

Krzysztof Jankowski, Żaneta Eksztejn

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Diagnostyka zespołu wątrobowo-płucnego

Diagnosis of hepatopulmonary syndrome

STRESZCZENIE

W artykule omówiono diagnostykę zespołu wątrobowo-płucnego, jednego z istotnych powikłań marskości wątroby, oraz stosowane w diagnostyce metody ze

ABSTRACT

This article discusses the diagnosis of hepatopulmonary syndrome, one of significant complications of liver cirrhosis. Various diagnostic methods are discussed with

szczególnym uwzględnieniem uważanej obecnie za „złoty standard” echokardiografii kontrastowej.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 59–63

Słowa kluczowe: zespół wątrobowo-płucny, diagnostyka zespołu wątrobowo-płucnego

emphasis on contrast echocardiography considered nowadays as the gold standard.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 59–63

Key words: hepatopulmonary syndrome, hepatopulmonary syndrome diagnosis

WSTĘP

Zespół wątrobowo-płucny (HPS, *hepatopulmonary syndrome*) stanowi istotny problem kliniczny z uwagi na jego rozpowszechnienie, szczególnie w grupie pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby prowadzącymi do marskości i jej powikłań. Częstość występowania HPS wśród pacjentów ze schorzeniami wątroby według różnych źródeł waha się od kilku do kilkudziesięciu procent [1, 2].

Odwracalność HPS po przeszczepieniu wątroby oznacza, że wczesne rozpoznanie daje choremu szansę na wyleczenie. Lepiej rokoją chorzy z mniej zaawansowaną fazą kliniczną zespołu. Objawy HPS wycofują się u ponad 85% pacjentów w ciągu 6–12 miesięcy po transplantacji wątroby, 5-letnie przeżycie pacjentów z HPS po transplantacji wynosi 76% [3–5].

Zespół wątrobowo-płucny należy podejrzewać, gdy wystąpią wszystkie spośród trzech elementów:

1) choroba wątroby i/lub nadciśnienie wrotne,

- 2) przeciek wewnątrzplucny wynikający z wazodylatacji naczyń krążenia płucnego,
- 3) zaburzenia utlenowania krwi tętniczej.

Uwaga: istnienie przecieku wewnątrzplucnego bez zaburzeń utlenowania krwi tętniczej u pacjenta z chorobą wątroby nie upoważnia do rozpoznania HPS.

U chorych z przewlekłymi chorobami wątroby o różnej etiologii trzeba zawsze liczyć się z możliwością wystąpienia HPS. U większości pacjentów (ok. 80%) rozpoznanie HPS jest stawiane, gdy istnieją już objawy niewydolności wątroby. U 20% pacjentów z HPS rozpoznanie nasuwają objawy z układu oddechowego, wyprzedzając rozpoznanie choroby wątroby. Zespół wątrobowo-płucny najczęściej występuje w marskości wątroby; częstość rozpoznania w tej grupie wynosi 15–20%. Wśród pacjentów z marskością wątroby kwalifikowanych do transplantacji wątroby częstość HPS sięga 30% [1, 6–8].

Częstość występowania HPS wzrasta ze stopniem uszkodzenia wątroby, zespół może jednak wystąpić również w wyrównanej, stabil-

Adres do korespondencji:

Krzysztof Jankowski
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Kardiologii
Szpital Kliniczny
Dzieciątka Jezus
ul. Lindleya 4,
02–005 Warszawa,
tel.: 22 502 11 44
e-mail:
krzysztofjankowski@hotmail.com

nej fazy choroby wątroby, co sugeruje istnienie czynnika genetycznego związanego z jego rozwojem. Wykazano związek pomiędzy występowaniem zespołu a polimorfizmem genów monocytowego białka chemotaktycznego-1 (MCP-1, *monocyte chemotactic protein-1*) oraz konstytutywnej syntazy tlenu azotu (eNOS), które biorą udział w patogenezie HPS. Nie wykazano natomiast, aby ciężkość HPS miała związek z wymienionymi polimorfizmami [9].

Chociaż w literaturze podkreśla się rolę nadciśnienia wrotnego, jako głównego czynnika odpowiedzialnego za wystąpienie HPS, najczęściej towarzyszącego marskości wątroby, to zespół występuje także u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym pozawątrobowym. Zespół wątrobowo-płucny obserwowano również u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby bez marskości, a także w przebiegu ostrych chorób wątroby, na przykład niedokrwiennego zapalenia wątroby. Dane dotyczące korelacji ciężkości HPS ze stopniem zaawansowania choroby wątroby są sprzeczne [2, 6, 10–13].

Uwaga: trzeba pamiętać, że marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne nie są elementami koniecznymi do rozpoznania HPS.

OBRAZ KLINICZNY ZESPOŁU WĄTROBOWO-PŁUCNEGO

Objawy kliniczne, które dominują w obrazie HPS, przedstawiono w tabeli 1. Zwykle towarzyszą one objawom związanym z chorobą wątroby powikłaną nadciśnieniem wrotnym, takim jak powiększenie obwodu brzucha (wodobrzusze), bóle brzucha, drżenie rąk (*asterixis*), żółtaczka, obrzęki obwodowe. Do objawów szczególnie często występujących u pacjentów z HPS zalicza się palce pałeczkowate oraz pajęczki naczyniowe na skórze. Wystąpienie pajęczków naczyniowych koreluje ze zmianami patologicznymi w łożysku płucnym. Charakterystyczna jest też ortodeoksja, którą rozpoznaje się w badaniu gazometrycznym.

Uwaga: wystąpienie zespołu *platypnoe-ortodeoksja* wymaga różnicowania z przeciekiem wewnątrzsercowym (najczęściej jest to ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej [ASD, *atrial septal defekt*]) lub przeciekiem płucnym w chorobach płuc niezwiązanych z chorobą wątroby, na przykład z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [14].

BADANIA LABORATORYJNE W ZESPOLE WĄTROBOWO-PŁUCNYM

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się odchylenia związane z przewlekłą chorobą wątroby, brakuje natomiast specyficznych markerów HPS. Zwraca się uwagę na podwyższone stężenie hormonów płciowych, progesteronu i estradiolu u pacjentów z HPS.

GRADIENT PĘCHERZYKOWO-WŁOŚNICZKOWY

Do obliczenia wartości tlenowego gradientu pęcherzykowo-włośniczkowego służy wzór:

$$PA-aO_2 = [P - 47 - (PaCO_2 + PaO_2)] / FiO_2$$

gdzie: PA-aO₂ — gradient pęcherzykowo-włośniczkowy, P — ciśnienie atmosferyczne, PaCO₂ — ciśnienie parcjale dwutlenku węgla we krwi tętniczej, PaO₂ — ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej, FiO₂ — procentowa zawartość tlenu w powietrzu wdychanym.

Europejskie Towarzystwo Pulmonologiczne proponuje rozpoznanie zespołu wątrobowo-płucnego przy wartości gradientu pęcherzykowo-włośniczkowego PA-aO₂ ≥ 15 mm Hg, natomiast ciśnienie parcjale tlenu przyjęto za parametr służący do oceny ciężkości zespołu [3, 15].

U pacjentów z poszerzeniem naczyń płucnych, z podwyższonym PA-aO₂ ale z normoksemią, istnieje ryzyko progresji do cięższej postaci HPS. W tej grupie pacjentów mogą wystąpić również powikłania będące skutkiem poszerzenia łożyska naczyń płucnych i przedostawania się materiału zatorowego do lewego serca i dalej do naczyń obwodowych, w tym

Tabela 1. Objawy kliniczne zespołu wątrobowo-płucnego

<p>Oslabienie Duszność wysiłkowa <i>Platypnoe</i> (duszność nasilająca się przy pionizacji) Ortodeoksja (spadek PaO₂ o >4 mm Hg w trakcie pionizacji lub spadek saturacji oksyhemoglobiny po pionizacji o > 5%) Sinica (w ciężkich postaciach zespołu)</p>

PaO₂ — ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej

Tabela 2. Podział zespołu wątrobowo-płucnego na podstawie stopnia zaburzeń utlenowania krwi tętniczej

Zespół wątrobowo-płucny	PaO ₂ [mm Hg]*
Łagodny	> 80
Umiarkowany	60–80
Ciężki	50–60
Bardzo ciężki	< 50

* PaO₂ — ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej

do tętnic mózgowych z możliwością powikłań infekcyjnych, takich jak na przykład ropień ośrodkowego układu nerwowego [2].

GAZOMETRIA KRWI TĘTNICZEJ. PULSOXYMETRIA

Badanie gazometryczne jest konieczne dla precyzyjnego określenia stopnia zaburzeń utlenowania krwi tętniczej. W praktyce często za punkt odcięcia dla rozpoznania HPS u osoby ze schorzeniem wątroby przyjmuje się hipoksemię z PaO₂ < 80 mm Hg w warunkach oddychania powietrzem atmosferycznym (FiO₂ = 0,21) (łagodny HPS). W tabeli 2 przedstawiono podział HPS na podstawie stopnia zaburzeń utlenowania krwi tętniczej.

Uwaga: należy brać po uwagę inne powikłania marskości wątroby mogące przebiegać z hipoksemią: płyn w jamie opłucnowej, wodobrzusze, nadciśnienie wrotno-płucne (PPH, *portopulmonary hypertension*) oraz inne choroby płuc przebiegające z hipoksemią (zapalenie płuc, zatorowość płucna, odma opłucnowa); niewydolność serca; przeciek wewnątrzsercowy (przetrwwały otwór owalny [PFO, *persistent foramen ovale*] lub ASD).

Sugeruje się wykonanie ponownej gazometrii krwi tętniczej po podaniu 100% tlenu. Poprawa utlenowania krwi tętniczej przemawia za istnieniem przecieku wewnątrzpłucnego. W przypadku przecieku anatomicznego (bezpośrednie połączenia tętniczo-żylnie) może nie dojść do znaczącej poprawy utlenowania krwi.

Uważa się, że chorzy z HPS i istotną hipoksemią powinni być w pierwszej kolejności kwalifikowani do transplantacji wątroby, niezależnie od punktacji w klasyfikacji MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) [16].

Uwaga: Proponuje się monitorowanie pacjentów z HPS poprzez seryjne pomiary saturacji tlenu jako nieinwazyjnej metody monitorowania, jednak ocena skuteczności takiego monitorowania chorych wymaga dalszych badań.

Badanie pulsoksymetryczne jest niewystarczające i nie może zastąpić badania gazometrycznego krwi tętniczej w ocenie pacjentów z HPS [3, 17]. Arguedas i wsp. proponują u chorych na marskość wątroby wykonywanie nieinwazyjnej pulsoksymetrii jako badania przesiewowego, a przy wartości saturacji tlenu < 96% sugerują wykonanie badań wizualizacyjnych, na przykład uważanej dziś za standard w rozpoznawaniu HPS echokardiografii kontrastowej, omówionej w dalszej części tego opracowania [18].

BADANIE SPIROMETRYCZNE

Służy głównie do wykluczenia innych przyczyn hipoksemii, na przykład współistniejącej zaporowej choroby płuc. U pacjentów z HPS obserwuje się obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (DLCO, *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*).

BADANIE WIZUALIZACYJNE

Scyntygrafia z makroagregatami albumin znakowanymi ⁹⁹Tc

W warunkach prawidłowego unaczynienia płuc znakowane makroagregaty albumin zostają zatrzymane w łożysku płucnym. W przypadku przecieku wewnątrzpłucnego cząsteczki nie zostają zatrzymane w łożysku płucnym, lecz przemieszczają się ze strumieniem krwi do lewego serca, a stąd do innych narządów, w tym do mózgu. Interpretacja wyniku polega na ocenie stosunku radioaktywności znacznika w rzucie mózgu i płuc. Badanie pozwala nie tylko na ocenę jakościową, ale również ilościową przecieku [19].

Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne jest bardzo dobrym narzędziem do wstępnego różnicowania HPS i PPH. W badaniu echokardio-

graficznym charakterystyczne dla PPH są cechy przeciążenia prawej komory, wzrost prędkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną (TVPG, *tricuspid valvae pressure gradient*) i podwyższone ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP, *right ventricular systolic pressure*). W celu ostatecznego potwierdzenia rozpoznania PPH należy wykonać cewnikowanie tętnicy płucnej z pomiarem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej.

Według Zamirian i wsp. objętość lewego przedsionka ≥ 50 ml u chorych z marskością wątroby może świadczyć o istnieniu HPS. Jako przyczynę powiększenia lewego przedsionka autorzy podają krążenie hiperkinetyczne oraz zwiększoną produkcję tlenu azotu u chorych z marskością wątroby [20].

Badanie echokardiograficzne z kontrastem

Za „złoty standard” w diagnostyce HPS uważane jest obecnie badanie echokardiograficzne z kontrastem (c-TTE, *contrast transthoracic echocardiography*). Polega ono na podaniu wstrząśniętej soli fizjologicznej z bąbelkami powietrza do żyły obwodowej. Pojawienie się pęcherzyków powietrza w lewym przedsionku w ciągu 3 lub więcej cykli serca od momentu ich uwidocznienia w prawym przedsionku świadczy o istnieniu przecieku wewnątrzpłucnego. W warunkach prawidłowych pęcherzyki powietrza zostają zatrzymane w łożysku naczyniowym płuc, toteż nie powinny się pojawić w jamach lewego serca. Pojawienie się kontrastu po 1 lub 2 cyklach serca świadczy o przecieku wewnątrzsercowym. Uważa się, że badanie c-TTE jest bardziej czułe niż angiografia. Jest też badaniem mało inwazyjnym, tanim, dostępnym i powtarzalnym [21].

Echokardiografia przezprzetykowa z kontrastem

Badanie echokardiograficzne przezprzetykowe z kontrastem należy wykonać u pacjentów, u których istnieje istotne podejrzenie HPS, ale wynik c-TTE jest ujemny. Jest ono uważane za bardziej czułe.

BADANIE RADIOLOGICZNE KŁATKI PIERSIOWEJ

U pacjentów z HPS w badaniu radiologicznym klatki piersiowej zwykle nie stwierdza się zmian lub istnieją zmiany siateczkowo-guzkowe lub guzkowe średniej wielkości u podstawy płuc.

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA WYSOKIEJ ROZDZIELCZOŚCI KŁATKI PIERSIOWEJ

W tomografii można uwidocznić poszerzenia naczyń obwodowych łożyska płucnego, a ponadto uzyskać informacje dotyczące innych patologii płucnych, które mogą być przyczyną hipoksemii, jak na przykład włóknienie płuc.

Angiografia płucna

Na podstawie obrazu uzyskanego w angiografii wyróżnia się dwa typy HPS:

- 1) typ I — z obecnością rozszianych zmian w łożysku naczyniowym w drobnych naczyniach prekapilarnych i kapilarnych. W badaniu angiograficznym obraz naczyń jest prawidłowy lub istnieją poszerzenia naczyń płucnych;
- 2) typ II — z występowaniem bezpośrednich połączeń tętniczo-żylnych w ograniczonym obszarze łożyska płucnego. Leczenie tlenem w tym typie HPS nie przynosi poprawy saturacji.

Wykonanie angiografii płucnej należy rozważyć u chorych z HPS i głęboką hipokseją, u których po podaniu 100% tlenu nastąpił wzrost PaO_2 do wartości > 300 mm Hg, w celu wykluczenia HPS typu II [1, 15, 22].

WNIOSKI

- 1) Marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne NIE są elementami koniecznymi do rozpoznania HPS. HPS obserwowano również u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby bez marskości, a także w przebiegu ostrych chorób wątroby, na przykład niedokrwiennego zapalenia wątroby.
- 2) Istnienie przecieku wewnątrzpłucnego bez zaburzeń utlenowania krwi tętniczej u pacjenta z chorobą wątroby nie upoważnia do rozpoznania HPS.
- 3) Wystąpienie zespołu *platypnoe*-ortodeoksja wymaga różnicowania HPS z przeciekiem wewnątrzsercowym, najczęściej jest to ASD; lub z przeciekiem płucnym w chorobach płuc niezwiązanych z chorobą wątroby, na przykład z ciężką POChP.
- 4) Należy brać pod uwagę inne powikłania marskości wątroby mogące przebiegać z hipokseją: płyn w jamie opłucnowej, wodobrzusze, PPH oraz inne choroby płuc przebiegające z hipokseją (zapalenie płuc, zatorowość płucna, odma opłucnowa); niewydolność serca; przeciek wewnątrzsercowy (PFO, ASD).

- 5) Proponuje się monitorowanie pacjentów z HPS poprzez seryjne pomiary saturacji tlenu jako nieinwazyjnej metody monitorowania, ocena skuteczności takiego monitorowania chorych wymaga jednak dalszych badań.
- 6) Za „złoty standard” w diagnostyce HPS uważane jest obecnie badanie echokardiograficzne z kontrastem. Uważa się, że jest to badanie bardziej czule niż angiografia, a przy tym mało inwazyjne, tanie, dostępne i powtarzalne.
- 7) Uważa się, że chorzy z HPS i istotną hipoksemią powinni być w pierwszej kolejności kwalifikowani do transplantacji wątroby, niezależnie od punktacji w klasyfikacji MELD.
- 8) Odwracalność HPS po wykonaniu zabiegu przeszczepienia wątroby oznacza, że wczesne rozpoznanie daje choremu szansę na wyleczenie.
7. Schuppan D., Afdhal N.H.. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–851.
8. Yigit I.P., Hacievliyagil S.S., Seckin Y. i wsp. The relationship between severity of liver cirrhosis and pulmonary function tests. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 1951–1956.
9. Tumgor G., Berdeli A., Arkan C. i wsp. MCP-1, eNOS, tPA and PAI-1 gene polymorphism and correlation of genotypes and phenotypes in hepatopulmonary syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 1345–1351.
10. Kaymakoglu S., Kahraman T., Kudat H. i wsp. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48: 556–560.
11. Fuhrmann V., Madl C., Mueller C. i wsp. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 69–75.
12. Grace J.A., Angus P.W. Advances in clinical practice Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28: 213–219.
13. Abrams G.A., Nanda N.C., Dubovsky E.V. i wsp. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305–310.
14. Hugli O., Cook S. A reversible cause of refractory hypoxaemia. *Emerg. Med. J.* 2003; 20: E5.
15. Ramsay M.A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, and liver transplantation. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2006; 3: 69–82.
16. Murray K.F., Carithers R.L. Jr. AASLD Practice Guidelines Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1407–1432.
17. Kochar R., Tanikella R., Fallon M.B. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 1862–1868.
18. Arguedas M.R., Singh H., Faulk D.K., Fallon M.B. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 749–754.
19. Vedrinne J.M., Duperret S., Bizollon T. i wsp. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997; 111: 1236–1240.
20. Zamirian M., Aslani A., Shahrzad S. Left atrial volume — a novel predictor of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 7: 1392–1396.
21. Rodriguez-Roisin R. Agusti A.G., Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897–902.
22. Kim Y.K., Kim Y., Shim S.S. Thoracic complications of liver cirrhosis: radiologic findings. *Radiographics* 2009; 29: 825–837.

Piśmiennictwo

1. Porres-Aguilar M., Altamirano J.T., Torre-Delgadillo A. i wsp. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21: 223–233.
2. Schenk P., Fuhrmann V., Madl C. i wsp. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853–859.
3. Rodríguez-Roisin R., Krowka M.J. i wsp. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 861–880.
4. Rodríguez-Roisin R., Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome — a liver-induced lung vascular disorder. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2378–2387.
5. Sari S., Oguz D., Sucak T. i wsp. Hepatopulmonary syndrome in children with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension: a single-center experience. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57: 175–181.
6. Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R. i wsp. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 3395–3399.

