

La Radiologia Medica - Radiol Med 108: 320-334, 2004
Edizioni Minerva Medica - Torino

Ruolo della radiografia del torace nella valutazione preoperatoria della funzione polmonare dei pazienti con cirrosi candidati al trapianto di fegato

Renato PREDILETTO - Giosuè CATAPANO
Matteo BOTTAI - Carolina BAULEO
Francesca MANNUCCI - Franco FILIPPONI
Paola SBRAGIA - Davide CAMELLA - Carlo BARTOLOZZI

Scopo. Al fine di esaminare il ruolo che la radiografia del torace può assumere nella valutazione clinica della possibile compromissione polmonare da cirrosi epatica una lettura standardizzata della radiografia del torace è stata messa in relazione con i parametri fisiologici di studio della funzione polmonare e la gravità della malattia.

Materiale e metodi. Sono stati esaminati 60 pazienti consecutivi, affetti da cirrosi epatica e candidati al trapianto di fegato. Segni radiografici di impegno cardio-circolatorio, di iperafflusso polmonare e di sofferenza interstiziale, valutati da 3 lettori indipendenti, hanno costituito la base di uno score radiografico di gravità crescente.

Risultati. Il punteggio radiografico ha mostrato un significativo grado di riproducibilità tra gli osservatori ed ha mostrato una significativa correlazione con le classi di gravità di malattia epatica secondo Child-Pugh, risultando più alto nella classe dei pazienti epatopatici più compromessi dal punto di vista della malattia cirrotica. Allo stesso tempo, una maggiore frequenza dei segni radiografici suggestivi di interessamento cardio-circolatorio e di danno interstiziale, è risultata significativamente associata alla classe C di Child. La funzione polmonare, che i pazienti epatopatici di solito mostrano compromessa, come evidenziato dagli indici spirometrici e di misura della funzione di scambio dei gas respiratori, è risultata maggiormente compromessa nei pazienti con impegno epatico maggiore e per alcuni indici il trend è apparso statisticamente significativo. Il confronto tra la funzione polmonare e il punteggio radiografico ha evidenziato come, in media, i valori degli indici spirometrici e degli scambi gassosi polmonari siano risultati più bassi, e con trend talvolta significativi, nei pazienti con punteggi radiografici più alti rispetto a quei pazienti che hanno presentato punteggi radiografici più bassi.

Conclusioni. Le informazioni derivate da una lettura standardizzata della radiografia del torace si sono dimostrate utili nella valutazione clinica del danno polmonare indotto dalla malattia epatica cronica perché consentono di discriminare classi di differente gravità epatica e, parallelamente, pazienti con maggiore compromissione della funzione polmonare. Vanno comunque integrate con le misure fisiologiche, ed eventualmente con indagini radiologiche più complete dal punto di vista delle informazioni morfologiche, nel differenziare in modo ancora più accurato quei pazienti cirrotici che si avviano verso una condizione di sindrome epatopolmonare e quindi passibili di interventi terapeutici più mirati e precoci.

PAROLE CHIAVE: Radiografia del torace - Malattie epatiche - Scambi gassosi polmonari - Sindrome epatopolmonare.

Role of the chest radiograph in the preoperative assessment of the pulmonary function in patients with cirrhosis candidates to liver transplant

Purpose. To appraise the role of chest radiography (CXR) in the clinical assessment of pulmonary complications occurring as a result of liver disease of any cause, a standardised reading of CXR was compared both with the results of lung function studies and with the severity of liver disease in 60 consecutive patients with cirrhosis candidates to liver transplant.

Materials and methods. CXR were scored for signs of cardiomegaly, enlargement of central and/or peripheral vessels, hyperkinetic circulatory and/or intravascular volume states, abnormally increased interstitial lung markings, and pleural effusion by three independent observers.

Results. The CXR score of this complete vascular-interstitial deficiency showed a high interobserver reproducibility and was significantly increased in those patients with a more decompensated liver cirrhosis. Moreover, a larger number of CXR signs of vascular and interstitial deficiency was present in those patients who had a more severe cirrhosis (Child-Pugh class 3). Functional indices of pulmonary gas exchange and diffusing capacity were worse in patients with end-stage liver cirrhosis, and for some indices the correlation was statistically significant. The comparison between lung function and CXR score showed that on average lung function impairment was significantly less severe in patients with lower CXR scores.

Conclusions. In conclusion, the information derived from a standardised reading of CXR is valuable in the clinical assessment of the pulmonary damage induced by liver cirrhosis as it allows discrimination of classes of severity of liver disease and of lung function impairment. When integrated with physiologic measurements and, if necessary, with high resolution tomographic studies, chest radiography helps to discriminate patients with advanced liver cirrhosis and progressing towards a hepatopulmonary syndrome, who need a proper therapeutic management.

KEY WORDS: Chest radiograph - Liver diseases - Pulmonary gas exchange - Epatopulmonary syndrome.

Introduzione

È noto come nei pazienti con malattia epatica la più comune anomalia della funzione polmonare sia rappresentata

Introduction

The most common abnormality of lung function in patients with liver disease is the reduced efficiency of gas exchanges

Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Pisa.

Pervenuto alla Redazione il 9.12.2003; revisionato il 24.12.2003; restituito corretto il 22.1.2004; accettato per la pubblicazione il 10.2.2004.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. R. Prediletto - Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche - Area della Ricerca di Pisa - Via Moruzzi, 1 - 56127 Pisa PI - Tel. 050/3152216 - E-mail: predile@ifc.cnr.it

dalla ridotta efficienza degli scambi gassosi [1-3]. Questa ridotta efficienza può esprimersi in un ampio spettro di alterazioni che vanno da ipossiemia di grado più o meno severo ad aumenti del gradiente di ossigeno transitando per alterazioni della diffusione polmonare e/o riduzione della tensione arteriosa di ossigeno legata all'iperventilazione che accompagna i quadri di cirrosi epatica [4, 5]. Molti fattori possono contribuire a queste alterazioni come il fumo di sigarette, la concomitanza di malattie delle vie aeree con quadri più o meno variabili di broncopneumopatia cronica ostruttiva, la presenza di interstiziopatie da fibrosi polmonare (che spesso fa da corollario alla cirrosi sostenuta da virus C), versamenti pleurici, ascite. In pazienti con cirrosi epatica, in assenza di concomitanti patologie cardiopolmonari, sono state descritte alterazioni a carico del distretto vascolare polmonare come causa dell'ipossiemia, i cui meccanismi ancora oggi sono molto dibattuti [6, 7]. Queste alterazioni comprendono la presenza di shunts intrapolmonari, pleurici, porto-polmonari, ipertensione polmonare, ridotta vasocostrizione polmonare, disequilibrio ventilato-perfusorio. Come risultato di questi cambiamenti vascolari sono state identificate due distinte manifestazioni di interessamento polmonare in corso di epatopatia, differenti per i meccanismi patogenetici e le implicazioni cliniche: la sindrome epatopolmonare e l'ipertensione portopolmonare [8-11].

In particolare la sindrome epatopolmonare viene definita dalle seguenti 3 componenti: malattia epatica, in particolare cirrosi epatica, indipendentemente dalla sua eziologia; alterazioni degli scambi gassosi con quadri variabili di anomalità dell'ossigenazione; vasodilatazioni polmonari nelle zone gravità dipendenti del polmone. Di solito si considera vasodilatazione una condizione di incapacità del letto capillare polmonare a trattenere particelle con diametro tra 15 e 60 microns, che in condizioni normali non attraverserebbero la circolazione polmonare.

Precedenti osservazioni hanno altresì dimostrato che si possono instaurare alterazioni funzionali e/o strutturali a carico della circolazione polmonare anche in assenza di quadri di sindrome epatopolmonare e/o di ipertensione portopolmonare [12]. In particolare nella popolazione di pazienti affetti da cirrosi di tipo HCV che sostiene circa il 50% della malattia epatica è stato dimostrato come vi sia anche in condizioni subcliniche una riduzione della diffusione alveolo-capillare, anche in assenza di significativa ipossiemia, e come a questa alterazione corrisponda un'alterazione anatomica a livello della membrana alveolo-capillare [13, 14], che, con il progredire della malattia, diventa sempre più marcata fino a configurare quadri di vasodilatazioni con cortocircuiti intrapolmonari.

Uno dei meccanismi patogenetici più invocati per la vasodilatazione è l'aumento nel siero di questi pazienti di molti mediatori circolanti, marcatori di danno endoteliale, che sono noti, appunto, per dare vasodilatazione polmonare. Tra questi possiamo annoverare l'ossido nitrico, l'endotelina, l'adrenomedulloblastina [15].

La presenza di vasodilatazioni intrapolmonari può essere sospettata dalle tecniche di imaging. La radiografia del torace può mostrare delle aree basilari nodulari o reticolonodulari di aumentata opacità nel 15-20% di pazienti con cirrosi e sopra il 50% dei pazienti con sindrome epatopolmonare conclamata [16, 17]. La TC convenzionale può dimostrare

[1-3]. This may manifest with a wide spectrum of alterations, including hypoxaemia of varying severity, increased oxygen gradient, altered pulmonary diffusion and/or reduced arterial oxygen pressure related to the hyperventilation associated with liver cirrhosis [4, 5]. Several factors may contribute to these alterations including cigarette smoking, concurrent airway disorders with chronic obstructive pulmonary disease, the presence of interstitial disease due to lung fibrosis (which often accompanies C-virus cirrhosis), pleural effusions, ascites. In patients with liver cirrhosis and without concurrent cardiopulmonary disease, alterations in pulmonary vascularity have been reported to cause hypoxaemia, the mechanisms of which are still under debate [6, 7]. These alterations include the presence of intrapulmonary, pleural, porto-pulmonary shunting, pulmonary hypertension, reduced pulmonary vasoconstriction, ventilation-perfusion disorders. As a result of these vascular changes, two distinct forms of pulmonary involvement in liver disease have been identified that differ for pathogenesis and clinical implications: hepatopulmonary syndrome and porto-pulmonary hypertension [8-11].

In particular, hepatopulmonary syndrome is defined by the following triad: liver disease, especially cirrhosis, of any cause; alterations in gas exchange with different oxygenation disorders; pulmonary vasodilatation in the dependent lung regions. Vasodilatation is usually regarded as an inability of the pulmonary vascular bed to withhold particles with diameters between 15 and 60 microns, which under normal circumstances would not cross the lung circulation.

Previous reports have also shown that functional and/or structural alterations in the pulmonary circulation can develop in the absence of hepatopulmonary syndrome and/or portopulmonary hypertension [12]. In particular, it has been demonstrated that in patients with HCV cirrhosis – about 50% of cases – even in subclinical conditions there may be reduced alveolar-capillary diffusion in the absence of significant hypoxaemia, and that this alteration corresponds to anatomical derangement of the alveolar-capillary membrane [13, 14], which worsens with disease progression eventually leading to vasodilatation with intrapulmonary short circuits.

Among the pathogenetic mechanisms most commonly implicated in vasodilatation is an increase in many circulating mediators, markers of endothelial damage, which are known to cause pulmonary vasodilatation. These include nitric oxide, endothelin, adrenomedulloblastin [15].

The presence of intrapulmonary vasodilatation may be suspected on the basis of imaging techniques. Chest radiography may show basal nodular or reticulonodular opacities in 15-20% of cirrhotic patients and in over 50% of patients with frank hepatopulmonary syndrome [16, 17]. Conventional CT can demonstrate pulmonary vessels with increased terminations extending to the pleura and may be useful in distinguishing hepatopulmonary syndrome from other causes of hypoxaemia or gas exchange abnormalities such as those seen in lung fibrosis that may accompany cirrhosis [18, 19].

To date, no analysis has been conducted to assess the true incidence of specific radiographic signs in liver cirrhosis, nor has any attempt been made to correlate the morphological findings of chest radiography and the results of lung function tests, such as spirometry, diffusion, gas exchanges.

vasi polmonari con un aumento di terminazioni che si estendono alla pleura e può essere utile nel distinguere la sindrome epatopolmonare da altre cause di ipossiemia o di alterazione degli scambi gassosi come si osserva nella fibrosi polmonare che può accompagnare la cirrosi epatica [18, 19].

Sino ad oggi non è mai stata condotta un'analisi tesa a mostrare la reale incidenza di segni radiografici specifici in corso di cirrosi epatica, né tantomeno è stata tentata una correlazione tra dati morfologici desumibili dalla radiografia del torace ed i dati derivanti dai test di studio della funzione polmonare come spirometria, diffusione, scambi gassosi polmonari.

Scopo pertanto del presente studio è stato quello di apprezzare il ruolo che la radiografia del torace standard ha nella valutazione di pazienti con cirrosi epatica di diversa eziologia. A tal fine si è voluto quindi confrontare una tabella di lettura standardizzata di alcuni segni radiografici indicativi di un probabile impegno cardiocircolatorio ed interstiziale, indotto da cirrosi, con i parametri di funzionalità respiratoria in pazienti epatopatici consecutivi studiati ai fini di un inserimento in lista di trapianto epatico.

Materiale e metodi

La popolazione in studio è composta da 60 pazienti adulti e consecutivi, inviati tra il maggio 2002 ed il giugno 2003 dal Centro Coordinamento Trapianti di Fegato, presso i nostri laboratori, nell'ambito del programma trapianto di fegato, per una valutazione generale della funzione polmonare, considerata propedeutica all'inserimento in lista di trapianto d'organo. Per la finalità dello studio i pazienti sono stati suddivisi in 3 categorie (classe A, B, C) in base allo stato di gravità clinica della malattia epatica, secondo la classificazione di Child-Pugh [20]. Sempre in base a questa classificazione, che considera parametri quali il livello di ascite, bilirubina, albumina, attività protrombinica e segni di encefalopatia, i pazienti di Classe C hanno un punteggio più alto (tra 10 e 15) e pertanto sono considerati più gravi delle classi B [7-9] ed A [5-6]. Tutti i pazienti infatti erano affetti da malattia epatica in stadio avanzato (cirrosi epatica) di diversa eziologia e costituivano dei potenziali candidati al trapianto d'organo. I pazienti studiati avevano un range di età compreso tra 32 e 63 anni (51 ± 8 anni, media e 1 deviazione standard), i soggetti di sesso maschile erano 49, quelli di sesso femminile 11, con un rapporto maschi/femmine pari a 4,4:1. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica che includeva anamnesi accurata ed esame obiettivo: in particolare, nel contesto della valutazione clinica iniziale, attenzione è stata posta all'identificazione di malattie cardio polmonari preesistenti quali ad esempio scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, broncopneumopatia cronica ostruttiva, pneumopatia restrittiva o processi polmonari di tipo infettivo. Sono stati indagati i fattori di rischio con particolare riferimento al fumo di sigarette, la cui abitudine è stata espressa come pack-years, ossia come indice derivato dal rapporto tra il numero di sigarette fumate giornalmente ed il numero di sigarette contenute in un pacchetto ($n=20$), il tutto moltiplicato per il numero di anni di fumo attivo [21]. Tutti i pazienti sono stati esaminati secondo un protocollo standardizzato.

The aim of this study was therefore to assess the role of standard chest radiography in evaluating patients with cirrhosis of different causes. To this end, a standardised grid for the reading of radiographic signs suggestive of likely cirrhosis-related cardiocirculatory and interstitial involvement was compared with lung function parameters in a group of consecutive cirrhotic patients candidates for liver transplantation.

Materials and methods

The study population was composed of 60 consecutive adult patients referred to our department by the Liver Transplant Coordination Centre between May 2002 and June 2003, for a general assessment of lung function before inclusion in the organ transplant list. For the purposes of the study the patients were divided into three classes (A, B, C) based on the clinical severity of liver disease according to the Child-Pugh classification [20]. In this classification which takes into account parameters such as degree of ascites, bilirubin, albumin, prothrombin activity and signs of encephalopathy, Class C patients have the highest score (between 10 and 15) and are therefore considered more severely affected than classes B (7-9) and A (5-6). All patients had advanced liver disease (cirrhosis) of different causes and were all possible candidates for liver transplantation. The patients ranged in age from 32 to 63 years (51 ± 8 years, mean and 1 standard deviation), 49 were males and 11 were females, with a male-to-female ratio of 4.4:1. The patients underwent clinical assessment which included accurate history taking and physical examination: in particular, initial clinical assessment focussed on the identification of pre-existing cardiopulmonary conditions such as cardiac decompensation, ischaemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, restrictive lung disease or infectious lung processes. Risk factors were investigated with special attention being paid to smoking habit, expressed as pack-years, the index derived from the ratio between number of cigarettes smoked daily and the number of cigarettes contained in one packet ($n=20$), multiplied by the number of years of active smoking [21]. All the patients were examined according to a standardised protocol.

Lung function study

Functional assessment included: spirometric testing, diffusing capacity for carbon monoxide, arterial blood gas analysis to measure the gases dissolved in the blood, estimated alveolar-arterial oxygen gradients, indirect determination of intrapulmonary shunting using the technique of breathing 100% oxygen for 20 minutes. For the spirometric tests we used a system that allowed measurement of static volumes and dynamic flows and volumes. All measurements were made according to the American Thoracic Society standards [22]. In particular, for static lung volume determination we measured functional residual capacity (FRC), slow vital capacity (VC), residual volume (RV) and total lung capacity (TLC). For dynamic spirometry we measured forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1) and the percentage of expiratory FVC relative

TABELLA I.—Punteggio di alterazioni radiografiche in 60 pazienti con cirrosi epatica.

	Punteggio
Ombra cardiaca (ingrandimento sezioni)	0-3
Peduncolo vascolare (ingrandimento)	0-2
Ili polmonari (volume, densità, sfumatura)	0-2
<i>Per i 4 quadranti superiore/inferiore destro/sinistro:</i>	0-2
Vasi centrali (incremento di calibro)	0-2
Vasi periferici (incremento di calibro)	0-2
Sfumatura delle pareti vascolari	0-2
Tortuosità della trama vascolare	0-2
Diametro delle vene (incremento)	0-2
Ispessimento pareti bronchiali	0-2
Piccole opacità interstiziali (1-5 mm)	0-2
Aspetto reticolo-nodulare dell'interstizio	0-2
Aree di aumentata di densità	0-2
Diaframma (posizionamento)	0-2
Versamento pleurico	0-2

TABLE I.—Chest radiography score in 60 patients with liver cirrhosis.

	Score
Cardiac silhouette (enlarged sections)	0-3
Vascular pedicle (enlargement)	0-2
Lung hila (volume, density, blurring)	0-2
<i>For the 4 quadrants - upper/lower, right/left:</i>	0-2
Central vessels (increased diameter)	0-2
Peripheral vessels (increased)	0-2
Vessel wall blurring	0-2
Vascular tortuosity	0-2
Vein diameter (increase)	0-2
Bronchial wall thickening	0-2
Small interstitial opacities (1-5 mm)	0-2
Reticulo-nodular interstitial pattern	0-2
Areas of increased density	0-2
Diaaphragm (positioning)	0-2
Pleural effusion	0-2

Studio di funzionalità polmonare

La valutazione funzionale includeva: test spirometrici, studio della diffusione polmonare al monossido di carbonio, emogasanalisi arteriosa per la misura dei gas disciolti nel sangue, stima delle differenze alveolo-arteriose di ossigeno, misura indiretta dello shunt intrapolmonare mediante la tecnica della respirazione di ossigeno al 100% per 20 minuti. Per i tests spirometrici si è utilizzato un sistema che ha consentito la misura dei parametri di volumetria statica e di flussi e volumi dinamici. Tutte le misure sono state realizzate secondo i criteri di standardizzazione dell'American Thoracic Society [22]. In particolare per la volumetria statica sono stati misurati la capacità funzionale residua (FRC), la capacità vitale lenta (VC), il volume residuo (RV) e la capacità polmonare totale (TLC). Per i parametri di spirometria dinamica sono stati misurati la capacità vitale forzata (FVC), il volume espirato nel primo secondo della curva flusso-volume (FEV1) e la % di FVC espirata rispetto alla VC (FVC/VC o indice di Tiffeneau). I valori osservati sono stati espressi in percento dei valori di riferimento. I valori di riferimento utilizzati sono stati quelli dell'European Respiratory Society [23]. L'ostruzione delle vie aeree è stata considerata per un indice di Tiffeneau minore dell'89% del teorico predetto, la restrizione per una TLC minore dell'80% del teorico predetto e l'iperinsufflazione polmonare per una TLC maggiore del 120% del teorico predetto. Per la misura della capacità di diffusione (Tlco) è stato usato il metodo del singolo respiro in accordo alla tecnica di Ogilvie [24] ed i valori sono stati espressi come percento del teorico utilizzando i valori di riferimento di Cotes [25]. È stata anche valutata la costante di diffusione, espressa come rapporto tra Tlco e volume alveolare (Tlco/VA) in percento del teorico. Sia la Tlco sia il rapporto Tlco/VA sono stati considerati anormali per valori al di sotto dell'80% del teorico predetto.

La misura della tensione arteriosa di ossigeno e di anidride carbonica (PaO₂ e PaCO₂) è stata effettuata in tutti i pazienti. I gradienti alveolo-arteriosi di ossigeno (A-aDO₂) sono stati calcolati utilizzando l'equazione dell'aria alveolare [26]. La condizione di ipossiemia è stata considerata

to VC (FVC/VC or Tiffeneau index). The values observed were expressed as percentages of the references values proposed by the European Respiratory Society [23]. Airway obstruction was considered for a Tiffeneau index below 89% of the predicted value, restriction for a TLC below 80% of the predicted value and pulmonary hyperinsufflation for a TLC above 120% of the predicted value. To measure diffusing capacity (Tlco) we used the single-breath technique according to Ogilvie [24] and the values were expressed as percentages of the theoretical values using the references values of Cotes [25]. We also evaluated the diffusion constant, expressed as the ratio between Tlco and alveolar volume (Tlco/AV) as a percentage of the predicted value. Both Tlco and the Tlco/AV ratio were considered abnormal for values 80% lower than the predicted value.

Measurement of arterial oxygen and carbon dioxide pressure (PaO₂ and PaCO₂) was performed in all patients. The alveolar arterial oxygen differences (A-aDO₂) were calculated using the alveolar air equation [26]. Hypoxaemia was considered for PaO₂ below 80 mmHg, hyperventilation for PaCO₂ below 35 mmHg; A-aDO₂ below 18 mmHg was considered normal. In all patients we also took indirect measurements of intrapulmonary shunting after having the patient breathe 100% O₂ for 20 minutes. Values of PaO₂ 100% below 500 mmHg were considered to indicate intrapulmonary shunting, the extent of which was quantitated as a portion of non-oxygenated blood equal to 5% for each 100 mmHg reduction in PaO₂ 100%. Shunting greater than 8% of systemic cardiac output was considered pathological.

Chest radiography

Chest X-rays (posteroanterior and lateral) were taken of the patient in orthostatic position during an inspiratory breath-hold, with rib position on the 6th rib anteriorly and the 10th rib posteriorly, with focus-to-detector distance of approx. 2 metres and very short exposure times. We used a digital system with CCD technology (Charged Coupled Device). The digital system (IMIX-Thorax), comprising a detector, scintillation camera, optical system and system for converting X ray photons, reconstruction computer and post-

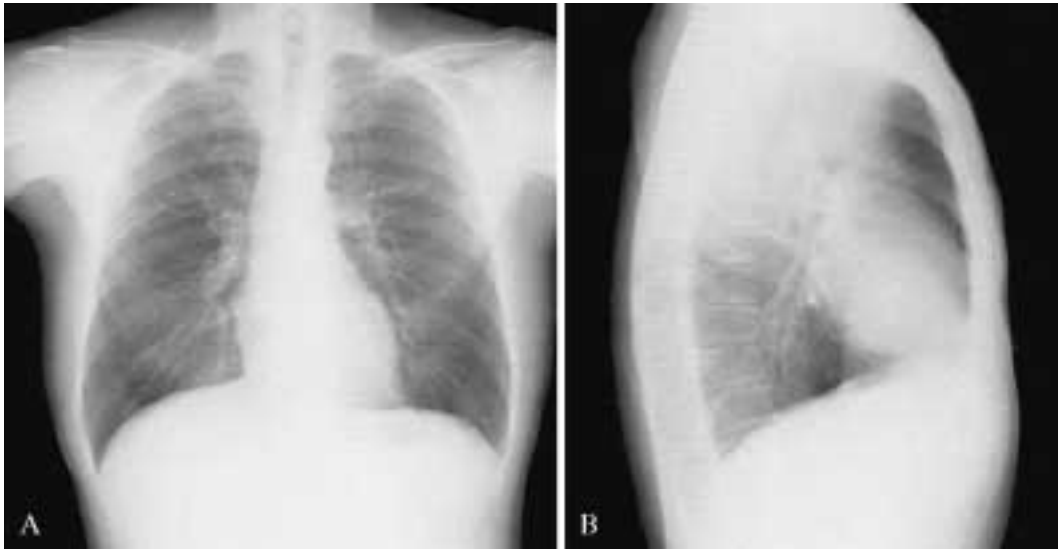


Fig. 1. — Radiografie toraciche in doppia proiezione di un paziente cirrotico appartenente al gruppo A di Child-Pugh, il cui punteggio radiografico è risultato 2,5. L'esame mostra un ingrandimento modesto dei vasi centrali in sede ilare, ispessimenti delle pareti bronchiali ed un esiguo numero di piccole opacità rotondegianti nelle regioni inferiori dei polmoni.

Chest radiographs in two projections of a patient with liver cirrhosis classified as Child-Pugh-class A, whose radiographic score was 2.5. The images show a slight enlargement of the central vessels close to the region of the hila, thickening of the bronchial walls, and few small rounded opacities in the lower lung zones.

per valori di PaO₂ minori di 80 mmHg, l'iperventilazione per valori di PaCO₂ minori di 35 mmHg; valori di A-aDO₂ minori di 18 mmHg sono stati considerati normali. In tutti i pazienti è stata inoltre misurata con metodo indiretto la quota di shunt intrapolmonare dopo avere fatto respirare al paziente O₂ al 100% per 20 minuti. È stata considerata indicativa di shunt intrapolmonare una PaO₂ 100% minore di 500 mmHg. Si è infatti quantizzata l'entità dello shunt intrapolmonare come la quota di sangue non ossigenato pari a 5% per ogni riduzione di circa 100 mmHg di PaO₂ 100%. Si è considerato patologico un valore di shunt > dell'8% della portata cardiaca sistemica.

Radiografia del torace

Le radiografie del torace (postero-anteriore e laterale) sono state ottenute con il paziente in posizione ortostatica, a piena inspirazione e respiro sospeso, cercando che la posizione delle coste anteriormente cadesse sulla 6° e posteriormente sulla 10°, con distanza fuoco detettore intorno a 2 metri e bassissimi tempi di esposizione. Il sistema utilizzato è stato di tipo digitale basato su tecnologia CCD (sensori ad accoppiamento di carica). Il sistema digitale (IMIX-Thorax), nella sua struttura di organo di detezione, camera di scintillazione, sistema ottico e di conversione raggi X fotoni luminosi, computer di ricostruzione e computer di post-processing, è in grado di dare l'immagine sul display in circa 10 secondi. Il sistema detettore nell'IMIX-Thorax è strettamente connesso alla colonna ARCO COMB (ARCOMA-AB-Sweden). Esso incorpora un sistema di controllo automatico dell'esposizione collegato con il generatore di raggi X (Medira 2064), il che ha assicurato una costante e

processing computer, is capable of displaying the image in about 10 seconds. In the IMIX-Thorax the detector system is strictly related to the ARCO COMB column (ARCOMA-AB-Sweden). It includes an automatic exposure control system connected to the X ray generator (Medira 2064), which ensures the constant and correct emission of radiation as a result of the automatic setting of the anode current at the x-ray tube.

The chest X-rays were performed on the same day as the lung function tests. The films were independently read by three expert observers (one radiologist and two lung specialists), who were blinded to the patients' clinical and functional status and levels of severity of liver disease. For the analysis a standardised reading grid was used which includes evaluation of radiographic signs that may be associated to lung parenchyma damage and to cardiocirculatory deficit secondary to liver cirrhosis (Table I). In particular, the posteroanterior images were checked for cardiac silhouette, hilar profiles, density and volumes, size of mediastinal vascular pedicle [27]. Each of these radiographic findings was scored from 0 to 3 and from 0 to 2, respectively. To assess vascular and interstitial involvement, the posteroanterior projection was divided into 4 quadrants at the level of the tracheo-bronchial bifurcation. Each quadrant was then checked for the presence or absence of each of the vascular and interstitial abnormalities shown in Table 1, and assigned a score of 0.5 for each sign detected. Finally, the possible upward displacement of one or both of the hemidiaphragms and the presence of pleural effusion were individually classified with a score from 0 to 2. The partial scores for each quadrant were added and combined with the total score of the signs of cardiocirculatory involvement to obtain a final score ranging from 0 to 29 (figs. 1-3). For the analysis of

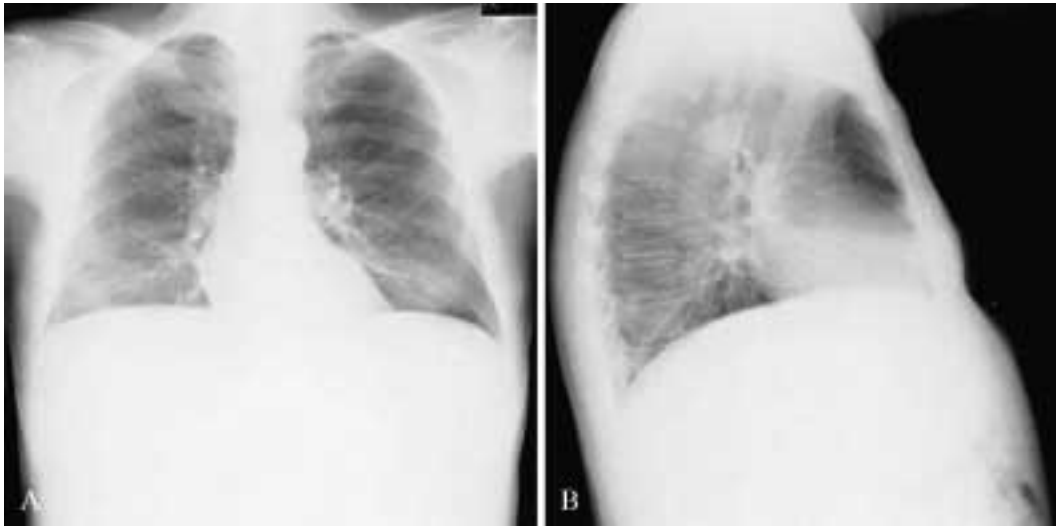


Fig. 2. — Radiografie toraciche in doppia proiezione di un paziente cirrotico appartenente al gruppo B di Child-Pugh, il cui punteggio radiografico è risultato 15. L'esame mostra un ingrandimento delle sezioni cardiache sinistre, un aumento di volume degli ili, della loro densità, ingrandimento dei vasi per i lobi superiori, vasi sfumati in periferia, piccole opacità rotondeggianti reticolo-nodulari alle basi e versamento pleurico monolaterale.
Chest radiographs in two projections of a patient with liver cirrhosis classified as Child Pugh-class B, whose radiographic score was 15. The images show enlargement of the left ventricle and hila, increased hilar density, enlargement of the vessels directed to the upper regions, blurring of the vessels toward periphery, small rounded opacities in the basal zones, slight right pleural effusion.

corretta emissione radiogena, per l'automatico settaggio della corrente anodica al tubo radiogeno.

Le radiografie del torace sono state ottenute lo stesso giorno della valutazione funzionale respiratoria. I radiogrammi sono stati letti indipendentemente da 3 osservatori esperti (un radiologo e 2 medici specialisti pneumologi), che non avevano informazioni sullo stato clinico, funzionale e di appartenenza alle classi di gravità della malattia epatica. Per l'analisi è stata usata una tabella di lettura standardizzata che include la valutazione di alcuni segni radiografici che possono essere associati al danno parenchimale polmonare ed all'impegno cardio circolatorio secondario alla cirrosi epatica (tab. 1). In particolare sulla proiezione postero-anteriore sono state valutate le dimensioni del cuore, i profili degli ili, la loro densità, ed il loro volume, la dimensione del peduncolo vascolare mediastinico [27]. A ciascuno di questi reperti radiografici è stato assegnato un punteggio individuale da 0 a 3 e da 0 a 2, rispettivamente. Per la valutazione dell'impegno vascolare ed interstiziale, la proiezione postero-anteriore è stata divisa in 4 quadranti a livello della biforcazione tracheo-bronchiale. Ciascun quadrante poi è stato valutato per la presenza o l'assenza di ciascuna delle anomalie vascolari ed interstiziali segnalate sulla tabella 1, assegnando un punteggio individuale di 0,5 quando il segno veniva riscontrato. Infine l'eventuale risalita di uno o di entrambi gli emidiaframmi e la presenza di versamento pleurico sono stati individualmente classificati con un punteggio relativo da 0 a 2. Gli score parziali di ciascun quadrante sono stati sommati tra di loro e combinati con lo score totale dei segni di impegno cardio circolatorio per dare uno score finale il cui valore poteva cadere da 0 a 29 (Figg 1-3). Per l'analisi di concordanza tra i 3 lettori dei segni

concordance among the three readers we considered a dichotomic quantitation of the sign, 0=absent, 0.5=present. The frequency distribution of the radiographic signs per class was then subordinated to the degree of concordance of the three readers using the K statistic. For the signs with high levels of reading reproducibility we considered one of the three independent readings compared with the functional data and the frequency distribution of radiographic signs by disease class; in the other cases we considered the median of the three readings.

Statistical analysis

The results were analysed in terms of frequency distribution by class of liver disease severity. Variance analysis (anova-test) was used to compare significances among the averages of the functional values in the classes of liver disease. Repeatability of the radiographic scores was assessed using interobserver variation by means of Sperman's rank test correlation coefficients [28].

For the radiographic signs assessed dichotomously (absent or present) the degree of interobserver concordance was determined by means of the K statistic. According to Friedman's test the K (Kendall) concordance coefficient ranges from 0 to 1, with 0 indicating no inter-reader concordance [29, 30].

2x2 contingency tables (chi-square test) were used to compare significance of the prevalences among the various functional parameters and the radiographic data in the different disease classes. Correlations between radiographic data and physiological variables were evaluated by using simple linear regression; p values <0.05 were taken to indicate sta-

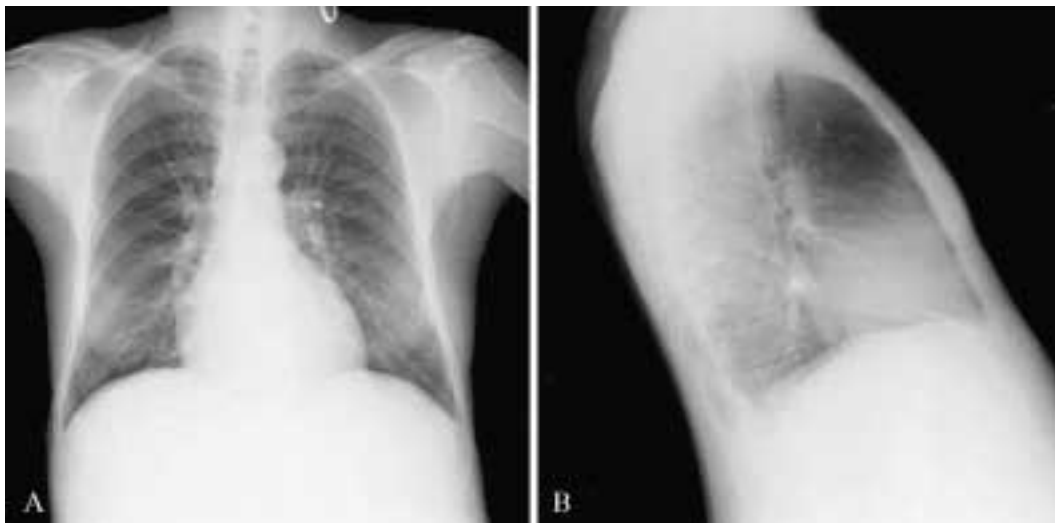


Fig. 3. — Radiografie toraciche in doppia proiezione di un paziente cirrotico appartenente al gruppo C di Child-Pugh, il cui punteggio radiografico è risultato 15. L'esame mostra un ingrandimento delle sezioni destre, un ilo sinistro aumentato di volume, ingrandimento dei vasi centrali ed aumento di calibro dei vasi periferici, pareti dei vasi sfumate, piccole opacità reticolo-nodulari e versamento pleurico intrascissurale.
Chest radiographs in two projections of a patient with liver cirrhosis classified as Child-Pugh class C, whose radiographic score was 15. The images show enlargement of the right ventricle, increased size of both central and peripheral vessels with blurring of the walls, small rounded opacities, major intralobular pleural effusion.

radiografici si è considerata la quantizzazione dicotomica del segno, 0=assente, 0,5=presente. La distribuzione di frequenza dei segni radiografici per classi è stata quindi subordinata al grado di concordanza dei 3 lettori misurato mediante il K statistico. Per i segni con alto grado di riproducibilità delle letture si è considerata una delle 3 letture indipendenti nei confronti con i dati funzionali e nella distribuzione di frequenza dei segni radiografici per classi di epatopatia, altrimenti si è considerata la mediana di 3 letture.

Analisi statistica

I risultati dell'analisi sono stati analizzati in termini di distribuzione di frequenza per classi di gravità di malattia epatica. È stata impiegata l'analisi della varianza (anova-test) per confrontare le significatività tra medie dei valori funzionali nelle classi di malattia epatica. La riproducibilità dello score radiografico è stata valutata utilizzando la variazione interosservatore mediante i coefficienti di correlazione dello Sperman's rank test [28].

Per i segni radiografici valutati in maniera dicotomica (assente o presente) il grado di concordanza interosservatore è stato valutato per mezzo del K statistico. Il test di Friedman riporta che il coefficiente K (Kendall) di concordanza va da 0 a 1, con 0 che indica assenza di concordanza tra i vari lettori [29, 30].

Tabelle di contingenza 2x2 (test chi-quadrato) sono state utilizzate per confrontare la significatività delle prevalenze tra i vari parametri funzionali ed i dati radiografici nelle diverse classi di epatopatia. Correlazioni dei dati radiografici con quelli delle variabili fisiologiche sono state valutate per mezzo della regressione lineare semplice; valori di $p < 0,05$ sono stati accettati come indicativi di significatività

statistica. Sensitivity and specificity values and their confidence levels (negative and positive predictive values) were calculated for the radiographic alterations observed in the lower quadrants for Child-Pugh classes B and C compared to class A.

Results

The patients' demographic data and cigarette smoking prevalence are shown in Table 2. The study sample mainly included males (82%), over 60% of whom were current or former smokers with a mean index of exposure to cigarette smoking of 29 ± 16 (range from 1 to 80 pack-years). Cigarette smoking was on average greater in current smokers than in former smokers. The etiology and clinical severity of liver disease according to the Child-Pugh classification are shown in table III. All 60 patients had liver disease of varying clinical severity and etiology in bearing with the inclusion criteria. The large majority of patients (84%) had cirrhosis of viral origin and in over half of these (57%) it was related to hepatitis C virus. As regards clinical severity, approximately half of the patients (46%) had disease of intermediate severity (class B), as against 29% of cases with more severe alterations of liver function (class C); the remaining 25% had minimal alterations. Most patients reported not suffering or having suffered from cardiopulmonary disease.

As regards the indices of respiratory function no alterations were found in the mean values of the main static and dynamic volumetry parameters (table IV). In particular, the mean values of TLC, RV, FRC, FEV1 and FEV1/VC were within the normal range. There were no substantial differences regarding the functional data related to cigarette smoking. The prevalence of patients with alterations in spirometric indices is

TABELLA II.—Caratteristiche anagrafiche e prevalenza all'abitudine al fumo di sigaretta in 60 pazienti con malattia epatica.

M/F	49/11	4,4:1
	Media±SD	Range
Età (anni)	51±8	(32-63)
Pack years	27±16	(1-80)
Fumatori	32±17	(5-80)
Ex fumatori	22±14	(1-45)
	Cases	%
Abitudine al fumo	60	100
Fumatori	20	33
Ex fumatori	21	35
Non fumatori	19	32

Legend: valori espressi come medie±ds; Pack years=rapporto tra il numero di sigarette fumate giornalmente ed il numero di sigarette contenute in un pacchetto, il tutto moltiplicato per il numero di anni di fumo attivo.

TABELLA III.—Eziologia della malattia epatica e gravità clinica secondo la classificazione di Child-Pugh in 60 pazienti candidati al trapianto.

Causa	Casi	%
Cirrosi virale	50	84
HCV	34	57
HBV	12	20
HBV+HCV	4	7
Cirrosi esotossica	5	8
Cirrosi idiopatica	5	8
Gravità clinica (Child-Pugh)		
Classe A	15	25
Classe B	28	46
Classe C	17	29

statistica. Valori di sensibilità, specificità, e loro grado di confidenza (valore predittivo negativo e positivo) sono stati calcolati per le alterazioni radiografiche lette nei quadranti inferiori nei confronti delle classi B e C di Child-Pugh rispetto alla classe A.

Risultati

Le caratteristiche anagrafiche e la prevalenza dell'abitudine al fumo di sigarette sono riportate in tabella II. Il campione in studio era per la maggior parte rappresentato da soggetti di sesso maschile (82%) e più del 60% erano fumatori correnti od ex-fumatori con un indice medio di esposizione al fumo di sigarette di 29±16 (range da 1 a 80 pack years). L'abitudine al fumo di sigarette dei fumatori correnti è risultata in media più alta degli ex-fumatori. L'eziologia della malattia epatica nonché la gravità clinica secondo la classificazione di Child-Pugh è stata riportata in tabella 3. Tutti i 60 pazienti, per criteri di selezione, erano affetti da malattia epatica di differente gravità clinica ed eziologia. La stragrande maggioranza dei pazienti (84%) era portatore di cirrosi di origine virale e tra questi più della metà (57%) era correlata al virus dell'epatite C. Riguardo lo stato di gravità clinica della malattia epatica, circa la metà dei pazienti esa-

TABLE II.—Demography and smoking habits of 60 patients with liver cirrhosis.

M/F	49/11	4,4:1
	Mean±SD	Range
Age (years)	51±8	(32-63)
Pack years	27±16	(1-80)
Smokers	32±17	(5-80)
Ex smokers	22±14	(1-45)
	Cases	%
Smoking habit	60	100
Smokers	20	33
Ex smokers	21	35
Non-smokers	19	32

Legend: values are expressed as mean±SD; pack years=no. of cigarettes per day /20×no. of years smoked

TABLE III.—Causes of liver cirrhosis and clinical status in relation to the severity of liver disease of the 60 patients candidates to liver transplant.

Cause	Cases	%
Viral cirrhosis	50	84
HCV	34	57
HBV	12	20
HBV+HCV	4	7
Exotoxic cirrhosis	5	8
Idiopathic cirrhosis	5	8
Clinical severity (Child-Pugh)		
Class A	15	25
Class B	28	46
Class C	17	29

shown in figure 4. Three percent of patients had a TLC 80% lower than the predicted value (indicating a restrictive pattern) and six percent showed an FEV1/FVC ratio 89% lower than the predicted value suggesting airway obstruction. Like the spirometric data, the lung gas exchange parameters were on average within normal limits, with the exception of oxygen gradients and arterial carbon dioxide pressure, as reported in table II. As concerns the prevalence of gas exchange alterations, Figure 4 shows that 12% of subjects had increased intrapulmonary shunting (normal value 8%), 33% had reduced Tlco, 40% had a significant and pathological increase in O₂ gradients and a reduced PaCO₂. Impairment of most physiological variables reflected the severity of liver cirrhosis (Table 5) and for some parameters impairment in class C was statistically significant. In particular, signs of pathological hyperventilation, as shown by values of PaCO₂ < 35 mmHg, were present in about 80% of class C patients. Even intrapulmonary shunting appeared significantly pathological in 25% of class C patients, whereas a trend, albeit not significant, towards greater alteration of Tlco and oxygen gradients was observed in 50% of class C patients (fig. 5).

With regard to the radiographic score of cardiocirculatory and interstitial involvement there was a high level of interobserver reproducibility. The correlation coefficients

TABELLA IV.—Indici di funzionalità respiratoria misurati in 60 pazienti con malattia epatica in stadio avanzato.

	Media±SD
Indici spirometrici	
FEV ₁ (% pred)	104±15
FEV ₁ /VC (% pred)	96±7
FRC (% pred)	101±17
RV (% pred)	91±22
TLC (% pred)	99±13
Scambi gassosi polmonari	
PaO ₂ (mmHg)	94±11
PaCO ₂ (mmHg)	34±5
A-aDO ₂ (mmHg)	15±10
PaO ₂ 100% (mmHg)	696±81
Tlco (mmHg)	86±17
Tlco/VA (mmHg)	79±16
Shunt (mmHg)	5±3

Legenda: valori espressi come medie±ds; Indici spirometrici: FEV₁=volume espiratorio forzato nel primo secondo; FEV₁/VC=indice di Tiffeneau; FRC=capacità funzionale residua; RV=volume residuo; TLC=capacità polmonare totale. Scambi gassosi polmonari: PaO₂=pressione parziale arteriosa di ossigeno; PaCO₂=pressione parziale arteriosa di anidride carbonica; A-aDO₂=gradiente alveolo-arterioso di ossigeno; PaO₂100%=pressione parziale arteriosa di ossigeno dopo 20' di respirazione in ossigeno al 100%; Tlco=capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio in respiro singolo; Tlco/VA=capacità di diffusione nel polmone corretta per il volume alveolare (coefficiente di diffusione); shunt=shunt intrapolmonare destro-sinistro.

TABLE IV.—Spirometric and gas exchange data of the 60 patients with liver cirrhosis.

	Mean±SD
Spirometric indices	
FEV ₁ (% pred)	104±15
FEV ₁ /VC (% pred)	96±7
FRC (% pred)	101±17
RV (% pred)	91±22
TLC (% pred)	99±13
Pulmonary gas exchange	
PaO ₂ (mmHg)	94±11
PaCO ₂ (mmHg)	34±5
A-aDO ₂ (mmHg)	15±10
PaO ₂ 100% (mmHg)	696±81
Tlco (mmHg)	86±17
Tlco/VA (mmHg)	79±16
Shunt (mmHg)	5±3

Legend: values are expressed as Mean±SD; Spirometric parameters: FEV₁=Forced expiratory volume in one second; FEV₁/VC=Tiffeneau index; FRC=functional residual capacity; RV=residual volume; TLC=total lung capacity. Pulmonary gas exchange parameters: PaO₂=arterial oxygen partial pressure; PaCO₂=arterial carbon dioxide partial pressure; A-aDO₂=alveolar to arterial gradient for oxygen; PaO₂100%=arterial oxygen pressure after 20' of breathing 100% O₂; Tlco=single-breath carbon monoxide diffusing capacity; Tlco/VA=carbon monoxide diffusing capacity corrected for the alveolar volume (transfer factor); shunt=right to left intrapulmonary shunt.

minati (46%) presentava un quadro di media gravità (classe B), rispetto al 29% dei casi in cui si riscontravano alterazioni di funzionalità epatica più severa (classe C); nel rimanente 25% dei pazienti studiati erano presenti alterazioni cliniche di grado minimo. La stragrande maggioranza dei pazienti non ha riferito, ad un'anamnesi accurata, di malattie cardio-polmonari pregresse od in atto.

Per ciò che concerne gli indici di funzionalità respiratoria non si sono evidenziate alterazioni dei valori medi per i principali parametri di volumetria statica e dinamica (tab. IV). In particolare, i valori medi di TLC, RV, FRC, FEV₁ e FEV₁/VC sono risultati nel range di normalità. Non si sono avute differenze sostanziali per quanto riguarda l'andamento dei dati funzionali in relazione al fumo di sigarette. La prevalenza dei pazienti con alterazioni degli indici spirometrici è riportata in figura 4. Il 3% dei pazienti ha riportato una TLC minore di 80% del predetto (indicativa di un pattern restrittivo) ed un 6% un rapporto FEV₁/FVC < all'89% del predetto ad indicare un pattern ostruttivo funzionale delle vie aeree. Allo stesso modo dei dati spirometrici, anche i parametri di scambio gassoso polmonare sono risultati in media entro i valori di normalità, eccezione fatta per i gradienti di ossigeno ed il valore di tensione arteriosa di anidride carbonica, come riportato in tabella IV. Per quanto concerne la prevalenza degli indici di scambio alterati, in figura 4 si osserva come il 12% dei soggetti abbia presentato una quota di shunt intrapolmonare oltre il valore di normalità che è pari all'8%, il 33% una riduzione della Tlco, il 40% un aumento significativo e patologico dei gradienti di O₂ ed una riduzione della PaCO₂. La maggior parte delle variabili fisiologiche è risultata più compromessa parallelamente alla gravità della malattia epatica (tab. V) e per alcuni parametri la compromissione in classe C è risultata statisticamente significativa. In particolare, segni di iperventilazione patologica, quali dimostrati da un valore di PaCO₂ <

obtained with Spearman's rank test for each pair compared were as follows: 0.93 (reader 1 versus reader 2); 0.90 (reader 1 versus reader 3); 0.92 (reader 2 versus reader 3). All correlations were highly significant ($p < 0.00001$). Further evidence of this high degree of interobserver concordance was provided by the Friedman test that enables calculation of the Kappa concordance coefficient. The result for the total radiographic score was equal to a Kappa statistic value of 0.94 with a highly significant p value ($P < 0.00001$), indicating a strong level of concordance. Even for the more specific signs of cardiocirculatory involvement, hyperkinetic circulation and interstitial damage (table 1), classed as present or absent and each assessed regionally in the four lung quadrants, the interobserver concordance Kappa statistic yielded highly significant results. In particular, the Kappa values were significant ranging from a minimum of 0.4998 ($p < 0.0078$) for the finding of reticular and/or nodular patterns in the interstice of the left lung lower quadrants, to a maximum of 0.738 ($p < 0.0000$) for heart size. Significant intermediate findings were the size of the vascular pedicle (0.5945); volume of lung hila (0.6320); hilar blurring (0.5224); increased diameter of central vessels supplying the right lower regions (0.4942) and of the peripheral vessels at the right lung bases (0.4590); blurred vessel walls for the right upper quadrant (0.5056) and the left lower quadrants (0.4742).

Given the high degree of reproducibility of the total radiographic score and of most of the radiographic signs, considered independently, the reading by one observer or the median of the three were independently used for the comparison of radiographic signs and their scores with the functional data and to construct frequency tables by class of cirrhosis.

The comparison between radiographic score and cirrhosis severity classes is shown in Figure 6. The average score

a 35 mmHg, erano presenti in circa l'80% dei pazienti di classe C rispetto ai pazienti appartenenti alle altre classi. Anche lo shunt intrapolmonare è apparso significativamente patologico nel 25% dei pazienti di classe C, mentre un trend, seppur non significativo, verso la maggiore alterazione del parametro si è osservato nel 50% dei pazienti di classe C per Tlco e gradienti di ossigeno (fig. 5).

Per ciò che concerne il punteggio radiografico di interessamento cardio-circolatorio ed interstiziale polmonare vi è stato un alto grado di riproducibilità fra i 3 lettori indipendenti. I coefficienti di correlazioni ottenuti mediante lo Spearman's rank test per ciascuna coppia di confronti sono stati i seguenti: 0,93 (lettore 1 *versus* lettore 2); 0,90 (lettore 1 *versus* lettore 3); 0,92 (lettore 2 *versus* lettore 3). Tutte le correlazioni sono risultate altamente significative ($p < 0,00001$). Un ulteriore riprova dell'alto grado di concordanza tra i 3 lettori è stato dato dal test di Friedman che permette di calcolare il coefficiente Kappa di concordanza. Il risultato per il punteggio radiografico totale è stato pari ad un valore di Kappa statistico di 0,94 con un valore di p altamente significativo ($p < 0,00001$), valore che sta ad indicare un forte grado di concordanza. Anche per i segni radiografici più specifici di interessamento cardiocircolatorio e di circolo ipercinetico e di danno interstiziale, come riportato in tabella 1, codificati in maniera dicotomica, assente-presente, e valutati ciascuno regionalmente nei 4 quadranti polmonari, il Kappa statistico di concordanza interosservatore ha dato dei risultati di forza di concordanza altamente significativi. In particolare, i valori del Kappa statistico sono risultati significativi andando da un minimo di 0,4998 ($p < 0,0078$) per il rilievo di aspetti reticolari e/o nodulari nell'interstizio dei quadranti inferiori del polmone sinistro, ad un massimo di 0,738 ($p < 0,0000$) per le dimensioni del cuore. Nel mezzo sono risultati significativi le dimensioni del peduncolo vascolare (0,5945), il volume degli ili polmonari (0,6320); la loro sfumatura (0,5224); l'incremento di calibro dei vasi centrali per le regioni inferiori destre (0,4942) e dei vasi periferici alle basi del polmone destro (0,4590), la sfumatura delle pareti dei vasi per il quadrante superiore destro (0,5056) e dei quadranti inferiori sinistri (0,4742).

Dato l'alto grado di riproducibilità dello score radiografico globale e di gran parte dei segni radiografici, indipendentemente considerati, la lettura di un'osservatore o la mediana dei 3 sono state indipendentemente utilizzate per il confronto tra segni radiografici e relativo punteggio con i dati funzionali e per costruire le tabelle di frequenza per classi di malattia epatica.

Il confronto tra il punteggio radiografico e le classi di gravità di malattia epatica è stato riportato in figura 6. Il punteggio medio in classe A è risultato $6,379 \pm 3,43$, significativamente diverso da quello in classe B $9,811 \pm 2,485$ ($p < 0,009$) e da quello in classe C $11,886 \pm 3,152$ ($p < 0,001$).

La frequenza delle alterazioni radiografiche, sia per quanto riguarda il coinvolgimento delle strutture cardio-circolatorie (dimensione del cuore, peduncolo, ili, densità, sfumatura, volume) sia per quanto riguarda l'interessamento interstiziale in senso stretto è stata riportata nelle figure 7 e 8. Il test del chi-quadro ha dimostrato associazioni significative in termini di prevalenze per le dimensioni del cuore, maggiormente rappresentate nella classe C ($p < 0,048$), per la maggiore densità degli ili ($p < 0,0089$), per l'aumento del cali-

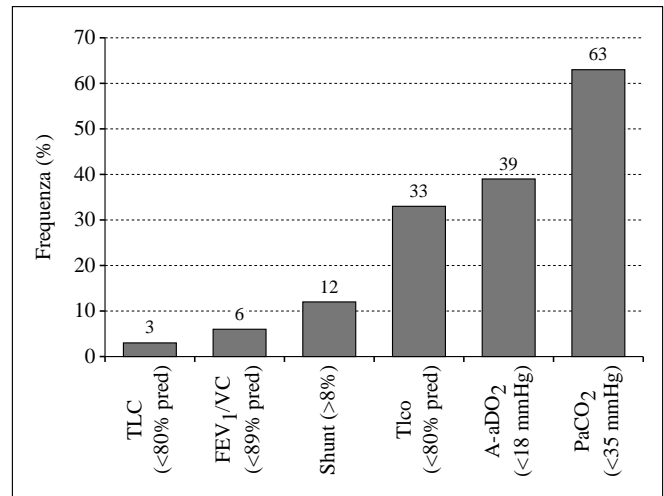


Fig. 4. — Frequenza delle anomalie dei dati funzionali in 60 pazienti con cirrosi epatica in stadio avanzato. Legenda: i valori sono espressi come medie \pm SD; per la definizione vedi Tabella IV.
Frequencies of abnormal functional data in 60 patients with advanced liver cirrhosis. Legend: values are expressed as mean \pm SD; for definitions see Table IV.

in class A was 6.379 ± 3.43 , which is significantly different from that of class B 9.811 ± 2.485 ($p < 0.009$) and class C 11.886 ± 3.152 ($p < 0.001$).

The frequency of radiographic alterations, as regards both cardiocirculatory involvement (heart size, pedicle, hila, density, blurring, volume) and interstitial involvement proper is shown in Figures 7 and 8. The chi-square test demonstrated significant associations in terms of prevalence for heart size, mostly represented in class C ($p < 0.048$), for increased hilar density ($p < 0.0089$) and for increased diameter of central vessels ($p < 0.0028$). Increased diameter of peripheral vessels was seen in classes B and C and, when reported, it had a response rate of 77-88% of cases in readings, although it did not reach statistical significance. The signs of true interstitial involvement, such as vessel wall blurring, bronchial wall thickening, small rounded opacities < 5 mm in diameter, septal or reticular markings were significantly represented in the class of severe cirrhosis with percentages ranging from 46% to 100%. As regards the correlations between radiographic signs and functional data the overall radiographic score significantly correlated with the functional indices of airway obstruction, but not with the insufflation indices or with lung gas exchanges, diffusion, intrapulmonary shunting.

Discussion

Advanced chronic liver disease such as cirrhosis can lead to a variety of intrapulmonary complications that may affect the pulmonary circulation, the lung parenchyma, and the pleural spaces. Breathing difficulties and alterations in pulmonary gas exchanges, in the form of varying degrees of hypoxaemia, are often the first and most common symptoms and signs that should raise a suspicion of pulmonary manifestation of liver cirrhosis. In these patients the pulmonary

TABELLA V.—Indici di funzionalità respiratoria in relazione alle classi di gravità clinica della malattia epatica (Child-Pugh).

Classi Child-Pugh	A	B	C	p
FEV ₁ (% pred)	110±11	106±15	96±18	0.01
FEV ₁ /VC (% pred)	93±6	97±6	95±9	ns
FRC (% pred)	110±21	101±13	93±16	0.02
RV (% pred)	95±24	86±16	95±28	ns
TLC (% pred)	104±14	98±10	97±16	ns
PaO ₂ (mmHg)	92±11	96±9	92±15	ns
PaCO ₂ (mmHg)	38±5	33±5	32±4	0.003
A-aDO ₂ (mmHg)	13±10	14±9	19±11	ns
PaO ₂ 100% (mmHg)	619±48	601±61	565±124	ns
Tlco (% pred)	88±14	89±20	80±14	ns
Tlco/VA (% pred)	76±15	79±16	75±10	ns
Shunt (%)	4±2	5±3	6±4	ns

Legenda: p<0.05 livello di significatività; per le definizioni vedi tabella IV.

TABLE V.—Spirometric and gas exchange data in relation to the clinical status of liver cirrhosis.

Child-Pugh classes	A	B	C	p
FEV ₁ (% pred)	110±11	106±15	96±18	0.01
FEV ₁ /VC (% pred)	93±6	97±6	95±9	ns
FRC (% pred)	110±21	101±13	93±16	0.02
RV (% pred)	95±24	86±16	95±28	ns
TLC (% pred)	104±14	98±10	97±16	ns
PaO ₂ (mmHg)	92±11	96±9	92±15	ns
PaCO ₂ (mmHg)	38±5	33±5	32±4	0.003
A-aDO ₂ (mmHg)	13±10	14±9	19±11	ns
PaO ₂ 100% (mmHg)	619±48	601±61	565±124	ns
Tlco (% pred)	88±14	89±20	80±14	ns
Tlco/VA (% pred)	76±15	79±16	75±10	ns
Shunt (%)	4±2	5±3	6±4	ns

Legend: p<0.05 significance level; see table IV for definition

bro dei vasi centrali ($p<0,0028$). Il calibro dei vasi periferici è apparso aumentato nelle classi B e C e, quando riportato, nelle letture ha avuto una percentuale di risposta tra il 77 e l'88% dei casi, pur non raggiungendo la significatività statistica. I segni di vero e proprio interessamento dell'interstizio polmonare, quali la sfumatura delle pareti dei vasi, l'ispessimento della parete dei bronchi, le piccole opacità rotondegianti di diametro < 5 mm, le linee settali o reticolari sono risultati significativamente rappresentati nella classe di gravità di malattia epatica con percentuali oscillanti tra il 46 ed il 100%. Per quanto riguarda le correlazioni tra segni radiografici e dati funzionali il punteggio radiografico globale è risultato significativamente correlato con gli indici funzionali di ostruzione delle vie aeree, ma non con gli indici di insufflazione o con gli scambi gassosi polmonari, diffusione, shunt intrapolmonare.

Discussione

La malattia epatica cronica ed avanzata come la cirrosi epatica può produrre varie complicanze intrapolmonari che possono interessare il circolo polmonare, il parenchima polmonare, ma anche gli spazi pleurici. Difficoltà di respiro ed alterazioni degli scambi gassosi polmonari, sotto forma di ipossiemia di grado variabile, sono spesso i primi e più comuni sintomi e segni che devono fare avanzare il sospetto di una manifestazione polmonare direttamente legata alla cirrosi. In questi pazienti epatopatici spesso le alterazioni polmonari possono svilupparsi nel corso della malattia epatica e possono progredire contestualmente al progredire della patologia di base. Sostanze o metaboliti derivati da un'alterata funzione epatocellulare possono produrre danno vascolare e causare ipossiemia. Talvolta la malattia epatica in stadio avanzato si può accompagnare a quadri polmonari conclamati, che necessitano interventi terapeutici importanti, quali il configurarsi di sindrome epatopolmonare caratterizzata da ipossiemia arteriosa, aumento della portata cardiaca con circolo iperdinamico e situazioni di sovraccarico cardiaco, vasodilatazioni polmonari, o di ipertensione porto-polmonare [7, 8]. In particolare la dilatazione di arteriole e venule nella regione alveolo-interstiziale del parenchima polmonare è un reperto di non trascurabile frequenza

alterations can often develop in the course of liver disease and may progress in parallel to progression of the underlying disease. Substances or metabolites derived from altered liver function can produce vascular damage and lead to hypoxaemia. Sometimes end-stage cirrhosis can accompany full-blown lung diseases requiring major medical intervention, such as hepatopulmonary syndrome characterised by arterial hypoxaemia, increased cardiac output with hyperdynamic circulation and situations of cardiac overload, pulmonary vasodilatation, or porto-pulmonary hypertension [7, 8]. In particular, the dilatation of arterioles and venules in the alveolo-interstitial region of the lung parenchyma is a fairly frequent finding in the vascular architecture of the lung in cirrhotic patients. It has also been hypothesised that an accumulation of macrophages in pulmonary vasculature may suggest angiogenesis, an event known to liver specialists and that apparently accounts for certain manifestations of aberrant karyokinesis (regenerative) in cirrhosis [15].

In the light of these observations, it is clear that certain imaging techniques such as lung perfusion scintigraphy and pneumoangiography play an important role in directly or indirectly revealing vascular alterations [1]. Instead, it remains to be established whether examinations such as chest radiography or high-resolution CT are helpful in evaluating and grading the lung damage induced by cirrhosis.

Mc Adams *et al.* studying a small number of patients with hepatopulmonary syndrome [16] reported percentages of reticular or reticulo-nodular opacities at chest radiography ranging from 5% to 13.8% of patients with chronic liver disease and from 46% to 100% of patients with full-blown hepatopulmonary syndrome. One study assessing the diagnostic role of conventional CT in assessing pulmonary vascular alterations in patients with lung cirrhosis with or without gas exchange alterations found significantly different alterations in peripheral vessels which were found to be more dilated in hypoxaemic patients compared to patients without hypoxaemia. In addition, the diameter of these vessels was inversely correlated to the oxygen gradients, in the sense that low arterial oxygen pressure corresponded to increased diameter of peripheral lung vessels, leading to conclude that CT was useful for the diagnosis of these macroscopic alterations [19].

Within this complex scenario, our study aimed to evalu-

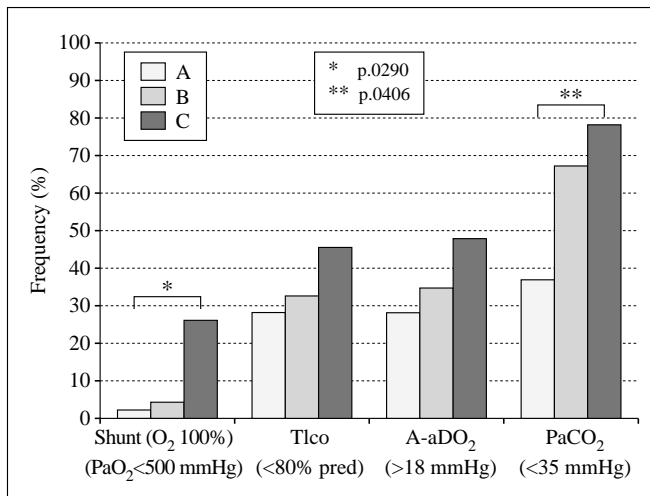


Fig. 5. — Frequenza delle alterazioni degli scambi gassosi polmonari in relazione alle classi di gravità clinica della malattia epatica (Child-Pugh). Legenda: livello di significatività $p < 0.05$; per la definizione vedi Tabella IV. Frequencies of gas exchange alterations in relation to the different Child-Pugh classes. Legend: $p < 0.05$ significance level; for definitions see Table IV.

nell'architettura vascolare del polmone di questi pazienti cirrotici. È stato ipotizzato anche che un accumulo di macrofagi nella vascolarizzazione polmonare possa suggerire un fenomeno di angiogenesi, fenomeno noto agli epatologi che sembra spiegare certe manifestazioni discariocinetiche epatiche di tipo rigenerativo in corso di cirrosi [15].

Alla luce di queste osservazioni appare importante il ruolo assunto da certe tecniche di imaging come la scintigrafia polmonare da perfusione e la pneumoangiografia nello svelare più o meno direttamente le alterazioni vascolari [1]. Rimane, invece, da comprendere se esami come la radiografia del torace o la TC ad alta risoluzione possano aiutare nella valutazione e gradazione del danno polmonare indotto da cirrosi.

Mc Adams *et al.* su di un numero esiguo di pazienti affetti da sindrome epatopolmonare [16] hanno riportato delle percentuali di opacità reticolari o reticolo-nodulari, lette alla radiografia del torace, che vanno dal 5 al 13,8% dei pazienti con epatopatia cronica e dal 46 al 100% di pazienti affetti da sindrome epatopolmonare conclamata. In uno studio teso a valutare il ruolo diagnostico della TC convenzionale nei confronti delle alterazioni vascolari polmonari di pazienti con cirrosi polmonare con o senza alterazioni degli scambi gassosi, sono state trovate alterazioni significativamente diverse della vascolarizzazione periferica che è risultata maggiormente dilatata nei pazienti ipossiemicici rispetto ai normossiemicici. Inoltre, il diametro di questi vasi è apparso inversamente correlato ai gradienti di ossigeno, nel senso che ad una bassa tensione di ossigeno nel sangue corrispondeva un aumentato diametro dei vasi periferici polmonari, concludendo per una utilità diagnostica della TC nella diagnosi di queste alterazioni macroscopiche [19].

In questo scenario complesso si inquadra lo scopo di questo studio teso a valutare la frequenza di segni radiografici toracici suggestivi di danno vascolare e/o interstiziale pol-

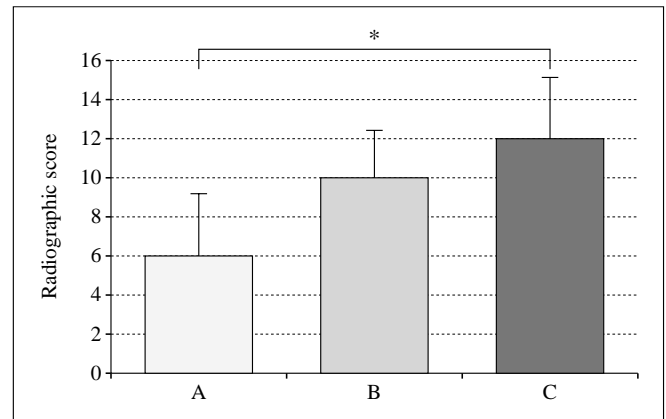


Fig. 6. — Score radiografico in relazione alle classi di gravità clinica della malattia epatica. Legenda: Valori medi e deviazioni standard dello score radiografico nelle classi A,B,C di severità clinica della malattia epatica. Radiographic score according to the severity of liver cirrhosis. Legend: Mean values and standard deviations of the radiographic score in the different classes of severity (A, B, C) of liver cirrhosis.

ate the frequency of chest radiography signs suggestive of cirrhosis-related vascular and/or interstitial lung damage, and compare the morphological changes seen at radiography and the parameters of respiratory function. All this to discover whether conventional chest radiography can have a role in the early assessment and quantitation of cirrhosis-related pulmonary involvement. To this end, we compared a standardised chest radiography reading grid with the severity of cirrhosis and with the functional involvement that can directly result from it. For the study we used a radiographic score based on both cardiocirculatory and interstitial involvement, directly related to liver cirrhosis. The radiographic score showed a significant degree of interobserver reproducibility and was therefore compared with the classes of severity of cirrhosis and with the physiological lung function data. The radiographic score was found to significantly correlate with the severity classes, with higher scores being found in the classes of patients with more advanced disease and clear differences with the patients with less severe disease (fig. 6). This result was also reflected in the higher frequency of radiographic signs of cardiocirculatory and interstitial involvement in the classes of more severe liver disease (figs. 7-8). The presence of a greater number of radiographic signs in class C patients is parallel to a greater pulmonary function impairment studied by spirometric and gas exchange tests. In particular, it is important to point out that in some cases there was a significant correlation between some lung function parameters (lung volumes, arterial carbon dioxide pressure, gas diffusion) and the greater impairment in the higher classes of cirrhosis, which confirms previous findings [8, 31]. The greater involvement of lung function was seen as a greater tendency to hyperventilation of these subjects, which leads to a higher level of oxygen gradients, lower lung volumes and a greater reduction in alveolo-capillary gas diffusion (table V). These data lend further support to the hypothesis of anatomical damage to the alveolo-capillary barrier at the interstitial level which may be explained by an increased alveolo-cap-

monare indotto da cirrosi, ed ad operare un confronto tra l'impegno morfologico desunto alla radiografia ed i parametri di funzione respiratoria. Il tutto al fine di scoprire se la radiografia del torace convenzionale possa avere un ruolo sia nella valutazione iniziale dell'impegno polmonare indotto da cirrosi sia anche nella sua quantizzazione. Pertanto, una lettura standardizzata della radiografia del torace è stata messa a confronto con la severità della malattia epatica ed allo stesso tempo con l'impegno funzionale che direttamente da essa ne può conseguire. Per lo studio è stato usato un punteggio radiografico basato sull'impegno cardiocircolatorio sia su quello interstiziale, direttamente legato alla cirrosi epatica. Il punteggio radiografico ha mostrato un significativo grado di riproducibilità interosservatore e pertanto è stato confrontato con le classi di severità della malattia cirrotica ed allo stesso tempo con i dati fisiologici di funzione polmonare. Il punteggio radiografico ha mostrato una correlazione significativa con le classi di gravità di malattia, risultando più alto nella classe di pazienti più compromessi dal punto di vista epatico e differenziandosi in modo molto netto dalla classe meno grave (fig. 6). Questo risultato è stato anche sottolineato dalla maggiore frequenza di segni radiografici di interessamento cardiocircolatorio e di impegno interstiziale nelle classi di gravità epatopatica maggiore (figg. 7-8). La presenza di un numero più alto di segni radiografici nella classe C di epatopatici va di pari passo con un maggiore impegno della funzione polmonare studiata dai tests spirometrici e di funzione di scambio dei gas. In particolare è d'uopo segnalare come in alcuni casi si sia trovata una tendenza significativa di alcuni parametri funzionali (volumi polmonari, tensione arteriosa di anidride carbonica, diffusione dei gas) alla maggiore compromissione nella classe di epatopatia più alta, confermando precedenti osservazioni di letteratura [8, 31]. In particolare il maggiore impegno della funzione polmonare lo si è osservato come una maggiore tendenza alla iperventilazione di questi soggetti, a cui consegue un più alto livello di gradienti di ossigeno, una più bassa volumetria polmonare ed una maggiore riduzione della diffusione alveolo-capillare dei gas (tab. V). Questi dati inducono a corroborare maggiormente l'ipotesi della sofferenza anatomica della barriera alveolo-capillare a livello interstiziale che appunto può essere giustificata da un aumento della distanza alveolo-capillare che anche una vasodilatazione arteriolo-capillare può dare [10, 13, 14]. Inoltre, confermano quanto già evidenziato in numerosi lavori della letteratura circa la relazione tra malattia epatica cronica progressiva e danno polmonare.

Tornando ai risultati sulla frequenza dei segni radiografici (figg. 7, 8) si osserva come le percentuali relative ai reperti di interessamento cardiocircolatorio ed interstiziale siano risultate mediamente più alte di quanto descritto in letteratura [16-18]. Questa differenza può essere legata alle caratteristiche del nostro campione in studio, che ha abbracciato tutto lo spettro di gravità della cirrosi epatica, andando a considerare sia i soggetti di classe di malattia meno grave, sia quelli di classe intermedia, sia infine quelli di classe più grave, ma anche alla sua dimensione. Può anche in parte essere attribuita anche all'esperienza di lettura soggettiva degli osservatori, che può costituire un limite nel senso di avere creato una sovrastima dell'incidenza dei segni radiografici. Può, in ultima analisi, essere legata alla complessità

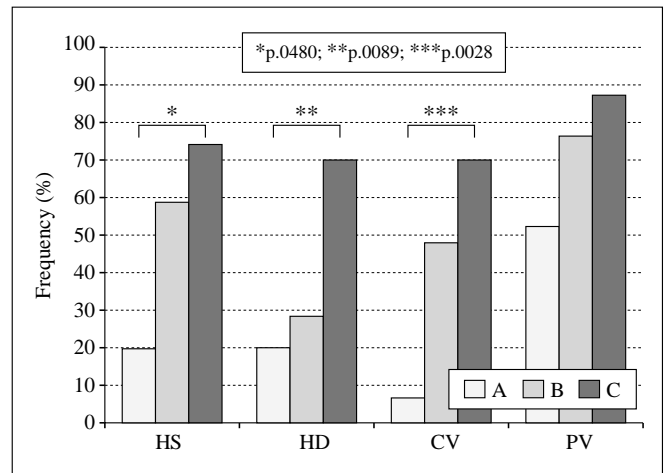


Fig. 7. — Frequenza delle alterazioni radiografiche di interessamento cardiocircolatorio in relazione alle classi di gravità clinica della malattia epatica. Legenda: HS= modificazioni di volume dell'ombra cardiaca; HD= modificazioni ili polmonari; CV= incremento di calibro dei vasi centrali; PV= incremento di calibro dei vasi periferici. A,B,C, classi di gravità clinica della malattia epatica.

Frequencies of radiographic signs of vascular deficiency in relation to the classes of severity of liver cirrhosis. Legend: HS= changes of cardiac silhouette; HD= changes of hila; CV= increase in diameter of central vessels; PV= increase in diameter of peripheral vessels. A,B,C classes of severity of liver cirrhosis.

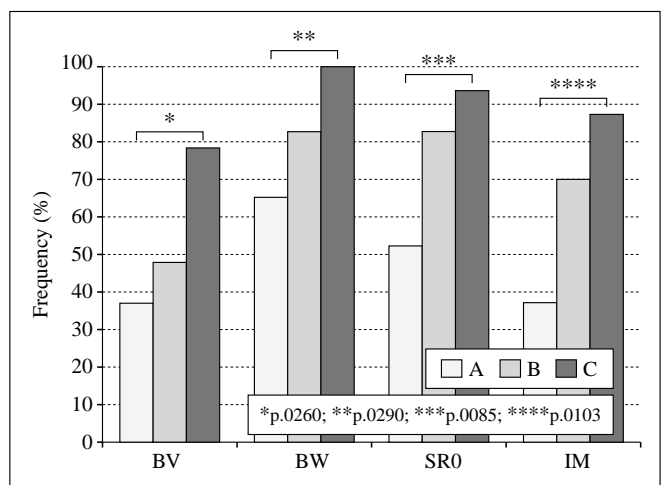


Fig. 8. — Frequenza delle alterazioni radiografiche di interessamento interstiziale in relazione alle classi di gravità clinica della malattia epatica. Legenda: BV= sfumatura delle pareti vascolari; BW= ispessimento delle pareti bronchiali; SRO= piccole opacità rotondeggianti; IM= aspetto reticolo nodulare e linee interstiziali. A,B,C classi di severità di malattia epatica.

Frequencies of radiographic signs of interstitial involvement in relation to the classes of severity of liver cirrhosis. Legend: BV= blurred vessels; BW= thickening of bronchial walls; SRO= small rounded opacities; IM= interstitial markings. A,B,C classes of severity of liver cirrhosis.

illary distance which can even result from an arteriolar-capillary vasodilatation [10, 13, 14]. In addition, our results confirm the findings of several previous studies that progressive chronic liver disease is related to lung damage.

Turning back to the frequency of radiographic signs (figs.

fisica del torace ed alla buona qualità tecnica dell'esame digitale che sembra avere per sue caratteristiche intrinseche una risoluzione spaziale inferiore rispetto all'esame ottenuto in condizioni analogiche [32]. Può infine essere legata al limite intrinseco di una semplice proiezione su di un piano di strutture anatomiche che si svolgono su più piani. Sebbene dal nostro campione sono stati esclusi pazienti con gravi broncopneumopatie, fibrosi polmonare, cardiopatie e scompensi conclamati, non bisogna trascurare che alcuni dei segni radiografici considerati possono essere sostenuti da processi patologici pregressi od abitudini voluttuarie (fumo di sigarette). A tal fine può essere utile estendere le analisi su un campione più numeroso di pazienti ed eventualmente ricorrere ad un confronto tra punteggio visivo radiografico e punteggio quantitativo/qualitativo letto con esame tomografico ad alta risoluzione sugli stessi pazienti in modo consecutivo e contestuale [19]. Per ciò che riguarda il ruolo che si deve attribuire alla radiografia del torace nell'approccio diagnostico del coinvolgimento polmonare in corso di cirrosi epatica, viene in aiuto un'analisi di sensibilità e specificità di alcuni segni radiografici ritenuti, più di altri, indicatori di sofferenza circolatoria e di danno endoteliale, ed identificati nei quadranti inferiori polmonari, condotta mettendo a confronto i gruppi di epatopatici più gravi rispetto ai meno gravi. I valori di sensibilità si sono dimostrati elevati con un range che va dal 60% per la sfumatura delle pareti vascolari fino al 98% per l'ispessimento delle pareti bronchiali. A fronte, però, di un'ottima sensibilità, fanno riscontro valori di bassa specificità, data dal fatto che i soggetti di classe A, che pur essendo un gruppo di controllo spurio, possono avere i suddetti segni radiografici in una percentuale non trascurabile. I valori di predizione positiva e negativa confermano quanto visto per la sensibilità e specificità, suggerendo che la radiografia del torace, considerata come esame semplice, ha un proprio ruolo nell'identificazione grossolana di alcuni segni. Suggestiscono inoltre che questo ruolo va inoltre integrato e completato da altre tecniche di imaging. Il ruolo che si deve attribuire alla radiografia del torace è quello di suggerire la presenza dei segni già descritti, di saperli cogliere e di indirizzare il sospetto di danno cardiocircolatorio o di danno dell'interstizio verso tecniche ed esami più informativi. A tal riguardo bisogna sottolineare che, ad esempio il riscontro di piccole opacità rotondeggianti o di ispessimento delle pareti bronchiali, o di rilievo di linee interstiziali può anche essere espressione di altre cause (esposizione al fumo di sigarette, incroci vasali, pregresse manifestazioni flogistiche) e non sorprende trovare soggetti di classe A che abbiano avuto punteggi radiografici alti o trovare soggetti di classe C con punteggio radiografico intermedio. Certo è che se il loro rilievo e la loro frequenza aumentano globalmente nelle classi di epatopatia più alta, come i dati di questo lavoro dimostrano, sembrerebbe delinearsi un significato fisiopatologico. Sicuramente il rilievo di questi segni unitamente al riscontro di un maggiore impegno dei dati di funzione respiratoria deve indurre sia il radiologo sia il clinico a pensare che ci si trova di fronte ad un paziente con cirrosi epatica che si sta avviando verso un progressivo danno dell'integrità strutturale del polmone e quindi ad intraprendere in modo più precoce l'iter di interventi terapeutici chirurgici (trapianto epatico) che possono interrompere questo circolo vizioso e progressivo al fine di potere otte-

7, 8), it can be seen that the percentages of the findings of cardiocirculatory and interstitial involvement were on average higher than described in the literature [16-18]. This difference may be related to the characteristics of our study sample, not only in terms of size but also in terms of levels of severity represented, from less severe to advanced disease. It may also in part be ascribed to the observers' subjective reading experience, which may constitute a limitation in that it may have led to overestimation of the incidence of radiographic signs. It may be related to the physical complexity of the chest and the good technical quality of the digital examination which seems to intrinsically have a lower spatial resolution compared to the analogical examination [32]. Finally, it may result from the intrinsic limitation of a simple single-plane projection of multi-dimensional anatomical structures. Although our sample excluded patients with severe bronchopneumopathy, pulmonary fibrosis, cardiopathies and frank decompensation, we should also consider that some of the radiographic signs considered may be caused by previous pathological processes or habits (tobacco smoking). To this end, it may be useful to extend the analysis to a larger sample of patients and compare the visual radiographic score and the quantitative/qualitative HRCT score on the same patients [19]. With regard to the role of chest radiography in the diagnostic approach of lung involvement in liver cirrhosis, it might be helpful to consider the comparative analysis between the groups with more and less severe disease of the sensitivity and specificity of some radiographic signs detected in the lower lung quadrants and considered to be more indicative than others of circulatory impairment and endothelial damage. The sensitivity values were high ranging from 60% for blurred vascular walls to 98% bronchial wall thickening. Specificity instead was low, owing to the fact that a non-negligible portion of class A subjects, although a spurious control group, may exhibit these radiographic signs. The positive and negative predictive values confirm these findings, suggesting that chest radiography, regarded as a simple examination, does play some role in the gross detection of some signs. They also suggest that this role should be integrated and completed with other imaging techniques. The role of chest radiography is to indicate the presence of the signs, raise the suspicion of cardiocirculatory impairment or interstitial damage and prompt to perform more informative tests. On this subject, it should be remembered that the finding of small rounded opacities, bronchial wall thickening or interstitial markings, for example, may also result from other causes (exposure to tobacco smoke, vessel shunting, previous inflammation) and that it is not surprising to find class A subjects with high radiographic scores or class C subjects with intermediate scores. What is sure is that if the importance and frequency of these signs increase in the classes with more severe liver disease, as shown by our study, they may have pathophysiological significance. Certainly, the finding of these signs combined with impaired respiratory function should lead the radiologist and clinician to suspect cirrhosis-related progressive damage to the structural integrity of the lung and to promptly undertake the therapeutic surgical procedures (liver transplant) capable of stopping this progressive vicious circle with a view to obtain-

nere dei risultati più incoraggianti per ciò che concerne le complicanze polmonari precoci del post-trapianto [33].

Conclusioni

Nella valutazione clinica polmonare dei pazienti con cirrosi le informazioni desunte da una lettura standardizzata della radiografia del torace appaiono di estremo valore in quanto possono aiutare a far ipotizzare l'impegno strutturale polmonare da cirrosi. Inoltre se integrate con le misure fisiologiche aiutano a differenziare pazienti di epatopatia più grave da quelli meno gravi ed inoltre, indirettamente, pazienti con disturbi della funzione polmonare da quelli senza. Suggestiscono inoltre l'importanza di eseguire un confronto con altre tecniche di imaging quali la TC torace ad alta risoluzione, che dovrebbe essere in grado di valutare con esattezza la reale esistenza ed il grado di gran parte dei segni (ispessimento delle pareti bronchiali, sfumatura dei vasi, aspetto reticolo-nodulare, piccole opacità interstiziali) al fine di realizzare un'analisi di costo-benefici poiché la radiografia del torace è un esame semplice, poco costoso, più prontamente disponibile. Resta comunque come tale l'esame di scelta per indirizzare uno studio morfologico tomografico, la cui analisi qualitativa e quantitativa deve potere costituire un utile strumento di ricerca per indagare la relazioni tra struttura e funzione nel complesso scenario fegato-polmone.

ing better outcomes as regards early post-transplant pulmonary complications [33].

Conclusions

In the clinical assessment of cirrhotic patients the information derived from a standardised reading of chest radiographs appears to be extremely useful in that it can raise the suspicion of cirrhosis-related structural lung derangement. In addition, if this information is integrated with physiological measurements it can help discriminate patients with more or less severe liver and, indirectly, patients with pulmonary dysfunction from those without. The data also suggest the need to perform a comparison with other imaging techniques such as thoracic high resolution CT, which should be able to accurately assess the presence and degree of most of the signs (bronchial wall thickening, vessel blurring, reticular-nodular pattern, small interstitial opacities), with a view to carrying out a cost-benefit analysis, considering that chest radiography is a simple, inexpensive and more widely available examination. As such, chest radiography remains the examination of choice to guide towards a morphological tomographic study, the qualitative and quantitative analysis of which constitutes a useful tool for investigating the relationships between structure and function in the complex liver-lung scenario.

Bibliografia/References

- 1) Krowka MJ, Cortese DA: Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Prog* 60: 407-418, 1985.
- 2) Rodriguez-Roisin R, Agusti AGN, Roca J: Pulmonary function and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 4: 609-614, 1988.
- 3) Wagner PD: Impairment of gas exchange in liver cirrhosis. *Eur Respir J* 8: 1993-1995, 1995.
- 4) Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP: Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 90: 693-700, 1991.
- 5) Agusti AGN, Roca J, Rodriguez-Roisin R: Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med* 17: 49-66, 1996.
- 6) Mohamed R, Freeman JW, Guest PJ *et al*: Pulmonary gas exchange abnormalities in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 8: 802-808, 2002.
- 7) Krowka MJ, Cortese DA: Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostics and therapeutic considerations. *Chest* 105: 1528-1537, 1994.
- 8) Rodriguez-Roisin R, Agusti AGN, Roca J: The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 47: 897-902, 1992.
- 9) Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 25: 1282-1284, 1997.
- 10) Crawford ABH, Regnis J, Laks L *et al*: Pulmonary vascular dilatation and diffusion-dependent impairment of gas exchange in liver cirrhosis. *Eur Respir J* 8: 2015-2021, 1995.
- 11) Mandell MS, Groves BM: Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 17: 17-33, 1996.
- 12) Teuber G, Teupe C, Dietrich CF *et al*: Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 13: 311-318, 2002.
- 13) Schraufnagel DE, Kay JM: Structural and pathological changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 17: 1-15, 1996.
- 14) Schraufnagel DE, Malik R, Goel V *et al*: Lung capillary changes in hepatic cirrhosis in rats. *Am J Physiol* 272: 139-147, 1997.
- 15) Fallon MB, Abrams GA, Luo B *et al*: The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterol* 113: 606-614, 1997.
- 16) McAdams HP, Erasmus J, Crockett R *et al*: The hepatopulmonary syndrome: radiological findings in 10 patients. *AJR* 166: 1379-1385, 1996.
- 17) Meyer CA, White CS, Sherman KE: Diseases of the hepatopulmonary axis. *Radiographics* 20: 687-698, 2000.
- 18) Oh YW, Kang EY, Lee NJ *et al*: Thoracic manifestations associated with advanced liver disease. *J Comput Assist Tomogr* 24: 699-705, 2000.
- 19) Lee KN, Lee HL, Shin WW *et al*: Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 211: 549-553, 1999.
- 20) Pugh RNH, Murray-Lyon IM: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60: 646-649, 1973.
- 21) Viegi G, Paoletti P, Prediletto R *et al*: Prevalence of respiratory symptoms in an unpolluted area of Northern Italy. *Eur Respir J* 1: 311-318, 1988.
- 22) Crapo RO. Standardization of spirometry: 1994 Update. Official Statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1107-1136, 1995.
- 23) Quanjer PH: Standardized Lung Function Testing. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 6: 15-40, 1993.
- 24) Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS *et al*: A standardized breatholding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 36: 1-17, 1957.
- 25) Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH *et al*: Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J* 6 (Suppl 16): 41-52, 1993.
- 26) Mellemaard K: The alveolar-arterial oxygen difference. Size and components in normal man. *Acta Physiol Scand* 67: 10-20, 1966.
- 27) Wesley EE, Haponik EF: Using the chest radiograph to determine intravascular volume status. *Chest* 121: 942-950, 2002.
- 28) Glantz AS: Primer of Biostatistics: 230-231. 2nd edn McGraw-Hill, New York. 1986.
- 29) Fleiss JL: Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychol Bull* 76: 378-382, 1971.
- 30) Fleiss JL, Cohen J, Everitt BS *et al*: Large sample standard errors of kappa and weighted kappa. *Psychol Bull* 72: 323-327, 1969.
- 31) Martinez GP, Barbera JA, Visa J *et al*: Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 34: 651-657, 2001.
- 32) Bonomo L, Berardi P, Bergamini C *et al*: L'esame radiografico del torace. *SIRM* 1: 1-19, 1995.
- 33) Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH *et al*: Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 8: 925-931, 2002.

*Dott. R. Prediletto
Istituto di Fisiologia Clinica
del Consiglio Nazionale delle Ricerche
Area della Ricerca di Pisa
Via Moruzzi, 1
56127 Pisa PI
Tel. 050/3152216
E-mail: predile@ifc.cnr.it*