

Caso Clínico

Síndrome hepatopulmonar: Poco común, pero mortal

Estefanía Palma R.¹, Carolina Wenk C.² y Hernán Oyarzún R.²

¹Becaria Medicina Interna, Universidad de los Andes. Hospital Militar. Santiago, Chile.

²Médico Internista, Servicio de Medicina. Hospital Militar. Santiago, Chile.

Recibido: 30 de octubre de 2015

Aceptado: 2 de junio de 2016

Correspondencia a:

Estefanía Palma Rivas
Universidad de los Andes, San Carlos de Apoquindo 2200, Las Condes, Chile.
Teléfono: [+56] 977476878
epalma@miauandes.cl

Hepatopulmonary syndrome: Uncommon, but deadly

Patients with cirrhosis may present with portal hypertension (PHT), which can lead to various complications. The most common areas cited, variceal bleeding, and hepatic encephalopathy. However, there is another entity of low prevalence but high morbidity and mortality: the hepatopulmonary syndrome (HPS). We report the case of a 25 year-old woman with cirrhosis secondary to autoimmune hepatitis. She was admitted with respiratory symptoms suggestive of viral etiology, but evolved unfavorably. Various diagnoses of cardiovascular and respiratory conditions were successively ruled out, persisting with severe hypoxemia. Concomitantly, she developed progressive pain in the left hypochondrium area, and imaging studies showed splenic and perisplenic form of manifestation of PHT. In context of HTP and hypoxemia, the diagnosis of HPS vs portopulmonary syndrome was considered, with the bubble test echocardiogram as a key study for such dilemma.

Key words: Hepatopulmonary syndrome, hypoxemia, cirrhosis.

Resumen

Los pacientes con daño hepático crónico (DHC) pueden cursar con hipertensión portal (HTP), que puede generar diversas complicaciones. Las más frecuentes son la ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática. Sin embargo, existe otra entidad de baja prevalencia, pero elevada morbimortalidad: el síndrome hepatopulmonar (SHP). Reportamos el caso de una mujer de 25 años con DHC secundario a hepatitis autoinmune. Ella ingresó con un cuadro sugerente de infección respiratoria alta de etiología viral, pero evolucionó tópidamente. Se descartaron sucesivamente diversos diagnósticos de la esfera cardiovascular y respiratoria, persistiendo con hipoxemia grave. En forma concomitante desarrolló dolor en hipocondrio izquierdo de carácter progresivo, y las imágenes evidenciaron manifestaciones de HTP de predominio esplénico y periesplénico. En contexto de HTP e hipoxemia se consideró el diagnóstico de síndrome hepatopulmonar vs síndrome porto pulmonar, siendo el ecocardiograma con test de burbujas un estudio clave para el diagnóstico definitivo.

Palabras clave: Síndrome hepatopulmonar, hipoxemia, cirrosis.

Introducción

Los pacientes con daño hepático crónico (DHC) pueden cursar con hipertensión portal (HTP), con circulación colateral secundaria, derivando parte del flujo portal a la circulación sistémica sin pasar por el hígado. Esto puede generar diversas complicaciones, siendo las más conocidas la ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática. Así como también el hipersplenismo, con o sin esplenomegalia.

Sin embargo, existe otra entidad de baja prevalencia, pero elevada morbimortalidad: el síndrome hepatopulmonar (SHP). Este síndrome está constituido por tres pilares: HTP, hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ y O_2 Gradiente alveolo-arterial $> 15 \text{ mmHg}$) y alte-

raciones vasculares intrapulmonares. Se estima una prevalencia entre 4-47%, dependiendo de los criterios diagnósticos y métodos utilizados, y una mortalidad aproximada de 21% con trasplante hepático (TH) vs 78% sin él¹⁻³.

Sería producto de un déficit en la depuración hepática de vasodilatadores, junto a un aumento de la síntesis de éstos, provocando vasodilatación intrapulmonar de predominio basal⁴.

Es importante su reconocimiento, debido al curso progresivo y de mal pronóstico en ausencia de tratamiento, el cual se limita al trasplante hepático. Post TH, estos pacientes presentan 76% de sobrevida a 5 años, lo cual no difiere significativamente de quienes no presentan SHP^{3,5}.

A continuación describimos el caso de una paciente cirrótica cursando hipoxemia sin causa aparente, y analizaremos cómo un enfrentamiento clínico exhaustivo llevó al diagnóstico definitivo.

Caso clínico

Mujer de 25 años, con antecedentes de DHC Child A, secundario a hepatitis autoinmune, y pancitopenia (diagnosticadas el 2008); en tratamiento con azatioprina 100 mg/día. Sin historia de hemorragia, ascitis, ictericia ni encefalopatía. Antecedente de hija de 2 años hospitalizada por virus respiratorio sincicial.

Consulta por cuadro de 72 h de evolución caracterizado por cefalea, odinofagia, mialgias y tos seca. Evaluada en otro centro médico, se diagnostica neumonía y se indica Claritromicina. Evoluciona con fiebre (38 °C), disnea progresiva y dolor en hipocondrio izquierdo, decidiendo consultar al servicio de urgencias. Niega calofríos, dolor tipo puntada u otros síntomas asociados.

Ingresa afebril, hemodinamia estable, frecuencia respiratoria 20x', Saturación O₂ 84% FiO₂ ambiental. En el examen físico destaca: faringe no congestiva, sin placas de pus. Sin adenopatías; murmullo pulmonar conservado, sin ruidos agregados; leve sensibilidad abdominal en hipocondrio izquierdo, sin signos de irritación peritoneal; acropaquia en manos y pies; nevis aracniformes de predominio en hemicuerpo superior y labios con leve tinte cianótico.

Dentro del estudio, destaca: electrocardiograma y radiografía de tórax sin hallazgos patológicos; panel viral negativo. Los exámenes de laboratorio realizados al momento del ingreso se resumen en la Tabla 1.

Se hospitaliza con diagnóstico presuntivo de neumonía viral, y recibe Oseltamivir. Evoluciona tórpidamente, con fiebre 38,2° y taquipnea hasta 40x', realizándose AngioTAC de tórax que descarta tromboembolismo pulmonar o patología pleuro-pulmonar. Se traslada a unidad de tratamiento intermedio para monitorización.

Posteriormente, se observa una mejoría en sintomatología respiratoria, pero toma relevancia un dolor en hipocondrio izquierdo, tipo puntada, EVA 7/10, sin asociarse a náuseas ni vómitos. La ecografía abdominal, además de signos de DHC, muestra "esplenomegalia de 19 cm de eje mayor, lesión hipodensa de 4 cm con ausencia de vascularización al *Doppler*, colección subcapsular de 5,3 x 1,6 cm y signos de circulación colateral esplenorrenal; vena porta y suprahepáticas permeables". En contexto de la paciente, tal colección se interpretó como absceso, iniciándose empíricamente ceftriaxona y metronidazol.

Luego se realiza un Angio TAC de abdomen-pelvis (Figuras 1 y 2), donde se describe "Gran esplenome-

Tabla 1. Resultados de los exámenes de laboratorio al ingreso

Parámetro	Resultados
Hemograma	
Hematocrito	26%
Hemoglobina	9 g/dl
Glóbulos blancos	2.000/mm ³ (61% polimorfonucleares)
Plaquetas	64.000/mm ³
Proteína C reactiva	37 mg/dl
Lactato deshidrogenasa	35 UI/l
Lactato arterial	7,8 mg/dl
Gases sangre arterial	
pH	7,48 mmHg
pO ₂	58,4 mmHg
pCO ₂	25,3 mmHg
HCO ₃	18,5 mmHg
Perfil hepático	
Bilirrubina total/directa	1,8/0,73 mg/dl
GPT	11 UI/l
GGT	29 UI/l
GOT	23 UI/l
FA	112 UI/l
Tiempo de protrombina	60% (INR 1,3)
Albúmina	3,1 g/dl
Nitrógeno ureico en sangre	13 mg/dl
Creatinina en sangre	0,4 mg/dl
Na / K / Cl	138 / 3,7 / 114 mEq/l
Enzimas cardíacas	Normales

galia asociada a múltiples colaterales porto-sistémicas periesplénicas y retroperitoneales; recanalización vena paraumbilical; arteria esplénica presenta aneurisma sacular en su tercio distal (24 x 12 mm), y múltiples aneurismas intraesplénicos; infarto esplénico segmentario de aspecto agudo, con pequeñas áreas hipodensas sugerentes de focos isquémicos intraesplénicos, asociado a discreto hemoperitoneo". En base a esto, se suspende el tratamiento antibiótico y se traslada a sala de medicina.

Durante su estadía en sala el dolor abdominal se resuelve espontáneamente. Por otro lado, la paciente comienza a presentar episodios de desaturaciones hasta 80% con moderados esfuerzos, sin disnea asociada. Tampoco ortodeoxia ni platipnea. Gradiente A-a O₂ 44 mmHg. Test de Hiperoxia (+), con PO₂ 55 mmHg a FiO₂ amb y 280 mmHg al 100% (valor normal > 300 mmHg). *Shunt* calculado (Qs/Qt): 17% (valor normal < 5%).

Se realizó un ecocardiograma transtorácico con test de burbujas, que mostró paso de microburbujas al atrio izquierdo después del tercer latido. Presión

Caso Clínico



Figura 1. AngioTC de abdomen y pelvis, corte coronal.

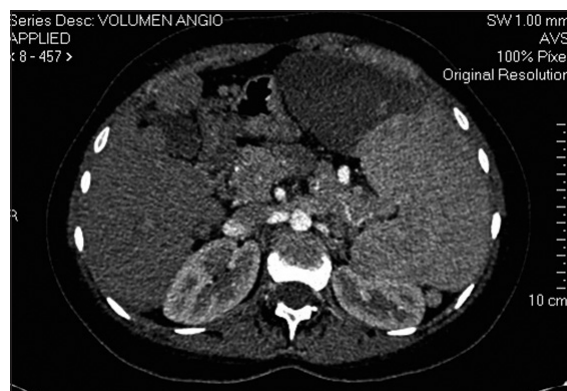


Figura 2. AngioTC de abdomen y pelvis, corte transversal. Colección subcapsular esplénica que impresiona corresponder a sangre.

sistólica de arteria pulmonar 32. Tabique interatrial normal.

Por lo tanto, se diagnostica un síndrome hepatopulmonar, cumpliendo criterios de inclusión para trasplante hepático.

Discusión

Ante la presencia de hipoxemia en un paciente cirrótico, resulta práctico iniciar el enfrentamiento distinguiendo las condiciones “asociadas” (presentes en cualquier persona) de las “secundarias” al DHC (directamente provocadas por la cirrosis). En forma transversal puede existir anemia y trofismo muscular disminuido.

El primer grupo puede dividirse a su vez en patología cardiovascular/respiratoria y en entidades que se presentan con mayor frecuencia en cirróticos que en la población general. Tras diversos estudios en nuestra paciente, se descartaron los diagnósticos de mayor morbilidad, así como los de mayor frecuencia, de la esfera cardiovascular y respiratoria.

Existen tres entidades más fuertemente asociadas a cirróticos: déficit de alfa-1-antitripsina (DAT), fibrosis quística (FQ) y hepatopatías autoinmunes (AI). El DAT se ha asociado a patología pulmonar (25% de los casos, principalmente bronquiectasias y enfisema) y hepática (otro 25% de los casos, también DHC y hepatocarcinoma), siendo infrecuente encontrar am-

bas alteraciones en forma simultánea (25% del 25% de los casos). La FQ es una enfermedad autosómica recesiva cuya sobrevida ha aumentado, siendo posible encontrarla en adolescentes y adultos jóvenes. Aunque de expresión fenotípica muy variable, habitualmente se asocia a EPOC, insuficiencia pancreática, desnutrición secundaria e infertilidad. Nuestra paciente no presentaba ninguna de ellas, por lo que este diagnóstico también parecía poco probable. Respecto a las AI, la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria se han asociado a fibrosis pulmonar, pero reportes recientes muestran que su prevalencia es menor a lo previamente descrito. Además, es de notar que muchas veces la disnea se confunde con astenia/fatiga, síntoma muy frecuente en hepatopatías AI⁶⁻⁹.

Dado que parecía razonable descartar ambos subgrupos de condiciones “asociadas” a DHC, procedimos a analizar el grupo de entidades “secundarias” a él. Incluye la presencia de derrame pleural, ascitis, síndrome portopulmonar y SHP. La paciente no presentaba el cuadro clínico ni imágenes que apoyaran los dos primeros, por lo que se continuó estudio para discernir entre ambos síndromes.

Cabe destacar que se planteó SHP pese a la presencia de DHC Child A (no B o C) y la ausencia de platipnea ni ortodeoxia (presente hasta en 80% de los casos). Posteriormente, la revisión de la literatura demostró que no hay correlación entre el grado de hipoxemia y el nivel de daño hepático. Por otro lado, nuestra paciente presentaba hipocratismo digital y telangiectasias aracniformes, descritos como los marcadores físicos más sensibles, junto con cianosis de labios¹⁰⁻¹².

En espera de la realización del ecocardiograma se calcularon diversos parámetros respiratorios: gradiente A-a O₂ (aumentado, rango de gravedad), test de hiperoxia (alterado, en rango de gravedad) y Shunt Qs/Qt (aumentado).

Una vez que evidenciamos la presencia de *shunt*, había que determinar si era intra o extra cardíaco. Con los estudios previos se descartó neumonía, edema pulmonar agudo, atelectasia y cáncer, por lo que las posibilidades diagnósticas se limitaban principalmente a un cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda y el SHP. El síndrome portopulmonar se siguió considerando dentro del diagnóstico diferencial.

El ecocardiograma con test de burbujas es el estudio de elección para aclarar tales interrogantes, descartando FOP e hipertensión pulmonar, y resultando compatible con *shunt* intrapulmonar. Esto nos permite sellar el diagnóstico de SHP, y con ello enlistarla para trasplante hepático considerando los criterios mencionados posteriormente¹³.

Otros métodos diagnósticos incluyen el cintigrama con macroagregados de albúmina marcados con tecnecio y la angiografía pulmonar. El primero consiste en la inyección intravenosa de macroagregados de albúmina (miden 20 micras), que normalmente deberían ser atrapadas en el lecho capilar pulmonar. La captación del radionúclido por los riñones y/o el cerebro sugiere que los macroagregados pasaron a través de algún *shunt*. Sus principales limitaciones son que presenta menor sensibilidad que el ecocardiograma con test de burbujas, y la incapacidad para distinguir si el *shunt* es intrapulmonar o intracardíaco¹⁴.

La angiografía pulmonar es un método invasivo que rara vez se realiza en pacientes con sospecha de SHP. Se reserva para excluir otras causas de hipoxemia, tales como embolia pulmonar, hipertensión pulmonar y/o grandes comunicaciones arteriovenosas directas¹⁵. Respecto a las opciones terapéuticas, la única que ha demostrado impacto en el pronóstico es el TH. Dado que el SHP constituye una patología que se asocia a un mal pronóstico a mediano plazo (mortalidad 40% a los 2,5 años), sus criterios de enlistamiento no se rigen sólo por la regla "MELD $\geq$ 15". Según las guías de la Sociedad Chilena de Trasplante, los pacientes con DHC con HTP que cumplan dos de los siguientes criterios recibirán un puntaje MELD inicial de 20 o el propio si es superior:

- Dilatación de los vasos intrapulmonares demostrada por un ecocardiograma con inyección de burbujas o un cintigrama con albúmina marcada.
- Gasometría arterial alterada: Pa O₂ < 70 mmHg con aire ambiente.
- Ortodeoxia: desaturación de oxígeno al pasar de la posición de decúbito a la bipedestación.

Además del puntaje MELD inicial de 20 o el propio si es superior, recibirán 1 punto adicional cada 3 meses.

Los pacientes con PaO₂ < 55 mmHg, asociado a una elevada mortalidad peritrasplante, deberán ser presentados al Comité Asesor antes de su enlistamiento.

Cabe destacar que el TH no está exento de complicaciones. Las primeras semanas post operatorias suelen ser las más riesgosas, y quienes sobreviven a este periodo mantendrían una evolución favorable. Estas complicaciones pueden dividirse en biliares, vasculares, infecciosas, síndrome "*small for size*", entre otras. Las complicaciones biliares son las más frecuentes (6-35%), destacando la fístula biliar en fases tempranas, y la estenosis biliar en etapas más tardías¹⁶.

En vista de lo anterior, el manejo debe ser multidisciplinario, incluyendo al equipo de trasplante, intensivistas, anestelistas, infectólogos, nefrólogos, neurólogos, psiquiatras, nutriólogos y kinesiólogos.

Una de las razones por las cuales disminuiría la mortalidad post TH sería la mejoría o resolución del trastorno del intercambio gaseoso. Sin embargo, la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) puede no mejorar, sugiriendo la persistencia de cambios vasculares pulmonares subclínicos¹⁷⁻¹⁹.

Respecto a la mejoría de la oxigenación, aún no es posible predecir en quiénes ocurriría ni en cuánto tiempo. Estudios describen periodos muy variables, desde días hasta más de 1 año. Se ha postulado que habría más probabilidad de obtener esta mejoría si el principal mecanismo de hipoxemia es el trastorno de ventilación-perfusión y si la remodelación vascular no es tan prominente^{20,21}.

Otras medidas propuestas para el SHP incluyen a la oxigenoterapia crónica, fármacos (azul de metileno, inhibidores de la óxido nítrico sintetasa, óxido nítrico inhalado, terlipresina, análogos de somatostatina, pentoxifilina, entre otros), *shunt* portosistémico transyugular intrahepático (TIPS, por su sigla en inglés) y embolización con *coils*. Los estudios disponibles han mostrado resultados variables, donde, en el mejor de los casos, tales terapias se asocian sólo a efecto sintomático, discreto y transitorio^{3,22,23}.

Por último, no podemos dejar de mencionar las manifestaciones secundarias a la HTP que presentó nuestra paciente. Se expresó con gran esplenomegalia, infarto esplénico, colaterales periesplénicas, múltiples dilataciones aneurismáticas intra y extra-esplénicas y hemoperitoneo discreto. En la literatura hay escasos reportes de hemoperitoneo secundario a HTP, principalmente asociados a la ruptura de várices intra y/o extraperitoneales, y, con menor frecuencia, a ruptura de aneurisma de vasos esplénicos. En este último caso, el alto flujo secundario a la HTP sería el principal factor patogénico. Su ruptura se expresa con dolor abdominal agudo, que si se asocia a compromiso hemodinámico debe ser operado a la brevedad. Si el aneurisma se sitúa en el tercio distal de la arteria esplénica debe resecarse junto con el bazo; mientras que si está en el tercio proximal, puede realizarse una cirugía más conservadora²⁴⁻²⁶.

Caso Clínico

Referencias

- 1.- Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM. Pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 133-43.
- 2.- Younis I, Sarwar S, Butt Z, Tanveer S, Qaadir A, Jadoon NA. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol* 2015; 14: 354-60.
- 3.- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome-a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 2378-87.
- 4.- Zagolin M. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: Dos entidades a diferenciar. *Rev Chil Enf Resp* 2008; 24: 291-303.
- 5.- Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-9.
- 6.- Stolk J. Alpha 1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir Mon* 2006; 34: 139-50.
- 7.- Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E. Respiratory system involvement in chronic liver diseases. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 635-42.
- 8.- Jastrzebski DT, Musialik JA, Ziora DI, Niepsui GS, Oklek K, Petelenz MI, et al. Lung function tests and bronchoalveolar lavage (BAL) findings in patients with primary biliary cirrhosis. *Wiad Lek* 2002; 55: 516-24.
- 9.- Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 2012; 47: 498-503.
- 10.- Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 163-9.
- 11.- Varghese J, Ilias-Basha H, Dhanasekaran R, Singh S, Venkataraman J. Hepatopulmonary syndrome-Past to present. *Ann Hepatol* 2007; 6: 135-42.
- 12.- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon M, ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
- 13.- Martínez-Palli G, Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome: a liver induced oxygenation defect. *Eur Respir Mon* 2011; 54: 246-64.
- 14.- Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. Limitation of conventional techniques. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 59-65.
- 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.- Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-7.
- 17.- Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-9.
- 18.- Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2010; 10: 354-63.
- 19.- Martínez-Palli G, Gómez FP, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5878-83.
- 20.- Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 1391-9.
- 21.- Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: more than just a matter of tone? *Hepatology* 2006; 43: 912-4.
- 22.- Benítez C, Arrese M, Jorquera J, Godoy I, Contreras A, Loyola S, et al. Successful treatment of severe hepatopulmonary syndrome with a sequential use of TIPS placement and liver transplantation. *Ann Hepatol* 2009; 8: 71-4.
- 23.- Nistal MW, Pace A, Klose H, Bente D, Lohse AW. Hepatopulmonary syndrome caused by sarcoidosis of the liver treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Thorax* 2013; 68: 889-90.
- 24.- D'Ambrosio R, Ricciardelli L, Lanni GL, Iarrobino GF, Moggio G, Casale LS, et al. Intraperitoneal hemorrhage from rupture of an aneurysm of splenic artery: case report and literature review. *Ann Ital Chir* 2003; 74: 97-101.
- 25.- Gyrtrup HJ, Jendresen M, Svendsen LB. Spontaneous intraperitoneal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver: a complication of extra-intestinal shunts. *Ugeskr Laeger* 1991; 153: 983-4.
- 26.- Aslam N, Waters B, Riely CA. Intraperitoneal rupture of ectopic varices: two case reports and a review of literature. *Am J Med Sci* 2008; 335: 160-2.