

Pulmoner hipertansiyonda etiopatogenez: İnflamasyon, vasküler yeniden şekillenme

The etiopathogenesis of pulmonary hypertension: inflammation, vascular remodeling

Meral Kayıkçıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ kalp yetersizliğine ilerleyen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. PAH histolojik olarak endotel ve düz kas hücre proliferasyonu, mediyal hipertrofi, inflamasyon ve trombozla karakterizedir. Pulmoner vasküler direnç artışı, pulmoner vasküler yatakta vazodilatatör ve vazokonstriktör mekanizmaların dengesizliğinden ve vasküler yeniden şekillenme sonucunda gelişmektedir. Güncel klinik kanıtlar inflamatuvar süreçlerin pulmoner vasküler yeniden şekillenme gelişiminde rol alarak, PAH'na yol açtığını göstermektedir. Viral enfeksiyonlar veya benzeri immünomodülatörler endotel hasarını tetikleyerek oto-antikör gelişimi ve dolayısı ile de PAH'na yol açmaktadır. Tüm bu PAH'la ilişkili immünomodülatörlerin T hücrelerinin düzenleyici alt gruplarını azalttığı (CD4) bilinmektedir. PAH gelişiminde inflamasyonun rolünün ortaya konması ile anti-inflamatuvar ajan veya anti-kanser ilaçların PAH tedavisinde yeri olabileceği düşünülmektedir. Ancak henüz bu konuda yeterli çalışma olmamakla beraber, prognozu hala kötü olan bu hastalıkta anti-inflamatuvar tedavi yeni bir umut gibi gözükmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 1; 5-8*)

Anahtar kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, inflamasyon, vasküler remodeling

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disease marked by increased pulmonary artery resistance leading to right heart failure with a high mortality. PAH is histologically characterized by endothelial and smooth muscle cell proliferation, medial hypertrophy, inflammation, and thrombosis in situ. Elevated pulmonary vascular resistance is the result of an imbalance between locally produced vasodilators and vasoconstrictors, in addition to vascular wall remodeling. Recent evidence demonstrates that inflammatory processes are involved in the generation of pulmonary vascular remodeling leading to PAH. Viral infections or similar immune-modulators trigger auto-antibody generation by endothelial injury and indirectly lead to PAH. All these immune-modulators associated with PAH, are also known to decrease the regulatory subgroups (CD4) of T cells. With a recognition of important role of inflammation in the development of PAH, anti-inflammatory agents and anti-cancer drugs are accepted as potential specific targets for PAH treatment. Though clinical studies are not enough, anti-inflammatory agents seem to be promising in the treatment of this devastating disease. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 1; 5-8*)

Key words: Pulmonary hypertension, inflammation, vascular remodeling

Etiyolojide yer alan tetikleyici faktörler farklı olsa da, tüm pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında, pulmoner arterlerde belirgin vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, fibrozis, tromboz gelişmekte ve pulmoner arter basıncı ilerleyici şekilde yükselmektedir (1). İdiyopatik PAH'da pulmoner arterlerde görülen değişiklikler tüm PAH grupları için prototip olarak kabul edilmektedir. İdiyopatik PAH'nun patogenezinden küçük musküler pulmoner arter ve arteriyollerdeki hasar sorumlu tutulmaktadır. Bu hasarı başlatan süreçler kesin olarak henüz bilinmemekle birlikte, PAH biyopatolojisinde çeşitli biyokimyasal yolları ve hücre tiplerini ilgilendiren birden çok faktörün rolü

olduğu kabul edilmektedir. Pulmoner arterlerdeki endotel hasarı intima tabakasında proliferasyona yol açar. Endotel disfonksiyonu, iyon kanal işlevleri, kalsiyum homeostazisi, trombosit ve endotel iletişimindeki değişiklikler, intravasküler tromboz, artmış vasküler reaktivite, proliferasyon, ve yeniden şekillenme ilerleyici obliteratif vaskülopati patogenezinde rol oynayan diğer önemli etkenlerdir (1-3). PAH etiopatogenezinde suçlanan bir önemli faktör de inflamasyondur. Son yıllarda PAH'da inflamasyonun da önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaya başlamıştır. Quarc R ve ark. (4) yaptığı yeni bir çalışmada hem PAH, hem de kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)'da

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr Meral Kayıkçıoğlu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

Tel: +90 232 444 13 44 Faks: +90 232 374 66 18 E-posta: meral.kayikcioglu@ege.edu.tr

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.113

inflamasyonun karakteristik belirteci CRP'nin kan düzeyi, pulmoner hipertansiyonun ciddiyeti ile paralel olarak yüksek bulunmuştur. Her iki hasta popülasyonunda da CRP düzeyi hem mortalite, hem de klinik kötüleşmeyi ön görmüştür. Pulmoner hipertansiyonlar içinde intralüminal trombozların organize olarak pulmoner arterleri tıkaması sonucunda gelişen KTEPH'de etiyopatogenez farklı gibi dursa da, hücresele düzeyde de sistemik inflamasyonun arttığına gösterilmiş olması da pulmoner hipertansiyona giden süreçte inflamasyonun öneminin bir kanıtı olarak değerlendirilebilir (5). Üstelik akut emboli olguları ile karşılaştırıldığında KTEPH'da inflamatuvar hastalık prevalansı da belirgin yüksek saptanmıştır(6).

PAH'da inflamasyonun rolünü düşündüren ilk bulgu, PAH'un pulmoner arterlerdeki tipik histopatolojik lezyonu olan pleksiform konstriktif lezyonlara genellikle makrofaj, mast hücreleri ve lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin eşlik etmesidir (3). Üstelik sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren gibi PAH'a yol açan durumlarda da akciğerlerde antikor-kompleman birikimleri gösterilmiştir (7, 8). PAH'la giden bu gibi klinik tablolarda sistemik otoimmünitenin varlığı akciğer dolaşımının da immün süreçten etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir (9).

PAH'da immün sistemin rolü olabileceğinin bir dayanak noktası da viral enfeksiyonlar ve immün yetmezlik durumlarında da PAH gelişebilmesidir (10). Başta virüsler olmak üzere enfeksiyöz mikroorganizmaların, akciğer dolaşımını pulmoner damarları tıkayarak doğrudan veya inflamasyona yol açarak dolaylı olarak etkileyebileceği düşünülmektedir. Nitekim çeşitli viral enfeksiyonlarla PAH arasında ilişki saptanmıştır. Örneğin Epstein Barr virüs enfeksiyonu ile Hodgkin hastalığı arasında, parvovirüs ve sitomegalovirüs enfeksiyonları ile skleroderma arasında ilişki saptanmıştır ki, her 2 hastalıkta da pulmoner hipertansiyon gelişmektedir (10, 11).

Mikroorganizmaların doğrudan pulmoner arterleri etkilemesi tartışmalı olmakla birlikte hayvan modellerinde aspergillus antijeni ve pnömosistis ile pulmoner arterlerde kas tabakasında artış görülmüştür (12, 13). PAH'da viral etioloji hipotezini en iyi destekleyen bulgu ise HIV pozitif hastalarda PAH prevalansının genel popülasyona göre ciddi oranda artmış olmasıdır (%0.46'ya karşın %0.0002) (14). HIV pozitif hastalarda gelişen PAH'un klinik özellikleri diğer nedenlere bağlı PAH'a benzerdir. HIV ile ilişkili PAH'un antiviral tedavi ile ilişkisi yoktur ve de aktif antiretroviral tedavi ile PAH insidansı azalabilmekle birlikte, sadece az sayıda hasta grubunda bu tedavinin pulmoner hipertansiyonu kısmi olarak geri döndürebildiği gösterilmiştir (15). HIV-1 akciğerlerde esas olarak makrofajları infekte eder ve Nef, Tat and gp120 gibi viral proteinler için rezervuar oluşturur. Bu virüs partiküllerine kronik maruziyetin, düzenleyici (regülatuvar) T hücre yetersizliği ve artmış sitokin oluşumuyla pulmoner vasküler disfonksiyon gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir (10). Hayvan çalışmalarında HIV-1 Nef proteinin vasküler yeniden şekillenme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Nef, HIV enfeksiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkan bir protein olup, esas etkisi CD4'ü azaltması ve majör doku-uyumu antijeni-1'i engellemesidir (16). Ayrıca interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF) α salınımını da uyarır. İşte HIV enfeksiyonunda virüse bağlı olarak immün yapının düzensizleşmesi ile konağın genetik özelliklerinin

birlikte vasküler yeniden şekillenmeye yol açtığı ileri sürülmüştür (10). HIV'den başka, insan gamma herpes virüs 8 (HHV8) ve Hepatit C virüsü de PAH'la ilişkili bulunmuştur. HHV8'nin Castleman hastalığı ve Kaposi sarkomu gibi proliferatif bozukluklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir: geniş bir pulmoner hipertansiyon serisinde pleksiform lezyonlarda yüksek oranda saptanmıştır (17). HCV enfeksiyonunda da patogenezi bilinmemekle birlikte %1-5 prevalansla pulmoner hipertansiyon gelişmektedir (18).

Viral enfeksiyonlarda olduğu gibi PAH'la ilişkili pek çok durumda T hücrelerinin düzenleyici olarak varsayılan alt gruplarında CD4 T hücre defektleri (CD4 hücre yetersizliği, CD4/CD8 oranı azalması veya CD4⁺CD25⁺ yüzdesinin rölatif kaybolması) saptanabilmektedir (Tablo 1) (10). Splenektomi sonrasında PAH gelişebilmesi de, PAH'da immün sistemin rolü olduğu hipotezini desteklemektedir (19). Ayrıca, bazı otoimmün sendromlarla PAH birlikteliği görülebilmektedir. Örneğin, otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi (APECED) sendromunda fatal idiyopatik PAH olgusu bildirilmiştir (20). APECED sendromunda organizmanın timus bağımlı kendine yönelik toleransının gelişmesinde önemli olan bir düzenleyici gende fonksiyon bozukluğuna yol açan bir mutasyon söz konusudur (21). Ayrıca, timusu olmayan ratlarda da T hücre immün eksikliği ciddi PAH'a yol açmaktadır (10).

PAH etiyopatogenezinde immün sistemde kontrolün bozulmasının da rolü olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, bu immün hasarın T hücre mi yoksa B hücrelerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir (10). İmmünolojik hastalıklarda genellikle, B hücreler üzerinde düzenleyici etkisi olan T_{reg} hücrelerinde fonksiyonel bir bozukluk veya azalma sonucunda B hücrelerinin üzerindeki kontrol kalkmakta ve oluşan oto-antikorlar, otoimmün süreci tetiklemektedir (22). B hücreleri üzerinde düzenleyici veya kontrol edici olarak tanımlanan T_{reg} hücrelerin aktivitesinde azalma veya kaybolma olması, mast vb hücrelerinden kendiliğinden reaktif olan B hücrelerine uyarıların gitmesine yol açarak B hücrelerinin apoptozisden korunmasına ve patolojik antikor salgılamaları için uyarılmasına yol açar (23). İdiyopatik PAH hastalarında da %30-40 anti-nükleer antikor, %23 anti-Ku antikor ve %10-15

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon gösterilmiş otoimmünite ile ilişkili viral ve bağ dokusu hastalıkları ve T hücre bulguları*

Klinik patoloji	CD4 hücre anormalliği
HIV enfeksiyonu	CD4 sayısı ↓
HHV8 enfeksiyonu	CD4 sayısı ↓, CD4/CD8 oranı ↓
Hepatit C enfeksiyonu	CD4 sayısı ↓, CD4/CD8 oranı ↓ CD4 ⁺ CD25 ⁺ yüzdesi ↓
Skleroderma	CD4 sayısı normal ama CD4 ⁺ CD25 ⁺ yüzdesi ↓
Sistemik lupus eritematozis	CD4 ⁺ CD25 ⁺ yüzdesi ↓
Antifosfolipid antikor sendromu	CD4 ⁺ CD25 ⁺ yüzdesi ↓
Polimiyozit	CD4/CD8 oranı ↓
Hashimoto tiroiditi	CD4/CD8 oranı ↓
Sjögren sendromu	CD4 sayısı ↓
(10. kaynaktan uyarlanmıştır)	

antifosfolipid antikor (AFA) pozitifliği bildirilmiştir (24-26). Vasküler endotele karşı gelişen antikorlar, endotelde apoptozisi uyarabilir ve endotel hasarının gelişmesinde önemli rol oynayabilirler. Anti-endotel antikorlar, PAH'la ilişkili olan SLE, mikst bağ dokusu hastalığı, AFA sendromu ve sklerodermada saptanmıştır (27, 28). PAH'un eşlik ettiği SLE ve Sjögren olgularında pulmoner arter duvarlarında antikor ve kompleman birikimi gösterilmiştir (8, 9). Skleroderma ve AFA sendromunda endotele karşı gelişen oto-antikorların, endotelin apoptozisini uyararak sistemik hastalık gelişiminin esas tetikleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (29, 30). Hem skleroderma, hem de AFA sendromunda dolaşımda CD4CD25 T hücrelerinde belirgin azalma söz konusudur (31, 32). Her 2 patolojide de endotel hasarını tetikleyerek PAH'na yol açan oto-antikor gelişiminin genellikle viral enfeksiyon veya benzeri bir immünomodülatör etki sonucunda başladığı düşünülmektedir (33, 34). Sklerodermaya bağlı PAH'da pulmoner arter duvarındaki tipik pleksiform lezyonlarda makrofaj, T hücre ve mast hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltratlar (35) ve AFA sendromunda ise pulmoner kapillarit gösterilmiştir (36). Özetle skleroderma ve AFA sendromunda perivasküler infiltrasyon olasılıkla viral enfeksiyonla ilişkili, endotel hasarı, periferde CD4CD25 hücre azalması, B hücrelerinde düzen kaybı ile anti-endotel antikorlarla karakterizedir (10).

PAH hastalarında dolaşımda inflamatuvar mediatörlerin de arttığı saptanmıştır ve ufak pulmoner arterlerden salgılanan bu kemokinlerin inflamatuvar hücre toplanmasına ve pulmoner arterlerde düz kas hücre (DKH) proliferasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (10). Örneğin, POEM (plazma hücre diskrazisi, polinoropati, organomegali, M protein ve deri değişiklikleri) sendromunda PAH varlığında TNF- α , solübl TNF-reseptör tip-1, IL-2, solübl IL-2 reseptörü, IL-6 ve interferon A düzeylerinde artış gösterilmiştir (37). Benzer olarak idiyopatik PAH'da IL-1 ve IL-6 serum düzeylerinde belirgin artış bildirilmiştir (38). PAH'da bir kemokin olan Fraktalkin (FKN/CX3CL1) ve reseptörünün arttığı (CX3CR1) dolaşımda saptanmıştır. Fraktalkin, C-X3-C motif reseptör-1 aracılığı ile monosit ve T hücrelerinin damar duvarına toplanmasını artıran bir kemokindir (39). Ayrıca, PAH'da interlökin 8 ailesinin anahtar sitokini olan CCL5'in [Regulated upon Activation, Normal T cell expressed and secreted (RANTES)] de akciğer dokusunda arttığı gösterilmiştir (40). CCL5, hafıza T hücreleri ve monositler için selektif bir kemoatraktan (çekici) olup endotelin dönüştürücü enzim-1 ve endotelin-1'i stimüle ederek, PAH gelişiminde vasküler direnci arttıran vazokonstriksiyona katkıda bulunabilir (41). CCL5'in glomerülonefrit, Takayasu arteriti ve Kawasaki hastalığı gibi vasküler inflamatuvar hastalıklarda rolü olduğu gösterilmiştir. Yine önemli bir inflamatuvar sitokin olan CCL3 kemokini makrofaj inflamatuvar protein-1 alpha'nın da idiyopatik PAH hastalarının akciğer biyopsilerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (42). Tüm bu kemokinlerin, deneysel modellerde pulmoner arterlerde yeniden şekillenmede rol oynadığı öne sürülmüştür (10).

PAH gelişiminde inflamasyonun rolü fark edildikçe, anti-inflamatuvar ajanların tedavide yararlı olup olamayacağı tartışmaları artmıştır. Ancak, PAH'da şimdiye dek sadece bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH'da immünsüpresif tedavinin etkinliği tedavi kılavuzunda

yerini almıştır. Bugüne dek yapılmış plasebo kontrollü geniş bir çalışma olmaması da anti-inflamatuvar tedavinin PAH'da yeri olup olmadığı konusunun hala karanlık olmasına neden olmaktadır. Sadece hayvan modelinde, 2 immünsüpresif ajan (rapamisin ve triptolide) PAH'na karşı umut vermiştir. Rapamisin, kronik allograft reddinde kullanılan makrolid bir immünsüpresan, triptolid ise romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıkları tedavi etmek için Çin tıbbında kullanılan geleneksel bir bitkisel ajandır. Her 2 ajanla da kontrol hayvanlara göre ortalama pulmoner arter basıncında anlamlı azalma sağlanmış ve daha az sağ ventrikül hipertrofisi gözlenmiştir (43).

Sonuç

PAH etiopatogenezinde inflamasyonun önemli bir yeri olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Genel kanı, viral enfeksiyon veya benzeri immünomodülatör etkilerin endotel hasarını tetikleyerek oto-antikor gelişimi ve dolayısı ile de PAH'na yol açtığıdır. Ayrıca viral enfeksiyonlarda olduğu gibi T hücrelerinin düzenleyici olarak varsayılan alt gruplarında gelişen CD4 T hücre defektlerinin de yine PAH gelişiminde rolü söz konusudur. İnflamasyonun, PAH gelişimindeki rolünün ortaya konması ile anti-inflamatuvar veya anti-kanser ajanların PAH tedavisinde yeri olabileceği düşünülmektedir. Ancak henüz bu konuda yeterli çalışma olmamakla beraber, prognozu hala kötü olan bu hastalıkta anti-inflamatuvar tedavi yeni bir umut gibi gözükmemekte.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75 (Suppl): 51A-54A.
2. Kayıkçıoğlu M, Kültürsay H. Seven years of experience in patients with pulmonary arterial hypertension in Ege University Hospital: diagnostic approach of a single center. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 279-85.
3. Humbert M, Morrell N, Archer S, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13-S24.
4. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-Reactive Protein: A New Predictor of Adverse Outcome in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1211-8.
5. Kimura H, Okada O, Tanabe N, Tanaka Y, Terai M, Takiguchi Y, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 319-24.
6. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93: 512-6.
7. Nakagawa N, Osanai S, Ide H, Nishigaki Y, Takahashi S, Nakano H, et al. Severe pulmonary hypertension associated with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med* 2003; 42: 1248-52.
8. Quismorio FP Jr, Sharma O, Koss M, Boylen T, Edmiston AW, Thornton PJ, et al. Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13: 349-59.

9. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S10-9.
10. Nicolls MR, Tamosiuniene R, Voelkel NF. Inflammation in pulmonary hypertension: how immunobiology provides the missing link between these conditions. *Advances Pulmonary Hypertension* 2006; 5: 26-9.
11. Hamamdzic D, Kasman LM, LeRoy EC. The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 694-8.
12. Swain SD, Han S, Harmsen A, Shampeny K, Harmsen AG. Pulmonary hypertension can be a sequela of prior *Pneumocystis pneumonia*. *Am J Pathol* 2007; 171: 790-9.
13. Daley E, Emson C, Guignabert C, de Waal Malefyt R, Louten J, Kurup VP, et al. Pulmonary arterial remodeling induced by a Th2 immune response. *J Exp Med*. 2008; 205: 361-72.
14. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108-13.
15. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, Hasse B, Schiffer V, Wagels T, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1178-85.
16. Marecki J, Cool C, Voelkel N, Luciw P, Flores S. Evidence for vascular remodeling in the lungs of macaques infected with simian immunodeficiency virus/HIV NEF recombinant virus. *Chest* 2005; 128 Suppl: 621S-2S.
17. Cool CD, Rai PR, Yeager ME, Hernandez-Saavedra D, Serls AE, Bull TM, et al. Expression of human herpes virus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 349: 1113-22.
18. Moorman J, Saad M, Kosseifi S, Krishnaswamy G. Hepatitis C virus and the lung: implications for therapy. *Chest* 2005; 128: 2882-92.
19. Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med*. 1999; 130: 506-9.
20. Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius DK, Burns N, Cool CD, Nicolls MR, Voelkel NF. The protective role of T-lymphocytes in pulmonary vascular remodeling. *Chest* 2005; 128 (Suppl): 571S-572S.
21. Korniszewski L, Kurzyrna M, Stolarski B, Torbicki A, Smerdel A, Ploski R. Fatal primary pulmonary hypertension in a 30-yr-old female with APECED syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22: 709-11.
22. Khoruts A, Fraser JM. A causal link between lymphopenia and autoimmunity. *Immunol Lett* 2005; 98: 23-31.
23. Tsubata T, Wu J, Honjo T. B-cell apoptosis induced by antigen receptor crosslinking is blocked by a T-cell signal through CD40. *Nature* 1993; 364: 645-8.
24. Isern RA, Yaneva M, Weiner E, Parke A, Rothfield N, Dantzker D, et al. Autoantibodies in patients with primary pulmonary hypertension: association with anti-Ku. *Am J Med* 1992; 93: 307-12.
25. Yanai-Landau H, Amital H, Bar-Dayyan Y, Levy Y, Gur H, Lin HC, et al. Autoimmune aspects of primary pulmonary hypertension. *Pathobiology* 1995; 63: 71-5.
26. Karmochkine M, Cacoub P, Dorent R, Laroche P, Nataf P, Piette JC, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in precapillary pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 1996; 23: 286-90.
27. Renaudineau Y, Dugué C, Dueymes M, Youinou P. Antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 365-72.
28. Negi VS, Tripathy NK, Misra R, Nityanand S. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 1998; 25: 462-6.
29. Riboldi P, Gerosa M, Raschi E, Testoni C, Meroni PL. Endothelium as a target for antiphospholipid antibodies. *Immunobiology* 2003; 207: 29-36.
30. Worda M, Sgonc R, Dietrich H, Niederegger H, Sundick RS, Gershwin ME, et al. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2605-14.
31. Ingegnoli F, Trabattoni D, Saresella M, Fantini F, Clerici M. Distinct immune profiles characterize patients with diffuse or limited systemic sclerosis. *Clin Immunol* 2003; 108: 21-8.
32. Papo T, Piette JC, Legac E, Frances C, Grenot P, Debre P, et al. T lymphocyte subsets in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 2242-5.
33. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, Medina F, Garcia-Carrasco M, de la Red G, et al. Hispanoamerican Study Group of Autoimmune Manifestations of Chronic Viral Disease (HISPAMEC). Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection): description of 82 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1009-16.
34. Harel L, Straussberg R, Rudich H, Cohen AH, Amir J. Raynaud's phenomenon as a manifestation of parvovirus B19 infection: case reports and review of parvovirus B19 rheumatic and vasculitic syndromes. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 500-3.
35. Voelkel NF, Tudor RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995; 8: 2129-38.
36. Gertner E. Diffuse alveolar hemorrhage in the antiphospholipid syndrome: spectrum of disease and treatment. *J Rheumatol* 1999; 26: 805-7.
37. Feinberg L, Temple D, de Marchena E, Patarca R, Mitrani A. Soluble immune mediators in POEMS syndrome with pulmonary hypertension: case report and review of the literature. *Crit Rev Oncog* 1999; 10: 293-302.
38. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1628-31.
39. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, Durand-Gasselini I, Capel F, Bouchet-Delbos L, et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1419-25.
40. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselini I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 534-9.
41. Molet S, Furukawa K, Maghazechi A, Hamid Q, Giaid A. Chemokine- and cytokine-induced expression of endothelin 1 and endothelin-converting enzyme 1 in endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 333-8.
42. Fartoukh M, Emilie D, Le Gall C, Monti G, Simonneau G, Humbert M. Chemokine macrophage inflammatory protein-1_α mRNA expression in lung biopsy specimens of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 50S-1S.
43. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358-63.