

SINDROMUL HEPATO-PULMONAR

**Dr. Simona Brătănescu, Dr. Amalia Călinoiu,
Dr. Ștefania Dumitrescu, Dr. Iohann Bach, Dr. Monica Giurgiu**
Universitatea de Medicină „C. Davila“, Clinica Med. Internă I, SUUB

REZUMAT

Sindromul hepato-pulmonar reprezintă consecința asupra tractului respirator a unei boli hepatice avansate. Este definit printr-o hipoxemie severă, cu PaO₂ sub 60 mmHg, dispnee, cianoză, hipocratism digital, ortodeoxie, platipnee și vasodilatație intrapulmonară, ce determină șunturi intrapulmonare adevărate și anomalii ale raportului V/P și ale difuziunii. Gradientul alveolo-arterial D(A-aO₂) peste 20 mmHg în aerul respirat, caracterizează, de asemenea, sindromul hepato-pulmonar. Sindromul hepato-pulmonar este diagnosticat prin echocardiografia cu contrast, ce demonstrează anomaliile vasculare pulmonare, cu toate că scintigrafia pulmonară de perfuzie este un test mai sensibil și mai specific. Sindromul hepato-pulmonar este o boală incurabilă, dar care poate fi rezolvată în timp după transplantul ortotopic de ficat.

ABSTRACT

Hepato-pulmonary syndrome is the consequence of advanced liver disease affecting the lungs. It is defined by severe hypoxemia with arterial PO₂ below 60 mmHg, dyspnea, cyanosis, digital clubbing, orthodeoxia, platypnea and demonstrable pulmonary vascular dilatations causing a true pulmonary shunt, ventilation-perfusion mismatching and diffusion defect. The alveolar-arterial PO₂ gradient A-a DO₂ over 20 mmHg in inspired air also characterizes the hepatopulmonary syndrome. Contrast-enhanced echocardiography is the method of choice for demonstrating pulmonary vascular abnormalities, although perfusion lung scanning is a more specific and sensitive test. The hepato-pulmonary syndrome is incurable, but resolves over time after liver transplantation.

În bolile hepatice avansate, însoțite de hipertensiune portală, cu sau fără manifestări de ciroză hepatică, s-a observat adesea afectarea funcției pulmonare, cu apariția unor tulburări severe.

În 1997, *Knudsen* și *Kenedy* descriu sindromul hepato-pulmonar (HPS) ca o insuficiență pulmonară, ce apare ca o complicație a unei boli hepatice cronice, ca o consecință a modificărilor hemodinamice și neurohormonale secundare HTP ce caracterizează acest stadiu al bolii hepatice.

I. DEFINIȚIE

Sindromul hepato-pulmonar (HPS) este definit prin triada:

1. Prezența bolii hepatice avansate (cu sau fără ciroză);
2. Anomalii ale schimburilor gazoase, incluzând creșterea gradientului alveolo-arterial D (A-a) O₂ în aerul respirat > 15 mmHg sau > 20 mmHg la cei peste 64 de ani, cu sau fără hipoxemie;
3. Prezența șunturilor vasculare intrapulmonare, la care se adaugă:
4. Absența unei boli primare cardio-pulmonare;
5. Radiografie pulmonară normală (cu excepția unor opacități bazale).

Pacienții cu ciroză au un risc crescut pentru anomalii specifice ale funcției pulmonare, hemodinamicii

și ale raportului ventilație-perfuzie (V/P), ce determină efecte adverse asupra calității vieții și a longevității. La cei cu ascită, efectul mecanic determină anomalii semnificative ale mecanismelor pulmonare, prin creșterea presiunilor intraabdominale și intratoracice, determinând alterarea volumelor pulmonare medii, în special CRF și CPT, precum și capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO). VEMS-ul nu este afectat, cu excepția cazurilor când există o afectare co-existentă a căilor aeriene. Pierderea progresivă a volumelor pulmonare și a suprafeței funcționale alveolare determină *hipoxia*. Adesea medie sau moderată, ea devine severă când presiunea arterială a oxigenului (PaO₂) scade sub 60 mmHg, situație ce definește HPS.

II. INCIDENȚĂ

Sindromul hepato-pulmonar apare într-o proporție de 5-29% la bolnavii cirofici, având o incidență de 0,3-2% în cirozele avansate (Child B-C).

III. PATOGENIE

Sindromul hepato-pulmonar este consecința unor mecanisme fiziopatologice complexe și, frecvent, nu este evident clinic. La unii pacienți poate coexista cu disfuncția mecanică pulmonară dată de ascită.

Caracteristica principală este reprezentată de prezența șunturilor vasculare intrapulmonare, consecința dilatării vaselor pulmonare, factor principal al schimburilor gazoase defectuoase, putându-se dezvolta și în absența ascitei sau a altor semne de boală hepatică avansată.

Mecanismul patogenic al HPS, încă incomplet cunoscut, postulează ipoteza unei alterări a echilibrului dintre vasoconstrictori și vasodilatatori. O altă ipoteză sugerează faptul că HPS este un „status deficitar“, în care patul arterial pulmonar necesită „ceva“ existent, în mod normal, la nivelul ficatului și pus în circulație prin venele hepatice, dar care, în condițiile bolii hepatice severe, este deficitar sau chiar absent.

Hipoxemia, consecința perturbării schimburilor gazoase, ca urmare a dilatării excesive a vaselor intrapulmonare, determină un status circulator hiperdinamic, cu creșterea debitului cardiac (DC), a indexului cardiac, a eliberării și a consumului de oxigen.

Rezistența vasculară pulmonară și cea sistemică sunt scăzute în HPS, relaxarea vasculară în întreg patul capilar afectând vasele pre- și postcapilare.

Hipoxemia este rezultatul următoarelor mecanisme:

1. Anomalii ale raportului ventilație/perfuzie (V/P)
2. Șunturilor anatomice intrapulmonare adevărate
3. Diminuării capacității de difuziune (prin creșterea distanței față de alveole, a oxigenului difuzat pentru schimbul cu hemoglobina, din vasele dilatate).

Prezența șunturilor intrapulmonare face ca fluxul sanguin din arterele pulmonare să șunteze alveolele funcționale, întorcându-se în circulația sistemică, fără oxigenare completă, determinând desaturarea sângelui arterial.

Efectele șunturilor intrapulmonare pot fi severe: măsurătorile au arătat că mai mult de 20% din debitul cardiac șuntează alveolele funcționale. În timpul efortului, fracțiunea șuntată crește, ducând la modificări posturale în saturația cu oxigen (O₂), fenomen numit *ortodeoxie*. La cei cu sindrom hepato-pulmonar, în poziție ortostatică, sângele din patul capilar dilatat este transferat în zonele bazale, ca efect al gravitației, rezultând o creștere a șunturilor și o exacerbare a hipoxemiei.

În sindromul hepato-pulmonar uman, vasodilatația este rezultatul producției excesive de vasodilatatori, în special de oxid nitric (NO). Cercetările experimentale au arătat că, sursa nivelelor crescute de NO, la pacienții cu ciroză hepatică, se află în alveolele pulmonare. În ciroza experimentală, subti-

purile *oxid nitric sintetazei*, enzima ce stimulează producția de NO și anume iNOS (inductivă), glucocorticoid dependentă și eNOS (constitutivă), Ca-carbomodulin dependentă, sunt situate în macrofagele alveolare și celulele endoteliale.

Oxidul nitric (NO) este responsabil și de apariția modificărilor morfologice la nivel vascular și anume, a procesului de *angiogeneză*.

Studiile au demonstrat că, valori crescute ale NO la cei cu sindrom hepato-pulmonar, revin la normal după 3-12 luni de la transplantul ortotopic de ficat.

Producerea NO de către celulele endoteliale este influențată, de asemenea, de prezența în circulația sistemică a unor citokine și factori de creștere.

Mai multe observații incriminează factorul necrozei tumorale (TNF- α) în dezvoltarea statusului hiperdinamic.

TNF- α , citokină proinflamatorie eliberată de celulele mononucleate ca răspuns la stimulii inflamatori, prezintă nivele ridicate în sângele celor cu ciroză hepatică, inhibiția ei prevenind statusul circulator hiperdinamic, prin scăderea producției de NO și ameliorarea sindromului hepato-pulmonar.

Pentoxifilina, inhibitor nespecific al fosfodiesterazei, blochează sinteza TNF- α , scăzând inducția macrofagelor pulmonare intravasculare, prevenind dezvoltarea atât a sindromului hepato-pulmonar, cât și a statusului hiperdinamic circulator (12).

Studii pe animale cu ciroză experimentală au evidențiat un nivel crescut al producției hepatice de *endotelină-1*, care determină, prin eliberarea în circulație, o creștere a oxid nitric sintetazei endoteliale (eNOS) și vasodilatație. Date recente (11) susțin faptul că epiteliul biliar este o sursă importantă de producție a *endotelinei-1* hepatice (în ligatura cronică a ductului biliar comun), explicând susceptibilitatea prezenței sindromului hepato-pulmonar în această situație.

Tot în sindromul hepato-pulmonar experimental, în cazul progresiei bolii, acumularea macrofagelor intravascular determină o producție crescută de iNOS, care produce *hemoxigenaza-1* (HO-1) derivată din monoxidul de carbon (CO), cu rol vasodilatator. Inhibiția ei duce la ameliorarea sindromului hepato-pulmonar.

În studii pe animale, *glucagonul* a fost găsit ca având un rol puternic vasodilatator (6). Nivelul creșterii glucagonului plasmatic la șoareci, în ligatura ductului biliar, este corelat pozitiv cu indexul cardiac și negativ cu rezistența vasculară sistemică.

Studii ale altor potențiali mediatorii, precum *epinefrina*, *somatostatina*, *tromboxanul A2* și *factorul de creștere hepatocitar* (HGF), sugerează că, în

patogeneza sindromului hepato-pulmonar, sunt implicați mai mulți factori (6).

IV. MORFOPATOLOGIE

Leziunile vasculare pulmonare sunt reprezentate de:

1. arterializarea pereților vasculari
2. anastomoze arterio-venoase și veno-venulare
3. șunturi intrapulmonare
4. dilatarea rețelei pre- și postcapilare
5. dilatarea vaselor pleurale „în pânză de păianjen“
6. proteinoză alveolară focală
7. hiperplazia și metaplazia epiteliiilor bronhiale
8. șunturi porto-pulmonare și șunturi dreapta-stânga

Toate acestea favorizează apariția hipertensiunii pulmonare secundare (HTP), cu o marcată vasodilatație a vaselor intrapulmonare, determinând o afectare a procesului de ventilație-perfuzie (V/P) în absența unei afecțiuni preexistente a plămânului sau a cordului.

Modificările amintite pot fi explicații ale prezenței efuziunilor pleurale și a infiltratelor interstițiale sau a atelectaziilor minime, evidențiate la pacienții cu sindrom hepato-pulmonar.

V. MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice sunt asociate bolii hepatice cronice.

1. DISPNEEA – este simptom comun, dar nespecific. Se prezintă ca o respirație scurtă, ce se agravează progresiv, mai ales la efort, agravându-se din poziție culcată, în poziție șezândă (*platipnee*) și ameliorându-se în clinostatism sau agravându-se în poziție ortostatică (*ortodeoxie*), în condițiile existenței unei hipoxemii severe.
2. ANGIOAME (stelute vasculare) – sunt întâlnite frecvent și la cei cu ciroză hepatică fără sindrom hepatopulmonar. La cei cu HPS sunt asociate cu vasodilatație pulmonară crescută și valori mari ale gradientului alveolo-arterial. [13]
3. CIANOZA – este consecința hipoxiei arteriale.
4. HIPOCRATISM DIGITAL

Auscultația este ne semnificativă, chiar în hipoxemia severă.

Accentuarea zgomotului II (componenta pulmonară) și hipertrofia ventriculară dreaptă (HVD), apar în condițiile hipertensiunii pulmonare secundare (HTP).

Semnele și simptomele pulmonare, asociate bolii hepatice cronice sunt discrete și apar progresiv, după diagnosticul inițial al bolii hepatice.

VI. DIAGNOSTIC DE LABORATOR

1. Analiza gazelor sanguine, în orto și clinostatism, ilustrează gradul hipoxemiei arteriale, ajutând la clasificarea defectelor de oxigenare în: ușoare ($\text{PaO}_2 > 80$ mmHg), medii (PaO_2 60-80 mm Hg) și severe ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg).

Clasificarea permite aprecierea supraviețuirii bolnavilor și determinarea riscului post-transplant. [4]

Dat fiind faptul că desaturarea indusă de efort este obișnuită, severitatea afectării pulmonare este estimată numai în condiții bazale. [4]

2. Explorarea funcției respiratorii – furnizează date asupra modificării volumelor pulmonare (CRF, CPT) și asupra scăderii capacității de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO). Investigația ajută la excluderea altor cauze de hipoxie, precum bolile obstructive sau restrictive pulmonare.

3. Radiografia pulmonară – în general normală, sau prezintă opacități bazale bilaterale sau aspect reticular, modificări corespunzătoare dilatațiilor vasculare. Este necesară pentru detectarea altor anomalii pulmonare: pleurezie, fibroză sau atelectazie.

4. Echocardiografia cu contrast – este o metodă cu sensibilitate crescută, chiar la cei cu saturație normală, la cei cu ciroză, detectând vasodilatația pulmonară în peste 10% dintre cazuri.

5. Tomografia computerizată cu substanță de contrast (macroagregate de albumină marcate cu $\text{Tc}^{99\text{m}}$ – $\text{MAATc}^{99\text{m}}$) – reprezintă o metodă specifică de diagnostic, indicând prezența șunturilor porto-pulmonare, a fistulelor arterio-venoase și veno-venulare. Aceasta poate stabili corelații între gradul hipoxemiei arteriale și gradul de dezvoltare a șunturilor intrapulmonare precum și existența unei eventuale boli pulmonare coexistente.

6. Angiografia pulmonară – reprezintă o metodă invazivă și scumpă, fiind sensibilă pentru evidențierea șunturilor intrapulmonare și poate exclude prezența șunturilor mari.

7. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) – detectează șunturile vasculare și dilatațiile vasculare intrapulmonare, corelate cu severitatea modificărilor gazelor sanguine.

8. Măsurarea oxidului nitric (NO) în aerul expirat este o metodă puțin utilizată, dar posibil, în viitor, marker al anomaliilor de difuziune a gazelor, din boala hepatică.

9. Cateterizarea cordului drept – prin măsurarea presiunilor din artera pulmonară și atriul drept, ajută la demonstrarea prezenței hipertensiunii pulmonare secundare (HTP).

VII. DIAGNOSTIC POZITIV

Creșterea morbidității și mortalității asociate sindromului hepato-pulmonar indică necesitatea unui management și a unui diagnostic sistematic. [10]

Criteriile de diagnostic includ: evidențierea bolii hepatice sau a hipertensiunii portale, creșterea gradientului alveolo-arterial, martor al vasodilatației intrapulmonare, precum și măsurarea saturației cu O₂ în repaus și în timpul efortului, pentru identificarea pacienților cu risc.

Hipocratismul digital, cianoza și steluțele vasculare sunt mult mai sugestive pentru sindromul hepato-pulmonar, decât prezența ascitei, ce induce afectarea pulmonară.

Un algoritm de diagnostic pozitiv al sindromului hepato-pulmonar este ilustrat în Fig.1.

VIII. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Se face cu bolile pulmonare și cardio-vasculare congenitale sau dobândite, cianogene, dar cel mai frecvent cu o altă complicație a hipertensiunii portale, și anume cu hipertensiunea porto-pulmonară (vezi Fig.2).

IX. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția pacienților cu sindrom hepato-pulmonar este destul de slab definită.

Cu o terapie suportivă, prognosticul pacienților este nefavorabil, cu o rată globală a mortalității de 41% după 2,5 ani.

Rata medie de supraviețuire a celor cu ciroză și sindrom hepato-pulmonar este de 10,6 luni, comparativ cu a celor fără sindrom hepato-pulmonar, care este de 40,8 luni. [8] Afecțiunile comorbide ca infecția sau sepsisul, determină o alterare acută și dramatică a respirației. La 20% dintre pacienți există și alte anomalii pulmonare ca emfizemul și hidrotoraxul.

Mortalitatea după transplantul hepatic este mai mare la cei cu sindrom hepato-pulmonar, comparativ cu cei fără. [8]

O presiune arterială a oxigenului = 50 mmHg preoperatorii un gradient alveolo-arterial > 20% sunt predictorii importanți pentru mortalitate post-operatorie. [7]

X. TRATAMENT

1. Transplantul ortotopic de ficat este singura terapie ce permite reversibilitatea acestui sindrom în 85% dintre cazuri.

Mortalitatea post-transplant este mai mare, prin complicațiile post-operatorii: hipertensiunea pulmonară, emboliile cerebrale sau dezoxigenarea imediată post-operatorie ce necesită ventilație mecanică prelungită.

Cu toate acestea, transplantul ortotopic de ficat poate remite șunturile intrapulmonare sau hipertensiunea pulmonară, corectând hipoxemia după un interval de peste 1 an. [7]

Fără îndoială, riscul transplantului este mare prin coexistența hipoxiei, dar efectuarea lui la pacienții selectați rămâne singura opțiune terapeutică. [3]

Pacienții suspecți cu sindrom hepato-pulmonar (HPS), trebuie propuși precoce transplantului hepatic, chiar în condițiile unei PaO₂ > 60 mmHg, înainte ca șunturile să devină importante ca severitate. [9]

2. Șuntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS) – reprezintă o terapie de legătură în așteptarea transplantului de organ. El reprezintă o alternativă la terapia de urgență, având beneficiu maxim când este urmat de transplantul ortotopic de ficat. TIPS scade hipertensiunea portală, ameliorând balanța la 2/3 din pacienți, ajutând la controlul lichidelor pleurale și peritoneale. Prin șuntarea fluxului sanguin către cordul drept, poate determina o hipertensiune pulmonară secundară, cu adaptare cardiacă în circa un an post-operator și normalizarea parametrilor fluxului pulmonar. [9]

3. Tratament medicamentos – nu s-a dovedit a fi eficace în sindromul hepato-pulmonar.

- a. S-a încercat folosirea unui analog de **somatostatină (alacitrină)** cu rol în creșterea rezistenței vasculare pulmonare și a presiunii în artera pulmonară.
- b. S-a folosit **albastru de metil** în perfuzie 5 mg/kgc timp de 15', pentru a bloca efectul vasodilatator al NO și a ameliora hipoxemia și statusul hiperdinamic.
- c. Folosirea chinolonelor (**norfloxacină**) a dovedit că ameliorează saturația cu O₂ prin inhibiția translocării bacteriilor Gram – din intestin în circulația pulmonară, generatoare de NO.

Studiile au fost extrem de restrânse (1 caz) și nu sunt concludente. [7]

- d. Paroxetina (**paxil**), un antidepresiv, s-a dovedit a fi un puternic inhibitor al oxid nitric sintetazei. [8]

4. Oxigenoterapia suplimentară, pentru menținerea unei PaO₂ > 60 mmHg.

În concluzie, sindromul hepato-pulmonar trebuie luat în calcul la orice pacient cu boală hepatică

cronică ce dezvoltă *dispnee, hipoxemie, hipocratism digital și debit cardiac crescut*. El crește mortalitatea din ciroză, influențând frecvența și severitatea hipertensiunii portale. Echocardiografia cu contrast și testele standard cardio-pulmonare sunt suficiente pentru diagnostic. Se impune extinderea

screening-ului pentru sindromul hepato-pulmonar (HPS) la toți candidații propuși pentru transplant. [4]

Suplimentarea cu oxigen și transplantul ortotopic de ficat, reprezintă singura alternativă în caz de hipoxemie severă.

HPS – DIAGNOSTIC POZITIV

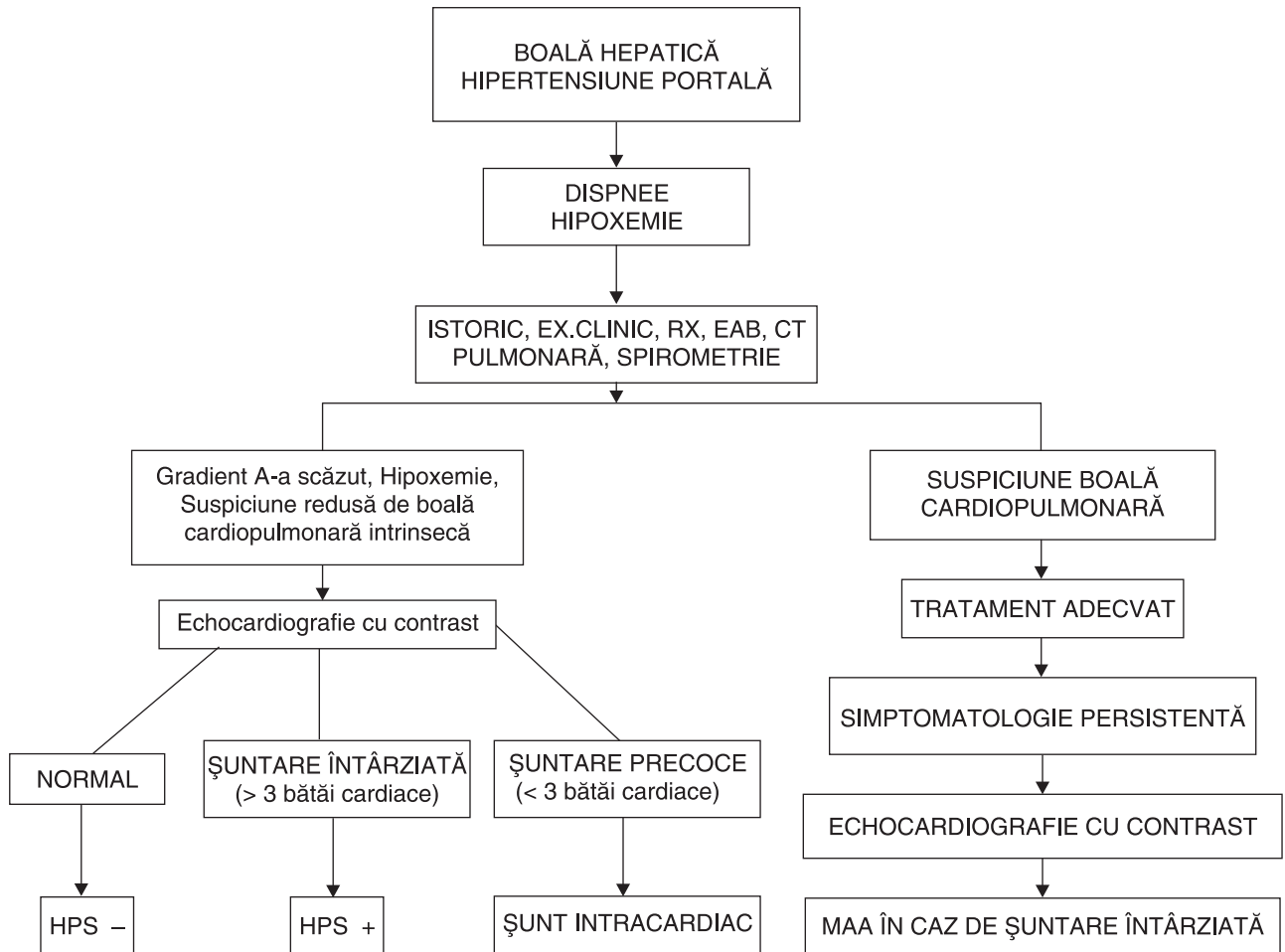


Figura 1. Algoritm de diagnostic în sindromul hepato-pulmonar (HPS), modificat după D. T. PALMA, M.B. FALLON – *The Hepatopulmonary Syndrome J. of Hepatology* 45 (2006) 620

HPS – DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

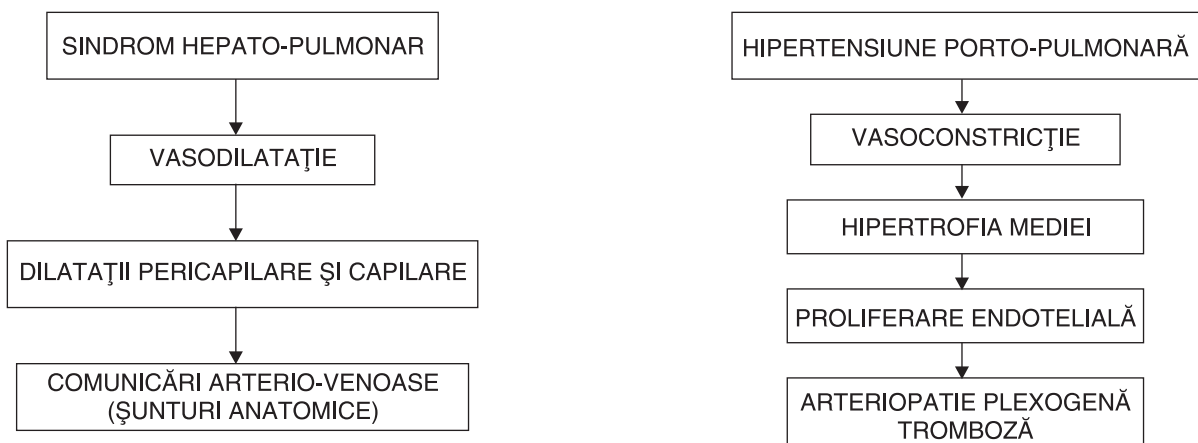


Figura 2. Diagnosticul diferențial în sindromul hepato-pulmonar (HPS), după E. SCHIFF, M. SORREL – „*Schiff Disease of the Liver*” 2003, 544

BIBLIOGRAFIE:

1. **Anel R.M., Sheagren M.B.** – Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with antimicrobial agents. *Clin. Infect. Dis.* 2001;32.
2. **Arguedas M., Abrams G.A., Krowka M.J., Fallon M.B.** – Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-197.
3. **Francoz C., Mal H., Durand F.** – Anomalies pulmonaires au cours des maladies hépatiques. *Enc-Pneumologie*, vol. 2 (1) 2005: 49-50.
4. **Gregory Fitz J.** – Hepatopulmonary syndromes, in Sleisenger & Fortran's Gastrointestinal and liver disease 7th ed. Vol. II (2002): 1550-52.
5. **Lewin E., Kast E.R.** – Paroxetine for hepatopulmonary syndrome. *Medical Hypotheses* vol. 62 (2004): 446-447.
6. **Lichuan Liu, Ming Zang, Bao Luo, Abrams G.A. and Fallon N.B.** – Biliary cyst fluid from common bile duct – ligated rats endothelial nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells: a potential role in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* vol. 33 (2) 2001: 722-727.
7. **Mazzeo A.T., Bottari G., Practico C., Penna O. et al.** – Significance of hypoxemia screening in candidate for liver transplantation: our experience. *Transpl. Proceeding* vol. 38 (3) 2006: 793-794.
8. **Palma D.T., Fallon M.B.** – The hepatopulmonary syndrome. *J. of Hepatology*, 45 (2006) 617-625.
9. **Riegler J.L., Lang K.A., Johnson S.P. et al.** – Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt improve oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 978-983.
10. **Schenk P., Schoninger-Hekele M., Fuhrmann V., Madl C. et al.** – Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-1052.
11. **Schiff E., Sorrel M.** – in Schiff's Disease of the Liver; 2003: 544.
12. **Sztrymf B., Rabiller A., Nunes H., Savale L. et al.**: Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur. Respir. J.* 23 (5) 2004: 752-758.
13. **Wang Y., Lin H.C.** – Recent advances in hepatopulmonary syndrome. *J. Chin. Med. Assoc.* 68 (1) 2005: 500-50