

Monografía

Síndrome hepatopulmonar

Raúl Carrillo Esper,¹ Jorge Alberto González Salazar,² Aurora Serralde Zúñiga²

¹ Academia Mexicana de Cirugía. Profesor de Posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

² Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Introducción

Fluckieger en 1884 fue el primero en describir la asociación entre daño hepático y alteraciones en la función pulmonar al describir un caso caracterizado por cianosis, dedos en palillo de tambor y cirrosis hepática. El término de síndrome hepatopulmonar (SHP), fue acuñado en 1977 por Kennedy y Knudson.¹

El SHP puede presentarse hasta en el 30% de los pacientes con daño hepático de diferente etiología y se caracteriza por la tríada de, 1. enfermedad hepática, 2. hipoxemia al aire ambiente, 3. presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares.^{2,3}

El objetivo de la presente revisión es dar a conocer a la comunidad médica esta entidad que tiene una alta prevalencia en los pacientes con daño hepático crónico, que habitualmente pasa desapercibida y por lo tanto no es diagnosticada.

Etiología

El SHP puede presentarse en pacientes con daño hepático secundario a: cirrosis posnecrótica, cirrosis alcohólica, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, atresia biliar, deficiencia de alfa 1 antitripsina, enfermedad de Wilson, tirosinemia, hepatitis aguda fulminante y en rechazo agudo de trasplante hepático.^{3,4}

La presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares es fundamental para el desarrollo de este síndrome y es secundaria al imbalance entre vasodilatadores y vasoconstrictores de las arteriolas pulmonares, el cual está en relación a un incremento en la síntesis o sensibilidad de los vasodilatadores, o a falla del mecanismo vasoconstrictor normal. También se ha postulado que la disminución en el metabolismo de los vasodilatadores es parte de la génesis de este imbalance por incrementar sus niveles.^{5,6}

Los vasodilatadores involucrados en la génesis del SHP son: óxido nítrico, factor natriurético auricular, péptido relacionado al gen de la calcitonina, neurocinina A, péptido intestinal vasoactivo, sustancia P, factor activador plaquetario, glucagón, estrógenos y prostaglandinas.

Los vasoconstrictores descritos en asociación con este síndrome son: endotelina, tirosina, serotonina, prostaglandina F2 α y angiotensina 1.

Se ha demostrado en modelos experimentales que este imbalance vasodilatador-vasoconstrictor con la dilatación vascular resultante, está asociado a atenuación de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, incremento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno y a un estado hiperdinámico caracterizado por incremento del gasto cardiaco, disminución de las resistencias periféricas e incremento del cortocircuito intrapulmonar con alteración en el intercambio de gases.^{7,8} Rodríguez Roisin demostró que es a nivel de arteriolas de 500 μ m donde se hace más evidente este imbalance.^{9,10}

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico se caracteriza por signos y síntomas relacionados a la disfunción hepática *per se* y a las alteraciones en el intercambio gaseoso condicionadas por la vasodilatación intrapulmonar.

Los signos y síntomas asociados a enfermedad hepática incluyen: várices esofágicas, ascitis, eritema palmar, telangiectasias, hipotrofia de eminencia tenar e hipotenar e hipertrofia parotídea.

Los datos clínicos relacionados a la disfunción pulmonar incluyen: disnea, platipnea, ortodeoxia, dedos en palillo de tambor y cianosis.

La ortodeoxia y la platipnea aunque no son patognómicos del SHP se presentan hasta en el 90% de los enfermos. La ortodeoxia se define como la desaturación de la sangre arterial (en más del 10% de los valores basales) con el paciente de pie y que revierte con el decúbito. La platipnea es la disnea que se presenta cuando el enfermo se incorpora y que mejora cuando adopta la posición sedente o el decúbito supino.¹¹⁻¹⁶

Las telangiectasias se observan frecuentemente y son numerosas en enfermos en los que coexiste disfunción hepática y SHP. Éstas son un indicador de gravedad del síndrome, dado que su presencia se asocia a hipoxemia grave (PaO₂ al aire ambiente menor de 50 mmHg), a mayor vasodilatación vascular intrapulmonar y a falta de respuesta al oxígeno suplementario.¹⁷

Los dedos en palillo de tambor están asociados en el SHP al estado hiperdinámico, incremento de la mezcla venosa de oxígeno y a mayor cortocircuito.

Desde el punto de vista hemodinámico se presenta un estado hiperdinámico caracterizado por: taquicardia, llenado capilar rápido, y aumento de la temperatura distal en extremidades. Este patrón clínico se correlaciona con gasto cardiaco por arriba de 7 L/min, resistencia vascular pulmonar por debajo de 100 mmHg, y presión pulmonar media menor de 15 mmHg.^{17,18}

Fisiopatología

La hipoxemia es una manifestación fundamental en los enfermos con SHP. Es frecuente que los pacientes con daño hepático crónico cursen con hipoxemia moderada (PaO₂ 60-70 mmHg al aire ambiente), sin que esto signifique que sea secundaria a SHP. Cuando la hipoxemia es por debajo de 60 mmHg es muy probable que el paciente curse con SHP como fue demostrado por Krowka. Habitualmente la hipoxemia observada en el SHP se asocia a ensanchamiento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno por arriba de 35 mmHg (normal 10 + 0.43 (edad -20)). Además de la hipoxemia, los enfermos con SHP presentan hiperventilación alveolar con alcalosis respiratoria secundaria.¹⁹⁻²¹

Los mecanismos involucrados en la hipoxemia en el SHP son: 1) alteración en la relación ventilación-perfusión (rel. V/Q) 2) alteración en la difusión-perfusión, 3) incremento del cortocircuito intrapulmonar secundario a conexiones arteriovenosas anómalas.

La alteración en la rel. V/Q ha sido demostrada con la técnica de eliminación de gases inertes, mediante la cual se ha comprobado que los pacientes con SHP son incapaces de responder a la hipoxia mediante el mecanismo de vasoconstricción pulmonar hipóxica lo cual traduce un mecanismo anómalo de compensación de la rel. V/Q, secundaria a dilatación vascular, lo cual altera el intercambio de gases.^{22,23}

Conforme se agrava la hipoxemia y el SHP, el mecanismo de difusión-perfusión se acentúa. Éste fue demostrado por Genovesi en 1976 al mostrar que el llenado alveolar con FiO₂ al 100% era incapaz de oxigenar la sangre venosa por engrosamiento o distorsión de la unión alvéolo-capilar. En este mecanismo se ven involucrados capilares dilatados que pueden llegar a tener un diámetro hasta de 100 μ m siendo lo normal de 8-15 μ m.²⁴

La presencia de comunicaciones arteriovenosas anómalas son secundarias a cambios en la angiogénesis vascular y al imbalance existente entre mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores; en condiciones normales pueden encontrarse sobre todo a nivel subpleural y en escasa cantidad. En el SHP aumentan y son causantes de incremento en el cortocircuito intrapulmonar y de la hipoxemia secundaria, que habitualmente no responde a oxígeno suplementario.^{25,26}

Diagnóstico

El SHP debe de sospecharse en los pacientes con daño hepático crónico que cursen con hipoxemia por debajo de 60

mmHg y que presenten disnea, platipnea, ortodeoxia, cianosis, telangiectasias y dedos en palillo de tambor. Ante la sospecha clínica deben de realizarse los siguientes estudios con la finalidad de corroborar el diagnóstico:

1) Gasometría arterial: Habitualmente se encuentra un patrón de alcalosis respiratoria con hipoxemia, la PaO₂ es menor de 60 mmHg al aire ambiente, acentuándose la desaturación arterial de oxígeno (más de 10 mmHg) en la posición de pie (ortodeoxia), revirtiendo ésta en el decúbito.²⁷

2) Prueba de función respiratoria: El SHP se asocia a alteraciones en las pruebas de función respiratoria caracterizadas por: patrón restrictivo, disminución de la capacidad pulmonar total, disminución de la capacidad de difusión, ensanchamiento del gradiente alvéolo-arterial y en estadios avanzados puede observarse obstrucción al flujo de aire.^{28,29}

3) Placa simple de tórax: Ésta tiene una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de SHP; pero en ocasiones es posible observar un patrón reticulonodular bibasal o subpleural que está relacionado a las comunicaciones arteriovenosas anómalas. Además se han descrito la presencia de bajos volúmenes pulmonares, derrame pleural y acentuación de los márgenes vasculares.³⁰

4) Ecocardiograma: Es la prueba más sensible y específica para diagnosticar SHP, además de ser no invasiva y fácilmente accesible. Se puede realizar por vía transesofágica o transtorácica mediante la técnica contrastada con microburbujas. Las microburbujas que se inyectan a nivel de la aurícula derecha, en condiciones normales no se observan en la circulación izquierda debido a que son atrapadas en la circulación pulmonar.

Pero cuando existen comunicaciones arteriovenosas anómalas de más de 8 μ m, las microburbujas (de 6-9 μ m) pasan a la circulación izquierda y pueden ser observadas en la aurícula izquierda, lo cual se observa hasta en el 80% de los pacientes con SHP. El ecocardiograma contrastado está relacionado a la gravedad del síndrome, debido a que entre mayor número y mayor diámetro exista de las comunicaciones arteriovenosas la prueba tendrá más sensibilidad y especificidad.³¹⁻³³

Este estudio también es importante para descartar la presencia de cortocircuito intracardiaco. En caso de existir éste, las microburbujas se observarán en las cavidades izquierdas en los primeros tres latidos después de la inyección de éstas; mientras que en el SHP el paso de las burbujas a la circulación izquierda será posterior a los primeros 6 latidos de la inyección.³⁴

Por otro lado, es importante comentar que hay un subgrupo de pacientes en los cuales la prueba es positiva pero que no cursan con hipoxemia grave.

- 5) Gammagrama:** Es una prueba complementaria al ecocardiograma contrastado. Consiste en la inyección de macroagregados de albúmina marcados con Tecnecio 99. Estos agregados miden más de 20 μm y habitualmente son atrapados en la circulación pulmonar. En pacientes con SHP éstos pasan a la circulación sistémica debido a la presencia de cortocircuitos intrapulmonares de entre 20 y 50 μm y son atrapados a nivel cerebral y/o renal. La positividad de esta prueba para diagnóstico de SHP es del 10 al 70% y esto se debe a que su positividad depende del diámetro de las comunicaciones arteriovenosas.^{35,36}
- 6) Angiografía:** Es una prueba invasiva pero es el estándar de oro para localizar y valorar de manera adecuada las dilataciones vasculares y las comunicaciones arteriovenosas, además de que nos sirve para la determinación del estado hemodinámico del enfermo y la medición de la presión y cortocircuito pulmonares. Mediante esta técnica se han descrito dos patrones angiográficos: el tipo 1 en el que la angiografía puede parecer normal o mostrar un infiltrado reticular difuso fino dando un aspecto esponjiforme, si las dilataciones son mayores y mostrando buena respuesta al oxígeno al 100%. El tipo 2 es menos frecuente, con discretas comunicaciones arteriovenosas y pobre respuesta al oxígeno al 100%.³⁷⁻⁴⁰
- 6) Otros estudios:** Se ha sugerido que la tomografía computada de alta resolución y la resonancia magnética nuclear podrían ser de utilidad para el diagnóstico, pero su costo es elevado y no dan más información en relación a los estudios previos que tienen un costo menor.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe de hacerse con: enfermedad pulmonar (enfisema pulmonar), comunicación interauricular y síndrome de hipertensión portopulmonar.^{41,42}

Historia natural

La sintomatología respiratoria del SHP puede anteceder a las manifestaciones de insuficiencia hepática por varios meses o aun años. El SHP es un marcador de mal pronóstico en el paciente con daño hepático, dado que una vez que se instala y se diagnostica el SHP el 40% de los pacientes muere en 2.5 años y habitualmente por complicaciones de insuficiencia hepática y/o hipertensión portal. Una vez que el paciente deja de responder al oxígeno suplementario se observa un rápido deterioro de la función pulmonar que puede llevar a la muerte en un lapso promedio de dos meses.

Hay casos aislados en los que se reporta mejoría o resolución del síndrome de manera espontánea, sin que se tenga una explicación para esto.^{43,44}

Tratamiento

Una vez diagnosticado, la primera fase del tratamiento es valorar si el enfermo responde o no al tratamiento con oxígeno, dado que esta prueba ayudará a decidir las opciones terapéuticas a seguir.

En pacientes que responden al oxígeno éste deberá usarse de manera continua y con flujos de 2-5 litros / min con lo cual se ha observado mejoría en la calidad de vida y en la sintomatología.

Se han intentado otras opciones terapéuticas asociadas a la oxigenoterapia como son el uso de: bismesilato de almitrina, inhibidores de prostaglandinas, análogos de somatostatina, plasmaféresis, glucocorticoides, citotóxicos, octreótido, azul de metileno y ajo. Los resultados terapéuticos han sido inciertos y por lo tanto no se ha estandarizado su uso ni se ha demostrado su utilidad.^{45,46} En enfermos refractarios al tratamiento con oxígeno las opciones terapéuticas son:

- 1) El Shunt portosistémico transyugular ha tenido resultados variables y aun contradictorios en los diversos estudios clínicos realizados. En el estudio de Corley no solamente no se observó mejoría sino que la hipoxemia se acentuó más en relación al incremento del cortocircuito intrapulmonar. Por lo anterior el shunt portosistémico transyugular no tiene una indicación precisa en el manejo de este síndrome.^{47,48}
- 2) Embolización vascular: La embolización de las dilataciones vasculares y las comunicaciones arteriovenosas intrapulmonares se ha empleado en los pacientes con síndrome hepatopulmonar. Esta técnica puede emplearse previa al trasplante de hígado o como única opción terapéutica. Habitualmente se realiza en aquellos pacientes que tienen el patrón angiográfico tipo 2 y en los cuales se ha observado mejoría significativa en la hipoxia y en la ortodeoxia una vez que se realiza el procedimiento.⁴⁹
- 3) Trasplante hepático: El trasplante de hígado es la modalidad terapéutica que mejores resultados ha dado para el manejo del SHP sobre todo en aquellos pacientes que presentan deterioro progresivo de la función pulmonar y en los que se deja de ver respuesta positiva a la oxigenoterapia.

Se han publicado más de cien casos en la literatura en los cuales se observó mejoría significativa del SHP con el trasplante hepático, aunque hay algunos casos reportados en los cuales el SHP recae meses después del trasplante.⁵⁰⁻⁵⁴

Se han reportado los siguientes factores predictivos en relación a la efectividad del trasplante hepático para revertir el SHP:

- Edad: Los niños y los enfermos menores de 30 años de edad tienen mejor respuesta al trasplante hepático pues tienen una mejor reserva cardiopulmonar, menos daño orgánico y patrón angiográfico tipo 1.

- Nivel de oxemia preoperatorio: los enfermos que tienen PaO₂ mayor de 60 mmHg al aire ambiente tienen una mejor respuesta y presentan menor número de complicaciones. En diferentes series publicadas se ha demostrado que enfermos con SHP que son sometidos a trasplante hepático y que presentan PaO₂ menor de 50 mmHg al aire ambiente desarrollan mayor número de complicaciones posoperatorias como son: sepsis, dependencia de ventilación mecánica y aun la muerte, aunque también hay algunos reportes en los que pacientes con hipoxemia grave y falta de respuesta a oxígeno al 100% tienen una excelente respuesta al trasplante.
- Patrón angiográfico: Los enfermos que presentan el patrón angiográfico tipo 1 tienen una mejor respuesta al trasplante hepático que los enfermos con patrón angiográfico tipo 2.

Conclusiones

- El SHP es una complicación frecuente de daño hepático crónico.
- Es secundario a un imbalance entre los agentes vasoconstrictores y vasodilatadores de las arteriolas pulmonares que causa dilatación vascular.
- La hipoxemia, platipnea, ortodeoxia son los datos claves para su diagnóstico.
- La hipoxemia es secundaria a alteraciones en la relación V/Q, difusión/perfusión y a un incremento de cortocircuitos por la presencia de dilataciones vasculares y comunicaciones arteriovenosas.
- El ecocardiograma es el método no invasivo más sensible y específico para su diagnóstico.
- Una vez que se presenta el SHP es indicador de mal pronóstico.
- El trasplante hepático es la modalidad terapéutica con mejores resultados, sobre todo en los pacientes menores de 30 años de edad, con PaO₂ preoperatorio mayor de 60 mmHg.

Referencias

1. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-09.
2. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. *Chest* 1990; 98: 1053-1054.
3. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary síndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-1537.
4. Lange P, Stoller J. The Hepatopulmonary Syndrome. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 521-529.
5. Agusti AGN, Roca J, Bosch J, Rodríguez-Roisin R. The lung in patients with cirrhosis *J Hepatol* 1990; 10: 251-57.
6. Castro Mario MD, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of Liver disease. *Clinics in Chest Medicine* 1996; (17) 1, March 35-48.
7. Naeije R, Melot C, Hallermans R, Mols P, Lejeune P. Pulmonary hemodynamics in liver cirrhosis. *Seminars in Respiratory Medicine.* 1985; 7: 164-170.
8. Andrivet P, Cadranet J, Housset B, Herigault 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: 500-7.
9. Rodríguez-Roisin R. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax.* 1992; 47: 897-902.
10. Rodríguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J. Pulmonary function and liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology.* 1988; 4: 609-14.
11. Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodore J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. *N Engl J med* 1976; 274: 941-43.
12. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Clinical observations in 57 patients. (Abstr) *Hepatology* 1992; 14: 83^a.
13. Wolfe JD, Tashkin DP, Holy Fe et al. Hypoxemia of cirrhosis: Detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977 63: 746-754.
14. Altman M, Robin ED. Platypnea (diffuse zone I phenomenon?). *N Eng J med.* 1969; 281: 1347-8.
15. 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: 202-16.
16. Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder K. Severe hypoxemia and liver disease. *Am. Rev Respir dis.* 1989; 140: 1631-5.
17. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-7S.
18. Liu HJ. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*-1990 Jun; 14(6): 600-8.
19. Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia. *Clin Gastroenterol* 1977 Jun; 11 (2): 387-406.
20. Meinemann HO, Emirgil C, Mijnsen JP. Hyperventilation and arterial hypoxemia in cirrhosis of the liver. *Am J med* 1960: 2S: 239-46.
21. Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder K. Severe hypoxemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1634-35.
22. Daoud F, Reeves J, Schaefer JW. Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients in with liver cirrhosis. *J clin Invest* 1972; 51: 1076-1080.
23. Nakos G, Evrenglou D, Vassilakis N et al. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: The effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir Med* 1993; 87:93-98.
24. Genovesi M, Tierney D, Taplin G et al. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. *Am Rev Resp Dis* 1976; 114: 59-65.
25. Hopkins WE, Waggoner BA, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 516-519.
26. Hourani J, Bellamy P, Tashkin D et al. Pulmonary dysfunction in advanced liver diseases: Frequent occurrence of an abnormal diffusion capacity. *Am J Med* 1991; 90: 693-700.
27. 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.
28. 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.
29. Yao EH, Kong BC, Hsue GL, Zhou AC, Wang H. Pulmonary function changes in cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol.* 1987; 82: 352-4.
30. Stanley NN, Woodgate DJ. Mottled chest radiograph and gas transfer defect in chronic liver disease. *Thorax.* 1972; 27: 315-23.
31. Vedrinne JM, Duperré S, Bizollon T. Comparison of Transesophageal and Transthoracic Contrast Echocardiography for Detection of an Intrapulmonary shunt in Liver Disease. *Chest* 1997; 111: 1236-40.

32. Krowka MJ, Tahik AHJ, Dickson ER. Intrapulmonary vascular dilatations (intrapulmonary vascular dilatations) in liver transplant candidates: Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990; 97: 1165-1170.
33. 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: 516-19.
34. Nemeč JJ, Davison MB, Marwick TH, Chimowitz MI, Stoller JK, Klein AL. Detection and evaluation of intrapulmonary vascular shunt with contrast Doppler transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1991; 4: 79-83.
35. Gates GF, Orme HW, Dore EK. Cardiac shunt assessment in children with macroaggregated albumin technetium-99m. *Radiology*.1974; 112: 649-53.
36. Genovesi MG, Tierney DF, Taplan 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.
37. Robin ED, Horn B, Goris ML. Detection, quantitation and pathophysiology of lung spiders. *Clin Res* 1975; 23: 448.
38. Naeije R, Melot C, Hallemans R. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: The effect of orally administered almitrine bis-mesylate. *Respir Med* 1993; 87: 93-98.
39. Keren G, Boichis H Zwas TS, Frand M. Pulmonary arteriovenous fistulas in hepatic cirrhosis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 302-304.
40. Williams A, Treswby P Williams R, Reid L. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. *Thorax* 1979; 34: 447-453.
41. Jones FD, Kuo PC, Johnson LB. The coexistence of Portopulmonary Hypertension and Hepatopulmonary Syndrome. 1999; 90: 626-30.
42. Hansoti RC, Shah NJ. Cirrhosis of liver simulating congenital cyanotic heart disease. *Circulation* 1966; 33: 71-77.
43. Shijo H, Nakayama K, Sasaki H, Ueki T, Sakaguchi S, Sakata H. Reversibility of pulmonary telangiectasia in liver cirrhosis evidenced by serial dynamic pulmonary perfusion imaging. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 909-11.
44. Shijo M, Sasaki H, Sakata H, Kusuhara H, Ueki T, Okumura M. Reversibility of hepatopulmonary syndrome evidenced by serial pulmonary perfusion scan. *Gastroenterol Jpn* 1993; 2S: 126-31.
45. Krowka MJ. Clinical Management of Hepatopulmonary Syndrome. *Semin in Liver Dis.* 1993; 13: 414-21.
46. Abrams GA. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 232-5.
47. Selim KM. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 455-8.
48. Corley DA, Scharschmidt B, Bass N. Lack of efficacy of TIPS for hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113: 1815-2025.
49. Felt RW, Kozak BE, Rosch J. Hepatogenic pulmonary angiodysplasia treated with coil-spring embolization. *Chest* 1987; 91: 920-22.
50. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Is severe arterial hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Respir J* 1994; 7: 839-842.
51. Schwarzenberg SJ, Freese D. Resolution of severe intrapulmonary shunting after liver transplantation. *Chest* 1993; 103: 1271-1273.
52. Scott V, Miro A, Kang Y. Reversibility of the hepatopulmonary syndrome by orthotopic liver transplantation. *Trans Proc* 1993; 25: 1787-1788.
53. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: An evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990,11: 138-142.
54. Krowka MJ. Late recurrence and rapid evolution of severe hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 451-3.