

Davorin Dajčman¹

Hepatopulmonalni sindrom

Hepatopulmonary Syndrom

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hepatopulmonalni sindrom

Hepatopulmonalni sindrom je posledica vazodilatacije v pljučnem obtoku, ki poslabša izmenjavo plinov med vdihanim zrakom v alveolah in kapilarami in nastane v sklopu kronične jetrne bolezni ali portalne hipertenzije. Zaradi porušenega razmerja med ventilacijo in perfuzijo in nastanka pljučnih šantov nastopi hipoksemija. Običajno se pojavi pri bolnikih z napredovalo jetrno okvaro, ugotavljajo pa ga pri približno 15 % bolnikov s cirozo jeter. Diagnozo potrdijo preiskave o oksigenaciji arterijske krvi in dokazi vazodilatacije v pljučnem ožilju. Vazodilatacija pljučnega ožilja je posledica nepravilnosti v sproščanju in izločanju krožnih citokinov in številnih drugih posrednikov. Okvara jeter preko različnih posrednikov vpliva na povečano sproščanje dušikovega oksida, ki pospešuje vazodilatacijo pljučnega ožilja. Ker do danes še ne poznamo uspešnega zdravljenja z zdravili, je hepatopulmonalni sindrom pogosta indikacija za presaditev jeter.

ABSTRACT

KEY WORDS: hepatopulmonary syndrom

Hepatopulmonary syndrome is caused by intrapulmonary vasodilation that leads to abnormal arterial gas exchange in the setting of liver disease or portal hypertension. Hepatopulmonary syndrome results in hypoxemia due to pulmonary vasodilatation with significant arteriovenous shunting and ventilation-perfusion mismatch. It is the most widely recognized of the processes associated with end-stage liver disease and is seen in up to 15 % of cirrhotics. Testing for the presence of oxygenation abnormalities and intrapulmonary vasodilation is needed to make the diagnosis. Chronic liver dysfunction is associated with pulmonary manifestations due to alterations in the production or clearance of circulating cytokines and other mediators. Excess production of nitric oxide in the lung contributes to pulmonary vasodilation. Hepatopulmonary syndrome is an increasingly common indication for liver transplantation because no medical therapies are established as effective.

¹ Davorin Dajčman, dr. med., Oddelek za gastroenterologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor.

UVOD

Za hepatopulmonalni sindrom (HPS) so značilne tri spremembe: napredovala kronična jetrna okvara, znotrajpljučna dilatacija žilja in hipoksemija arterijske krvi zaradi porušene razmerja med ventilacijo in perfuzijo (V_A/Q) v odsotnosti drugih bolezni pljuč in srca. Patogeneza HPS je slabo poznana. Pojavi se lahko kot zaplet številnih kroničnih jetrnih bolezni, vendar je najpogostejši vzrok ciroza jeter (CJ) zaradi svoje velike razširjenosti (1–3). Ne glede na vzrok jetrne bolezni je zmeraj prisotna portalna hipertenzija (PH). Značilno je zvečanje alveolo-kapilarnega gradienta parcialnega tlaka kisika (P_{aO_2}) v stoječem položaju bolnika (ortodeoksija). Značilen klinični znak je dispneja, ki se pri bolnikih pojavi predvsem v stoječem položaju (platipneja), medtem ko v ležečem položaju izzveni. Pri kliničnem pregledu odkrijemo centralno cianozo in betičaste prste poleg značilnih sprememb značilnih za kronično jetrno okvaro (4). Klinično potrjevanje HPS omogočajo štiri metode: test s 100 % kisikom, ultrazvok srca s kontrastom, scintigrafija pljuč z označenimi albumini in arteriografija pljuč. V zadnjem času ugotavljajo vlogo dušikovega oksida (NO) kot pomembnega posrednika dilatacije pljučnega in sistemskega žilja. Do danes še ne poznamo uspešnega zdravljenja z zdravili, dispnejo pa lahko izboljša zdravljenje s 100% kisikom (1–6). Do izboljšanja HPS pride po ortotopni presaditvi jeter (OPJ). V novejšem času so nekateri raziskovalci pojem HPS razširili še na portopulmonalno hipertenzijo (PPH), hepatici hidrotoraks (HHT) in pomanjkanje antitripsina α_1 (α_1 AT) (7,8).

KRATEK ZGODOVINSKI PREGLED

Hipoksemijo pri bolnikih z jetrno okvaro je prvi opisal Flückiger leta 1884. Pri 37-letni bolnici s cirozo jeter zaradi sifilisa je opazil cianozo in betičaste prste. Pri obdukciji iste bolnice je opisal razširjene žile v pljučih in drugih organih. Leta 1956 sta Rydell in Hoffbauer pri 22-letni bolnici z juvenilno cirozo in hepatosplenomegalijo opisala kardiomegalijo in zmanjšano nasičenost arterijske krvi

s kisikom (73%). Ugotovila sta, da je kar 40 % minutnega volumna (MV) pripadalo znotrajpljučnim šantom – prelivom krvi med pljučnimi arterijami in venami. Po smrti sta pri obdukciji z zvišanjem tlaka v pljučnem obtoku dokazala številne arteriovenske kanalčke v pljučih. Avtorja sta prva opisala patofiziološke spremembe oksigenacije krvi v pljučih pri kroničnih jetrnih boleznih. V tem času so menili, da so motnje oksigenacije pri jetrnih bolnikih redkost. Leta 1966 je Berthelot s sodelavci z uporabo želatinskih žilnih označevalcev dokazal prekapilarno dilatacijo pri 13 bolnikih, ki so umrli zaradi jetrne ciroze. Nova spoznanja pa je prinesla uvedba diagnostičnih tehnik z inertnimi plini v letu 1970. Wagner in West sta s to tehniko lahko analizirala znotraj in zunajpljučne vzroke motenj razmerja V_A/Q , spremembe v difuziji kisika med alveolom in kapilaro in nastanek šantov (9). Leta 1972 je Daoud s sodelavci ugotovil, da je pri bolnikih z jetrno cirozo oslABLJENA hipoksična vazokonstrikcija v pljučih, zaradi česar je v posameznih segmentih pljuč povečana perfuzija, kar zmanjša razmerje V_A/Q in posledično privede do hipoksemije (10). Pojem hepatopulmonalni sindrom sta po analogiji s hepatorenalnim sindromom prva uvedla Kennedy in Knudson šele leta 1977, ko sta pri bolniku z alkoholno jetrno cirozo štiri leta po operativni vzpostavitvi portokavalnega šanta opazila hipoksemijo in ortodeoksijo (9). V nadaljevanju so številni avtorji prevzeli uporabo pojma HPS kot značilne spremembe pri napredovali jetrni okvari (1–5).

ETIOLOGIJA

Številne kronične jetrne bolezni lahko povzročijo HPS. Poglavitne znane jetrne okvare, pri katerih so že odkrili HPS, prikazuje tabela 1 (3, 9).

MORFOLOŠKE SPREMEMBE PLJUČNEGA ŽILJA

HPS je posledica prehoda eritrocitov oziroma krvi skozi pljuča brez oksigenacije. Na zmanjšanje razmerja med ventilacijo in perfuzijo (V_A/Q) vplivajo vsaj tri značilne žilne

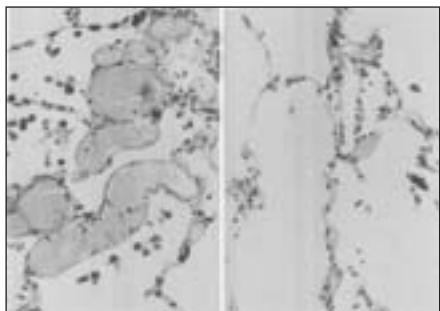
Tabela 1. Kronične jetrne okvare, pri katerih se lahko razvije HPS.

• Alkoholna ciroza	• Nodularna hiperplazija
• Kriptogena ciroza	• Biliarna atrezija
• Primarna biliarna ciroza	• Budd-Chiarjev sindrom
• Kronični hepatitis različnih vzrokov	• Pomanjkanje α_1 -antitripsina
• Ponekrotična jetrna ciroza	• Necrotična portalna hipertenzija
• Fulminantna jetrna odpoved	• Wilsonova bolezen in hemokromatoza
• Primarni sklerozantni holangitis	• Zavrtnitvena reakcija po presaditvi
• Prirojena jetrna fibroza	• Tirozinemija

spremembe, ki so posledica sprememb v krvnem obtoku pri kronični jetrni okvari:

- znotrajpljučna razširitev pljučnega žilja – intrapulmonalna vaskularna dilatacija (IPVD);
- preliv ali šanti med portalnim in pljučnim venskim obtokom;
- zvečan pretok skozi plevralno žilje, pljučne hiluse in mediastinum.

Histološke spremembe v pljučih pri bolniku s cirozo jeter prikazuje slika 1.



Slika 1. Histološka slika zgornjega režnja (desno) in spodnjega režnja (levo) pljuč bolnika z jetrno cirozo in hipoksemijo. V bazalnih segmentih (levo) je vidna razširitev alveolarnih kapilar po vbrizgavanju barvila (prirejeno po 3).

IPVD oziroma razširitev pljučnih kapilar in prekapilarnih pljučnih arteriol zmanjša pljučno žilno upornost, zaradi česar se zveča hitrost pretoka eritrocitov skozi pljučne kapilare in poslabša njihova oksigenacija. Povečan premer pljučnih kapilar poslabša difuzijo kisika, kar še dodatno oslabi oksigenacijo že tako pospešenih eritrocitov. Posledica portalno-pulmonalnih šantov je mešanje slabo oksigenirane krvi iz portalnega obtoka inoksi-

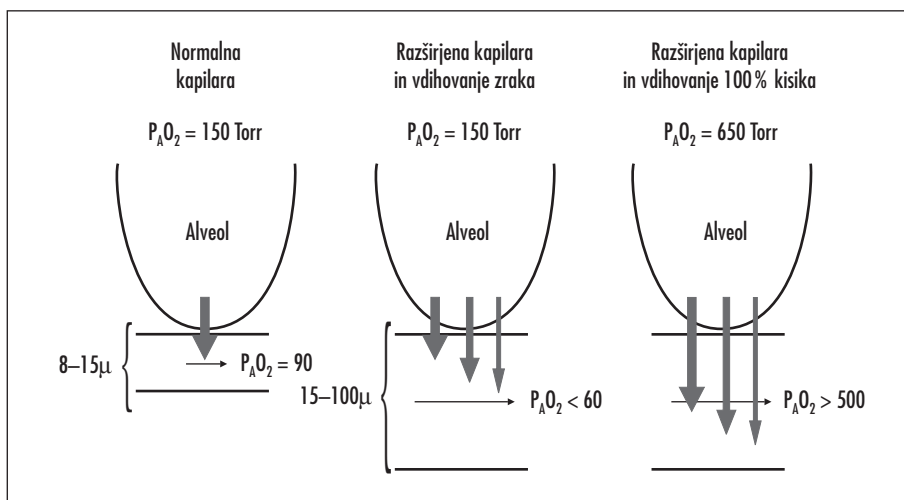
genirane pljučne venske krvi. Zaradi zvišanja tlaka v portalnem obtoku pride do dilatacije mediastinalnega žilja, njihovega vraščanja v popljučnico in drenaže v pljučne vene. S kontrastnimi slikovnimi tehnikami pri bolnikih so ugotovili, da so te spremembe redke in blage. Pojav anastomoz oziroma žilnih kanalčkov med arterijami in venami na plevri je pogostejši od znotrajpljučne dilatacije kapilar, vendar je njihov vpliv na HPS bistveno manjši. Spremembe so podobne tistim na koži, zato jih imenujejo kar popljučnični pajkasti nevusi (angl. *spiders*) (11). S pojmom intrapulmonalna vaskularna dilatacija (IPVD) nekateri v širšem smislu opisujejo skupni pojav prekapilarne in kapilarne dilatacije ter neposrednih arteriovenskih povezav (8).

PATOFIZIOLOŠKE OSNOVE

Vzrokov za nastanek hipoksemije (HO) pri HPS je več. Najpomembnejša sta desno-levi šant ter funkcijske spremembe alveolokapilarne (respiratorne) membrane z nezadovoljivo difuzijo kisika v kapilare ali difuzijsko-perfuzijski defekt. Obe spremembi pomembno vplivata na nesorazmerje med ventilacijo in perfuzijo pljuč (V_A/Q) (1–4, 9). Morfološka podlaga vseh omenjenih sprememb v pljučnem obtoku pa je intrapulmonalna vaskularna dilatacija (IPVD).

Desno-levi šant

Sprva so mislili, da je HO posledica premika disociacijske krivulje hemoglobina (Hb) v desno. Zmanjšana afiniteta za kisik je posledica različnih dejavnikov, med katere spada tudi zvišana koncentracija 2,3-difosfoglicerata



Slika 2. Shematični prikaz sprememb v alveolokapilarnem stiku pri bolnikih s kronično jetno okvaro.

(DPG) v eritrocitu. V kasnejših raziskavah so ugotovili, da je hipoksemija odvisna od prostornine šantnega pretoka v pljučih oziroma od količine minutnega volumna, ki se v pljučih ne oksigenira. Jetni bolniki s težjo hipoksemijo imajo ponavadi večji pretok skozi šant in zmanjšan količnik V_A/Q , medtem ko imajo tisti z normalno oksigenacijo ali blago hipoksemijo le majhen šantni pretok in večje vrednosti količnika V_A/Q .

Difuzijsko-perfuzijski defekt

Pri bolnikih s HPS je IPVD dobro razvita, prisotne pa so tudi diskretne arteriovenske povezave. Z razširitvijo kapilar (povečanje premera prek 8 mikrometrov) se podaljšuje difuzijska pot za molekule kisika, kar zmanjša difuzijsko kapaciteto respiratorne membrane na račun večjega premera kapilar. Maksimalna dilatacija kapilar lahko doseže 50–150 mikrometrov (12). Spremembe difuzije kisika iz alveolov v kapilare imenujemo difuzijsko-perfuzijski defekt. Spremembe v krvnem obtoku, ki običajno spremljajo kronično okvare jeter, vplivajo na pospešitev pretoka krvi skozi pljuča zaradi manjšega žilnega upora in slabšajo pogoje difuzije/oksigencije na stiku med alveoli in pljučnimi kapilarami (9). V zadnjem času ugotavljajo, da je prav difuzijsko-perfuzijski defekt glavni vzrok nastanka hipoksemije in HPS (8), ker v eritrocitih, ki potujejo skozi središče

razširjene kapilare, ne pride do zadovoljive nasičenosti hemoglobina s kisikom. Pod normalnimi pogoji lahko potuje skozi kapilaro le en eritrocit, katerega oksigenacija pri normalni ventilaciji in neprizadeti respiratorni membrani ni motena. Preprečitev hipoksemije je pri IPVD dosežena z višanjem parcialnega tlaka kisika (pO_2) v vdihnem zraku z aplikacijo 100% kisika. Zaradi zmanjšanja žilnega upora je gibanje eritrocitov skozi dilatirane kapilare občutno hitrejša, kar skrajša stik med hemoglobinom v eritrocitih in kisikom iz alveolov. Posledica zmanjšanja žilnega upora pljučnega žilja je prekomerna perfuzija normalno ventiliranih pljučnih segmentov, zato imajo bolniki s HPS zmanjšan količnik V_A/Q . Za nastanek hipoksemije so torej odgovorni fiziološki »šanti« v pljučih, medtem ko anatomski šanti običajno ne vplivajo na nastanek klinične slike HPS (3). Moteno oksigenacijo krvi v dilatirani pljučni kapilari (fiziološki šant) prikazuje slika 2.

Levi del slike prikazuje normalne pogoje, v srednjem delu so prikazane spremembe, ki nastanejo zaradi dilatacije pljučne kapilare pri spremembah cirkulacije. Skozi normalno svetlino pljučne kapilare lahko običajno potuje le en eritrocit, medtem ko se med 5–10-kratno dilatacijo eritrociti prerivajo skozi kapilaro v plasteh. Desni del slike pa prikazuje učinek zdravljenja s kisikom na nastalo hipoksemijo. Zaradi dilatacije pljuč-

Tabela 2. Verjetni mediatorji znotrajpljučne žilne razširitve (IPVD) (3, 9).

Zvečana aktivnost pljučnih vazodilatatorjev	Zmanjšana aktivnost pljučnih vazokonstriktorjev
<ul style="list-style-type: none"> • Dušikov oksid (NO) • Atrijski natriuretični peptid • Kalcitoninu soroden peptid • Substanca P • Neurokinin A • Glukagon • Dejavnik trombocitne aktivacije • Prostaglandin I₂ ali E₁ • Vazoaktivni intestinalni peptid 	<ul style="list-style-type: none"> • Endotelin • Angiotenzin I • Prostaglandin F_{2α} • IL-1 • IL-6 • Tromboksan A₂ • Hepatocitni rastni faktor • Endoteljski žilni rastni faktor • Serotonin

ne kapilare je pod normalnimi pogoji (vdihanje zraka) nasičenost Hb zadovoljiva le v plasteh eritocitov, ki potujejo v neposrednem stiku z respiratorno membrano (na sliki zgornje plasti). Vdihavanje 100 % kisika povzroči dvig pO₂ v alveolah in posledično difuzijo molekul kisika v globlje plasti pljučne kapilare, kar omogoči zadovoljivo oksigenacijo krvi (prirejeno po 10, 13).

Vloga dušikovega oksida (NO in drugih mediatorjev)

Urnaganje oksigenacije arterijske krvi poteka v pljučih preko hipoksične pljučne vazokonstrikcije, pri čemer so glavni mediatorji endotelin, prostaglandin F_{2α} in angiotenzin I. Številne raziskave pa so pokazale, da je pri bolnikih s HPS ta regulacijski mehanizem hipoksemije zavrt ali celo odsoten (3). Izguba žilnega tonusa pri IPVD zaradi kronične jetrne okvare še ni povsem pojasnjena. Značilno je nesorazmerje med sproščanjem vazodilatatornih in vazokonstriktornih mediatorjev. Večinoma pride pri HPS do prevlade vazodilatatorjev nad vazokonstriktori. Sklepajo, da se zmanjša občutljivost pljučnega endotelija na vazokonstriktore in poveča občutljivost na morebitni jetrni vazodilatatorni dejavnik. Številne vazoaktivne snovi povzročajo relaksacijo gladkega mišičja v arteriolah. V zadnjem času je veliko pozornost v raziskovalnih krogih pritegnil dušikov oksid (NO), ki ima pomembno vlogo tudi pri razvoju HPS predvsem zaradi svojega vazodilatatornega učinka. V endoteljskih celicah nastaja iz arginina v reakciji, ki jo katalizira NO-sintaza (NOS). Njegov vazodilatatorni učinek je posledica zaviranja

hipoksične pljučne vazokonstrikcije. Bolniki s HPS imajo v izdihanem zraku višjo koncentracijo NO, kar izzvani po uspešni presaditvi jeter. Inhibicija NO z metilenskim modrilom ugodno vpliva na hipoksemijo (9, 10). V poskusih na živalih so ugotovili, da podveza skupnega žolčnega voda poveča sintezo in aktivnost NO-sintaze v endoteliju pljučnega žilja in zavre vazokonstriktorne učinke v pljučnem žilju. Nekateri menijo, da je povečana aktivnost NOS odgovorna za značilne spremembe v krvnem obtoku jetrnega bolnika (10). V tabeli 2 so prikazani možni mediatorji vazodilatacije, katerih aktivnost je pri HPS povečana, in mediatorji vazokonstrikcije, katerih aktivnost je zmanjšana (3, 9).

KLINIČNA SLIKA IN OSNOVNE PREISKAVE

Večina bolnikov s klinično sliko HPS ima močno izražene spremembe, ki so posledica kronične jetrne okvare in portalne hipertenzije. Prisotni so dispneja, zlatenica, centralna cianoza, betičasti prsti, ascites, pajkasti nevisi, *caput medusae* in neredko znaki krvavitve iz gastrointestinalnega trakta (3). Poleg značilnih sprememb za jetrno okvaro imajo ti bolniki torej prisotne še spremembe zaradi kronične hipoksemije, pogosto pa težijo o teži ki sapi med vstajanjem in naporom. Le v redkih primerih se pojavi dispneja pred potrditvijo kronične jetrne okvare. Nekateri menijo, da se težave z dihanjem pri teh bolnikih pojavijo v povprečju 4,8 let pred potrditvijo HPS (9). Povprečno preživetje bolnikov s HPS od trenutka njegove potrditve znaša

v povprečju le dve leti in pol (9, 14). Razvoj HPS ni povezan s specifično jetrno okvaro. Spremembe, ki vodijo v HPS, so predstavljenе že v tabeli 1. Najpogostejše pljučne težave so dispneja in platiptneja. Za slednjo je značilen pojav občutka pomanjkanja zraka po spremembi položaja telesa iz ležečega v stoječi. Pri fizikalnem pregledu so prisotni periferna cianoza in betičasti prsti. Spremembe nakazujejo HPS, vendar niso nujne, saj je periferna cianoza običajno prisotna le pri bolnikih s trajno hipoksemijo (1-3, 9). Seveda imajo bolniki tudi vse znake jetrne okvare oziroma portalne hipertenzije. Sočasen pojav portalne hipertenzije, kožnih pajkastih nevusov in betičastih prstov zanesljivo nakazuje možnost razvijajočega se HPS. Plinska analiza arterijske krvi (PAAK) je prva preiskava pri bolnikih s prisotno dispnejo. Značilna sprememba HPS je ortodeoksija, ki jo označuje znižanje parcialnega tlaka kisika arterijske krvi (PaO_2) več kot 3 mmHg pri prehodu iz ležečega v stoječi položaj, zaradi česar bolniki občutijo pomanjkanje zraka.

Pojav ortodeoksije pri bolnikih s HPS prikazuje slika 3.

PAAK se pri teh bolnikih določa v ležečem in stoječem položaju. Stopnja znižanja PaO_2 odraža napredovalost IPVD, ki je najbolj razvita v bazalnih segmentih pljuč. Ker se

med prehodom v stoječi položaj v bazalnih segmentih pljuč zviša hidrostatski tlak, pride v teh predelih do povečanja pretoka krvi zaradi dodatne razširitve pljučnega žilja. Na ta način se fiziološki šant, značilen za HPS, verjetno dodatno okrepi (9, 15).

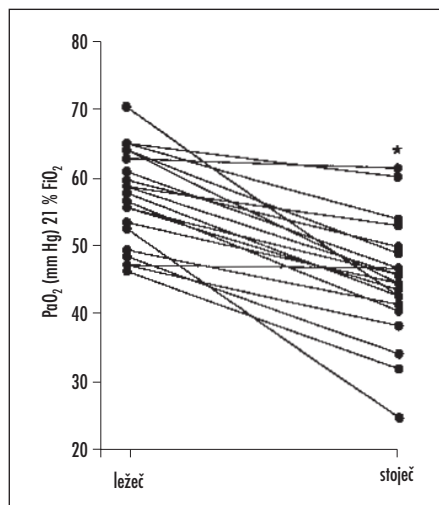
V primerjavi z običajnimi jetrnimi bolniki je pri bolnikih s HPS in napredovalo hipoksemijo v mirovanju znatno omejena tudi fizična aktivnost (16). Preiskava pljučne funkcije običajno pokaže normalne pljučne volumne; prisotna je lahko zmanjšana vitalna kapaciteta in restriktivska motnja predvsem zaradi ascitesa in plevralnega izliva (hepatičnega hidrotoraksa). Pogosto je zmanjšana tudi difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid (D_LCO). Rentgenska preiskava pljuč je neznatna; na račun dilatacije pljučne mikrocirkulacije so lahko prisotne manjše bazalne retikulonodularne zgostitve (1, 3, 4, 9). Tlak v pljučni arteriji je normalen ali znižan, zato je HPS edini klinični sindrom z zvečanjem šantnega pretoka brez pljučne hipertenzije (17).

SODOBNE DIAGNOSTIČNE METODE

Za klinično potrditev HPS ne zadostujejo le doslej opisane preiskave. Ciljne diagnostične preiskave, ki omogočajo zanesljivo potrditev HPS, so: test s 100 % kisikom, scintigrafija telesa z makroagregiranimi molekulami albuminov, označenimi s tehnecijem-99 (MAA-Tc^{99}), ultrazvok srca s kontrastom (kontrastna transtorakalna ali transezofagealna ehokardiografija – TTE in TEE) in arteriografija pljuč (AP). Računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR) nista preizkušeni metodi in običajno ne prideta v poštev (9).

Test s 100 % kisikom

Prisotnost klinično pomembnega šantnega pretoka povzroča med vdihavanjem 100 % kisika spremembo PaO_2 arterijske krvi v ležečem in stoječem položaju. Vrednosti PaO_2 pod 200 mmHg v stoječem položaju potrjujejo dilatacijo pljučne mikrocirkulacije, razvoj majhnih arteriovenskih povezav ali srčno napako. Razločevanje med prvima dvema omogoča AP, medtem ko srčno napako potr-

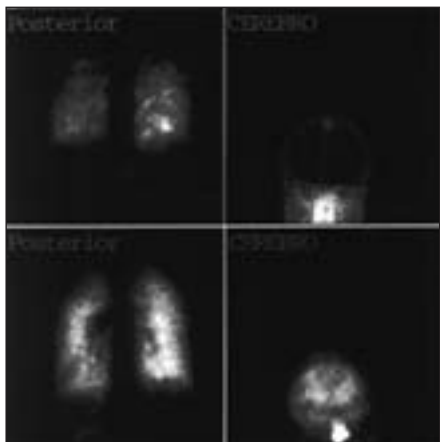


Slika 3. Ortodeoksija pri bolnikih s HPS. Oksigenacija arterijske krvi v ležečem (angl. supine) in stoječem (angl. standing) položaju pri 21 bolnikih s HPS (prirejeno po 9).

di TTE. Pri vrednostih PaO₂ nad 500 mmHg pljučni šanti niso verjetni, zato AP ni potrebna (9).

Scintigrafija telesa z MAA-Tc⁹⁹

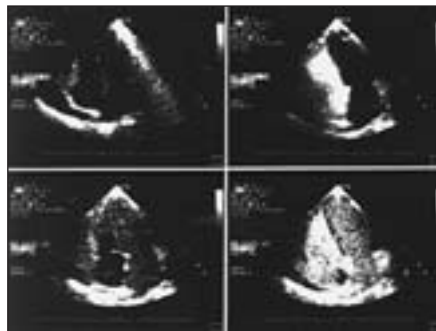
Premer makroagregiranih molekul albuminov je večji od 15 mikrometrov (običajno znaša 20–60 mikrometrov) in je večji od premera svetline normalne pljučne kapilare, zato se pod normalnimi pogoji v pljučni mikrocirkulaciji ujamejo in po intravenskem (i. v.) dajanju ne preidejo v arterijski obtok. V stanju IPVD pa lahko molekule MAA dobro prehajajo skozi pljuča in se ujamejo v mikrocirkulaciji možganov, jeter in ledvic. Scintigrafija z MAA-Tc⁹⁹ omogoča zaznavo sevanja izotopa v omenjenih organih v primeru razširjene svetline pljučnih kapilar, kot je to značilno za IPVD, saj označene molekule lahko po i. v. infuziji preidejo skozi pljuča. Metoda ima prednost pred testiranjem s 100% kisikom, saj na njo ne vplivajo atelektaze, pljučna vazokonstrikcija in spremembe med ventilacijo in perfuzijo. Slabost metode je nezmožnost ločevanja med srčnimi ali pljučnimi »šanti« in manjša občutljivost v primerjavi z ehokardiografijo (9, 18). Primer scintigrafije telesa z MAA-Tc⁹⁹ pri zdravem človeku in bolniku s HPS kaže slika 4.



Slika 4. Scintigrafija z makroagregiranimi molekulami albuminov, označenimi s tehnejem-99 (MAA-Tc⁹⁹) – »scan« telesa. Zgoraj levo: normalno kopičenje izotopa v pljučih; zgoraj desno: brez kopičenja v možganih (normalno); spodaj levo: kopičenje izotopa v pljučih bolnika s HPS; spodaj desno: kopičenje izotopa v možganih bolnika s HPS (prirejeno po 18).

Ultrazvok srca (transtorakalna ali transezofagealna ehokardiografija) s kontrastom (TTE in TEE)

Kontrastna ehokardiografija je postala najbolj razširjena metoda oziroma »zlati standard« za odkrivanje IPVD in diagnostiko HPS. Temeľji na i. v. infuziji raztopine posebne soli ali indocianinskega zelenila, ki tvorita v krvi mikroskopsko majhne mehurčke s premerom 60–150 mikrometrov. Mehurčki so dobro vidni na TTE ali TEE. Pri zdravem človeku se mehurčki kopičijo v desnem srcu, potujejo v pljuča, kjer se ujamejo v pljučnih kapilarah, in postopno izginejo, zato se v levem srcu ne kopičijo. V primeru srčne napake se mehurčki pojavijo v levem srcu že po treh srčnih utripih, medtem ko pri bolnikih z IPVD po 4–6 utripih. Primer kontrastne ehokardiografije pri bolniku s HPS je prikazan na sliki 5.



Slika 5. Kontrastna ehokardiografija pri bolniku s HPS. Zgoraj levo: srčne votline brez mehurčkov (opacifikacije); zgoraj desno: desno srce z mehurčki; spodaj desno: opacifikacija levega srca po štirih srčnih utripih – mehurčki so še vedno vidni v desnem srcu; spodaj levo: mehurčki le še v levem srcu (prirejeno po 18).

Metoda je uporabna za izključevanje srčnih napak in omogoča kvantitavno oceno kopičenja mehurčkov (opacifikacije) v levem srcu (9, 18). Opacifikacija se ocenjuje v stopnjah in je odvisna od stopnje hipoksemije. S TEE pa je možno opredeliti tudi segment pljuč, kjer je IPVD najbolj izražena (12, 18). Odstotek kroničnih jetrnih bolnikov s pozitivnim rezultatom opisane preiskave je različen in dosega v posameznih študijah do 47% (5–47%). Z metodo je možno pri normoksemičnih kroničnih jetrnih bolnikih

odkriti subklinično IPVD; torej pri bolnikih, ki ne ustrezajo definiciji HPS, ampak lahko predstavljajo »*forme frustae*« omenjenega sindroma (9, 18).

Arteriografija pljuč (AP)

Tretja slikovna metoda za dokazovanje IPVD je kontrastna rentgenska vizualizacija pljučnega žilja. Omogoča izključevanje trombemboličnih vzrokov hipoksemije (9). Pri HPS sta opisani dve obliki sprememb: difuzni tip (tip I) in fokalni tip (tip II). Tip I se dodatno deli na podtip minimalnih sprememb (tip Ia), za katerega so značilne žilne spremembe v obliki pajčevine in napredovali podtip (tip Ib), ki daje na rentgenski sliki videz pack. Tip II ali fokalni tip je podoben Rendu-Oslerjevemu sindromu, za katerega so značilne hereditarne hemoragične teleangiektazije. Bolniki z napredovalim difuznim tipom (tip Ib) ali s fokalnim tipom (tip II) običajno slabo reagirajo na test s 100 % kisikom. Po presaditvi jeter izzvenijo le difuzne spremembe (tip Ia+b), medtem ko so fokalne spremembe (tip II) nepovratne, zato nekateri priporočajo njihovo embolizacijo (9, 18). Oba tipa arteriografskih sprememb pljučnega žilja kažeta sliki 6A in 6B.

Po uvedbi transplantacijskega zdravljenja v Sloveniji intenzivno spremljamo tudi naše bolnike, ki so kandidati za presaditev jeter tako pred in po presaditvi organa predvsem zaradi kliničnih potreb ter v raziskovalne namene. Običajno za potrditev diagnoze zadostuje sledeč diagnostični kriterij: anamnestični podatki dispneje v mirovanju, pojav platipneje pri prehodu v stoječ položaj, določitev PAAK v ležečem položaju ter v stojećem položaju 10–15 sekund po vstajanju iz bolniške postelje in scintigrafija telesa z albumini označenimi z izotopom tehnecija (MAA-Tc⁹⁹) za odkrivanje desno-levega šanta, redkeje ultrazvok srca s kontrastom.

ZDRAVLJENJE

V zdravljenju HPS so bila preizkušena številna zdravila in ukrepi, toda večinoma brez pomembnih uspehov. Raziskovalci preizkušajo zdravila z vazokonstriktornim učinkom (almitrin) in potencialne zaviralce vazodilatacije (metilensko modrilo, ki inhibira od NO-stimulirano gvanilatno ciklazo). Danes je znano, da je IPVD reverzibilen proces, vendar v poteku razvoja HPS še ni jasno v katerem trenutku preide v ireverzibilno stanje, ko občutno poslabša kakovost življenja ali omeji uspešnost zdravljenja s presaditvijo (9). Poskuse uvedbe zdravljenja z različnimi zdravili in ukrepi ter njihovo uspešnost prikazuje tabela 3.

Med uspešnejše terapevtske ukrepe spadajo: trajno zdravljenje s kisikom (TZK), terapevtska pljučna embolizacija in presaditev jeter. Test s 100 % kisikom priporočajo



Slika 6A. Pljučni arteriogram. Napredovali difuzni tip pljučnih žilnih sprememb (tip Ib) (3).



Slika 6B. Pljučni arteriogram. Fokalni tip pljučnih žilnih sprememb (tip II) (3).

Tabela 3. Preizkušana zdravila in ukrepi v zdravljenju HPS v različnih študijah, razvrščeni po snovi, avtorju in terapevtskem učinku (prirejeno po 9, 18).

Substanca	Raziskovalec	Rezultat
<ul style="list-style-type: none"> • Almitrin bismesilat • Prostaglandin-F3alfa + indometacin • Indometacin • Tamoksifen • Plazmafereza • Analogi somatostatina • Ciklofosamid/prednizon • Simpatikomimetiki • Zaviralci receptorjev β • Česen • Metilensko modrilo 	<ul style="list-style-type: none"> • Krowka • Shijo • Adrivet / • Krowka • Salem, Krowka idr. • Cadranel • Wolfe • Agusti • Caldwell • Krowka, Rolla 	<ul style="list-style-type: none"> • Izboljšanje pri enem bolniku • Izboljšanje • Brez učinka • Teoretični učinek • Brez učinka • Brez uspeha • Učinek po 12 mesecih • Brez učinka • Brez učinka • Izboljšanje? • Brez učinka

vsem bolnikom s hudo hipoksemijo (PaO_2 manjši od 50 mmHg) ali bolnikom z zmerno hipoksemijo, ki jo spremljajo znaki pljučnega srca, policitemije in hipoksije možgan oziroma psihične motnje zaznavanja. Če PaO_2 po vdihavanju 100 % kisika preseže 500 mmHg, bo zdravljenje s TZK uspešno, v nasprotnem primeru pa priporočajo arteriografijo pljučnega žilja, zaradi ocene možnosti zdravljenja z embolizacijo (19). Opisani so tudi primeri izboljšanja HPS po zdravljenju portalne hipertenzije s transjugularnim intrahepatičnim portosistemskim šantom (TIPS) (9, 20). Teoretično naj bi vsako zdravljenje portalne hipertenzije izboljšalo potek HPS, vendar v praksi niso bili doseženi zadovoljivi rezultati, zato bodo prav na tem področju potrebne še številne nove študije. Najboljše rezultate je pokazalo zdravljenje s presaditvijo jeter, ki je opisano v naslednjem razdelku.

HPS IN PRESADITEV JETER

Zdravljenje bolnikov s kroničnimi jetrnimi boleznimi in razvitim HPS s presaditvijo jeter je v zadnjem času pridobilo na veljavi. Sprva so menili, da je napredovala hipoksemija zaradi HPS absolutna kontraindikacija za presaditev jeter zaradi velike pooperativne smrtnosti bolnikov. V zgodnjih 80-ih letih je vladalo prepričanje, da se znotrajpljučni desno-levi šanti v pooperativnem obdobju še nekaj tednov ne zaprejo, tako da huda hipoksemija, ki vztraja, skoraj zanesljivo vodi

v odpoved presadka zaradi ishemije. Stališče je veljalo za odrasle bolnike in otroke. Že v poznih 80-ih, pa je na podlagi številnih novih izkušenj iz različnih centrov po svetu prišlo do spremembe pogleda na presaditveno zdravljenje bolnikov z razvitim HPS (21). Na podlagi boljših izkušenj s pooperativnim preživetjem bolnikov, je HPS postal le relativna kontraindikacija za presaditev. Danes številni avtorji na različnem številu bolnikov ugotavljajo reverzibilnost težav z dihanjem in razvitega HPS po presaditvi jeter zaradi osnovne jetrne bolezni ali napredovale hipoksemije (21, 22). Zaradi pomembnega vpliva na potek zdravljenja po presaditvi je odkrivanje HPS pri bolnikih s končno jetrno odpovedjo, ki so pripravljene na presaditev jeter, izjemnega pomena. Ker še ni zanesljivih kriterijev za določitev »optimalnega« trenutka presaditve pri jetrnem bolniku s HPS, je izbira bolnikov težka. Znano je, da po presaditvi jeter reverzibilnost hipoksemije ni vsesplošna. Šele 15 mesecev po ortotopni presaditvi jeter pride do izboljšanja hipoksemije pri 80 % bolnikov (3). Številni raziskovalci zato preizkušajo različne kriterije določanja najprimernejšega trenutka za presaditev jeter (angl. *timing*), ki bi zagotavljal ugoden potek zdravljenja po presaditvi, zaradi primerne vazokonstrikcije v pljučnem žilju in posledične reverzibilnosti hipoksemije. Krowka in sodelavci so na podlagi lastnih izkušenj in obširnega pregleda rezultatov zdravljenja s presaditvijo kroničnih jetrnih bol-

nikov s HPS v literaturi predlagali nekaj napovednih dejavnikov za ugoden potek obdobja po presaditvi. Med njih so uvrstili starost, očno stopnje hipoksemije, odziv PaO_2 na zdravljenje s 100 % kisikom in arteriografski izgled IPVD (21, 22). Večina avtorjev, ki dosejajo uspešne rezultate, zdravi otroke ali mlajšo populacijo. Na podlagi tega sklepajo, da je izboljšanje hipoksemije po presaditvi jeter pri mlajših bolnikih boljše. Spremljanje hipoksemije je pomembno predvsem iz dveh razlogov: ocene nujnosti zdravljenja s kisikom (običajno 24 ur na dan) in ocene odziva na zdravljenje s 100 % kisikom. Neredko ima zelo ugoden vpliv tudi pri posameznih hudo hipoksemičnih bolnikih (22). Isti avtorji ugotavljajo značilno zvečanje smrtnosti po presaditvi ($p < 0,02$) pri bolnikih z izhodiščnimi vrednostmi PaO_2 pod 50 mmHg, medtem ko zaradi nestandardiziranih metod ocenjevanja odziva na zdravljenje s 100 % kisikom tej metodi niso uspeli določiti jasnih mej. Natančnejše rezultate analize hipoksemije prikazuje slika 7.

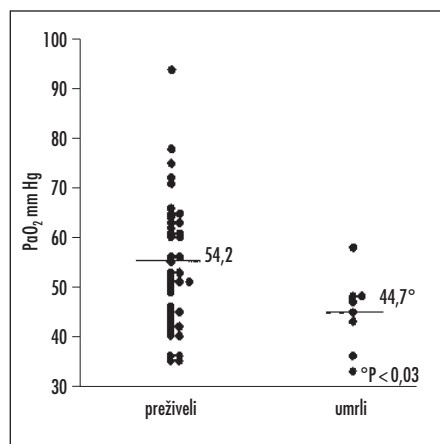
Stopnja hipoksemije v mirovanju med vdihovanjem zraka ima po njihovem mnenju kljub temu manjši pomen od odziva PaO_2 na 100 % kisik, vendar pa bo treba izdelati enotna merila za njegovo ocenjevanje. Ni jasno, ali takšna priporočila veljajo tudi za otroke, kaj-

ti kljub hudi hipoksemiji in slabemu odzivu na 100 % kisik opažajo pri otrocih po presaditvi bistveno boljši potek bolezni. Osnovni namen AP v obdobju pred presaditvijo je v odkrivanju pomembnih arteriovenskih povezav in njihova embolizacija. Le-ta običajno ni potrebna pri bolnikih z dobrim odzivom na zdravljenje s 100 % kisikom (PaO_2 je enak 500 mmHg); njena vrednost pa bistveno naraste pri bolnikih s slabim odzivom (PaO_2 je manjši kot 150 mmHg). Vpliv arteriografije/embolizacije na potek presaditve jeter je še nejasen, vpliva pa na izboljšanje obolevnosti tako pred kot po presaditvi jeter (1–4, 21, 22).

Zaradi pomanjkanja retrospektivnih študij še ni jasno, pri katerih kroničnih jetrnih bolnikih je absolutno zvečano tveganje za zaplete po presaditvi in smrt ob predhodno izraženem HPS. Na podlagi podatkov iz literature so pri bolnikih s HPS izračunali 30 % smrtnost v prvem tromesečju po presaditvi, če so bile vrednosti PaO_2 pred presaditvijo pod 50 mmHg; uspešnost presaditve jeter je zvečana pri bolnikih z zmerno ugodnim odzivom hipoksemije na 100 % kisik v stoječem položaju (PaO_2 je večji kot 400 mmHg; normalno presega 600 mmHg) (21, 22). V prospektivnih študijah nekateri ugotavljajo 80 % preživetje v prvih 15 mesecih (23). Neugoden vpliv na potek zdravljenja in presaditev jeter pa ima tudi napredovalost in razširjenost morfoloških sprememb pljučnega žilja (24–26). Ne glede na številne nejasnosti ostaja transplantacija jeter edina znana uspešna oblika zdravljenja napredujočega HPS (1–6, 19–23, 27–29).

ZAKLJUČEK

Za boljše razumevanje HPS bo v prihodnosti nujno dobro sodelovanje hepatologov in pulmologov, še posebej na področju respiratorne patofiziologije. Nerešeno je vprašanje številnih mediatorjev, ki vplivajo na fiziologijo pljučnega žilja v sklopu jetrnih okvar, uspešnega zdravljenja z zdravili in dobrega kliničnega napovednega merila uspešnosti presaditve jeter pri bolnikih s portopulmonalnimi žilnimi spremembami in njihovimi posledicami (7). Ker se lahko HPS razvije že pri bolnikih z minimalnimi kazalci napredovale jetrne bolezni, moramo biti pri njih pozorni predvsem na pojav dispneje in zmanjšano respiratorno zmogljivost.



Slika 7. Določitev arterijskega parcialnega tlaka kisika (PaO_2) pri bolnikih s HPS pred presaditvijo jeter v primerjavi z izходом presaditve. Vpisane so srednje vrednosti PaO_2 pri preživelih in umrlih bolnikih pred presaditvijo. Bolniki so vdihovali zrak (22).

LITERATURA

1. Scott VL, Dodson SF, Kang Y. *The hepatopulmonary syndrome. Surg Clin North Am* 1999; 79: 23-41.
2. Muller C, Schenk P. Hepatopulmonary syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 339-47.
3. Fitzgerald JE. The Hepatopulmonary syndrome. Dostopno na URL: <http://www.chestnet.org/education/pccu/vol13/lesson08.html>
4. Allgaier HP, Haag K, Blum HE. Hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol* 1998; 36: 247-51.
5. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary syndrome: the paradigm of liver-induced hypoxemia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 387-406.
6. Lotterer E, Fleig WE. Das hepatopulmonale syndrom. *Praxis* 1997; 86: 104-8.
7. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46: 1-4.
8. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: Distinctions and Dilemmas (Editorial). *Hepatology* 1997; 25: 1282-4.
9. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary Vascular Complication of Liver Disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 35-48.
10. Agusti AGN, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med* 1996; 17: 49-66.
11. Schraufnagel DE, Kay M. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 1-15.
12. Aller R, Moya JL, Moreira V, Garcia-Lledo A, Sanroman A, Paino C, et al. Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. *J Hepatol* 1999; 31: 1044-52.
13. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987; 164-73.
14. Mokhashi MS. Hypoxemia-think of the liver! Every internist should be aware of the hepatopulmonary syndrome. *Postgrad Med J* 1999; 75: 295-299.
15. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-21.
16. Scott K, EpsteinMarya D, Zilberberg C, Jacoby RL, Ciubotarul L, Kaplan M. Response to symptom-limited exercise in patients with the hepatopulmonary syndrome. *Chest* 1998; 114: 736-42.
17. Martinez G, Barbera JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Rosin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999; 30: 882-9.
18. Mazzei JAM, Caneva J. Hepatopulmonary Syndrome. Dostopno na URL: <http://www.chestnet.org/education/pccu/vol14/lesson01.html>
19. Poterusha JJ, Krowka MJ, Dickson ER. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995; 21: 96-100.
20. Ong JP, Sands M, Younossi ZM. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): a decade later. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 14-28.
21. Lange PA, Stoller J. The hepatopulmonary syndrome; effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115-23.
22. Krowka MJ, Porayko KM, Plevak DJ, Chris-Pappas S, Steers JL, Krom Ruud F, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an Indication for liver transplantation: Case reports and Literature review. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 44-53.
23. Orii T, Ohkohochi N, Satake M. Effect of Liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Transplant Proc* 1998; 30: 3254-55.
24. Lamps LW, Carson K, Bradley AL, Pinson-Wright C, Johnson JE, Coogan A, et al. Pulmonary vascular morfoloical changes in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplant and Surgery* 1999; 5: 57-64.
25. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32: 859-65.
26. Fallon MB, Abrams GA. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2 (1): 40-5.
27. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6 (4 Suppl 1): S31-5.
28. Trotter JF, Box T, Heneghan M, Shrestha R. Hepatopulmonary syndrome in transplant centres at different altitudes. *Lancet* 2001; 358: 336.
29. Martinez GP, Barbera JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 651-7.