

Hepatopulmoner Sendrom

HEPATOPULMONARY

SYNDROME

Öznur AKKOCA*

* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, ANKARA

Hepatopulmoner sendrom (HPS), karaciğer fonksiyon bozukluğu sonucu, akciğer vasküler yapılarında değişiklik ile karakterize bir tablodur, ilk kez 1884'de Flücker, siyanoz, çomak parmak ve sirozun birlikte olduğu bir hastada, akciğer-karaciğer hastalığının klinik ilişkisini ifade etmiş, 1935'de de Snell 3 olguda karaciğer (KC) hastalığı ile hemoglobin desatürasyonu arasında ilişkiyi göstermiştir. 1956'da Rydell ve Hoffbauer ilk kez 17 yaşındaki juvenil sirozlu bir olguda, postmortem olarak intrapulmoner arteriovenöz (A-V) anastomozları göstermişlerdir (1-3).

Berthelot ve ark. 1960'larda, oldukça değerli bir yöntem olan, pulmoner vasküler ağaç içine mikro-opak gelatin enjeksiyonu ile, postmortem olarak yapı değişikliklerini göstermişlerdir (3). 1977'de Stanley ve ark. nekropsi çalışmalarında, prekapiller A-V anastomoz ve plevral spider nevüsleri ve elektro-mikroskopik olarak kapiller ve venül duvarında kollagen tabakasında artış ile olan kalınlaşmayı göstermişlerdir (4). 1979'da Williams ve ark. fulminant hepatik yetmezlikte tüm intraasiner damarlarda diffüz dilatasyonlara dikkat çekmişlerdir (5). 1980'lerden sonra özellikle kliniği, fizyopatolojisi, tanı yöntemleri ve tedavisi konusunda yapılan çalışmalarla büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

TANIM

HPS şu kriterlerden oluşmaktadır; 1-KC hastalığının olması, 2-Arteriyel oksijenizasyonda bozukluk ve alveoloarteriyel gradyentteki artış olması, 3-intrapulmoner vasküler dilatasyonların olmasıdır (1,3,6).

Hem akut, hem de kronik KC hastalıkları HPS'a neden olmakla beraber, sıklıkla siroz ile sonuçlanan kronik KC hastalığı olan olgularda gözlenmektedir (1). Kriptogenik, alkolik, primer bilier sirozda ve diğer KC patolojilerinde (kronik aktif hepatit, sklerozan kolanjit,

akut fulminant hepatit-B, Wilson hastalığı, non-A non-B hepatit, hepatik tümörler...) bu sendrom gelişebilmektedir (1,3,6,7). Burada en önemli konu, portal hipertansiyonun gelişmiş olmasıdır, sirotik veya nonsirotik portal hipertansiyonlu olgularda HPS'un geliştiği gösterilmiştir (1,6,7).

PATOLOJİ

Postmortem çalışmalarda tespit edilen en yaygın bulgular şunlardır (1,3,4);

1) Pulmoner vasküler yatakta, özellikle gaz transfer alanının yakınında, prekapiller seviyede yaygın dilatasyonlar bulunur.

2) A-V anastomozlar; normal kapillerin genişlemesi yoluyla veya anatomik olarak bulunan prekapiller pulmoner vasküler bağlantıların açılmasıyla oluşur. Gaz transfer bölgelerine yakın veya uzak olabilir.

3) Plevral spider nevüsler bulunabilir.

FİZYOPATOLOJİ

HPS'daki en önemli bulgulardan birisi, hipoksemi-dir. Hipoksemi şu fizyopatolojik mekanizmalarla oluşmaktadır (1-3,7-13);

1) Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) dengesizliği; hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun bozulmasıyla, kapama volümündeki artışla, ventile olan bölgelerdeki uygunsuz perfüzyon varlığıyla oluşur.

2) A-V santiar (sağ-sol şantlaşma ile) nedeniyle olur.

3) Alveolokapiller membranda O₂ diffüzyonundaki bozulma ile olur. Intrapulmoner vasküler patolojiler, kardiyak outputun artması ve eritrosit kapiller geçiş zamanının kısalması, küçük havayollarının fonksiyonlarından bozukluk diffüzyon defektine neden olur.

4) Oksihemoglobin affinitesindeki değişiklikler de hipoksemiye neden olur. Eritrositlerdeki 2,3 difosfoglisaratın artmasıyla O₂ dissosiyasyon eğrisi sağa kayar ve hemoglobinin O₂'ye affinitesi azalır.

Rodriguez-Roisin ve Agusti'ye göre POs'yi belirleyen intrapulmoner (V/P) ve ekstrapulmoner (dakika

Geliş Tarihi: 07.11.1994

Yazışma Adresi: Öznur AKKOCA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve Tbc. ABD
ANKARA

ventilasyonu, kardiyak output) faktörler vardır. Buna göre V/P dengesizliği hipoksemi ile birlikte olmayabilir, ventilasyon ve kardiyak output PC-2'nin normal sınırlarda kalmasını sağlayabilir (3). HPS'lu olgularda, PO₂ tek başına gerçek oksijenizasyon anomalisini gösteremez, zira hiperventilasyon ve hipersirkülasyon vardır. Alveolo-arteriyel gradyent oksijenizasyon patolojisini gösteren iyi bir parametredir (1,3).

HPS'daki en belirgin değişiklik kapiller dilatasyonların olmasıdır. Normalde, 8-15x10⁻³ mm olan kapillerin çapı, 15-100x10⁻³ mm'ye çıkar. Bu durumda, o₂'nin kapillerin merkezine diffüze olabilmesi zorlaşır. Kardiyak outputun artması, diffüzyon için kanın geçiş zamanının azalması gaz transferini sınırlar, bu nedenle temel fizyopatolojik mekanizmanın diffüzyon-perfüzyon defekti olduğu ifade edilmektedir, yani perfüzyon anomalisi sebebiyle diffüzyon defekti oluşur (1). PO₂ azalır, P (A-a) O₂ artar. Bu vasküler anormallikler sıklıkla orta ve alt loblarda gözlenir. Hasta yatar pozisyonunda oturur pozisyona geçişte hipoksemi daha kötüleşir. Çünkü yerçekimi etkisiyle alt loblardaki kan akımı daha da artar ve o₂'nin diffüzyonu daha bozulur. Bu pozisyonel değişiklik dilate ve direkt anastomozları olan kapillerdeki kan akımını daha artırdığından PO₂ hızla azalır, buna ortodeoksi denir (1,2,6,7).

HPS'daki intrapulmoner vasküler patolojilerin nedeni, tam olarak bilinmemektedir. Teorik olarak; KC fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki mezenterik sirkülasyondan oluşan pulmoner vazodilatörlerin (VIP, prostasiklin, PAF, glukagon, EDRF...), metabolizmasındaki ve temizlenmesindeki yetersizlik veya normal konsantrasyondaki maddelere karşı pulmoner endotelinin aşırı sensitizasyonu söz konusu olabilir. Pulmoner vazokonstriktörlerin (endotelin, atrialnatriüretik faktör...) yokluğu veya inhibisyonunun da olabileceği bildirilmektedir (2,3).

KLİNİK

Genellikle KC hastalığına bağlı semptom ve bulgular vardır. 22 olguluk bir seride, %82 oranında asit, GI kanama, KC fonksiyon testlerinde bozulma, hepatomegali, sarılık ve spider nevüs gibi KC hastalığına yönelik bulgular elde edilmiştir (6). Özofagus varis ve spider nevüs ile HPS arasında güçlü bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (1). Daha az sıklıkta gözlenen solunum sistemi semptom ve bulguları ise; özellikle eforla nefes darlığı, yatar pozisyonunda oturur pozisyona geçişte nefes darlığının artması şeklinde tanımlanan platypne, çomak parmak ve siyanozdur (1,6,7).

Kliniğimizde, 24 kronik karaciğer hastalığı olan olgu üzerinde yaptığımız araştırmada; 7 olguda öksürük, 6 olguda nefes darlığının olduğunu gözledik.

LABORATUVAR

PA akciğer grafi: Genellikle normaldir. Diyafragma yüksekliği, volümlerde azalma, plevral effüzyon, intersti-

yel değişiklikler gözlenebilir (1,7). 24 olguluk serimizde, %25 oranında volümlerde azalma, %4.2 oranında plevral effüzyon, %20.8 oranında da interstisyel değişiklikler tespit ettik.

Arter kan gazları (AKG): Hipoksemi ve ortodeoksi vardır, alveoloarteriyel gradyent artmıştır ve hipokapni olabilir. Krovvka ve ark. çalışmalarında, olgularının %59'unda PO₂'yi <60 mmHg bulmuşlar, ortalama PO₂: 62 mmHg olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ortodeoksi %88 oranında, alveoloarteriyel gradyentteki artış ise %90 olguda gösterilmiştir (6). 24 olguluk serimizde, ortalama PO₂'nin 77.1 ±9.6 mmHg olduğu ve literatürle uyumlu olarak %60.9 oranında olguda hipoksemimin (PO₂<80 mmHg) olduğu, alveoloarteriyel gradyentin %43.6 olguda arttığını gözledik.

Solunum fonksiyon testleri (SFT): SFT normal olabileceği gibi, restriktif ve obstrüktif paternin de gelişebileceği bildirilmiştir (7). DLCO'da genellikle azalma vardır, %50-80 olguda gözlenebilir (7,15). Bizim serimizde, literatürle uyumlu olarak, 3 olguda restriktif, 3 olguda obstrüktif paternin olduğunu ve %70.6 olguda DLCO'nun azaldığını gözledik. Hipoksemik olguların %70'inde DLCO'nun azaldığını tespit ettik.

Pulmoner hemodinami: Yapılan çalışmalarda genellikle pulmoner arter basıncının (PAB) normal veya düşük olduğu bildirilmiştir. Hiperdinamik bir sirkülasyon vardır, kardiyak output ve indeks artmıştır. Pulmoner ve sistemik vasküler rezistanslar azalmıştır, pulmoner arter vvedge basıncı normaldir (8-11). Çok nadiren (%0.25) PAB'nın artabileceği de bildirilmiştir (16).

TANI YÖNTEMLERİ

2 Yönlü Kontrast EKO: Noninvazivdir, ilk kez 1981'de Hind ve Wong tarafından kullanılmıştır, pulmoner vasküler dilatasyonları göstermede yüksek spesifiteye sahiptir. Bu teknik, mikrokabarcıkların genişlemiş pulmoner damarlardan geçip sol kalbe gelmesi, sol kalpte bu kabarcıkların EKO ile tespiti ilkesine dayanır (1,2,17). Krovvka ve ark. 38 olguluk bir seride, %13.2 oranında (17), Hopkins ve ark. ise %47 oranında olumlu sonuç (18) bildirmişlerdir.

Te-99 ile işaretli makroagregated albumin (Te-99 MAA) sintigrafisi: Noninvazivdir, pulmoner dilatasyon ve santiarın varlığında Te-99 MAA hızla pulmoner sirkülasyonu geçerek, böbrek ve beyinde toplanır, burada maddelerin ölçümü ile patoloji tespit edilebilir (1,2,7,19). Bizim 24 olguluk serimizde 14 olguya sintigrafi çalışması yapabildik, bu olgulardan 10'unda sağ-sol şant fraksiyonunun arttığını gözledik. Hipoksemik olguların %85.7'sinde sağ-sol şant fraksiyonunun arttığını tespit ederek, hipoksemimin fizyopatolojik mekanizmaları içinde pulmoner vasküler yataktaki dilatasyonlar ve arteriovenöz anastomozların önemini gözledik.

Pulmoner anjiyografi: Pulmoner vasküler anormallüğün tipini ve lokalizasyonunu gösteren invaziv bir yöntemdir, ilk kez 1966'da Hansoti ve Shah tarafından uy-

gulanmıştır. Bu yöntemle 2 tip defekt saptanır; 1) Tip 1: a) Tip-1 minimal: normal veya spider benzeri dallanmalar vardır, hipoksi ve ortodeoksi bulunur, %100 O₂ tedavisine yanıt alınabilir, b) Tip 1-ilerlemiş: diffüz sün-gerimsi görünüm vardır, şiddetli hipoksi ve ortodeoksi bulunur, %100 O₂ tedavisine sınırlı yanıt alınır. 2) Tip 2: Direkt arteriovenöz anastomoz vardır, şiddetli hipoksi vardır ve %100 O₂ tedavisine yanıt yoktur (1,2).

Multipl inert gaz eliminasyon tekniği (MİGET): Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) ilişkisini gösteren oldukça kompleks bir tekniktir. Swan-Ganz kateteriyle pulmoner arter kateterizasyonu gerektirir, 6 inert gazı içeren standart glikoz solüsyonu periferden infüze edildikten sonra; arteriyel, venöz, ekspire edilen havadaki O₂-Co₂-inert gaz miktarları tespit edilir ve çeşitli hesaplamalardan sonra akciğerin V/P dengesi gösterilebilir (8-11).

TEDAVİ

Almitrine Bismesilate (A.B): Basit ventilatuvar sitü-mülasyon etkisine bağlı olarak, bu hastalarda gaz değişiminde düzelmeye sağlanabileceği düşünülmüştür (11). Nakas ve ark. A.B sonrası PAB ve PVR'da artışı, gradyentte ve şant fraksiyonunda düzelmeyi, PO₂ ve PCC>2'de hafif artışı göstermişlerdir (13).

Prostaglandin inhibitörleri: Shijo ve ark. prostoglandin F₂ alfa (IV)'yi takiben, indometazin (oral) 6 günlük tedavi ile, oksijenizasyonda ılımlı düzelmeye, alveoloarteriyel gradyentte hafif azalma, sintigrafik olarak ta dilatasyonlarda değişiklik olduğunu ifade etmişlerdir (1). Andrivet ve ark. tek doz IV indometazin uygulaması sonrası; oksijenizasyon, hemodinami ve V/P dengesinde bir değişiklik gözlememişlerdir (10).

Somatostatin analogları. Nöropeptitlerin sekresyonu ve etkisini bloke ettikleri düşünülmektedir (2). Krowka ve ark. 4 günlük sbc somatostatin uygulaması sonrası, olguların ne semptomlarında ne de P02'sinde düzelmeye gözlememişlerdir (6). Schwartz ve Pound; 2 haftalık tedaviye rağmen belirgin bir yanıt tespit edememişlerdir (5).

Kortikosteroidler: Cadranel ve ark. kronik KC hastalığı ve angioimmünoblastik lenfadenopatisi olan bir olguda steroid tedavisi sonrası, klinik, EKO, sintigrafi ve MİGET ile belirgin gerilemeyi göstermişlerdir (20).

Sempatomimetik ve beta adrenerjik blokörler: isoproterenol ve fenilefrin gibi ajanların başarısız olduğu tespit edilmiştir (1). Propanolol, sirozlu olgularda özellikle varriköz hemoraji riskini azalttığı için önerilmektedir. Öte yandan pulmoner damarlarda beta blokasyon yaparak vasküler tonüsü artıracak ve V/P dengesini düzelteceği bildirilmiştir, yapılan çalışmalarda çok başarılı sonuçlar alınamamıştır (21).

Östrojen blokörleri ve plazma exchange önerilen diğer medikal tedavilerdir, fakat başarılı sonuçlar alınamamıştır.

Karaciğer transplantasyonu: Pulmoner vasküler dilatasyon ve hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun depresyonu KC hastalığının şiddetine bağlı ise, transplantasyonun gaz değişimini düzeltebileceği düşünceyle, ilk kez 1968'de bu olgularda bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaya başlanmıştır (1,3). Stoller ve ark. primer bilier sirozlu bir olguda, transplantasyon sonrası, 37.günde çomak parmakta, 56.günde Te-99 MAA sintigrafisinde gerilemeyi göstermişlerdir (12). Schwanzenberg ve ark. intrapulmoner şanti ve ileri derecede hipoksemisi olan bir olguda, tedavi sonrası şantta belirlen düzelmeyi gözlemişlerdir (22).

Tip 1 patterni olan olgularda, transplantasyona iyi yanıt alındığı ve fonksiyonel problemlerin iyi gerilediği; Tip 2 patterni olan olgularda ise, pek fazla yanıtın alınmadığı bildirilmekle beraber bu konuda net sonuçlar elde edilememiştir (1).

Vasküler embolizasyon: 1987'de Felt ve ark. Tip 1-ilerlemiş ve Tip 2 HPS'da coil-spring ile terapötik embolizasyonu oksijenizasyondaki düzelmeyi göstermişlerdir. Krowka ve ark. özellikle tip 2, hipoksemik, %100 O₂ tedavisine yanıt vermeyen ve transplantasyon sonrası belli bir yanıt alınamayan olgularda denenebilecek bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (1).

KAYNAKLAR

1. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Current concept in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105:1528-37.
2. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: An evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11:138-42.
3. Rodriguez-Roisin R, Agusti AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902.
4. Stanley NN, Williams AJ, Dewar A, Blendis LM et al. Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. *Thorax* 1977; 32:457-71.
5. Williams A, Tweby P, Williams R, Reid L. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. *Thorax* 1979; 34:447-53.
6. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome, clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104:515-21.
7. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP et al. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991; 90:693-700.
8. Castaing Y, Manier G. Hemodynamic disturbances and Va/Q matching in hypoxemic cirrhotic patients. *Chest* 1989; 96:1064-9.

9. Hedenstierna G, Söderman C, Erikson LS, Wahren J. Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *Br Respir J* 1991 ; 4:711 -7.
10. Andrivet P, Cadranet J, Housset B et al. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency, effects of indomethacin. *Chest* 1993; 103:500-7.
11. Nakos G, Evrenoglu D, Vassilakis N, Lampropoulos S. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: the effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir Med* 1993; 87:93-8.
12. Stoller JK, Moodie D, Schiavone WA et al. Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11:54-8.
13. Ruff F, Hughes JMB, Stanley N et al. Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1971; 50:2403-13.
14. Agusti AGN, Rodriguez-Roisin R. Effect of pulmonary hypertension on gas exchange. *Eur Respir J* 1993; 6:1371-7.
15. Krowka MJ, Dickson R, Wiesner RH et al. A prospective study of pulmonary function and gas exchange following liver transplantation. *Chest* 1992; 102:1161-6.
16. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:849-56.
17. Krowka MJ, Tajik J, Dickson ER et al. Intrapulmonary vascular dilatations in liver transplant candidates. *Chest* 1990; 97:1165-70.
18. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70:516-9.
19. Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:59-65.
20. Cadranet JI, Milleron BJ, Cadranet JF et al. Severe hypoxemia-associated intrapulmonary shunt in a patient with chronic liver disease: Improvement after medical treatment. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:526-7.
21. Agusti AGN, Roca J, Bosch J et al. Effects of propranolol on arterial oxygenation and oxygen transport to tissues in patients with cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:306-10.
22. Schwarzenberg SJ, Freese DK, Regelman WE et al. Resolution of severe intrapulmonary shunting after liver transplantation. *Chest* 1993; 103:1271-3.