

# Hepatopulmonaalinen oireyhtymä

Hepatopulmonaalinen oireyhtymä käsittää triadin, johon kuuluvat maksan toiminnanvaja, keuhkoverisuonten laajeneminen ja happetu-mishäiriö. Välittäjäaineina toimivat tuumorinek-roositekijä alfa, endoteliini 1 ja typpioksidi. Tyy-pillinen oire on pystyasennossa paheneva hen-genahdistus. Oireyhtymälle ominaista on tuossa asennossa lisääntyvä happivajaus, ortodeoksia, jolloin veren hapen osapaine laskee vähintään 5 %. Diagnoosi perustuu tietoon maksasairau-desta ja hypoksemiasta sekä keuhkoissa tapah-tuvan oikovirtauksen toteamiseen niin sanotulla kuplatestillä. Maksansiirto on oireyhtymän ai-noa tehokas hoito tällä hetkellä.

**Maksasairaudet** voivat vaikuttaa keuhkojen toimintaan monin tavoin, vaikka mekanismeja ei tunneta kovin hyvin (1). Tavallisimpia tällaisia keuhkojen toimintahäiriöitä ovat hepatopulmonaalinen oireyhtymä (HPO) ja portopulmonaalinen hypertensio (PoPH). Kroonista hengenahdistusta tavataan jopa 88 %:lla loppuvaiheen kirroosipotilaista (2). HPO on krooniseen maksasairauteen liittyvä komplikaatio, jolle on tyypillistä portahyper-tensio, suurentunut keuhkorakkuloiden ja val-timoiden välinen happigradientti sekä keuhko-verisuonten laajeneminen. HPO voi liittyä myös kirroosittomaan portahypertensioon tai akuuttiin tai krooniseen hepatiittiin (3). HPO:n esiintymisellä ei ole suoraa yhteyt-tä maksakirroosin vaikeusasteeseen. HPO:n diagnostiikan perusta on keuhkonsisäisten oikovirtausten toteaminen.

## Oma potilas

56-vuotias tupakoimaton nainen oli sairastanut lapsuudessaan atooppista astmaa. Hänellä todettiin seropositiivinen nivelreuma 46 vuoden iässä. Siihen

näiden jälkeen leflunomidia. Kun leflunomidikaan teho ei riittänyt, potilaalle aloitettiin viisi vuotta sit-ten infliksimabi. Kipulääkkeenä oli ibuprofeeni tar-vittaessa.

Potilas oli käyttänyt pitkään runsaasti alkoholia. Oman kertomansa mukaan hän oli aiemmin juonut vähintään kolme pullollista olutta päivittäin. Kah-deksan vuotta sitten ylävatsan kaikukuvauksessa oli havaittu maksan rasvadegeneraatiota ja verikokeissa maksa-arvojen poikkeavuutta. Kolme vuotta myö-hemmin potilaalla todettiin ylävatsan kaikukuvauk-sessa runsaasti nestettä vatsaontelossa ja viitteitä porttilaskimopaineen noususta. Plasman trombo-plastiini-aika (INR) oli spontaanisti 1,4. Tuolloin po-tilas vähensi alkoholin käyttöönsä. Hän oli käyttänyt disulfiraamia vuoden ajan, ennen kuin tutkimukset keuhkoyksikössä käynnistettiin.

Työterveyslääkäri lähetti potilaan keuhkopoli-klinikkaan jatkuvasti lisääntyneen rasisushengen-ahdistuksen ja rasisuskokeessa todetun happikylläs-teisyysarvon pienemisen vuoksi. Keuhkosairauksien erikoislääkäri ei kuullut potilaan keuhkoista vinku-noita eikä rahinoita. Sydämen kuuntelulöydös oli normaali. Valtimoverinäytteessä hapen osapaine ( $pO_2$ ) oli vain 7,7 kPa ja myös hiilidioksidin osapaine ( $pCO_2$ ) oli matala, 3,8 kPa. Tietokonetomografiassa (TT) ei havaittu keuhkoveritulppaa eikä viitteitä keuhkokudoksen sairaudestakaan (KUVA 1A). Thorax-kuva oli normaali (KUVA 1B), samoin spirometria. Dif-fuusiokapasiteetti oli pienentynyt 53 % ja vakioituna 54 % viitearvosta. Kuuden minuutin kävelytestissä pulssioksimetrillä mitattu happikylläisyys ( $SpO_2$ ) oli levossa 89 % ja pieneni 75 %:iin 375 metrin mat-kalla. Sydämen kaikukuvauksessa tai EKG:ssä ei ollut viitteitä keuhkovaltimopaineen noususta. Sepelvalti-moiden varjoainekuvauksessa ei todettu poikkeavaa.

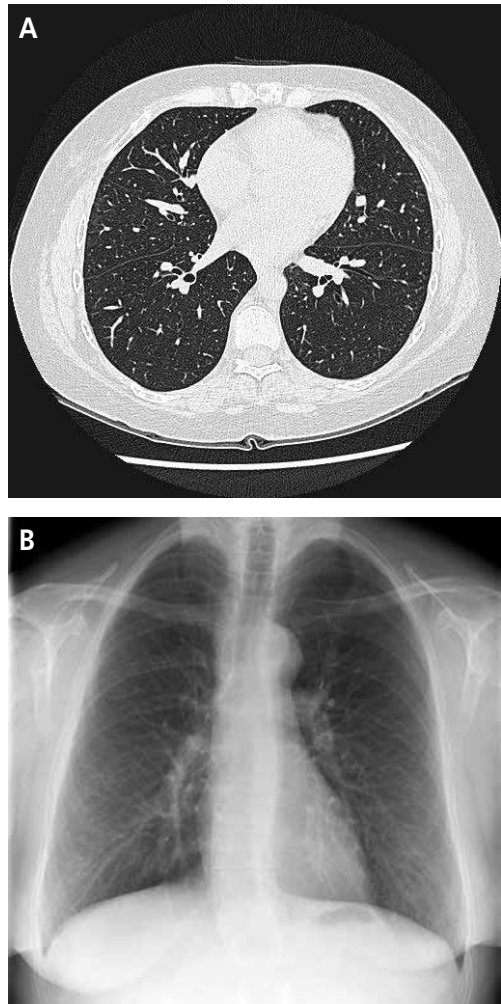
Tässä vaiheessa konsultoitiiin yliopistosairaalan lääkäreitä. Keuhkosairauksien ja radiologian erikois-lääkäreiden mielestä keuhkolöydös ei selittänyt poti-laan merkittävää happivajasta, mutta maksa todetiin ylävatsan kaikukuvauksessa ja TT:ssä kirroottiseksi. Pernan ympärillä oli laskimolaajentumia, ja keuh-kojen periferiassa näkyi mutkittelevia verisuonira-kenteita (KUVA 2). Konsultaation perusteella heräsi epäily hepatopulmonaalista oireyhtymästä. Lisätut-kimuksissa diagnoosia tuki asentoriippuvainen hap-pivajaus: veren happiosapaine oli makuulla 8,2 kPa mutta pystyasennossa vain 5,4 kPa. Uusitus sydä-men kaikukuvauksessa tehtiin niin sanottu kuplates-ti, jossa havaittiin oikovirtaus keuhkohiussuonissa.

Potilas sai kotiinsa happirikastimen. Hänet lähetettiin maksansiirtoarvioon, ja siirto tehtiinkin viiden kuukauden kuluttua keuhkoyksikön tutkimusten jälkeen. Kahden kuukauden kuluttua maksansiirrosta potilas teki päivittäisiä kävelylenkkejä ongelmitta. Veren happikyllästeisyys oli levossa 97 %. Pian tämän jälkeen hän palautti happirikastimen tarpeettomana.

## Pohdinta

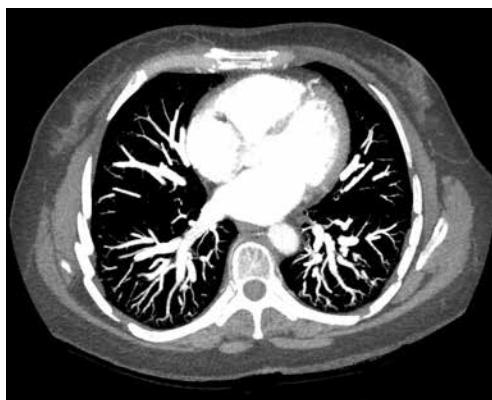
Maksansiirtoa varten tutkituista potilaista 8–33 %:lla on todettu HPO (4). Suurin osa potilaista on joko oireettomia tai heillä esiintyy epäspesifisiä oireita kuten hengenahdistusta ja väsymystä. HPO:ssa hengenahdistus pahenee pystyasennossa, kun happivajaus lisääntyy. Ortodeoksiassa makuulta seisomaan noustessa keuhkojen yläosien keuhkotuuletus heikkenee ja hydrostaattisen paineen vaikutuksesta keuhkojen alaosissa sijaitseva oikovirtaussuonisto laajenee, jolloin veren hapen osapaine laskee vähintään 5 % tai 4 mmHg (5). Hypoksemian aiheuttaa joko prekapillaari- tai kapillaarisuonten dilataatioon liittyvä tai todellisen anatomisen valtimo-laskimosuntin kautta tapahtuva keuhkovaltimoveren oikovirtaus. Vähähappinen keuhkovaltimoveri ohittaa keuhkorakkulat, sekoittuu happeutuneeseen keuhkolaskimopaluuseen ja alentaa näin sydämeen palaavan veren hapen osapainetta.

HPO:n mekanismit ovat vielä suurelta osin epäselviä, mutta lisääntyneellä typpioksidin (NO) tuotolla on eläinkokeissa havaittu olevan merkitystä. Niissä keuhkon sisäisten valtimoiden vasokonstriktio, endoteelisolujen typpioksidisyntaasientsyymin (eNOS) aktivaatio ja tämän aiheuttama NO:n tuotannon lisä liittyvät keuhkoverisuonten angiogeneesiin ja HPO:n kehittymiseen. Tapahtumaketjun oletetaan kulkevan keuhkojen verisuonten seinämän solujen endoteliini B -reseptorin (ETB) kautta. Soluja voivat aktivoita endotoksiinit, joita pääsee porttilaskimokiertoon



**KUVA 1. A)** Keuhkojen ohutleike-TT, jossa keuhkon parenkyymi näyttää normaalilta. **B)** Thoraxkuva oli normaali eikä selittänyt potilaan happeutumishäiriötä.

suolen seinämän läpi tapahtuvan bakteerien translokaation seurauksena. Vajaatoimintainen maksa ei myöskään kykene riittävän tehokkaasti poistamaan endotoksiineja verestä heikentyneen retikuloendoteelisolukon toiminnan vuoksi (6). Bakteerien translokaatio aiheuttaa lisäksi kroonisen tulehdusreaktion,



**KUVA 2.** Työasemalla käsitellyssä varjoainetehosteisessä TT:ssä nähdään keuhkojen ääreisosissa mutkittelevia suonia, jotka ulottuvat tavanomaista perifeerisemmin keuhkojen reuna-alueille.

jonka merkinä on muun muassa sytokiinien kuten tuumorinekroositekijä alfan (TNF- $\alpha$ ) ja interleukiinien muodostuminen. TNF- $\alpha$  puolestaan lisää makrofagien kautta keuhkoverenkierron eNOS:n ilmentymistä ja NO:n muodostumista. NO:lla on merkittävä osuus kirroosiin liittyvän hyperdynaamisen verenkierron synnyssä (7). Viimeaikaiset tutkimukset HPO:n patofysiologiasta saattavat johtaa uusien hoitojen kehittämiseen (1). Keuhkojen NO:n muodostus on HPO:ssa lisääntynyt, ja maksansiirron jälkeen NO-pitoisuus pienenee normaalksi 3–12 kuukauden kuluessa. Ensimmäisten maksansiirron jälkeisten viikkojen aikana happeutumisen on usein jopa huonompaa kuin ennen siirtoa mutta korjaantuu vähitellen kuten potilaamme tapauksessakin. HPO:hon viittaavia kliinisiä löydöksiä ovat sydämen oikean puolen kuormituksen merkit kuten kohonnut kaulalaskimopaine, pulmonaalinen komponentti, systolinen sivuääni ja alaraajaturvotukset. Muita löydöksiä voivat olla hämähäkkiluomet, ja perifeerinen syanoosi sekä rumpupalikkasormet, joilla katsotaan olevan kliinisistä löydöksistä paras ennustearvo HPO:n suhteen (8). Vaikka SpO<sub>2</sub> on epätarkka ilmoittamaan pO<sub>2</sub>:ta, menetelmää voidaan käyttää sulkemaan HPO pois. SpO<sub>2</sub>-arvon ylittäessä 96 % on pO<sub>2</sub>-arvo aina suurempi kuin 70 mmHg ja sulkee käytännössä HPO:n pois (herkkyys 100 %, tarkkuus 88 %) (9).

Toisaalta kun maksakirroosipotilaan pO<sub>2</sub>-arvo on alle 60 mmHg ilman sydän- ja verisuonisairauden merkkejä, on HPO:n riski suuri.

HPO:n diagnoosi perustuu tietoon maksasairaudesta ja hypoksemiasta sekä keuhkoissa tapahtuvan oikovirtauksen toteamiseen niin sanotulla kuplastestillä. Siinä laskimoon ruiskutetaan fysiologista keittosuolaliuosta, johon on synnytetty mikroskooppisia ilmakuplia liuosta voimakkaasti ravistamalla. Liuos toimii ikään kuin varjoaineena, jonka kulkua voidaan seurata sydämen kaikukuvauksella. HPO:ssa ilmakuplat kulkeutuvat keuhkojen oikovirtauksen kautta sydämen vasemmalle puolelle. Normaalisti näin ei tapahdu, sillä ilmakuplat imeytyvät keuhkoissa eivätkä pääse keuhkolaskimoihin ja sydämen vasemman puolen lokeroihin. HPO:ssa kuplat ilmaantuvat vasempaan eteiseen viiveellä eli yleensä vähintään kolme sykliä sen jälkeen, kun varjoaine on ilmaantunut oikeaan eteiseen ([INTERNET-OHEISAINESTON VIDEO](#)). Soikeassa aukossa (foramen ovale) oikovirtaus oikeasta vasempaan eteiseen on välitön (10). Menetelmä on korvannut käytännössä kokonaan albumiiniin sidotun <sup>99</sup>teknetium-isotoopin käytön diagnostiikassa.

HPO:n radiologisesta diagnostiikasta on vähän tutkittua tietoa. Keuhkovaltimoangiografia on kajoava tutkimus, jonka ei useinkaan ole havaittu antavan merkittävää lisätietoa (11). Ohutleike-TT:ssä on havaittu perifeeristen keuhkoverisuonten laajenemista ja mutkittelu, ja keuhkoverisuonet ovat ulottuneet tavanomaista pidemmälle keuhkopussia vasten. Joissakin tutkimuksissa verisuonten laajeneminen on korreloinut kaasujen vaihdon vaikeuden kanssa (12, 13). Lisäksi TT:ssä voidaan saada viitteitä maksakirroosimuutoksista. Keuhkojen TT onkin mahdollisesti lupaava menetelmä, mutta vaaditaan lisää tutkimustuloksia sen merkityksen arvioimiseksi (14).

Oman potilaamme kohdalla tärkeätä oli ensimmäiseksi sulkea pois keuhkoveritulppa keuhkojen TT:n avulla. Normaalin spirometrialöydöksen perusteella ei ollut syytä epäillä ahtauttavaa keuhkosairautta. Heikentynyt diffuusiokapasiteetti viittasi keuhkojen kaasujen vaihdon häiriöön. Keuhkojen kuuntelulöydös

ja ohutleike-TT:n niukka löydös eivät sopineet keuhkokudoksen sairauteen. Sydämen kaiku-kuvauksessa ei ollut todettavissa oikovirtausta sydämessä. Sen sijaan kuvantamistutkimuksissa havaittiin maksakirroosiin sopiva löydös, joka johti lisätutkimusten kautta oikeaan diagnoosiin.

PoPH voi aiheuttaa lievää hypoksiaa ja saatetaan sekoittaa HPO:hon. PoPH on HPO:ta huomattavasti harvinaisempi maksakirroosin seuraus, jossa portahypertensio johtaa keuhkovaltimopaineen kohoamiseen. PoPH tulisi hoitaa sildenafilillä ennen mahdollista maksansiirtoa (15).

## Lopuksi

HPO huonontaa maksakirroosipotilaan ennustetta: on arvioitu, että kuoleman riski on kaksinkertainen niihin kirroosipotilaisiin ver-

rattuna, joilla oireyhtymää ei ole todettavissa (4). HPO:n hoitona on kontrolloimattomissa tutkimuksissa kokeiltu almitriinia, mikrobi-lääkkeitä, beetasalpaajia, COX 2:n estäjiä, systeemistä glukokortikoidia, syklofosfamidia, hengitettävää typpioksidia, typpioksidisyntaasin estäjiä ja somatostatiinia ilman merkittävää vastetta (16). HPO:n ainoa tehokas hoito tällä hetkellä on maksansiirto. Viiden vuoden elonjäämisennuste laajimman tämänhetkisen tutkimusaineiston mukaan on 76 % (3). Suomessa maksansiirtoja on tehty tämän sairauden vuoksi kahdeksan. Potilaamme toipui nopeasti maksansiirron jälkeen. Tapaustamme vastaavasti toipumista onkin kuvattu jo muutaman kuukauden kuluessa toimenpiteen jälkeen (17). Maksansiirron jälkeinen kuolleisuus on todettu suureksi niillä potilailla, joilla on vaikea hypoksemia ja suuri sunttisuhde ennen siirtoa (4). ■

**OLLI SÄYNÄJÄKANGAS, dosentti, erikoislääkäri**  
olli.saynajakangas@lshp.fi

**ULPU TERVASHONKA, LL, osastonylilääkäri**  
Lapin keskussairaalan keuhkosairauksien yksikkö

**ANNIKA OLLI, LL, erikoislääkäri**

**MERJA KURKINEN, LL, osastonylilääkäri**  
Lapin keskussairaalan sisätautien yksikkö

**KATRI VUOPALA, dosentti, ylilääkäri**  
Lapin keskussairaalan patologian yksikkö

**AIRI JARTTI, dosentti, radiologian erikoislääkäri**  
OYS, sairaanhoidolliset palvelut, kuvantaminen, keskusröntgen

**KATRIINA KAHLOS, dosentti, keuhkosairauksien ja sisätautien erikoislääkäri**  
Oulun Yliopisto ja OYS, medisiininen tulosalue

## SIDONNAISUUDET

**Olli Säynäjäkangas:** Ei sidonnaisuuksia

**Ulpu Tervashonka:** Ei sidonnaisuuksia

**Annika Olli:** Ei sidonnaisuuksia

**Merja Kurkinen:** Ei sidonnaisuuksia

**Katri Vuopala:** Ei sidonnaisuuksia

**Airi Jartti:** Ei sidonnaisuuksia

**Katriina Kahlos:** Luentopalkkio (Actelion, Boehringer, Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Actelion, GSK, Novartis)

## Summary

### Hepatopulmonary syndrome

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is characterized by the triad of liver disease, intrapulmonary vascular dilatation and arterial deoxygenation. Mediating factors are tumor necrosis factor  $\alpha$ , endothelin 1 and nitric oxide. Typical symptom is an increase in dyspnea while in standing position, orthodeoxia. In orthodeoxia hypoxemia accentuates while the partial pressure of oxygen in arterial blood decreases by 5% or more. The blood flow distribution to the lungs is changed as the pulmonary vascular tone is altered. Diagnosis is based on the evidence of liver disease, hypoxemia and pulmonary vascular shunt detected by the so-called bubble test. Liver transplantation is currently the only efficient therapeutic option.

## KIRJALLISUUTTA

1. Fallon MB, Zhang J. The lung in liver disease: old problem, new concepts. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013;124:250–62.
2. Kaltsakas G, Antoniou E, Palamidis AF, ym. Dyspnea and respiratory muscle strength in end-stage liver disease. *World J Hepatol* 2013;5:56–63.
3. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122–9.
4. Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM. Pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:133–43.
5. Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004;40:660–6.
6. Zhang HY, Han DW, Zhao ZF, ym. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: a new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia. *World J Gastroenterol* 2007;13:3500–7.
7. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, ym. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:879–85.
8. Mohammad Alizadeh AH, Fatemi SR, Mirzaee V, ym. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:1954–6.
9. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, ym. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153–66.
10. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome – a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378–87.
11. Ryu JK, Oh JH. Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization. *Clin Imaging* 2003;27:97–100.
12. Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, ym. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:77–83.
13. Choi YH, Lee W, Cheon JE, ym. CT findings in unilateral hepatopulmonary syndrome after the Fontan operation. *Pediatr Radiol* 2009;39:336–42.
14. Zhang J, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:539–49.
15. Mäkisalo H, Koivusalo A, Vakkuri A, Höckerstedt K. Sildenafil for portopulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:945–50.
16. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861–80.
17. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, ym. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002;8:925–31.