



Pulmonary Veno-occlusive Disease

วงศ์กร กัลยพฤกษ์ พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (Pulmonary hypertension, PH) คือภาวะที่มีค่าความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary artery pressure, mPAP) ในขณะที่พักสูงกว่าปกติ คือมากกว่า 20 มม.ปรอท จากการใส่สายสวนหัวใจซีกขวา (right heart catheterization, RHC) ตามนิยามขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO)¹ โรคและความผิดปกติในหลายตำแหน่งของปอด หัวใจและหลอดเลือด สามารถส่งผลให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงได้

Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) และ pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) เป็นโรคที่มีความผิดปกติที่หลอดเลือดดำและหลอดเลือดฝอยปอด ที่ส่งผลให้เกิด PH เช่นกัน โดยอุบัติการณ์ของโรคทั้ง 2 นี้ พบได้น้อยมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วย PH อื่นๆ โดยกลุ่มโรคนี้อาจเกิดขึ้นเองหรือเกิดร่วมกับโรคหรือสาเหตุอื่น จากข้อมูลทางด้านพยาธิวิทยาในปัจจุบัน ได้มีการเสนอให้ PVOD และ PCH ให้เป็นโรคในกลุ่มเดียวกัน² ดังนั้น ในหัวข้อนี้ จะใช้คำว่า PVOD แทนกลุ่มโรคดังกล่าว

ผู้ป่วย PVOD มักมีอาการ และอาการแสดงคล้ายคลึงกับผู้ป่วยโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension, PAH) PVOD จึงได้ถูกจัดไว้ในหมวดหมู่ย่อยหนึ่งของ PAH¹ แต่เนื่องจากการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่า และมีแนวโน้มจะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการให้ยารักษาในกลุ่ม pulmonary vasodilators ได้ PVOD จึงมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่ามาก

การจำแนกกลุ่มโรค

การจำแนกโรคกลุ่ม PH ในปัจจุบัน จากการประชุม World Symposium on PH ครั้งที่ 6 ในปี 2562 ที่เมือง Nice ประเทศฝรั่งเศส ยังคงแบ่ง PH ออกเป็น 5 กลุ่มหลักๆ อ้างอิงตามพยาธิกำเนิด อาการแสดงทางคลินิก และแนวทางการรักษา (ตารางที่ 1)¹ โดย PVOD ได้ถูกจัดอยู่ในกลุ่มย่อยของ PAH หัวข้อ 1.6: PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement เนื่องจากลักษณะจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิต อาการ และสาเหตุหรือภาวะที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนั้นใกล้เคียงกับ PAH มาก^{1,3} ถึงแม้ว่าจะมีตำแหน่งของพยาธิสภาพที่ต่างกัน โดย PAH มีพยาธิสภาพที่หลอดเลือดแดงปอดส่วน pre-capillary ส่วน PVOD มีพยาธิสภาพที่หลอดเลือดดำปอดส่วน post-capillary และที่หลอดเลือดฝอยปอด (capillary pulmonary vessel)²

ระบาดวิทยา

PVOD เป็นโรคที่พบได้น้อยและวินิจฉัยยาก เนื่องจาก การวินิจฉัยที่แน่นอนอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อปอด ซึ่งมักไม่ได้ตรวจในทุกราย การรายงานอุบัติการณ์ของโรคจึงเป็นจากการประมาณ มีการประมาณอุบัติการณ์การเกิด PVOD จากอุบัติการณ์การเกิด primary pulmonary hypertension (PPH) อยู่ที่ 0.1 ถึง 0.24 คนต่อประชากรหนึ่งล้านคน⁴⁻⁶ อย่างไรก็ตาม อุตการณ์นี้ ไม่ได้รวมผู้ป่วย PVOD ที่เกิดจากสาเหตุหรือภาวะอื่นๆ เช่น PVOD ที่เกิดในผู้ป่วย connective tissue disease เป็นต้น สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยชายและหญิงในโรค PVOD จะมีสัดส่วนพอๆ กัน คือประมาณ 1:1 ซึ่งแตกต่างจากสัดส่วนในผู้ป่วย PAH ที่จะเป็นเพศหญิงมากกว่า^{3,7}

ตารางที่ 1 การจำแนกกลุ่มผู้ป่วย pulmonary hypertension ทางคลินิก

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH
- 1.4 PAH associated with:
 - 1.4.1 Connective tissue disease
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart disease
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to calcium channel blocker
- 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries involvement
- 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome

2. PH due to left heart disease

- 2.1 PH due to heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF)
- 2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

3. PH due to lung disease and/or hypoxia

- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disorders

4. PH due to pulmonary artery obstructions

- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions

5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

- 5.1 Hematological disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1

สาเหตุการเกิดโรค และปัจจัยเสี่ยง

PVOD เป็นโรคที่อาจเกิดขึ้นเองหรือเกิดร่วมกับโรคหรือสาเหตุอื่นคล้ายคลึงกับ PAH แต่เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อย ปัจจัยร่วมที่มีรายงานจะเป็นจากการรายงานผู้ป่วยจำนวนน้อยเท่านั้น เช่น PVOD พบร่วมกับโรค systemic sclerosis โรคติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) รวมทั้งยา สารพิษในสิ่งแวดล้อม และการประกอบอาชีพ มีรายงานโรคนี้พบจากความผิดปกติทางพันธุกรรมด้วย

ความผิดปกติทางพันธุกรรม

(Genetic Factors)

จากการรายงานพบหลายครอบครัว มีสมาชิกหลายคนเป็น PVOD⁸⁻¹⁰ ซึ่งได้นำไปสู่การค้นพบความสัมพันธ์ของโรค PVOD กับการกลายพันธุ์ของยีน *EIF2AK4* (Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase) และยีน *BMPR2* (Type II bone morphogenic protein receptor) โดยมีการรายงาน การกลายพันธุ์ของยีน *EIF2AK4* ในผู้ป่วยโรค PVOD ทั้งในรายที่มีและไม่มีสมาชิกในครอบครัวคนอื่นเป็นโรคด้วย¹⁰⁻¹² มีรายงานพบการกลายพันธุ์ของ *EIF2AK4* ร้อยละ 31.3 ในผู้ป่วย PVOD เทียบกับร้อยละ 2.2 ในผู้ป่วย PAH¹³ ซึ่งสนับสนุนความสัมพันธ์ของยีน *EIF2AK4* กับการเกิด PVOD ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน *BMPR2* นั้น ส่วนมากพบในผู้ป่วย PAH¹²⁻¹³ แต่ก็มีรายงานพบการกลายพันธุ์ของยีน *BMPR2* ในผู้ป่วย PVOD บ้าง^{3,14}

จากแนวทางการรักษาผู้ป่วย PH ในปี พ.ศ. 2558¹⁵ ได้ให้ความสำคัญกับการให้คำแนะนำเรื่องการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแก่ผู้ป่วย idiopathic PAH และ PVOD ไม่ว่าจะมีความผิดปกติสมมติในครอบครัวเป็นด้วยหรือไม่ และยังแนะนำให้ใช้ข้อมูลของการกลายพันธุ์ของยีนในการช่วยให้การวินิจฉัย PVOD หากไม่สามารถตรวจยีนยืนยันทางพยาธิวิทยาได้ เช่น เมื่อตรวจพบ bi-allelic mutation ของยีน *EIF2AK4* ในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของ PVOD ที่มีประวัติ PVOD ในครอบครัว เป็นต้น

การได้รับยา สารเคมี และบุหรี่

การใช้ยาลดอาการอยากอาหารเพื่อลดน้ำหนัก (anorexigen) ได้แก่ aminorex และ fenfluramine เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด PAH ชัดเจน¹⁵ แต่ข้อมูลความสัมพันธ์ของยากลุ่มนี้ กับการเกิด PVOD ยังมีน้อย โดยมีการรายงานผู้ป่วยรายงานหนึ่ง พบผู้ป่วย PVOD 1 คน มีประวัติใช้ยากลุ่มนี้ คิดเป็นร้อยละ 4.2 ในขณะที่ผู้ป่วย PAH พบประวัติการใช้ยากลุ่มนี้ ร้อยละ 33.3³

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายๆ ชนิด มีรายงานสัมพันธ์กับการเกิด PVOD ได้แก่ mitomycin, bleomycin, carmustine (BCNU) และ cyclophosphamide¹⁶⁻¹⁹ และยังมีรายงานการเกิด PVOD หลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation)²⁰⁻²¹

Trichloroethylene เป็นตัวทำลายอินทรีย์ชนิดหนึ่งที่มีรายงานความสัมพันธ์กับการเกิด PVOD จากการศึกษานักผู้ป่วย PVOD³³ รายเทียบกับผู้ป่วย PAH พบประวัติการสัมผัส trichloroethylene จากการประกอบอาชีพร้อยละ 42 ในผู้ป่วย PVOD เทียบกับร้อยละ 3.1 ในผู้ป่วย PAH โดยอาชีพหลักที่สัมผัส trichloroethylene ได้แก่ ช่างโลหะ ช่างเครื่อง ช่างทาสีและทำความสะอาด¹²

การสูบบุหรี่กับการเกิด PVOD มีรายงานจาก 2 case series เทียบผู้ป่วย PVOD กับ PAH พบจำนวนผู้ที่มีประวัติสูบบุหรี่ในกลุ่ม PVOD สูงกว่าใน PAH^{3,12}

Autoimmune Disorders

PAH เป็นภาวะร่วมที่พบได้บ่อยใน connective tissue disease (CTD) เช่น systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), mixed connective tissue disease (MCTD) และพบได้ไม่บ่อยนักใน rheumatoid arthritis, dermatomyositis และ Sjögren's syndrome¹⁵ Dorfmueller และคณะ ได้สังเกตว่าการตอบสนองต่อยายขยายหลอดเลือดปอดในผู้ป่วย PAH-associated CTD ไม่ดีเมื่อเทียบกับผู้ป่วย idiopathic PAH จึงได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับพยาธิสภาพของโรคในผู้ป่วย PAH-associated CTD และพบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีความผิดปกติในหลอดเลือดดำปอด (pulmonary vein) ร่วมด้วย เทียบกับผู้ป่วย idiopathic

PAH พบมีพยาธิสภาพผิดปกติในหลอดเลือดดำปอดเพียงร้อยละ 17.2²² และจากการศึกษาดังกล่าว ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งในกลุ่ม PAH-associated CTD เป็นโรค systemic sclerosis ซึ่งพบมีพยาธิสภาพผิดปกติในหลอดเลือดดำปอดทั้งหมด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gunther และคณะ²³ ที่ได้ศึกษาลักษณะของ PVOD จาก high resolution computed tomography (HRCT) ของปอด ในผู้ป่วย systemic sclerosis ซึ่งพบว่าร้อยละ 61.5 ของผู้ป่วย systemic sclerosis ที่มี pre-capillary PH มีลักษณะของ HRCT ที่เข้าได้กับ PVOD ข้อมูลจาก 2 การศึกษาชี้ให้เห็นว่า มีหลักฐานว่าพบพยาธิสภาพที่ post-capillary pulmonary veins ในผู้ป่วย CTD ที่มี PAH ได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ป่วย systemic sclerosis นอกจากกลุ่มโรค CTD แล้ว ยังมีรายงานขนาดเล็กพบ PVOD ในโรคกลุ่ม inflammatory disorders อื่นๆ อีก ได้แก่ sarcoidosis, Langerhans' cell granulomatosis และ Hashimoto's thyroiditis²⁴

โรคติดเชื้อ

PAH ที่พบร่วมกับการติดเชื้อ HIV ได้ถูกจำแนกอยู่ในกลุ่มย่อย 1.4: PAH with other associated conditions¹ แต่สำหรับความสัมพันธ์ของ PVOD กับการติดเชื้อ HIV นั้น มีข้อมูลการรายงานผลตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วย HIV-related pulmonary hypertension พบ PVOD ประมาณร้อยละ 6.06²⁵ ในส่วนของการติดเชื้ออื่นที่สัมพันธ์กับการเกิด PVOD นั้น ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน ส่วนใหญ่เป็นการตรวจ serology ต่อเชื้อชนิดต่างๆ ให้ผลบวก (เช่น *Toxoplasma gondii* และ measles) หรือมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับการติดเชื้อบางชนิด (Epstein-Barr or cytomegalovirus) ในช่วงระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัย PVOD⁴

พยาธิวิทยา

พยาธิสภาพของ PVOD คือมีการอุดตันของหลอดเลือดดำปอดจากพังผืด (fibrous tissue) ในหลอดเลือดทั่วไป โดยพังผืดจะเกาะตัวแบบหลวมๆ หรือหนาแน่นต่างกันไป การอุดตันที่หลอดเลือดดำทำให้เกิดภาวะความดันในหลอดเลือด

หลอดเลือดสูง ส่งผลให้ผนังหลอดเลือดดำชั้น intima ของหลอดเลือดดำปอดขนาดเล็ก (venules และ small veins) ใน lobular septa มีการหนาตัวขึ้น การเปลี่ยนแปลงนี้พบได้น้อยมากในหลอดเลือดดำที่มีขนาดใหญ่⁴ ซึ่งการหนาตัวขึ้นของหลอดเลือดดำปอดขนาดเล็กนี้ ทำให้ลักษณะของหลอดเลือดดำมีโครงสร้างคล้ายหลอดเลือดแดง ทั้งในชั้น internal และ external elastic lamina แต่จะสามารถแยกหลอดเลือด 2 ชนิดนี้ได้จากตำแหน่งทางกายวิภาค โดยหลอดเลือดดำอยู่ในส่วน interlobular septa ในขณะที่หลอดเลือดแดง อยู่บริเวณ centriacinar ซึ่งจะวิ่งคู่ไปกับหลอดลม²⁶ การอุดตันของหลอดเลือดดำนอกจากทำให้เกิดภาวะความดันในหลอดเลือดดำสูงแล้ว ยังทำให้เกิดภาวะ hemosiderosis และ pulmonary congestion ได้ โดยภาวะ pulmonary congestion หากเกิดเป็นระยะเวลานาน จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงไปสู่ interstitial fibrosis²⁶ การอุดตันของหลอดเลือดดำ ยังนำไปสู่การสร้างหลอดเลือดใหม่ในลักษณะ fine anastomosis รอบๆ หลอดเลือดดำที่อุดตัน²⁷

หลอดเลือดฝอยบริเวณถุงลมปอด (alveolar capillaries) อาจได้รับผลกระทบ โดยจะมีลักษณะบวมและคดเคี้ยว (engorge and tortuous)⁴ หรือมีการเพิ่มขึ้นของชั้น alveolar capillary เป็น 2 หรือ 3 ชั้น³ ซึ่งทำให้เกิดเป็นลักษณะของ pulmonary capillary hemangiomatosis ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาผู้ป่วย PVOD/PCH 38 ราย² พบลักษณะทางพยาธิวิทยาของ PCH ได้ในผู้ป่วย PVOD และสรุปได้ว่า PCH นั้นเป็นกระบวนการ reactive angioproliferative ที่เกิดสืบเนื่องต่อจากภาวะ PVOD

พยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงปอดในผู้ป่วย PVOD ส่วนใหญ่จะพบ medial hypertrophy และการหนาตัวของชั้น intima แบบ eccentric ซึ่งลักษณะดังกล่าวคล้ายกับลักษณะของหลอดเลือดที่เกิดจาก thromboembolic pulmonary hypertension และในปัจจุบัน ยังคงเป็นที่สงสัยว่า การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงปอดในผู้ป่วย PVOD นั้นเป็นเหตุสืบเนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือดดำปอดหรือเกิดจากสาเหตุตั้งต้นเหตุเดียวกัน ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพทั้งหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงโดยตรง^{26,28}

ลักษณะทางคลินิก และการวินิจฉัย

การซักประวัติและการตรวจร่างกาย

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย PVOD นั้นคล้ายคลึงกับอาการของผู้ป่วย PH อื่นๆ และอาจพบอาการแสดงของ pulmonary edema ได้ ซึ่งไม่ได้เป็นอาการที่จำเพาะ ข้อมูลจากการศึกษาผู้ป่วย PVOD 2 รายงาน^{3, 29} พบว่าอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่พบบ่อย คือ เหนื่อยนอนราบไม่ได้ อาการของภาวะหัวใจห้องขวาวาย เป็นลมวูบ และอาการไอแห้งๆ ร่วมกับมีรายงานอาการไอเป็นเลือดในผู้ป่วยบางส่วน²⁻³

การตรวจร่างกายมักพบอาการแสดงของภาวะ pulmonary hypertension และหัวใจห้องขวาวาย เช่น prominent P2 component of the second heart sound, tricuspid regurgitation murmur, distention of jugular vein, right ventricular heaving และขาบวม²⁹ อาการแสดงของ pulmonary edema มักจะไม่พบในผู้ป่วย PAH²⁹ จึงอาจเป็นตัวช่วยในการแยกแยะระหว่างผู้ป่วย PAH และ PVOD ได้ ส่วนการตรวจร่างกายอื่นๆ ที่อาจพบได้ เช่น clubbing of fingers และ cyanosis สามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วย PAH และ PVOD^{3, 29}

การตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอก

มักพบลักษณะของ pulmonary edema ร่วมกับลักษณะของ pulmonary hypertension จากภาพถ่ายรังสีทรวงอก เช่น พบ enlarged proximal pulmonary arteries, peripheral interstitial infiltrate, septal lines และ right-sided pleural effusions อาจช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย PVOD²⁹ ส่วนภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกจะพบลักษณะของ pulmonary hypertension ร่วมกับ pulmonary edema เช่นเดียวกัน จากการศึกษาของ Resten A. และคณะ³⁰ ได้เปรียบเทียบภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ทรวงอกของผู้ป่วย PVOD กับผู้ป่วย PAH พบว่า ground-glass opacities, smooth thickened interlobular septa และ mediastinal adenopathy พบได้บ่อยในผู้ป่วย PVOD^{3, 31} ส่วนลักษณะอื่นๆ เช่น inhomogeneous lung parenchyma with a mosaic attenuation, well-defined pulmonary nodules,

pulmonary artery to thoracic aorta ratio > 1.0 และ pleuro-pericardial effusion สามารถพบได้ในผู้ป่วย PVOD แต่ไม่ใช่ลักษณะที่จำเพาะ^{3, 29-30, 32}

การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

(Echocardiography)

Transthoracic echocardiography เป็นการประเมินที่สำคัญและช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ PH สำหรับบทบาทของ echocardiography ในผู้ป่วย PVOD ที่สำคัญ นอกจากการประเมินความรุนแรงของ PH และยังช่วยประเมินการทำงานของหัวใจฝั่งซ้ายว่าผิดปกติหรือไม่²⁴

จลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิต

(Hemodynamic Parameters)

PVOD ได้รับการจัดให้อยู่ใน pulmonary hypertension กลุ่มที่ 1¹ เนื่องจากมีค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตจากการใส่สายสวนหัวใจซีกขวา (right heart catheterization, RHC) เช่นเดียวกับที่พบใน PAH คือ มีการเพิ่มขึ้นของ mPAP ในขณะพัก > 20 mmHg ร่วมกับ pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) ≤ 15 mmHg และ pulmonary vascular resistance (PVR) ≥ 3 Wood units (WU) ซึ่งเป็นค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตของ pre-capillary PH (PAH group)¹ การที่ PAWP เป็นปกติในผู้ป่วย PVOD เนื่องจาก PAWP เป็นค่าเฉลี่ยที่แสดงถึงความดันของหลอดเลือดดำปอดขนาดใหญ่ส่วนกลาง (central pulmonary vein) และหัวใจห้องซ้ายบน³³ ไม่ได้เป็นค่าที่แสดงถึงความดันในหลอดเลือดดำปอดขนาดเล็กในผู้ป่วย PVOD² ในผู้ป่วย PVOD ระหว่างการวัด PAWP หลังจากเริ่มวัดทันที อาจมีการเพิ่มขึ้นของค่าความดัน PAWP ในช่วงแรก หลังจากนั้นค่าความดันจะค่อยๆ ต่ำลงจนเป็นปกติ จากการที่เลือดค่อยๆ ระบายผ่านหลอดเลือดดำปอดที่ผิดปกติ ออกไปสู่หัวใจห้องซ้ายบน⁴ จึงเป็นเหตุผลที่ว่า ความผิดปกติในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดฝอยปอดใน PVOD ไม่ส่งผลกระทบต่อให้มีค่า PAWP สูง ค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย PVOD จึงเหมือนกับในผู้ป่วย PAH แม้ว่า PVOD จะมีความผิดปกติที่ post-capillary pulmonary vessel

Acute Vasodilator Testing

การทดสอบ acute vasodilator หรือ vasoreactivity testing นั้นโดยส่วนมากจะทำในระหว่างการใส่สายสวนหัวใจ ชีทขวาในผู้ป่วย PAH สำหรับในผู้ป่วย PVOD การทดสอบนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง คือ pulmonary edema ได้^{29, 34} แม้ว่าจะไม่ได้เกิดกับผู้ป่วย PVOD ทุกราย ดังรายงานการใช้ inhaled nitric oxide ในการทำ vasodilator test ไม่พบว่าเกิดภาวะ pulmonary edema ในผู้ป่วย PVOD³ แต่ผลการทดสอบนี้ ไม่สามารถใช้ทำนายการตอบสนองหรือทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ calcium channel blocker ในผู้ป่วย PVOD ได้^{3, 29} การทดสอบ acute vasoreactivity testing จึงไม่ได้เป็นการตรวจที่จำเป็นในผู้ป่วย PVOD¹⁵ แต่หากได้ทำการทดสอบนี้ในผู้ป่วย PAH แล้วเกิด pulmonary edema ในระหว่างการทำการทดสอบความน่าจะเป็นในการวินิจฉัย PVOD ก็จะเพิ่มมากขึ้น⁴

Pulmonary Function, Gas Exchange และ Exercise Testing

Spirometry ในผู้ป่วย PVOD โดยส่วนมากจะใกล้เคียงปกติ จากข้อมูลการศึกษาของ Montani และคณะ³ พบค่าเฉลี่ยของ forced expiratory volume in 1 second (FEV1) / force vital capacity (VC) ที่ร้อยละ 80.7 ซึ่งเป็นค่าที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ และใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้ในผู้ป่วย PAH แต่ก็มีรายงานจากบางการศึกษา²⁹ พบมี mild obstructive defect 27%, mild restrictive defect 18.2% และ combine defect 18.2% ในผู้ป่วย PVOD

การตรวจที่สำคัญ คือ ค่า diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) ผู้ป่วย PVOD มักพบมีการลดลงของ DLCO ในระดับที่รุนแรงกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วย PAH^{3, 31} และมากกว่าครึ่งของผู้ป่วย PVOD มีการลดลงของ DLCO < 50% predicted^{3, 29, 31} ซึ่งการที่ DLCO ต่ำได้มากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจอธิบายได้จากตัว pulmonary hypertension เอง ร่วมกับภาวะ interstitial edema²⁴

ภาวะ hypoxemia พบได้บ่อยในผู้ป่วย PAH แต่ในผู้ป่วย PVOD มักพบว่าภาวะ hypoxemia มีความรุนแรง

มากกว่าทั้งในขณะพักและขณะออกกำลังกาย พบภาวะ hypoxemia รุนแรงมากขึ้นหลังการตรวจ 6-minute-walk test (6MWT) ในผู้ป่วย PVOD โดยจะมีระดับ SpO₂ หลังการทดสอบต่ำกว่าผู้ป่วย PAH มาก ส่วนระยะทางที่เดินได้ในการตรวจ 6MWT นั้นไม่ต่างกัน³

Bronchoalveolar lavage

แม้ว่าการทำ bronchoscopy จะไม่ใช่การตรวจที่ทำกันเป็นประจำในผู้ป่วย PAH แต่มีข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจ bronchoalveolar lavage (BAL) fluid ว่าอาจมีประโยชน์ในการแยกโรคในผู้ป่วย PVOD ได้ เนื่องจากตำแหน่งพยาธิสภาพของหลอดเลือดดำปอดในผู้ป่วย PVOD อยู่ที่หลอดเลือด post-capillary การอุดตันในตำแหน่งดังกล่าวทำให้ความดันใน pulmonary capillary สูงขึ้นและมี alveolar hemorrhage ได้³¹ จากการศึกษาหนึ่ง ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย PVOD และ PAH ที่ได้รับการทำ bronchoscopy พบว่าผล BAL fluid analysis ไม่มีความแตกต่างในเรื่องของ alveolar cell count และ cell differential counts แต่พบ hemosiderin-laden macrophage และ Golde score ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่ม PVOD เมื่อเทียบกับ PAH³¹ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษา ตรวจ hemosiderin-laden macrophages ในเสมหะผู้ป่วย PVOD ซึ่งพบมีปริมาณที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย idiopathic PAH และ SSc-associated PH³⁵ การศึกษาดังกล่าว ได้กำหนดค่า cut-off ของ Golde score ในเสมหะที่ 200 ซึ่งจะให้ค่า sensitivity และ specificity ในการวินิจฉัย PVOD ที่ 100% และ 97% ตามลำดับ

นอกจากนี้ การตรวจส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopy) ในผู้ป่วย PVOD อาจพบรอยโรคในผนังหลอดลม เช่น hyperemia ที่ lobar และ segmental bronchi ร่วมกับ longitudinal streak ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการขยายตัวของหลอดเลือดในชั้น submucosa จาก congestion ของหลอดเลือดดำปอด ลักษณะความผิดปกตินี้จะไม่พบในบริเวณ trachea และ main bronchi เนื่องจากการไหลเวียนของเลือดในตำแหน่งนี้ออกไปทาง bronchial vein³⁶

แนวทางการวินิจฉัย (Diagnostic Approach)

การวินิจฉัย PVOD ที่แน่นอน คือการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อปอด ซึ่งการตัดชิ้นเนื้อปอดในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูง และแพทย์บางท่านยังถือว่าการทำหัตถการดังกล่าวเป็นข้อห้ามในผู้ป่วย PH ดังนั้น แนวทางการวินิจฉัยที่มีความเสี่ยงต่ำกว่า invasive น้อยกว่าจึงเข้ามามีบทบาทมากขึ้น ซึ่งการวินิจฉัย PVOD อาจทำได้โดยการใช้ลักษณะอาการ อาการแสดงร่วมกับภาพรังสีทรวงอก ค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตจากการใส่สายสวนหัวใจซีกขวา ผลการตรวจ echocardiogram ผลตรวจสมรรถภาพปอดและการตรวจทางพันธุศาสตร์

ลักษณะผลการตรวจที่สนับสนุนการวินิจฉัย PVOD มีดังนี้

- ลักษณะอาการและอาการแสดงของ PH
- ค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตจากการใส่สายสวนหัวใจซีกขวาเข้าได้กับ PAH
- การเกิดภาวะ pulmonary edema หลังการทดสอบ vasoreactivity หรือเกิดหลังจากการให้การรักษาโดยขยายหลอดเลือดต่าง ๆ
- การทดสอบสมรรถภาพปอดพบมีการลดลงของ DLco โดยเฉพาะมีค่าต่ำมากถึง < 50%
- ภาวะ hypoxemia ที่รุนแรง ไม่ว่าจะป็นขณะพักหรือหลังการตรวจ 6MWT
- ลักษณะที่พบจาก HCRT chest ได้แก่ septal line, centrilobular ground-glass opacities/nodules และ mediastinal lymphadenopathies
- ประวัติครอบครัว พบสมาชิกในครอบครัวที่ได้รับการวินิจฉัย PVOD ร่วมกับตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EIF2AK4 แบบ bi-allelic

การดูแลรักษา

การให้ออกซิเจน (Oxygen Therapy)

ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องออกซิเจน ควรได้รับการแก้ไขโดยการให้ออกซิเจนเพื่อบรรเทาการเกิดภาวะหลอดเลือด

แดงปอดหดเกร็งจากภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxemic pulmonary vasoconstriction) ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ PH เลวลง แม้ว่าจะมีรายงาน³⁷ การให้การรักษาด้วยออกซิเจนในผู้ป่วย PPH แล้วไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า PVR ชัดเจนก็ตาม เนื่องจากผลข้างเคียงจากการให้ออกซิเจนนั้นมีน้อย จึงยังแนะนำให้ใช้ออกซิเจนเมื่อมีภาวะพร่องออกซิเจนในผู้ป่วย PH รวมถึง PVOD ด้วย โดยอ้างอิงมาจากข้อมูลการให้ออกซิเจนในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง แนะนำให้ใช้ออกซิเจนเมื่อ partial pressure of oxygen (PaO₂) < 60 มม.ปรอท หรือ oxygen saturation (SpO₂) < 91%¹⁵

ยากันเลือดแข็งตัว (Anticoagulants)

แนวปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วย PH ในปัจจุบัน¹⁵ แนะนำให้ใช้ยากันเลือดแข็งตัวในผู้ป่วย idiopathic PAH, hereditary PAH และ PAH ที่เกิดจากการใช้ยาลดน้ำหนัก ซึ่งคำแนะนำเหล่านี้ อ้างอิงหลักฐานมาจากการศึกษาแบบ observational และยังไม่มียาหรือการให้ยากันเลือดแข็งตัวในผู้ป่วย PVOD แต่เนื่องจากลักษณะการเปลี่ยนแปลงค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตในผู้ป่วย PVOD เหมือนกับ PAH ผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่มได้มีการใช้ warfarin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ไม่มีข้อห้าม⁴ โดยตรวจติดตามระดับ international normalized ratio (INR) ให้อยู่ในช่วง 2.0 ถึง 3.0 และแม้ว่าผู้ป่วย PVOD จะมีรายงานการพบอาการไอออกเลือดในสัดส่วนที่มากกว่า PAH³ การมีอาการไอออกเลือดเล็กน้อยในผู้ป่วย PVOD ไม่ได้เป็นข้อห้ามในการใช้ยากันเลือดแข็งตัวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยกเว้นพบมีอาการไอออกเลือดในปริมาณมากกว่า 50 มิลลิลิตร ใน 24 ชั่วโมง

PAH-specific Therapy

ข้อมูลการใช้ยาขยายหลอดเลือดที่ใช้ในการรักษา PAH ในผู้ป่วย PVOD มาจากรายงานผู้ป่วยจำนวนน้อยซึ่งพบว่า ในผู้ป่วย PVOD แม้ว่าการใช้ยาประเภทนี้จะมีโอกาสเกิด pulmonary edema ได้ แต่การใช้ยาในผู้ป่วยบางรายอาจทำให้สมรรถภาพการทำงาน การออกแรง รวมทั้งมีค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตดีขึ้น³⁸⁻⁴⁴ การเลือกใช้ยาใดนั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ไม่ว่าจะเป็น สถานการณ์หรือลักษณะอาการของผู้ป่วยในขณะนั้น ความต้องการของผู้ป่วย ผลข้างเคียงการใช้ยา ราคา ยา การเข้าถึงยาของสถานพยาบาล ใน

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ มียาหลายขนานที่มีรายงานว่าทำให้อาการดีขึ้น โดยการให้เป็นยาเดี่ยว ได้แก่ epoprostenol หยดเข้าหลอดเลือดดำตลอดเวลา⁴² iloprost ชนิดพ่นสูด⁴⁰ sildenafil⁴⁵ หรือ bosentan^{38,46} โดยมีข้อมูลสนับสนุนทั้งการให้เริ่มต้นเป็นยาเดี่ยวหรือให้ยาผสมโดยเพิ่มยาทีละขนาน^{39,41} ส่วนการใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blocker นั้นมีรายงานในผู้ป่วยกลุ่มเล็กเช่นกัน^{29,44}

การเริ่มยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่ม แนะนำให้เริ่มเป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วย WHO functional class II และ III ที่มี cardiac index บกพร่องมาก หรือมีภาวะหัวใจชวาวายที่ไม่ตอบสนองกับการรักษาอื่น หรือให้ในผู้ป่วย WHO functional class IV โดยเริ่มให้ในขนาดต่ำและติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในโรงพยาบาลหรือใน intensive care unit โดยอาจให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะได้⁴⁷

การผ่าตัดเปลี่ยนปอด (Lung transplantation)

ในปัจจุบันการรักษาโดยการการผ่าตัดเปลี่ยนปอดเป็นการรักษาเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย PVOD ที่ทำให้หายใจได้ และเนื่องด้วยโรคมีความรุนแรง แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย PVOD ควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปยังศูนย์ผ่าตัดเปลี่ยนปอด ตั้งแต่แรกทีวินิจฉัย PVOD

จากการศึกษาผู้ป่วยที่รอคิวผ่าตัดเปลี่ยนปอด⁴⁸ พบว่าผู้ป่วย PVOD ร้อยละ 22 เสียชีวิตในระหว่างรอผ่าตัด เทียบกับผู้ป่วย PAH ที่เสียชีวิตร้อยละ 11 ในระหว่างรอคิวผ่าตัด ซึ่งเป็นการยืนยันเรื่องการดำเนินโรคที่เร็วและรุนแรงกว่าในผู้ป่วย PVOD สำหรับเทคนิคการผ่าตัดนั้น การผ่าตัดเปลี่ยนปอดทั้งสองข้างเป็นวิธีที่ทำบ่อยที่สุดใน PVOD²⁴ แต่ก็มีรายงานการผ่าตัดเปลี่ยนปอดแบบข้างเดียว หรือผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจและปอด⁴⁹⁻⁵⁰ ในปัจจุบัน ยังไม่มีรายงานการกลับเป็นซ้ำของ PVOD ที่ได้รับการยืนยันจากพยาธิวิทยาแต่มีรายงานลักษณะอาการที่สงสัยการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วย PVOD หลังผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจและปอด 1 ราย⁴⁹

บทสรุป

PVOD ถูกจัดอยู่ในกลุ่มย่อยของ PAH เนื่องจากมีลักษณะอาการเหมือนผู้ป่วย PAH แต่มีการดำเนินโรคที่

รุนแรงและการพยากรณ์โรคที่เลวกว่า เนื่องด้วยข้อจำกัดของการตัดชิ้นเนื้อปอดเพื่อยืนยันการวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การวินิจฉัย PVOD จึงมักใช้การสืบค้นข้อมูลจากการตรวจ non-invasive หรือ less-invasive แทน โดยอาจให้การวินิจฉัย PVOD ได้ในผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการของหัวใจซีกขวาวาย และพบลักษณะของ pulmonary edema และ mediastinal lymphadenopathies จาก HRCT chest ร่วมกับการวัดค่าจลนศาสตร์การไหลเวียนโลหิตจากการใส่สายสวนหัวใจซีกขวาพบมี PH พร้อมกับ PAWP ปกติ ในส่วนของการรักษาให้หายขาดยังคงเป็นการผ่าตัดเปลี่ยนปอด ซึ่งควรได้รับการพิจารณาตั้งแต่แรกวินิจฉัย PVOD เนื่องด้วยการดำเนินโรคที่รุนแรง ส่วนการรักษาด้วยยาขยายหลอดเลือด ส่วนมากจะใช้ระหว่างรอการผ่าตัดเปลี่ยนปอด โดยสามารถลดอาการเหนื่อยได้ แต่ต้องเฝ้าระวังความเสี่ยงของ pulmonary edema ที่เกิดขึ้นได้บ่อยและรุนแรง หลังจากการให้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 24:53.
2. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:850-7.
3. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine* 2008; 87:220-33.
4. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1964-73.

5. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336:111-7.
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023-30.
7. Chin K, Channick RN. Pulmonary hypertension. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, Slutsky AS, editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 6th ed. Philadelphia:Elsevier Inc; 2016:1031-49.
8. Voordes CG, Kuipers JR, Elema JD. Familial pulmonary veno-occlusive disease: a case report. *Thorax* 1977; 32:763-6.
9. Davies P, Reid L. Pulmonary veno-occlusive disease in siblings: case reports and morphometric study. *Hum Pathol* 1982; 13:911-5.
10. Eyries M, Montani D, Girerd B, *et al.* EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46:65-9.
11. Best DH, Sumner KL, Austin ED, *et al.* EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014; 145:231-6.
12. 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; 46:1721-31.
13. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, *et al.* Phenotypic Characterization of EIF2AK4 Mutation Carriers in a Large Cohort of Patients Diagnosed Clinically With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2017; 136:2022-33.
14. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:889-94.
15. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* 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; 46:903-75.
16. Gagnadoux F, Capron F, Lebeau B. Pulmonary veno-occlusive disease after neoadjuvant mitomycin chemotherapy and surgery for lung carcinoma. *Lung Cancer* 2002; 36:213-5.
17. Lombard CM, Churg A, Winokur S. Pulmonary veno-occlusive disease following therapy for malignant neoplasms. *Chest* 1987; 92:871-6.
18. Perros F, Gunther S, Ranchoux B, *et al.* Mitomycin-Induced Pulmonary Veno-Occlusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models. *Circulation* 2015; 132:834-47.
19. Ranchoux B, Gunther S, Quarck R, *et al.* Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015; 185:356-71.
20. Hackman RC, Madtes DK, Petersen FB, Clark JG. Pulmonary venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989; 47:989-92.
21. Gutman JA, Allen CT, Madtes DK, Schramm J, Delaney C. Pulmonary veno-occlusive disease following reduced-intensity cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42:559-61.
22. 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; 38:893-902.
23. Gunther S, Jais X, Maitre S, *et al.* Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2995-3005.
 24. Montani D, Lau EM, Dorfmuller P, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016; 47: 1518-34.
 25. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:37-45.
 26. Corrin B, Nicolson AG. *Pathology of the Lungs*. 3rd ed. Elsevier; 2011:427-29.
 27. Schraufnagel DE, Sekosan M, McGee T, Thakkar MB. Human alveolar capillaries undergo angiogenesis in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 1996; 9:346-50.
 28. Wagenvoort CA, Wagenvoort N, Takahashi T. Pulmonary veno-occlusive disease: involvement of pulmonary arteries and review of the literature. *Hum Pathol* 1985; 16:1033-41.
 29. Holcomb BW, Jr., Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118:1671-9.
 30. Resten A, Maitre S, Humbert M, *et al.* Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:65-70.
 31. Rabiller A, Jais X, Hamid A, *et al.* Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006; 27:108-13.
 32. Swensen SJ, Tashjian JH, Myers JL, *et al.* Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:937-40.
 33. Weed HG. Pulmonary “capillary” wedge pressure not the pressure in the pulmonary capillaries. *Chest* 1991; 100:1138-40.
 34. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, Gossage JR, Bashore T, Tapson VF. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1998; 113:237-40.
 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.
 36. Matthews AW, Buchanan R. A case of pulmonary veno-occlusive disease and a new bronchoscopic sign. *Respir Med* 1990; 84:503-5.
 37. Morgan JM, Griffiths M, du Bois RM, Evans TW. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in systemic sclerosis and primary pulmonary hypertension. *Chest* 1991; 99:551-6.
 38. Barboza CE, Jardim CV, Hovnanian AL, Dias BA, Souza R. Pulmonary veno-occlusive disease: diagnostic and therapeutic alternatives. *J Bras Pneumol* 2008; 34:749-52.
 39. Creagh-Brown BC, Nicholson AG, Showkathali R, Gibbs JS, Howard LS. Pulmonary veno-occlusive disease presenting with recurrent pulmonary oedema and the use of nitric oxide to predict response to sildenafil. *Thorax* 2008; 63:933-4.
 40. Hoepfer MM, Eschenbruch C, Zink-Wohlfart C, *et al.* Effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary veno-occlusive disease. *Respir Med* 1999; 93:62-4.

41. Kuroda T, Hirota H, Masaki M, *et al.* Sildenafil as adjunct therapy to high-dose epoprostenol in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Heart Lung Circ* 2006; 15:139-42.
42. 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; 34:1348-56.
43. Okumura H, Nagaya N, Kyotani S, *et al.* Effects of continuous IV prostacyclin in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 2002 Sep; 122:1096-8.
44. Salzman GA, Rosa UW. Prolonged survival in pulmonary veno-occlusive disease treated with nifedipine. *Chest* 1989; 95:1154-6.
45. Barreto AC, Franchi SM, Castro CR, Lopes AA. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38:185-95.
46. Ye XQ, Yan CS, Zhang XY, Cai Y, Guo F, Kuang JL. Lengthy diagnostic challenge in a rare case of pulmonary veno-occlusive disease: case report and review of the literature. *Intern Med* 2011; 50:1323-7.
47. Mandel J, LeVarge B. Treatment and prognosis of pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis in adults: UpToDate; 2019 [updated Jan 18, 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-pulmonary-veno-occlusive-disease-pulmonary-capillary-hemangiomatosis-in-adults>.
48. Wille KM, Sharma NS, Kulkarni T, *et al.* Characteristics of patients with pulmonary venoocclusive disease awaiting transplantation. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1411-8.
49. Izbicki G, Shitrit D, Schechtman I, *et al.* Recurrence of pulmonary veno-occlusive disease after heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:635-7.
50. Takahashi K, Chen F, Ikeda T, *et al.* Single-lobe lung transplantation for rapidly deteriorating pulmonary venoocclusive disease. *Ann Thorac Surg* 2013; 95:689-91.