

Síndrome hepatopulmonar en paciente con adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas y sin hepatopatía crónica conocida

Brian Vila Auli^a, Diego Pérez García^a, Conrado Fernández Rodríguez^b, Pilar Bañuls Polo^a y Julio Marín Pardo^a

^aServicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

El síndrome hepatopulmonar comprende una tríada clínica caracterizada por desoxigenación arterial, dilataciones vasculares intrapulmonares y hepatopatía. Se han descrito tanto casos agudos como crónicos, y la causa más frecuente es la cirrosis. El mecanismo fisiopatológico principal es la dilatación de los vasos pulmonares, que produce una alteración del intercambio gaseoso. Se ha implicado la mayor producción pulmonar de óxido nítrico como mecanismo patogénico principal de la vasodilatación, aunque también se ha relacionado el desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Describimos un caso en el que se produjo un síndrome hepatopulmonar en un paciente afectado de un adenocarcinoma de colon con metástasis hepáticas en un hígado previamente sano.

Palabras clave: Síndrome hepatopulmonar. Vasodilatación pulmonar. Hepatopatía. Adenocarcinoma de colon.

Hepatopulmonary Syndrome in a Patient With Adenocarcinoma of the Colon Metastatic to the Liver and No Apparent Chronic Liver Disease

Hepatopulmonary syndrome consists of a clinical triad: arterial blood deoxygenation, intrapulmonary vasodilation, and liver disease. Both acute and chronic cases of this syndrome have been reported, and the most common cause is cirrhosis. The principle disease mechanism is dilation of the pulmonary blood vessels causing alterations in gas exchange. Increased pulmonary production of nitric acid has been implicated as the primary pathogenic mechanism of vasodilation although it has also been associated with imbalance between vasodilators and vasoconstrictors. We describe the case of a patient with hepatopulmonary syndrome and adenocarcinoma of the colon with metastases to a previously healthy liver.

Key words: Hepatopulmonary syndrome. Pulmonary vasodilation. Liver disease. Adenocarcinoma of the colon.

Introducción

El síndrome hepatopulmonar (SHP) comprende una tríada clínica caracterizada por desoxigenación arterial, dilataciones vasculares intrapulmonares y hepatopatía¹. El trastorno hepático más frecuente es la cirrosis, con independencia de su etiología, y la causa más frecuente es la alcohólica². La alteración en el intercambio gaseoso en un paciente afectado de hepatopatía permite sospechar este síndrome. En este caso la diferencia de la tensión de oxígeno alveoloarterial es más sensible que la hipoxemia y la difusión del monóxido de carbono como técnica de detección^{3,4}. La principal alteración es la dilatación de los vasos precapilares y poscapilares pulmonares, lo cual permite que la sangre venosa mixta alcance las venas pulmonares de forma precoz. También puede observarse una disminución o ausencia del tono vascular pulmonar, con una alteración de la vasoconstricción hi-

póxica^{5,6}. En este fenómeno se han implicado varias sustancias, de las cuales la más relevante es el aumento del óxido nítrico⁷. El estado circulatorio hipercinético, consistente en un elevado gasto cardíaco y unas bajas resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, se asocia a la cirrosis hepática y al SHP moderado-grave⁸.

Publicamos un caso de SHP en un paciente con adenocarcinoma de colon y múltiples metástasis hepáticas, que había sido estudiado 15 meses antes del diagnóstico por alteraciones de las enzimas hepáticas secundarias a la toma de antiinflamatorios, sin que se objetivara hepatopatía crónica.

Observación clínica

Varón de 60 años, administrativo jubilado, con antecedentes de hiperuricemia, hipertensión arterial sistémica y polimialgia reumática diagnosticada 2 años antes, sin antecedentes de tabaquismo. Quince meses antes del ingreso, durante un episodio de artritis gotosa que se trató con colchicina, alopurinol y diclofenaco sódico, se había detectado una alteración de la función hepática, con aspartatoaminotransferasa de 47 U/l (valores normales [VN], 1-37), alaninaminotransferasa de 69 U/l (VN, 1-41) y gammaglutamiltranspeptidasa de 165

Correspondencia: Dr. B. Vila.
Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Avda. Vicente Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: brianvila@mixmail.com

Recibido: 7-11-2005; aceptado para su publicación: 27-12-2005.

U/l (VN, 10-49). Se había completado el estudio con serología hepática (antígeno de superficie de la hepatitis B negativo; anticuerpos contra el antígeno del *core* de la hepatitis B negativos; anticuerpos antiantígeno de la hepatitis B de 0,0 U/l; anticuerpos antivirales de la hepatitis C negativos; anticuerpos inmunoglobulina M antivirales de la hepatitis A negativos), ecografía hepática y prueba de aclaramiento del verde de indocianina, con parámetros dentro de los límites de la normalidad. Tras la retirada de los fármacos se corrigieron las alteraciones analíticas. El paciente acudió a urgencias por un cuadro de un mes de evolución de astenia, anorexia y pérdida de 6 kg de peso, alteración del hábito intestinal, disnea progresiva hasta hacerse a esfuerzos moderados (caminar 20 m), tos seca y febrícula ocasional. La gasometría arterial (fracción inspiratoria de oxígeno de 0,21) mostraba un pH de 7,49, una presión arterial de oxígeno (PaO_2) de 57 mmHg, presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO_2) de 27 mmHg y bicarbonato (HCO_3^-) de 20,6 mmol/l. Se decidió remitir al paciente a consultas externas, desde donde se solicitó una tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen superior. Veinticinco días después de la primera consulta, el paciente acudió al hospital para realizarse la TC y, al terminar la exploración, consultó de nuevo en urgencias por aumento de la disnea, que le limitaba para beber un vaso de agua. Ingresó por presentar múltiples lesiones hipodensas en ambos lóbulos hepáticos, indicativas de infiltración difusa metastásica (fig. 1), e insuficiencia respiratoria parcial; la gasometría arterial (fracción inspiratoria de oxígeno de 0,21) mostraba un pH de 7,50, PaO_2 de 45 mmHg, PaCO_2 de 26 mmHg y HCO_3^- de 20 mmol/l. Se realizó la exploración física; la temperatura era de 37 °C, la presión arterial de 110/50 mmHg, la frecuencia respiratoria de 28 respiraciones/min, sin platipnea, y la frecuencia cardíaca de 110 lat/min. La auscultación cardiopulmonar fue rigurosamente normal. En la cara, el tronco y los miembros superiores se observaban telangiectasias, que eran más evidentes en la palma de las manos (fig. 2) y la cara anterior del tórax. El estudio hepático se completó con bioquímica plasmática –aspartatoaminotransferasa, 57 U/l; alaninaminotransferasa; 42 U/l; gammaglutamiltranspeptidasa: 252 U/l; lactatodeshidrogenasa, 1.428 U/l (VN, 240-480); proteínas totales, 7 g/dl; albúmina, 3,4 g/dl; bilirrubina total, 1,1 mg/dl; urea, 37 mg/dl; creatinina, 1,0 mg/dl; antígeno carcinoembrionario, 4.645 ng/ml (VN, 0-6); antígeno CA-19.9 > 5.000 U/ml (VN, 0-37)–, estudio de coagulación –tiempo de protombina, 16 s; índice de Quick, 65%; fibrinógeno, 9,9 g/l– y hemograma –leucocitos totales, 10.200/ μl , con un 73,3% de células polimorfonucleares, un 17,2% de linfocitos y un 9% de monocitos–. En la colonoscopia se visualizó una masa a 30 cm del ano de la que se realizó biopsia, y el estudio anatomopatológico resultó de adenocarcinoma infiltrante. Se efectuó una punción aspirativa con aguja fina hepática y se obtuvo citología indicativa de metástasis de adenocarcinoma. Se completó el estudio de la hipoxemia con gammagrafía de ventilación-perfusión, que mostró un patrón de baja probabilidad de tromboembolia pulmonar, y TC helicoidal y de alta resolución, que evidenciaron pequeñas bronquiectasias bibasales. Las pruebas funcionales respiratorias se hallaban dentro de los límites de la normalidad –capacidad vital forzada de 3,04 l (82,4%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo de 2,61 (92,7%), cociente de ambos parámetros de 85,84 y capacidad de transferencia del monóxido de carbono (TLCOc) /volumen alveolar de 1,24 mmol/min/kPa (99,5%)–. La gasometría arterial en decúbito supino y sedestación objetivó una disminución del 10% de la PaO_2 con el paso de decúbito supino a sedestación. La ecocardiografía realizada con contraste (ETT-RC) detectó microburbujas en las cavidades izquierdas entre el tercer y cuarto ciclos cardíacos tras su visualización en las derechas. La angiografía fue normal.

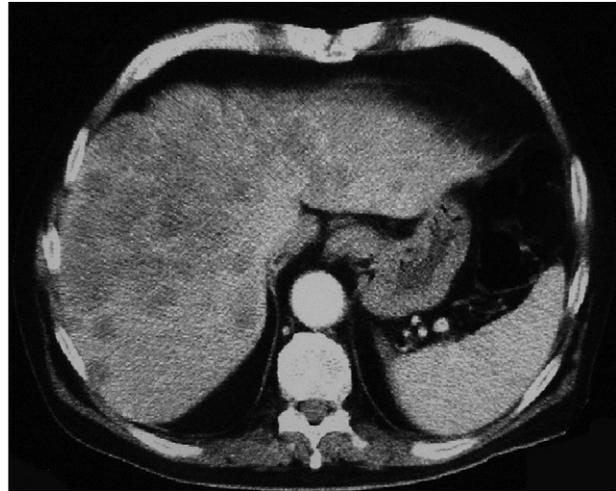


Fig. 1. Tomografía computarizada abdominal donde se observa la extensa afectación metastásica hepática.



Fig. 2. Telangiectasias de las manos.

La evolución del paciente fue desfavorable. Presentó un empeoramiento del intercambio gaseoso y disminución progresiva de las cifras de presión arterial sistólica hasta 85 mmHg, a pesar de retirar el tratamiento antihipertensivo. También se elevaron las cifras del antígeno carcinoembrionario hasta 14.533 ng/ml.

Discusión

El SHP se ha visto asociado tanto a enfermedad hepática aguda⁹ como crónica. En algunos casos, como en la hipertensión portal no cirrótica, puede no estar implicado el parénquima hepático. La alteración en el metabolismo o aclaramiento de sustancias vasoactivas, secundario a disfunción hepática o hipertensión portal, podría producir un desequilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, a favor de estas últimas. El incremento del óxido nítrico sintetasa en el endotelio de la circulación pulmonar es el mecanismo que se cree esencial en la vasodilatación pulmonar⁷. Algunas de las sustancias vasodilatadoras potencialmente implicadas son el factor natriurético atrial, el factor activador de plaquetas, el péptido vasoactivo intestinal, los estróge-

nos, el glucagón y las prostaglandinas. La endotelina I y la serotonina, como sustancias vasoconstrictoras, podrían estar disminuidas, lo que contribuiría a la vasodilatación de la microcirculación pulmonar. La dificultad en el diagnóstico de este síndrome radica en la inespecificidad de sus síntomas. El más frecuente es la disnea, que se acompaña de cianosis, acropaquías y arañas vasculares. El síntoma más característico es la platipnea –disnea al pasar del decúbito a la bipedestación–, pero no está presente en todos los pacientes. La disnea de esfuerzo se presenta en la evolución natural de la cirrosis, pero sólo en algunos casos está relacionada con el SHP, mientras que la platipnea y la ortodesoxia (disminución de la $\text{PaO}_2 \geq 5\%$ o ≥ 4 mmHg desde la posición de decúbito supino a la bipedestación)¹ se observa con frecuencia en el SHP y apunta a un *shunt* mayor en las bases, que están mejor profundadas en bipedestación⁵. La gasometría arterial, que muestra hipoxemia con alcalosis respiratoria, debe hacer pensar en este síndrome. En la cirrosis es frecuente este hallazgo, por lo que será de gran importancia calcular el gradiente alveoloarterial de oxígeno¹⁰ y comprobar si presenta ortodesoxia. Las pruebas de función respiratoria suelen ser normales, aunque la difusión puede estar disminuida. La dilatación provoca un paso acelerado de la sangre por los capilares pulmonares y el tiempo de intercambio gaseoso no es suficiente, así que, aunque no exista alteración de la membrana alveolointerstitial, podemos encontrar una difusión disminuida. La ETT-RC con suero salino agitado o verde de indocianina es una técnica no invasiva que permite objetivar la dilatación vascular intrapulmonar, y es la más sensible para detectar vasodilatación pulmonar¹¹. Las burbujas se visualizan en las cavidades izquierdas entre el tercer y sexto latidos desde que se objetivaron en las cavidades derechas. Mediante ecocardiografía transesofágica puede determinarse específicamente la vena pulmonar de donde provienen¹². En caso de visualizarse antes del tercer latido, es obligatorio descartar una afectación cardíaca o de grandes vasos torácicos que curse con *shunt* derecha-izquierda¹³. Las microburbujas que pasan por la circulación pulmonar normal son tan pequeñas (8-15 μm) que son atrapadas y se disuelven antes de llegar a las cavidades izquierdas. Cabe destacar la positividad de la prueba en un porcentaje importante de pacientes cirróticos con gasometría normal¹⁴, cuyo pronóstico es desconocido. Otra técnica que puede servir para el diagnóstico es la gammagrafía pulmonar de perfusión con albúmina macroagregada marcada con tecnecio 99m, donde se observa captación en caso de *shunt* derecha-izquierda en cerebro, riñones, hígado, hueso y bazo. No permite diferenciar si el *shunt* es cardíaco o pulmonar y posee menor sensibilidad que la ETT-RC¹¹. La angiografía pulmonar, en desuso, indica vasodilatación pulmonar, aunque puede ser normal¹⁰. Parece que el grado de disfunción hepática⁸, las varices esofágicas^{15,16} y las arañas vasculares⁴ guardan relación con el trastorno hemodinámico de la cirrosis hepática, pero no con la ascitis ni la encefalopatía hepática⁸.

El caso descrito es inusual por presentar dilataciones vasculares intrapulmonares detectadas por ETT-RC sobre un hígado previamente sano afectado de metástasis

hepáticas por adenocarcinoma de colon. Lee y Lepler¹⁷ describieron el caso de una mujer con carcinoide metastásico en hígado relacionado con sustancias vasoactivas segregadas por el tumor carcinoide. Teramoto et al¹⁸ postularon la posible implicación del óxido nítrico en la vasodilatación pulmonar. El caso aquí expuesto presentaba vasodilatación tanto pulmonar como sistémica, como muestra la caída de la presión arterial a pesar de la retirada de fármacos y la presencia de arañas vasculares, lo que invita a pensar en una vasodilatación generalizada y una circulación hiperdinámica. El cuadro pudo estar causado por una sustancia vasodilatadora secretada por el tumor o por el desequilibrio de las sustancias vasodilatadoras respecto a las vasoconstrictoras por la gran afectación metastásica hepática.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé PH, Fallon MB, on behalf of the ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). Eur Respir J. 2004;24:861-80.
- Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2003;125:1042-52.
- Lima B, França A, Pazin-Filho A, Araújo W, Martínez JA, Maciel B, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. Mayo Clin Proc. 2004;79:42-8.
- Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. Gut. 2002;51:853-9.
- Gómez FP, Mantínez-Pallí G, Barberà JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. Hepatology. 2004;40:660-6.
- Agustí A, Roca J, Bosch J, Rodríguez-Roisin R. The lung in patients with cirrhosis. J Hepatol. 1990;10:251-7.
- Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, Jakkula M, Morris KG, McMurtry IF. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002;283:346-53.
- Alonso JL, Zozaya JM, García JL, Olaz-Preciado F, Estébanez-Estébanez C, Berjón-Reyero J. Síndrome hepatopulmonar: relación con el grado de disfunción hepática y el trastorno hemodinámico de la cirrosis hepática. Med Clin (Barc). 2004;123:721-5.
- Regev A, Yeshurun M, Rodríguez M, Sagie A, Neff GW, Molina EG, et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. J Viral Hepat. 2001;8:83-6.
- Mohamed R, Freeman JW, Guest PJ, Davies MK, Neuberger JM. Pulmonary gas exchange abnormalities in liver transplant candidates. Liver Transpl. 2002;8:802-8.
- Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. Gastroenterology. 1995;109:1283-8.
- Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. Chest. 1994;105:1528-37.
- Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. Cathet Cardiovasc Interv. 1999;47:64-6.
- Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates: screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. Chest. 1990;97:1165-70.
- Caruso G, Catalano D. Esophageal varices and hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. J Hepatol. 1991;12:262-3.
- Edel ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder K. Severe hypoxemia and liver disease. Am Rev Respir Dis. 1989;140:1631-5.
- Lee DF, Lepler LS. Severe intrapulmonary shunting associated with metastatic carcinoid. Chest. 1999;115:1203-7.
- Terramoto S, Matsuse T, Ouchi Y. Carcinoid-related intrapulmonary shunting may be associated with increased production of nitric oxide. Chest. 1999;116:1838.