

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva

Reporte de un caso y revisión de la literatura

Pulmonary veno-occlusive disease *Report of case and revision of the literature*

Andrés Jiménez Quijano⁽¹⁾; Diana María Palacios Ortiz⁽²⁾; Fidel Camacho Durán⁽³⁾

RESUMEN

La enfermedad pulmonar veno-oclusiva es una entidad de la cual se desconoce la incidencia real por que gran parte de los casos son subdiagnosticados o no son clasificados dentro de la hipertensión pulmonar primaria siendo esta una variante de la enfermedad primaria, afectando preferentemente la vasculatura pulmonar post-capilar. También conocida como esclerosis venosa pulmonar aislada, enfermedad obstructiva de las venas pulmonares o hipertensión pulmonar primaria de forma venosa.

La EPVO es el resultado de la lesión de múltiples agresores asociado a una gran variedad de factores de riesgo. El diagnóstico de la enfermedad necesita de un componente clínico, radiológico y patológico.

Para el manejo se ha reportado el uso de vasodilatadores, inmunosupresores, anticoagulantes y oxígeno con un pronóstico reservado con reporte de sobrevida limitados por la poca descripción de casos.

Reportamos un caso de enfermedad pulmonar veno-oclusiva el cual se diagnosticó en la institución.

Palabras claves: enfermedad pulmonar veno-oclusiva, hipertensión pulmonar primaria.

ABSTRACT

The real incidence of veno-occlusive pulmonary disease (VOPD) is unknown because it is largely underdiagnosed or is not classified as primary pulmonary hypertension, being in fact a variant of the primary disease, primarily affecting post-capillary pulmonary vasculature. It is also known as isolated pulmonary venous sclerosis, obstructive disease of the pulmonary veins or primary pulmonary hypertension of the venous type.

VOPD is the result of multiple aggressors associated to a great variety of risk factors. The diagnosis of the disease requires clinical, radiological and pathological features.

Vasodilators, immunosuppressants, anticoagulation and oxygen have been proposed as treatments with a poor prognosis, and with reported survival limited by the scarce reporting of cases.

We report a case of veno-occlusive pulmonary disease which was diagnosed in this institution.

Key words: veno-occlusive pulmonary disease, primary pulmonary hypertension.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(3): 154-160.

(1) Cirujano de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

(2) MD, Patóloga FSFB, Profesora asistente UN.

(3) MD, FACS. Profesor de Cirugía y Director del Programa de Postgrado de Cirugía de Tórax, Universidad El Bosque. Jefe de la Sección de Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Andrés Eduardo Jiménez Quijano, Cirujano de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá, Correo electrónico: Jaejimenez@gmail.com

Recibido: 11 de agosto de 2009. Aceptado: 25 de agosto de 2009.

CASO CLINICO

Se Trata de una paciente de sexo femenino de 86 años de edad natural de Boyacá remitida por cuadro clínico de 2 años de evolución caracterizado por tos seca y 3 meses de evolución de disnea progresiva hasta de pequeños esfuerzos.

Trae una radiografía de Tórax realizada el 20 de Marzo del 2005 en donde se evidencia un infiltrado intersticial difuso retículo nodular de predominio en las bases por lo que se realiza una TAC de Tórax de Abril del 2005 que confirma el infiltrado intersticial difuso de predominio basal con zonas de vidrio esmerilado y zonas de panal de abejas.

Trae además dos radiografías de Tórax tomadas en el 1996 y 1997 que no muestran enfermedad parenquimatosa pulmonar.

Dentro de los antecedentes personales de importancia refiere enfermedad de Hansen diagnosticada a los 18 años actualmente controlada una herniorrafia inguinal izquierda en dos oportunidades no antecedentes exposicionales.

En el examen físico inicial se encuentra una paciente en buenas condiciones generales signos vitales normales cianosis central y periférica a nivel cardiopulmonar auscultación de estertores crepitantes del final de inspiración en ambas bases, el resto del examen físico es normal.

Con un diagnóstico de ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA es remitida a la consulta de Cirugía de Tórax.

Se realiza un análisis de los datos de la anamnesis, el examen físico y los exámenes radiológicos y se considera que el diagnostico puede corresponder a una EPID usual, pero el hecho de que existan imágenes de vidrio esmerilado hacen pensar en otras patologías, sin antecedentes de enfermedades ocupacionales, exposicionales, ni la administración de ningún medicamento se propone a la paciente la realización de una biopsia pulmonar para establecer un diagnostico histológico.

Es llevada a cirugía en donde se realiza una biopsia cuña por toracosopia del segmento posterior del lóbulo superior izquierdo en Abril del 2005 procedimiento realizado sin complicaciones dada de alta por adecuada evolución 48 horas después.

El reporte de la patología muestra un parénquima pulmonar son alteración de su arquitectura dada por fibrosis antigua de predominio en septos interlobulillares

y subpleurales, fibrosis reciente subepitelial con metaplasia escamosa en la periferia de los septos, obstrucción en parches de venas de las diferentes calibres con fibrosis de sus paredes y en algunos casos solo hay remanentes de fibras elásticas, arterias con fibrosis laminar de la intima, engrosamiento de la media, formación de lesiones plexiformes con congestión vascular severa, hemorragia antigua discreta de predominio perivascular. Mínimo edema intraalveolar e intersticial, hoy pigmento de antracosis peribronquial y perivascular con cristales birrefringentes.

DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO

1. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva.
2. Hipertensión pulmonar grado IV secundaria.

La enfermedad pulmonar veno-oclusiva es una variante poco común de la hipertensión pulmonar primaria que afecta preferentemente a la vasculatura pulmonar postcapilar, descrito en la literatura en 1934 por Hora. Conocida como «esclerosis venosa pulmonar aislada», «enfermedad obstructiva de las venas pulmonares» o «hipertensión pulmonar primaria de forma venosa», descrito como ENFERMEDAD PULMONAR VENO-OCCLUSIVA (EPVO) en 1966 por Heath (1-2).

En los primeros 50 años posteriores a la descripción de la enfermedad se reportaron 67 casos, hasta el momento se han descrito en la literatura más de 200 casos identificándose como el 10% de los casos de la hipertensión pulmonar primaria (3).

EPIDEMIOLOGIA

Epidemiológicamente la verdadera incidencia de la enfermedad no se conoce, gran parte de los casos son subdiagnosticados o no clasificados dentro de la hipertensión pulmonar primaria, con una incidencia de 0.1 a 0.2 pacientes por millón en la población general (4), la edad de presentación se ha descrito en un rango de edad de los 9 días hasta los 67 años, con una edad promedio de menos de 50 años y con una relación hombre: mujer de 1:1 (5).

ETIOLOGÍA

La EPVO representa un patrón común adquirido como resultado de la lesión de múltiples agresores, una gran variedad de factores de riesgo se han definido, de todas maneras la mayoría de estos informes están basados en reportes de casos o pequeñas series, no se ha realizado un estudio de cohortes o casos y controles que relacione las potenciales causas que predispongan a esta condición.

Infeciosas

Desde el informe inicial de *Hora*, la infección ha sido considerada como una posible causa de la EPVO, con patrones relacionados con el desarrollo de la enfermedad, por ejemplo en casos de síndromes asociados a la influenza y al sarampión que preceden a su aparición, además la identificación serológica de infección de microorganismos como el *Toxoplasma gondii* (6,7). Otros pacientes han desarrollado cuadros clínicos sugestivos de infección de virus de Epstein-Barr, y citomegalovirus, presentando linfadenopatías, fiebre, eritrofagocitosis en el momento del diagnóstico de la EPVO (8). Se han informado casos en pacientes con infección por HIV (9).

Factores genéticos

Los factores de riesgo genéticos se sugieren por diversos casos de pacientes diagnosticados con EPVO en una misma familia, el rango de edad de la presentación de estos casos oscila entre las 8 semanas de nacido y la adolescencia media.

La presencia de esta rara enfermedad en una misma familia refleja la alcance del componente genético en la EPVO, y la importancia de la exposición común a alimentos, drogas, agentes ambientales, y enfermedades infecciosas.

En los reportes realizados no se ha podido identificar una causa o exposición común, ni tampoco se ha podido excluir una definitivamente (2,10,11).

Exposiciones tóxicas

Las exposiciones a químicos se han involucrado como explicación a otro número de casos de la enfermedad, recientemente un caso de un niño de 14 años con una historia de ingesta y exposición a aerosoles por 2 años de un producto limpiador con contenido de sílice, ceniza de soda y sulfonato bencil dodecil (12).

Posteriormente la enfermedad hepática venooclusiva (EHVO) ha sido bien reconocida como complicación de la quimioterapia antineoplásica asociada a casos de EPVO y el tratamiento de diversos tumores con diferentes regímenes de quimioterapia entre los que se encuentran la bleomicina, mitomicina, carmucina, vincristina y cisplatino (13).

Anecdóticamente, la EPVO también se ha descrito como complicación más común en pacientes con trasplante de médula ósea, ya sea alogénico o autólogo, quienes están expuestos a agentes quimioterapéuticos citotóxicos (14).

También se ha asociado la presentación de la EPVO y EHVO con el consumo de té medicinal con contenido de alcaloides de pirrolizidina identificado en la planta de *Crotalaria* (15).

Diátesis trombótica

Siendo la oclusión trombótica de las venas pulmonares una hipótesis importante de la fisiopatología de la EPVO, un gran número de investigadores han teorizado que la diátesis trombótica juega un papel importante dentro de la patogénesis de esta condición, recientes informes indican que algunos pacientes con la enfermedad presentan un incremento en la adhesión plaquetaria, resultando en uno de estos casos un incremento de 4 desviaciones estándar por encima de la media normal (6).

Siendo también relacionado en estados con riesgo de hipercoagulabilidad como en pacientes con ingesta de anticonceptivos orales y embarazo (16).

Desordenes autoinmunes

La destrucción autoinmune de las vénulas pulmonares como evento primario a secundario a una infección viral seguido de trombosis, fibrosis o ambos puede ser una explicación específica de la EPVO pero no ha sido comúnmente observada.

La venulitis granulomatosa es un hallazgo poco común pero se ha descrito en casos de pacientes jóvenes adictos a la marihuana, también está rara vez relacionada con la sarcoidosis (17).

En general los pacientes con EPVO se presentan en asociación con otros síndromes autoinmunes, muchos de ellos asociados a miopatía, alopecia, ANAS positivos, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, CREST (calcinosis cutánea, enfermedad de Reynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), variantes de esclerosis sistémica, pero estos casos son claramente la minoría (18-20).

PATOGÉNESIS Y PATOLOGÍA

La patogenia de la EPVO básicamente es una fibrosis intimal extensa y difusa de venas de pequeño calibre y vénulas que se inicia probablemente de forma posterior a una trombosis vascular.

La lesión intimal inicia por las venas de pequeño calibre y vénulas en el septum lobulillar, rara vez en grandes venas; el proceso se inicia de forma excéntrica con cambios similares a los observados en la oclusión trombótica arterial, la capa media de la vena se arterializa con un incremento de las fibras elásticas, la

recanalización completa ocurre tiempo después con identificación de depósitos de calcio entre las fibras elásticas en las paredes de la vena.

Las arteriolas pulmonares muestran hipertrofia de moderada a severa de la capa media en aproximadamente la mitad de los pacientes. Se identifica engrosamiento y tortuosidad de los capilares alveolares y dilatación de los vasos linfáticos pulmonares y subpleurales.

Los cambios parenquimatosos consisten en edema intersticial, predominantemente en el septum lobulillar y hemorragia alveolar o intersticial que no se puede descartar como causa secundaria de la toma de la biopsia, la fibrosis es extensa siendo él diagnóstico diferencial la neumonitis intersticial.

El diagnóstico histopatológico de la EPVO usualmente se realiza con una biopsia pulmonar abierta, muchos de los diagnósticos de la literatura se basan en el estudio histopatológico post mortem (21,22).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas inespecíficos: disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, astenia, letargia que se presume inicialmente como causa secundaria a enfermedad cardíaca de forma común posterior a un cuadro de infección respiratoria o posterior a un ciclo de tratamiento antibiótico. La duración de la sintomatología antes del diagnóstico usualmente es de 1 a 2 años, pero en pacientes pediátricos es menor.

Posteriormente la hipertensión pulmonar se presenta de forma más severa, con cianosis, dolor torácico, dolor abdominal en HCD secundario a congestión hepática, ascitis, edema periférico y en ocasiones síncope, se ha informado de la presentación de la enfermedad con hemorragia alveolar (23).

El examen físico es inespecífico, generalmente con hallazgos consistentes con cuadros de hipertensión pulmonar de cualquier causa.

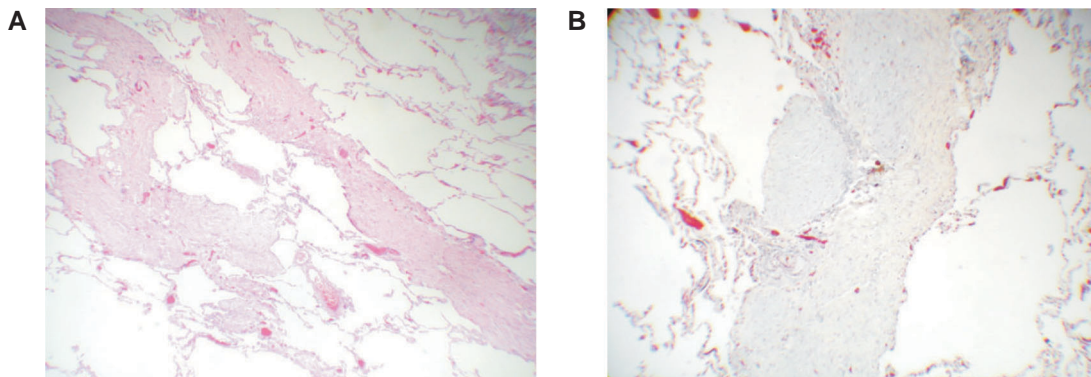


Figura 1. A: HE, 10X. Fibrosis antigua de los septos interlobulillares con obstrucción en parches de las venas de diferentes calibres. **B:** Pentacrómico de Movat 10X. Remanentes de fibras elásticas donde era la luz de las venas y fibrosis de la pared.

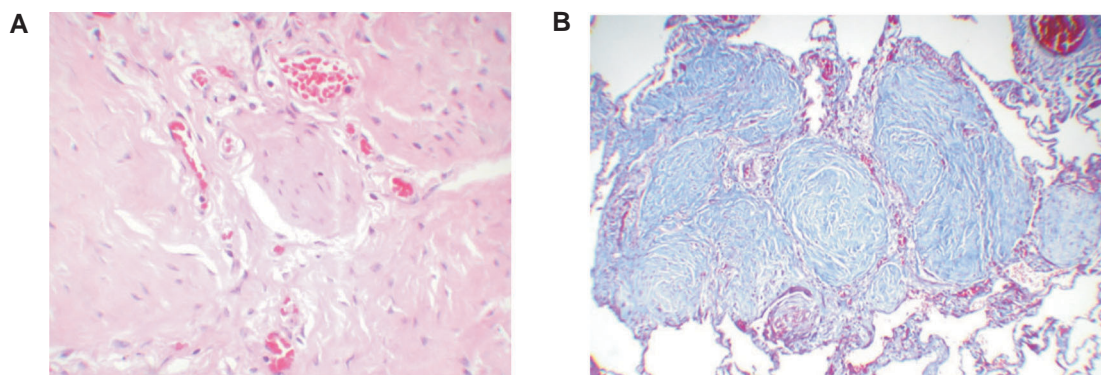


Figura 1. A: HE, 40X. Oclusión de la luz venosa con fibrosis y recanalización. **B** Tricrómico de Masson 10X. Fibrosis de las paredes venosas con recanalización de la luz.

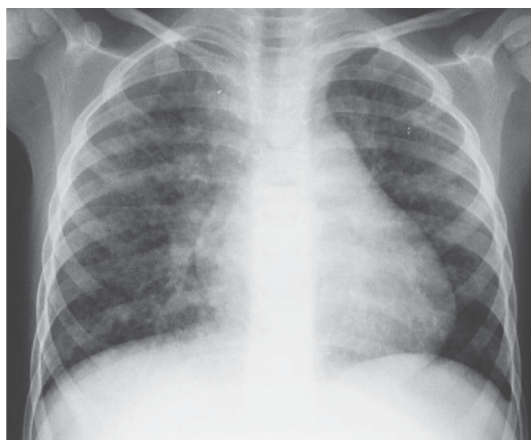


Figura 3. Radiografía de tórax con evidencia de infiltrados intersticiales bilaterales y silueta cardíaca aumentada de tamaño.

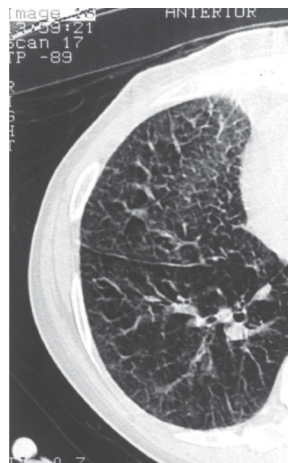


Figura 5. Ampliación de tomografía de tórax de alta resolución del hemitorax derecho con evidencia de patrón de vidrio esmerilado y líneas septales prominentes.



Figura 4. Ampliación de radiografía de tórax del hemitorax derecho demostrando los infiltrados intersticiales y líneas septales prominentes.

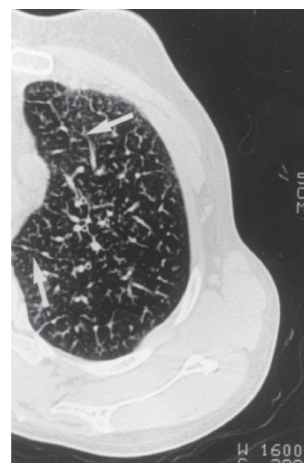


Figura 6. Ampliación de tomografía de tórax de alta resolución del hemitorax izquierdo demostrando líneas septales prominentes (flechas) y manguitos peribronquiales.

El derrame pleural se observa frecuentemente en pacientes con EPVO diferente a los pacientes con hipertensión pulmonar primaria por otras causas, la diferencia se encuentra en el incremento de la presión hidrostática de los capilares pulmonares y capilares de la pleura visceral debido a la obstrucción postcapilar (24).

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

En la radiografía de tórax es posible evidenciar las líneas B de Kerley, que resultan de la hipertensión pulmonar capilar crónica, dando como consecuencia una trasudación de fluidos en el intersticio y congestión de los canales linfáticos pulmonares. Engrosamien-

to de las arterias pulmonares centrales, pero la ausencia de las líneas B de Kerley y las otras anomalías radiográficas no excluyen la enfermedad (20-25).

En el TAC es posible evidenciar una hipertrofia septal, con opacidades difusas o en vidrio esmerilado, nódulos pequeños, derrame pleural y áreas de consolidación alveolar, las venas pulmonares centrales y la aurícula izquierda no están aumentados de tamaño, ocasionalmente se pueden evidenciar adenopatías mediastinales (26).

La gammagrafía ventilación perfusión puede ser normal o puede mostrar áreas focales de hipoperfusión que puede ser confundido con un tromboembolismo pulmonar crónico (23-27-28).

HALLAZGOS BRONCOSCOPICOS

Es posible evidenciar una hiperemia intensa lobar y segmentaria con congestión vascular, hallazgos no identificados en la traquea y bronquios principales ya que el drenaje venoso de la vía aérea central no se realiza por intermedio de las venas bronquiales (27).

DIAGNÓSTICO

Clínicamente la tríada consistente en hipertensión pulmonar, evidencia radiológica de edema pulmonar y presión normal de oclusión de la arteria pulmonar hace llegar al diagnóstico de EPVO, de todas maneras muchos de los pacientes con la enfermedad no tienen esta tríada, son frecuentes las demoras en el diagnóstico de del cuadro debido a que se asume que la clínica es característica de una falla cardiaca congestiva (por hallazgos radiológicos) o hipertensión tromboembólica pulmonar crónica (por los hallazgos de gamagrafía ventilación perfusión)(28). En algunos de los casos las enfermedades pulmonares parenquimatosas como la sarcoidosis, fibrosis quística o neumoconiosis pueden considerarse como una posibilidad diagnóstica por los cambios intersticiales crónicos prominentes en la radiografía de tórax.

La EPVO puede diagnosticarse de forma definitiva por intermedio del estudio histopatológico de una biopsia pulmonar abierta, siendo este procedimiento cuestionado por que la terapia actual para la EPVO carece de eficacia (3).

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de los pacientes con EPVO es reservado con reporte de sobrevida de 2 años posterior al diagnóstico (29). Debido a que la enfermedad es poco frecuente no se han realizado estudios terapéuticos randomizados y el impacto de las terapias actuales no está claro.

Vasodilatadores

Los vasodilatadores pulmonares como los calcio-antagonistas y el epoprostenol (prostaciclina) se han establecido como base en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria pero no es claro en el tratamiento de la EPVO. NO hay una razón teórica del por que los vasodilatadores no son eficaces en la EPVO y si pueden ser en factor de empeoramiento del estado cardiopulmonar, si las arteriolas pulmonares se encuentran dilatadas pero la resistencia venosa pulmonar se encuentra cerrada, un incremento de la presión hidrostática transcapilar conlleva a una edema pulmonar florido (30, 31).

Los pocos estudios clínicos son contradictorios, modestos cambios hemodinámicos y en el ejercicio se han reportado en pacientes con EPVO en el tratamiento con nifedipina, hidralazina y prazosin.

El uso de Epoprostenol también reporta efectos positivos hemodinámicos disminuyendo el tono vasomotor de las vénulas pulmonares, pero también reportado como desencadenante de edema pulmonar masivo y muerte (32).

Medicamentos inmunosupresores

Los medicamentos inmunosupresores como los glucocorticoides y antimetabolitos han sido empleados en pacientes con EPVO, particularmente en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa o pacientes con síndromes autoinmunes concomitantes. Pero el efecto de los medicamentos inmunosupresores en el tratamiento de la EPVO no se ha definido (28).

Los protocolos de inmunosupresores han sido estandarizados no randomizados a si que las conclusiones no pueden ser obtenidas adecuadamente, un buen ejemplo de respuesta es el de una paciente de 46 años en tratamiento con 10mg de prednisona asociado a 150mg de azotiaprina en un seguimiento de 2 años con una marcada mejoría de la capacidad al ejercicio (33).

Anticoagulantes

Los estudios observacionales sugieren que los pacientes con hipertensión pulmonar primaria tienen un aumento de la sobrevida con el uso de los anticoagulantes, es por eso que en los pacientes con EPVO se tratan con anticoagulantes como la warfarina (30).

Los episodios de hemoptisis leve no son usualmente indicación de discontinuación de la terapia anticoagulante, solo lo la presencia de hemoptisis mayor a 50 cc en 24 horas o resultados de hemorragia extrapulmonar son indicaciones de discontinuar la terapia (33).

Oxígeno

La oxígeno terapia está indicada en los pacientes con hipoxemia y EPVO.

Los criterios para la implementación de oxigenoterapia son basados en estudios de pacientes de EPOC y experimentos directamente con pacientes con EPVO o pacientes con enfermedades vasculares pulmonares primarias (34).

Transplante pulmonar

El transplante pulmonar hoy en día es la única terapia que aparentemente es capaz de prolongar significativamente la sobrevida de los pacientes con EPVO. Trasplantes de único o doble han sido realizados, recurrencia de la enfermedad posterior al procedimiento no han sido informados aunque han sido muy limitados los casos reportados (35).

Terapias experimentales

Un gran número de terapias experimentales están siendo desarrolladas en pacientes con EHVO y muchas de estas también han sido usadas en pacientes con PEVO, la mayoría de estas intervenciones utilizan manejos antitrombóticos con agentes como la heparina, agentes trombolíticos como activador recombinante de plasminógeno tisular o concentrados de antitrombina III en pacientes con déficit de antitrombina III documentada.

Con un mayor efecto terapéutico en los pacientes con EHVO, debido a la poca experiencia de estas terapias no se recomienda el uso de estos agentes a excepción de estudios clínicos bien definidos (36-37).

REFERENCIAS

- Weisser K, Wyler F. Pulmonary veno-occlusive disease: *Arc Dis Child* 1967;42:322-327.
- Rosenthal A, Vawter G. Intrapulmonary veno-occlusive disease. *Am J Cardiol* 1973;31:78-83.
- Mandel J, Mark E. Pulmonary veno-occlusive disease *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1964-1973.
- Rubin Lj. Current concepts: primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
- Wagenvoort CA. Pulmonary veno-occlusive disease: entity or syndrome *Chest* 1976;69:82-86.
- Brown CH, Harrison CV. Pulmonary veno-occlusive disease. *Lancet* 1966;2:61-65.
- Stovin PGI, Mitchinson MJ. Pulmonary hypertension due to obstruction of intrapulmonary veins. *Thorax*;1965;64:106-113.
- McDonnell PJ, Summer WR. Pulmonary veno-occlusive disease: morphological changes suggesting a viral cause. *JAMA* 1981;246:667-671.
- Escamilla R, Hertmant C. Pulmonary veno-occlusive disease in HIV infected intravenous drug abuser. *Eur Respir J*.1995;8:1982-1984.
- Bjornsson J, Edwuars WD. Primary pulmonary hypertension a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc*.1985;60:16-25.
- Voordes CG, Kuipers JRG. Familial pulmonary veno-occlusive disease: a case report. *Thorax* 1977;32:763-766.
- Liu L, Sacler JP. A case of pulmonary veno-occlusive disease: ethiologic and therapeutic appraisal. *Angiology* 1973;32:299-304.
- Doll DC, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with chemotherapy and hormonotherapy. *Curr Opin Oncol* 1994;6:345-350.
- Williams LM, Fussell S. Pulmonary veno-occlusive disease in adult following bone marrow transplantation. *Chest* 1996;109:1388-1391.
- Kumana CR, Ng M. Herbal Tea induced hepatic veno-occlusive disease: quantification of toxic alkaloid exposure in adults. *Gut* 1985;26:101-104.
- Tsou E, Waldhorn RE. Pulmonary veno-occlusive disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984;64:281-284.
- Crissman JD, Koss M. Pulmonary veno-occlusive disease secondary to granulomatous venulitis. *Am J Surg Pathol* 1980;4:93-99.
- Morrasut PA, Walley VM. Pulmonary veno-occlusive disease and CREST variant of scleroderma. *Can J Cardiol* 1992;8:1055-1058.
- Kishida Y, Kanai Y. Pulmonary veno-occlusive disease in a patient with LES. *J Rheumatol* 1993;20:2161-2162.
- Leinonen H, Krogerus L. Pulmonary veno-occlusive disease. *Acta Med Scand* 1987;221:307-310.
- Wagenvoort CA. Pulmonary veno-occlusive disease: involvement of pulmonary arteries and review of the literature. *Hum Pathol* 1985;16:1033-1041.
- Carrington CB, Liedow AA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Hum Pathol* 1978;73:321-324.
- Chawla SK, Kittle CF. Pulmonary veno-occlusive disease. *Ann Thorax Surg* 1976;22:249-253.
- Weinner JP, Goldstein R. Lack Association of pleural effusion with pulmonary arterial and right atrial hypertension. *Chest* 1987;92:967-970.
- Cheibel RL, Dedeker KL. Radiographic and angiographic characteristics of pulmonary veno-occlusive disease. *Radiology* 1972;103:47-51.
- Worthy SA, Muller NL. Mosaic attenuation pattern on this section CT scans of the lung. *Radiology* 1997;205:465-470.
- De vries TW, Weening JJ. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 1991;4:1029-1032.
- Weed HG. Pulmonary capillary wedge pressure not the pressure in de pulmonary capillaries. *Chest* 1991;100:1138-1140.
- Ritch S, Kaufmann E. The effect of the high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*.1992;327:76-81.
- Barst RJ, Ruin LJ. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*.1996;334:296-302.
- Salzman GA, Rosa UW. Prolonged survival in pulmonary veno-occlusive disease treated with nifedipina. *Chest*1989;95:1154-1156.
- Frank H, Mlezoch J. The effect of anticoagulant therapy in the primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*.1997;112:714-721.
- Report of the medical research council. Long term domiciliary oxygen therapy. *Lancet* 1981;28:681-686.
- Kramer MR, Estenne M. Radiation -induced pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1993;104:1282-1284.
- Richardson PG, Elias AD. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without toxicity in high-risk population. *Blood* 1998;92:737-744.
- Abecasis MM, Conceicao JP. Defibrotide as salvage therapy for refractory veno-occlusive disease for liver complicating allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992;23:843-846.
- Barry W. Holcomb, Jr., Pulmonary Venocclusive Disease A Case Series and New Observations. *Chest* 2000;116:1671-1675.