

| | | |
|---|---|-----------------------------------|
| Emne: Hepatopulmonalt Syndrom | Dato: 05-01-2026 Dato for revision: 05-01-2028 | Retningslinje nummer: Sider: 3 |
| Udarbejdet af: Helene Møller Frost, Jens Bak, Jens Ulrik Stæhr Jensen, Pradeesh Sivapalan, Sofie Johansson, Emil Vilstrup Moen, Torgny Wilcke | | |

1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Hepatopulmonalt syndrom (HPS) er en tilstand med hypoksæmi forårsaget af intrapulmonale vasodilatationer, hyppigst hos patienter med levercirrose og portal hypertension.

Definition af HPS:

Hypoksi med partialtryk under 10,7 kPa eller en alveløer-arteriel oxygengradient over 2,0 kPa ved atmosfærisk luft (> 2,7 kPa ved patienter over 65 år).

Påvisning af pulmonale vaskulære defekter ved kontrast ekkokardiografi eller lungeperfusionsskanning, hvor der påvises et patologisk optag i hjernen på over 6 % efter indgift af radioaktivt stof.

HPS ses ofte ved portal hypertension og især ved hepatisk portal hypertension med underliggende cirrose. Mindre hyppigt ses HPS ved akut leversvigt eller kronisk hepatitis. En specifik leversygdom eller leverfunktionsnedsættelse er ikke nødvendig for at udvikle HPS.

HPS findes med svingende prævalens afhængig af studiedesignet og patientgruppen. HPS påvises hos 15-23 % af patienter med levercirrose og hos 25-30 % af patienter med Budd-Chiari syndrom. Hos patienter med cirrose som udredes med henblik på levertransplantation findes HPS i 5-32 % af tilfældene og intrapulmonale vaskulære dilatationer (IPVD) kan findes på ekkokardiografi hos 50-60 %.

1.2. ÆTIOLOGI

Patofysiologien ved HPS er multifaktoriel. Nitrogenmonoxid (NO) udskilles fra den endotheliale celle som respons på portal hypertension og leverskade. NO er en potent vasodilatator og den største årsag til kardilatationen. Resultatet er en udtalt vasodilatation i lungekredsløbet med deraf følgende fald i ventilation-perfusionsratio (V/Q). Dette medfører type 1 respirationssvigt. Der dannes intrapulmonale vasodilatationer i det arterielle lungekredsløb. Typisk har de normale pulmonale kapillærer en diameter på 8-15 µm, hvorimod kapillærene ved HPS kan være dilaterede til op mod 100 µm. I tillæg ses der i varierende grad pulmonale arteriovenøse shunts og portopulmonale anastomoser. Sammenlagt giver

dette nedsat oxygenering af blodet i lungekredsløbet.

1.3. SYMPTOMER OG KLINISKE FUNDT

HPS skal mistænkes hos patienter med kronisk leversygdom som har dyspnø, platypnø, ortodeoksi (faldende SpO₂ ved skift fra liggende til stående stilling), spider naevi og/eller en perifer saturation <96 %. Det hyppigste symptom på HPS er progredierende dyspnø. Som ved mange lungesygdomme, er der kun få specifikke symptomer. Dog er ortodeoksi > 5 % og platypnø (øget åndenød i stående stilling) karakteristiske og ses hos de fleste patienter. Ortodeoksi skyldes den øgede shunting og V/Q mismatch i siddende stilling. Ortodeoksi og platypnø er ikke patognomoniske for HPS.

Ved den objektive undersøgelse kan man finde typiske tegn på kronisk hypoksi: clubbing, cyanose eller takypnø. Man kan finde typiske fund i forbindelse med kronisk leversygdom såsom ascites, spider naevi og icterus. Specielt spider naevi hos en patient med leversygdom eller portal hypertension skal vække mistanke om HPS.

1.4. UDREDNING

Hos de fleste patienter med HPS er leversygdommen kendt når dyspnø og hypoksæmi erkendes, men hos et mindretal påvises leversygdommen som følge af udredning af de pulmonale gener. Pulsoksimetri er et hurtigt og nemt screeningsværktøj for at påvise lav saturation. Et mindre studie viser, at saturationsmålinger foretaget på patienter med levercirrose, som vurderes med henblik på levertransplantation, kan benyttes med henblik på at finde HPS og at vurdere sværhedsgraden af hypoksæmien. En SpO₂ < 96 % har en sensitivitet på 100 % og en specificitet på 88 % for at finde en PaO₂ < 9,3 kPa.

Øvrige undersøgelser er hyppigt normale eller uspecifikt abnorme, men det må dog holdes i mente at anden kardiopulmonal komorbiditet er hyppig. Her må individuel vurdering afgøre om der skal foretages supplerende udredning, eksempelvis hos patient med svær hypoksæmi og KOL i lettere grad, hvor symptomer og sygdomsgrad er disproportionale. Røntgen af thorax kan vise uspecifikke basale forandringer, som kan mistolkes som retikulære abnormiteter. IPVD kan ofte ses på HRCT. Spirometri er uden obstruktivitet, med mindre at patienten har konkomitant lungesygdom. Udvidet lungefunktionsundersøgelse viser typisk nedsat difusionskapacitet og lettere

nedsat total lungekapacitet.

1.5. DIAGNOSTICERING

En øget alveolær-arteriel oxygengradient (A-a O₂ gradient) er obligatorisk for at stille diagnosen

HPS; se figur 1. Gradienten er et udtryk for hvor effektivt oxygen transporteres fra alveolerne til det arterielle blod. En øget gradient kan blandt andet skyldes shunting og HPS.

Udregning af A-a O₂-gradient

$$A-a \text{ O}_2 \text{ gradient} = \text{PAO}_2 - \text{PaO}_2$$

hvor PaO₂ kan bestemmes ved arteriegasanalyse og PAO₂ beregnes som:

$$\text{PAO}_2 = \text{FiO}_2 (\text{P}_{\text{atm}} - \text{P}_{\text{H}_2\text{O}}) - \text{PaCO}_2 / \text{RQ}$$

P_{atm}: Atmosfærisk tryk, P_{H₂O}: Partialtryk af H₂O i alveoleluften (ved normal kropstemperatur 6,27kPa),
FiO₂: Fraktionen af inspireret O₂, PaCO₂: Arterielt partialtryk af CO₂, RQ er respirationskvotienten.

Alternativt kan en af de mange tilgængelige kalkulatorer på internettet anvendes. En A-a O₂gradient > 2 kPa anses generelt som værende forøget.

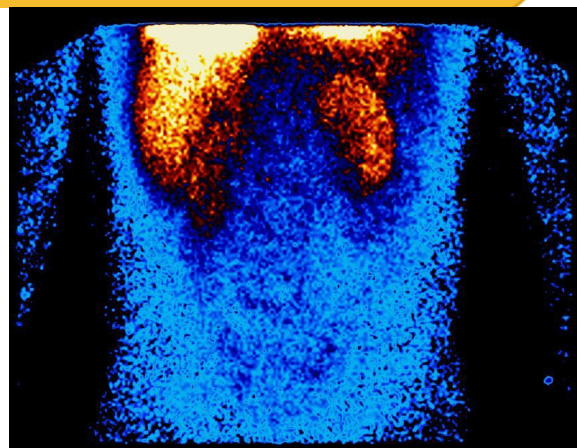
Figur 1. Udregning af A-a O₂-gradient.

I klinisk praksis kan IPVD påvises ved enten kontrastekkokardiografi (transthorakal eller transøsofageal) eller perfusionsskintigrafi. Valget baseres ofte på lokal ekspertise og metoderne er i praksis ligeværdige. Princippet bag begge undersøgelser er, at lungekapillærernes normale diameter er mindre end indgivet kontrast eller sporstof som derfor ikke kan passere lungekredsløbet. Ved HPS medfører kapillærdilatationen at kontrastmidlernes diameter er relativt mindre og derfor frit kan passere gennem lungekredsløbet. Ved begge de anførte metoder søger man således at påvise kontrastmiddel eller sporstof der har passeret igennem lungekredsløbet som tegn på IPVD.

1.5.1 Kontrastekkokardiografi

Hvis en sprøjte med isoton NaCl rystes kraftigt, dannes små mikrobobler i sprøjten som fungerer som ultralydskontraststof. Ved HPS vil mikroboblerne passere frit gennem det dilaterede lungekredsløb til venstre atrium og venstre ventrikel og kan der visualiseres som små hyperekkoiske partikler. Dermed kan man indirekte påvise eller ekskludere IPVD. Tolkning og udførelse af ultralydskanning med kontrast kræver specialkompetence og bør udføres af en trænet undersøger. I modsætning til perfusionsskintigrafi, er det med kontrastekkokardiografi vanskeligt præcist at beregne shuntfraktionen.

Ved kontrastekkokardiografi er der, hos patienter med shunt, beskrevet enkelte tilfælde (1 -2 %) med mindre apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi (TCI) kort efter undersøgelsen. Patienten skal derfor informeres om risikoen for apopleksi og TCI forud for proceduren.



Figur 2. Perfusionsskintigrafi hos patient med HPS. Sporstof ses foruden i lunger også tydeligt i nyrerne og leveren. (Gengivet med tilladelse fra Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital)

1.5.2 Perfusionsskintigrafi

Ved perfusionsskintigrafi er diagnostik og kvantificering af IPVD baseret på technetium-99m-mærket makroaggregeret albumin, der injiceres intravenøst som ved konventionel lungeskintigrafi. Disse molekyler er 20-90 gm i diameter og vil således retineres næsten fuldstændigt i et normalt kalibreret lungekredsløb. Under normale forhold vil intet sporstof erkendes i systemkredsløbet. Hvis der foreligger IPVD passerer en vis andel af sporstoffet kapillærnettet og fordeles i systemkredsløbet, hvor det ved gammakameraoptagelser kan påvises i ekstrapulmonale organer som nyrer, hjerne, lever og milt (figur 2). Metoden tillader desuden ganske præcis beregning af shuntfraktion, men kan ikke skelne kardiel shunt fra intrapulmonal shunt.

1.5.3 Differentialdiagnoser

Differentialdiagnostisk må først og fremmest overvejes andre lunge-, hjerte- og/eller lungekar-sygdomme, som vil afsløres ved de rutineundersøgelser der er anført i introduktionen. Af sygdomme som kan ligne HPS, bør kardiel shunt og

arteriovenøse malformationer overvejes. Påvisning af shunt kan også ses ved tilstande som post-pneumonektomi, gentagne lungeembolier, atriaseptumdefekter og persisterende foramen ovale. I disse tilfælde må transeosofageal ekkokardiografi og pulmonal angiografi typisk gennemføres. Hvis leversygdom påvises i forbindelse med HPS-udredning, bør patienten videreudredes for dette i gastroenterologisk regi.

1.6. BEHANDLING

Eneste effektive behandling for HPS er levertransplantation, der i mange tilfælde medfører bedring af hypoksæmien. Patienten bør, også af denne grund, henvises tidligt til en gastroenterologisk afdeling. Timing af transplantation er vigtig, idet transplantation i sene stadier er associeret med øget mortalitet.

Ved hypoksæmi hos patienter med HPS er iltbehandling indiceret. Effekten af iltbehandling ved HPS ikke er velundersøgt, men hviler på alment accepteret evidens vedrørende iltbehandling af hypoksæmi. Tilstanden er som hovedregel ikke spontant reversibel og mortaliteten er høj med en 5 års overlevelse på 23 %. Dødsårsagen er oftest multifaktoriel hvor leversygdommen og komplikationer hertil typisk er medvirkende.

1.7. EFTERKONTROL

Der er ingen specifik opfølgning eller kontrol for HPS. Patienten kan kontrolleres i lungemedicinsk regi som [øvrige patienter med respirationsinsufficiens](#) og på afdeling for lever-, mave- og tarmsygdomme efter lokale retningslinjer.

1.8. REFERENCER

1. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109(4):1283-8.
2. Bommer WJ, Shah PM, Allen H et al. The safety of contrast echocardiography: report of the Committee on Contrast Echocardiography for the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:6-13.
3. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2006;45:617-25.
4. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome-a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358(22):2378-87.
5. Spagnolo P, Zeuzem S, Richeldi L et al. The complex interrelationships between chronic lung and liver disease: a review. *J Viral Hepat* 2010;17(6):381-90.
6. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders. *Eur Respir J* 2004;24:861-80.
7. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial

oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-859.

8. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Chap. 5: Imaging and Quantification of Hepatobiliary Function. I: Kristnamurthy GT, Kristnamurthy S. *Nuclear Hepatology. A Textbook of Hepatobiliary Diseases*. Berlin: Springer, 2009;160–66.
9. Angeli, Paolo, et al. "EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis." *Journal of hepatology* 69.2 (2018): 406-460.
10. Arguedas MR, et al: "Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome". *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun;5(6):749-54
11. Younis I, Sarwar S, Butt Z, Tanveer S, Qadir A, Jadoon NA. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol*. 2015 May-Jun;14(3):354-60.