

PLUĆNA HIPERTENZIJA UDRUŽENA SA SARKOIDOZOM

SARCOIDOSIS-ASSOCIATED PULMONARY HYPERTENSION

Svetlana Kašiković Lečić^{1,2}, Dušanka Obradović^{1,2}, Danica Szadanić Velikić^{1,3}, Milan Popović^{4,5}, Jovan Javorac^{1,2,5}, Dejan Živanović⁵

¹Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

²Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za internu medicinu, Novi Sad, Srbija

³Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za gerijatriju, Novi Sad, Srbija

⁴Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za histologiju i embriologiju, Novi Sad, Srbija

⁵Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

⁵Visoka škola strukovnih studija za obrazovanje vaspitača i trenera, Katedra za biomedicinske nauke, Subotica, Srbija

SAŽETAK

Dijagnostika plućne hipertenzije udružene sa sarkoidozom (eng. sarcoidosis-associated pulmonary hypertension, SAPH) predstavlja izazov, jer su klinički znaci i simptomi, kao npr. dispneja, vrtoglavica i bol u grudima nespecifični i mogu biti prisutni kod oba oboljenja. Kateterizacija desnog srca je zlatni standard za dijagnostiku plućne hipertenzije. Međutim, ovo je invazivna procedura, pa je stoga rezervisana za bolesnike sa visokom verovatnoćom prisustva plućne hipertenzije. Aktuelne smernice za dijagnostiku plućne hipertenzije preporučuju transtorakalnu ehokardiografiju za skrining metodu. Važno je adekvatno lečenje osnovne bolesti i komorbiditeta u cilju sprečavanja progresije bolesti, invaliditeta i skraćenog preživljavanja obolelih. Specifična terapija za SAPH nije rutinski preporučena.

ključne reči: plućna hipertenzija udružena sa sarkoidozom, sarkoidoza, plućna hipertenzija

SUMMARY

The diagnosis of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension is a challenge, because there are signs and symptoms, such as dyspnea, dizziness, and chest pain that are nonspecific and may exist in both diseases. Right heart catheterization is the gold standard for the diagnosis of pulmonary hypertension. However, this is an invasive procedure, so it is reserved for patients with a high probability of the presence of pulmonary hypertension. Current guidelines for the diagnosis of pulmonary hypertension recommend transthoracic echocardiography for the screening method. Adequate treatment of underlying diseases and comorbidities is important in order to prevent disease progression, disability, and shortened patient survival. Specific therapy for SAPH is not routinely recommended.

Key words: sarcoidosis-associated pulmonary hypertension, sarcoidosis, pulmonary hypertension

UVOD

Sarkodoza je granulomatozna bolest nepoznate etiologije koja najčešće zahvata pluća i okolne limfne čvorove, ali može da zahvati i druge organe. Dobro poznata komplikacija sarkoidoze je plućna hipertenzija. Plućna hipertenzija (PH) je hemodinamski definisana kateterizacijom desnog srca pomoću srednjeg pritiska u plućnoj arteriji (mPAP) iznad 20 mmHg. Postkapilarnu PH karakteriše wedge pritisak u plućnoj arteriji (PAWP) iznad 15 mmHg, dok je prekapilarna PH definisana PAWP ≤ 15 mmHg i plućnim vaskularnim otporom (PVR) > 3 Wood jedinice [1]. Pošto su i plućna hipertenzija i sarkoidoza retke bolesti, podaci o plućnoj hipertenziji udruženoj sa sarkoidozom (eng. sarcoidosis-associated pulmonary hypertension, SAPH) se uglavnom preuzimaju iz malih retrospektivnih studija. Procenjena prevalenca SAPH kreće se od 3% kod

pacijenata upućenih u tercijarnu ustanovu do 79% kod pacijenata koji čekaju transplantaciju pluća [2]. Plućna hipertenzija je nezavisni prediktor mortaliteta kod bolesnika sa sarkoidozom [3]. Povezana je sa lošom prognozom, dovodi do desetostrukog povećanja mortaliteta kod pacijenata sa sarkoidozom [4].

Svetska zdravstvena organizacija je podelila plućnu hipertenziju u pet grupa, a SAPH svrstana je u petu grupu, s obzirom da je patogeneza složena i da može biti izazvana sa više uzročnih faktora. Dakle, SAPH može da predstavlja i elemente svake od preostale četiri kategorije PH zavisno od specifičnih kliničkih manifestacija prisutnih kod bolesnika. Tačan mehanizam plućne hipertenzije kod pojedinačnog bolesnika je često teško ustanoviti [5].

Autor za korespondenciju:

Jovan Javorac,

Put dr Goldmana 4,

21204, Sremska Kamenica, Srbija

email: jovan.javorac@mf.uns.ac.rs

Rad primljen: 25.05.2022; Rad prihvaćen: 18.10.2022.

MEHANIZMI UKLJUČENI U PATOFIZIOLOGIJU SAPH

Pućna hipertenzija kod sarkoidoze (SAPH) može biti izazvana sa više uzročnih faktora:

- **Redukcija plućnog vaskularnog korita**

Utvrđeno je da je SAPH češća kod bolesnika sa uznapredovalom fibrozom pluća koji imaju radiografski stadijum IV i poremećene testove plućne funkcije zbog obliteracije vaskularnog korita fibrozom parenhima [6]. Iako se SAPH obično detektuje kod bolesnika sa fibrozom plućnom sarkoidozom, utvrđeno je da se javlja i u odsustvu signifikantne plućne fibroze [7].

- **Spoljašnja kompresija velikih krvnih sudova pluća**

Utvrđeno je da spoljašnja kompresija velikih plućnih arterija ili vena uvećanim limfnim žlezdama ili medijastinalnom fibrozom može kod bolesnika sa sarkoidozom da dovede do povećanja plućnog vaskularnog otpora [8,9].

- **Hipoksična vazokonstrikcija i plućno vaskularno remodelovanje**

Hipoksija se javlja kod bolesnika sa fibrozom sarkoidozom pluća. Izaziva plućnu vazokonstrikciju koja tokom vremena može da dovede do plućnog vaskularnog remodelovanja. Hipoksija (posebno pri naporu) je uobičajena karakteristika SAPH, često je posledica šantiranja i može da se pogorša primenom vazodilatatorne terapije. Iako se ovo može desiti, klinički značajno pogoršanje šantiranja je relativno retko posle primene vazodilatatorne terapije [7].

Ispitivanjima bolesnika sa sarkoidozom primećeno je da oni imaju povećane stope poremećaja disanja u spavanju. Kao rezultat toga, kod ovih bolesnika povećan je rizik od razvoja sekundarne plućne hipertenzije zbog noćne hipoksemije uzrokovane opstruktivnom sleep apnejom (OSA). Kortikosteroidi koji se koriste u lečenju sarkoidoze mogu dalje da pogoršaju OSA [10].

- **Povećana plućna vazoreaktivnost**

Kod bolesnika sa sarkoidozom može biti povećana plućna vazoreaktivnost što ukazuje na povoljan akutni odgovor na vazodilatatore, uključujući azot oksid (NO) i prostaciklin. Mehanizam za ovo povećanje plućne vazoreaktivnosti nije jasan, ali se smatra da može biti posledica oštećenja endotela od strane sarkoidoznih granuloma. Endotelna disfunkcija može imati za posledicu smanjenu sintezu i oslobađanje NO i prostaglandina, što dovodi do neravnoteže između vazoaktivnih medijatora iz endotela, uz naknadnu pulmonalnu vazokonstrikciju i remodelovanje [11].

- **Plućna venookluzivna bolest (PVOB)**

Plućna veno-okluzivna bolest (PVOB) je neuobičajen oblik plućne arterijske hipertenzije (PAH) koji se karakteriše progresivnom opstrukcijom malih plućnih vena što dovodi do povećanja plućnog vaskularnog otpora i oštećenja desnog srca. Plućna veno-okluzivna bolest je prepoznata komplikacija sarkoidoze [12].

- **Disfunkcija miokarda leve komore**

Direktno zahvatanje miokarda sarkoidoznim granulomima i/ili fibrozom može da dovede do sistolne ili dijasistolne disfunkcije leve komore. Zbog toga je tokom ispitivanja SAPH važno isključiti disfunkciju miokarda leve komore, jer ona može da dovede do kongestivne srčane insuficijencije sa kliničkim manifestacijama koje mogu da imitiraju mnoga druga stanja. Ovaj retrogradni prenos pritiska iz levog srca uglavnom je posledica dijasistolne disfunkcije, zbog čega je održavanje euolemije ključna komponenta lečenja. Pored toga, povećan retrogradni pritisak može da izazove oslobađanje vazokonstriktivnih molekula koji dovode do "prekapilarne" komponente plućne hipertenzije. Ako se ovako stvorena plućna hipertenzija održava tokom vremena, doći će do vaskularnog remodelovanja koje je verovatno trajno [13].

- **Portopulmonalna hipertenzija**

Sarkoidoza je multiorganska bolest koja može da zahvati i jetru. Kod većine bolesnika sarkoidoza jetre je blaga. Retko se može razviti teško oštećenje jetre sa posledičnom cirozom i portopulmonalnom hipertenzijom, te se zbog toga ultrazvučni pregled jetre preporučuje u dijagnostici SAPH [14].

- **Unutrašnja sarkoidna vaskulopatija**

Kod bolesnika sa sarkoidozom krvni sudovi pluća mogu biti zahvaćeni i u odsustvu plućne fibroze. Granulomatozna upala zida krvnih sudova pluća uobičajena je u SAPH. Svi slojevi zida krvnih sudova su uključeni u ovaj granulomatozni "vaskulitis", uz posledičnu okluzivnu vaskulopatiju koja se javlja u malim plućnim arteriolama i venulama, što dovodi do povećanja plućne vaskularne rezistencije. Okluzivne venske promene mogu hemodinamski imitirati venookluzivnu bolest pluća [15].

DIJAGNOSTIKA SAPH

Nedavno je Komitet Svetskog udruženja za sarkoidozu i druge granulomatozne bolesti (WASOG) sačinio konsenzus u vezi sa dijagnostikom i lečenjem SAPH [3]. Prema ovom konsenzusu dijagnostika SAPH je kompleksna i treba da se sprovodi od strane multidisciplinarnog, stručnog tima u specijalizovanim ustanovama. Svaki bolesnik sa sarkoidozom zahteva individualnu procenu mehanizama koji su kod njega doveli do SAPH [3].

Kliničke manifestacije

Kao deo inicijalne evaluacije, kliničar treba da se informiše o tegobama bolesnika. Ponekad je teško razlikovati simptome sarkoidoze i plućne hipertenzije. Dispneja treba da pobudi sumnju na razvoj SAPH, posebno kod bolesnika sa sarkoidozom, čija je dispneja refrakтерна na primenjenu imunosupresivnu terapiju i kada dođe do pogoršanja dispneje ili znakova slabosti desnog srca. Postoji nekoliko standardizovanih upitnika za procenu dispneje kod bolesnika sa sarkoidozom što omogućava identifikaciju blagih, umerenih ili teških dispneja [3]. Slično tome, kašalj, smanjena fizička sposobnost, umor, bolovi u grudima, palpitacije i sinkopa mogu takođe biti prisutni kod obe bolesti [16].

Fizikalni pregled

Fizikalnim pregledom mogu se utvrditi znaci plućne hipertenzije. Inspekcijom se mogu uočiti proširene vene vrata (jugularne vene), periferni edemi kao znak srčane slabosti i batičasti prsti. Palpacijom grudnog koša može se osetiti parasternalno strujanje kao posledica trikuspidne regurgitacije. Palpacijom trbuha može se utvrditi uvećana jetra, pozitivan hepatjugularni refleks i pojava ascitesa. Auskultacijom srca zapaža se naglašena plućna komponenta drugog srčanoga tona (P2), koji je usko pocepan (III ton desnog srca - S3), a kod uznapredovale teške plućne hipertenzije čest je nalaz holosistolnog šuma trikuspidne regurgitacije.

Kod bolesnika sa sarkoidozom i napred navedenim tegobama treba uraditi testove plućne funkcije i radiološka ispitivanja [5]. Ukoliko je ispitivanjem plućne funkcije utvrđen restriktivni poremećaj ventilacije pluća (FVC<60% i DLCO <50%), potrebno je uraditi dalja ispitivanja (eng. screening) za SAPH [3]. Dva neinvazivna testa koja se najčešće koriste za skrining SAPH su ehokardiografija i 6 minutni test hoda (6MWT).

Radiografija i kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije (HRCT)

Bolesnici sa SAPH obično imaju izraženije promene na radiogramu grudnog koša (stadijum III i IV). Međutim, fibroza nije uvek evidentna na radiogramu grudnog koša, a odsustvo fibroznih promena ne bi trebalo da sprečava dalje procenjivanje za SAPH. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša visoke rezolucije (HRCT) može da proceni težinu plućne fibroze, pri

čemu se > 20% fibroze pluća smatra značajnom za SAPH [17]. Pored toga, utvrđeno je da će teška SAPH verovatno biti prisutna kada je dijametar glavne plućne arterije (PA) na nivou njene bifurkacije znatno veći nego kod susedne ascendentne aorte. Dijametar PA > 29 mm ili odnos PA-aorta > 1, predloženi su kao vrlo sugestivni za plućnu hipertenziju [17]. Prisustvo uvećane PA može da ukaže na potrebu za kateterizacijom desnog srca. Kompjuterizovana tomografija može da obezbedi i dodatne važne strukturne informacije, uključujući centralnu kompresiju ili opstrukciju plućnih krvnih sudova pomoću medijastinalne limfadenopatije ili fibroze, ili da prikaže promene koje ukazuju na plućnu veno-okluzivnu bolest (PVOB). Rezultati radioloških ispitivanja mogu biti samo sugestivni, odnosno mogu da povećaju verovatnoću pretpostavke kliničara da je SAPH prisutna i da podstakne dalju dijagnostiku [3].

Magnetna rezonanca srca

Magnetna rezonanca srca je pogodna za procenu veličine, morfologije i funkcije desne komore. Značajna je i za postavljanje dijagnoze sarkoidoze srca i disfunkcije levog srca, što je značajno za dijagnostiku SAPH [3].

Ehokardiografija

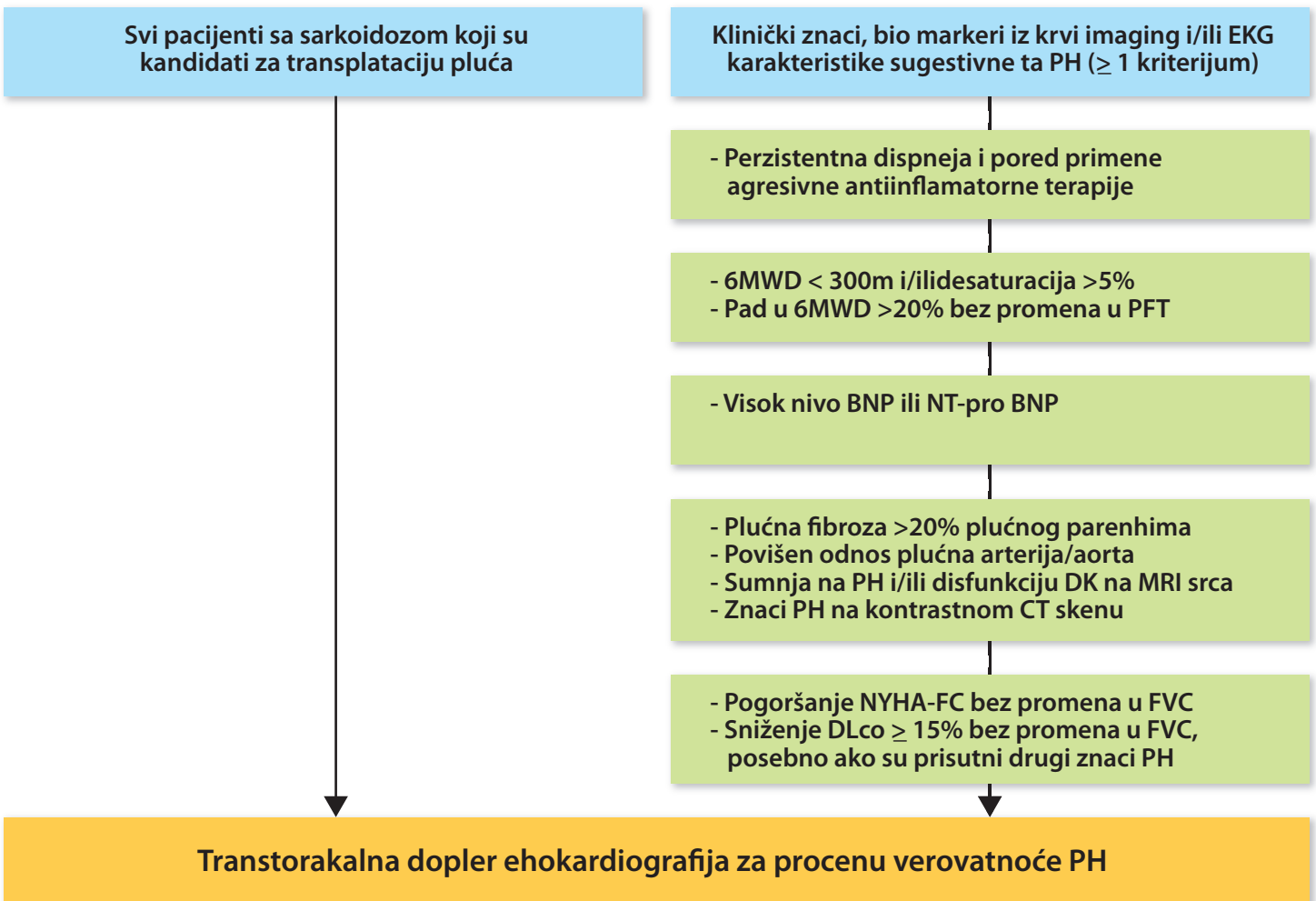
Transtorakalna ehokardiografija je najčešća i najjednostavnija dijagnostička (eng. screening) metoda za potvrdu, odnosno isključivanje plućne hipertenzije. Može da pruži informacije u vezi sa morfologijom i funkcijom desnog srca i proceni funkciju leve

komore. Posebno je korisna zbog istovremene potrebe za procenom prisustva srčane sarkoidoze. Ehokardiografija može pomoći i u otkrivanju uzroka suspektne ili potvrđene SAPH. Ima veliki značaj i u praćenju ovih bolesnika. Ehokardiografija može da preceni ili potceni plućni arterijski pritisak (PAP), posebno kod pacijenata sa intersticijskom bolešću pluća [2].

Da bismo utvrdili verovatnoću SAPH kod bolesnika sa sarkoidozom treba uraditi ehokardiografski pregled, ako je prisutan ≥ 1 od sledećih faktora (slika 1): ako imaju upornu dispneju i pored primene agresivne antiinflamatorne terapije, povišen BNP ili NT-proBNP, odnos glavne plućne arterije i aorte > 1, dokaz plućne hipertenzije ili disfunkcije desne komore na MRI srca, 6MWT < 350m, ako dođe do pogoršanja NIHA funkcionalne klase ili smanjenje > 20% u 6MWT ili smanjenje > 15% DLCO bez značajne promene FVC [3].

6 minutni test hoda (6MWT)

Šestominutni test hoda (6MWT) je još jedna često korišćena metoda za procenu dispneje i skrining plućne hipertenzije. Test je ponovljiv i lako se izvodi. Kod bolesnika sa SAPH pređena distanca za 6 minuta je kraća u odnosu na bolesnike sa sarkoidozom bez SAPH. Pouzdaniji skrining test za SAPH je merenje desaturacije tokom 6MWT. Većina bolesnika sa SAPH ima srednji 6MWD < 300 m i desaturaciju > 5% tokom testa [16]. Ovaj test ima prognostičku vrednost za bolesnike sa SAPH. On je najvažniji pokazatelj mortaliteta ili transplantacije pluća kod SAPH [19].



Slika 1. Algoritam za primenu transtorakalne ehokardiografije za procenu SAPH [3]

Legenda: 6MWD: 6 minuta hoda; BNP: B-tip natriuretskog peptida; CT: kompjuterizovana tomografija; DLCO: kapacitet difuzije pluća za ugljen monoksid; EKG: elektrokardiogram; FVC: forsirani vitalni kapacitet; MRI: magnetna rezonanca; NT-proBNP: N-terminalni (NT)-pro hormon BNP; NYHA-FC: Funkcionalna klasa Njujorškog kardiološkog društva; PFT: test plućne funkcije; PH: plućna hipertenzija; DK: desna komora;

Natriuretski peptidi

Primećeno je da neki pacijenti sa SAPH imaju povišene serumске vrednosti natriuretskog peptida tipa B (BNP) i NT-proBNP. Ovi peptidi se oslobađaju kao odgovor na istežanje zidova pretkomora i komora [18].

Kateterizacija desnog srca (RHC)

Kateterizacija desnog srca je zlatni standard u dijagnostici plućne hipertenzije [2]. To je invazivna procedura kojom se plućna hipertenzija jasno definiše kada je srednji plućni arterijski pritisak u stanju mirovanja ≥ 20 mmHg [1]. Ovu metodu potrebno je izvoditi u specijalizovanim centrima, kako bi se postigli rezultati visokog kvaliteta, uz nizak rizik za bolesnika. Izvođenjem ove procedure dobijaju se informacije o tipu plućne hipertenzije (prekapilarna/postkapilarna) i dijagnostikuje PH zbog dijastolne disfunkcije levog srca, omogućava se precizno određivanje CI (eng. cardiac output) i određuje plućni vaskularni otpor. Ovo su važni aspekti prognoze i lečenja SAPH [1].

Testiranje plućne vazoreaktivnosti za identifikaciju bolesnika pogodnih za lečenje visokim dozama blokatora kalcijumskih kanala se ne preporučuju kod sumnje na SAPH, s obzirom da rezultati mogu biti varijabilni, a responderi su retki. Iako je vazoreaktivnost opisana u SAPH, trenutno ne postoji značajna količina podataka o korisnosti blokatora kalcijumskih kanala kod vazoreaktivnih pacijenata sa SAPH. Interpretaciju invazivne procene hemodinamike treba tumačiti zajedno sa kliničkom slikom i imidžingom, posebno ehokardiografijom [20].

Smernice ESC/ERS su predložile jednostavan algoritam (zasnovan na ehokardiografskom nalazu), koji omogućava bodovanje bolesnika sa visokom, srednjom, malom i neubedljivom verovatnoćom za plućnu hipertenziju [5]. Za bolesnike sa malom verovatnoćom i za one kod kojih su rezultati bili neubedljivi za SAPH, odluku da se nastavi sa kateterizacijom treba doneti od slučaja do slučaja, uz zajedničku odluku stručnjaka za sarkoidozu i za plućnu hipertenziju. Faktori koji mogu da utiču na odluku da se uradi kateterizacija uključuju ehokardiografski dokaz za disfunkciju desne komore, testove plućne funkcije, 6MWT, BNP ili NT-proBNP i rezultate radioloških snimanja. Sprovođenje kateterizacije kod bolesnika sa srednjom verovatnoćom SAPH je opravdano ako je prisutna i disfunkcija desne komore na ehokardiogramu. Neki smatraju da ovo nije potrebno osim u slučaju procene za transplantaciju pluća. Drugi smatraju da odluku o kateterizaciji treba doneti od slučaja do slučaja. Ovo neslaganje je zasnovano na aktuelnoj literaturi koja ukazuje da ova grupa možda ne reaguje na terapije za PH [3,5].

LEČENJE SAPH

Lečenje SAPH treba razmotriti tek pošto se identifikuje dominantni uzrok SAPH, proceni ozbiljnost SAPH i ozbiljnost parenhimske bolesti pluća. Odluku o lečenju i praćenju treba da donese multidisciplinarni tim stručnjaka za sarkoidozu i plućnu hipertenziju [3].

Aktuelne terapijske preporuke za SAPH uključuju korekciju hipoksemije, lečenje sarkoidoze i lečenje komorbiditeta. Hipoksemija u određenoj meri korelira sa ozbiljnošću SAPH i zbog toga se preporučuje primena oksigenoterapije. Bolesnici sa aktivnom

inflamacijom ili SAPH koja je povezana sa kompresijom proksimalnih plućnih krvnih sudova prisutnom medijastinalnom limfadenopatijom mogu imati koristi od primene antiinflamatorne terapije koja može dovesti do smanjenja veličine limfnih čvorova i ublažavanja kompresije [21].

Lečenje samo plućne sarkoidoze može ponekad biti nedovoljno za adekvatno lečenje SAPH. Specifična terapija za SAPH nije rutinski preporučena [3,22]. Ipak, predloženo je da se specifična terapija može koristiti sa oprezom samo kod pažljivo odabranih bolesnika sa SAPH, koji su već lečeni anti-inflamatornom terapijom [3].

Bolesnike sa SAPH ne treba empirijski lečiti blokatorima kalcijumskih kanala ni plućnim vazodilatatorima. Plućni vazodilatatori mogu dovesti do povećanja plućnog šantiranja i pogoršanja neusklađenosti ventilacije i perfuzije, uz sledstvenu hipoksiju. Pored toga, kod bolesnika sa postkapilarnom PH (uključujući PVOB) vazodilatatori mogu dovesti do akutnog edema pluća i iznenadne smrti [20, 23].

Primena inhibitora 5' fosfodiesteraze – sildenafil, doprinela je poboljšanju SAPH kod pojedinih bolesnika [20]. Publikovani su i slučajevi uspešne terapije sa antagonistom ET-1 receptora – bosentanom [24]. Nedavno su objavljena ispitivanja koja koriste macitentan i parenteralni prostaciklin u teškom SAPH [25]. Utvrđeno je da je riociguat bio efikasan u prevenciji kliničkog pogoršanja i poboljšanju kapaciteta vežbanja kod bolesnika sa SAPH [26]. Iako ova ispitivanja pokazuju ohrabrujuće rezultate, dokazi iz ovih studija su ograničeni za odobravanje ovih lekova kao poželjnih za lečenje SAPH. Placebo kontrolisane studije tek treba da odrede efekat specifične terapije za SAPH [3].

Dijagnostika i lečenje komorbiditeta kod bolesnika sa sarkoidozom (uključujući sistolnu ili dijastolnu disfunkciju leve komore, plućnu emboliju, opstruktivnu sleep apneju, sindrom gornje šuplje vene i dr.) je značajno, jer može da doprinese smanjenju SAPH. Dodatni tretmani za sekundarnu PH treba da se sprovede kada su istovremeno prisutne ove bolesti i uključuju primenu diuretika za optimizaciju zapremine, operativno lečenje – embolektomiju ili antikoagulaciju za tromboembolijsku bolest, lečenje poremećaja spavanja i plasiranje stenta u slučaju mehaničke opstrukcije krvnih sudova [27].

Nefarmakološke mere lečenja SAPH obuhvataju sprovođenje fizikalne terapije i pružanje psihosocijalne pomoći obolelima. U odsustvu efikasne terapije i u refrakternim slučajevima transplantacija pluća ostaje važna terapijska mogućnost u lečenju SAPH. Bolesnici sa SAPH imaju visoku stopu smrtnosti, pa zbog toga i procenu za transplantaciju pluća treba razmotriti blagovremeno [28].

ZAKLJUČAK

Kod bolesnika sa sarkoidozom neophodno je uvek misliti na mogućnost postojanja plućne hipertenzije i sprovesti skrining programe u cilju njene prevencije i rane dijagnostike kada su funkcionalno oštećenje i poremećaji hemodinamike manje izraženi. Kod uznapredovale plućne bolesti, SAPH je značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Zbog toga treba sprečiti progresiju sarkoidoze, invaliditet i skraćeno preživljavanje obolelih. Važno je adekvatno lečenje osnovne bolesti i komorbiditeta. Specifična terapija za SAPH nije rutinski preporučena.

LITERATURA

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913.
2. Huitema MP, Mathijssen H, Mager JJ, Snijder RJ, Grutters JC, Post MC. Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:659-72.
3. Savale L, Huitema M, Shlobin O, Kouranos V, Nathan SD, Nunes H, et al. WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2022;31:210165.
4. Zhang S, Tong X, Zhang T, Wang D, Liu S, Wang L, et al. Prevalence of Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:809594.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 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). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
6. Mitchell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(6):774-802.
7. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2005;25:783-8.
8. Morawiec E, Hachulla-Lemaire AL, Chabrol J, Rémy-Jardin M, Wallaert B. Venoatrial compression by lymphadenopathy in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2010;35:1188-91.
9. Toonkel RL, Borczuk AC, Pearson GD, Horn EM, Thomashow BM. Sarcoidosis-associated fibrosing mediastinitis with resultant pulmonary hypertension: a case report and review of the literature. *Respiration*. 2010;79:341-5.
10. Lal C, Medarov BI, Judson MA. Interrelationship between sleep disordered breathing and sarcoidosis. *Chest*. 2015;148:1105-14.
11. Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ, Houtchens J, Nelson D, Hill NS. Vasoresponsiveness of sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120:866-72.
12. Hoffstein V, Ranganathan N, Mullen JB. Sarcoidosis simulating pulmonary veno-occlusive disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:809-11.
13. Kouranos V, Sharma R. Cardiac sarcoidosis: state-of-the-art review. *Heart*. 2021;107:1591-9.
14. Salazar A, Mañá J, Sala J, Landoni BR, Manresa F. Combined portal and pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Respiration*. 1994;61(2):117-9.
15. Takemura T, Matsui Y, Saiki S, Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum Pathol*. 1992;23:1216-23.
16. Baughman RP, Shlobin OA, Wells AU, Alhamad EH, Culver DA, Barney J, et al. Clinical features of sarcoidosis associated pulmonary hypertension: Results of a multi-national registry. *Respir Med*. 2018;139:72-8.
17. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2018;153:105-13.
18. Savale L, Humbert M, Wells AU, Nathan SD, Gupta R, Huitema M, et al. Algorithm for pulmonary hypertension screening in sarcoidosis: A Delphi Consensus. *Eur Respir J*. 2019;54:PA1954.
19. Gupta R, Baughman RP, Nathan SD, Wells AU, Kouranos V, Alhamad EH, et al. The six-minute walk test in sarcoidosis associated pulmonary hypertension: Results from an international registry. *Respir Med*. 2022;196:106801.
20. Milman N, Svendsen CB, Iversen M, Videbaek R, Carlsen J. Sarcoidosis associated pulmonary hypertension: acute vasoresponsiveness to inhaled nitric oxide and the relation to long-term effect of sildenafil. *Clin Respir J*. 2009;3:207-13.
21. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2018;5(3):G11-24.
22. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53:1801914.
23. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, Gossage JR, Bashore T, Tapson VF. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest*. 1998;113:237-40.
24. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, Padilla M, Gibson KF, Lower EE, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest*. 2014;145:810-7.
25. Mathijssen H, Huitema MP, Bakker ALM, Mager JJ, Snijder RJ, Grutters JC, et al. Safety of macitentan in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a case-series. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020;37:74-8.
26. Baughman RP, Shlobin OA, Gupta R, Engel PJ, Stewart JI, Lower EE, et al. Riociguat for Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension: Results of a 1-Year Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Chest*. 2022;161:448-57.
27. Bandyopadhyay D, Humbert M. An update on sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26:582-90.
28. Shino MY, Lynch Iii JP, Fishbein MC, McGraw C, Oyama J, Belperio JA, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension and lung transplantation for sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35:362-71.