejne RHC, które wykazało wzrost mPAP do 38 mm Hg (tab. 1). Do leczenia włączono sildenafil w dawce

25 mg trzy razy dziennie. Lek był dobrze tolerowany, nie trzeba było zwiększać podaży tlenu. Po upływie trzech miesięcy zauważono pewną poprawę stanu czynnościowego oraz wyników badania TTE. Podczas 6MWT wykonanego z suplementacją tlenu pacjentka pokonała dystans 318 m, przy obniżeniu saturacji krwi tlenem z 95% do 71%. Stężenie NT-proBNP w surowicy obniżyło się do 351 pg/ml. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla nadal pozostawała niska, tj. na poziomie 20% wn. Pacjentkę skierowano do ośrodka przeszczepiającego płuca, gdzie wkrótce została umieszczona na liście oczekujących na zabieg. Pozytywna reakcja na sildenafil była jedynie przejściowa i po 9 miesiącach otrzymywania leku nastąpiła dalsza progresja PH i niewydolności RV. Stężenie NT-proBNP w surowicy wzrosło do 7179 pg/ml. Po 17 miesiącach leczenia sildenafilem i 6 lat po wystąpieniu pierwszych objawów SAPH, pacjentka zmarła z powodu stopniowo postępującej niewydolności krążeniowo-oddechowej. Sekcja zwłok nie została przeprowadzona.

Omówienie

Nadciśnienie płucne związane z sarkoidozą podejrzewano u naszej pacjentki już w 2010 roku na podstawie wyników badania TTE. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Respiratory Society* (ERS), obecność sPAP na poziomie 55 mm Hg, skrócony AcT i nieprawidłowe ruchy przegrody międzykomorowej serca wskazują na duże prawdopodobieństwo PH [8]. Nadciśnienie płucne w przebiegu sarkoidozy jest zaliczane do 5 grupy klinicznej klasyfikacji PH, która obejmuje PH o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie [8]. W rozwoju SAPH uczestniczą następujące mechanizmy: włóknienie płuc prowadzące do destrukcji naczyń płucnych, ucisk na naczynia płucne z zewnątrz będący skutkiem limfadenopatii lub włókniejącego zapalenia śródpiersia, ziarniniakowe zapalenie tętnic i żył płucnych, układowe zapalenie naczyń z zajęciem naczyń płucnych, upośledzenie skurczowej bądź rozkurczowej funkcji LV, nadciśnienie wrotne [9]. W przypadku opisywanej pacjentki najbardziej prawdopodobną przyczyną rozwoju PH było włóknienie co znalazło odbicie w zaburzeniach restrykcyjnych stwierdzonych w badaniu PFT. Niewydolność lewokomorowa, zewnętrzny ucisk na naczynia płucne oraz nadciśnienie wrotne zostały wykluczone. Nie było potrzeby wykonania cewnikowania prawego serca na początku choroby, gdyż u chorych z przewlekłymi choro-

bami płuc jest ono zalecane jedynie w przypadku kwalifikacji do przeszczepienia płuc, pogarszania się stanu czynnościowego nieproporcjonalnie do stopnia upośledzenia wentylacji, w przypadku postępujących zaburzeń wymiany gazowej niewspółmiernych do stopnia upośledzenia wentylacji, lub, gdy istnieje podejrzenie niewydolności lewokomorowej serca [10]. Początkowa terapia, obejmująca glikokortykosteroid (GC) i włączony później metotreksat, zaskutkowała jedynie częściową regresją zmian śródmiąższowych w płucach. Pomimo normalizacji TLC, utrzymywały się zaburzenia wymiany gazowej. Leczenie immunosupresyjne nie wpłynęło na PH, oceniane za pomocą badania echokardiograficznego. Wiedza na temat wpływu GC i innych środków immunosupresyjnych na SAPH jest ograniczona, u części leczonych pacjentów udokumentowano poprawę [5, 11], natomiast u innych okazała się nieskuteczna, głównie u osób z zaawansowanym włóknieniem płuc [5, 11, 12].

U opisywanej pacjentki, w trakcie obserwacji nastąpił znaczny spadek tolerancji wysiłku, obniżenie DLCO, ze spadkiem saturacji krwi tlenem podczas wysiłku. Towarzyszył temu wzrost sPAP do 70 mm Hg według szacunku w TTE, podczas gdy objętości płuc w PFT i zmiany w płucach w TK klatki piersiowej pozostawały stabilne. Z tego powodu wykonano RHC, w którym potwierdzono przedwłośniczkowe PH z mPAP równym 31 mm Hg. Z powodu hipoksemicznej niewydolności oddychania rozpoczęto terapię tlenem. Najbardziej prawdopodobną przyczyną progresji PH była ziarniniakowa choroba naczyń płucnych. Zajęcie naczyń płucnych przez ziarniniaki jest bardzo częste w sarkoidozie, dotyczy nawet 100% przypadków [5, 13]. Po roku nastąpiło dalsze pogorszenie, pojawiły się objawy niewydolności prawokomorowej serca. Powtórne RHC potwierdziło dalszą progresję PH. Zgodnie z zaleceniami V Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego, leki stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) mogą być stosowane przez ośrodki eksperckie jako terapia 'off-label' także w przypadkach ciężkiego PH w przebiegu chorób płuc [10]. Na tej podstawie u opisywanej pacjentki zastosowano sildenafil w dawce 75 mg dziennie. Po trzech miesiącach stosowania leku zaobserwowano znaczną poprawę czynnościową i wyraźny spadek stężenia NT-proBNP w surowicy. Publikacje dotyczące leczenia pacjentów z SAPH lekami zarejestrowanymi do leczenia PAH to głównie opisy i serie przypadków, a ich wyniki są trudne do interpretacji [14–18]. Tym niemniej, we wszyst-

Tabela 2. Zestawienie dotychczasowych badań, w których leki przeznaczone do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego stosowano u chorych na nadciśnienie płucne związane z sarkoidozą

Badanie	Rok Rodzaj badania	Leczenie	N	Wynik końcowy
Preston i wsp. [21]	2001 prospektywne otwarte	Inhalacje tlenu azotu, <i>i.v.</i> epoprostenol	5	Poprawa 6MWD i parametrów hemodynamicznych
Fisher i wsp. [17]	2006 retrospektywne	<i>i.v.</i> epoprostenol	5	Poprawa w skali WHO FC
Milman i wsp. [14]	2008 retrospektywne	<i>p.o.</i> sildenafil	9	Poprawa parametrów hemodynamicznych, Brak wpływu na 6MWD
Baughman i wsp. [16]	2009 prospektywne otwarte	wzienny iloprost	15	Obniżenie PVR $\leq 20\%$ u 6 pacjentów, wzrost 6MWD ≥ 30 m u 3 pacjentów, poprawa QoL
Barnett i wsp. [15]	2009 retrospektywne	<i>i.v.</i> epoprostenol, <i>p.o.</i> sildenafil, <i>p.o.</i> bosentan	22	Poprawa 6MWD, skali WHO FC i parametrów hemodynamicznych
Judson i wsp. [22]	2011 prospektywne otwarte	<i>p.o.</i> ambrisentan	10	Brak wpływu na 6MWD, WHO FC i QoL
Dobarro i wsp. [19]	2013 retrospektywne	<i>p.o.</i> sildenafil, <i>p.o.</i> bosentan	8	Poprawa 6MTD i NT-proBNP w surowicy, trend w kierunku poprawy parametrów he- modynamicznych bez wpływu na WHO FC
Baughman i wsp. [20]	2014 RCT	<i>p.o.</i> bosentan	35	Poprawa parametrów hemodynamicznych, Bez wpływu na 6MWD
Keir i wsp. [23]	2014 retrospektywne	<i>p.o.</i> sildenafil, <i>p.o.</i> bosentan	25	Poprawa 6MWD, BNP w surowicy i TAPSE
Bonham i wsp. [15]	2015 retrospektywne	<i>i.v.</i> epoprostenol, <i>s.c.</i> treprostinil	13	Poprawa parametrów hemodynamicznych, NT-proBNP i skali WHO FC
Ford i wsp. [24]	2016 prospektywne otwarte	<i>p.o.</i> tadalafil	12	Bez wpływu na 6MWD i QoL

i.v. (intravenous) — dożylnie; *p.o.* (per os) — doustnie; *s.c.* (subcutaneous) — podskórnie; 6MWD (six-minute walking distance) — dystans w tesście 6-minutowego chodu; WHO FC (World Health Organisation Functional Class) — klasa czynnościowa WHO; PVR (pulmonary vascular resistance) — płucny opór naczyniowy; QoL (quality of life) — jakość życia; NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; BNP (brain natriuretic peptide) — peptyd natriuretyczny typu B; TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) — wychylenie skurczowe pierścienia zastawki trójdzielnej

kich donoszono o poprawie parametrów hemodynamicznych przy zastosowaniu leków takich jak epoprostenol, iloprost, sildenafil i bozentan. Poprawa w zakresie tolerancji wysiłku była rzadsza. W 2013 roku Dobarro i wsp. [19] przeprowadzili metaanalizę doniesień indeksowanych w bazie MEDLINE. Stwierdzono znaczącą poprawę parametrów hemodynamicznych: średnia redukcja mPAP wynosiła 8,03 mm Hg, wzrost pojemności minutowej serca 0,97 l/min, a obniżenie PVR 4,24 jednostek Wooda. Odnotowano także tendencję do wydłużenia dystansu w 6MWT, średnio o 30,6 m. W 2014 roku Baughman i wsp. [2] opublikowali wyniki jedynego badania randomizowanego porównującego skutki przyjmowania bozentanu lub placebo przez chorych na SAPH. Stwierdzono znaczną poprawę w zakresie mPAP i PVR, ale nie 6MWT, u chorych leczonych bozentanem. Wyniki tego badania sugerują, że leczenie SAPH za pomocą leków stosowanych w terapii

PAH może być skuteczne. W tabeli 2 zawarto listę aktualnie dostępnych badań dotyczących leczenia stosowanego w PAH u chorych na SAPH.

Najbardziej kłopotliwym działaniem niepożądanym przy stosowaniu leków zarejestrowanych w PAH u pacjentów z SAPH jest pogorszenie nasycenia krwi tlenem, spowodowane nasileniem zaburzeń stosunku wentylacji do perfuzji. Taki efekt zaobserwowano podczas leczenia epoprostenolem [17] i bozentanem [20], ale nie sildenafilem [14]. U przedstawionej pacjentki także nie było potrzeby zwiększania suplementacji tlenu podczas leczenia sildenafilem.

W przypadku zaprezentowanej chorej jedynym z najbardziej wartościowych predyktorów PH było stężenie NT-proBNP w surowicy. W okresach znacznego pogorszenia stanu klinicznego pacjentki jego wartość była wysoka, a w końcowym stadium choroby sięgała 7000 pg/ml. Spadek wartości stężenia NT-proBNP w surowicy został

jednak odnotowany podczas poprawy stanu klinicznego chorej w trakcie pierwszych miesięcy terapii sildenafilem. Rola NT-proBNP w diagnozowaniu i monitorowaniu chorych na SAPH jest nadal dyskutowana [25], ale ostatnio opublikowane prace udokumentowały wysokie stężenie NT-proBNP w surowicy u chorych z ciężkim PH w przebiegu innych chorób śródmiąższowych [26, 27] oraz istotny spadek wartości tego markera w przypadku stosowania terapii zarejestrowanej do leczenia w PAH [22].

Nadciśnienie płucne, nawet jeśli w większości przypadków nie jest wysokie, zwiększa śmiertelność u chorych na sarkoidozę [5, 6]. Opisująca pacjentkę przeżyła 6 lat od rozpoznania SAPH. Mediany przeżycia pacjentów z SAPH podane w piśmiennictwie wynosiły 4,2 i 5,3 roku [7, 19], a czynnikami związanymi z gorszym rokowaniem były IV WHO FC i umiarkowane/ciężkie włóknienie płuc [5, 6] — oba czynniki odnotowano u opisywanej pacjentki.

Biorąc pod uwagę wysoki wskaźnik śmiertelności u chorych na SAPH, kierowanie do ośrodka przeszczepiającego płuca powinno być rozważane już na wczesnym etapie obserwacji.

Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Statement on Sarcoidosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1999; 160(2): 736–755, doi: [10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99](https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99).
- Rizzato G, Pezzano A, Sala G, et al. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. Eur J Respir Dis. 1983; 64(2): 121–128, indexed in Pubmed: [6219888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6219888/).
- Handa T, Nagai S, Fushimi Y, et al. Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis. Chest. 2006; 130(6): 1851–1856, doi: [10.1378/chest.130.6.1851](https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1851), indexed in Pubmed: [17167008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167008/).
- Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. Eur Respir J. 2005; 25(5): 783–788, doi: [10.1183/09031936.05.00083404](https://doi.org/10.1183/09031936.05.00083404), indexed in Pubmed: [15863633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863633/).
- Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. Thorax. 2006; 61(1): 68–74, doi: [10.1136/thx.2005.042838](https://doi.org/10.1136/thx.2005.042838), indexed in Pubmed: [16227329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16227329/).
- Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. Chest. 2003; 124(3): 922–928, indexed in Pubmed: [12970018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12970018/).
- Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, et al. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. Chest. 2010; 138(5): 1078–1085, doi: [10.1378/chest.09-2002](https://doi.org/10.1378/chest.09-2002), indexed in Pubmed: [20348196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20348196/).
- Perez Vd. Faculty of 1000 evaluation for 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). F1000-Post-publication peer review of the biomedical literature, doi: [10.3410/f.725758087.793519769](https://doi.org/10.3410/f.725758087.793519769).
- Lahm T, Chakinala MM. World Health Organization group 5 pulmonary hypertension. Clin Chest Med. 2013; 34(4): 753–778, doi: [10.1016/j.ccm.2013.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.08.005), indexed in Pubmed: [24267303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267303/).
- Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(25 Suppl): D109–D116, doi: [10.1016/j.jacc.2013.10.036](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.036), indexed in Pubmed: [24355635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355635/).
- Gluskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D, et al. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. Eur Respir J. 1990; 3(4): 403–407, indexed in Pubmed: [2365034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2365034/).
- Smith LJ, Lawrence JB, Katzenstein AA. Vascular sarcoidosis: a rare cause of pulmonary hypertension. Am J Med Sci. 1983; 285(1): 38–44, indexed in Pubmed: [6824015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6824015/).
- Takemura T, Matsui Y, Saiki S, et al. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. Hum Pathol. 1992; 23(11): 1216–1223, indexed in Pubmed: [1427751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1427751/).
- Milman N, Burton CM, Iversen M, et al. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil? J Heart Lung Transplant. 2008; 27(3): 329–334, doi: [10.1016/j.healun.2007.11.576](https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.11.576), indexed in Pubmed: [18342757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342757/).
- Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. Chest. 2009; 135(6): 1455–1461, doi: [10.1378/chest.08-1881](https://doi.org/10.1378/chest.08-1881), indexed in Pubmed: [19118270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19118270/).
- Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2009; 26(2): 110–120, indexed in Pubmed: [20560291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20560291/).
- Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. Chest. 2006; 130(5): 1481–1488, doi: [10.1378/chest.130.5.1481](https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1481), indexed in Pubmed: [17099027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17099027/).
- Bonham CA, Oldham JM, Gomberg-Maitland M, et al. Prostanoid and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a retrospective case series. Chest. 2015; 148(4): 1055–1062, doi: [10.1378/chest.14-2546](https://doi.org/10.1378/chest.14-2546), indexed in Pubmed: [26437815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26437815/).
- Dobarro D, Schreiber BE, Handler C, et al. Clinical characteristics, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and meta-analysis of the published data. Am J Cardiol. 2013; 111(2): 278–285, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.09.031](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.031), indexed in Pubmed: [23290599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290599/).
- Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. Chest. 2014; 145(4): 810–817, doi: [10.1378/chest.13-1766](https://doi.org/10.1378/chest.13-1766), indexed in Pubmed: [24177203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24177203/).
- Preston IR, Klinger JR, Landberg MJ, et al. Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Chest. 2001; 120(3): 866–872, indexed in Pubmed: [11555522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11555522/).
- Judson MA, Highland KB, Kwon S, et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2011; 28(2): 139–145, indexed in Pubmed: [22117505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22117505/).
- Keir GJ, Walsh SLF, Gatzoulis MA, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: A single centre retrospective experience using targeted therapies. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014; 31(2): 82–90, indexed in Pubmed: [25078636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25078636/).
- Ford HJ, Baughman RP, Aris R, et al. Tadalafil therapy for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2016; 6(4): 557–562, doi: [10.1086/688775](https://doi.org/10.1086/688775), indexed in Pubmed: [28090299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28090299/).
- Handa T, Nagai S, Ueda S, et al. Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2010; 27(1): 27–35, indexed in Pubmed: [21086902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21086902/).
- Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, et al. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. Eur Respir J. 2015; 46(5): 1378–1389, doi: [10.1183/13993003.02307-2014](https://doi.org/10.1183/13993003.02307-2014), indexed in Pubmed: [26293503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26293503/).
- Hoepfer MM, Behr J, Held M, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. PLoS One. 2015; 10(12): e0141911, doi: [10.1371/journal.pone.0141911](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141911), indexed in Pubmed: [26630396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26630396/).