

# Det hepatopulmonale syndrom

Simone Eibye & Erik Christensen

## STATUSARTIKEL

Abdominalcenter K,  
Gastromedicinsk  
Sektion,  
Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger  
2016;178:V08150696

Levercirrose kan forværres ved pulmonale komplikationer såsom pleuraeffusion/ascites, øget interstitiel væske, portopulmonal hypertension og hepatopulmonalt syndrom (HPS). HPS karakteriseres af triaden; leversygdom, intrapulmonal mikrovaskulær vasodilatation og arteriel hypoxæmi. Incidensen af HPS er ukendt, men i opgørelser har man påvist, at sygdommen findes hos 4-30% af patienterne med cirrose [1]. Cirrose er ikke en forudsætning for at få HPS, men HPS ses oftest hos patienter med cirrose. Overlevelsen hos patienter med leversygdom forværres ved tilstødende HPS. Et studie fra Mayo Clinic viste, at medianoverlevelsen for patienter med leversygdom var 87 mdr., og femårs-overlevelsen var 63%, hvor patienter med leversygdom og HPS havde en medianoverlevelse på 24 mdr. og en femårs-overlevelse på 23% [2]. I denne artikel ønsker vi at belyse symptomer, diagnosticering og aktuell behandling af HPS.

## PATOFYSIOLOGI

Udviklingen af HPS er kompleks. Cirrose i fremskredent stadie vil hyppigt medføre øget modstand ved blodets passage igennem leveren. Dette medfører portal hypertension og nedsat portal perfusion, hvilket kan føre til øget enteral translokation af gramnegative bakterier og endotoksiner, der begge kan øge koncentrationen af tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  og NO, hvilket igen medfører vasodilatation pga. afslapning af glatmuskelcellerne i karrene samt pulmonal angiogenese. Samlet resulterer dette i delvis shunting af blodet igennem lungerne (ventilations-/perfusionsmismatch) – blodet bliver derfor ikke iltet tilstrækkeligt, og der opstår arteriel hypoxæmi [3, 4] (Figur 1). Den arterielle hypox-

æmi forværres yderligere ved tyngdekraftens påvirkning – dvs. i stående stilling.

## KLINISK PRÆSENTATION OG UDREDNINGSMETODER

Patienterne har ofte trommestikfingre (også kaldet *clubbing*) (Figur 2) samt hyperdynamisk cirkulation med relativt lavt blodtryk og høj puls. Imidlertid kommer de ofte til lægen, fordi de har symptomer på plattypnø (forværring af dyspnø og iltning fra liggende til stående stilling).

I sådanne tilfælde kan pulsoximetri anvendes som en simpel og tilgængelig screening for HPS ved at undersøge for ortodeoksi (mere end 5% fald i ilt saturation ved stillingsskift). Her måles den perifære arterielle iltension i liggende stilling og efter minimum fem minutter i stående stilling. Ved mere end 5% fald i saturationen ved stillingsskift bør videre udredning foregå på en hepatologisk afdeling [4, 5].

For at diagnosticere HPS kræves det, at følgende kriterier er opfyldt [6]: 1) arteriel hypoxæmi, 2) portal hypertension eller levercirrose og 3) positiv kontrastekkokardiografi (CCE), lungeperfusionsscintigrafi eller pulmonal angiografi.

Til vurdering af arteriel hypoxæmi bestemmes den alveolære-arterielle oxygengradient ( $Pa-aO_2$ ), som er differencen imellem iltensionen i alveolerne og i arterierne målt ved arteriel punktur. En  $Pa-aO_2 \geq 15$  mmHg under indånding af atmosfærisk luft tyder på HPS, hvis patienten er yngre end 64 år. For patienter ældre end 64 år vil HPS være sandsynlig ved en  $Pa-aO_2 \geq 20$  mmHg.  $PA-aO_2$  sammenholdes med  $PaO_2$  for at definere sværhedsgraden af HPS.  $PaO_2 < 80$  mmHg uden tilstedeværelse af anden lungesygdom tyder på HPS.  $PaO_2$  mellem 80 og 60 mmHg svarer til moderat HPS, og  $PaO_2 < 60$  mmHg svarer til svær HPS [1, 4].

Der er foreslået forskellige udredningsmetoder til endelig diagnosticering af HPS: 1) CCE med injicering af saltvandsmikrobobler, 2) lungeperfusionsscintigrafi og 3) pulmonal angiografi.

Ved CCE injiceres der saltvandsmikrobobler intravenøst, og de følges igennem hjertet. Undersøgelsen kan udføres både transøsofagealt og transtorakalt. Pulmonal shunting er til stede, hvis der påvises saltvandsmikrobobler i venstre hjertehalvdel tre eller flere hjerteslag efter, at de set i højre ventrikel [4].

Ved en lungeperfusionsscintigrafi gives technetium-mærkede makroaggregater af albumin ( $^{99m}TcMMA$ ) in-

## FAKTABOKS

- ▶ Hepatopulmonalt syndrom (HPS) karakteriseres af triaden: leversygdom, intrapulmonal vaskulær dilatation og arteriel hypoxæmi.
- ▶ Diagnostiske kriterier for HPS er: arteriel hypoxæmi, portal hypertension eller levercirrose og positiv kontrastekkokardiografi eller lungeperfusionsscintigrafi.
- ▶ HPS øger dødeligheden hos patienter med leversygdom.
- ▶ HPS synes at være underdiagnosticeret.
- ▶ HPS kan behandles med levertransplantation og muligvis med transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt eller hvidløg.
- ▶ Flere randomiserede studier er nødvendige for at finde alternative medicinske terapeutika.

travenøst, og da partiklerne er større end diameteren af de pulmonale kapillærer, vil partiklerne normalt sætte sig fast her. Ved tilstedeværelsen af HPS vil partiklerne kunne passere igennem lungerne, og de kan derefter påvises i både nyrer og hjerne. MMA-partiklerne vil dog også kunne passere, hvis der er en intrakardial passage, hvilket derfor kan være en fejlkilde [4]. Alternativt kan pulmonal angiografi anvendes, men undersøgelsen er mindre sensitiv og mere invasiv end CCE og foretrækkes derfor ikke [4].

Hvis der diagnosticeres HPS, skal patienten henvises til et levercenter, i fald udredningen ikke er foregået der.

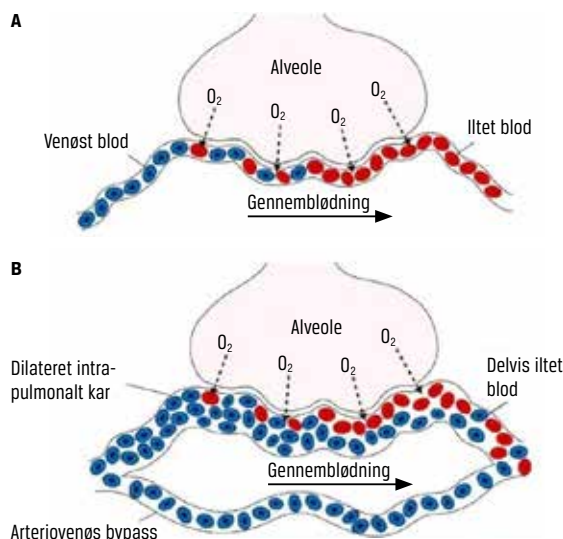
## BEHANDLING

Levertransplantation kan bedre HPS [4]. Andre behandlingsmetoder er dog afprøvet, idet antallet af lever til transplantation er begrænset, og transplantation er særdeles invasiv. Flere medicinske præparater er forsøgt, men deres effekt er ikke endeligt afklaret. Et forsøg med børn viste dog, at seks ud af ti børn opnåede bedre iltmætning med pentoxifyllin, som hæmmer TNF- $\alpha$ , virker antitrombotisk og øger oxygeneringen, men kun tåles af få patienter pga. gastrointestinale bivirkninger [7], og i en kasuistik beskrives også, at en dreng med noncirrotisk portal hypertension blev helbredt for HPS med behandling med mycophenolatmofetil, som hæmmer endotelial vækst og mindsker nitrooxidkoncentrationen og derved angiogenesis [8]. Transjugulær wintrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) har været udført som forsøgsvis behandling af HPS og er i ni kasuistikker beskrevet som havende en gavnlige effekt, men den langvarige effekt er ikke fuldt afklaret. I et nyt studie har man dog påvist, at TIPS muligvis vil få en varig plads i behandlingen af HPS [9]. Alternativt kan patientens iltning forsøges forbedret ved intraabdominal embolisering af enkelte eller flere af de pulmonale shunter [10]. I en japansk kasuistik behandlede man en patient med hjemmeilt, hvilket kan være en mulig behandling i udvalgte tilfælde [11]. Særlig kost, som er restriktiv på L-arginin er ligeledes afprøvet for at begrænse dannelsen af nitrooxid, som kan medvirke til udviklingen af HPS [4], men nogen sikker effekt er ikke påvist.

I et studie samlede man i perioden 1996-2001 24 patienter med HPS og fulgte dem i minimum et år, efter de fik en levertransplantation [12]. Inden for ti uger var syv patienter døde af komplikationer, etårsdødeligheden var 29%, og de stærkeste prædiktorer for postoperativ død var den arterielle iltning ( $\text{PaO}_2$ ) og en MMA-lungeperfusionshunting på mere end 6%. I et studie af *Egawa et al* fandtes tilsvarende en dødelighed på 38% hos pædiatriske patienter ( $n = 21$ ) [6, 13]. *Swanson et al* påviste, at dødeligheden tre måneder efter levertransplantation var 16% for leverpatienter

**FIGUR 1**

Ved det hepatopulmonale syndrom ses, at den intrapulmonale vaskulære dilatation resulterer i, at det venøse blod ikke opnår sufficient iltning. Herudover medfører angiogenesis, at det venøse blod shuntes forbi alveolerne og ikke ilttes. Samlet resulterer det i lav perifer arteriel iltension. A. Normal. B. Hepatopulmonalt syndrom.



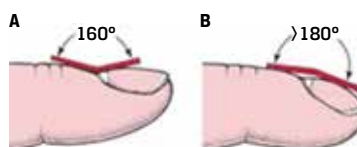
uden HPS og 30% for leverpatienter med HPS [2, 14]. Til sammenligning var overlevelsen et år efter transplantationen 83,9% for alle amerikanske patienter, som fik fortaget en levertransplantation i 1990-1999 ( $n = 8.172$ ) [15].

Det har kun været muligt at finde en enkelt, randomiseret, klinisk undersøgelse, som omhandlede noninvasiv behandling af HPS [5]. Denne undersøgelse viste en signifikant effekt på ilttensionen og på den alveoloarterielle iltgradient af hvidløg. Regression af HPS sås hos 67% af patienterne i hvidløgsgruppen, mens dette kun sås hos 5% i placebogruppen. Virkningsmekanismen af hvidløg ved HPS er endnu ukendt. Flere studier

**FIGUR 2**

Patienter med pulmonale eller kardiologiske lidelser kan have trommestikfingre – også kaldet *clubbing*. *Clubbing* diagnosticeres ud fra vinklen på neglelejet, hvor en vinkel på mere end 180 grader er diagnostisk. En endelig association mellem *clubbing* og pulmonal eller kardiologisk ætiologi er dog ikke påvist i prospektive studier, men tilfældigt fund af *clubbing* bør medføre udredning.

A. Normal. B. *Clubbing*.



er nødvendige for at belyse hvidløgss eventuelle virkning, men indtil videre er kun levertransplantation beskrevet som værende endeligt effektivt.

Dødeligheden er højere hos patienter med levercirrose og HPS end hos patienter med levercirrose men uden HPS. På baggrund heraf bør patienter med HPS prioriteres til at blive vurderet til levertransplantation. Undersøgelser viser, at HPS er underdiagnosticeret, på trods af at diagnosticeringen er relevant for at vurdere patientens prognose. I et studie fra Mayo Clinic påviste man, at HPS først blev diagnosticeret 4, 8 ± 2,5 år efter det første symptom på leversygdom [16]. Tilstedeværelsen af HPS forringer restlevetiden, og i studiet påpeger man herved vigtigheden af diagnosticeringen. Der er behov for flere randomiserede studier til afklaring af alternative medicinske behandlingsmetoders effekt og for flere undersøgelser af patienternes prædik-

10. Nusrat S, Khan MS, Fazili J et al. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20:5442-60.
11. Taniguchi H, Kanbara K, Imanishi S et al. Case of hepatopulmonary syndrome with no vascular dilatation in chest CT. *Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi* 2008;46:466-9.
12. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-7.
13. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation* 1999;67:712-7.
14. Houlihan DD, Holt A, Elliot C et al. Review article: liver transplantation for the pulmonary disorders of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:183-94.
15. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL et al. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl* 2004;10:886-97.
16. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. *Chest* 1993;104:515-21.

## SUMMARY

Simone Eibye & Erik Christensen:

The hepatopulmonary syndrome

Ugeskr Læger 2016;178:V08150696

The hepatopulmonary syndrome (HPS) – a complication of liver disease – seems to be underdiagnosed, probably because of decreased awareness. HPS consists of the triade liver disease, intrapulmonary vascular dilatation and as a consequence arterial hypoxaemia. No medical therapy has proven effective perhaps with the exception of garlic, which has been effective in one controlled clinical trial. However, liver transplantation seems to improve HPS in most cases. Liver patients with unexplained hypoxaemia should be investigated for HPS.

torer for overlevelse efter levertransplantation.

**KORRESPONDANCE:** Erik Christensen.

E-mail: Erik.christensen.01@regionh.dk

**ANTAGET:** 22. januar 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 22. februar 2016

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

## LITTERATUR

1. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:260-4.
2. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-9.
3. Andersen MW, Lyngsøe BK, Eriksen J et al. Hepatopulmonary syndrom som årsag til svær hypoxæmi. *Ugeskr Læger* 2014;176:V11130640.
4. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:2586-94.
5. De BK, Dutta D, Pal SK et al. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2010;24:183-8.
6. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:S31-S35.
7. Kianifar HR, Khalesi M, Mahmoodi E et al. Pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2012;18:4912-6.
8. Moreira SH, Reis G, Guedes M et al. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *J Hepatol* 2013;58:630-3.
9. Tsauo J, Weng N, Ma H et al. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the management of hepatopulmonary syndrome: a systemic literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1266-71.