

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Σύγχρονες απόψεις στο ηπατοπνευμονικό σύνδρομο

Οι επιπλοκές από τους πνεύμονες των ηπατικών παθήσεων ποικίλης αιτιολογίας αποτελούν ετερογενή ομάδα. Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (ΗΠΣ) χαρακτηρίζεται από την τριάδα της ηπατικής νόσου, των διαταραχών της ανταλλαγής των αερίων που οδηγούν σε μείωση της οξυγόνωσης του αρτηριακού αίματος με $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ σε αέρα δωματίου ή μικρότερο από την αντιστοιχούσα στην ηλικία και κυψελιδοαρτηριακή διαφορά $> 15 \text{ mmHg}$ και της παρουσίας ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στους παθογενετικούς μηχανισμούς του ΗΠΣ, που ενοχοποιούν την παραγωγή ή την απομάκρυνση κυκλοφορούντων στο αίμα κυτταροκινών ή άλλων μεσολαβητών. Ανασκοπείται η διάγνωση των αγγειακών διατάσεων του ΗΠΣ με υπερηχογράφημα ενισχυμένης σκιαγραφικής αντίθεσης, με σπινθηρογράφημα πνευμόνων και με αρτηριογραφία. Η πρώιμη διάγνωση του ΗΠΣ μπορεί συχνά να είναι δύσκολη, αλλά είναι ζωτικής σημασίας για τη διαφορική διάγνωση από άλλα πνευμονικά νοσήματα και την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών και ανεπανόρθωτων βλαβών. Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μόνη αποτελεσματική θεραπεία του ΗΠΣ με ταχεία αναστροφή της υποξυγοναιμίας, ενώ έχουν επιχειρηθεί και άλλες θεραπευτικές, φαρμακευτικές ή επεμβατικές ακτινολογικές προσεγγίσεις. Αναζήτηση του ΗΠΣ με εξέταση των αερίων του αρτηριακού αίματος συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ηπατοπάθεια που έχουν δύσπνοια ή είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (ΗΠΣ) είναι κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα που ορίζεται ως η τριάδα της χρόνιας ηπατικής νόσου, της υποξυγοναιμίας (με μερική πίεση του O_2 στο αρτηριακό αίμα, $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ σε αέρα δωματίου ή μικρότερο από την αντιστοιχούσα στην ηλικία και κυψελιδοαρτηριακή διαφορά –alveolar-arterial gradient– $> 15 \text{ mmHg}$) και των ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων.^{1,2} Για άτομα ηλικίας > 64 ετών, τα παθολογικά όρια είναι $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ και κυψελιδοαρτηριακή διαφορά $> 20 \text{ mmHg}$. Η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά υπολογίζεται με τον τύπο: $\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2 = (\text{FiO}_2 [\text{Patm} - \text{PH}_2\text{O}] - [\text{PaCO}_2 / 0,8]) - \text{PaO}_2$, όπου PAO_2 είναι η μερική πίεση του O_2 στις κυψελίδες, FiO_2 το ποσοστό O_2 στον εισπνεόμενο αέρα, Patm η ατμοσφαιρική πίεση CO_2 στο αρτηριακό αίμα, PH_2O η μερική πίεση των υδρατμών, PaCO_2 η μερική πίεση του CO_2 . Οι φυσιολογικές τιμές είναι $4-8 \text{ mmHg}$ ($0,5-1,1 \text{ kPa}$). Η σχέση μεταξύ ηπατικής και πνευμονικής νόσου επισημάνθηκε για πρώτη φορά το 1884 σε γυναίκα με κίρρωση, πληκτροδακτυλία και κυάνωση.³ Το όνομα δόθηκε το 1977,⁴ βασισμένο σε

κλινικές παρατηρήσεις και σε νεκροτομές.^{5,6} Αποτελεί την αιτία της υποξυγοναιμίας σε ασθενείς με ηπατική νόσο και τιμές $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ ($8,0 \text{ kPa}$) που διορθώνονται μερικώς με χορήγηση O_2 σε απουσία άλλης καρδιοπνευμονικής νόσου.^{7,8}

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός του ΗΠΣ είναι $4-47\%$ (συχνότερα $10-20\%$).⁹⁻¹¹ Η μεγάλη διακύμανση στον επιπολασμό οφείλεται στον ορισμό της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς και του PaO_2 που εκφράζει τη διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων. Συνήθως, το ΗΠΣ συνοδεύει την κίρρωση ήπατος με ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης και σπανιότερα την εξωηπατική πυλαία υπέρταση,¹² το σύνδρομο Budd-Chiari¹³⁻¹⁵ και σπάνια την οξεία ισχαιμική ηπατίτιδα με οξεία ηπατική ανεπάρκεια¹⁶ και τη χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση ή πυλαία υπέρταση.¹⁷⁻¹⁹ Προσβάλλονται ασθενείς κάθε ηλικίας.

Οι ασθενείς με ΗΠΣ έχουν κυψελιδοαρτηριακή διαφορά

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(6):727-736
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(6):727-736

Σ.Π. Ντουράκης

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Ιπποκράτειο», Αθήνα

The hepatopulmonary syndrome:
Current trends

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο
Κίρρωση ήπατος
Μεταμόσχευση ήπατος

Υποβλήθηκε 9.1.2011

Εγκρίθηκε 20.1.2011

>15 mmHg και κατατάχθηκαν ανάλογα με τη βαρύτητα της υποξυγοναιμίας σε αέρα δωματίου σε τέσσερις ομάδες: (α) με PaO₂ <80 mmHg, (β) με PaO₂ <80 mmHg και >60 mmHg, (γ) με PaO₂ <60 mmHg και >50 mmHg και (δ) με PaO₂ <50 mmHg και >60 mmHg και <300 mmHg σε χορήγηση O₂ 100%.²⁰ Η συσχέτιση της εκδήλωσης του ΗΠΣ με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου σύμφωνα με τη σταδιοποίηση της βαρύτητας της κίρρωσης κατά Child-Turcotte-Pugh ή κατά το model for end-stage liver disease (MELD) είναι μικρού βαθμού,²¹ αλλά γενικά, το ΗΠΣ είναι συχνότερο σε κίρρωση σταδίου κατά Child C.^{22,23}

3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η ακριβής παθογένεια του ΗΠΣ παραμένει άγνωστη. Η σημαντικότερη αιτία της υποξυγοναιμίας είναι οι ενδοπνευμονικές αγγειακές διατάσεις,^{24,25} διαμέτρου 15–160 μm και σπανιότερα >500²⁶ (φυσιολογικά 7–17 μm), οι οποίες συνοδεύονται από ενδοπνευμονική ανατομική και λειτουργική διαφυγή, ασυμφωνία αερισμού και αιμάτωσης, καθώς και διαταραχή της διάχυσης του O₂.^{27–29} Οι διατάσεις αυτές έγιναν γνωστές από το 1956, σε νεκροτομική εξέταση κίρρωτικού με κυάνωση.³⁰ Έτσι, η πνευμονική κυκλοφορία είναι διεσταλμένη στο επίπεδο των προτριχοειδών και τριχοειδών, ενώ και στον υπεζωκότα υπάρχουν αγγειωματώδεις σπίλοι. Η παρουσίασή τους επιβεβαιώθηκε και ακτινολογικά με ενδοφλέβια χορήγηση ακτινοσκοπικής γέλης. Εξ άλλου, σφαιρίδια διαμέτρου >20 μm εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία διαφεύγοντας από την πνευμονική κυκλοφορία.^{31,32} Οι συγκεκριμένες αγγειωματώδεις βλάβες συμπεριφέρονται ως αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις που επιτρέπουν τη διαφυγή αίματος χωρίς να οξυγονωθεί και οδηγούν σε άμεση επικοινωνία δεξιά προς τα αριστερά μη οξυγονωμένου αίματος (ενδοπνευμονική διαφυγή). Οι εν λόγω αγγειωματώδεις διατάσεις παρατηρούνται συχνότερα στις πνευμονικές βάσεις, ερμηνεύοντας την εκδήλωση πλατύπνοιας και ορθοϋποξίας (orthodeoxia).

Το ΗΠΣ συνοδεύεται από υπερδυναμική συστηματική κυκλοφορία, που χαρακτηρίζεται από συστηματική, πνευμονική και σπλαγγχική αγγειοδιαστολή και αυξημένο κατά >70% δείκτη καρδιακής παροχής (συχνά >7 L/min). Η αγγειοδιαστολή στην πνευμονική κυκλοφορία αυξάνει το χρόνο διόδου των ερυθροκυττάρων και το χρόνο για οξυγόνωση, προκαλώντας διαταραχή της σχέσης αιμάτωσης-αερισμού και αυξάνοντας την κυψελιδοαρτηριακή διαφορά (alveolar-arterial oxygen gradient >20 mmHg). Επί πλέον, η αυξημένη καρδιακή παροχή μειώνει το χρόνο διάβασης στη χαμηλών πιέσεων πνευμονική κυκλοφορία, που είναι και ο χρόνος οξυγόνωσης, προκαλώντας υποξυγοναιμία από λειτουργική διαφυγή. Η μυϊκή άσκηση αυξάνει περαιτέρω

την καρδιακή παροχή επιδεινώνοντας την υποξυγοναιμία και αυξάνοντας τη λειτουργική διαφυγή.³³

Η υποξυγοναιμία του ΗΠΣ επιμένει παρά τη χορήγηση 100% O₂ (ανατομική διαφυγή). Όμως, μπορεί να βελτιώνεται μερικώς, γεγονός που οφείλεται στις ατελείς αρτηριακές αναστομώσεις με τη δυσαρμονία κυψελιδο-τριχοειδικού O₂ (alveolar-capillary oxygen disequilibrium).³⁴ Λόγω της αγγειοδιαστολής, το O₂ από τις γειτονικές κυψελίδες δεν μπορεί να διαχυθεί προς το κέντρο του διατεταμένου πνευμονικού τριχοειδούς για να οξυγονώσει την αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων.³⁵ Η χορήγηση 100% O₂ παρέχει αρκετή πίεση για να υπερκεράσει εν μέρει το εμπόδιο αυτό.

Η αιτία της αγγειοδιαστολής στην πνευμονική κυκλοφορία δεν είναι σαφής. Η σύγχρονη θεωρία την αποδίδει σε ασυγχρονία μεταξύ αγγειοσταλτικών και αγγειοδιασταλτικών επιδράσεων στον πνεύμονα. Η μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να αντιστρέψει την υποξυγοναιμία σε λίγες ημέρες, γεγονός που είναι συμβατό με λειτουργικής αιτιολογίας αγγειοδιαστολή από τη δράση ουσιών. Οι εν λόγω αγγειοδιασταλτικές ουσίες θα μπορούσαν να είναι ηπατικής ή πνευμονικής προέλευσης που δεν καταβολίστηκαν από το πάσχον ήπαρ.^{36,37} Έτσι, τα επίπεδα αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO^{38,39}), η γλυκαγόνη,⁴⁰ η ισταμίνη,⁴¹ η σεροτονίνη,⁴² το πεπτιδίο που συσχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related protein peptide),⁴³ το εντερικό αγγειοδραστικό πεπτιδίο (vasoactive intestinal peptide, VIP^{44,45}), το κολπικό νατριοδιουρητικό πεπτιδίο (atrial natriuretic peptide, ANP^{46,47}), η ουσία P,^{48,49} οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος,⁵⁰ είναι αυξημένα στην κίρρωση του ήπατος χωρίς να έχει επιβεβαιωθεί ο ρόλος του καθενός στην αιτιολογία του ΗΠΣ. Επίσης, η ενδοτοξιναιμία με τη συνοδό υπερπαραγωγή του NO και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (tumor-necrosis factor, TNF-α) λόγω βακτηριακής διαμετάθεσης Gram αρνητικών βακτηριδίων εξ αιτίας της πυλαίας υπέρτασης, η οποία δεν αντιμετωπίζεται λόγω των πυλαίοσυστηματικών αναστομώσεων και της μειωμένης λειτουργικότητας των κυττάρων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, μπορεί να αιτιολογήσει την αγγειοδιαστολή στην πνευμονική κυκλοφορία.⁵¹

Τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO που υποδηλώνουν την πνευμονική παραγωγή είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΗΠΣ, συσχετιζόμενα με την κυψελιδοαρτηριακή διαφορά. Τα επίπεδα μειώνονται ταχέως μετά από τη μεταμόσχευση, οπότε η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά γίνεται φυσιολογική. Σε μοντέλα ζώων, η αγγειοσταλτική δράση της φαινολεφρίνης (β-αδρενεργικός αγωνιστής) στην πνευμονική αρτηρία κίρρωτικών είναι σημαντικά μειωμένη σε σχέση με τους μάρτυρες.⁵² Επί πλέον, σε ΗΠΣ έχει διαπιστωθεί αυξη-

μένη έκφραση της συνθετάσης της παραγωγής NO (nitric oxide synthase, NOS)^{53,54} στο ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών και των υποδοχέων τύπου B της ενδοθηλίνης,⁵⁵ που οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή NO. Η χορήγηση του αναστολέα της NOS N(G)-nitro-L-arginine καθιστούσε φυσιολογική την αγγειοσυσταλτική δράση της φαινυλεφρίνης, ενώ δεν είχε κάποια δράση στα φυσιολογικά άτομα.

Τέλος, η γενετική προδιάθεση σε συγκεκριμένη μορφή αγγειογένεσης είναι σημαντική στην ανάπτυξη των αγγειακών διατάσεων σε ΗΠΣ και στη δημιουργία της αγγειακής αναδιοργάνωσης (vascular remodeling).⁵⁶⁻⁵⁸

4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Συχνά, το ΗΠΣ είναι ασυμπτωματικό. Τα συμπτώματα και τα σημεία του ΗΠΣ αντανακλούν την ηπατική και την πνευμονική νόσο. Από 54 κίρρωτικούς, οι 10 (18,5%) είχαν κλινικές εκδηλώσεις (δύσπνοια στην κόπωση, στην ηρεμία ή και στα δύο, κυάνωση, πληκτροδακτυλία και βαριά υποξυγοναιμία) και οι 7 (13%) υποκλινικές εκδηλώσεις ΗΠΣ. Η πληκτροδακτυλία έχει την υψηλότερη θετική προγνωστική αξία (75%) και η δύσπνοια τη μεγαλύτερη αρνητική (100%) για τη διάγνωση του ΗΠΣ.⁵⁹ Συνήθως, προηγείται για πολλά χρόνια η ηπατική νόσος. Στη φυσική εξέταση δεν υπάρχουν σημεία ή και συμπτώματα διαγνωστικά του ΗΠΣ. Η παρουσία αγγειωματωδών σπίλων, πληκτροδακτυλίας, κυάνωσης και βαριάς υποξυγοναιμίας <60 mmHg συνηγορούν για την παρουσία ΗΠΣ.⁶⁰ Η δύσπνοια επιδεινώνεται στην όρθια θέση (πλατύπνοια), οπότε συνοδεύεται από επιδείνωση της υποξυγοναιμίας (ορθούποξία). Η δύσπνοια και η υποξυγοναιμία βελτιώνονται στην κατάκλιση. Η επιδείνωση της υποξυγοναιμίας (μείωση της PaO₂ κατά >5% ή >4 mmHg, -0,5 kPa) αποδίδεται στην παρουσία των αγγειακών αρτηριακών διατάσεων, κυρίως στις πνευμονικές βάσεις, και στη μεγαλύτερη αιμάτωσή τους λόγω βαρύτητας κατά την όρθια θέση, που δημιουργεί λειτουργική διαφυγή δεξιά προς τα αριστερά.⁶¹ Οι ασθενείς παρουσιάζουν υπόταση και ταχυκαρδία λόγω της συνυπάρχουσας συστηματικής αγγειοδιαστολής.⁶² Κάθε οξεία ή χρόνια ηπατική νόσος μπορεί να συνυπάρχει με το ΗΠΣ. Όμως, διαπιστώνεται κυρίως πυλαία υπέρταση από κίρρωση ή εξωηπατικά αίτια με τις συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις της (ασκίτης, κίρσοι οισοφάγου, σπληνομεγαλία). Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν στην κλινική εξέταση σημεία χρόνιας ηπατικής νόσου (αγγειακούς σπίλους [spider nevi], παλαμιαίο ερύθημα κ.λπ.). Οι ασθενείς με τους περισσότερους αγγειακούς σπίλους έχουν τη μεγαλύτερη συστηματική και πνευμονική αγγειοδιαστολή, τις μεγαλύτερες διαταραχές των αερίων και τη μικρότερη αγγειοσύσπαση της πνευμονικής κυκλοφορίας από την υποξυγοναιμία. Ενδεχομένως, οι αγγειακοί

σπίλοι να αποτελούν το δερματικό δείκτη της παρουσίας του ΗΠΣ.⁶³

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Χαρακτηριστικά, στο ΗΠΣ υπάρχει υποξυγοναιμία. Στην εξέταση των αερίων του αίματος η PaO₂ είναι <70 mmHg ή μικρότερη από την αντιστοιχούσα στην ηλικία σε αέρα δωματίου με την κυψελιδοαρτηριακή διαφορά >20 mmHg, χωρίς αυτό να οφείλεται σε άλλη πνευμονική νόσο. Η εξέταση των αερίων αίματος πραγματοποιείται σε ύπτια και σε όρθια θέση. Η μέθοδος είναι κατάλληλη για να υπολογιστεί το κλάσμα της επικοινωνίας δεξιά προς τα αριστερά (calculate the right to left shunt fraction), όταν ο ασθενής αναπνέει O₂ 100%.⁶⁴

Η απλή ακτινογραφία θώρακα δεν βοηθά ιδιαίτερα στη διάγνωση, αφού παρέχει μη ειδικά ευρήματα, ίσως με εντονότερη σκιαγράφιση των διάμεσων στοιχείων στα κατώτερα πνευμονικά πεδία, που αντανακλούν την παρουσία των διάχυτων πνευμονικών αγγειακών διατάσεων. Η εν λόγω αύξηση του διάμεσου δικτύου στις βάσεις των πνευμόνων δεν είναι ειδική και μπορεί να προκαλέσει προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από διάμεσες πνευμονοπάθειες. Επίσης, η αξονική τομογραφία αυξημένης ευκρίνειας (high-resolution computed tomography) και η μαγνητική τομογραφία δεν βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση του ΗΠΣ.

Η μείωση της διάχυσης του CO είναι η μοναδική δοκιμασία έλεγχου της πνευμονικής λειτουργίας, στο συνήθη έλεγχο, που χαρακτηρίζει το ΗΠΣ.⁶⁵ Όμως, δεν είναι ειδική^{66,67} και μπορεί να παραμείνει παθολογική και μετά από τη μεταμόσχευση ήπατος, σε αντίθεση με τους άλλους δείκτες ανταλλαγής των αερίων.^{68,69} Το γεγονός αποδίδεται σε αναδιάταξη (remodeling) της πνευμονικής αγγείωσης.⁷⁰ Η ολική ζωτική χωρητικότητα και η εκπνευστική ροή είναι φυσιολογικές, εκτός εάν συνυπάρχει αποφρακτική ή περιοριστική πνευμονοπάθεια.

Η διαγνωστική εξέταση εκλογής για τη διαπίστωση των αγγειακών διατάσεων και των αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων είναι η διαθωρακική υπερηχογραφία ενισχυμένης σκιαγραφικής αντίθεσης (contrast-enhanced echocardiography). Η μέθοδος βασίζεται στην ενδοφλέβια χορήγηση πράσινου της ινδοκυανίνης (indocyanine green) ή φυσιολογικού ορού με ανάδευση (agitated saline), ικανή για δημιουργία μικροφουσαλίδων (microbubbles), διαμέτρου 60–150 μm.⁷¹ Σε φυσιολογική πνευμονική κυκλοφορία σκιαγραφούνται μόνο οι δεξιές καρδιακές κοιλότητες, αφού οι μικροφουσαλίδες εγκλωβίζονται στην πνευμονική κυκλοφορία και απορροφώνται. Όταν υπάρχουν ενδοπνευμονικές διατάσεις

και αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες, σκιαγραφείται και ο αριστερός κόλπος, στις πρώτες 3–6 καρδιακές συστολές. Το υπερηχογράφημα αντίθεσης διαφοροδιαγιγνώσκει μεταξύ ενδοπνευμονικών επικοινωνιών και καρδιακής επικοινωνίας δεξιά προς τα αριστερά (cardiac right to left shunt), αφού σε αυτή σκιαγραφείται ο αριστερός κόλπος πρώιμα, εντός των πρώτων τριών καρδιακών συστολών.⁷² Όμως, το υπερηχογράφημα αντίθεσης δεν μπορεί να ποσοτικοποιήσει τη διαφυγή και να την αντιδιαστείλει από την αληθή αρτηριοφλεβική επικοινωνία.⁷³ Επί πλέον, και η ειδικότητά του δεν είναι καλή, αφού υπάρχουν κίρρωτικοί που έχουν αγγειακές διατάσεις αλλά όχι υποξυγοναιμία και συνεπώς ΗΠΣ. Η διαπίστωση μέγιστου όγκου του αριστερού κόλπου 50 mL μπορεί να διαγνώσει με ακρίβεια την παρουσία ΗΠΣ.⁷⁴ Ακόμη, διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας διαπιστώνεται συχνότερα σε κίρρωτικούς με ΗΠΣ παρά χωρίς αυτό.⁷⁵ Το διοισοφάγιο υπερηχογράφημα με χρήση γέλης είναι περισσότερο ευαίσθητο από το διαθωρακικό.⁷⁶

Εναλλακτικά, για τη διάγνωση του ΗΠΣ μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης. Σε αυτό, φυσιολογικά, σφαιρίδια λευκωματίνης ραδιοσημασμένης με ^{99m}Tc, διαμέτρου >20 μm, συκκρατούνται πλήρως στην πνευμονική κυκλοφορία και μόνο σε ποσοστό <5% προσλαμβάνονται από τον εγκέφαλο. Σε ασθενείς με ΗΠΣ, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου είναι ορατή σε άλλα όργανα, όπως στους νεφρούς (>6%), στον εγκέφαλο ή στο σπλήνα. Η συγκεκριμένη μέθοδος επιτρέπει και την ποσοτικοποίηση της διαφυγής (shunting). Όμως, η διαφορική διάγνωση μεταξύ της καρδιακής επικοινωνίας δεξιά προς τα αριστερά από τις ενδοπνευμονικές διατάσεις τους είναι αδύνατη. Το υπερηχογράφημα αντίθεσης είναι πλέον ευαίσθητο από το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης.⁷⁷

Η πνευμονική αγγειογραφία, η πλέον επεμβατική μέθοδος, χρησιμοποιείται κυρίως για τον αποκλεισμό άλλων αιτίων υποξυγοναιμίας. Οι αγγειακές διατάσεις διακρίνονται σε δύο τύπους:⁷⁸ Ο τύπος 1 χαρακτηρίζεται από περιορισμένες μικροσκοπικές και διάχυτες αγγειωματώδεις βλάβες, που σκιαγραφούνται ως αράχνη ή σπόγγος. Αποτελεί το συχνότερο τύπο, είναι αναστρέψιμος μετά από μεταμόσχευση ήπατος και συσχετίζεται με βαριά υποξυγοναιμία, ορθοϋποξία και καλή ανταπόκριση στη χορήγηση O₂ 100%.⁷⁹ Ο τύπος 2 είναι λιγότερο συχνός, με μακροσκοπικές και διακριτές εντοπισμένες αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις και PaO₂ <300 mmHg με χορήγηση 100% O₂.⁸⁰ Ο τύπος αυτός δεν ανταποκρίνεται καλά στη μεταμόσχευση ήπατος και για την αντιμετώπισή του μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική αφαίρεση ή θεραπεία με εμβολισμό, που σπανιότερα απαιτούνται στον τύπο 1.⁸¹ Στο συγκεκριμένο τύπο του ΗΠΣ, συχνά υπάρχει ένδειξη διενέργειας αγγειογραφίας.

6. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Διαφορική διάγνωση απαιτείται από άλλες πνευμονικές ή υπεζωκοτικές επιπλοκές της ηπατικής νόσου. Γενικά, η δύσπνοια με συνοδό ελαφρά υποξυγοναιμία είναι συχνή σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο, αφού όχι σπάνια συνυπάρχουν αναιμία, ασκίτης, οιδήματα από κατακράτηση νατρίου και ύδατος, ατελεκτασία από πίεση, πλευριτικό υγρό (κίρρωτικός υδροθώρακας) και απώλεια μυών λόγω της κακής θρέψης.^{82–86} Η ορθοϋποξία μπορεί να παρατηρηθεί και σε υποτροπιάζουσες πνευμονικές εμβολές, μετά από πνευμονεκτομή, σε μεσοκοιλιακή επικοινωνία και σε χρόνιες πνευμονοπάθειες.⁸⁷ Στο 30% των ασθενών με ΗΠΣ μπορεί να συνυπάρχει χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή πνευμονική ίνωση.⁸⁸ Η διαφορική διάγνωση θα βασιστεί στην εξέταση των αερίων αίματος σε κατακεκλιμένη και σε όρθια θέση, στην ακτινογραφία θώρακα και στις δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας. Όμως, ακόμη και σε συνύπαρξη άλλων πνευμονικών νοσημάτων, η διάγνωση θα βασιστεί στην παρουσία των αγγειακών διατάσεων στην πνευμονική κυκλοφορία οι οποίες προκαλούν τη λειτουργική διαφυγή, όπως αυτή διαπιστώνεται με το υπερηχογράφημα αντίθεσης ή με το σπινθηρογράφημα πνευμόνων με υπολογισμό της πρόσληψης στον εγκέφαλο.⁸⁹ Πνευμονικές αγγειακές διατάσεις, διάχυτες ή εστιακές, με συνοδό βαριά υποξυγοναιμία μπορεί να παρατηρηθούν στο σύνδρομο Rendu–Osler–Weber (κληρονομική, αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία) και μετά από χειρουργικές επεμβάσεις συγγενών καρδιοπαθειών.⁹⁰

Η πυλαιοπνευμονική υπέρταση δεν συνοδεύεται από σοβαρή υποξυγοναιμία, αλλά συγχέεται συχνά με το ΗΠΣ.⁹¹ Στην πυλαιοπνευμονική υπέρταση υπάρχει αγγειοσύσπαση στην πνευμονική αρτηριακή κυκλοφορία και πάχυνση του επιθηλίου και των λείων μυϊκών ινών, τοπική θρόμβωση και αρτηριοπάθεια (plexogenic arteriopathy). Η αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων οδηγεί σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο. Η διάγνωση πραγματοποιείται με καθετηριασμό των δεξιών κοιλοτήτων και τα αιμοδυναμικά κριτήρια της πνευμονικής υπέρτασης.

7. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Το ΗΠΣ αποτελεί πνευμονική αγγειακή διαταραχή υπεύθυνη για αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος σε αναμονή ή μη για μεταμόσχευση ήπατος. Η φυσική ιστορία του ΗΠΣ καθορίστηκε, συγκρίνοντας την ομάδα που μεταμοσχεύτηκε σε σχέση με αυτή που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά λόγω άλλων συνυπαρχουσών παθήσεων ή ακατάλληλης ηλικίας.⁹² Προοπτική μελέτη 27 ασθενών με ΗΠΣ έδειξε ότι αποτελεί

ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θανάτου ασθενών με κίρρωση. Έτσι, η διάμεση επιβίωση σε κίρρωτικούς με ΗΠΣ ήταν 10,6 μήνες, ενώ χωρίς ΗΠΣ ανερχόταν σε 40,8 μήνες. Σε παρακολούθηση 2,5 ετών, η θνητότητα ασθενών με ΗΠΣ ήταν 63%. Η κύρια αιτία θανάτου ήταν η μεθαιμορραγική καταπληξία λόγω αιμορραγίας πεπτικού.⁹³ Σε άλλη προοπτική μελέτη, η διάμεση επιβίωση στους 24 μήνες σε αυτούς που δεν μεταμοσχεύτηκαν ήταν 23%. Στην αντίστοιχη ομάδα με ανάλογης βαρύτητας ηπατική νόσο και χωρίς ΗΠΣ, η διάμεση επιβίωση ήταν 87 μήνες και η πενταετής 63%.⁹⁴ Η επιβίωση ήταν σημαντικά χειρότερη σε όσους είχαν PO₂ <50 mmHg (6,7 kPa) κατά τη διάγνωση, με ετήσια επιβίωση 16–38%.^{95–97} Σε αναδρομική μελέτη 22 ασθενών με ΗΠΣ, η θνητότητα ήταν 41% με μέση τιμή 2,5 χρόνια μετά από τη διάγνωση.⁷⁸ Έτσι, σε κάθε ασθενή με κίρρωση ήπατος, η συνύπαρξη του ΗΠΣ, ανεξάρτητα, δυσχεραίνει την πρόγνωση, που μπορεί να επιδεινωθεί παρά τη σταθερή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.⁹⁸ Οι ασθενείς με ΗΠΣ καταλήγουν από επιπλοκές της ηπατικής νόσου και σπανιότατα από υποξυγοναιμική αναπνευστική ανεπάρκεια.

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία του ΗΠΣ, εκτός από τη χορήγηση O₂, όπως εφαρμόζεται σε όλες τις περιπτώσεις υποξυγοναιμίας, στοχεύει στην απόφραξη των πνευμονικών διατάσεων για διόρθωση της δυσαρμονίας αιμάτωσης-αερισμού, στην ανταγωνιστική δράση σε αγγειοδιασταλτικές ουσίες και στη βελτίωση της ηπατικής νόσου. Έγιναν πολλές προσπάθειες φαρμακευτικής βελτίωσης της υποξυγοναιμίας και βελτίωσης των αερίων του αίματος σε ασθενείς με ΗΠΣ, αλλά χωρίς θεαματικά αποτελέσματα. Οι μελέτες αναφέρονται σε περιγραφές μεμονωμένων περιπτώσεων και σε μικρό αριθμό ασθενών, χωρίς ομάδα μαρτύρων. Η πλασμαφαίρεση με σκοπό την απομάκρυνση άγνωστης αγγειοδιασταλτικής δρώσης ουσίας, καθώς και η χρήση αγγειοσυσταλτικών συμπαθητικομιμητικών ουσιών, δεν είχαν καλά αποτελέσματα. Οι πλέον πρόσφατες μελέτες επικεντρώθηκαν στο οκτρεοτίδιο, παράγωγο της σωματοστατίνης που αναστέλλει αγγειοδιασταλτικά δρώσες ουσίες.⁹⁹ Η βοήθειά του στη θεραπεία του ΗΠΣ είναι περιορισμένη. Η almitrine bismesylate¹⁰⁰ είναι δραστικός διεγέρτης των χημειούποδοχών του αρτηριακού τοιχώματος, θεωρητικά δρώντας αγγειοσυσπαστικά με τη δυνατότητα μείωσης της διαφυγής και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Τα αποτελέσματα στη θεραπεία του ΗΠΣ ήταν απογοητευτικά,¹⁰¹ παρά τις αρχικές θετικές αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων.¹⁰² Τα δισκία σκόρδου βελτίωσαν την υποξυγοναιμία στο 40% των ασθενών, σε μια μικρή μελέτη διάρκειας 6 μηνών.¹⁰³

Η ινδομεθακίνη είναι αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης, η οποία αναστέλλοντας τις προσταγλανδίνες θα μπορούσε να μειώνει την αγγειοδιαστολή. Ωστόσο, η εν λόγω υπόθεση δεν επιβεβαιώθηκε.¹⁰⁴ Η χρήση ανοσοκατασταλτικών (κορτικοειδή, κυκλοφωσφαμίδη) δεν βοήθησε.¹⁰⁵

Επειδή η αυξημένη παραγωγή του αγγειοδιασταλτικού NO συμμετέχει στην παθογένεια του ΗΠΣ, αποτέλεσε στόχο της θεραπευτικής προσέγγισης του συνδρόμου. Το κυανό του μεθυλενίου (methylene blue) είναι δραστικός αναστολέας του NO και του ενδοκυττάρου μεσολαβτή της γουανιλικής κυκλάσης (guanylate cyclase), προκαλώντας πνευμονική αγγειοσύσπαση, αυξάνοντας τη συστηματική αρτηριακή πίεση και μειώνοντας την υποξυγοναιμία σε ασθενείς με ΗΠΣ.^{106,107} Επί πλέον, ο εισπνεόμενος αναστολέας της σύνθεσης NO N(G)-nitro-L-arginine methyl ester μπόρεσε να αυξήσει την οξυγόνωση σε περιγραφή περίπτωσης.¹⁰⁸ Όμως, η βελτίωση της συστηματικής και της πνευμονικής αγγειοδιαστολής δεν συνοδεύτηκε από βελτίωση της υποξυγοναιμίας.¹⁰⁹ Έτσι, η μακροχρόνια χορήγηση του κυανού του μεθυλενίου ή του N(G)-nitro-L-arginine methyl ester δεν χρησιμοποιήθηκαν στην καθημερινή κλινική πράξη αντιμετώπισης του ΗΠΣ.¹¹⁰ Στην παθογένεια του ΗΠΣ δεν συμμετέχει μόνο η αγγειοδιαστολή των πνευμονικών τριχοειδών, αφού η αύξηση της διαμέτρου των πνευμονικών τριχοειδών στο ΗΠΣ είναι τουλάχιστον δεκαπλάσια της φυσιολογικής και υπάρχουν λίγες λείες μυϊκές ίνες για να διασταλούν.¹¹¹ Ίσως στην υποξυγοναιμία συμμετέχει και η διαταραχή στην αγγειοσύσπαση.¹¹² Η χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να βοηθήσει την υποξυγοναιμία.^{113,114} Η πεντοξυφυλλίνη, που είναι μη ειδικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης, αναστέλλει τη σύνθεση NO και παρεμποδίζει τη δράση του TNF-α στα φλεγμονώδη και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αρχικά, σε πειραματόζωα, έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα βελτιώνοντας την υποξυγοναιμία και την πνευμονική αγγειοδιαστολή χωρίς να διαφοροποιείται η πίεση στη συστηματική και την πύλαία κυκλοφορία.^{115,116} Η μελέτη φάσης 1 σε ανθρώπους διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.¹¹⁷

Σε ασθενείς που δεν βελτιώνονται με τη χορήγηση O₂ 100% και η εικόνα στην αγγειογραφία είναι συμβατή με ΗΠΣ τύπου 2, γίνεται προσπάθεια για απόφραξη των αγγειακών διατάσεων με εμβολισμό.^{118,119} Τα αποτελέσματα του εμβολισμού δεν είναι θεαματικά, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως γέφυρα προς τη μεταμόσχευση.¹²⁰

Ανέκδοτες περιγραφές ασθενών έδειξαν βελτίωση της υποξυγοναιμίας με τοποθέτηση διασφαγιτιδικής διηπατικής πύλαιοσυστηματικής ενδοπρόθεσης (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPSS^{121–126}), γεγονός που υποδηλώνει τη συμμετοχή της πύλαίας υπέρτασης στην

παθγένεια του ΗΠΣ. Τα αποτελέσματα είναι ποικίλα και η τοποθέτηση TIPSS δεν συνιστάται, αφού υπερτερούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.¹²⁷ Σε σύνδρομο Budd-Chiari από απόφραξη της άνω κοίλης μπορεί να παρατηρηθεί βελτίωση μετά από διαδερμική αποκατάσταση της απόφραξης.

Προς το παρόν, η μεταμόσχευση του ήπατος είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με προοδευτικά ανθεκτική στη χορήγηση O₂ υποξυγοναιμία. Στο παρελθόν, η βαριά υποξυγοναιμία αποτελούσε αντένδειξη στη διενέργεια της μεταμόσχευσης. Όμως, διαπιστώθηκε βελτίωση της οξυγόνωσης και αναστροφή των αναστομώνσεων μετά από τη μεταμόσχευση και την αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας.^{128,129} Η υποχώρηση του ΗΠΣ γίνεται άμεσα σε

λίγες ημέρες ή καθυστερημένα σε 2–14 μήνες. Η υποχώρηση της υποξυγοναιμίας είναι βραδύτερη ή ατελής σε όσους είχαν προμεταμοσχευτικά μεγαλύτερες αγγειακές διατάσεις και επικοινωνίες.¹³⁰ Σε μελέτη 24 ασθενών με ΗΠΣ που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος,¹³¹ το 29% κατέληξε σε 10 εβδομάδες, ενώ το 71% επιβίωσε για τουλάχιστον 1 χρόνο.⁹⁸ Αυξημένη θνητότητα συσχετίστηκε με προεγχειρητικό PaO₂ ≤50 mmHg σε αέρα δωματίου. Άλλοι παράγοντες κινδύνου μετεγχειρητικής θνητότητας είναι η καθυστερημένη μετεγχειρητική βελτίωση και η επιδεινούμενη υποξυγοναιμία μετά από τη μεταμόσχευση.⁹⁸ Η παθολογική δοκιμασία διάχυσης δεν βελτιώνεται μετά από τη μεταμόσχευση ήπατος.¹³⁰

ABSTRACT

The hepatopulmonary syndrome: Current trends

S.P. DOURAKIS

Second Department of Internal Medicine, University of Athens, School of Medicine,
"Hippokratio" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(6):727–736

Lung complications may occur as a result of hepatic disease from any cause and they represent a highly heterogeneous group of conditions. The hepatopulmonary syndrome (HPS) is characterized as the triad of liver disease, pulmonary gas exchange abnormalities leading to arterial deoxygenation (PaO₂ <80 mmHg at room air and alveolar-arterial gradient >15 mmHg) and evidence of intrapulmonary vascular dilatation. Although a number of different pathogenetic mechanisms are likely to be involved, chronic liver dysfunction may cause pulmonary manifestations because of alterations in the production or clearance of circulating cytokines and other mediators. The role is reviewed of the three diagnostic imaging modalities in current use, namely, contrast-enhanced echocardiography, perfusion lung scanning and pulmonary arteriography, which identify the presence of intrapulmonary vascular abnormalities. Early recognition of HPS may be challenging, but is crucial both for formulating a meaningful differential diagnosis and for avoiding severe sequelae and irreversible damage. Liver transplantation is considered to be the definitive treatment of HPS, often resulting in successful reversal of hypoxemia. Trials have been conducted, however, of other forms of treatment, such as the use of pharmacological agents and radiological intervention. Screening for HPS with the use of arterial blood gases is recommended in patients with chronic liver disease who report dyspnea or who are candidates for liver transplantation.

Key words: Cirrhosis, Hepatopulmonary syndrome, Liver transplantation

Βιβλιογραφία

1. HOEPER MM, KROWKA MJ, STRASSBURG CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004, 363:1461–1468
2. KROWKA MJ, CORTESE DA. Hepatopulmonary syndrome: An evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990, 11:138–142
3. FLUCKIGER M. Vorkommen von trommelschlägelförmigen fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an der Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wschr* 1884, 34:1457
4. KENNEDY TC, KNUDSON RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977, 72:305–309
5. HOFFBAUER FW, RYDELL R. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am J Med* 1956, 21:450–460
6. BERTHELOT P, WALKER JG, SHERLOCK S, REID L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver – lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966, 274:291–298
7. LANGE PA, STOLLER JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995, 122:521–529

8. KROWKA MJ, CORTESE DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. *Clin Chest Med* 1989, 10:593–616
9. 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, 51:853–859
10. STOLLER JK, LANGE PA, WESTVEER MK, CAREY WD, VOGT D, HENDERSON JM. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome following liver transplantation. The Cleveland Clinic Experience. *West J Med* 1995, 163:133–138
11. HOPKINS WE, WAGGONER AD, BARZILAI B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992, 70:516–519
12. GUPTA D, VIJAYA DR, GUPTA R, DHIMAN RK, BHARGAVA M, VERMA J ET AL. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:3395–3399
13. DE BK, SEN S, BISWAS PK, SANYAL R, MAJUMDAR D, BISWAS J. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. *Gastroenterology* 2000, 118:192–196
14. YAMADA R, SATO M, KAWABATA M, NAKATSUKA H, NAKAMURA K, KOBAYASHI N. Segmental obstruction of the hepatic inferior vena cava treated with transluminal angioplasty. *Radiology* 1983, 149:91–96
15. DE BK, SEN S, BISWAS PK, MANDAL SK, DAS D, DAS U ET AL. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002, 122:897–903
16. FUHRMANN V, MADL C, MUELLER C, HOLZINGER U, KITZBERGER R, FUNK GC ET AL. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006, 131:69–75
17. AVENDANO CE, FLUME PA, BALIGA P, LEWIN DN, STRANGE C, REUBEN A. Hepatopulmonary syndrome occurring after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001, 7:1081–1084
18. REGEV A, YESHURUN M, RODRIGUEZ M, SAGIE A, NEFF GW, MOLINA EG ET AL. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat* 2001, 8:83–86
19. TUEBER G, TEUPE C, DIETRICH CF, CASPARY WF, BUHL R, ZEUZEM S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002, 13:311–318
20. RODRIGUEZ-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, 24:861–880
21. 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, 109:1283–1288
22. KROWKA MJ, WISEMAN GA, BURNETT OL, SPIVEY JR, THERNEAU T, PORAYKO MK ET AL. Hepatopulmonary syndrome: A prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000, 118:615–624
23. VACHIÉRY F, MOREAU R, HADENGUE A, GADANO A, SOUPISON T, VALLA D ET AL. Hypoxemia in patients with cirrhosis: Relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997, 27:492–495
24. DAVIS HH 2nd, SCHWARTZ DJ, LEFRAK SS, SUSMAN N, SCHAIKNER BA. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest* 1978, 73:507–511
25. EDELL ES, CORTESE DA, KROWKA MJ, REHDER K. Severe hypoxemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140:1631–1635
26. WILLIAMS A, TREWBY P, WILLIAMS R, REID L. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. *Thorax* 1979, 34:447–453
27. ANDRIVET P, CADRANEL J, HOUSSET B, HERIGAUT R, HARF A, ADNOT S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency: Effects of indomethacin. *Chest* 1993, 103:500–507
28. AGUSTI AG, ROCA J, RODRIGUEZ-ROISIN R, MASTAI R, WAGNER PD, BOSCH J. Pulmonary hemodynamics and gas exchange during exercise in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139:485–491
29. HEDENSTIERNA G, SÖDERMAN C, ERIKSSON LS, WAHREN J. Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *Eur Respir J* 1991, 4:711–717
30. HOFFBAUER FW, RYDELL R. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am J Med* 1956, 21:450–460
31. WOLFE JD, TASHKIN DP, HOLLY FE, BRACHMAN MB, GENOVESI MG. Hypoxemia of cirrhosis: Detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977, 63:746–754
32. ROBIN ED, HORN B, GORIS ML, THEODORE J, KESSEL AV, MAZOUB J ET AL. Detection, quantitation and pathophysiology of lung “spiders”. *Trans Assoc Am Physicians* 1975, 88:202–216
33. THORENS JB, JUNOD AF. Hypoxaemia and liver cirrhosis: A new argument in favour of a “diffusion-perfusion defect”. *Eur Respir J* 1992, 5:754–756
34. 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
35. CASTRO M, KROWKA MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996, 17:35–48
36. BRUIX J, BOSCH J, KRAVETZ D, MASTAI R, RODÉS J. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1985, 88:430–435
37. PIZCUETA P, PIQUÉ JM, FERNÁNDEZ M, BOSCH J, RODÉS J, WHITTLE BJ ET AL. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992, 103:1909–1915
38. ROLLA G, BRUSSINO L, COLAGRANDE P, DUTTO L, POLIZZI S, SCAPATICCI E ET AL. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997, 26:842–847
39. CREMONA G, HIGENBOTTAM TW, MAYORAL V, ALEXANDER G, DEMONCHEAUX E, BORLAND C ET AL. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995, 8:1883–1885
40. PAK JM, LEE SS. Glucagon in portal hypertension. *J Hepatol* 1994, 20:825–832
41. FARRELL DJ, HINES JE, WALLS AF, KELLY PJ, BENNET MK, BURT AD.

- Intrahepatic mast cells in chronic liver diseases. *Hepatology* 1995, 22:1175–1181
42. LEBREC D. Portal hypertension: Serotonin and pathogenesis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990, 4(Suppl 1):33–35
 43. BENDTSEN F, SCHIFTER S, HENRIKSEN JH. Increased circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cirrhosis. *J Hepatol* 1991, 12:118–123
 44. LEE SS, HUANG M, MA Z, RORSTAD O. Vasoactive intestinal peptide in cirrhotic rats: Hemodynamic effects and mesenteric arterial receptor characteristics. *Hepatology* 1996, 23:1174–1180
 45. HENRIKSEN JH, STAUN-OLSEN P, FAHRENKRUG J, RING-LARSEN H. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in cirrhosis: Arteriovenous extraction in different vascular beds. *Scand J Gastroenterol* 1980, 15:787–792
 46. LAFF G, BARLETTA G, LA VILLA G, DEL BENE R, RICCARDI D, TICALI P ET AL. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997, 113:891–898
 47. GINÈS P, JIMÉNEZ W, ARROYO V, NAVASA M, LÓPEZ C, TITÓ L ET AL. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: Plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 1988, 8:636–642
 48. FERNÁNDEZ-RODRIGUEZ CM, PRIETO J, QUIROGA J, ZOZOYA JM, ANDRADE A, NÚÑEZ M ET AL. Plasma levels of substance P in liver cirrhosis: Relationship to the activation of vasopressor systems and urinary sodium excretion. *Hepatology* 1995, 21:35–40
 49. HÖRTNAGL H, SINGER EA, LENZ K, KLEINBERGER G, LOCHS H. Substance P is markedly increased in plasma of patients with hepatic coma. *Lancet* 1984, i:480–483
 50. OHARA N, VOELKEL NF, CHANG SW. Tissue eicosanoids and vascular permeability in rats with chronic biliary obstruction. *Hepatology* 1993, 18:111–118
 51. ZHANG HY, HAN DW, WANG XG, ZHAO YC, ZHOU X, ZHAO HZ. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005, 11:567–572
 52. CHABOT F, MESTIRI H, SABRY S, DALL'AVA-SANTUCCI J, LOCKHART A, DINH-XUAN AT. Role of NO in the pulmonary artery hyporeactivity to phenylephrine in experimental biliary cirrhosis. *Eur Respir J* 1996, 9:560–564
 53. NUNES H, LEBREC D, MAZMANIAN M, CAPRON F, HELLER J, TAZI KA ET AL. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:879–885
 54. FALLON MB, ABRAMS GA, LUO B, HOU Z, DAI J, KU DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997, 113:606–614
 55. LUO B, LIU L, TANG L, ZHANG J, STOCKARD CR, GRIZZLE WE ET AL. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: A potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2003, 38:556–563
 56. WANG Y, WANG W, ZHANG Y, ZHAO X, YANG D. Clinical significance of a myeloperoxidase gene polymorphism and inducible nitric oxide synthase expression in cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2010, 30:437–442
 57. O'GRADY J. Hepatopulmonary syndrome: Is it naïve or enlightening when genetic associations match clinical perspective? *Gastroenterology* 2010, 139:20–22
 58. ROBERTS KE, KAWUT SM, KROWKA MJ, BROWN RS Jr, TROTTER JF, SHAH V ET AL. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2010, 139:130–9.e24
 59. ALIZADEH AH, FATEMI SR, MIRZAEI V, KHOSHBATEN M, TALEBPOUR B, SHARIFIAN A ET AL. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2006, 12:1954–1956
 60. GOOSSENS N, JOSHI D, O'GRADY J. Image of the month. Digital clubbing in association with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2011, 53:365–366
 61. ROBIN ED, LAMAN D, HORN BR, THEODORE J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. *N Engl J Med* 1976, 294:941–943
 62. 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, 97:1165–1170
 63. RODRIGUEZ-ROISIN R, ROCA J, AGUSTI AG, MASTAI R, WAGNER PD, BOSCH J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135:1085–1092
 64. CHIANG ST. A nomogram for venous shunt (Qs-Qt) calculation. *Thorax* 1968, 23:563–565
 65. MARTÍNEZ GP, BARBERÀ JA, VISA J, RIMOLA A, PARÉ JC, ROCA J ET AL. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001, 34:651–657
 66. HOURANI JM, BELLAMY PE, TASHKIN DP, BATRA P, SIMMONS MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991, 90:693–700
 67. LIMA BL, FRANÇA AV, PAZIN-FILHO A, ARAÚJO WM, MARTINEZ JA, MACIEL BC ET AL. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004, 79:42–48
 68. BATTAGLIA SE, PRETTO JJ, IRVING LB, JONES RM, ANGUS PW. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology* 1997, 25:1228–1232
 69. 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, 12:5878–5883
 70. STANLEY NN, WILLIAMS AJ, DEWAR CA, BLENDIS LM, REID L. Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: Correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. *Thorax* 1977, 32:457–471
 71. KAMATH PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17(Suppl 3):S253–S255
 72. SHUB C, TAJIK AJ, SEWARD JB, DINES DE. Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography. Observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 1976, 51:81–84
 73. WANG YW, LIN HC. Recent advances in hepatopulmonary syn-

- drome. *J Chin Med Assoc* 2005, 68:500–505
74. ZAMIRIAN M, ASLANI A, SHAHRZAD S. Left atrial volume: A novel predictor of hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:1392–1396
 75. KARABULUT A, ILTUMUR K, YALCIN K, TOPRAK N. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: An echocardiographic examination. *Echocardiography* 2006, 23:271–278
 76. VEDRINNE JM, DUPERRET S, BIZOLLONT, MAGNIN C, MOTIN J, TREPO C ET AL. Comparison of transoesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997, 111:1236–1240
 77. KALAMBOKIS G, TSIANOS EV. Lung perfusion scan is not superior to contrast-enhanced echocardiography for the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010, 22:1387–1388
 78. KROWKA MJ, DICKSON ER, CORTESE DA. Hepatopulmonary syndrome: Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993, 104:515–521
 79. ALADAG M, GURAKAR A, NIZAMI I, DAHR AS, WRIGHT H, SEBASTIAN A ET AL. Peri- and postoperative pulmonary complications among cirrhotic individuals. *Turk J Gastroenterol* 2004, 15:207–212
 80. RYU JK, OH JH. Hepatopulmonary syndrome: Angiography and therapeutic embolization. *Clin Imaging* 2003, 27:97–100
 81. SAAD NE, LEE DE, WALDMAN DL, SAAD WE. Pulmonary arterial coil embolization for the management of persistent type 1 hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *J Vasc Intervent Radiol* 2007, 18:1576–1580
 82. KOCHAR R, NEVAH RUBIN MI, FALLON MB. Pulmonary complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011, 13:34–39
 83. KOCHAR R, FALLON MB. Pulmonary diseases and the liver. *Clin Liver Dis* 2011, 15:21–37
 84. MÉLOT C, NAEIJE R, DECHAMPS P, HALLEMANS R, LEJEUNE P. Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxemia in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139:632–640
 85. LIU H, LEE S. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999, 14:600–608
 86. SPAGNOLO P, ZEUZEM S, RICHELDI L, DU BOIS RM. The complex interrelationships between chronic lung and liver disease: A review. *J Viral Hepat* 2010, 17:381–390
 87. SEWARD JB, HAYES DL, SMITH HC, WILLIAMS DE, ROSENOW EC 3rd, REEDER GS ET AL. Platypnea-orthodeoxia: Clinical profile, diagnostic workup, management and report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1984, 59:221–231
 88. MARTINEZ G, BARBERÀ JA, NAVASA M, ROCA J, VISA J, RODRIGUEZ-ROISIN R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999, 30:882–889
 89. ABRAMS GA, NANDA NC, DUBOVSKY EV, KROWKA MJ, FALLON MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: A new approach. *Gastroenterology* 1998, 114:305–310
 90. DUNCAN BW, DESAI S. Pulmonary arteriovenous malformations after cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg* 2003, 76:1759–1766
 91. KROWKA MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: Distinctions and dilemmas. *Hepatol-ogy* 1997, 25:1282–1284
 92. KROWKA MJ, MANDELL MS, RAMSAY MA, KAWUT SM, FALLON MB, MANZARBEITIA C ET AL. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004, 10:174–182
 93. 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, 125:1042–1052
 94. SWANSON KL, WIESNER RH, KROWKA MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005, 41:1122–1129
 95. KROWKA MJ, CORTESE DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994, 105:1528–1537
 96. RODRÍGUEZ-ROISIN R, AGUSTÍ A, ROCA J. The hepatopulmonary syndrome: New name, old complexities. *Thorax* 1992, 47:897–902
 97. HERVÉ P, LEBREC D, BRENOT F, SIMONNEAU G, HUMBERT M, SITBON O ET AL. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998, 11:1153–1166
 98. SCHIFFER E, MAJNO P, MENTHA G, GIOSTRA E, BURRI H, KLOPFENSTEIN CE ET AL. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: A prospective study in 90 patients. *Am J Transplant* 2006, 6:1430–1437
 99. SÖDERMAN C, JUHLIN-DANNFELT A, LAGERSTRAND L, ERIKSSON LS. Ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. *J Hepatol* 1994, 21:52–57
 100. KROWKA MJ, CORTESE DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987, 62:164–173
 101. NAKOS G, EVRENOGLOU D, VASSILAKIS N, LAMPROPOULOS S. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: The effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir Med* 1993, 87:93–98
 102. MILHE F, REYNAUD-GAUBERT M, MAGNAN A. Oxygenation improvement with almitrine bismesylate in the hepatopulmonary syndrome. *Respiratory Medicine Extra* 2006, 2:81–84
 103. ABRAMS GA, FALLON MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* L. (garlic): A pilot trial. *J Clin Gastroenterol* 1998, 27:232–235
 104. SHIJO H, SASAKI H, YUH K, SAKAGUCHI S, OKUMURA M. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia. *Chest* 1991, 99:1027–1029
 105. CADRANEL J, MILLERON BJ, CADRANEL JF, FERMAND JP, ANDRIVET P, BROUET JC ET AL. Severe hypoxemia associated intrapulmonary shunt in a patient with chronic liver disease: Improvement after medical treatment. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146:526–527
 106. ROLLA G, BUCCA C, BRUSSINO L. Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. *N Engl J Med* 1994, 331:1098
 107. SCHENK P, MADL C, REZAIE-MAJD S, LEHR S, MÜLLER C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000, 133:701–706
 108. BRUSSINO L, BUCCA C, MORELLO M, SCAPPATICCI E, MAURO M,

- ROLLA G. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003, 362:43–44
109. GÓMEZ FP, BARBERÀ JA, ROCA J, BURGOS F, GISTAU C, RODRÍGUEZ-ROISIN R. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2006, 43:1084–1091
110. FALLON MB. Methylene blue and cirrhosis: Pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas. *Ann Intern Med* 2000, 133:738–740
111. NAEJIE R, DINH-XUAN AT. The hepatopulmonary syndrome: NO way out? *Eur Respir J* 2005, 25:212
112. NAEJIE R, HALLEMANS R, MOLS P, MELOT C. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in liver cirrhosis. *Chest* 1981, 80:570–574
113. RABILLER A, NUNES H, LEBREC D, TAZI KA, WARTSKI M, DULMET E ET AL. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166:514–517
114. GUPTA S, FAUGHNAN ME, LILLY L, HUTCHISON S, FOWLER R, BAYOUMI AM. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: A pilot randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010, 8:1095–1098
115. SZTRYMF B, RABILLER A, NUNES H, SAVALÉ L, LEBREC D, LE PAPE A ET AL. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J* 2004, 23:752–758
116. ZHANG J, LING Y, TANG L, LUO B, CHACKO BK, PATEL RP ET AL. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome. *J Appl Physiol* 2007, 102:949–955
117. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Pilot study of pentoxifylline for hepatopulmonary syndrome (online). Identifier: NCT00593658. NIH, 2008. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593658?term=NCT00593658&rank=1> (accessed 25.06.2000)
118. FELT RW, KOZAK BE, ROSCH J, DUELL BP, BARKER AF. Hepatogenic pulmonary angiodysplasia treated with coil-spring embolization. *Chest* 1987, 91:920–922
119. POTERUCHA JJ, KROWKA MJ, DICKSON ER, CORTESE DA, STANSON AW, KROM RA. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995, 21:96–100
120. WHITE RI Jr, LYNCH-NYHAN A, TERRY P, BUESCHER PC, FARMLETT EJ, CHARNAS L ET AL. Pulmonary arteriovenous malformations: Techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology* 1988, 169:663–669
121. ALLGAIER HP, HAAG K, OCHS A, HAUENSTEIN KH, JESERICH M, KRAUSE T ET AL. Hepato-pulmonary syndrome: Successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *J Hepatol* 1995, 23:102
122. RIEGLER JL, LANG KA, JOHNSON SP, WESTERMAN JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995, 109:978–983
123. SELIM KM, AKRIVIADIS EA, ZUCKERMAN E, CHEN D, REYNOLDS TB. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:455–458
124. CHEVALLIER P, NOVELLI L, MOTAMEDI JP, HASTIER P, BRUNNER P, BRUNETON JN. Hepatopulmonary syndrome successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A three-year follow-up. *J Vasc Intervent Radiol* 2004, 15:647–648
125. PARAMESH AS, HUSAIN SZ, SHNEIDER B, GULLER J, TOKAT I, GONDOLESI GE ET AL. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: Case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2003, 7:157–162
126. LASCH HM, FRIED MW, ZACKS SL, ODELL P, JOHNSON MW, GERBER DA ET AL. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transplant* 2001, 7:147–149
127. MARTINEZ-PALLI G, DRAKE BB, GARCIA-PAGAN JC, BARBERA JA, ARGUEDAS MR, RODRIGUEZ-ROISIN R ET AL. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005, 11:6858–6862
128. STOLLER JK, MOODIE D, SCHIAVONE WA, VOGT D, BROUGHAN T, WINKELMAN E ET AL. Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 1990, 11:54–58
129. STARZL TE, GROTH CG, BRETTSSCHNEIDER L, MOON JB, FULGINITI VA, COTTON EK ET AL. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgery* 1968, 63:549–563
130. FALLON MB, ABRAMS GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000, 32:859–865
131. 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, 37:192–197

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: spdour@med.uoa.gr