

# Pulmonale hypertensie en hematologie: wat hebben zij gemeen?

Pulmonary hypertension and hematology: what do they have in common?

J.A. Groeneveldt<sup>1</sup> en prof. dr. A. Vonk Noordegraaf<sup>2</sup>

## Samenvatting

Pulmonale hypertensie (PH) is een ernstige chronische en progressieve aandoening die geassocieerd is met een scala aan hematologische aandoeningen en behandelingen. Symptomen van PH kunnen lijken op de symptomen van hematologische aandoeningen of op de bijwerkingen van in de hematologie veelgebruikte medicamenten. Het is daarom te verwachten dat PH bij hematologische patiënten vaak niet wordt herkend. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de hematologische patiëntengroepen die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van PH en van de symptomen en diagnostiek van deze aandoening.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:254-60)

## Summary

Pulmonary hypertension (PH) is a severe chronic and progressive disease, which is associated with several hematological diseases and treatments. The side effects of hematological treatments and symptoms of hematological disease are sometimes similar to PH symptoms. Therefore, PH in these patients may be unrecognized or only diagnosed late. Here we list the patients who are at risk to develop PH and give an overview of symptoms and the diagnostic approach of PH.

## Inleiding

Pulmonale hypertensie (PH) is een progressieve en invaliderende hemodynamische conditie, die onbehandeld een slechte prognose heeft. Deze aandoening van het pulmonale vaatbed kent veel oorzaken. Hematologische aandoeningen zoals chronische hemolytische anemie en de behandeling van hematologische maligniteiten met dasatinib en interferon kunnen pulmonale hypertensie veroorzaken.<sup>1</sup> Om deze reden beoogt dit artikel een overzicht te geven in het voorkomen van pulmonale hypertensie bij hematologische aandoeningen en het herkennen en diagnosticeren van deze aandoening.

## Pulmonale hypertensie

Pulmonale hypertensie kent 5 groepen aan oorzaken die zijn samengevat in de herziene classificatie van 2013

(zie *Tabel 1*, pagina 255).<sup>1</sup> Afhankelijk van de onderliggende oorzaak is er vasculaire remodelering, vasoconstrictie, arteriële en/of veneuze occlusie van het pulmonale vaatbed, waardoor de pulmonale vasculaire weerstand toeneemt. Ten gevolge van de verhoogde weerstand stijgt de 'afterload' in het rechterventrikel, wat uiteindelijk leidt tot rechterhartfalen en overlijden.<sup>2</sup>

Symptomen van pulmonale hypertensie bij patiënten met hematologische aandoeningen zijn specifiek en kunnen gemakkelijk worden verward met bijwerkingen van cytostatica of symptomen die bij de onderliggende hematologische aandoening horen. Daarom is PH in deze patiëntenpopulatie waarschijnlijk ondergediagnosticeerd. Patiënten presenteren zich met een verminderde inspanningstolerantie, dyspneu, vermoeidheid, pijn op de borst, palpitations en syncope.<sup>3</sup> Bij lichamelijk onderzoek kunnen,

<sup>1</sup>student-onderzoeker longziekten, <sup>2</sup>longarts, afdeling Longziekten, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. A. Vonk Noordegraaf, longarts, afdeling Longziekten, VU medisch centrum, Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 47 82, e-mailadres: a.vonk@vumc.nl Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie, dasatinib, hematologische aandoeningen, pulmonale hypertensie, sikkelcelanemie, rechterventrikel

**Keywords:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, dasatinib, hematological disorders, pulmonary hypertension, right ventricle, sickle cell anemia

**Tabel 1.** Herzijene classificatie van pulmonale hypertensie.<sup>1</sup>

## 1. Pulmonale arteriële hypertensie

- 1.1 Idiopathische PAH
- 1.2 Erfelijke PAH
  - 1.2.1 BMPR2
  - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
  - 1.2.3 Onbekend
- 1.3 Medicatie- en toxines-geïnduceerd
- 1.4 Geassocieerd met:
  - 1.4.1 Bindweefselziekten
  - 1.4.2 Hiv-infectie
  - 1.4.3 Portale hypertensie
  - 1.4.4 Congenitale hartziekte
  - 1.4.5 Schistosomiasis

1' Pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD) en/of pulmonale capillaire hemangiomatose (PCH)

1'' Persisterende pulmonale hypertensie bij pasgeborenen (PPHN)

## 2. Pulmonale hypertensie door linkerhartziekten

- 2.1 Systolische disfunctie linkerventrikel
- 2.2 Diastolische disfunctie linkerventrikel
- 2.3 Valvulaire aandoening
- 2.4 Congenitale/verworven linkerhart inflow/outflow-obstructie en congenitale cardiomyopathieën

## 3. Pulmonale hypertensie door longaandoeningen en/of hypoxie

- 3.1 Chronisch obstructieve longziekte (COPD)
- 3.2 Interstitiële longziekten
- 3.3 Andere longziekten met een gemixt restrictief en obstructief patroon
- 3.4 Slaapgedeïceerde ademhalingsstoornis
- 3.5 Aandoeningen met alveolaire hypoventilatie
- 3.6 Chronische blootstelling aan hoogte
- 3.7 Ontwikkelingsstoornis van de longen

## 4. Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH)

## 5. Pulmonale hypertensie met onduidelijke multifactoriële mechanismen

- 5.1 Hematologische aandoeningen: chronische hemolytische anemie, myeloproliferatieve ziekten, splenectomie
- 5.2 Systemische aandoeningen: sarcoïdose, pulmonale histiocytose, lymfangioleiomyomatose
- 5.3 Metabole aandoeningen: glycogeenstapelingsziekte, ziekte van Gaucher, thyreoïdale aandoeningen
- 5.4 Anders: tumorobstructie, fibroserende mediastinitis, chronische nierfalen, segmentale PH

BMPR2='bone morphogenetic protein receptor type II', CAV1=caveolin-1, ENG=endoglin, hiv='human immunodeficiency virus', PAH=pulmonale arteriële hypertensie.

afhankelijk van de ernst van het rechterhartfalen, een verhoogde centraalveneuze druk, hepatomegalie, perifeer oedeem en koude extremiteiten worden gevonden. Tijdens auscultatie kunnen zowel een pansystolische als een diastolische soufflé worden gehoord. Verder kunnen een luidere S2 en een S3 aanwezig zijn. Auscultatie van de longen is meestal niet afwijkend. Als aanvullend onderzoek zijn een X-thorax, longfunctietest, bloedgasanalyse,

ECG en een echo cor van nut.<sup>4</sup> Deze onderzoeken kunnen worden gebruikt om onderscheid te maken tussen andere pulmonale aandoeningen en kunnen tekenen van rechterventrikelhypertrofie laten zien.

Een veel gebruikte methode om op PH te screenen is transthoracale echografie (TTE). Hierbij wordt met behulp van Doppler ultrasound de systolische druk in de a. pulmonalis geschat aan de hand van de tricuspidalis-

regurgitatie en de geschatte rechteratriumdruk. Bij een geschatte druk in de a. pulmonalis  $>50$  mmHg en een tricuspidalis-regurgitatiesnelheid  $>3,4$  m/s, is PH waarschijnlijk. Wanneer de druk  $\leq 36$  mmHg en de tricuspidalis-regurgitatiesnelheid  $<2,8$  m/s, dan is pulmonale hypertensie onwaarschijnlijk. Bij een druk tussen 37 en 50 mmHg en een tricuspidalis-regurgitatiesnelheid tussen 2,9 en 3,4 m/s is PH mogelijk.<sup>4</sup> TTE kan vanwege het hoge aantal fout-positieven echter niet als diagnosticum worden gebruikt.

De gouden standaard om PH vast te stellen is de rechterhartkatheterisatie. Indien bij deze invasieve meting in rust een gemiddelde druk in de arteria pulmonalis (MPAP) wordt gemeten  $\geq 25$  mmHg, spreekt men van PH.<sup>4</sup> Tijdens een rechterhartkatheterisatie wordt de 'pulmonary capillary wedge pressure' (PCWP) gemeten. Dit is een schatting van de einddiastolische linkerventrikeldruk. Bij een PCWP  $>15$  mmHg is sprake van een post-capillaire oorzaak van de hoge druk in het longvaatbed, dus 'backward failure' door een disfunctie van het linkerhart. Dit wordt gezien bij hematologische en oncologische patiënten na bijvoorbeeld cardiotoxische cytostatica. Deze groep patiënten, groep 2 in de classificatie, wordt behandeld door de cardioloog en zal verder buiten beschouwing worden gelaten in dit overzicht. Van pre-capillaire PH wordt gesproken wanneer de PCWP  $\leq 15$  mmHg is en de oorzaak van de hoge druk dus niet door links falen kan worden verklaard. Wanneer sprake is van pre-capillaire PH en andere oorzaken van pre-capillaire PH zijn uitgesloten, zoals genoemd in de groepen 3, 4 en 5 van *Tabel 1*, wordt gesproken van pulmonale arteriële hypertensie (PAH). De histologische afwijkingen in de verschillende vormen van PAH worden gekenmerkt door laesies in de distale pulmonale arteriën.<sup>4</sup> Tot slot is een zeer hoge pulmonale vasculaire weerstand (PVR) kenmerkend voor PAH. De formule voor PVR is als volgt:  $PVR = (MPAP - PCWP) / (CO \times 80)$  en wordt na een rechterhartkatheterisatie berekend. Een verhoogde 'cardiac output' (CO) door bijvoorbeeld een anemie kan er dus toe leiden dat een verhoogde MPAP wordt gemeten.<sup>5</sup> PAH-patiënten hebben echter een lage CO en een hoge PVR. Bij gezonde mensen ligt de PVR lager dan  $160 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  en een PVR  $>240 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  is karakteristiek voor PAH.<sup>6</sup>

### Hematologische aandoeningen geassocieerd met pulmonale hypertensie

Een groot aantal hematologische aandoeningen geeft een verhoogd risico op het voorkomen van pulmonale hypertensie. Niet altijd is het mechanisme van de ziekte bekend.

#### Myeloproliferatieve aandoeningen

Een vijftal studies waarbij TTE werd gebruikt om te screenen op PH bij patiënten met myeloproliferatieve ziekten (MPD) rapporteerden prevalenties tussen 13% en 48%.<sup>7</sup> In deze studies was de afkapwaarde een geschatte PAP  $>35$  mmHg. De genoemde percentages zullen gezien de richtlijn een overschatting zijn van het daadwerkelijke aantal patiënten met PH.<sup>4,7</sup> Daarnaast konden oorzaken als linkerhartfalen, longembolieën of een hyperdynamische circulatie niet worden uitgesloten.<sup>7</sup> In een tweetal kleine series werd de pulmonale hypertensie bevestigd met een rechterhartkatheterisatie.<sup>8,9</sup> Bij een aanzienlijk deel van deze patiënten bleek de hoge druk in het pulmonale vaatbed te berusten op links falen. Bij de patiënten bij wie de PCWP niet verhoogd was, werd de diagnose chronisch trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) of PAH gesteld. De onderliggende hematologische diagnoses in deze groepen zijn met name essentiële trombocytemie (ET) en polycytemia vera (PV).

Opvallend is dat de diagnose MPD gelijktijdig werd gesteld met de diagnose CTEPH. CTEPH zou dus als een zeldzaam symptoom van MPD kunnen worden beschouwd. Patiënten met een myeloproliferatieve aandoening hebben waarschijnlijk een verhoogd risico op CTEPH door een verhoogde tromboseneiging.<sup>7</sup>

Alle onderzochte patiënten met een MPD en PAH hadden enige mate van secundaire myeloïde metaplasie; dit werd niet gezien bij CTEPH-patiënten. Bovendien bestond de MPD al jaren toen PAH werd geconstateerd.<sup>9</sup> PAH in deze patiëntengroep lijkt op multifactoriële oorzaken te berusten.

Bij verschillende patiënten werd door middel van histologie of Technetium-scintigrafie infiltratie van hematopoëtische cellen in de longen gevonden. Volgens de hypothese zouden deze hematopoëtische cellen de aveolaire capillairen obstrueren.<sup>7,9,10</sup> Extramedullaire hematopoëse in de long is een zeldzame complicatie van MPD en kan worden aangetoond door middel van een Technetium-99m zwavelcolloïd-scintigrafie en lijkt goed te reageren op laag gedoseerde totale radiotherapie van de long.<sup>11</sup> Naast obstructie van de alveolaire capillairen door lokale hematopoëtische cellen kunnen circulerende megakaryocyten door micro-embolisatie tot PH leiden bij patiënten met myeloïde metaplasie.<sup>11</sup> Een andere etiologische factor van PAH bij patiënten met MPD is portale hypertensie; een veel voorkomende complicatie van myeloïde metaplasie en bovendien een bekende oorzaak van PAH.<sup>9</sup> Tot slot bestaat de hypothese dat cytokines uitgescheiden door geactiveerde trombocyten een rol spelen in de

ontwikkeling van PH in deze patiëntenpopulatie. Een zeer recente studie liet zien dat PH-specifieke parameters bij patiënten met een myeloproliferatieve aandoening verbeterden na behandeling met de JAK1/JAK2-remmer ruxolitinib.<sup>12</sup> Voor deze studie waren 15 patiënten met zowel primaire als secundaire myelofibrose geïncludeerd. De PH-groep waarin deze patiënten vielen was niet bekend. PH-specifieke biomarkers en TTE-parameters verbeterden significant na behandeling met ruxolitinib in verschillende doseringen (5 mg b.d.d. – 20 mg q.a.d.). Ook werd een daling in cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6 en IL-8) en een stijging in interferon- $\gamma$  en de concentratie stikstofoxide waargenomen. Afgezien van het feit dat dit onderzoek een mogelijke therapie aanwijst voor patiënten met myelofibrose en PH, ondersteunt het de hypothese dat PH in deze patiëntengroep wordt veroorzaakt voor disregulatie van cytokines en het vasodilerende radicaal stikstofoxide.<sup>12</sup>

Concluderend wordt PH bij MPD multifactorieel veroorzaakt. Hierbij spelen linkerhartfalen, longembolieën (CTEPH), cytokine-afgifte, portale hypertensie, disregulatie van stikstofoxide en obstructie van de alveolair capillairen door megakaryocyten een rol.<sup>7</sup>

### *Hemolytische anemie*

Van alle chronische hemolytische anemieën die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op PH (sikkelcelanemie (SCA), thalassemie, sferocytose en stomatocytose) is van sikkelcelanemie de meeste literatuur bekend.<sup>1</sup> Om de prevalentie en karakteristieken van SCA-patiënten met PH in kaart te brengen, screenen Parent et al. in hun studie 398 stabiele SCA-patiënten uit 3 verwijzingscentra voor SCA. Van deze patiënten bleken bij screening met TTE 98 patiënten (27%) verdacht voor PH. Bij rechterhartkatheterisatie hadden slechts 24 patiënten (6%) een MPAP van  $\geq 25$  mmHg, waarvan bij 11 patiënten de PCWP  $\leq 15$  mmHg was.<sup>13</sup> Met dit onderzoek lieten de onderzoekers zien dat de TTE-methode een positief voorspellende waarde van slechts 25% heeft in deze patiëntenpopulatie. Oorzaak is een hoge CO ten gevolge van de anemie waardoor de PAP gemeten met TTE wordt overschat. Bij patiënten met anemie wordt de stijging van MPAP voornamelijk veroorzaakt door de verhoogde CO en in veel mindere mate door een verhoogde vaatweerstand (MPAP =  $(CO \times PVR)/80$ ). Dit blijkt uit de gegevens van Parent et al. Hier werd in de gekatheteriseerde groep een gemiddelde PVR gemeten van  $138 \pm 58$  dyn  $\times$  s  $\times$  cm<sup>-5</sup> en een gemiddelde CO van  $8,7 \pm 1,9$ l.<sup>13</sup> PH bij patiënten met SCA wordt dus niet veroorzaakt door pathologie in de pulmonale arteriële

circulatie waardoor de PVR stijgt, maar door een hoge CO. Daarom is SCA in de nieuwe richtlijn verplaatst van groep 1 naar groep 5.<sup>1</sup> In een andere recente studie werd in een groep van 80 SCA-patiënten een prevalentie van 10% gevonden met rechterhartkatheterisatie. In deze studie waren 3 patiënten met een pre-capillaire pulmonale hypertensie.<sup>14</sup> Uit deze studies kan men voorzichtig concluderen dat bij het merendeel van de SCA-PH-patiënten PH wordt veroorzaakt door 'high output failure' van de linkerhartkamer leidend tot diastolisch hartfalen.

### *POEMS-syndroom*

Een recente studie van Li et al. geeft een indicatie van de prevalentie van PH bij patiënten met het POEMS-syndroom. Li et al. keken retrospectief in de dossiers van 167 POEMS-patiënten of TTE-gegevens bekend waren ten tijde van het stellen van de diagnose POEMS. Bij 154 patiënten waren TTE-gegevens bekend en bij 42 (27%) van deze patiënten werd een systolische PAP  $\geq 50$  mmHg gevonden, wat in deze studie werd beschouwd als de afkapwaarde voor PH.<sup>15</sup> Nadeel van dit onderzoek is dat rechterhartkatheterisaties niet zijn uitgevoerd om de diagnose te bevestigen. Een verklaring voor de verhoogde prevalentie van PH bij POEMS-patiënten werd niet gevonden. Wel was het tijdsbestek tussen het begin van de POEMS-klachten en het vaststellen van de diagnose POEMS langer bij POEMS-patiënten met een verhoogde PAP in vergelijking met patiënten zonder verhoogde PAP. Bovendien werd meer dyspneu gerapporteerd door patiënten met een verhoogde PAP en ook ascites, perifeer oedeem en pleura-effusies kwamen significant vaker voor in deze groep. In de studie van Li et al. werd echter geen verschil gevonden in 'vascular endothelial growth factor' (VEGF) serumwaarden tussen patiënten met een verhoogde systolische PAP-druk en patiënten zonder een verhoogde systolische PAP. Dit in tegenstelling tot wat eerder werd verondersteld.<sup>15</sup>

### *Hodgkinlymfoom*

Pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD) is een zeldzame vorm van PH die verschillende malen is gediagnosticeerd bij patiënten die werden behandeld of waren voor hodgkinlymfoom. De ontwikkeling van PVOD komt vaak pas jaren na de behandeling en remissie van het lymfoom op gang. In de huidige literatuur wordt de therapie, uitgebreide bestraling, als mogelijke oorzaak gezien voor de ontwikkeling van PVOD. Gegeven het feit dat PVOD ook voorkomt bij hodgkinlymfoompatiënten zonder bestraling en de afwezigheid van deze relatie tussen bestraling en maligniteiten bij andere aandoeningen,

maakt een directe relatie tussen het hodgkinlymfoom en PVOD waarschijnlijk.<sup>16</sup>

#### Overig

Tot slot zijn verschillende case reports bekend van PH bij patiënten door intravasculaire non-hodgkin B- en T-cellymfomen en PAH veroorzaakt door T-celgranulocytenlymfocytenleukemie.<sup>17,18</sup> In de laatste groep verbeterde een 50-jarige patiënte flink (van NYHA-klasse IV naar I) na toevoeging van methotrexaat aan de PH-specifieke therapie.<sup>18</sup>

Bij patiënten met acute en chronische myeloïde leukemie in de jaren 70 van de vorige eeuw werden al hoge aantallen leukocyten en infiltratie van myeloïde cellen in de pulmonale vaten gezien (bij obductie). Deze 'leukostase' kan in theorie door obstructie en infiltratie van de pulmonale vaten leiden tot een verhoogde pulmonale vasculaire weerstand en dus PH.<sup>19</sup>

### Behandelingen geassocieerd met pulmonale hypertensie

Groep 1.3 van de classificatie, Medicatie en toxines-geïnduceerde PAH, is de laatste jaren steeds meer uitgebreid. In de geüpdatete versie van de PH-classificatie werden naast benfluorex, SSRI's en amfetamine-achtige middelen dasatinib en interferon (IFN)- $\alpha$  en - $\beta$  toegevoegd.<sup>1</sup>

#### Dasatinib

In de laatste PH-classificatie is dasatinib toegevoegd in de categorie Medicatie- en toxines-geïnduceerde PAH. De auteurs achten de kans dat dasatinib een risicofactor is voor PAH aannemelijk.<sup>1</sup> Dasatinib werd toegevoegd aan de classificatie naar aanleiding van een recent artikel door de Franse PH-onderzoeksgroep. Zij brachten een case serie uit van 9 PH-patiënten, die allen werden behandeld voor chronische myeloïde leukemie (CML) met de tyrosinekinaseremmer (TKI) dasatinib. Na het vervangen van dasatinib door nilotinib, hydroxycarbamide of stoppen van de TKI-therapie, werd bij 8 patiënten een significante verbetering gezien in hemodynamische en klinische conditie na een gemiddelde follow-up van 15 maanden, waarmee een direct verband tussen de medicatie en PAH werd bewezen.<sup>20</sup> Herkenning van PH bij dasatinibgebruikers wordt in de praktijk bemoeilijkt door overlap van symptomen en bijwerkingen van dasatinib zoals oedeem, palpitations, dyspneu en vermoeidheid, die overeenkomen met de symptomen van PH.

#### Interferon-alfa

Net als dasatinib zijn IFN- $\alpha$  en - $\beta$  toegevoegd aan de

categorie 'drug- and toxin-induced' PAH in de nieuwe PH-classificatie.<sup>1</sup> Volgens de Franse PH-database werden tussen 1998 en 2012 53 patiënten met PAH gediagnosticeerd, terwijl zij ook met IFN werden behandeld. Van deze patiënten werden er 48 behandeld met IFN- $\alpha$  voor hepatitis C en 5 met IFN- $\beta$  voor multipole sclerose (MS). Bij het merendeel van de IFN- $\alpha$ -patiënten waren andere risicofactoren voor PH aanwezig, zoals portale hypertensie en/of een co-infectie met hiv. Dit in tegenstelling tot de groep MS-patiënten, waar geen risicofactoren voor PH werden gevonden. Opvallend is dat de helft van de 10 met katheterisatie geëvalueerde patiënten een hemodynamische verbetering liet zien na het staken van IFN.<sup>21</sup> Het mogelijke mechanisme achter de IFN-geïnduceerde PAH lijkt het vasoconstrictieve hormoon endotheline-1 te zijn. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat IFN- $\alpha$  en - $\beta$  endotheelcellen en gladde spiercellen van de pulmonale vaten kunnen stimuleren endotheline-1 uit te scheiden.<sup>22</sup> In-vivo-onderzoek heeft aangetoond dat in een minderheid van de met IFN- $\alpha$  behandelde patiënten na 6 maanden al verhoogde endotheline-1-serumwaarden te meten zijn.<sup>23</sup>

#### Hematologische stamceltransplantatie

PVOD is bekend als complicatie na zowel autologe als allogene stamceltransplantaties. Patiënten die PVOD ontwikkelden na hun stamceltransplantatie werden behandeld voor acute lymfatische leukemie, non-hodgkinlymfoom, neuroblastoom, chronische myeloïde leukemie, acute myeloïde leukemie en multipel myeloom.<sup>24</sup> Van cyclofosfamide is bekend dat het bij niet-getransplanteerde patiënten een verhoogd risico geeft op PVOD.<sup>25</sup> In de bekende casus van getransplanteerde patiënten was slechts 1 patiënt niet behandeld met cyclofosfamide. Mogelijk is, dat dit cytostaticum zelf in plaats van de stamceltransplantatie op zich de PVOD veroorzaakt bij getransplanteerde patiënten.<sup>24</sup>

#### Splenectomie

Verscheidene auteurs hebben aangetoond dat patiënten met idiopathische PAH (iPAH) en CTEPH vaker een splenectomie hadden ondergaan dan patiënten met andere chronische longaandoeningen.<sup>26-29</sup> Het aantal patiënten dat een splenectomie had ondergaan was in de CTEPH-groep zelfs 20 keer hoger dan in de gezonde populatie; in de iPAH-groep was dit bijna 5 keer hoger. Het betrof in deze onderzoeken niet alleen patiënten met een hematologische aandoening, maar ook patiënten die hun milt verloren na een trauma.<sup>29</sup> In de pathogenese van CTEPH na splenectomie zou trombocytose logischerwijs een rol



## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Pulmonale hypertensie is een ernstige en uiteindelijk fatale hemodynamische conditie die geassocieerd is met een breed scala aan hematologische therapieën en aandoeningen.**
- 2. Bij hematologische patiënten met (onverklaarde) dyspneu en vermoeidheid moet worden gedacht aan pulmonale hypertensie.**
- 3. Dasatinib-geïnduceerde pulmonale arteriële hypertensie verbetert na het staken van dasatinib.**
- 4. Transthoracale echografie kan worden gebruikt als screeningsmethode voor pulmonale hypertensie, rechterhartkatherisatie als diagnosticum.**
- 5. Een hoge 'cardiac output' is de oorzaak van pulmonale hypertensie bij anemie. Dit is een ander ziektebeeld dan pulmonale arteriële hypertensie.**

kunnen spelen. CTEPH ontwikkelde zich echter 2-35 jaar na de splenectomie, terwijl de trombocytose normaliter direct na de splenectomie ontstaat.<sup>29</sup> Er werd dan ook geen trombocytose gevonden bij CTEPH-patiënten die een splenectomie hadden ondergaan.<sup>26,29</sup> Een hypothese stelt dat lokale trombocytose door in de longcapillairen gevestigde megakaryocyten kunnen leiden tot trombo-embolisatie van de pulmonale arteriën.<sup>30</sup> Een andere, meer plausibele verklaring zou de toename van atypische erythrocyten kunnen zijn met een verhoogde expressie van fosfolipiden (zoals fosfatidylserine) die de stollingscascade activeren.<sup>7,29</sup> Uiteraard zal het onderliggend lijden, waarvoor de splenectomie noodzakelijk was, ook een rol spelen in de pathogenese. De belangrijkste behandeling van CTEPH is pulmonale tromboendarteriëctomie, waarbij de trombo-embolieën operatief uit pulmonale arteriën worden verwijderd. Deze ingreep is alleen mogelijk wanneer de trombo-embolieën proximaal gelokaliseerd zijn. Distale trombo-embolieën zijn niet of nauwelijks operatief te verwijderen. Splenectomie in de voorgeschiedenis van CTEPH-patiënten is van klinisch belang, omdat deze patiënten vaker inoperabel zijn en dus een slechtere prognose hebben.<sup>29,31</sup>

Vooralsnog staat splenectomie in groep 5 van de classificatie: pulmonale hypertensie door onverklaarbare of multifactoriële mechanismen.<sup>1</sup>

## Behandeling

De behandeling van pulmonale hypertensie vindt in Nederland plaats in de derde lijn. Medicamenteuze behandeling berust met name op het verlagen van de pulmonale vaatweerstand en het voorkomen van verdere vasculaire remodelering en rechterventrikelhypertrofie.

De enige curatieve behandelingen zijn een longtransplantatie of een trombo-endarteriëctomie. Deze laatste operatie is alleen weggelegd voor een deel van de CTEPH-patiënten. Gezien de reductie in morbiditeit en de gunstige invloed van therapie op overleving is het raadzaam om patiënten uit de hematologische praktijk met verdenking op PH zo snel mogelijk door te verwijzen naar een van de gespecialiseerde centra.

## Conclusie

De exacte prevalentie van PH bij patiënten met hematologische aandoeningen blijft mede door de overlappende symptomen onduidelijk. Het is aannemelijk dat er sprake is van onderdiagnostiek. Gezien de morbiditeit en mortaliteit bij PH-patiënten, is tijdige adequate diagnostiek en behandeling door een PH-behandelcentrum gewenst. Hematologen dienen daarom alert te zijn op deze complicatie.

## Referenties

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34-41.
2. Montani D, Gunther S, Dorfmüller P, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(1):97.
3. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216-23.
4. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34(6):1219-63.
5. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J* 1972;83(3):415-26.
6. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D42-50.
7. Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myelopro-

- liferative disorders. *Eur Respir J* 2010;35(6):1396-406.
8. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, et al. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest* 2001;120(3):801-8.
9. Guilpain P, Montani D, Damaj G, et al. Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. *Respiration* 2008;76(3):295-302.
10. Steensma DP, Hook CC, Stafford SL, et al. Low-dose, single-fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002;118(3):813-6.
11. Trow TK, Argento AC, Rubinstein AN, et al. A 71-year-old woman with myelofibrosis, hypoxemia, and pulmonary hypertension. *Chest* 2010;138(6):1506-10.
12. Tabaroki A, Lindner DJ, Visconte V, et al. Ruxolitinib leads to improvement of pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis. *Leukemia* 2014;28(7):1486-93.
13. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;365(1):44-53.
14. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2011;39(1):112-8.
15. Li J, Tian Z, Zheng HY, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome. *Haematologica* 2012;98(3):393-8.
16. Capewell SJ, Wright AJ, Ellis DA. Pulmonary veno-occlusive disease in association with Hodgkin's disease. *Thorax* 1984;39(7):554-5.
17. Watanabe S, Takato H, Waseda Y, et al. Pulmonary T-cell lymphoma with pulmonary arterial hypertension. *Intern Med* 2011;50(16):1733-6.
18. Grossi O, Horeau-Langlard D, Agard C, et al. Low-dose methotrexate in PAH related to T-cell large granular lymphocyte leukaemia. *Eur Respir J* 2012;39(2):493-4.
19. McKee LC Jr, Collins RD. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine* 1974;53(6):463-78.
20. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125(17):2128-37.
21. Savale L, Gunther S, Chaumais MC, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *ERS Annual Congress, Barcelona, 2013.*
22. George PM, Badiger R, Alazawi W, et al. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacol Ther* 2012;135(1):44-53.
23. George PM, Cunningham ME, Galloway-Phillips N, et al. Endothelin-1 as a mediator and potential biomarker for interferon induced pulmonary toxicity. *Pulm Circ* 2013;2(4):501-4.
24. Bunte MC, Patnaik MM, Pritzker MR, et al. Pulmonary veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation: a rare model of endothelial dysfunction. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(8):677-86.
25. Shahab N, Haider S, Doll DC. Vascular toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol* 2006;33(1):121-38.
26. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005;93(3):512-6.
27. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):325-31.
28. Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, et al. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 1999;130(6):506-9.
29. Jais X, Loos V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60(12):1031-4.
30. Thachil J. The enigma of pulmonary hypertension after splenectomy - does the megakaryocyte provide a clue? *QJM* 2009;102(10):743-5.
31. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124(18):1973-81.

*Ontvangen 17 februari 2014, geaccepteerd 15 juli 2014.*