

# Pulmoner arteriyel hipertansiyonun diğer nedenleri: Pulmoner veno-oklüzif hastalık, pulmoner kapiller hemanjiyomatozis, portopulmoner hipertansiyon ve HIV- enfeksiyonlarına bağlı pulmoner hipertansiyon

*Other causes of pulmonary arterial hypertension:  
pulmonary veno-occlusive disease, pulmonary capillary hemangiomatosis,  
porto-pulmonary hypertension, HIV- associated pulmonary arterial hypertension*

*Zuhal Karakurt*

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

## ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) sınıflamasında idiyopatik PAH grup 1’de yer alırken “grup 1: diğer başlıklı alt gruplarda”; pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH), pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PKH), portopulmoner hipertansiyon (PoPH) ve HIV ilişkili PAH yer almıştır. PVOH, klinik geliş, hemodinamik özellikler ve genetik geçmiş bakımından PAH’a benzerlik gösterirken patoloji venüllerde olup kesin tanı, kanama riski nedeni ile önerilmemekle birlikte biyopsi ile konulur. PKH, PAH’a neden olan, gençlerde görülen, akciğerin nadir idiyopatik hastalıklarından olup çoğunlukla hastanın ölümünden sonra biyopsi ile tanı konulur. PoPH, primer kronik karaciğer hastalığına bağlı pulmoner vasküler yatakta genişleme ile hipokseminin neden olduğu PAH olarak tanımlanır. HIV ilişkili PAH, özellikle intravenöz madde ve ilaç kullanımı olan HIV-enfekte hastalarda HIV enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 1; 63-8*)

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner veno-oklüzif hastalık, pulmoner kapiller hemanjiyomatozis, portopulmoner hipertansiyon, HIV ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon

## ABSTRACT

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH) is included in Group 1 of PAH classification, while pulmonary veno-occlusive disease (PVOH), pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH), portopulmonary hypertension (PoPH) and HIV-associated PAH constitute the subgroups of Group I PAH disorders. PVOH has similar clinical presentation, hemodynamic characteristics and genetic background with PAH although main pathology is in venules and definite diagnosis is done by biopsy although not recommended due to high risk of bleeding. PCH, a rare idiopathic lung disorder, causes PAH in young adults and mostly is diagnosed after death by autopsy. PoPH is defined as PAH due to primary chronic liver disease associated with intrapulmonary vascular dilatations and hypoxia. HIV associated PAH is a rare complication of HIV-infection, and it is seen especially in HIV-infected patients with intravenous drug abuse. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 1; 63-8*)

**Key words:** Pulmonary veno-occlusive disease, pulmonary capillary hemangiomatosis, portopulmonary hypertension, HIV associated PAH

## Pulmoner Veno-Oklüzif Hastalık (PVOH)

Pulmoner veno-oklüzif hastalığının (PVOH) histopatolojik olarak tanımlanması ilk kez 1934 yılında, 48 yaşında, Alman bir fırıncının ilerleyen dispne, siyanoz ve pulmoner ödem sonrası ölümünün ardından yapılan otopside oldu (1). Ancak 1966’da

PVOH otopside rastlantısal karşılan bir durumdan ziyade ayrı bir histo-patolojik durum olduğu, İngiliz patolog Donald Heath tarafından ileri sürüldü (2). Sonraki saptamalarında Donald Heath, klasik pulmoner hipertansiyondan farklı olarak alveol ve venül duvarlarını tutan patolojik durum (tunika mediadaki kas proliferasyonu, damar duvarındaki elastik liflerde kalsiyum birik-

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Zuhal Karakurt, Soyak Yenişehir Manolya Evleri B3/63 Ümraniye, İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 216 421 42 00/1311 Faks: +90 216 421 40 30 E-posta: zuhalkarakurt@hotmail.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)

doi:10.5152/akd.2010.121

mesine bağlı oklüzyon) olarak tanımladı (3). On yıl sonra Hollandalı patolog C. A. Wagenvoort ve ark. (4) PVOH'nin sonradan kazanılan, venöz trombusların damar endotelinde yaptığı yaygın damar endotel hasarı ile oluştuğu bildirdi. PVOH klinik bulguları, hemodinamik özellikleri ve genetik geçmişi PAH ile aynıdır. Ancak pulmoner arter kateterizasyonu ile PVOH da post-kapiller pulmoner ven basıncı tahmini doğru olmayabilir. Pulmoner kama basıncı genellikle PVOH'de normal ölçülür. Pre-kapiller arter damarların basıncını benzer çaplardaki post kapiller ven basıncını gösterirken PVOH da bu bölgedeki venlerin çapları oldukça küçüktür ve ölçülen basınç bu küçük venlerdeki basınç doğru olarak göstermez (Resim1) (6). PAH sınıflamasında (bakınız: Güncel kılavuzlara göre pulmoner hipertansiyon tanımı ve sınıflamaları) PVOH daha sonra idiyopatik PAH (grup 1) içinde yer aldı (5-7). İdiyopatik PAH da pre-kapiller ve pleksiform kapiller düzeyinde damar duvarındaki proliferasyon, kalınlaşma, lümenin daralması (remodelling), trombüs oluşumu olurken (bakınız: Pulmoner hipertansiyonda etiopatogenez) PVOH'de post-kapiller ve pulmoner venüllerde damar duvarında remodeling olur ve kesin tanı için akciğer biyopsisine ihtiyaç vardır (7, 8).

### Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

PVOH'nin geniş serili çalışma sonuçları bulunmayıp, nadir bir hastalık olması nedeniyle kesin tanısı için akciğer biyopsi gereği riskli olup önerilmemektedir. Grup 1 PAH'da %5-10 sıklığında PVOH görüldüğü Fransız PAH çalışma grubunun yaptığı çalışmada bildirildi (9). Tahmini yıllık insidansının milyonda 0.1-0.2 vaka olabileceği öngörülmektedir (10). PVOH aynı zamanda HIV hastalarında (11-13), kemik iliği transplantı (14, 15), bağ dokusu hastalıklarında (16, 17), Sarkoidoz (18), pulmoner büyük hücreli granülomatoz hastalarında (19) da görülmektedir. Bir çok hastalık grubunda da görülen PVOH'da yaş aralığı da 7-74 yaş (medyan 39 yaş) arasında olup erkekler kadınlardan 2 kat fazla etkilenmektedir (20).

**Genetik faktörler:** (bakınız: Pulmoner hipertansiyonda genetik, genomik ve moleküler mekanizmalar) İkizlerde (21) ve BMPR2'deki mutasyonlar (Bone morphogenetic protein receptor type II) (22) idiyopatik PAH'ta olduğu gibi PVOH'de etkili olduğu bilinmektedir.

**Otoimmün hastalıklar:** Sarkoidoz, skleroderma, lupus gibi diğer bağ dokusu hastalıklarında PVOH geliştiği gösterilmesine rağmen, PVOH'nin tanı güçlüğü nedeni ile bu hastalık gruplarında gerçek prevalans bilinmemektedir. Ancak PAH hastalarının %15-30'ünde bağ dokusu hastalıkları bulunduğu bilinmektedir (23). Ülkemizden de PVOH olan Haşimoto tiroiditi vakası bildirilmiştir (24) (bakınız: Bağ dokusu hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon).

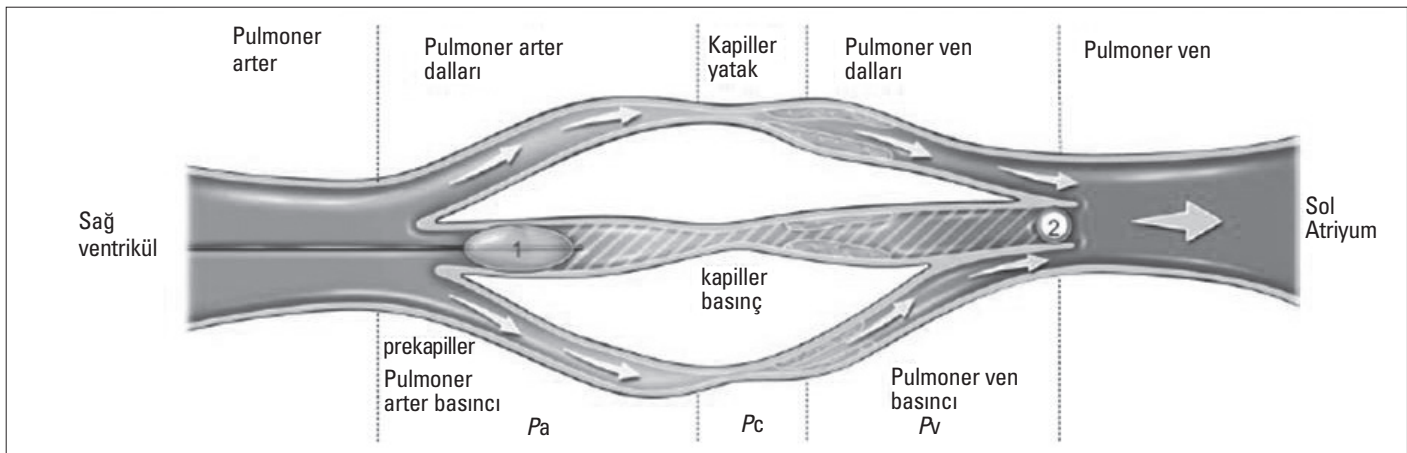
**Toksik ve tütün maruziyeti:** Anoreksik ajanlar, karaciğer kaynaklı PVOH'larda özellikle pirolizidin alkaloidleri içeren kemoterapi ilaçları, bleomisin, mitomisin gibi diğer kemoterapi ilaçlarının PVOH gelişiminde risk oluşturabileceği vaka sunumları ile bilinmektedir. PAH hastalarında tütün kullanımı PVOH'de idiyopatik PAH'a göre belirgin fazla olduğu gösterilse de bu konuya belirgin bir açıklık henüz getirilemedi.

### Klinik

Klinik geliş idiyopatik PAH ve diğer grup 1 alt gruplarına benzer olup, ayrı bir klinik bulgu bulunmamaktadır. Efor dispnesi, ileri evrede sağ kalp yetmezliği bulguları, Raynaud fenomeni, çomak parmak idiyopatik PAH'ta görüldüğü gibi hemoptizi PVOH'da daha fazla gözlemlendiği ve bunun alveolar kanama olarak meydana geldiği bilinmektedir (25).

### Tanı

Klinik şüphenin ardından takip edilecek algoritma PAH için ne ise, PVOH için de aynıdır. Kesin tanı, cerrahi akciğer biyopsisi ile olmakta, ancak yüksek kanama riski nedeni ile noninvazif yöntemler ile tanıya gidilmesi önerilir. Bunlar arasında toraksın ince kesitli bilgisayarlı tomografisinde (HRCT); sentrolobüler buzlu cam görüntüsü, septal çizgilerde belirginleşme, mediastinal lenfadenopati gösterilmesi, bronkoskopik değerlendirme (bronş mukozasında vasküler genişlemeye bağlı hiperemi) ve bronşiyal lavaj incelemesinde (BAL) alveolar kanamayı gösteren hemosiderin yüklü makrofajların BAL'da görülmesi; solunum fonksiyon testinde restriktif ve obstrüktif tipte sonuç elde edilmesi ve akciğerin CO difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümü (diğer PAH alt gruplarından farklı olarak düşük beklenen DLCO, alveolar kanamaya bağlı daha yüksek elde edilmesi), arter kan gazında



Resim 1. Pulmoner arter kama basıncı ölçümü ve kapiller yatak (6. kaynaktan uyarlanmıştır)

PaO<sub>2</sub>'nin belirgin düşük olması PVOH düşündürmesinde yardımcı olabilir (6, 20) (Resim 2).

### Prognoz ve tedavi

PAH tedavisinde yeni ilaçlar bulunsa da PVOH için sonuç yüz güldürücü olmayıp akciğer nakli dışında tam bir tedavi şansı yoktur. Yaşam süresi diğer PAH'tan daha kısadır. Bir yıllık mortalite %72 gibi yüksek bir orandadır (26). Resim 2 de tedavi akış şemasında özetlenmiştir (6).

### Konvansiyonel tedavi

Diğer PAH olgularından daha hipoksik olmaları nedeni ile oksijen, tedavide ilk düşünülecekler arasındadır. Warfarin kullanımı diğer PAH olgularında trombüze eğilimli oldukları için önerilirken, PVOH'da tanımlanmasa da güncel rehberler, Warfarin'i İNR 1.5-2.5 arası olacak şekilde hemoptizi varlığına dikkat etmek koşulu ile önermektedir. Sigara, tütün kullanımının PVOH gelişimindeki rolü tam gösterilmese de uzmanlar bunların bırakılmasını önermektedir.

### İmmünesüpresif tedaviler

PVOH'ta siklofosamid, azatioprin kullanımında hemodinamik ve klinik düzelleme sağlayabileceği bildirilirken (27), kortikosteroid diğer immünesüpresifler kadar endotel üzerinde olumlu etkiyi sarkoidoz (18) ve skleroderma hastalarında gösteremediği bilinmektedir (27).

### Spesifik PAH tedavileri

PAH'ta pulmoner vazodilatörlerin klinik yararı bilinirken PVOH da pulmoner ödeme neden olurlar. Ancak endotelin reseptör antagonistleri, prostanoidler, 5-fosfodiesteraz inhibitörleri ile yapılmış ve başarılı sonuç alınmış bir-iki vakalık-takip yapılmış çalışmaların da olduğu bilinmektedir. Montani ve ark. (20) PAH spesifik ilaçların 24 vakalık PVOH serisinde klinik ve hemodinamik düzelleme sağladığını bildirdiler.

### Akciğer nakli

PVOH için tek tedavi yöntemi olarak akciğer nakli bilinirdi ve nakil yapılan bir olguda 3 ay sonra tekrar PAH gelişti (28). Akciğer nakli sonuçları da 5 yılda %50 mortalite ile çok yüz güldürücü değildir (29). Tek akciğer yerine çift akciğer, mümkünse kalp-akciğerler birlikte nakil edilmesi postoperatif komplikasyonları azaltması bakımından tercih edilmektedir (30). Hastalığın seyri hızı ve kötü olması dikkate alınarak, akciğer naklinin erken dönemde düşünülmesinde yarar vardır.

### Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatozis (PKH)

PKH literatürde PVOH'dan daha nadir bildirilen bir hastalıktır. Wagenvoort ve ark. (31) ilk kez 1978'de ilerleyen dispne, hemoptizi ve hemorajik plevral efüzyon yakınmaları olan 71 yaşında kadın hastada tanımladılar. Yazarlar bu kadın hastada akciğerlerinde anjiyomatoz büyüme ve atipik kapiller benzer kanalların oluşumunu gözlemlədiler. PKH'da kadın erkek benzer oranda, yaş dağılımı ise geniştir (2-71 yaş), ortalama görülme yaşı 30 yaş

cıvardır (32). Hastalık seyri 3 yıl, semptomlar çıktıktan sonra sürvi PVOH'da olduğu gibi birkaç ay ile sınırlıdır (33). PKH'de PVOH gibi diğer bağ dokusu hastalıklarında gelişebilir (sistemik lupus eritematozis, skleroderma, Takayasu arteri, Kartagener sendromu, hipertrofik kardiyomyopati) (33, 34). Lantuejoul ve ark. (35) 35 vakalık PVOH ve PKH hastaların benzer histopatolojik görüntüleri nedeni ile aynı hastalık olabileceğini ileri sürdüler. PKH'da kesin tanı, akciğer biyopsisi ile olurken bu her zaman mümkün olmamakta hatta hemen hiç mümkün olmamaktadır. Çünkü hastanın kliniğinin ağır olması, solunum sıkıntısı, akciğer biyopsisi yapmayı mümkün kılmamaktadır. PVOH ve PKH ayrı ya da aynı hastalık olarak algılamak, hastalığın seyrini, tedavisi, prognozunu değiştirmemektedir. Ancak PAH gelişmiş hastalarda; radyoloji ve göğüs hastalıkları doktorlarının PVOH ve PKH tanımlarını düşünmeleri ve HRCT, arter kan gazı, solunum testi DLCO sonuçlarını dikkatlice incelemeleri önerilir. PVOH'de, HRCT'de septal kalınlaşmalar ve buzlu cam belirginken, PKH'da septal kalınlaşma olmadan buzlu cam görüntüsü belirgindir. PVOH'da olduğu gibi PKH'de de vazodilatör tedaviler hayatı tehdit eden akut pulmoner ödem tablosuna neden olabilirler. Konvansiyonel tedavi (oksijen, warfarin, diüretik); konnektif doku hastalıklarında skleroderma hariç- immünesüpresif ilaçlar, primer PAH akut pulmoner ödeme dikkat edilerek kullanılabilir. Akciğer transplantının PVOH'de olduğu gibi erken dönemde düşünülmesi gerekir.

### Portopulmoner Hipertansiyon (PoPH)

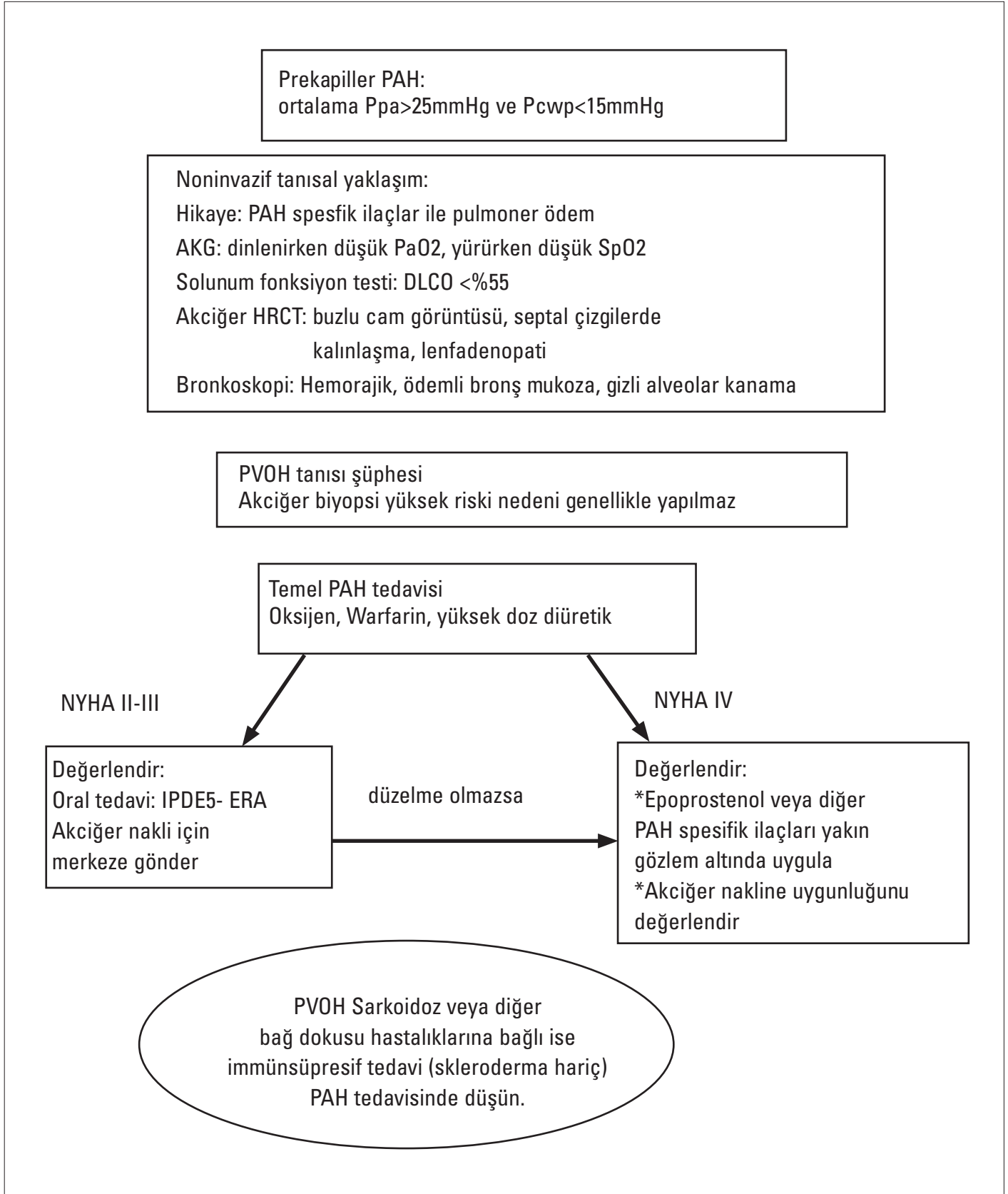
Karaciğer hastalığına bağlı ya da bağımsız portal hipertansiyonun neden olduğu pulmoner arteriyel hipertansiyon (bakınız: PAH tanımı) ve artmış pulmoner vasküler rezistans (>3mmHg/L/min) varlığına portopulmoner hipertansiyon (PoPH) denir. İlk olarak 1951'de Mantz ve Craige tarafından tanımlandı (36, 37). Histopatolojik olarak grup 1 PAH'a benzerlik göstermesi nedeni ile 2003-Venedik PAH sınıflamasında grup 1'e dahil edildi. Portal hipertansiyon hastalarının %2-3'ünde PoPH gelişirken (37, 38), karaciğer nakline aday hastaların %8.5 PoPH olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (39) ayrıca tüm PAH hastalarının %10'u PoPH olduğu bildirilmiştir. Fransa'da PAH hastalarında PoPH bağlı PAH; idiyopatik PAH, bağ dokusu hastalığına bağlı PAH ve konjenital kalp hastalarına sekonder PAH'tan sonra 4. sırada gelmektedir.

### Klinik geliş

Portal hipertansiyon için 2 klinik geliş vardır:

- 1) İntrapulmoner vasküler dilatasyon (hepatopulmoner sendrom, HPS): Pulmoner vasküler direnç azalır ve alveol-arteriyel oksijen gradiyenti artar (40). HPS ciddiyeti genellikle alta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti ile koreledir.
- 2) İlerleyici pulmoner vasküler obstrüksiyon (Porto-pulmoner hipertansiyon, PoPH): Pulmoner vasküler rezistansta artışa neden olur. (41). Bu durum, karaciğer transplantı için potansiyel kontraendikasyonu oluşturur. PoPH gelişen hastalarda karaciğer naklinde mortalite ve morbidite yüksektir.

Yakın zamanda PoPH'da sürvi ve prognoz belirteçleri araştırılan çalışmada NYHA fonksiyonel evrenin sürviye etkili olmadığı ancak siroz ciddiyeti ve kardiyak indeksin sürviyi belirlediği göste-

**Resim 2. PVOH’da tanı ve tedavi akış şeması**

AKG - akciğer kan gazları, DLCO - akciğerin CO difüzyon kapasitesi, ERA - endotelin reseptör antagonistleri, HRCT - ince kesitli bilgisayarlı tomografi, IPDE5 - fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, Pcw - pulmoner kapiller uç basıncı, Ppa - pulmoner arteriyel basınç PVOH - pulmoner veno-oklüzif hastalık  
(6. kaynaktan uyarlanmıştır)

rildi (42). Ayrıca yakın zamanda yapılan ve PoPH'da surviyi araştıran Mayo Klinik'in çalışmasında bir yıllık sürviyi %54 olarak buldular (43). PoPH'nun histopatolojisi idiyopatik PAH'a benzese de primer PAH ilaçlarının potansiyel karaciğer hasarları nedeni ile kullanımında dikkatle düşünülmelidir. Bu konuda etkinlik ve güvenilirlik açısından kontrollü-randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## HIV- İnfeksiyonlarına Bağlı PHT

Günümüzde potent anti-retroviral tedavilerin geliştirilmesi ile HIV-enfekte bireylerin yaşam sürelerinde, 20 yıl öncesine göre belirgin artış sağlandı. HIV- enfekte bireylerin takibinde birçok patoloji de beraberinde literatüre eklendi. PAH, HIV-enfekte bireylerde kısmen hayatı tehdit eden ilerleyici sağ kalp yetmezliğine neden olur. HIV'de PAH gelişmesi intravenöz ilaç kullanımına bağlansa da nedeni bilinmemektedir (44-46). HIV'de PAH Grup 1 diğer alt başlığında sınıflamada yerini alır. PAH patolojisi incelendiğinde, PVOH olarak özellikle ilaç bağımlı HIV-enfekte bireylerde tanımlanan çalışmalarda bildirilmiştir (11-13). Tanı konulması PAH için ne ise HIV-enfekte bireylerde de benzer olup, hemodinamik inceleme (ekokardiografi, sağ kalp kateterizasyonu) ile yapılır. Her HIV enfekte bireyde dispne yakınmaları ekokardiyografik kontroller ile yapılarak PAH gelişme riski unutulmamalı, özellikle intravenöz ilaç bağımlısı olan hastalara dikkat edilmelidir. Seksen iki HIV ve PAH hastasında 1, 2, 3 yıllık sürvi %73, %60 ve %47 bulunarak, fonksiyonel kapasitesi NYHA evre III-IV olanlarda bu oranlar %60, %45, %28 a kadar düştüğü ve IV epoprosteronol kullananlarda sürvinin daha uzun bulunduğu bildirildi (47).

## Sonuç

PAH sınıflamasında idiyopatik PAH grup 1'de yer alırken "grup 1: diğer başlıklı alt gruplarda"; pulmoner veno-okluzif hastalık (PVOH), pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PKH), portopulmoner hipertansiyon (PoPH) ve HIV ilişkili PAH yer almıştır. PVOH, klinik geliş, hemodinamik özellikler ve genetik geçmiş bakımından PAH'a benzerlik gösterirken patoloji venüllerde olup kesin tanı, kanama riski nedeni ile önerilmemekle birlikte biyopsi ile konulur. PKH, PAH'a neden olan, gençlerde görülen, akciğerin nadir idiyopatik hastalıklarından olup çoğunlukla hastanın olumundan sonra biyopsi ile tanı konulur. PoPH, primer kronik karaciğer hastalığına bağlı pulmoner vasküler yatakta genişleme ile hipokseminin neden olduğu PAH olarak tanımlanır. HIV ilişkili PAH, özellikle intravenöz madde ve ilaç kullanımı olan HIV-enfekte hastalarda HIV enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964-73.
2. Heath D, Segel N, Bishop J. Pulmonary veno-occlusive disease. *Circulation* 1966; 34: 242-8.
3. Heath D, Scott O, Lynch J. Pulmonary veno-occlusive disease. *Thorax* 1971; 26: 663-74.

4. Wagenvoort CA. Pulmonary veno-occlusive disease: entity or syndrome? *Chest* 1976; 69 :82-6.
5. Montani D, O'Callaghan DS, Savale L, Jaïs X, Yaïci A, Maitre S, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: Recent progress and current challenges. *Respir Med*. 2010 Apr 22. [Epub ahead of print]PubMed PMID: 20456932.
6. Montani D, Price LC, Dorfmüller P, Achouh L, Jaïs X, Yaïci A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
7. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25-32.
8. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomas: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850-7.
9. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964-73.
10. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
11. Escamilla R, Hermant C, Berjaud J, Mazerolles C, Daussy X. Pulmonary veno-occlusive disease in a HIV-infected intravenous drug abuser. *Eur Respir J* 1995; 8: 1982-4.
12. Hourseau M, Capron F, Nunes H, Godmer P, Martin A, Kambouchner M. Maladie veno-occlusive pulmonaire et infection par le VIH. [Pulmonary veno-occlusive disease in a patient with HIV infection. A case report with autopsy findings]. *Ann Pathol* 2002; 22: 472-5.
13. Ruchelli ED, Nojadera G, Rutstein RM, Rudy B. Pulmonary veno-occlusive disease. Another vascular disorder associated with human immunodeficiency virus infection? *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 664-6.
14. Hackman RC, Madtes DK, Petersen FB, Clark JG. Pulmonary veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 989-92.
15. Bunte MC, Patnaik MM, Pritzker MR, Burns LJ. Pulmonary veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation: a rare model of endothelial dysfunction. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 677-86.
16. Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, Granton JT. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2006; 33: 2347-50.
17. Zhang L, Visscher D, Rihal C, Aubry MC. Pulmonary veno-occlusive disease as a primary cause of pulmonary hypertension in a patient with mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int* 2007; 27: 1163-5.
18. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battești JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, hemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68-74.
19. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216-23.
20. Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchéranian C, et al. Pulmonary venoocclusive disease: Clinical, functional, radiologic, hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 220-33.
21. Voordes CG, Kuipers JR, Elema JD. Familial pulmonary veno-occlusive disease: a case report. *Thorax* 1977; 32: 763-6.
22. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 889-94.

23. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
24. Köktürk N, Demir N, Demircan S, Memis L, Kurul C, Akyürek N, et al. Pulmonary veno-occlusive disease in a patient with a history of Hashimoto's thyroiditis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2005; 47: 289-92.
25. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 108-13.
26. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118: 1671-9.
27. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182-9.
28. Izbicki G, Shitrit D, Schechtman I, Bendayan D, Fink G, Sahar G, et al. Recurrence of pulmonary veno-occlusive disease after heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 635-7.
29. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report 2001. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 805-15.
30. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugière O, Fournier M, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; 371: 744-51.
31. Wagenvoort CA, Beetstra A, Spijker J. Capillary haemangiomas of the lungs. *Histopathology* 1978; 2: 401-6.
32. Ito K, Ichiki T, Ohi K, Egashira K, Ohta M, Taguchi K, et al. Pulmonary capillary hemangiomas with severe pulmonary hypertension. *Circ J* 2003; 67: 793-5.
33. Almagro P, Julia J, Sanjaume M, González G, Casalots J, Heredia JL, et al. Pulmonary capillary hemangiomas associated with primary pulmonary hypertension: report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 417-24.
34. Gugnani MK, Pierson C, Vanderheide R, Girgis RE. Pulmonary edema complicating prostacyclin therapy in pulmonary hypertension associated with scleroderma: a case of pulmonary capillary hemangiomas. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 699-703.
35. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomas: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850-7.
36. Mantz FA, Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale. *AMA Arch Pathol* 1951; 52: 91-7.
37. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 17-33.
38. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003; 123: 562-76.
39. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, Beck KC, Plevak DJ, Rettke SR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 543-51.
40. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome-a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 2378-87.
41. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
42. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 637-43.
43. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008; 8: 2445-53.
44. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1999; 116: 1268-71.
45. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 37-45.
46. Montani D, Marcelin AG, Sitbon O, Calvez V, Simonneau G, Humbert M. Human herpes virus 8 in HIV and non-HIV infected patients with pulmonary arterial hypertension in France. *AIDS* 2005; 19: 1239-40.
47. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1433-9.