



Hipertensão pulmonar e HIV

Relato de um caso e revisão da literatura

Cândida Maria C. Carvalho Neves (*), Fábio Maraschin Haggsträm (**), Fernanda Longhi (***), Carine Petry (***)

RESUMO

Este artigo descreve um caso de hipertensão pulmonar em uma mulher de 23 anos com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) atendida no Hospital São Lucas da PUCRS e também revisa os casos descritos na literatura. O objetivo do estudo é salientar a importância desse diagnóstico em pacientes HIV-positivo devido ao aumento da sua incidência nessa população nos últimos anos.

ABSTRACT

This article describes a case of pulmonary hypertension in a 23-year-old woman with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) examined at Hospital São Lucas da PUCRS and also reviews the cases reported in the literature. The objective of the study is to emphasize the importance of this diagnosis in HIV-positive patients due to its rising incidence in this population in the last years.

Palavras-chaves: Hipertensão pulmonar; HIV; SIDA.

Key-words: Pulmonary hypertension; HIV; AIDS.

Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sua manifestação clínica, a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), têm sido relacionados a doenças pulmonares infecciosas e não-infecciosas. As complicações infecciosas vêm diminuindo nos pacientes HIV-positivo devido a uma melhora na sua profilaxia. Por outro lado, as complicações não-infecciosas têm tornado-se mais proeminentes⁽¹⁾. Uma dessas complicações é a hipertensão pulmonar.

Descrição do Caso

Paciente de 23 anos, feminina, com história de dispnéia progressiva, tosse seca e emagrecimento

de aproximadamente 10 kg nos últimos 2 anos interna em agosto/98 com febre, taquicardia (106 batimentos/min), dispnéia, taquipnéia (30 movimentos respiratórios/min) e pressão arterial de 120/70 mmHg. Negou uso de drogas intravenosas. O exame físico revelou ritmo regular em 3 tempos com hiperfonesia da segunda bulha e sopro sistólico de 2+ em 6 em foco mitral; murmúrio vesicular diminuído em base esquerda e crepitações bibasais; hepatomegalia; e candidíase oral. O radiograma de tórax mostrou aumento da área cardíaca e congestão pulmonar com proeminência de hilos (Foto 1). Pensando-se em insuficiência cardíaca e em pneumonia adquirida na comunidade foi iniciado tratamento com

*Professora Adjunta da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da PUCRS. Mestre em Pneumologia pela UFRGS. Médica de Saúde Pública da SSMA-RS Programa de Controle de Tuberculose Hospital Sanatório Partenon.

**Médico Residente de Pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

***Doutorandas da Faculdade de Medicina da PUCRS.

Correspondência: Dra. Cândida Maria Carvalho Neves - Centro Clínico da PUCRS - Av. Ipiranga, 6690/314 - Jd. Botânico - 90610-000 - Porto Alegre - RS. Telefone: (051) 336-5043.

Artigo recebido para publicação no dia 28/03/1999 e aceito no dia 28/04/1999, após revisão.

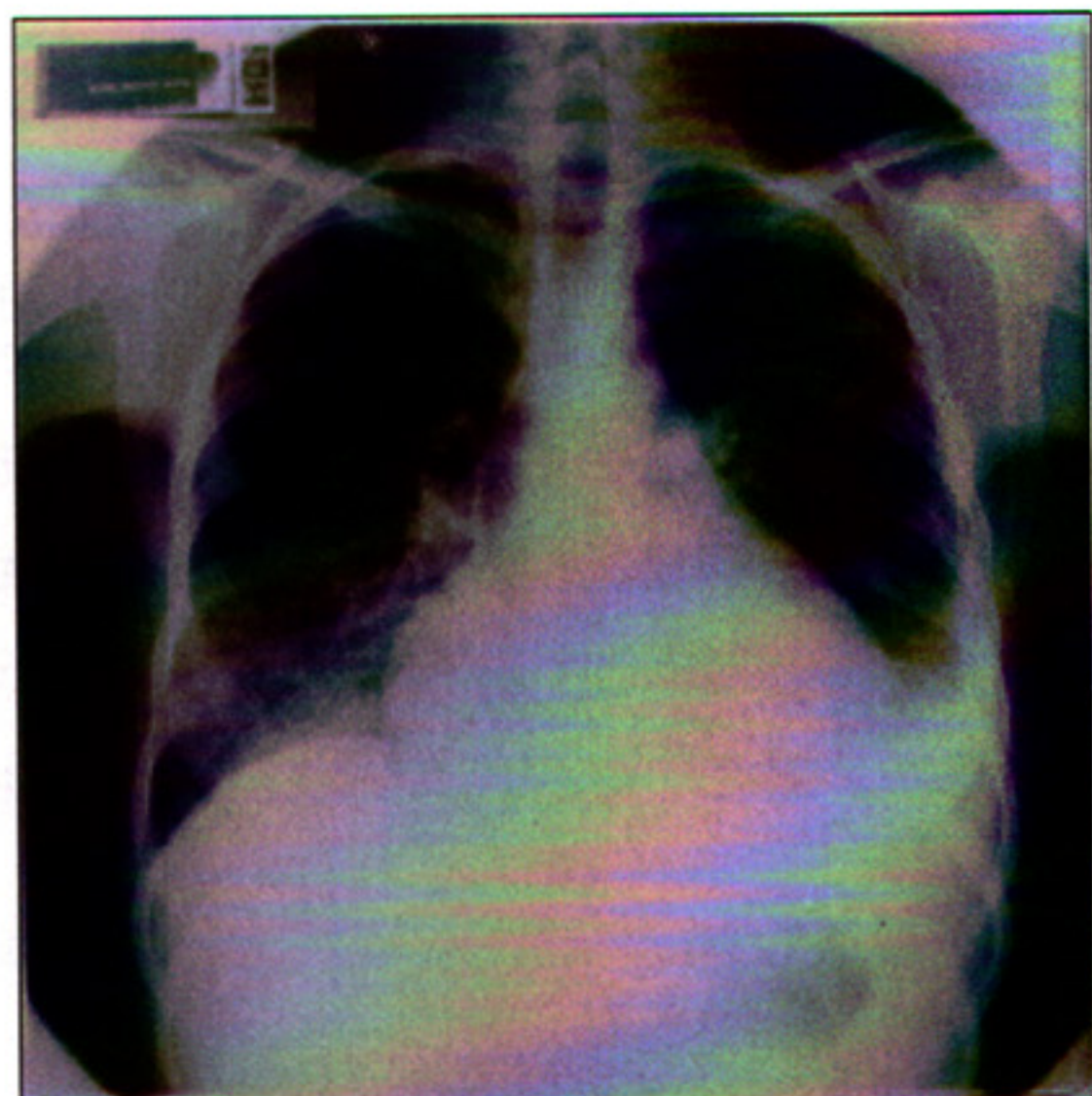


Foto 1
Radiograma do tórax PA

furosemide, captopril, digoxina, penicilina G cristalina e oxigenoterapia, além de medidas sintomáticas. A ecocardiografia evidenciou ventrículo esquerdo de dimensões normais, função sistólica global preservada, ventrículo direito extremamente aumentado com sinais de hipertensão pulmonar (pressão pulmonar estimada de 60 mmHg), insuficiência mitral leve e pequeno derrame pericárdico, sem sinais de aumento da pressão intrapericárdica. A contagem de células CD4 foi de 291 células/mm³.

Durante a internação a paciente apresentou tosse produtiva, escarro hemoptóico e sudorese noturna, com piora radiológica. A tomografia computadorizada de tórax evidenciou atelectasia e consolidação do lobo inferior direito, derrame pleural à direita, focos de consolidação acinares na pirâmide basal esquerda e no segmento superior de ambos lobos inferiores e ausência de linfonomegalias mediastino-pulmonares. Foi realizada toracocentese, que mostrou exsudato no líquido pleural com dosagem de adenosina-deaminase (ADA) de 111U/L. As amostras de escarro foram negativas para pesquisa de BAAR. A fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar revelou PCR positivo para tuberculose. Iniciou-se tratamento com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, além de zidovudina (AZT) e didanosina (Ddi). Após uma aparente melhora clínica, a paciente evoluiu para insuficiência respiratória e insuficiência cardíaca refratária, indo a óbito em novembro/98.

Discussão

Histórico

O primeiro caso de hipertensão pulmonar associada ao HIV foi descrito em 1987 por Kim e Factor em um paciente hemofílico⁽²⁾. Como seguiram-se vários relatos de hipertensão pulmonar associada ao HIV em pacientes hemofílicos, pensou-se que a própria hemofilia ou talvez a terapêutica com concentrado liofilizado de fator VIII fosse a causa da hipertensão pulmonar primária. Quando começaram a surgir casos em pacientes não hemofílicos, tornou-se evidente que era o próprio HIV o causador da patologia em questão.

O caso descrito nesse artigo soma-se aos 102 já descritos na literatura (Tabela I).

Epidemiologia

A incidência de hipertensão pulmonar em pacientes HIV-positivo é mais alta do que na população em geral. Entre os 103 casos revisados, 60 (59%) eram homens e 43 (41%), mulheres. A idade dos pacientes variou de 2 a 56 anos, sendo a média de 31 anos. Os fatores de risco encontrados para infecção por HIV foram os seguintes: uso de drogas intravenosas em 45 pacientes (50%), contato homossexual em 19 (21%), hemofilia em 11 (12%), contato heterossexual em 9 (9%), transfusões sanguíneas em 4 (4%), infecção congênita em 3 (3%) e contato homossexual associado a uso de drogas intravenosas em 2 (2%).

Achados Clínicos

A dispnéia é o principal sintoma da hipertensão pulmonar. Outros achados comuns incluem edema de membros inferiores, hipoxemia ocasional e doença pulmonar restritiva leve⁽³⁹⁾.

Não parece existir relação entre a contagem de CD4 ou a história de infecções oportunistas e o desenvolvimento de hipertensão pulmonar⁽¹²⁾. 71 dos 103 casos relatados foram submetidos a contagem de células CD4. Desses, 29 (40%) apresentaram valores inferiores a 200 células/mm³.

Oitenta e nove pacientes realizaram medida da pressão sistólica na artéria pulmonar; 68 por cateterismo cardíaco e 21 por ecocardiografia, que é o melhor método⁽³⁹⁾. A pressão variou de 33 a 118mmHg, com média de 66 mmHg.

Vários autores descrevem que a hipertensão pulmonar é mais agressiva e letal em pacientes com HIV ou SIDA do que naqueles com hipertensão pulmonar não associada ao HIV^(2,9,22). O intervalo de

Tabela 1

Resumo de 103 Casos de Hipertensão Pulmonar Associada a HIV ou SIDA

Autor(es)	Caso	Idade/ Sexo	Fator de Risco para HIV	Outras Patologias	Contagem de CD4 (cél/mm ³)	Pressão na Artéria Pulmonar (mmHg)	Resultado Patológico
Kim e Factor ⁽²⁾	1	40 M	hemofilia homossexual	-	-	70	plexogênica
Goldsmith et al ⁽³⁾	2	24 M	hemofilia	hepatite B	-	106	plexogênica
	3	23 M	hemofilia	hepatite B	-	85*	-
	4	52 M	hemofilia	-	-	55	plexogênica
	5	56 M	hemofilia	-	-	85	-
	6	25 M	hemofilia	-	-	80	-
Schulman et al ⁽⁴⁾	7	50 M	hemofilia	hepatite B	-	-	-
Bray et al ⁽⁵⁾	8	11 M	hemofilia	-	550	-	plexogênica
Himelman et al ⁽⁶⁾	9	30 M	homossexual drogadito	-	-	67	-
	10	35 M	homossexual	-	-	68	plexogênica
	11	38 M	drogadito	-	-	51	-
	12	43 M	homossexual	-	-	100	-
	13	44 M	homossexual	-	-	56	plexogênica
	14	49 M	drogadito	-	-	-	-
Rouveix et al ⁽⁷⁾	15	30 M	drogadito	hepatite B	-	81	plexogênica
Coplan et al ⁽⁸⁾	16	48 M	homossexual	-	-	55	plexogênica
	17	31 M	homossexual	-	-	61	-
	18	38 M	homossexual	-	-	86	-
	19	38 M	homossexual	-	-	84*	plexogênica
Legoux et al ⁽⁹⁾	20	37 M	drogadito	hepatite B	700	80*	-
Saadjan et al ⁽¹⁰⁾	21	31 F	drogadita	hepatite B	-	65	plexogênica
Speich et al ⁽¹¹⁾	22	30 M	homossexual	-	380	64*	-
	23	37 F	drogadita	-	130	66*	plexogênica
	24	24 F	drogadita	-	94	65*	plexogênica
	25	28 F	drogadita	-	72	49*	-
	26	32 F	drogadita	-	730	56*	-
	27	30 F	drogadita	-	750	49*	-
Aarons e Nye ⁽¹²⁾	28	36 M	homossexual	-	900	70*	-
Hays et al ⁽¹³⁾	29	10 F	congenito	PIL**	-	51	plexogênica
Jacques et al ⁽¹⁴⁾	30	44 M	homossexual	Hepatite B PIL**	456	50*	plexogênica
Polos et al ⁽¹⁵⁾	31	35 M	drogadito	-	-	72	plexogênica
	32	28 F	drogadita	PIL**	-	103	plexogênica
Mette et al ⁽¹⁶⁾	33	27 M	homossexual	-	533	86	-
	34	37 M	homossexual	-	232	86	plexogênica
	35	39 M	homossexual	-	127	62	plexogênica
Piette et al ⁽¹⁷⁾	36	37 M	homossexual	-	700	80*	-
	37	29 F	drogadita	-	380	60	-
Gouello et al ⁽¹⁸⁾	38	27 M	homossexual	-	514	97	-
Maliakkal et al ⁽¹⁹⁾	39	26 F	heterossexual	Trombose venosa	-	65	tromboembólica
Rhodes et al ⁽²⁰⁾	40	2 M	congenito	-	-	80	-
Reiser et al ⁽²¹⁾	41	24 F	drogadita	Hepatite B	130	67	plexogênica
Duchesne et al ⁽²²⁾	42	25 F	heterossexual	Hepatite B	-	110	plexogênica
Diaz e Clanton ⁽²³⁾	43	35 M	hemofilia	-	119	62	-
Arinabh e Edasery ⁽²⁴⁾	44	38 F	drogadita	-	-	72	-
Martos et al ⁽²⁵⁾	45	34 M	drogadito	-	-	118	plexogênica
de Chadarevian et al ⁽²⁶⁾	46	14 M	hemofilia	hepatite C	550	50	plexogênica
Petitpretz et al ⁽²⁷⁾	47	36 F	heterossexual	-	350	50	-
	48	28 F	drogadita	-	174	50	-
	49	24 F	drogadita	-	350	50	-
	50	29 F	drogadita	-	160	50	plexogênica
	51	32 M	drogadito	-	222	50	-
	52	34 F	transusão	-	120	50	-
	53	34 F	drogadita	-	340	50	-
	54	34 M	homossexual	-	150	50	-
	55	31 M	drogadito	-	6	50	-

	56	30 F	drogadita	-	380	50	-
	57	31 M	drogadito	-	85	50	-
	58	31 M	drogadito	-	20	50	-
	59	24 M	transfusão	-	0	50	-
	60	43 M	hemofilia	-	110	50	-
	61	46 F	transfusão	-	24	50	plexogênica
	62	31 F	drogadita	-	105	50	-
	63	29 M	drogadito	-	340	50	-
	64	34 M	homossexual	-	7	50	-
	65	30 F	heterossexual	-	350	50	-
	66	26 F	drogadita	-	480	50	plexogênica
Mani e Smith (28)	67	30 M	homossexual	-	500	70	plexogênica
	68	28 F	heterossexual	hepatite B	608	100	plexogênica
Heron et al (29)	69	33 M	heterossexual	-	350	75	trombótica
			transfusão				
Ruchelli et al (30)	70	2 M	congênito	-	-	-	DPVO***
Zraik et al (31)	71	39 M	heterossexual	-	93	76	-
Sala-Blanch et al (32)	72	33 F	drogadita	hepatite C	29	80	-
Escamilla et al (33)	73	27 M	drogadito	-	360	80	DPVO***
Weiss et al (34)	74	31 F	drogadita	-	-	80	-
	75	25 F	heterossexual	-	-	60	-
Speciale et al (35)	76	36 F	drogadita	-	-	101*	-
Ferrari et al (36)	77	28 F	drogadita	-	280	95*	-
	78	- M	drogadito	-	300	110*	-
Morse et al (37)	79	30 F	-	-	> 200	-	-
	80	25 F	-	-	> 200	-	-
	81	26 F	-	-	> 200	-	-
	82	7 M	-	-	> 200	-	-
	83	35 F	-	-	< 200	-	-
	84	32 M	-	-	> 200	-	-
	85	30 M	-	-	> 200	-	-
	86	32 M	-	-	> 200	-	-
	87	37 F	-	-	< 200	-	-
	88	44 M	-	-	< 200	-	-
Arranz et al (38)	89	27 M	drogadito	hepatite B	< 200	60*	plexogênica
Mesa et al (39)	90	31 M	-	-	-	60*	trombótica
	91	43 M	homossexual	hepatite B	96	102*	plexogênica
			drogadito				
Petureau et al (40)	92	27 M	drogadito	hepatite B hepatite C	210	36	plexogênica
	93	28 F	drogadita	hepatite B hepatite C	635	33	plexogênica
	94	28 M	drogadito	hepatite C	360	54	DPVO***
	95	32 M	drogadito	hepatite C tuberculose	110	49	plexogênica
	96	37 F	drogadita	-	350	64	-
	97	35 F	drogadita	hepatite B hepatite C	130	61*	-
	98	31 F	drogadita	hepatite B hepatite C	937	60	-
	99	37 M	drogadito	hepatite B hepatite C	460	56	-
	100	47 F	drogadita	hepatite B hepatite C	231	50	-
	101	35 F	drogadita	hepatite B hepatite C	50	60	-
Goulart et al (41)	102	31 F	heterossexual	tuberculose	30	62	plexogênica
Neves et al	103	23 F	heterossexual	tuberculose	291	60*	-

*Pressão na artéria pulmonar medida através de ecocardiografia;

**Pneumonia intersticial linfocítica;

***Doença pulmonar veno-oclusiva.

tempo relatado entre o início dos sintomas e o diagnóstico no paciente com HIV ou SIDA é de 6 meses, enquanto que no paciente com hipertensão pulmonar primária é de 30 meses⁽²³⁾.

Mesa et al. observaram um índice de sobrevivência em um ano de 51% em uma série de 63 pacientes que tiveram acompanhamento e tratamento após o diagnóstico⁽³⁹⁾. Em pacientes com hipertensão pulmonar primária foi observado um índice de sobrevivência em um ano de 68%^(42, 43).

Achados Patológicos

Arteriopatia pulmonar plexogênica é o achado mais comum em biópsias de pulmão de pacientes com hipertensão pulmonar associada ao HIV. Essa arteriopatia é constituída por lesões vasculares caracterizadas pela proliferação de vasos sanguíneos e freqüentemente está associada à obliteração concêntrica da camada íntima dos vasos pulmonares⁽⁴⁴⁾.

Dos 39 pacientes que foram submetidos à biópsia pulmonar, 33 (84%) tinham lesões plexogênicas. Dois pacientes apresentaram a variante trombótica da hipertensão pulmonar, um apresentou hipertensão pulmonar tromboembólica (trombose venosa e embolia pulmonar) e três apresentaram doença pulmonar veno-oclusiva.

Fisiopatologia

Ainda que fatores de confusão possam estar presentes, acredita-se que o próprio HIV seja o causador da hipertensão pulmonar na maioria dos casos. O mecanismo etiopatogênico permanece desconhecido⁽⁴⁰⁾. Atualmente, a teoria mais aceita é a de que um mecanismo indireto secundário às alterações de imunidade associadas à infecção pelo HIV seja o responsável (efeito "bystander")^(8,14,16,23,26,45,46,47,48,49). Essa teoria baseia-se no fato de o HIV não ser encontrado nas células endoteliais das arteríolas pulmonares, onde observa-se freqüentemente infiltrados inflamatórios perivasculares⁽¹⁶⁾.

Produtos extracelulares também podem ter um papel na progressão da hipertensão pulmonar, como sugerido por sua atividade no sarcoma de Kaposi relacionado ao HIV. Estudos mostraram que o gene regulador *tat* do HIV pode atuar diretamente como um fator de crescimento^(47,48). Observou-se que a proteína *tat* do HIV leva à liberação de fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento transformador β e fator de crescimento plaquetário. Pensa-se que essas citocinas induzem a síntese de óxido nítrico, que leva a um aumento do tônus vascular e à proliferação do endotélio⁽⁴⁹⁾.

A GP-120, uma glicoproteína de envelope do HIV tipo 1, também está envolvida na fisiopatologia da hipertensão pulmonar associada ao HIV. Ela estimula a produção de endotelina-1, um potente vasoconstritor pulmonar, e de fator de necrose tecidual α . A endotelina e talvez uma anormalidade na sua regulação poderia contribuir para a progressão da hipertensão pulmonar⁽⁴⁹⁾.

Um estudo descrevendo 10 pacientes com hipertensão pulmonar associada ao HIV observou uma incidência aumentada de HLA-DR6 e HLA-DR52 nesses pacientes. Como eles desenvolveram uma síndrome linfocitária infiltrativa difusa, foi postulado que um mecanismo similar de resposta ao HIV pode ser determinado pelos alelos HLA-DR do complexo maior de histocompatibilidade⁽³⁷⁾.

As causas secundárias de hipertensão pulmonar em pacientes HIV-positivo, que atuam como fatores de confusão, são uso de drogas intravenosas, doença hepática crônica e anormalidades da coagulação. O abuso de drogas intravenosas pode levar à formação de granulomas de talco dentro das pequenas artérias pulmonares e conseqüentemente ao aumento da resistência vascular pulmonar⁽⁵¹⁾. Hipertensão porta e hepatite crônica com cirrose causam danos no endotélio pulmonar devido a um nível anormal de endotelina-1, a um aumento no número de células endócrinas pulmonares e à presença de substâncias tóxicas que não são metabolizadas pelo fígado doente⁽⁵²⁾. A trombose representa outra causa potencial de hipertensão pulmonar entre pacientes com infecção crônica pelo HIV⁽³⁹⁾.

Conclusão

Os dados mostram que está havendo um aumento da incidência de hipertensão pulmonar em pacientes jovens infectados pelo HIV. Isso faz com que pacientes HIV-positivo com dispnéia inexplicada devam ser avaliados para hipertensão pulmonar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mitchell DM, Miller RF. AIDS and the lung: update 1995. New developments in the pulmonary affecting HIV infected individuals. *Thorax* 1995; 50: 294-302.
2. Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1987; 18: 1293-1296.

3. Goldsmith GH Jr, Baily RG, Brettler DB, et al. Primary pulmonary hypertension in patients with classic hemophilia. *Ann Intern Med* 1988; 108: 797-799.
4. Schulman S, Johnsson H, Blomqvist S. Pulmonary hypertension in hemophilia [letter]. *Ann Intern Med* 1988; 109: 759-760.
5. Bray GL, Martin GR, Chandra R. Idiopathic pulmonary hypertension, hemophilia A, and infection with human immunodeficiency virus (HIV) [letter]. *Ann Intern Med* 1989; 111: 689-690.
6. Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, et al. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1396-1399.
7. Rouveix E, Job C, Delorme G, et al. Hypertension arterielle pulmonaire (HTAP) mortelle chez un toxicomane a l'heroine et aux amphetamines [letter]. *Ann Med Interne (Paris)* 1989; 140: 153.
8. Coplan NL, Shimony RY, Ioachim HL, et al. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency viral infection. *Am J Med* 1990; 89: 96-99.
9. Legoux B, Piette AM, Bouchet PF, et al. Pulmonary hypertension and HIV infection. *Am J Med* 1990; 89: 122.
10. Saadjian A, Gueunoun M, Philip-Joet F, et al. Hypertension arterielle pulmonaire secondaire a des micro-embolies de talc chez une heroinomane seropositive au virus immunodepresseur humain. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84: 1369-1373.
11. Speich R, Jenni R, Opravil M, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100: 1268-1271.
12. Aarons EJ, Nye FJ. Primary pulmonary hypertension and HIV infection [letter]. *AIDS* 1991; 5: 1276-1277.
13. Hays MD, Wiles HB, Gillette PC. Congenital acquired immunodeficiency syndrome presenting as cor pulmonale in a 10-year-old girl. *Am Heart J* 1991; 121: 929-931.
14. Jacques C, Richmond G, Tierney L, et al. Primary pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection in a non-hemophilic man. *Hum Pathol* 1992; 23: 191-194.
15. Polos PG, Wolfe D, Harly RA, et al. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: two reports and a review of the literature. *Chest* 1992; 101: 474-478.
16. Mette AS, Palevsky HI, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection: a possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Ver Dis* 1992; 145: 1196-1200.
17. Piette AM, Legoux B, Gepner P, et al. Hypertension arterielle pulmonaire "primitive" associee a l'infection par le VIH: deux observations. *Presse Med* 1992; 21: 616-618.
18. Gouello JP, Chenebault JM, Loison J, et al. Hypertension arterielle pulmonaire primitive associee a l'infection par le virus de l'immunodeficiency acquise. *Presse Med* 1992; 21: 632-633.
19. Maliakkal R, Friedman AS, Sridhar S. Progressive pulmonary thromboembolism in association with HIV disease. *NY State J Med* 1992; 92: 403-404.
20. Rhodes J, Schiller MS, Montoya CH, et al. Severe pulmonary hypertension without significant pulmonary parenchymal disease in a pediatric patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pediatr* 1992; 31: 629-631.
21. Reiser P, Opravil M, Pfaltz M, et al. Primare pulmonale hypertonie und mesangioproliferative glomerulonephritis bei HIV-infektion. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 815-818.
22. Duchesne N, Gagnon JA, Fouquette B, et al. Primary pulmonary hypertension associated with HIV infection. *Can Assoc Radiol J* 1993; 44: 39-41.
23. Diaz PT, Clanton TL. Marked pulmonary function abnormalities in a case of HIV-associated pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 313-315.
24. Arunabh, Eclasy B. Human immunodeficiency virus and primary pulmonary hypertension [letter]. *West J Med* 1993; 159: 708-709.
25. Martos A, Carratala J, Cabellos C, et al. AIDS and primary pulmonary hypertension [letter]. *Am Heart J* 1993; 125: 1819.
26. de Chadarevian JP, Lischner HW, Karmazin N, et al. Pulmonary hypertension and HIV infection: new observations and review of the syndrome. *Mod Pathol* 1994; 7: 685-689.
27. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection: comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2721-2727.
28. Mani S, Smith GJ. HIV and pulmonary hypertension: a review. *South Med J* 1994; 87: 357-362.
29. Heron E, Laaban JP, Capron F, et al. Thrombotic primary pulmonary hypertension in a HIV+ patient. *Eur Heart J* 1994; 15: 394-396.
30. Ruchelli ED, Nojadera G, Rutstein RM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: another vascular disorder associated with human immunodeficiency virus infection? *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 664-666.
31. Zraik N, Herry J, Setbon O, et al. Hypertension arterielle pulmonaire d'allure primitive chez un patient seropositif pour le VIH. *Ver Pneumol Clin* 1994; 50: 68-70.
32. Sala-Blanch X, Fabregas N, Martinez JM, et al. Hipertension pulmonar primaria en embarazada portadora del virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 117-118.

33. Escamilla R, Hermant C, Berjaud J, et al. Pulmonary veno-occlusive disease in a HIV-infected intravenous drug abuser. *Eur Respir J* 1995; 8: 1982-1984.
34. Weiss JR, Pietra GG, Scharf SM. Primary pulmonary hypertension and the human immunodeficiency virus. Report of two cases and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2350-2354.
35. Speciale A, Ramundi M, Fabiani F, et al. Primary pulmonary hypertension in a HIV+ patient. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 451-452.
36. Ferrari E, Draï E, Taillan B, et al. Hypertension artérielle pulmonaire sur talcome chez un couple de toxicomanes. *Ann Cardiol Angeiol Paris* 1995; 44 (1): 14-15.
37. Morse JH, Barst RJ, Itescu S, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1299-1301.
38. Arranz Caso A, Herrera Serrano L, Cuadrado Gómez LM, e cols. Hipertensión pulmonar primaria en una paciente com infección por VIH. *Ver Clin Esp* 1996; 196 (1): 61-62.
39. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, et al. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 37-45.
40. Pétureau F, Escamilla R, Hermant C, et al. Hypertension artérielle pulmonaire chez le toxicomane VIH+. A propos de 10 cas. *Ver Mal Respir* 1998; 15 (1): 97-102.
41. Goulart AE, Lopes AJ, Jansen JM, e cols. Hipertensão pulmonar primária em um paciente HIV+. *J Pneumol* 1998; 24 (6): 375-378.
42. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 236-250.
43. Rajasekhar D, Balakrishnan KG, Venkitachalam CG, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and prognostic factors. *Indian Heart J* 1994; 46: 165-170.
44. Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, et al. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1997; 28 (4): 434-442.
45. Agostini C, Trentin L, Zambello R, et al. HIV-1 and the lung: infectivity, pathogenic mechanisms, and cellular immune responses taking place in the lower respiratory tract. *Am Ver Respir Dis* 1993; 147: 1038-1049.
46. Beilke MA. Vascular endothelium in immunology and infectious disease. *Ver Infect Dis* 1989; 11: 273-283.
47. Vogel J, Hinrichs SH, Reynolds RK, et al. The HIV *tat* gene induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature* 1988; 355: 606-611.
48. Ensoli B, Barillari G, Salahuddin SZ, et al. *Tat* protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 1990; 345: 84-86.
49. Voelkel NF, Tudor RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995; 8: 2129-2138.
50. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, et al. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol* 1993; 150: 4601-4609.
51. Tomashefski JF Jr, Hirsch CS. The pulmonary vascular lesions of intravenous drug abuse. *Hum Pathol* 1980; 11: 133-145.
52. Gosney JR, Resl M. Pulmonary endocrine cells in plexogenic pulmonary arteriopathy associated with cirrhosis. *Thorax* 1995; 50: 92-93.