

Caso Clínico

Case Report

Michele De Santis¹
Luis Vaz Rodrigues¹
Fernando Matos²

Síndrome hepatopulmonar: Relato de um caso clínico e revisão do tema

Hepatopulmonary syndrome: Case report and literature review

Recebido para publicação/*received for publication*: 09.08.21
Aceite para publicação/*accepted for publication*: 09.12.11

Resumo

A síndrome hepatopulmonar é uma complicação importante da doença hepática crónica, ocorrendo em 16-24% dos doentes. É caracterizada por aumento do gradiente alveolocapilar com ou sem hipoxemia resultante de vasodilatação intrapulmonar. O curso da doença é progressivo e associado a aumento da morbidade e mortalidade. Não existe tratamento médico eficaz, sendo o transplante hepático a opção terapêutica prioritária. Como exemplo desta patologia, os autores apresentam o caso clínico de um doente, sexo masculino, 39 anos, enviado à consulta de Pneumologia com informa-

Abstract

Hepatopulmonary syndrome is an important complication of chronic liver disease occurring in 16-24% of patients. It is characterized by an increase in alveolar-capillary gradient, with or without hypoxemia, due to intrapulmonary vasodilatation. The course of the disease is progressive and associated with increased morbidity and mortality. There is no effective medical treatment and liver transplant is a priority. To exemplify the authors present the case of a 39 year-old male patient sent to the Pulmonology outpatient clinic and presenting with secondary

¹ Interno de Pneumologia

² Assistente Graduado em Pneumologia
Centro Hospitalar de Coimbra, EPE

Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar de Coimbra
(Director: Dr. Fernando Barata)
Quinta dos Vales
São Martinho do Bispo
3046 -853 Coimbra
e-mail: iperpicchio76@hotmail.com

ção de policitemia secundária e dispneia progressiva para esforços de média intensidade e cuja investigação permitiu identificar uma síndrome hepatopulmonar.

Rev Port Pneumol 2010; XVI (4): 679-685

Palavras-chaves: Síndrome hepatopulmonar, hipoxemia, hepatopatia, transplante hepático.

polycythemia and progressive exertional dyspnoea. Clinical investigation identified a hepatopulmonary syndrome.

Rev Port Pneumol 2010; XVI (4): 679-685

Key-words: Hepatopulmonary syndrome, hypoxemia, hepatopathy, hepatic transplant.

Introdução

A presença de hipoxemia progressiva, num doente com história de patologia hepática crónica deve levantar a suspeita de síndrome hepatopulmonar (SHP) – uma complicação frequente de um conjunto diversificado de patologias hepáticas que têm em comum o aumento de produção ou o défice de metabolização de substâncias vasotrópicas que, em última instância, serão responsáveis pelo desenvolvimento de alterações estruturais do sistema vascular pulmonar, condicionando alterações das trocas gasosas. Esta explicação é apenas uma das possibilidades, uma vez que os detalhes do mecanismo fisiopatológico desta síndrome permanecem por esclarecer. O seu reconhecimento clínico reveste-se de extrema importância, uma vez que as medidas terapêuticas que podem ser oferecidas a estes doentes podem modificar drasticamente o seu prognóstico a curto, médio e longo prazo.

Caso clínico

Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, 39 anos, caucasiano, tra-

balhador numa fábrica de serração de madeira, não fumador, mas com história de hábitos etílicos marcados de longa duração. Antecedentes patológicos de cirrose hepática de origem alcoólica (Child-Pugh grau A). Sem hábitos medicamentosos.

Enviado à consulta de Pneumologia com informação de policitemia secundária. O doente apresentava queixas de dispneia para esforços de média intensidade nos últimos 10 anos e com agravamento progressivo. Ao exame objectivo apresentava-se eupneico em repouso, com eritrocianose facial. Sem baqueteamento digital. O exame cardiopulmonar era normal. A palpação abdominal mostrava discreta nodulação do bordo inferior do fígado, sem onda ascítica. Sem edemas periféricos. A saturação arterial periférica era de 85% (ortostatismo e decúbito). Analiticamente apresentava Hb 18,5 gr/dl e Htc 53,6%, bilirrubina total 46,5mmol/L, bilirrubina directa 7,7 mmol/L, γ GT 186 U/L, FA 139 U/L, ALT 53 U/L, AST 76 U/L. O estudo da coagulação revelou um valor de TP 15' com um controlo de 12' com INR de 1,3. A radiografia do tórax mostrava opacidades micronodulares bibasais e aumento

do diâmetro do ramo descendente da artéria pulmonar à direita e proclividade do segundo arco mediastínico à esquerda (Fig. 1). As alterações funcionais respiratórias resumiam-se a uma redução marcada da DLCO (38%) e DLCO/VA (44%). A avaliação gasométrica mostrava insuficiência respiratória parcial com hiperventilação e aumento da diferença alveolocapilar (PaO_2 53,1 mmHg, PaCO_2 24,5 mmHg; P(A-a)O_2 66 mmHg). O ecocardiograma transtorácico foi normal, permitindo calcular a PSAP em 18 mmHg. Face a estes achados, procurou-se excluir doença pulmonar intersticial. A tomografia computadorizada (TAC) do tórax com algoritmo de alta resolução foi normal. Tendo em conta os resultados dos exames realizados foi colocada a hipótese de as manifestações pulmonares poderem estar relacionadas com a patologia hepática de base, enquadradas no contexto de uma possível síndrome hepatopulmonar. Para esclarecimento desta hipótese foi solicitada realização de ecocardiografia transtorácica com contraste. À injeção da

solução salina agitada em veia periférica, observou-se o aparecimento de microbolhas nas cavidades cardíacas esquerdas após 6 ciclos cardíacos, confirmando a ausência de comunicação intracardíaca e sugerindo a existência de vasodilatação intrapulmonar (Figs. 2 e 3). Para identificar a presença de

Fig. 2 – Ecocardiograma transtorácico com contraste mostrando preenchimento das cavidades direita por microbolhas imediatamente após injeção de solução salina agitada

Fig. 1 – Opacidades micronodulares com predomínio bibasal. Aumento do diâmetro do ramo descendente da artéria pulmonar direita e proclividade do segundo arco mediastínico direito

Fig. 3 – Ecocardiograma transtorácico com contraste mostrando preenchimento das cavidades cardíacas esquerda por microbolhas após 6 ciclos cardíacos

alterações vasculares, o doente foi submetido a angiografia pulmonar, que revelou micrónódulos centrilobulares difusos conectados por múltiplas veias pulmonares subpleurais em arcada dilatadas (Figs. 4 e 5). O teste de saturação com 100% O₂ mostrou-se positivo (PaO₂ e P(A-a)O₂ em ar ambiente, respectivamente 55,4 e 64,2 mmHg e PaO₂ e P(A-a)O₂ após 10 minutos a 100% de O₂ 572,2 e 112,4, respectivamente), sugerindo presença de vasodilatação pulmonar por alterações vasculares difusas (tipo I do padrão angiográfico). Face estes resultados e à ausência de patologia cardiopulmonar concomitante, confirmou-se o diagnóstico de síndrome hepatopulmonar com grau de gravidade moderado (PaO₂<60 mmHg e >50 mmHg). O doente foi proposto para transplante hepático prioritário (MELD 19), encontrando-se actualmente em lista de espera.

Discussão

A associação entre doença hepática e hipoxemia foi inicialmente referida por Fluckiger

em 1884 que descreveu o caso de uma mulher com cianose, hipocratismo digital e cirrose. A síndrome hepatopulmonar deve o seu nome aos trabalhos de Kennedy e Knudsen em 1977¹ e é definida pela presença de hipoxemia, no contexto de doença hepática, resultante de vasodilatação intrapulmonar – característica da doença^{2,3}. A vasodilatação ocorre a nível pré-capilar, capilar e pós-capilar determinando efeito de *shunt* pulmonar direito-esquerdo, possibilitando que o sangue venoso comunique com a circulação arterial⁴⁻⁶. A hipoxemia tem sido atribuída a várias causas, nomeadamente a alterações da V/Q, alteração da difusão e aumento da fracção de *shunt* intrapulmonar. Mais recentemente, um novo mecanismo fisiopatogénico foi proposto, definido pela alteração da difusão-perfusão causada pelas dilatações vasculares e consequente aumento do diâmetro dos capilares pulmonares. De acordo com esta teoria, a alteração estrutural vascular dificultaria a difusão das moléculas de O₂ para o centro da corrente sanguínea determinando uma redução da oxigenação da

Fig. 4 – AngioTAC pulmonar mostrando micrónódulos centrilobulares difusos, conectados por múltiplas veias pulmonares subpleurais em arcada dilatadas

Fig. 5 – Corte coronal da mesma AngioTAC pulmonar

Hb. O estado circulatório hiperdinâmico determinado por um elevado débito cardíaco encontrado em 30-50% dos doentes com cirrose hepática contribuiria para a ocorrência da hipoxemia, reduzindo ulteriormente o tempo de hematose. Acredita-se que na patogénese dos *shunts* estejam implicados possíveis desequilíbrios entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras produzidas e/ou metabolizadas pelo fígado. Neste domínio tem sido dada crescente atenção ao papel do óxido nítrico (ON) na patogenia da SHP. Alguns autores referem aumento de ON no ar exalado de doentes com SHP, por comparação com doentes cirróticos sem SHP⁷⁻⁹. Embora possa ocorrer na hepatite aguda ou crónica^{6,10}, ou mesmo na hipertensão portal sem doença hepática^{4,5}. A SHP ocorre com mais frequência no contexto de doença hepática cirrótica, com uma prevalência de 16 a 24%¹¹. Do ponto de vista clínico, as manifestações da doença hepática de base geralmente dominam o quadro. O hipocratismo digital e as telanectasias cutâneas (*spider naevi*), propostas como marcadores de SHP¹², são achados pouco frequentes, o mesmo se aplicando à cianose, rara e de aparecimento tardio. A sintomatologia respiratória, quando presente, consiste de dispneia (em cerca 20% dos doentes¹³, inicialmente de esforço e tardiamente em repouso), plitipneia, que se refere à dispneia que surge em ortostatismo e é aliviada pelo decúbito e ortodeoxia (queda da saturação do O₂ >5% ou da PaO₂ >4 mmHg na passagem de decúbito à posição erecta). O diagnóstico da SHP é baseado na demonstração de anormalidades nas trocas gasosas e na identificação de dilatações vasculares intrapulmonares. A única alteração funcional tipicamente observada é a redução da DLCO¹⁴. A avalia-

ção gasimétrica em ar ambiente, que deverá ser realizada após 10 minutos em ortostatismo, é obrigatória para fundamentar o diagnóstico e definir a gravidade do quadro de acordo com a classificação proposta pelo ERS *task force*¹⁵ (ligeira (PaO₂ >80 mmHg), moderada (PaO₂ >60 e <80 mmHg), grave (PaO₂ >50 mmHg e <60 mmHg) e muito grave (PaO₂ <50 mmHg). A diferença alveolocapilar é sempre >15 mmHg. Deve ser realizada também prova de saturação com 100% de O₂, sendo que habitualmente, nos doentes com SHP, esta prova proporciona correcção da hipoxemia. A presença de dilatações vasculares intrapulmonares pode ser demonstrada por três modalidades de exames de imagem: ecocardiografia com contraste, cintigrafia com macroagregados de albumina marcados com Tc-99 e angiografia pulmonar. A ecocardiografia com contraste TT ou ET é um método simples e não invasivo considerado o *gold standard* para o rastreio e diagnóstico de vasodilatação intrapulmonar¹⁶. Em indivíduos saudáveis, as microbolhas geradas pela agitação da solução salina injectada em veia periférica são absorvidas pelos capilares pulmonares e não aparecem nas cavidades cardíacas esquerdas. Por outro lado, o seu aparecimento nas cavidades esquerdas após o mínimo de três ciclos cardíacos implica a existência de vasodilatação intrapulmonar. No mesmo princípio é baseado o método da cintigrafia com macroagregados de albumina marcados com Tc-99, que permite quantificar o grau de vasodilatação intrapulmonar (fracção de *shunt*) através da medição de produto marcado que, não sendo absorvido pelo sistema vascular pulmonar, se deposita a nível sistémico (principalmente cerebral). A fracção de *shunt* em doentes com SHP é de 10-71% (indiví-

duos saudáveis 3-6%). Ambos os métodos descritos são válidos, sendo a ecocardiografia mais sensível e a cintigrafia mais específica. A escolha entre um ou outro método é fundamentada na existência de doença cardiopulmonar subjacente. Na sua ausência, a ecocardiografia é o método de eleição, assumindo a SHP como causa de hipoxemia¹⁷. Na presença de doença cardiopulmonar concomitante, a cintigrafia permitirá determinar quantitativamente o contributo da vasodilatação na perturbação de oxigenação¹⁷. Dois padrões angiográficos foram descritos por Krowka: tipo I difuso e tipo 2 focal, tendo, estes últimos, indicação para embolização. A radiografia do tórax e a TAC de alta resolução podem mostrar, respectivamente, opacidades micronodulares ou reticulonodulares com predomínio basal com ectasia das artérias pulmonares centrais e dilatação dos vasos pulmonares periféricos basais¹⁸. A SHP tem um carácter progressivo, podendo ocorrer mesmo face a estabilidade da doença hepática, constituindo um factor independente de mau prognóstico. A sua presença traduz-se por significativa morbidade, aumento da mortalidade e marcada redução da sobrevida média (10,6 meses em doentes com SHP *versus* 40,8 meses em doentes sem SHP), o que atesta a importância da sua identificação¹⁹⁻²². Estes doentes devem ser submetidos a avaliação adicional de acordo com o modelo de doença cirrótica terminal (MELD), com o objectivo de determinar o grau de prioridade nas listas de espera para transplante hepático^{23,24}. O tratamento da SHP inclui oxigenioterapia geralmente com carácter paliativo em doentes com PaO₂ <60 mmHg ou com dessaturação induzida pelo exercício. Várias medidas farmacológicas têm sido testadas, mas até hoje

nenhum estudo realizado mostrou benefícios. Hoje em dia a SHP é considerada indicação para transplante hepático^{23,25}, o que sublinha a importância do seu diagnóstico. A resolução completa da SHP tem sido observada em >80% dos doentes após transplante²⁶. A normalização dos valores de O₂ arterial pode demorar entre 2 semanas até 14 meses²⁷. A mortalidade pós-operatória é proporcional ao grau de gravidade da SHP, sendo que uma PaO₂<50 mmHg e uma fracção de *shunt* >20% representam os factores preditivos mais importante de mortalidade pós-operatória²¹.

Bibliografia

1. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1997; 72:305-309.
2. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation (editorial). *Hepatology* 1990; 11:138-142.
3. Agusti AGN, Roca J, Bosch J, Rodriguez-Roisin R. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10:251-257.
4. Binay K, Sen S, Biswas PK, Sanyal R, Jundar DM, Biswas J. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. *Gastroenterol* 2000; 118:192-196.
5. Gupta D, Vijaya DR, Grupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3395-3399.
6. Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, Sagie A, Neff G, Molina E. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hep* 2001; 8:83-86.
7. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, *et al.* Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26:842-847.
8. Rolla G, Brussino L, Colagrande P. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998; 129:375-378.

9. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, *et al.* Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8:1883-1885.
10. Teuber G, Teupe C, Dietrich C, Caspary W, Buhl LR, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002; 13:311-318.
11. Fallon M, Abrams G. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatol* 2000; 32:859-865.
12. Rodrigues-Roisin R, Roca J, Augusti AG, *et al.* Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1085.
13. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104:515-521.
14. Lima BL, Franca AV, Pazin-Filho A, *et al.* Frequency, clinical characteristics and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79-42.
15. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. On behalf of the ERS task force pulmonary-hepatic vascular disorders scientific committee ERS task force PHD scientific committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24:861-880.
16. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterol* 1995; 109:1283-1288.
17. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2006; 45:617-625.
18. McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, Mitchell J, Godwin JD, McDermott VG. The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:1379-1385.
19. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterol* 2003; 125:1042-1052.
20. Krowka M, Wiseman G, Burnett O, Spivey J, Therneau T, Porayko M, Wiesner R. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study relationships between severity of liver disease, paO_2 response to 100% oxygen and brain uptake after ^{99m}Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118:615-624.
21. Arguedas M, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatol* 2003; 37:192-197.
22. Freire R, Mangualde J, Vieira AM, Lobato C, Alves LA, Cremers MI, Augusto F, Caetano F, Oliveira AP. Síndrome hepatopulmonar em doentes com cirrose hepática: importância da sua pesquisa sistémica e impacto no prognóstico. *J Port Gastroenterol* 2007; 14:176-183.
23. <http://www.unos.org>.
24. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatol* 2005; 41:1122-1129.
25. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RAF, *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.
26. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome: effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115-123.
27. Philit F, Wiesendanger T, Gille D, *et al.* Late resolution of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Respiration* 1997; 6:173-175 (abstract).