

Monika Szturmowicz¹, Aneta Kacprzak¹, Małgorzata Szólkowska², Barbara Burakowska³,
Ewa Szczepulska², Jan Kuś¹

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

²Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

³Zakład Radiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Choroba zarostowa żył płucnych: patogeneza, czynniki ryzyka, cechy kliniczne i algorytm diagnostyczny — aktualny stan wiedzy

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Szturmowicz M, Kacprzak A, Szólkowska M, Burakowska B, Szczepulska E, Kuś J. Pulmonary veno-occlusive disease: pathogenesis, risk factors, clinical features and diagnostic algorithm — state of the art. *Adv Respir Med.* 2018; 86: 131–141. doi: 10.5603/ARM.2018.0021

Streszczenie

Choroba zarostowa żył płucnych (PVOD) i hemangiomatoza włośniczek płucnych (PCH) należą do rzadkich schorzeń — szacowana częstość występowania wynosi mniej niż jeden przypadek na milion mieszkańców. W PVOD/PCH patologia dotyczy małych żyłek — przedprzegrodowych i przegrodowych, włośniczek oraz tętniczek zaprzegrodowych i małych tętniczek płucnych. W klasyfikacji nadciśnienia płucnego (PH) według ERS/ESC z 2015 roku PVOD/PCH tworzy podgrupę 1'. Dane z niedawnych analiz wskazują jednak, że PVOD/PCH może być w rzeczywistości częstsze, z powodu błędnej kwalifikacji tych chorych do grupy 1. Problem ten może dotyczyć przypadków rozpoznanych jako tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) występujące w przebiegu twardziny, spowodowane lekami, związane z zakażeniem wirusem HIV oraz około 10% pacjentów z idiopatycznym PAH (IPAH). Ostatnio zidentyfikowano dwuallelowe mutacje genu *EIF2AK4* w dziedzicznej postaci PVOD/PCH i w 9% przypadków bez rodzinnego występowania choroby. Udowodniono ponadto zależność między zawodowym narażeniem na rozpuszczalniki organiczne a PVOD/PCH. Niniejszy przegląd jest próbą podsumowania aktualnych danych na temat patogenez, czynników ryzyka, cech klinicznych i algorytmu diagnostycznego PVOD/PCH.

Słowa kluczowe: choroba zarostowa żył płucnych, czynniki ryzyka, czynniki genetyczne

Wstęp

Według klinicznej klasyfikacji nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) (tab. 1), zarostowa choroba żył płucnych (PVOD, *pulmonary veno-occlusive disease*) i hemangiomatoza włośniczek płucnych (PCH, *pulmonary capillary haemangiomatosis*) stanowią podgrupę 1' nadciśnienia płucnego [1]. Początkowo PVOD i PCH były opisywane jako dwa różne schorzenia, ostatnio sugeruje się, że PCH może być wtórnym procesem w przebiegu PVOD [2]. Badanie

histologiczne wycinka płuc pozostaje „złotym standardem” w rozpoznaniu PVOD/PCH. Istotne PH stanowi jednak przeciwwskazanie do biopsji płuca z powodu wysokiego ryzyka krwawienia i w praktyce wycinki do badania histologicznego są dostępne tylko w przypadku transplantacji płuc w schyłkowym okresie choroby lub badania pośmiertnego. Wyniki badań histopatologicznych wskazują, że cechy PVOD/PCH mogą być obecne w przypadkach pacjentów, u których rozpoznano tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) związane z chorobą ukła-

Adres do korespondencji: Prof dr hab. med Monika Szturmowicz, I Klinika Chorób Płuc Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, ul. Płocka 26, Warszawa

Wpłynęło do Redakcji: 19.03.2018 r.

Copyright © 2018 PTChP

Tabela 1. Aktualna klasyfikacja nadciśnienia płucnego [1]

1. Płucne nadciśnienie tętnicze (PAH)
 - 1.1. Idiopatyczne PAH
 - 1.2. Dziedziczne PAH
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD 9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3. Nieznane
 - 1.3. Indukowane lekami i toksynami
 - 1.4. Związane z:
 - 1.4.1. Chorobami tkanki łącznej
 - 1.4.2. Zakażeniem HIV
 - 1.4.3. Nadciśnieniem wrotnym
 - 1.4.4. Wrodzoną wadą serca
 - 1.4.5. Schistosomiazą
- 1' Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóściczek płucnych
 - 1'.1. Idiopatyczna
 - 1'.2. Wrodzona
 - 1'.2.1. Mutacja EIF2AK4
 - 1'.2.2. Inne mutacje
 - 1'.3. Indukowana lekami, toksynami i promieniowaniem
 - 1'.4. Związana z:
 - 1'.4.1. chorobą tkanki łącznej
 - 1'.4.2. zakażeniem HIV
- 1'' Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków (PPHN)
2. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca
 - 2.1. Dysfunkcji skurczowej lewej komory
 - 2.2. Dysfunkcji rozkurczowej lewej komory
 - 2.3. Choroby zastawek
 - 2.4. Wrodzonego/nabytego zwężenia drogi napływu/odpływu lewej komory i wrodzonych kardiomiopatii
3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób układu oddechowego i/lub hipoksji
 - 3.1. POChP
 - 3.2. Chorób śródmiąższowych płuc
 - 3.3. Innych chorób układu oddechowego o mieszanym restrykcyjnym i obturacyjnym wzorcu
 - 3.4. Zaburzeń oddychania podczas snu
 - 3.5. Hipowentylacji pęcherzykowej
 - 3.6. Przewlekłe przebywanie na dużych wysokościach
 - 3.7. Rozwojowych chorób płuc
4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) i inne zwężenia tętnicy płucnej
5. Nadciśnienie płucne o niejasnym wieloczynnikowym mechanizmie
 - 5.1. Choroby hematologiczne: przewlekła niedokrwistość hemolityczna, choroby mieloproliferacyjne, splenektomia
 - 5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna, limfangioleiomiomatoza
 - 5.3. Choroby metaboliczne: choroba spichrzeniowa glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy
 - 5.4. Inne: obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek, segmentalne nadciśnienie płucne

BMPR2 — bone morphogenic protein receptor type II; CAV1 — caveolin-1; ENG — endoglin; EIF2AK4 — eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4; HIV (human immunodeficiency virus) — ludzki wirus upośledzenia odporności

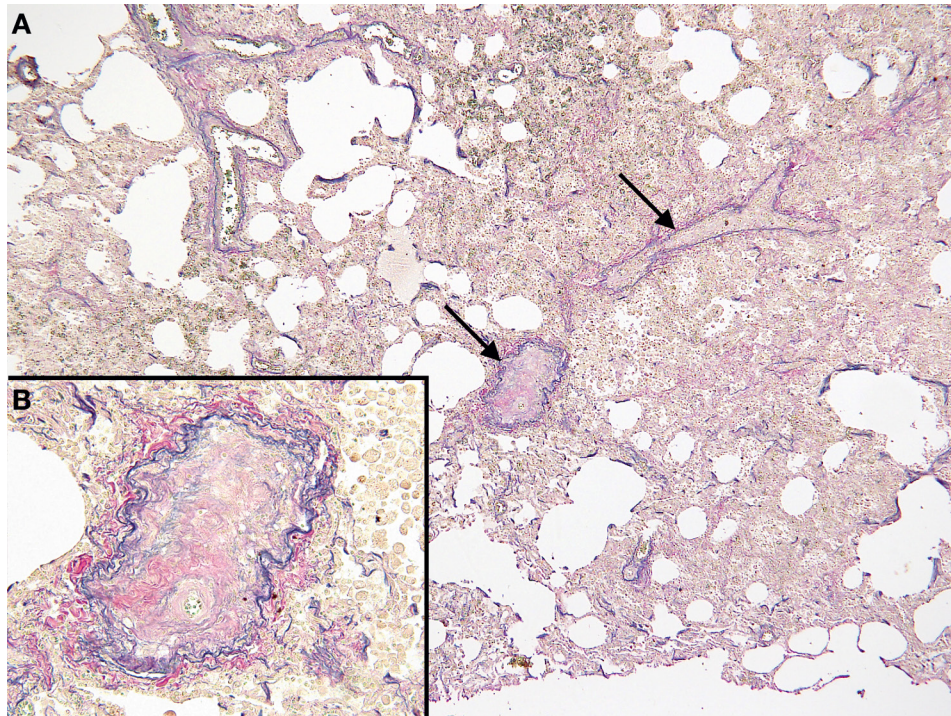
dową tkanki łącznej (CTD, *connective tissue disease*) — głównie twardziną, i PAH wyidukowane lekami. Ponadto, uważa się, że PVOD/PCH może być nierozpoznaną przyczyną nadciśnienia płucnego prawie u 10% pacjentów chorych na idiopatyczną postać PAH (IPAH) [1, 3]. Przebieg kliniczny choroby u tych osób może być inny niż u typowych chorych z grupy 1: odpowiedź na leki specyficzne dla PAH może być gorsza, możliwe jest także okazjonalne wystąpienie obrzęku płuc podczas takiego leczenia. Krótka oczekiwana średnia długości życia sprawia, że pacjenci ci powinni być niezwłocznie kwalifikowani do przeszczepienia płuc.

Sprawą ważną i pilną jest opracowanie standardów nieinwazyjnej diagnostyki PVOD/PCH.

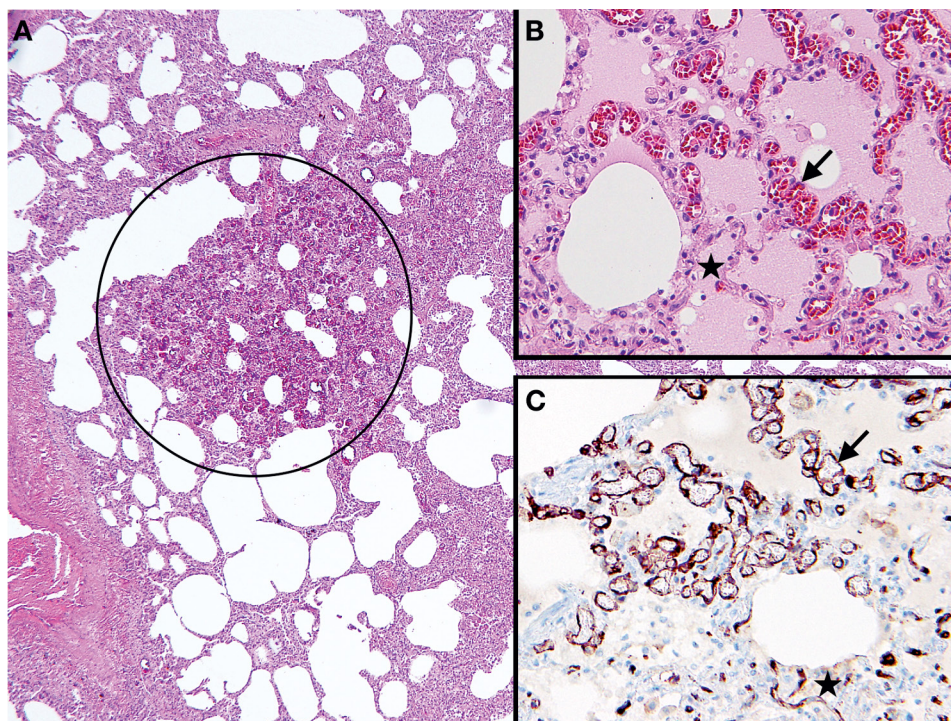
Takie podejście, oparte na badaniach genetycznych, obrazie klinicznym, wynikach badań patofizjologicznych i radiologicznych, a także analizie płynu z płukania oskrzelowo-płucnego zostało niedawno zaproponowane [4, 5]. Niniejszy przegląd jest próbą podsumowania danych na temat patogenez, czynników ryzyka, cech klinicznych oraz algorytmu diagnostycznego PVOD/PCH.

Patologia PVOD/PCH

Zmiany naczyniowe w PVOD/PCH zachodzą w małych żyłach (przedprzegrodowych i przegrodowych), naczyniach włóściczkowych oraz małych tętniczkach płucnych (ryc. 1, 2). Światło



Rycina 1 A, B. Choroba zarostowa żył płucnych. **A** — prawie całkowicie zamknięte żyły w obrębie przegrody międzyzrakowej (strzałki) widoczne pod małym powiększeniem. Wylewy w otaczających przestrzeniach powietrznych; **B** — jedna z żył w średnim powiększeniu: światło naczynia (przestrzeń poniżej warstwy włókien elastycznych zabarwionych na czarno) jest zwężone i wypełnione tkanką włóknistą (barwienie Elastic van Gieson, $\times 40$ (**A**) i 200 (**B**))



Rycina 2 A-C. Hemangiomatoza włóścinek płucnych. **A** — w małym powiększeniu, widoczne jedno z wielu ognisk "obszarów pozornego przekrwienia" (okrąg); **B** — w dużym powiększeniu, zmiana zbudowana z poszerzonych struktur włóścinkowych o nieregularnym kształcie (strzałka), wypełnionych krwią, które wyraźnie różnią się od prawidłowej przegrody międzypęcherzykowej (gwiazdka); **C** — ten sam obszar jak **B** — reakcja immunohistochemiczna na CD34 uwidacznia komórki śródbłonna; dla porównania włóścinki patologiczne (strzałka) i prawidłowe (gwiazdka) (**A**: barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie $\times 40$; **B**: barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie $\times 200$; **C**: reakcja immunohistochemiczna anty-CD34, powiększenie $\times 200$)

tych drobnych naczyń zwęża się lub zarasta wskutek wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, miejsca te ulegają organizacji i są widoczne jako zwłóknienia błony wewnętrznej naczynia. Żyły ulegają arterializacji, tzn. prawidłowa pojedyncza warstwa włókien elastycznych w ścianie żyły podwaja się lub nawet potraja, imitując tętnice płucne. Czasami włókna elastyczne mogą być inkrustowane złogami żelaza lub wapnia. Reaktywne ziarniniaki tworzone przez wielojądrowe komórki olbrzymie często formują się wokół złogów [3]. Zaburzenia przepływu w małych żyłach płucnych powodują zmiany w kapilarach pęcherzykowych, które ulegają poszerzeniu i proliferacji. Ten zachodzący w naczyniach proces proliferacyjny określa się jako PCH [2]. Krwawienia wywołane upośledzeniem przepływu krwi w żyłach płucnych powodują gromadzenie się makrofagów obciążonych hemosyderyną. Widoczny jest także obrzęk śródmiąższowy lub łagodne włóknienie przegrod międzyzrakowych [2].

Zmiany w tętniczkach płucnych występujące w PVOD/PCH są podobne do tych spotykanych w PAH i obejmują włóknienie błony wewnętrznej, przerost warstwy środkowej oraz zakrzepicę w świetle naczyń; nie spotyka się natomiast typowych dla PAH zmian splotowatych [2, 3].

Opisane powyżej zmiany histopatologiczne o charakterze PVOD/PCH były stwierdzane zarówno u pacjentów z izolowaną chorobą naczyń płucnych, jak i w przebiegu innych chorób, takich jak twardzina [6], histiocytoza z komórek Langerhansa (PLCH, *Langerhans cell histiocytosis*) [7] lub rzadziej — sarkoidoza [8, 9]. Opisano również przypadek PVOD/PCH u chorego z rozedmą płucną i ciężkim nadciśnieniem płucnym [10].

Zaburzenia genetyczne w PVOD/PCH

W 2014 roku Eyries i wsp. [12] zidentyfikowali dwuallelowe autosomalne recesywne mutacje genu kinazy 4 podjednostki alfa eukariotycznego czynnika inicjującego 2 (*EIF2AK4*, *eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4*) w rodzinie, w której występowała dziedziczna PVOD [11]. Mutacja genu *EIF2AK4* została potwierdzona u wszystkich pacjentów chorujących na dziedziczną PVOD i u około 9% przypadków sporadycznych [12]. Ponadto, ten rodzaj zmiany genetycznej nie występował w grupie kontrolnej chorych na PAH. Best i wsp. zaobserwowali mutację genu *EIF2AK4* także u pacjentów z rodzinną PCH [13]. Ta sama mutacja została zidentyfikowana przez Tenorio i wsp. w 5 iberyjskich rodzinach cygańskich, których młodzi członkowie cierpieli na agresywnie przebiegającą

postać PAH [14]. Cygańsko-romańskie rodziny opisane w tej pracy charakteryzował dodatkowo wysoki wskaźnik pokrewieństwa z powodu endogamii. Autorzy nie stwierdzili w tej grupie etnicznej zaburzeń genetycznych w rodzinie białek TGF- β (*transforming growth factor beta*) [14].

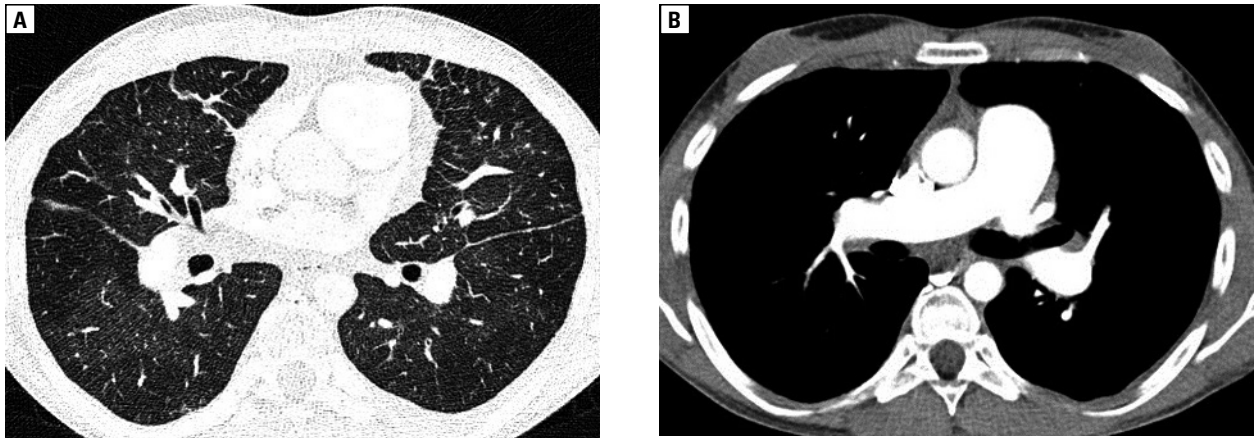
Best i wsp. [15] zarejestrowali dwuallelowe mutacje genu *EIF2AK4* w 1 na 9 przypadków rodzinnego PAH (hPAH, *hereditary PAH*), natomiast u nikogo spośród 72 chorych na IPAH.

Hadinnapola i wsp. [16] przeprowadzili niedawno sekwencjonowanie całego genomu u 808 osób chorych na IPAH, 56 pacjentów chorych na hPAH i 16 z PVOD/PCH. Mutacje dwuallelowe genu *EIF2AK4* znaleziono u 5 chorych na PVOD/PCH i u 9 chorych na IPAH (1%) [16]. Co ciekawe, chorzy na IPAH z potwierdzoną mutacją genu *EIF2AK4*, zarówno w badaniu Best i wsp. [15], jak i Hadinnapoli i wsp. [16] mieli objawy kliniczne sugerujące PVOD/PCH.

Woerner i wsp. [17] donieśli o 9 przypadkach zachorowania dzieci (średni wiek 13,5 roku, zakres 8–16 lat) na histologicznie potwierdzoną PVOD. Niestety, badania genetyczne nie były u nich wykonane [17]. Levy i wsp. odkryli niedawno mutację genu *EIF2AK4* u 2 spośród 3 dzieci chorych na PVOD z objawami opornego na leczenie przedkapilarnego nadciśnienia płucnego [18].

PVOD/PCH a narażenie na czynniki szkodliwe w pracy

W 2015 roku Montani i wsp. [5] donieśli o zależności między narażeniem na rozpuszczalniki organiczne w pracy a PVOD. Wynik badania przeprowadzonego w grupie 33 chorych na PVOD i 65 chorych na PAH ujawnił, że narażenie na rozpuszczalniki organiczne w pracy było istotnie częstsze w przypadku chorych na PVOD w porównaniu z chorymi na PAH (odpowiednio 72,7% v. 27,7%). Narażenie na trójchloroetylen było znacznie częstsze w przypadku PVOD niż PAH (odpowiednio 42% v. 3%) [5]. Kontakt z trójchloroetylenem zgłaszali głównie pracownicy branży metalowej, mechanicy, malarze i osoby sprzątające. Pozostałe przypadki narażenia dotyczyły środków odtłuszczających, farb i lakieru/kleju. Zawodowe narażenie na rozpuszczalniki organiczne występowało częściej u mężczyzn i w starszej grupie wiekowej. Kwestionariusz ujawnił także znacznie większe narażenie na dym tytoniowy u chorych na PVOD w porównaniu z pacjentami chorującymi na PAH (całkowite liczby paczkolet wynosiły odpowiednio $33 \pm 24,7$ v. $8,0 \pm 14,3$) [5].



Rycina 3 A, B. Choroba zarostowa żył płucnych u 35-letniego mężczyzny, tomografia komputerowa klatki piersiowej; **A** — badanie wysokiej rozdzielczości (okno płucne) uwidacznia pogrubienie przegród międzyzrakowych i roziane obustronne nieregularne obszary mlecznej szyby. Nie stwierdzono płynu w jamach opłucnowych; **B** — tomograficzne badanie naczyniowe (angio-TK, okno śródpiersiowe) wykazało poszerzony pień płucny i proksymalne odcinki tętnic płucnych — cechy nadciśnienia płucnego

PVOD/PCH w przebiegu innych chorób

Choroba zarostowa żył płucnych i hemangiomatoza włóścińcek płucnych mogą być również powikłaniem leczenia cytostatycznego i/lub radioterapii. Ranchoux i wsp. [19] opublikowali dane kliniczne chorych na histologicznie potwierdzoną PVOD wyindukowaną chemioterapią. Przeprowadzona analiza obejmowała 10 przypadków zaczerpniętych z francuskiej bazy PH oraz 27 przypadków opublikowanych w literaturze. Choroba zarostowa żył płucnych wystąpiła w przebiegu chemioterapii zarówno guzów litych (piersi, płuc, mózgu), jak i nowotworów układu krwiotwórczego (choroba Hodgkina i chłoniak nieziarniczy, ostra białaczka limfatyczna oraz szpikowa). Większość chorych została poddana terapii złożonej z kilku leków: 83,8% badanych otrzymało środki alkilujące, 40,5% — antymetabolity, 45,9% — alkaloidy roślinne i inne naturalnie występujące cząsteczki, zaś 43,2% — antybiotyki cytotoksyczne [19]. Leki alkilujące, które najczęściej miały związek z rozwojem PVOD to: cyklofosfamid, mitomycyna C (MMC, *mitomycin C*) i cysplatyna — w szczególności, gdy były łączone z radioterapią lub allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych [19]. Zdolność cyklofosfamidu do wywoływania PH została potwierdzona w badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych [19]. Ta sama grupa autorów doniosła o PVOD wywołanej chemioterapią u 7 chorych na raka płaskonabłonkowego odbytu, którzy otrzymywali MMC, samą lub z 5-fluorouracylem [20].

Kolejnymi przyczynami PVOD/PCH są: zakażenie wirusem HIV oraz choroby tkanki łącznej [1].

Dorfmueller i wsp. analizowali wyniki badań histopatologicznych płuc, wykonane z materiału autopsyjnego lub z płuc usuniętych podczas przeszczepienia, w grupie 8 chorych na PAH w przebiegu CTD oraz 29 chorych na IPAH [6]. Włóknistą przebudowę żyłek płucnych stwierdzono u 75% osób chorych na PAH w przebiegu CTD i u 17% chorych na IPAH. Wśród chorób tkanki łącznej, PAH najczęściej przebiegało z twardziną.

Do schorzeń, które mogą być związane z PVOD/PCH, należą także śródmiąższowe choroby płuc: PLCH [7], sarkoidoza [8, 9]; choroby autoimmunologiczne, takie jak choroba Hashimoto [21], przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych [4] oraz inne nowotwory układu krwiotwórczego (czerwieńca prawdziwa) [22].

Epidemiologia

Choroba zarostowa żył płucnych i hemangiomatoza włóścińcek płucnych są rzadkimi chorobami — szacunkowy wskaźnik zachorowalności wynosi 0,2–0,5 przypadków na milion mieszkańców rocznie [1]. Rzeczywista zachorowalność jest jednak prawdopodobnie wyższa, ponieważ 3–12% przypadków zaklasyfikowanych jako idiopatyczne PAH wykazuje cechy sugerujące PVOD/PCH [1, 3]. Ponadto, statystyki nie obejmują przypadków związanych z innymi chorobami lub wywołanych lekami/toksynami.

Rozpoznanie PVOD/PCH

Wiek i płeć

W rozkładzie wieku chorych w momencie rozpoznania PVOD/PCH obserwuje się dwa szczy-

ty. Pierwszy z nich przypada na przedział 20–30 lat i ta grupa odzwierciedla prawdopodobnie uwarunkowania genetyczne choroby. Montani i wsp. [23] porównali fenotypy PVOD w grupie chorych z mutacją genu *EIF2AK4* oraz bez mutacji. Osoby ze stwierdzoną mutacją były znacznie młodsze w porównaniu z chorymi na PVOD bez mutacji (mediana wieku wynosiła odpowiednio 26 v. 60 lat) [23]. Natomiast drugi szczyt zachorowania na PVOD przypada w przedziale wiekowym 70–80 lat, co jest bardziej typowe dla PVOD/PCH występującego w przebiegu innych chorób. Przypadki choroby dziedzicznej są rozpoznawane z tą samą częstotliwością u mężczyzn i kobiet, zaś związek choroby z narażeniem na czynniki szkodliwe w pracy częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet [23].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny PVOD/PCH pod wieloma względami jest podobny do PAH. Duszność wysiłkowa, omdlenia oraz kołatania serca należą do objawów powszechnych. Palce pałeczkowate występują częściej w PVOD/PCH niż w PAH [1]. W badaniu osłuchowym płuc u chorych na PVOD można stwierdzić obustronne przypadkowe trzeszczenia wynikające z zastojów w płucach; nie są one natomiast typowe w PAH [1, 24].

Badania czynnościowe płuc, wymiana gazowa i testy wysiłkowe

Obecność zastojów płucnego w PVOD/PCH wpływa dodatkowo na pogorszenie wymiany gazowej w płucach. Dlatego, w porównaniu z chorymi na PAH, chorzy na PVOD/PCH wykazują cięższą hipoksemię w spoczynku, głębszą desaturację wysiłkową i niższą zdolność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla [1, 24].

Obraz radiologiczny PVOD/PCH

Wartość badania RTG klatki piersiowej w algorytmie diagnostycznym PVOD/PCH jest niewielka. Badaniem z wyboru jest tomografia komputerowa płuc o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high-resolution computed tomography*). Umożliwia ona ujawnienie trzech typowych dla PVOD/PCH cech: pogrubienie przegród międzyzrazikowych, śródzrazikowe zacienienia typu matowej szyby o niewyraźnych granicach i powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia [1] (ryc. 3 A, B).

Resten i wsp. [25] porównali HRCT 15 chorych z potwierdzoną PVOD oraz 15 pacjentów z IPAH [25]. Zacienienia typu matowej szyby znaleziono w 87% przypadków PVOD v. 33% chorych na IPAH, pogrubiałe przegrody w 93% v.

13%, a powiększone węzły chłonne śródpiersia u 80% v. 0% chorych [25]. Wszystkie różnice były istotne statystycznie.

Gunther i wsp. [26] przeprowadzili analizę retrospektywną wyników HRCT 26 chorych na twardzinę układową (SSc, *systemic sclerosis*) z tętnicznym PH i porównali je z wynikami 28 chorych na SSc bez PH i śródmiąższowej choroby płuc. Stwierdzili występowanie limfadenopatii śródpiersiowej odpowiednio u 57,7% v. 3,6% chorych, wewnątrzszazikowych guzków typu matowej szyby u 46,6% v. 10,7% badanych oraz pogrubiałe przegrody międzyzrazikowe u 88,5% v. 7,1% badanych [26]. Wszystkie różnice były istotne statystycznie. Ponadto, u 61,5% chorych na SSc z PAH stwierdzono współistnienie co najmniej dwóch z trzech wymienionych cech radiologicznych [26]. Pogrubienie międzyzrazikowych przegród widoczne w HRCT jest obecnie uważane za najbardziej specyficzny objaw radiologiczny PVOD/PCH.

Wewnątrzszazikowe guzki o typie matowej szyby występują prawdopodobnie najczęściej, są jednak mniej specyficzne, ponieważ obserwuje się je sporadycznie także w IPAH. Autorzy niniejszej pracy we własnym materiale stwierdzili guzki wewnątrzszazikowe jako jedyną nieprawidłowość miąższu płucnego w HRCT u 19% chorych na IPAH [27]. Ich obecność była związana z niższą średnią wieku, nieobecnością przetrwałego otworu owalnego oraz wyższym średnim ciśnieniem w prawym przedsionku, w porównaniu z chorymi na IPAH bez śródzrazikowych guzków [27]. Nie ma zgodnej opinii co do patogenetyki guzków wewnątrzszazikowych. Niektórzy autorzy twierdzą, że mogą być one spowodowane obecnością ziarniaków cholesterolowych powstających na skutek utajonych epizodów krwawienia [28]. U chorych na PCH guzki wewnątrzszazikowe mogą przeważać wśród innych objawów radiologicznych [29]. Miura i wsp. wykazali także, że w PCH są one znacznie większe niż w PVOD [30].

Do powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia dochodzi w wyniku zastojów w krążeniu płucnym, przecieków żyłno-limfatycznych i działania czynników angiogennych [31]. Najczęściej występują wraz z pozostałymi cechami radiologicznymi PVOD/PCH [26]. De Montpreville i wsp. [31] zbadali węzły chłonne śródpiersia i płuc resewowane podczas przeszczepienia płuc u 19 pacjentów z PVOD/PCH. Stwierdzili zastój chłonki, naczyńnową transformację zatok, krwawienia do zatok oraz przerost grudek chłonnych.

Obecność co najmniej dwóch z wyżej wymienionych cech widocznych w badaniu HRCT

płuc budzi podejrzenie PVOD/PCH, zaś istnienie trzech cech ma 100% swoistości i 66% czułości dla rozpoznania PVOD/PCH u chorych na PAH [1].

Scyntygrafia płuc jako narzędzie diagnostyczne w PVOD/PCH

Aby odróżnić PAH od przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*), wytyczne zalecają stosowanie wentylacyjno-perfuzyjnej scyntyigrafii płuc [1]. Obecność segmentalnych ubytków perfuzji jest typowa dla CTEPH, ale nie dla PAH. Zdaniem niektórych autorów, liczne segmentalne ubytki perfuzji zdarzają się także u chorych na PVOD [32]. Wynik przeprowadzonego ostatnio metodą podwójnie ślepej próby, retrospektywnego badania obejmującego 70 chorych na IPAHA/hPAH i 56 pacjentów na PVOD wykazał ubytki perfuzji u 10% chorych na IPAHA i u 7% chorych na PVOD [33]. Dlatego, biorąc pod uwagę aktualny stan wiedzy, scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna nie jest natomiast pomocna przy odróżnianiu PAH od PVOD/PCH, jest natomiast bardzo przydatna w różnicowaniu CTEPH od PAH [1].

Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe

Z powodu patologii kapilarów i zastoju w krążeniu płucnym, w przebiegu PVOD/PCH może wystąpić utajone krwawienie pęcherzykowe. O tym zjawisku donieśli Rabiller i wsp. [34], którzy zaobserwowali wyższy odsetek makrofagów obladowanych hemosyderyną w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF, *bronchoalveolar lavage fluid*) u chorych na PVOD w porównaniu z chorymi na PAH ($40 \pm 37\%$ v. $3 \pm 6\%$) [34]. Odsetek makrofagów zawierających hemosyderynę (skala Golde) wynosił $81 \pm 88\%$ u chorych na PVOD i $4 \pm 10\%$ u pacjentów z PAH [34].

Przydatność skali Golde w ocenie indukowanej płwociny okazała się również przydatnym narzędziem diagnostycznym przy podejrzeniu PVOD w opracowaniu Lederera i wsp. [35]. Autorzy zaproponowali punkt odcięcia w skali Golde na poziomie 200, jako wartość wskazującą na możliwość utajonego krwawienia pęcherzykowego [35]. Metoda ta nie jest jeszcze potwierdzona jako narzędzie w diagnostyce PVOD, ale obiecująca w przypadku pacjentów z ciężką hipoksemią, u których występuje wysokie ryzyko powikłań po bronchoskopii.

Ocena hemodynamiczna

Do rozpoznania PAH konieczne jest cewnikowanie prawego serca (RHC, *right heart catheterisation*).

Ponieważ PVOD/PCH dotyczy małych żył płucnych, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej utrzymuje się zazwyczaj poniżej 15 mm Hg. Tak więc chorzy na PVOD/PCH spełniają kryteria przedkapilarnego PH [3]. Jednak z powodu podwyższonego ciśnienia w małych żyłach płucnych i kapilarach może dojść do obrzęku płuc podczas ostrego testu wazoreaktywności lub po zastosowaniu terapii specyficznej dla PAH [1, 3]. W serii przypadków opublikowanych przez Montaniego i wsp. [23] obrzęk płuc w przebiegu terapii specyficznej dla PAH został odnotowany u 21–23% chorych na PVOD/PCH [23].

Zalecane kryteria diagnostyczne w PVOD

Montani i wsp. [5] zaproponowali niedawno nowy algorytm diagnostyczny. Autorzy wprowadzili następujące definicje:

Potwierdzona PVOD

1. Obecność typowych cech histopatologicznych w tkance płucnej uzyskanej z płuc eksplantowanych lub w badaniu pośmiertnym.
2. Obecność dwuallelowej mutacji genu *EIF2AK4* u chorych na tętnicze nadciśnienie płucne.
3. Obrzęk płuc po rozpoczęciu terapii specyficznej dla PAH u pacjenta z klinicznymi cechami dużego prawdopodobieństwa PVOD.

Wysoce prawdopodobne PVOD

Pacjenci spełniający co najmniej dwa z następujących kryteriów:

1. Co najmniej 2 objawy radiologiczne charakterystyczne dla PVOD w HRCT (pogrubienie przegród, wewnątrzrazikowe guzki typu typu matowej szyby, powiększone węzły chłonne śródpiersia).
2. Stosunek zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla do objętości pęcherzykowej (VA, *alveolar volume*) $DLCO/VA < 55\%$ lub spoczynkowe ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO_2 , *arterial oxygen tension*) < 65 mm Hg.
3. Cechy krwawienia pęcherzykowego w płynie z BAL z punktacją Golde $> 80\%$ lub makrofagami obladowanymi hemosyderyną $> 30\%$.

Diagnostyka różnicowa

Biorąc pod uwagę opisane wcześniej trudności związane z różnicowaniem pomiędzy PAH i PVOD, a także możliwość nakładania się obu chorób, uzasadnione jest, aby wszyscy chorzy ze zdiagnozowanym PAH przeszli badania przesiewowe w kierunku PVOD.

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa pomiędzy chorobą zarostową żył płucnych (PVOD) a tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH), na podstawie Montani i wsp. [3]

Czynnik	PVOD	PAH
Genetyczne	EIF 2AK4 autosomalnie recesywna	BMPR2, ACVRL1, ENG, KCNK3, CAV-1, SMAD 9 autosomalnie dominujące
Płeć	bez dominacji płci w rodzinnej postaci PVOD, przewaga mężczyzn w PVOD o etiologii zawodowej	przewaga płci żeńskiej
Palenie	Częste	Nieczęste
Ekspozycje zawodowe	Rozpuszczalniki organiczne	Nie
Inne czynniki ryzyka	Substancje alkilujące, radioterapia	Leki anorektyczne, toksyczny olej rzepakowy, dasatinib, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
Inne czynniki towarzyszące	Choroby tkanki łącznej, wole Hashimoto	CTD, HIV, CHD, wrotne PAH
Trzeszczenia w badaniu fizykalnym	Obecne	Nieobecne (w IPAH)
Dlco	Często znacznie obniżone	Łagodnie obniżone
Pao2 w spoczynku	Często znacznie obniżone	Łagodnie obniżone
Desaturacja w teście 6-cio minutowego chodu	Często znacznego stopnia	Zazwyczaj łagodna
Tk klatki piersiowej	Środkowozrazikowe zaciemnienia o typie mlecznej szyby, linie przegrodowe, powiększenie śródpiersiowych węzłów chłonnych	Zwykle bez zmian śródmiąższowych (IPAH)
Plukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL)	Możliwa obecność makrofagów obciążonych hemosyderyną	Prawidłowy
Leczenie ukierunkowane na PAH	Ryzyko obrzęku płuc	Poprawa FC i parametrów hemodynamicznych
Rokowanie	Złe	Zależne od FC i parametrów hemodynamicznych

EIF2AK4 — eukaryotic translation initiation factor 2alpha kinase 4; BMPR2 — bone morphogenetic protein receptor type II; ACVRL1 — activin receptor-like kinase 1; ENG — endoglin; KCNK3 — potassium channel subfamily K member 3; CAV-1 — caveolin 1; SMAD 9 — mothers against decapentaplegic homolog 9; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus upośledzenia odporności; CHD (*congenital heart disease*) — wrodzona wada serca; DLCO (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) — dyfuzja dla tlenku węgla; PaO2 (*arterial oxygen partial pressure*) — ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętnicznej; 6MWT (6-minute walk test) — test 6-minutowego chodu; TK — tomografia komputerowa; IPAH (*idiopathic pulmonary arterial hypertension*) — idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; BALF (*bronchoalveolar arterial oxygen partial pressure lavage fluid*) — plukanie oskrzelowo-pęcherzykowe; FC (*functional class*) — klasa czynnościowa

Różnice pomiędzy PAH i PVOD zostały zebrane w tabeli 2.

Zmiany obserwowane w badaniu HRCT płuc występujące w PVOD/PCH muszą być różnicowane ze śródmiąższową chorobą płuc. Guzki wewnątrzrazikowe występują również w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych (HP, *hypersensitivity pneumonitis*) [29, 36]. Charakteryzują je jednak inne cechy radiologiczne, nie spotykane w PVOD/PCH, takie jak niejednorodny współczynnik pochłaniania promieniowania (*mosaic lung attenuation*), pułapka powietrzna (*air trapping*) lub włóknienie płuc [37, 38]. Ponadto, w większości przypadków, HP można wykluczyć z powodu nieobecności typowych dla tej choroby elementów: wywiadu narażenia na pyły organiczne, zaburzeń o typie restrykcji w pletyzmografii, limfocytozy w płynie z BAL [37, 38]. Szczegóły diagnostyki różnicowej pomiędzy HP i PVOD/PCH zostały wymienione w tabeli 3. Śródmiąższowa choroba płuc związana z zapaleniem oskrzeli-

ków (RB-ILD, *respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*) i PLCH powinny być również brane pod uwagę w przypadku chorych, u których występują wewnątrzrazikowe guzki typu matowej szyby [39].

Zmiany, takie jak pogrubienie przegród międzyrazikowych i powiększenie węzłów chłonnych, widoczne w PVOD/PCH mogą wymagać różnicowania z sarkoidozą; chociaż w PVOD/PCH pogrubiałe przegrody są gładkie i zlokalizowane w okolicach podopłucnowych, zaś w sarkoidozie pogrubienie ma charakter guzkowaty z powodu gromadzenia się guzków wzdłuż pęczków naczyniowo-oskrzelowych [40]. Szczegóły dotyczące diagnostyki różnicowej zawiera tabela 3.

Terapia i rokowanie

Rozpoczęcie terapii specyficznej dla PAH u chorego na PVOD/PCH może doprowadzić do ostrego pogorszenia się jego stanu z powodu

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa pomiędzy zarostową chorobą żył płucnych (PVOD), zapaleniem płuc z nadwrażliwości (HP) i sarkoidozą (BBS)

Czynniki	PVOD	HP	BBS
Czynniki związane z patogenezą	Ekspozycja na rozpuszczalniki organiczne, substancje alkilujące, radioterapia	Nawracająca ekspozycja na znane lub utajone antygeny środowiskowe	Nieznane (antygeny mykobakterii, innych bakterii?)
Obraz kliniczny	Choroba płuc	Choroba płuc	Możliwa choroba wielonarządowa
Osluchiwanie obustronne przypodstawne trzęszczenia Świsty	Obecne Nieobecne	Obecne Czasami obecne	Czasem obecne Możliwe
Pletyzmografia	Prawidłowa	Wzorzec restrykcyjny, czasami hiperinflacja i/lub obturacja	Wzorzec restrykcyjny, czasami obturacja
DLCO	Znaczne obniżenie	Obniżona	Obniżona
TK klatki piersiowej	Śródprazikowe zaciemnienia typu mlecznej szyby, linie przegrodowe, powiększone węzły chłonne śródpiersia	Rozsiane mikroguzki centrum zrazika, zagęszczenia typu mlecznej szyby, pułapka powietrzna, włóknienie, czasami limfadenopatia śródpiersia	Mikroguzki, zlokalizowane wzdłuż przebiegu pęczków naczyniowo-oskrzelowych, powiększenia węzłowych i śródpiersiowych węzłów chłonnych
BAL	Możliwa obecność makrofagów obladowanych hemosyderyną	Limfocytoza >25% (zazwyczaj wyższa)	Limfocytoza >25%
Markery w surowicy	Brak	Specyficzne przeciwciała IgG (precypityny) przeciwko antygenom środowiskowym	ACE
Nadciśnienie płucne w cewnikowaniu prawego serca	Ciężkie przedwłośniczkowe	Łagodne przedwłośniczkowe — w zaawansowanych postaciach	Łagodne przedwłośniczkowe — najczęściej w stopniu IV Możliwe zawłośniczkowe zależne od zajęcia serca lub włóknienia śródpiersia
Rokowanie	Złe	Zależne od możliwości eliminacji antygeny ze środowiska	Zależne od stopnia choroby, obecności nadciśnienia płucnego i zajętych narządów

DLCO (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) — dyfuzja dla tlenu węgla; TK — tomografia komputerowa; BALF (*bronchoalveolar lavage fluid*) — płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe; IgG (*immunoglobulin G*) — immunoglobulina G; ACE: (*angiotensin converting enzyme*) — enzym konwertujący

obrzęku płuc. Powikłania takie zarejestrowano u 20–50% chorych na PVOD/PCH, którzy przeszli terapię specyficzną dla PAH [3, 23, 41], i nawet u 75% chorych na PVOD/PCH, którzy otrzymywali blokery kanału wapniowego [3]. Obrzęk płuc jest spowodowany rozszerzeniem tętniczek płucnych i podwyższonym przezwłośniczkowym ciśnieniem hydrostatycznym w wyniku zwiększenia przepływu krwi przez zwłókniałe żyłki pozawłośniczkowe.

Resten i wsp. [42] ocenili wyniki leczenia epoprostenolem u 73 chorych na ciężkie PAH. U 12 pacjentów, u których zmiany radiologiczne sugerowały obecność PVOD/PCH, zaobserwowano niekorzystną odpowiedź na epoprostenol. Wynik badania histopatologicznego potwierdził PVOD u 6 badanych.

Zastosowanie epoprostenolu w niewielkiej dawce, z jej powolnym zwiększaniem i jednoczesnym stosowaniem dużych dawek diuretyków pęłowych, aby nie dopuścić do obrzęku płuc,

przyniosło jednak niewielką poprawę kliniczną lub stabilizację choroby u 12 chorych na ciężką postać PVOD, zakwalifikowanych do przeszczepienia płuc [43]. Podobne wyniki opublikowali Ogawa i wsp. [44], którzy leczyli epoprostenolem 8 chorych na PVOD/PCH (dawka maksymalna $55,3 \pm 10,7$ ng/kg/min). Terapia przyczyniła się do znacznego obniżenia stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) w surowicy, poprawy dystansu 6-minutowego testu chodu oraz wskaźnika sercowego, jednak ciśnienie w tętnicy płucnej i naczyniowy opór płucny nie uległy istotnej zmianie [44].

Interesujący opis przypadku, przedstawiający różną skuteczność kilku specyficznych dla PAH leków u chorego na PVOD/PCH spowodowane MMC (stosowaną w leczeniu nowotworowego wysięku otrzewnowego), został zaprezentowany przez Koyamę i wsp. [45]. Zastosowanie sildenafilu (20 mg/d.) spowodowało obrzęk płuc, lecz zaaplikowanie bosentanu początkowo w małej

dawce, zwiększonej następnie do 250 mg/dobę w skojarzeniu z tadalafillem (20 mg) przyniosło poprawę kliniczną. Po kilku miesiącach pacjent zmarł z powodu rozsianej choroby nowotworowej, a wykonane pośmiertnie badanie potwierdziło PVOD/PCH.

Niestety, nawet w przypadku uzyskania stabilizacji lub niewielkiej poprawy podczas farmakoterapii PVOD/PCH, zwykle nie udaje się osiągnąć celów leczenia. Intensyfikacja terapii poprzez dodawanie kolejnych leków specyficznych dla PAH może prowadzić do groźnego dla życia obrzęku płuc [46].

Zgodnie z powszechną opinią specjalistów, pacjentom, u których podejrzewa się PVOD, można zaproponować terapię lekami specyficznymi dla PAH, lecz tylko w ośrodkach z dużym doświadczeniem w zakresie leczenia PH. Chorzy powinni otrzymać wyczerpujące informacje na temat istniejącego ryzyka.

Brak skuteczności leków specyficznych dla PAH w leczeniu PVOD/PCH, spowodował zainteresowanie lekami antyproliferacyjnymi. Najlepiej przebadanym lekiem stosowanym w opornym na leczenie PAH był inhibitor kinazy tyrozynowej — imatynib [47, 48]. Stosowanie go w skojarzeniu z co najmniej dwoma lekami specyficznymi dla PAH w ramach terapii zaawansowanego PAH wiązało się z występowaniem śmiertelnych krwaków podtwardówkowych, dlatego nie został on zatwierdzony w terapii opornego na leczenie PAH [47, 48].

Niedawno, Ogawa i wsp. [49] porównali wyniki leczenia imatynibem podawanym łącznie z leczeniem celowanym na PAH, w dawce 100–400 mg/dziennie, w grupie 9 chorych na PVOD/PCH, z wynikami leczenia 7 chorych na PVOD/PCH, którzy nie otrzymywali tego leku [49]. Imatynib przyniósł poprawę w zakresie klasy czynnościowej i stężenia BNP w surowicy, a także spowodował obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz dłuższe przeżycie [49]. Nie obserwowano krwaków podtwardówkowych, ale dwie osoby z grupy leczonej imatynibem zmarły z powodu powikłań infekcyjnych. Pomimo tych powikłań, mediana przeżycia w grupie leczonej imatynibem wyniosła ponad 4 lata, co w przypadku pacjentów z PVOD/PCH jest zjawiskiem niespotykanym [49].

Z powodu niezadowolającej odpowiedzi na leczenie celowane na PAH i szybki postęp choroby, rokowanie w PVOD/PCH jest złe. Szybki postęp choroby jest obserwowany szczególnie u osób, u których stwierdza się dwie lub więcej cechy radiologiczne sugerujące PVOD/PCH [26, 50].

Jedyną metodą leczenia o potwierdzonej skuteczności jest przeszczepienie obu płuc [1]. Wille i wsp. [51] porównali 6-miesięczne przeżycie chorych na PVOD/PCH oraz chorych na PAH oczekujących na przeszczepienie płuc [51]. Odsetki zgonów wynosiły odpowiednio 22,6% i 11,0%, co przemawia za wyższym ryzykiem zgonu w okresie oczekiwania na przeszczepienie płuc w PVOD/PCH w porównaniu z PAH [51]. Dlatego aktualne wytyczne zalecają wczesne kierowanie na przeszczepienie płuc pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą lub gdy prawdopodobieństwo PVOD/PCH jest duże [1].

Podsumowanie

PVOD/PCH jest rzadką chorobą powodującą ciężkie PH. Choroba może być idiopatyczna lub rozwinąć się w przebiegu innych schorzeń. Odkryto genetyczne i środowiskowe czynniki związane z rozwojem choroby. Rozpoznanie powinno się opierać na przesłankach klinicznych, badaniu przedmiotowym, bronchoskopii i wynikach badań radiologicznych. W przypadkach choroby dziedzicznej, do potwierdzenia rozpoznania wystarczy stwierdzenie dwuallelowej mutacji genu *EIF2AK4*. Rokowanie w PVOD/PCH jest bardzo złe. Pacjenci powinni być leczeni w ośrodkach mających doświadczenie w terapii PH. Przeszczepienie obu płuc jest jedyną skuteczną terapią i wszyscy chorzy na PVOD/PCH powinni być kierowani na badania do ośrodków transplantacji natychmiast po rozpoznaniu schorzenia.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC Scientific Document Group . 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 Respir J*. 2015; 46(4): 903–975, doi: [10.1183/13993003.01032-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015), indexed in Pubmed: [26318161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318161/).
2. Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30(7): 850–857, doi: [10.1097/01.pas.0000209834.69972.e5](https://doi.org/10.1097/01.pas.0000209834.69972.e5), indexed in Pubmed: [16819327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16819327/).
3. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016; 47(5): 1518–1534, doi: [10.1183/13993003.00026-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2016), indexed in Pubmed: [27009171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009171/).
4. Girerd B, Weatherald J, Montani D, et al. Heritable pulmonary hypertension: from bench to bedside. *Eur Respir Rev*. 2017;

- 26(145), doi: [10.1183/16000617.0037-2017](https://doi.org/10.1183/16000617.0037-2017), indexed in Pubmed: [28877973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877973/).
5. Montani D, Lau EM, Descatha A, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2015; 46(6): 1721–1731, doi: [10.1183/13993003.00814-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.00814-2015), indexed in Pubmed: [26541523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541523/).
 6. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol*. 2007; 38(6): 893–902, doi: [10.1016/j.humpath.2006.11.022](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.11.022), indexed in Pubmed: [17376507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17376507/).
 7. Hamada K, Teramoto S, Narita N, et al. Pulmonary veno-occlusive disease in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis. *Eur Respir J*. 2000; 15(2): 421–423, indexed in Pubmed: [10706515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10706515/).
 8. Padia SA, Budev M, Farver CF, et al. Intravascular sarcoidosis presenting as pulmonary vein occlusion: CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2007; 22(3): 268–270, doi: [10.1097/RTI.0b013e3180437e3f](https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3180437e3f), indexed in Pubmed: [17721340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721340/).
 9. Jones RM, Dawson A, Jenkins GH, et al. Sarcoidosis-related pulmonary veno-occlusive disease presenting with recurrent haemoptysis. *Eur Respir J*. 2009; 34(2): 517–520, doi: [10.1183/09031936.00044609](https://doi.org/10.1183/09031936.00044609), indexed in Pubmed: [19648528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19648528/).
 10. Faure M, Gomez E, Dorfmueller P, et al. A diffuse lung emphysema, severe pulmonary hypertension and lack of airflow limitation. *Respir Med Case Rep*. 2017; 21: 74–77, doi: [10.1016/j.rmcr.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.04.001), indexed in Pubmed: [28413774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413774/).
 11. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*. 2014; 46(1): 65–69, doi: [10.1038/ng.2844](https://doi.org/10.1038/ng.2844), indexed in Pubmed: [24292273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292273/).
 12. Girerd B, Montani D, Jaïs X, et al. Genetic counselling in a national referral centre for pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2016; 47(2): 541–552, doi: [10.1183/13993003.00717-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.00717-2015), indexed in Pubmed: [26699722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699722/).
 13. Best DH, Sumner KL, Austin ED, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomas. *Chest*. 2014; 145(2): 231–236, doi: [10.1378/chest.13-2366](https://doi.org/10.1378/chest.13-2366), indexed in Pubmed: [24135949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135949/).
 14. Tenorio J, Navas P, Barrios E, et al. A founder EIF2AK4 mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet*. 2015; 88(6): 579–583, doi: [10.1111/cge.12549](https://doi.org/10.1111/cge.12549), indexed in Pubmed: [25512148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512148/).
 15. Best DH, Sumner KL, Smith BP, et al. EIF2AK4 Mutations in Patients Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2017; 151(4): 821–828, doi: [10.1016/j.chest.2016.11.014](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.014), indexed in Pubmed: [27884767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884767/).
 16. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. NIH Rare Diseases Consortium; UK National Cohort Study of Idiopathic and Heritable PAH. Phenotypic Characterization of Mutation Carriers in a Large Cohort of Patients Diagnosed Clinically With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2017; 136(21): 2022–2033, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028351](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028351), indexed in Pubmed: [28972005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972005/).
 17. Woerner C, Cutz E, Yoo SJ, et al. Pulmonary venoocclusive disease in childhood. *Chest*. 2014; 146(1): 167–174, doi: [10.1378/chest.13-0172](https://doi.org/10.1378/chest.13-0172), indexed in Pubmed: [24503954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24503954/).
 18. Levy M, Eyries M, Szezepanski I, et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2016; 48(4): 1118–1126, doi: [10.1183/13993003.00211-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.00211-2016), indexed in Pubmed: [27587546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27587546/).
 19. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol*. 2015; 185(2): 356–371, doi: [10.1016/j.ajpath.2014.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.021), indexed in Pubmed: [25497573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497573/).
 20. Perros F, Günther S, Ranchoux B, et al. Mitomycin-Induced Pulmonary Venocclusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models. *Circulation*. 2015; 132(9): 834–847, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014207](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014207), indexed in Pubmed: [26130118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130118/).
 21. Kakturk N, Demir N, Demircan S, et al. Pulmonary veno-occlusive disease in a patient with a history of Hashimoto's thyroiditis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005; 47(4): 289–292, indexed in Pubmed: [16255401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16255401/).
 22. Tachibana T, Nakayama N, Matsumura A, et al. Pulmonary Hypertension Associated with Pulmonary Venocclusive Disease in Patients with Polycythemia Vera. *Intern Med*. 2017; 56(18): 2487–2492, doi: [10.2169/internalmedicine.8629-16](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8629-16), indexed in Pubmed: [28824072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28824072/).
 23. Montani D, Girerd B, Jaïs X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(2): 125–134, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)30438-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30438-6), indexed in Pubmed: [28087362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087362/).
 24. Montani D, Kemp K, Dorfmueller P, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease: similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30(4): 411–420, doi: [10.1055/s-0029-1233310](https://doi.org/10.1055/s-0029-1233310), indexed in Pubmed: [19634080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19634080/).
 25. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183(1): 65–70, doi: [10.2214/ajr.183.1.1830065](https://doi.org/10.2214/ajr.183.1.1830065), indexed in Pubmed: [15208112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15208112/).
 26. Günther S, Jaïs X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(9): 2995–3005, doi: [10.1002/art.34501](https://doi.org/10.1002/art.34501), indexed in Pubmed: [22549387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22549387/).
 27. Szturmowicz M, Kacprzak A, Burakowska B, et al. Centrilobular nodules in high resolution computed tomography of the lung in IPAH patients — preliminary data concerning clinico-radiological correlates. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016; 84(5): 265–270, doi: [10.5603/PiAP.2016.0033](https://doi.org/10.5603/PiAP.2016.0033), indexed in Pubmed: [27672068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27672068/).
 28. Nolan RL, McAdams HP, Sporn TA, et al. Pulmonary cholesterol granulomas in patients with pulmonary artery hypertension: chest radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1999; 172(5): 1317–1319, doi: [10.2214/ajr.172.5.10227509](https://doi.org/10.2214/ajr.172.5.10227509), indexed in Pubmed: [10227509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10227509/).
 29. Kligerman SJ, Henry T, Lin CT, et al. Mosaic Attenuation: Etiology, Methods of Differentiation, and Pitfalls. *Radiographics*. 2015; 35(5): 1360–1380, doi: [10.1148/rg.2015140308](https://doi.org/10.1148/rg.2015140308), indexed in Pubmed: [26274445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26274445/).
 30. Miura A, Akagi S, Nakamura K, et al. Different sizes of centrilobular ground-glass opacities in chest high-resolution computed tomography of patients with pulmonary veno-occlusive disease and patients with pulmonary capillary hemangiomas. *Cardiovasc Pathol*. 2013; 22(4): 287–293, doi: [10.1016/j.carpath.2012.12.002](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.12.002), indexed in Pubmed: [23312620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312620/).
 31. Thomas de Montpréville V, Dulmet E, Fadel E, et al. Lymph node pathology in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomas. *Virchows Arch*. 2008; 453(2): 171–176, doi: [10.1007/s00428-008-0636-3](https://doi.org/10.1007/s00428-008-0636-3), indexed in Pubmed: [18551306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18551306/).
 32. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al. „High probability” perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(5): 1974–1978, doi: [10.1164/ajrccm.162.5.2003045](https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.5.2003045), indexed in Pubmed: [11069842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11069842/).
 33. Seferian A, Helal B, Jaïs X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2012; 40(1): 75–83, doi: [10.1183/09031936.00097911](https://doi.org/10.1183/09031936.00097911), indexed in Pubmed: [22088969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22088969/).
 34. Rabiller A, Jaïs X, Hamid A, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2006; 27(1): 108–113, doi: [10.1183/09031936.06.00054105](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00054105), indexed in Pubmed: [16387942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16387942/).
 35. Lederer H, Muggli B, Speich R, et al. Haemosiderin-laden sputum macrophages for diagnosis in pulmonary veno-occlusive disease. *PLoS One*. 2014; 9(12): e115219, doi: [10.1371/journal.pone.0115219](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115219), indexed in Pubmed: [25501010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25501010/).
 36. Cwiek E, Przemęcka M, Marczak J, et al. [A 24-year-old male patient with pulmonary veno-occlusive disease — case report]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014; 82(3): 271–275, doi: [10.5603/PiAP.2014.0032](https://doi.org/10.5603/PiAP.2014.0032), indexed in Pubmed: [24793152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24793152/).
 37. Vasakova M, Morell F, Walsh S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(6): 680–689, doi: [10.1164/rccm.201611-2201PP](https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2201PP), indexed in Pubmed: [28598197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28598197/).
 38. Morell F, Villar A, Ojanguren I, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges in Diagnosis and Management, Avoiding Surgical Lung Biopsy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016; 37(3):

- 395–405, doi: [10.1055/s-0036-1580692](https://doi.org/10.1055/s-0036-1580692), indexed in Pubmed: [27231863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27231863/).
39. Devakonda A, Raoof S, Sung A, et al. Bronchiolar disorders: a clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest*. 2010; 137(4): 938–951, doi: [10.1378/chest.09-0800](https://doi.org/10.1378/chest.09-0800), indexed in Pubmed: [20371529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20371529/).
 40. Shlobin OA, Brown AW, Nathan SD. Pulmonary Hypertension in Diffuse Parenchymal Lung Diseases. *Chest*. 2017; 151(1): 204–214, doi: [10.1016/j.chest.2016.08.002](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.002), indexed in Pubmed: [27554299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554299/).
 41. Hadinnapola C, Morrell NW. Pulmonary veno-occlusive disease: characterising a rare but important disease. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(2): 89–90, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)30466-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30466-0), indexed in Pubmed: [28087361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087361/).
 42. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary arterial hypertension: thin-section CT predictors of epoprostenol therapy failure. *Radiology*. 2002; 222(3): 782–788, doi: [10.1148/radiol.2223010668](https://doi.org/10.1148/radiol.2223010668), indexed in Pubmed: [11867801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11867801/).
 43. Montani D, Jais X, Price LC, et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009; 34(6): 1348–1356, doi: [10.1183/09031936.00017809](https://doi.org/10.1183/09031936.00017809), indexed in Pubmed: [19541723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19541723/).
 44. Ogawa A, Miyaji K, Matsubara H, et al. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ J*. 2012; 76(7): 1729–1736, doi: [10.1253/circj.CJ-11-0973](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0973), indexed in Pubmed: [22481098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22481098/).
 45. Koyama M, Yano T, Kikuchi K, et al. Favorable response to an endothelin receptor antagonist in mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease with pulmonary capillary hemangiomatosis. *Int J Cardiol*. 2016; 212: 245–247, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.03.118](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.118), indexed in Pubmed: [27045880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045880/).
 46. Montani D, Jais X, Dorfmueller P, et al. Goal-oriented therapy in pulmonary veno-occlusive disease: a word of caution. *Eur Respir J*. 2009; 34(5): 1204–1206, doi: [10.1183/09031936.00102609](https://doi.org/10.1183/09031936.00102609), indexed in Pubmed: [19880623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19880623/).
 47. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013; 127(10): 1128–1138, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765), indexed in Pubmed: [23403476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23403476/).
 48. Frost AE, Barst RJ, Hoeper MM, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(11): 1366–1375, doi: [10.1016/j.healun.2015.05.025](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.05.025), indexed in Pubmed: [26210752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210752/).
 49. Ogawa A, Miyaji K, Matsubara H. Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for patients with pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Respir Med*. 2017; 131: 215–219, doi: [10.1016/j.rmed.2017.08.032](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.08.032), indexed in Pubmed: [28947033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947033/).
 50. Connolly MJ, Abdullah S, Ridout DA, et al. Prognostic significance of computed tomography criteria for pulmonary veno-occlusive disease in systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(12): 2197–2203, doi: [10.1093/rheumatology/kex351](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex351), indexed in Pubmed: [29029203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029203/).
 51. Wille KM, Sharma NS, Kulkarni T, et al. Characteristics of patients with pulmonary venoocclusive disease awaiting transplantation. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(9): 1411–1418, doi: [10.1513/AnnalsATS.201408-354OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201408-354OC), indexed in Pubmed: [25296345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25296345/).