

29. BÖLÜM

PORTOPULMONER HİPERTANSİYON

Seçkin ÖZGÜL¹
Mehmet ARHAN²

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PHT), herhangi bir nedenle pulmoner arter basıncı (PAB) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) artışıyla seyreden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır¹. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ise küçük pulmoner arterlerde intimal tabaka proliferasyonu ve düz kas hipertrofisi ile birlikte endotel hücrelerinin lümen içine doğru büyümesi sonucu gerçekleşen spesifik bir hastalıktır. Küçük damarların %30'dan fazlası etkilendiğinde pulmoner yatakta basınç artışı gerçekleşmektedir².

Portopulmoner hipertansiyon (PoPH), portal hipertansiyonu mevcut olan bir hastada çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla PAH gelişmesini tanımlamaktadır³. Hastalığın gelişimi için siroz varlığı şart değildir (portal hipertansiyon olması yeterlidir) ayrıca sirozun etiyojisi ve derecesi ile PoPH gelişimi arasında korelasyon bulunmamaktadır. Portal hipertansiyonlu olgularda PoPH'un yanı sıra hepatik hidrotoraks ve hepatopulmoner sendrom da gelişebilmektedir. Hepatopulmoner sendromda, pulmoner vazodilatasyon ve hipoksemi (arteriovenöz şantlar) me-

kanizması belirleyicidir. Hepatik hidrotoraks ise hastada asit nedeniyle plörezi gelişmesidir.

Pulmoner hipertansiyon klinik belirtileri, patolojik bulguları ve tedavi yönetimlerine göre 5 ana gruba ayrılmıştır (Bu bölümde sadece portopulmoner hipertansiyon anlatılacaktır). 1. Grupta PAH nedenleri (prekapiller pulmoner arteriropati) sıralanmaktadır (Tablo 1). PoPH, 1. grup alt tiplerden biridir ve görülme sıklığı açısından PAH nedenleri arasında 3. Sıradadır⁴.

EPİDEMİYOLOJİ

Portopulmoner hipertansiyon prevalansı, çalışma sayılarının yetersiz olması nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Portal hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık %2-6'sında, karaciğer transplantasyon bekleme listesindeki hastaların % 5-15'i arasında PoPH saptanmaktadır^{5,6}. Hastaların çoğunda siroza bağlı portal hipertansiyon görülse de siroz olmadan gelişen portal hipertansiyon da (portal ven trombozu, hepatik ven sklerozu, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, granüloamatöz hastalıklar) görülebilmektedir⁷.

¹ Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, seckin_ozgul@hotmail.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, mehmetarhan@gazi.edu.tr



SONUÇ

Portopulmoner hipertansiyon; portal hipertansiyonla ilişkili bir PAH alt tipidir, nadir görülür ancak önemli bir komplikasyondur. Altta yatan kronik karaciğer hastalığı olmadan da gelişebilmektedir ve hastalığın şiddeti karaciğer hastalığının şiddeti ile korelasyon gösteremeyebilir.

Patofizyolojisinde artmış pulmoner direnç ve pulmoner vasküler yataktaki gerilim stresi nedeniyle gelişen obstrüktif vaskülopati sonucu hiperdinamik pulmoner dolaşım yer almaktadır.

Tanıda ilk yapılacak tetkik TTE'dir ve kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konulmaktadır. Özellikle kronik karaciğer hastalığı ile takip edilen hastalarda dispne, ortopne, senkop, göğüs ağrısı varlığında veya karaciğer nakli öncesi tüm hastalara tarama testi olarak TTE uygulanmalıdır.

Hastalar alanında uzmanlaşmış bir merkezde, multidisipliner (hepatolog, kardiyolog, pulmonolog) takip edilmelidir. Tedavide ana hedef sağ kalp fonksiyonlarını iyileştirerek oPAB ve PVR'yi azaltmaktır. Bu sayede hastaların sağkalımları artırılabilir ve uygunsa karaciğer transplantasyonu için hazırlığı yapılabilir.

Portopulmoner hipertansiyon spesifik tedavisi son yıllarda büyük ivme kazanmıştır. PAH spesifik tedaviler ve karaciğer transplantasyonu ile ciddi başarılar elde edilmektedir. Ancak ilaçların etkilerinin sınırlılığı ve yan etki profilleri nedeniyle yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Vazodilatör tedaviye dirençli ciddi PAH olgularında karaciğer nakli kontraendikedir. Bu hastalarda nadir de olsa kombine kalp + akciğer + karaciğer nakli düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Thomas C, Glinskii V, de Jesus Perez V, Sahay S. Portopulmonary Hypertension: From Bench to Bedside. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Nov 3;7:569413. doi: 10.3389/fmed.2020.569413.
2. Bartolome SD. Portopulmonary hypertension: Diagnosis, clinical features, and medical therapy. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2014 Aug 25;4(2):42-45.
3. Canan Alataş Alkim.(2014). *Portopulmonary hypertension*.Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni
4. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. (2010) 137:376-87.
5. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, Valerio E, Mancuso A. Management of portopulmonary hypertension: New perspectives. *World J Gastroenterol* 2013; 19(45):8252-7
6. Chen HS, Xing SR, Xu WG, Yang F, Qi XL, Wang LM, et al. Portopulmonary hypertension in cirrhotic patients: Prevalence, clinical features and risk factors. *Exp Ther Med*. (2013) 5:819-24.
7. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*. (2011) 54:1071-81.
8. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196-203.
9. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry.
10. Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, Andrews JC, Kamath PS. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension. *Clin Res Cardiol*. (2018) 107:460-70.
11. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med*. 1996 Mar;17(1):17-33.
12. Huertas A, Guignabert C, Barbera JA, Bartsch P, Bhattacharya J, Bhattacharya S, et al. Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: highlights from basic research to therapy. *Eur Respir J*. (2018) 51:1700745.
13. P.International PHC, Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA, et al.



- Heterozygous germline mutations in *BMP2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet.* (2000) 26:81–4.
14. Rochon ER, Krowka MJ, Bartolome S, Heresi GA, Bull T, Roberts K, et al. Pulmonary vascular complications of liver disease 2 study, *bmp 9/10* in pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med.* (2020) 201:1575–8.
 15. NAEYE RL. “Primary” pulmonary hypertension with coexisting portal hypertension. A retrospective study of six cases. *Circulation.* 1960 Sep;22:376–84.
 16. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med.* 1996 Mar;17(1):17–33.
 17. Chen H, Wang F, Xiao J, Qi X, Yang F, Wang L et al. Natural killer cell-mediated immune deficiency or compromise in patients with portopulmonary hypertension. *Arch Med Sci* 2014; 10(5): 1055–6.
 18. Furuta M, Sato T, Tsujino I, Tanino M, Watanabe T, Nishimura M. An autopsy case of portopulmonary hypertension associated with idiopathic portal hypertension. *Eur Resp J.* (2013) 42:P2649.
 19. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. . Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* (1987) 107:216–23.
 20. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: Analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol.* (1991) 17:492–8.
 21. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). GalièN, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, *Eur Respir J.* 2015;46(4):903.
 22. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* (2019)
 23. Lau EM, Tamura Y, McGoan MD, Sitbon O. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. *Eur Respir J.* (2015) 46:879–82.
 24. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* (2014) 59:1144–65.
 25. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. . International liver transplant society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation.* (2016) 100:1440–52.
 26. GalièN, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. *Eur Respir J.* 2015;46(4):903.
 27. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. *Gastroenterology.* 2006;130(1):120.
 28. Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with preoperative chronic intravenous epoprostenol. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA, Merritt WT, Klein AS, Thuluvath PJ, Poordad FF, Maley WR, Winters B, Akinci SB, Gaine SP. *Liver Transpl.* 2001;7(8):745.
 29. Does Portopulmonary Hypertension Impede Liver Transplantation in Cirrhotic Patients? A French Multicentric Retrospective Study. Raymond M, Barbier L, Salame E, Besh C, Dumortier J, Pageaux GP, Bureau C, Dharancy S, Vanlemmens C, Abergel A, Woehl Jaegle ML, Magro P, Patat F, Laurent E, Perarnau JM. *Transplantation.* 2018;102(4):616.
 30. Comparison of Post-Liver Transplantation Outcomes in Portopulmonary Hypertension and Pul-



- monary Venous Hypertension: A Single-Center Experience. Rajaram P, Parekh A, Fisher M, Kempker J, Subramanian R. *Transplant Proc.* 2017;49(2):338.
31. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH *Hepatology.* 1999;30(3):641
 32. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, Gaine S, Howell CD, Laurin J, Njoku MJ, Lim JW, Johnson LB *Transplantation.* 1998;65(4):457
 33. Yoshida EM, Erb SR, Pflugfelder PW, Ostrow DN, Ricci DR, Gent CN et al. Single lung versus liver transplantation for the treatment of portopulmonary a comparison of two patients. *Transpalantation* 1993; 55: 688-95.
 34. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. Portopulmonary hypertension: a report from the USbased REVEAL Registry. *Chest* 2012;141:906–915
 35. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, Jai's X, Yaici A, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637–643
 36. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. *Chest.* 2012;141(4):906.
 37. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. Sithamparanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, Coghlan JG, Condliffe R, Dimopoulos K, Elliot CA, Fisher AJ, Gaine S, Gibbs JSR, Gatzoulis MA, E Handler C, Howard LS, Johnson M, Kiely DG, Lordan JL, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Schreiber BE, Sheares KKK, Wort SJ, Corris PA, National Pulmonary Hypertension Service Research Collaboration of the United Kingdom and Ireland *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(7):770.
 38. Does Portopulmonary Hypertension Impede Liver Transplantation in Cirrhotic Patients? A French Multicentric Retrospective Study. Raymond M, Barbier L, Salame E, Besh C, Dumortier J, Pageaux GP, Bureau C, Dharancy S, Vanlemmens C, Abergel A, Woehl Jaegle ML, Magro P, Patat F, Laurent E, Perarnau JM. *Transplantation.* 2018;102(4):61