

# SÍNDROME HEPATOPULMONAR

M<sup>a</sup> LUÍSA SOARES DE OLIVEIRA, M<sup>a</sup> FRANCISCA MORAES, M.A. NIZA PINHEIRO,  
J. PIMENTA DA GRAÇA, PEDRO ABECASIS

Serviço de Pneumologia. Serviço de Medicina Interna - Medicina B. Hospital Egas Moniz. Lisboa

## RESUMO

A Síndrome Hepatopulmonar (SHP) constitui uma entidade clínica rara e de etiologia desconhecida, permanecendo objecto de estudo e investigação na actualidade. Os autores apresentam o caso clínico de um homem de 77 anos de idade com Doença Hepática Crónica de etiologia alcoólica com 5 anos de evolução, que desenvolve quadro de cianose crónica, hipocratismo digital e hipoxémia grave. Procurando esclarecer a etiologia deste quadro diagnosticou-se SHP, comprovado por ecocardiografia, utilizando soro fisiológico agitado como substância contrastante, e por cintigrafia pulmonar de perfusão com macroagregados de albumina marcados com Tecnécio 99.

## SUMMARY

### Hepatopulmonary Syndrome

Hepatopulmonary Syndrome is an uncommon clinical situation of unknown cause. It remains the focus of intense investigation and ongoing debate. The authors present a case of a 77 year old man with chronic liver disease known for 5 years, who developed central cyanoses, digital clubbing and hypoxemia. On searching for the cause of these clinical features, the diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome was admitted and confirmed by contrast enhanced echocardiography using agitated saline, and also by technetium 99m-labelled macroaggregated albumin scanning.

### INTRODUÇÃO

Embora as interações entre o pulmão e o fígado venham a ser estudadas desde 1884 o termo *Síndrome Hepatopulmonar* parece ter sido utilizado pela primeira vez em 1977 por Kennedy e Knudson<sup>1,2</sup>.

Este síndrome é definido pela coexistência de: doença hepática, hipoxémia (ou, mais correctamente, aumento do gradiente alveolo-capilar respirando o ar ambiente), e dilatações vasculares intrapulmonares<sup>1</sup>.

Clínicamente é caracterizado pela presença de estigmas de doença hepática, a par de sintomas e sinais sugestivos de patologia respiratória, como dispneia, cianose, hipocratismo digital e em particular pela evidência de platipneia (dispneia induzida pela posição ortostática, que alivia com o decúbito) e ortodeoxia (hipoxémia agravada em posição ortostática e que regride parcialmente com o decúbito)<sup>1</sup>.

A etiologia da SHP permanece desconhecida e as medidas terapêuticas ensaiadas não se têm mostrado eficazes. No entanto, estudos recentes, apontando para uma potencial reversibilidade do quadro após transplante hepático, vieram incentivar a investigação da etiopatoge-

nia desta entidade nosológica e abrir novas perspectivas terapêuticas<sup>1-3</sup>.

A propósito de um caso clínico os autores fazem uma breve discussão, abordando os métodos complementares de diagnóstico mais utilizados na demonstração das dilatações vasculares intrapulmonares, focando os esquemas terapêuticos até agora experimentados e analisando os respectivos resultados, com particular relevância para os aspectos promissores que o transplante hepático parece trazer no tratamento desta entidade nosológica.

### CASO CLÍNICO

J.P., sexo masculino, 77 anos de idade, raça caucasiana, casado, vendedor ambulante.

Internado para esclarecimento de quadro de cianose central acentuada, com hipocratismo digital e hipoxémia persistente com pouca resposta à oxigenioterapia.

Tratava-se de um doente com hábitos alcoólicos acentuados até aos 67 anos (130gr /dia). Seguido na consulta externa de Medicina Interna do Hospital Egas Moniz desde 1989 por doença hepática crónica (DHC) de eti-

ologia etanólica, da qual apresentava as seguintes manifestações: telangiectasias da face ; hepato-esplenomegália ; leucopénia (sem alterações da fórmula leucocitária); trombocitopénia ; hiperbilirrubinémia à custa da fracção livre/ não conjugada ; Tempo de Protrombina prolongado ; hipoalbuminémia e hipergamaglobulinémia policlonal e varizes esofágicas de grau I/II (diagnóstico endoscópico).

A biópsia hepática revelou: *Pequenos fragmentos constituídos por grupos de hepatócitos com certa variabilidade no tamanho. Não foi interessado espaço-porta. Material insuficiente para diagnóstico.*

Nos antecedentes pessoais do doente apurou-se ainda: tabagismo crónico no passado (ex-fumador desde os 60 anos, com carga tabágica anterior de 60 U.M.A.), sem clínica compatível com brônquite crónica ; história de úlcera gástrica e gastrite com displasia e metaplasia ; anemia ferropénica (provavelmente por perdas) ; doença fibrocalcificante da válvula aórtica sem compromisso hemodinâmico ; volumosas hérnias inguinais bilaterais, sem indicação cirúrgica por perda de domicílio.

Teve vários internamentos no serviço de Medicina Interna - Medicina B do Hospital Egas Moniz, por descompensação de DHC.

No decurso de um destes internamentos, cerca de 5 anos após o diagnóstico de DHC, é valorizado na observação do doente um hipocratismo digital acentuado e uma cianose central marcada que persiste após estabilização clínica do doente. A gasometria arterial revelou hipoxémia (PO<sub>2</sub> = 51.6) com hipocápnia (PCO<sub>2</sub> = 33.7), com resposta pouco significativa à oxigenioterapia. A teleradiografia do tórax em postero-anterior mostrava: redução no tamanho do campo pulmonar direito, com subida da hemicúpula ; zona de fibrose em faixa a nível da transição do 1/3 superior para o 1/3 médio e acentuação difusa, bilateral do retículo pulmonar. O estudo funcional respiratório evidenciou: FEV<sub>1</sub>/L=1.36 (85,9% do previsto); FEV<sub>1</sub>/VC=81,3%; TLCO=3.34 mmol/min/Kpa (61.4% do previsto) ; TLCO/VA=0.765 mmol/min/Kpa/L (48.3% do previsto). Foi efectuada ainda uma tomografia computadorizada do tórax que apenas revelou (...) *derrame pleural à direita, livre, ocupando a goteira costal posterior.*(...)

Sem outra explicação para a etiologia da hipoxémia, que surge num contexto de DHC, é colocada a hipótese de se tratar de uma Síndrome Hepatopulmonar. Objectivou-se a platipneia e também a ortodeoxia, conforme ilustrado no *Quadro 1*. Foi realizada uma ecocardiografia trans-esofágica com contraste (*figura 1 - A e B*), utilizando como substância contrastante soro fisioló-

Quadro 1 - Ortodeoxia no SHP

	Ortostatismo		Decúbito dorsal	
	Ar ambiente	O <sub>2</sub> a 100%	Ar ambiente	O <sub>2</sub> a 100%
pH	7.46	7.45	7.44	7.43
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	34.1	33.4	35.5	35.4
pO <sub>2</sub> (mmHg)	38.0	39.0	48.0	54.0
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	24.5	23.8	24.6	23.8
Sat. O <sub>2</sub> (%)	75.5	77.5	85.4	89.0

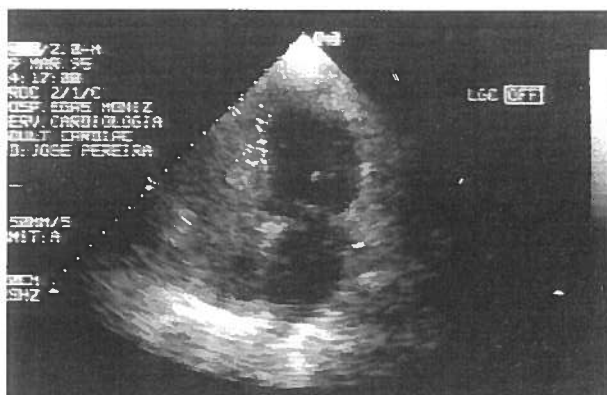


Figura 1-A: Observa-se a presença de contraste (bolhas de SF) nas cavidades cardíacas direitas.

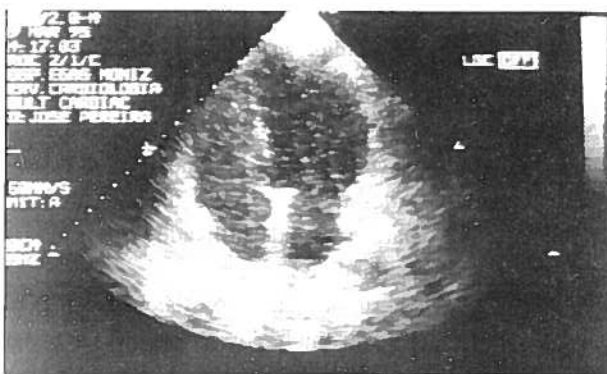


Figura 1-B: Quatro sistoles depois visualiza-se também contraste nas cavidades esquerdas.

gico (SF) agitado, que revelou: Calcificação mitroaórtica sem estenose ; sem comunicações intracardíacas anormais ; AE e apêndice auricular esquerdo sem trombos ; veias pulmonares com fluxo normal ; fracção de ejeção 65% . Após a injeção de SF agitado em veia periférica verifica-se a passagem de contraste da AD para o VD e posteriormente (4 sistoles depois) o aparecimento de bolhas de SF na AE e VE.

O doente fez ainda uma cintigrafia pulmonar de perfusão com macroagregados de albumina, marcados com Tecnécio 99 (*figura 2 - A e B*) que evidenciou: A nível

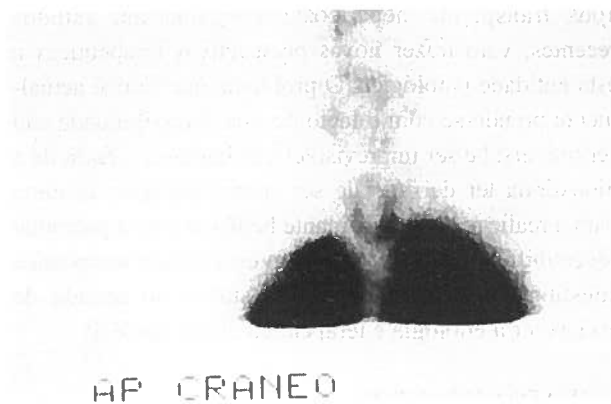


Figura 2-A: Imagem da cabeça: verifica-se actividade do radiofármaco ao nível da tiroideia e discreta actividade a nível cerebral.

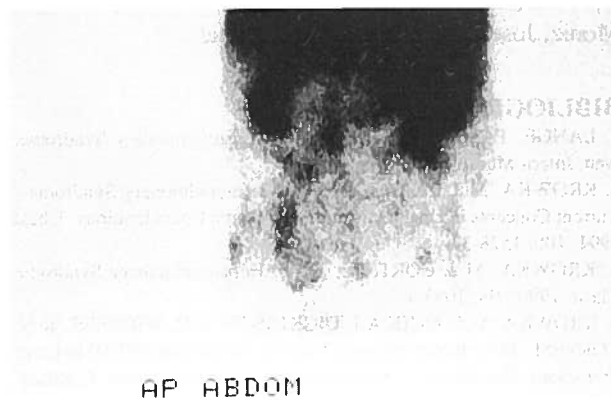


Figura 2-B: Imagem abdominal: evidencia actividade do fármaco a nível dos rins e baco.

dos pulmões: assimetria das dimensões, com campo pulmonar direito de menores dimensões e com discreta heterogeneidade do contorno superior. Em imagem da cabeça verificou-se actividade do radiofármaco ao nível da tiroideia e discreta actividade a nível cerebral. A imagem abdominal evidenciou actividade do radiofármaco a nível dos rins e baco. Exame compatível com a presença de shunt direito-esquerdo.

Perante um doente com doença hepática estabelecida, apresentando hipoxémia acentuada e persistente, com outros sinais sugestivos de doença pulmonar concomitante (cianose acentuada, hipocratismo digital exuberante, platipneia e ortodeoxia), demonstrou-se a existência de dilatações vasculares pulmonares, concluindo tratar-se de um Síndrome Hepatopulmonar.

O doente foi submetido a terapêutica com bismesilato de almitrina (Vectarion R) na dose de 50mg /dia, per os, durante 30 dias, sem qualquer melhoria dos parâmetros gasométricos.

## DISCUSSÃO

A ocorrência de alterações na oxigenação arterial de indivíduos com doença hepática é frequente (a hipoxé-

mia surge em cerca de um terço dos doentes com cirrose hepática)<sup>2</sup>. No entanto, o reconhecimento de um SHP como causa dessas alterações é uma situação rara.

O diagnóstico de SHP baseia-se na demonstração de dilatações vasculares intrapulmonares em indivíduos com doença hepática (aguda ou crónica) que desenvolvem sintomas sugestivos de patologia respiratória e hipoxémia

No entanto, segundo estudos recentes, a hipoxémia, neste síndrome, pode estar mascarada pela hiperventilação e circulação hiperdinâmica, que também o caracterizam. Assim, as alterações da oxigenação próprias desta patologia serão traduzidas mais correctamente pelo valor do gradiente alveolo-capilar, que também valoriza a PCO<sub>2</sub>, sistematicamente baixa nestes doentes<sup>2</sup>. O estudo funcional respiratório dos doentes com SHP caracteriza-se ainda, frequentemente, por uma diminuição da capacidade de difusão do CO.

Habitualmente o diagnóstico de doença hepática crónica precede os sintomas respiratórios por um período de anos ( 5 anos no caso apresentado)<sup>2</sup>

Também de acordo com os estudos mais recentes a ocorrência de outras patologias pulmonares não inviabiliza o diagnóstico de SHP<sup>1,2</sup>.

A existência de dilatações vasculares intrapulmonares tem de ser confirmada por pelo menos um dos seguintes métodos<sup>1,3</sup>:

Ecocardiografia com contraste:

- pode utilizar-se como substância contrastante SF agitado, tal como no caso clínico apresentado. Em situações normais as bolhas de SF preenchem apenas as cavidades cardíacas direitas. Perante a existência de um shunt-direito-esquerdo as bolhas vão atingir também as cavidades esquerdas. Se estas bolhas surgem nas cavidades esquerdas 3 batimentos depois de se visualizarem nas cavidades direitas trata-se de um shunt intra-cardíaco. Se só aparecem nas cavidades esquerdas 4-6 batimentos depois de surgirem nas cavidades direitas trata-se de um shunt intrapulmonar, como sucedeu no caso apresentado. Parece ser este o método de diagnóstico mais sensível para diagnosticar a presença de dilatações vasculares intrapulmonares<sup>1,4</sup>.

Cintigrafia pulmonar de perfusão com macroagregados de albumina marcados com Tecnécio 99:

- em condições normais os macroagregados de albumina são retidos nos capilares pulmonares. Uma cintigrafia revelando captação do radionuclido a nível dos rins ou cérebro significa a presença de um shunt direito-esquerdo, intra-cardíaco ou intra-pulmonar, não sendo possível por este método determinar a sua localização<sup>1</sup>.

#### Arteriografia pulmonar:

- é o método mais invasivo, pelo que menos utilizado. Permite não só a visualização das dilatações vasculares, como também a demonstração de uma pressão pulmonar normal ou baixa, devido à diminuição da resistência vascular originada pelas mesmas dilatações, em contraste com a hipertensão pulmonar que por vezes complica a cirrose hepática<sup>1</sup>.

O tratamento desta situação continua a ser controverso, com resultados desoladores, pelo que ainda objecto de múltiplos ensaios clínicos. A hipoxémia inicialmente responde bem à oxigenioterapia (2 a 4l/mn por sonda nasal). No entanto, com a evolução da doença as necessidades de oxigénio aumentam e os resultados da terapêutica com oxigénio tornam-se menos espectaculares. A terapêutica médica farmacológica baseia-se na teoria da existência de uma substância vasodilatadora em circulação, produzida ou não metabolizada pelo fígado doente, e responsável pelo aparecimento das dilatações vasculares pulmonares. No entanto os ensaios terapêuticos no sentido de antagonizar ou eliminar os efeitos desta substância, utilizando diversos fármacos como: análogos da somatostatina (octreotido - inibidor potente de neuropeptídeos vasodilatadores)<sup>1,2,5</sup>, indometacina<sup>6,7</sup>, transfusões de plasma, etc, não mostraram resultados satisfatórios. Estudos com bismesilato de almitrina também não evidenciaram melhoria significativa na hipoxémia destes doentes, tal como se verificou no caso clínico relatado<sup>1-3</sup>. Há referência na literatura a apenas um caso de tratamento com ciclosfosfamida e corticoides em doente com insuficiência hepática, não-cirrótica, transitória, por linfadenopatia angioimunoblástica com melhoria franca das alterações gasométricas<sup>1,2</sup>. Felt et al tentaram a embolização das dilatações vasculares intrapulmonares com resultados pouco animadores<sup>1,2,8</sup>.

A demonstração da potencial reversibilidade do SHP

após transplante hepático, conseguida em estudos recentes, veio trazer novas perspectivas terapêuticas a esta entidade patológica. O problema que se põe actualmente prende-se com o facto de esta reversibilidade não ser universal e ser imprevisível<sup>2</sup>. Salienta-se o facto de a hipoxémia ter deixado de ser contra-indicação absoluta para a realização de transplante hepático e de a potencial reversibilidade da síndrome com esta atitude terapêutica constituir um desafio a novos estudos no sentido de esclarecer a etiologia e terapêutica eficaz do SHP.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração dos excelentíssimos colegas do serviço de cardiologia do Hospital Egas Moniz, José Castanheira e Paula Amado.

#### BIBLIOGRAFIA

1. LANGE PA, STOLLER J K: The Hepatopulmonary Syndrome. *Ann. Intern Med.* 1995; 122: 521-529
2. KROWKA M J, CORTESE D A.: Hepatopulmonary Syndrome - Current Concepts in Diagnostic and Therapeutic Considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-37
3. KROWKA M J, CORTESE D A : Hepatopulmonary Syndrome *Chest* 1990; 98: 1053-4
4. KROWKA M J, TAJIK A J, DICKINSON E R, WIESNER R H, CORTESE D A : Intrapulmonary Vascular Dilatations (IPVD) in Liver Transplant Candidates - Screening by Two-Dimensional Contrast-Enhanced Echocardiography *Chest* 1990; 97: 1165-70
5. KROWKA M J, DICKINSON E R, CORTESE D A : Hepatopulmonary Syndrome - Clinical Observations and Lack of Therapeutic Response to Somatostatine Analogue *Chest* 104; 104: 515-21
6. SHIJO H, SASAKI H, YUH K, SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI M O : Effects of Indomethacin on Hepatogenic Pulmonary Angiodysplasia *Chest* 1991; 99: 1027-29
7. ANDRIVET P, CADRANEL J, HOUSSET B, HERIGAULT R, HARF A, ADNOT S : Mechanisms of Impaired Arterial Oxygenation in Patients with Liver Cirrhosis and Severe Respiratory Insufficiency *Chest* 1993; 103 : 500-7
8. FELT R W, KOZAK B E, ROSH J, DUELL B P, BAKER A F : *Chest* 1987; 91: 920-22