

Baggrund, diagnose og behandling af platypnøortodeoksæmi

Sanaz Amin & Per Lav Madsen

STATUSARTIKEL

Hjerteafdelingen S103,
Herlev-Gentofte
Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V11170823

Dyspnø er et hyppigt symptom ved både lunge- og hjertesygdom. Ved lungesygdom forekommer dyspnø ofte ved fysisk aktivitet, og ved hjertesygdom (hjerteinkompensation) kan dyspnø forekomme ved fysisk anstrengelse eller i liggende stilling (ortopnø). Kun sjældent ser man patienter, der primært er forpustede med lav arterieiltmætning, når de står, og begge tilstande bedres, når de lægger sig ned. Tilstanden betegnes platypnøortodeoksæmi (PO) og betragtes som meget sjælden, hvorfor opgørelser primært bygger på samlinger af kasuistikker. Med øget opmærksomhed og gode muligheder for akut og subakut billeddannelse (ekkokardiografi og CT/MR-skanning af hjerte og lunger samt lungescintigrafi) og udbredt monitorering med pulsoxiometri på akutte modtageafdelinger forventer vi, at PO vil blive opdaget hos flere patienter. Ved flere hyppige lungesygdomme er nogen grad af PO ofte til stede. PO blev først beskrevet i 1949 [1] hos en patient med pulmonale arteriovenøse shunter, og betegnelserne platypnø og ortodeoksæmi blev angivet i artikler fra hhv. 1969 og 1978 [2, 3], hvor PO blev beskrevet hos patienter med lever- og lungesygdom. Først i 1984 blev PO beskrevet i relation til hjertesygdom [4]. PO klassificeres i dag som havende kardiologisk eller ekstrakardial (typisk pulmonal) årsag (**Figur 1**) eller som en blandingsgenese [5]. Fysiologisk relateres PO i alle tilfælde til ortostaserelateret højre-venstre-shuntning (overløb af afiltet venøst blod fra højre side af kredsløbet til det systemiske kredsløb) [5].

BAGGRUND

Platypnø ortodeoksæmi ved kardialt højre-venstre-shuntning

I en nyligt publiceret systematisk oversigtsartikel over publicerede kasuistikker identificerede man blot 239 patienter med PO, hvoraf de 87% af tilfældene blev betragtet som havende en kardial årsag, mens kun hhv. 4% og 9% blev betragtet som værende af pulmonal parenkymatøs årsag eller forårsaget af pulmonale arteriovenøse shunter [5]. Langt de fleste havde dermed en kardial årsag, og hovedparten af patienterne (79%) havde påviseligt persisterende foramen ovale (PFO) eller atriaseptumdefekt (ASD) [5]. Mange patienter med PFO/ASD havde yderligere kardielle/ekstrakardielle problematikker, hvor man primært så tilstande, der kunne »omdirigere« blod fra systemvener (venae cavae) væk fra trikuspidalklappen og mod foramen ovale [5] og/eller øget tryk i højre side af hjertet, begge forhold, der hjælper med at lede blod fra højre atrium over en åbenstående PFO/ASD til venstre atrium. Atriaseptumaneurisme (stort og løst atriaseptum med > 1 cm deviation fra foramen ovale) ses ofte hos patienter med PO [5, 6]. Af de tilstødende problematikker så man ofte dilatation eller aneurisme af aorta ascendens (25% af alle), nylig pneumektomi (14%), diafragmaparese (8%), prominente eustakisk klapp (valvula vena cavae inferioris; 8%) og/eller sammenfald i columna thoracalis/kyfoskoliose (6%). Ganske få patienter havde svær atriaseptumlipomatose (fedtansamling i atriesskillevæg, der omkranser foramen ovale; 2%) [5].

Omkring 25% af alle voksne har PFO [7], dvs. at de to blade, der dækker foramen ovale, ikke er fuldt fusionerede efter fødslen. Under normale omstændigheder giver det ikke anledning til betydende shuntning, og hvis der er shuntning over en PFO/lille ASD, vil det næsten altid være med retning fra venstre til højre atrium, da venstre atriums tryk normalt er 5-8 mmHg højere end højre atriums tryk. Der skal derfor ikke blot være PFO/ASD, men også en anatomisk og/eller fysiologisk årsag til, at patienten har den sjældne variant med højre-venstre-shuntning [6]. Sjældent kan der være tale om en signifikant trikuspidalinsufficiens rettet imod foramen ovale [8-10], men typisk er det venøst blod fra systemvener, der rettes mod foramen ovale [5,

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Arteriel desaturation ses ved hjerte- og lungesygdom særligt i liggende stilling eller ved fysisk anstrengelse, men kan ses hos patienter, når de rejser sig op. Tilstanden benævnes platypnøortodeoksæmi og betragtes som værende sjælden.
- ▶ Tilstanden skyldes ortostasebettinget højre-venstre-shuntning af blod i lunger og hjerte eller blandingsstilstande.
- ▶ I takt med bedre monitorering af arteriel iltmætning og bedre billeddannende undersøgelser vil forventeligt langt flere patienter blive diagnosticeret med denne lidelse, og i takt med bedre muligheder for at lukke højre-venstre-shunter kan flere patienter behandles.

7]. Der er i litteraturen nævnt tilfælde med højre-venstre-shuntning og PO ved højre ventrikel-sygdom eller perikardieansamling, der begge kan øge trykket i højre atrium, men oftere ser man PO ved umiddelbart normalt tryk i højre atrium [5, 7]. Det hyppigste kardiale fund, der kan forårsage flow mod PFO/ASD, er aorta ascendens-dilatation og/eller en slynget aorta ascendens [11, 12]. Aortaklappen er tæt relateret til højre atrium og septum interatriale, og dilatation af aorta ascendens kan derfor trykke mod højre atrium og positionere hjertet og særligt den aortanære del af atrioseptum mere horisontalt [11]. Positionsændringen kan gøre, at PFO åbnes, og at blodet lettere strømmer mod atrioseptum. Dette sker både ved at blodet bringes fra vena cava inferioris og PFO i tættere relation og formentlig også ved (af og til sammen med), at en prominent eustakisk klap kommer til at fungere som en delvis skillevæg i højre atrium, et funktionelt cor triatriatum dexter [8-10]. Lignende mekanismer menes at være grundlæggende for PO ved pneumektomi, hvor det interarterielle septum ændrer konfiguration [13, 14] og ved diafragma-parese, hvor man kan se, at diafragma komprimerer højre side af kredsløbet [15].

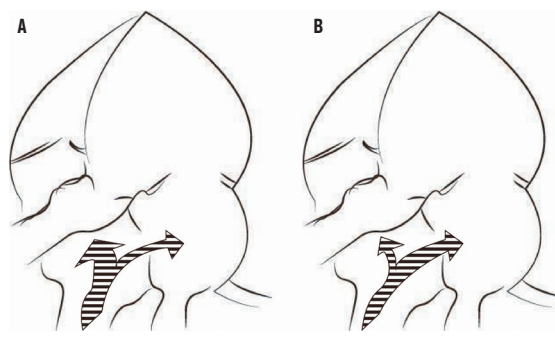
Ud over at der sker konfigurationsændringer af atrioseptum, når patienter er i stående stilling, ved man, at det central venøse tryk/højre atriums tryk ikke falder signifikant, mens venstre atriums tryk falder ca. 3 mmHg bedømt ved Swan-Ganz-kateterbaseret måling af indkilingstryk ved helkropsvipning af patienten med hovedet opad [16]. Denne ortostaserelaterede normale trykforskel mellem atrier er formentlig en del af forklaringen på, at et kardialt højre-venstre shunt kan opstå og tiltage, når man rejser sig op.

Platypnøortodeoksæmi ved lever og lungesygdome (ekstrakardial højre-venstre-shuntning)

Altman & Robin foreslog i 1969, at PO hos lungepatienter var et resultat af ortostaserelateret pulmonal perfusions-ventilations-mismatch [2], og Robin *et al* påviste i 1976 med angiografi hos tre patienter, at årsagen til, at de havde PO var, at der, når de var i stående stilling, åbnedes arteriovenøse anastomoser i basis af lungerne [3]. Også patienter med egentlige arteriovenøse malformationer kan have PO [5]. Generelt berettes der om få lungepatienter i litteraturen om PO, men ortostasebetinget lav arterieiltension er faktisk et kendt fænomen blandt patienter med kronisk obstruktiv lungesygdome (KOL). I et studie med 127 patienter med KOL steg den arterielle iltension blandt de mindst syge, når de rejste sig, men faldt > 3 mmHg hos de mest syge [17]. Ved ortostase gennemblødes de basale lungeafsnit bedre end de apikale, og der opstår perfusions-ventilations-mismatch. Hvis særligt de basale lungeafsnit rammes af parenkymatos lungesygdome, kan en stor del af blodet, der gennemstrømmer lungerne, forblive af-

FIGUR 1

Forklaringsmodel for kardial årsag til platypnøortodeoksæmi. Skematisk tegning af hjertet med persisterende foramen ovale/atriseptumdefekt med patienten i liggende stilling (A) med meget lidt eller typisk ingen højre-venstre-shuntning, og med patienten i stående stilling (B), hvor det venøse tilbageløb til højre hjertehalvdel er mindre, men højre-venstre-shuntning bliver mere prominent.



iltet (højre-venstre-shuntning) særligt ved forekomst af arteriovenøse shunter, der kan åbne ved alveolær hypoksi.

Patienter med leversvigt har ofte åbentstående pulmonale arteriovenøse forbindelser. Mild ortodeoksi ses derfor hos nogle patienter, der har kronisk leversvigt med lav pulmonal transittid for erythrocytter målt med ekkobobler, og er derfor formentlig relateret til arteriovenøse shunter [18]. At beretninger om disse patienter ikke forekommer i mange kasuistikker om PO, viser, at ortodeoksien formentlig i de fleste tilfælde er klinisk mindre betydningsfuld.

Blandingstilstande

Ortostasebetinget PFO-relateret højre-venstre-shuntning aggraveres af pulmonalt højre-venstre-shuntning inkl. perfusions-ventilations-mismatch. Der behøver ikke at være pulmonal højre-venstre-shuntning, men ved lungesygdome, der er associeret med højt pulmonalarterietryk/-modstand, vil trykket øges i højre atrium og højre-venstre-shuntning over åbentstående PFO i stående stilling kan tiltage. Lungesygdome vil kunne øge trykket i højre ventrikel og højre atrium, og det er formentlig medvirkende årsag ved kombinationer af PFO og lungesygdome. Der kan være tale om kronisk lungesygdome med forhøjet pulmonalarterietryk eller mere akut opstået lungeproblematik med øget *afterload* for højre ventrikel (f.eks. lungeemboli) og/eller hypoksisk vasokonstriktion ved sygdom i lungeparenkymet.

Som eksempel på en blandingstilstand kan nævnes en 92-årig kvinde, som blev indlagt med akut forværing af længerevarende dyspnø. Lunge- og hjertestetioskopi samt et initialt røntgenbillede af lungerne var upåfaldende, infektionstillene var normale, hun var afebril, og biomarkørerne for hjerteinsufficiens og myo-

kardieinfarkt var normale. Den indlæggende læge bemærkede flere gange, at den arterielle iltmætning (SaO_2) faldt til $< 80\%$, når patienten sad på sengekanten, men var normal, når hun lå i sengen (97%). Ved en spiral-CT med kontrast afkræftede man lungeemboli og påviste bronkieektasier, der var mest udbredte i de basale lapper, og dertil en mindre subsegmentær atelektase i venstre basallapp. Desuden blev der påvist dilatation af aorta ascendens til 51 mm (normalt < 40 mm) og sammenfald i columna vertebralis med nogen torakalkyfose. Den tydelige ortostasebetingede arterielle hypoksæmi gjorde, at arbejdshypotesen blev PO. En akut transtorakal ekkokardiografi viste et atriaseptumaneurisme med PFO, hvor der ved injektion af saltvandsbobler fra et albuevenekateter påvistes markant højre-venstre-shuntning. På baggrund af PFO med højre-venstre-shuntning, dilateret aorta ascendens, torakal kyfose og lungesygdom, der særligt afficerede basale lungeafsnit, havde patienten formentlig PO som en blandingstilstand.

DIAGNOSE

Ved mistanke om PO vil den første undersøgelse være måling af arteriel ilttension/iltmætning med patienten i liggende og stående stilling bedst objektiviseret med arteriepunktur. Det er diagnostisk, hvis SaO_2 falder mere end 5% , efter at patienten har rejst sig [19]. Umiddelbart vil man have mistanke om pulmonal shuntning, hvis der er kendt lever- eller lungesygdom, men fuld undersøgelse vil nødvendiggøre ekkokardiografi, initialt transtorakal [20]. En ekkokardiografisk undersøgelse udføres med særligt henblik på god visualisering af atriaseptum og gennemføres med boblekontrast. Hvis der ikke er shunt, vil der ikke ses bobler i venstre atrium efter injektion af *shaken saline* i en stor albuevene, men kun i højre atrium. Hvis man inden for de første tre hjerteslag efter infusion ser boblekontrast i først højre atrium og umiddelbart derefter i venstre atrium, er det tegn på PFO/ASD [21], også selvom en åbning i atriaseptum ikke umiddelbart kan visualiseres. Hvis der først efter 3-6 hjerteslag ses bobler i venstre atrium, tyder det på pulmonal shuntning [22]. I tvivlstilfælde vil man ofte gå videre med en transøsofageal ekkokardiografi [20]. Ekkokardiografi har den fordel, at man af og til kan gennemføre supplerende undersøgelse med patienten siddende, måske endda stående, og således se, om anatomien og respons på boblekontrast øges i siddende/stående stilling.

I litteraturen anbefales det ved ufyldstgørende ekkokardiografi at gå videre med hjerte-MR-skanning [23]. Med hjerte-MR-skanning vil man oftest kunne visualisere septum interatriale godt, og man vil også kunne påvise signifikant højre-venstre-shuntning enten direkte over atriaseptum eller indirekte, ved at slagvolumen bedømt med fasekontrastflowsekvenser er hø-

jere i aorta ascendens end i truncus pulmonalis. Dog kan denne undersøgelse ikke gennemføres med patienten i stående stilling. Man vil imidlertid ofte få et godt indblik til højre atrium med dertil relateret mulighed for at bestemme anatomisk kompression af højre atrium og derved evt. funktionel cor triatriatum dexter, hvis der efter ekkokardiografi fortsat er usikkerhed. Det er ikke let med konventionel fasekontrastflowteknik at påvise intrapulmonale shunter, idet man ved hjerte-MR-skanning typisk ser på forskellen i flow mellem truncus pulmonalis og aorta ascendens, der imidlertid er ens ved intrapulmonale shunter. Pulmonale shunter og atrioventrikulære (AV)-malformationer kan visualiseres med CT eller MR-skanning med kontrast, men følges normalt med angiografi [23, 24]. Med lungescintigrafi vil man kunne påvise normal ventilation og perfusion af lungeparenkym og dermed afkræfte en pulmonal årsag og lungeemboli som årsag til lav arteriel iltmætning, og i stedet for påvise højre-venstre-shuntning ved fund af blodbåren *tracer* i det systemiske kredsløb [25].

BEHANDLING

Behandlingen af PO relateres til den grundliggende årsag. En påvist PFO med højre-venstre-shuntning kan ofte lukkes med PFO-*device* (»dobbeltparaply«) [26]. Vanskelig anatomi kan nødvendiggøre åben hjertekirurgi. Da PO er en kendt, omend sjælden komplikation i forbindelse med pneumonektomi, vil man i nogle centre rutinemæssigt undersøge for PFO og implantere et PFO-*device*, hvis der påvises PFO [27]. Pulmonale shunter/pulmonale AV-malformationer kan være vanskelige at behandle, da de ofte er dynamiske og er en lungemedicinsk specialopgave. I udvalgte tilfælde kan man forsøge *coiling* af påviste AV-shunter [28]. Ved pulmonale shunter sekundært til hepatopulmonalt syndrom kan levertransplantation være nødvendig [29].

SUMMARY

Sanaz Amin & Per Lav Madsen:

Background, diagnosis and treatment of platypnoea-orthodeoxia

Ugeskr Læger 2018;180:V11170823

Platypnoea-orthodeoxia (PO) is a condition with dyspnoea and arterial deoxygenation during orthostasis, which is relieved in the supine position. This is a review of the background of PO, which is always an orthostasis-related right-to-left shunt of deoxygenated blood either across a persistent foramen ovale/atrial septal defect or an anatomical or functional pulmonary shunt, and diagnosis and management is discussed. PO is considered to be rare but will presumably be diagnosed increasingly frequently with increased use of pulse oximetry and functional imaging including echocardiography with bubble-contrast.

KORRESPONDANCE: Sanaz Amin. E-mail: sanaz.amin@nds.ox.ac.uk

ANTAGET: 8. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Burchell HB, Helmholtz HF, Wood EH. Reflex orthostatic dyspnea associated with pulmonary hypotension. *Am J Physiology* 1949;159:563-4.
- Altman M, Robin ED. Platypnea (diffuse zone I phenomenon). *New Engl J Med* 1969;281:1347-8.
- Robin ED, Laman D, Horn BR et al. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. *New Engl J Med* 1976;294:941-3.
- Seward JB, Hayes DL, Smith HC et al. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1984;59:221-31.
- Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of platypnea-orthodeoxia syndrome: a review. *Respir Med* 2017;129:31-8.
- Cheng TO. Mechanisms of platypnea-orthodeoxia: what causes water to flow uphill? *Circulation* 2002;105:e47.
- Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD et al. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:613-23.
- Hsu PF, Leu HB, Lu TM et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome occurring after a blunt chest trauma with acute tricuspid regurgitation. *Am J Med* 2004;117:890-1.
- Kusunose K, Yamada H, Todoroki T et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome associated with patent foramen ovale and aortic ectasia. *Echocardiography* 2009;26:114-7.
- Faller M, Kessler R, Chaouat A et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome related to an aortic aneurysm combined with an aneurysm of the atrial septum. *Chest* 2000;118:553-7.
- Eicher JC, Bonniaud P, Baudouin P et al. Hypoxaemia associated with an enlarged aortic root: a new syndrome? *Heart* 2005;91:1030-5.
- Popp G, Melek H, Garnett AR, Jr. Platypnea-orthodeoxia related to aortic elongation. *Chest* 1997;112:1682-4.
- Marini C, Miniati M, Ambrosino N et al. Dyspnoea and hypoxaemia after lung surgery: the role of interatrial right-to-left shunt. *Eur Respir J* 2006;28:174-81.
- Roos CM, Romijn KH, Braat MC et al. Posture-dependent dyspnea and cyanosis after pneumonectomy. *Eur J Respir Dis* 1981;62:377-82.
- Sakagianni K, Evrenoglou D, Mytas D et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome related to right hemidiaphragmatic elevation and a "stretched" patent foramen ovale. *BMJ Case Rep* 2012;2012:bcr2012-007735.
- Perko G, Payne G, Linkis P et al. Thoracic impedance and pulmonary atrial natriuretic peptide during head-up tilt induced hypovolaemic shock in humans. *Acta Physiol Scand* 1994;150:449-54.
- Ries AL, Kaplan RM, Chang J. Effect of posture on arterial oxygenation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1992;59:317-21.
- Katsuta Y, Honma H, Zhang XJ et al. Pulmonary blood transit time and impaired arterial oxygenation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol* 2005;40:57-63.
- Glenny RW. Teaching ventilation/perfusion relationships in the lung. *Adv Physiol Educ* 2008;32:192-5.
- Chen GP, Goldberg SL, Gill EA Jr. Patent foramen ovale and the platypnea-orthodeoxia syndrome. *Cardiol Clin* 2005;23:85-9.
- Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:S2-S12.
- Rodrigues P, Palma P, Sousa-Pereira L. Platypnea-orthodeoxia syndrome in review: defining a new disease? *Cardiology* 2012;123:15-23.
- Dundon BK, Psaltis PJ, Worthley SG. Cardiac magnetic resonance and "augmented" right-to-left intracardiac shunting through a patent foramen ovale. *J Invasive Cardiol* 2008;20:197-8.
- White RI, Mitchell SE, Barth KH et al. Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: an important consideration before embolotherapy. *Am J Roentgenol* 1983;140:681-6.
- Dogan AS, Rezai K, Kirchner PT et al. A scintigraphic sign for detection of right-to-left shunts. *J Nucl Med* 1993;34:1607-11.
- Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:64-6.
- Yalonetsky S, Nun AB, Schwartz Y et al. Transcatheter closure of a patent foramen ovale prior to a pneumonectomy to prevent platypnea syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29: 622-4.
- Hart JL, Aldin Z, Braude P et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations using the Amplatzer vascular plug: successful treatment of 69 consecutive patients. *Eur Radiol* 2010;20:2663-70.
- Rodriguez-Roisin R., Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome- a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.