

MOTNJE V NASTAJANJU IN STRJEVANJU KRVI PRI JETRNIH BOLEZNIH

Srečko Štepec

Ključne besede: jetrne bolezni, anemija, trombocitopenija, strjevanje krvi

Izvleček. Jetra imajo važno vlogo v hemopoezi in sintezi faktorjev koagulacije, zato so jetrne bolezni povezane s številnimi hematološkimi spremembami. Anemijo ugotavljamo pri 75 % bolnikov s kronično jetrno boleznijo. Spremembe levkocitov zajemajo ves spekter od nevtrofilije do nevtropenije in limfopenije. Trombocitopenija in funkcionalna okvara trombocitov je posledica same jetrne bolezni, imunskih mehanizmov in splenomegalije. Motnje v hemostazi vključujejo moteno sintezo beljakovin, potrebnih za strjevanje krvi, sintezo nenormalnih faktorjev strjevanja, kvantitativne in kvalitativne nepravilnosti trombocitov in povečano fibrinolitično aktivnost.

Key words: liver disease, anaemia, thrombocytopenia, haemostasis

Abstract. The liver plays an important role in haemopoiesis and synthesis of coagulation proteins: liver disease is associated with a broad range of haematological abnormalities. Anaemia occurs in up to 75 % of patients with chronic liver disease. Leucocyte abnormalities range from neutrophilia to neutropenia and lymphopenia. Defects of platelet number and function arise due to the effects of liver disease, immune mechanisms and splenomegalia. Haemostatic abnormalities include impaired synthesis of clotting proteins, synthesis of abnormal clotting proteins, quantitative and qualitative platelet defects and enhanced fibrinolytic activity.

Uvod

Jetra in krvotvorno tkivo sta tako pri zdravem človeku kot v bolezni med seboj tesno strukturno in funkcionalno povezana. Od šestega fetalnega tedna pa do drugega meseca po rojstvu so jetra pomemben krvotvorni organ. Kasneje v normalnih fizioloških okoliščinah nimajo te vloge, vendar pa pri odraslem človeku lahko ponovno postanejo mesto ekstramedularne hemopoeze pri nekaterih krvnih boleznih (mielofibroza). Tudi predhodnike granulocitov in megakariocitov najdemo v jetrih ploda. Jetra in ne ledvica so pri plodu pomemben izvor eritropoetina, medtem ko so pri odraslem človeku odgovorna le za njegovo razgradnjo (1). Pri odraslem človeku lahko ponovno tvorijo eritropoetin pri uremičnem bolniku kot odgovor na hipoksijo in hemolizo ali ob regeneraciji hepatocitov. Raven eritropoetina je pogosto povišana pri bolnikih s primarnim jetrnoceličnim rakom (HCC). Jetra so tudi pomemben izvor trombopoetina, ki je primarni regulator nastanka trombocitov v kostnem mozgu (2). Pomembno vlogo imajo v metabolizmu železa, vitamina B12, folatov in odstranitvi vnetnih citokinov (TNF, interleukin-1). Jetrne bolezni pri odraslem človeku sicer niso neposreden vzrok motene hemopoeze, so pa važna za normalno delovanje kostnega mozga, kar se kaže v nezadostnem odgovoru kostnega mozga v primeru

anemije in trombocitopenije pri bolnikih z jetrnimi boleznimi. Sintetizirajo tudi večino faktorjev strjevanja krvi in inhibitorjev koagulacije kot tudi nekatere beljakovine fibrinolitičnega sistema. Prav tako so odgovorna za odstranjevanje aktiviranih encimov strjevanja in fibrinolize iz krvi. Motnje v hemostazi so značilnost jetrnih bolezni in razen pri holestazi so podobne ne glede na vzrok bolezni in odvisne predvsem od stopnje jetrne okvare.

Anemija pri jetrnih boleznih

Zmerna anemija je pri kroničnih jetrnih boleznih prisotna v 75 %. Lahko je normokromna, normocitna ali makrocitna. Anemija je posledica hemodilucije, skrajšane življenjske dobe eritrocitov in nezadostnega odgovora kostnega mozga, ki je posledica sorazmerno nižje ravni eritropoetina, zmanjšane odzivnosti predhodnikov eritrocitov na eritropoetin in povišane ravni vnetnih citokinov, ki zaviralno delujejo na kostni mozeg.

Cirozo jeter pogosto spremlja splenomegalija in hipersplenizem. Pri teh bolnikih je izražena blaga do zmerna pancitopenija s prizadetostjo vseh treh vrst krvnih celic. Granulocitopenija in trombocitopenija nista nikoli tako izraziti, da bi bolnik postal simptomatski. Granulocitopenija ni vzrok povečane občutljivosti za okužbo pri jetrni cirozi. Število trombocitov redko pade pod $50.000/\text{mm}^3$. Kinetične raziskave so pokazale izrazito kopičenje trombocitov v vranici, medtem ko njihova življenjska doba ni pomembno zmanjšana (3). V nasprotju s trombociti pa eritrociti stazo v vranici veliko slabše tolerirajo. Njihova življenjska doba je skrajšana za 1/4–1/2. To povečano razgradnjo kostni mozeg kompenzira in bolnik z blagim do zmernim hipersplenizmom je v kompenziranem hemolitičnem stanju s hematokritom $> 35\%$. Pri hujši anemiji pa moramo biti pozorni na možnost drugega hkrati potekajočega defekta v delovanju kostnega mozga (vnetje, pomanjkanje železa in folatov, poškodba kostnega mozga...). Podobno sta tudi izrazita granulocitopenija in trombocitopenija $< 50.000/\text{mm}^3$ nenavadni pri jetrni cirozi in zahteva kompletno hematološko obdelavo v iskanju vzroka. Bolniki z jetrno cirozo imajo povečan volumen plazme, ki je pri njih tudi pomemben dejavnik v razvoju anemije (4).

Pri jetrni cirozi pogosto ugotovimo znižano ali normalno koncentracijo železa v serumu ob znižanem ali normalnem TIBC, podobno kot pri anemiji pri kroničnih boleznih vnetne ali maligne narave (5). Najpogostejši vzrok nizke koncentracije železa v serumu pri jetrni cirozi so kljub vsemu krvavitve (varice požiralnika, ezofagitis, peptične razjede ...). Ocena zaloga železa v telesu je pri jetrni cirozi problematična, saj ob vnetju jeter in nekrozi jetrnih celic dobimo povišano vrednost feritina v serumu. Povišan serumski feritin tako ne predstavlja nujno preobremenitve telesa z železom, normalna vrednost pa ne izključuje pomanjkanje železa. Običajno povišana vrednost MCV, ki je pogosta pri jetrni cirozi in alkoholizmu, prikrije pomanjkanje železa v telesu. Serumsko železo je vezano na beljakovino transferin, ki nastaja v jetrih. Vrednost TIBC je v glavnem odvisna od koncentracije transferina, zato visok TIBC v glavnem kaže na pomanjkanje železa. Pri bolnikih z jetrno cirozo je TIBC pogosto znižan zaradi zmanjšane sinteze transferina v jetrih. Dodatno informacijo nam posreduje indeks nasičenosti transferina. Nizka vrednost kaže na pomanjkanje železa, povišana vrednost pa je zgodnji kazalec preobremenitve z železom in pomeni presejalni test za hemokromatozo.

Zaloge vitamina B12 in folne kisline so v jetrih, kjer je vskladiščeno 5–10 mg vitamina B12, kar je 50–90 % vseh zalogo vitamina B12 v telesu. Bolniki s kronično jetrno boleznijo imajo znižano zalogo vitamina B12 v jetrih. To še zlasti opazimo pri napredovali jetrni cirozi ob kroničnem alkoholizmu, kjer je zni-

žana zaloga vitamina B12 posledica tudi slabše prehrane, malabsorpcije zaradi gastritisa in motnje v celičnem transportu, ki je posledica alkohola (6). Nenaden padec zaloga vitamina B12 lahko ugotovimo tudi pri bolnikih z akutno jetrno-celično nekrozo (7). Zaloge folne kisline v jetrih so samo za 3–4 mesece. Pomanjkanje folne kisline ugotavljamo pri velikem številu bolnikov z alkoholno jetrno boleznijo.

Pri bolnikih z jetrno cirozo je življenjska doba eritrocitov znižana za okoli 50 % (8). Mesto razgradnje eritrocitov je vranica. Retikulocitoza, tako pogosta pri kroničnih jetrnih boleznih, je odraz poskusa kostnega mozga, da bi kompenziral to skrajšano preživetje eritrocitov, vendar je tvorba običajno nezadostna, zato nastane anemija. Vzroke hemolitične anemije na široko razdelimo v ekstrakorporske in intrakorporske. Glavna ekstrakorporska vzroka sta hipersplenizem in motnja v presnovi lipidov. Oba povzročata spremenjeno obliko eritrocitov. Makrocitozo ugotovimo pri 2/3 bolnikov s kronično jetrno boleznijo in pri 90 % alkoholikov (9). Natančen mehanizem makrocitoze pri jetrnih bolnikih ni znan. Vsekakor je pomembna povišana vsebnost holesterola in fosfolipidov v membrani eritrocitov. Druge mehanizme pa predstavljajo še retikulocitoza, povezana s hemolizo in/ali krvavitvijo, motnje v metabolizmu vitamina B12 in folne kisline.

Tarčaste celice vidimo pri večini bolnikov s kronično jetrno boleznijo. Njihove membrane vsebujejo več holesterola in fosfolipidov. Poleg tarčastih celic pa pri bolnikih z jetrno cirozo redko dobimo ehinocite, akantocite z bizarno obliko.

Intrakorporski defekti kot vzrok hemolize so pri jetrnih boleznih redki.

Eritrocitoza se pojavi pri 3–12 % bolnikov s primarnim jetrno-celičnim rakom. Glavni mehanizem je paraneoplastična tvorba eritropoetina (10).

Bela krvna slika pri jetrnih boleznih

Spremembe levkocitov so lahko posledica same jetrne bolezni ali njenega zdravljenja. Zajemajo ves spekter od nevtrofilije do nevtropenije in limfopenije (11).

Trombociti pri jetrnih boleznih

Pri jetrnih boleznih so motnje v funkciji in številu trombocitov dobro poznane. Pomembno prispevajo k motnjam v hemostazi, še posebno pri alkoholni bolezni jeter, kjer gre za dodatni toksični učinek alkohola na tvorbo in funkcijo trombocitov. Trombocitopenijo najdemo pri 30–64 % bolnikov z jetrno cirozo (12). Število trombocitov redko pade pod 30.000–40.000/mm³. Spontane krvavitve so redke. Glavni vzroki trombocitopenije so povečan razpad trombocitov v vranici, motena tvorba v kostnem mozgu in povečan razpad zaradi imunskih mehanizmov. Splenomegalija je glavni vzrok trombocitopenije pri jetrni cirozi. Pri bolnikih z jetrno cirozo in trombocitopenijo je raven trombopoetina, citokina, ki je odgovoren za zorenje megakariocitov in nastanek trombocitov, znižana (13). Pri presaditvi jeter trombopoetin hitro naraste in v naslednjih dneh že ugotovimo postopno naraščanje števila trombocitov (14). Povečan razpad trombocitov je posledica tudi imunskih mehanizmov, saj dobimo povišane imunoglobuline G in imunске komplekse, povezane s trombociti, pri akutnih in kroničnih jetrnih boleznih (15). Imunska trombocitopenija je pogosta pri kronični okužbi s HCV in redkejša pri kronični okužbi s HBV. Alkohol, pomanjkanje folatov in zdravila prispevajo k nastanku trombocitopenije z neposrednim zaviralnim učinkom na trombocitopoezo v kostnem mozgu.

Motnje v strjevanju krvi pri jetrnih boleznih

Motnje v strjevanju krvi pri jetrnih boleznih vključujejo:

- moteno sintezo beljakovin, potrebnih za strjevanje krvi,
- sintezo nenormalnih faktorjev strjevanja,
- kvantitativne in kvalitativne nepravilnosti trombocitov,
- povečano fibrinolitično aktivnost zaradi nezadostne odstranitve aktivatorjev fibrinolize.

Motena sinteza beljakovin, potrebnih za strjevanje krvi

Faktor VII je zaradi svoje kratke razpolovne dobe najprej znižan pri jetrnih obolenjih. Sledita mu faktorja F II in F X. F IX je običajno prizadet zadnji. V zgodnji fazi jetrne bolezni so najpogosteje znižane vrednosti faktorjev II, VII, IX in X. Znižani so lahko, še preden se pojavijo drugi znaki jetrne bolezni (16). Za svojo sintezo potrebujejo vitamin K. Vitamin K je potreben tudi za sintezo inhibitorjev koagulacije proteinov C in S. Zmanjšano sintezo teh beljakovin dobimo pri zaporni zlatenici in bilijarni cirozi. Motnje so običajno blage, razen če gre za popolno mehanično zaporo žolčnih izvodil. Pri jetrnih obolenjih je opisana tudi motnja v karboksilaciji protrombina, za katero je potreben vitamin K. Pri zdravem človeku je karboksilacija v jetrih učinkovita. V plazmi ne dobimo nenormalnega protrombina (17). Nedekarboksiliran protrombin najdemo pri bolnikih z različnimi jetrnimi boleznimi, kot so ciroza, hepatitis, vendar je raven nižja kot pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina K ali pri bolnikih na peroralnem antikoagulantnem zdravljenju. Nedekarboksiliran protrombin je prisoten v plazmi pri več kot 90 % bolnikov z jetrno boleznijo. Njegova raven se v tem primeru ob dajanju vitamina K ne spreminja.

Faktor V prav tako nastaja v jetrih, vendar brez vitamina K. Zato znižana raven FV skupaj z znižanimi F II, VII, IX in X pomeni zmanjšano delovanje jeter in ga lahko ločimo od pomanjkanja vitamina K. Do znižanja F V pride pri jetrnih boleznih kasneje.

Tvorba fibrinogena ni okrnjena pri blago do zmerno potekajočih jetrnih boleznih. Do njegovega znižanja pride šele pri težko potekajoči bolezni.

Blago je znižana tudi sinteza F XI, F XII, prekalikreina in kininogena z veliko molekularno maso (HMWK). Znižanje F XIII je premosorazmerno stopnji jetrne okvare.

Znižana je tudi raven inhibitorjev koagulacije, kot so antitrombin III, protein C in protein S. Znižanje antitrombina III običajno ni zelo izrazito in je vzporedno s F V. Pomanjkanje proteina C je vzporedno z pomanjkanjem drugih od K vitamina odvisnih faktorjev strjevanja. Raven proteina S pa ostaja sorazmerno višja zaradi zunajjetrne sinteze proteina S, ki ga sintetizirajo tudi endotelijske celice. Čeprav je pri jetrnih obolenjih znižan nivo naravnih inhibitorjev koagulacije pa klinično redko opažamo trombembolizme. Vzrok je verjetno v tem, da je znižana sinteza tako inhibitorjev kot prokoagulantov II, VII, XI in X v približno enaki meri.

Za razliko od drugih faktorjev pa je raven F VIII običajno povišana tako pri akutnih kot pri kroničnih jetrnih boleznih ne glede na etiologijo. Vzrok je v zunajjetrni sintezi ob zmanjšani razgradnji v jetrih.

Sinteza nenormalnih faktorjev strjevanja krvi

Disfibrinogenemija pomeni funkcijsko motnjo molekule fibrinogena. Najpogosteje je prirojena. Pridobljene disfibrinogenemije pa so najpogosteje povezane z jetrnimi boleznimi. Dobimo jih pri jetrnoceličnem raku in napredujejo jetrni cirozi in ima slab iztek (18). Funkcionalna motnja ni povezana z molekularno ali strukturno spremembo polipeptidne verige, pač pa gre za odloženo polimerizacijo fibrinogen monomera, ki je posledica nepravilne glikozilacije molekule fibrinogena. Posledica je počasno nastajanje strdka.

Nenormalni protrombin imenovan des- γ -karboksiprotrombin (DCP) je pomembno zvišan v plazmi 90 % bolnikov z HCC (19). DCP, ki ga ugotovimo v plazmi izvira iz tumorskih celic. Koncentracija, višja od 100 ng/ml naj bi bila bolj specifična kot alfa fetoprotein v diagnozi HCC (20). DCP ne ugotovimo pri solitarnih tumorjih manjših od 2 cm, pri srednje velikih in velikih tumorjih pa njegova koncentracija korelira z velikostjo tumorja.

Fibrinoliza

Pri bolnikih z napredujočo jetrno boleznijo pogosto najdemo povečano fibrinolizo. Ugotovimo jo s skrajšanim časom lize evglobulinov, povišano vrednostjo D-dimera, fibrina in produktov razgradnje fibrinogena (FDP). Povečano fibrinolitično aktivnost si razlagamo z zmanjšano sintezo inhibitorjev α_2 -antiplazmina in inhibitorja plazminogen aktivatorja v jetrih kot tudi z zmanjšano razgradnjo tkivnega aktivatorja plazminogena v jetrih (21). Hiperfibrinolizo ugotovimo pri bolnikih z napredujočo kronično jetrno boleznijo, ne pa pri bolnikih z akutnim jetrnim obolenjem (22). Ugotovimo jo pri 93 % bolnikov z jetrno cirozo in ascitesom (23). Povišana raven D-dimer in FDP skupaj z nizko ravni fibrinogena in plazminogena najdemo v ascitesu pri bolnikih s cirozo, kar kaže na hiperfibrinolitično aktivnost ascitesa. Verjetno reabsorpcija ascitesa v sistemski obtok prispeva k fibrinolitičnemu stanju pri bolnikih s cirozo. Klinični pomen hiperfibrinolize je v povečani nagnjenosti h krvavitvam iz sluznic in povečani incidenci usodnih krvavitev (24). Hiperfibrinoliza je pomemben znanilec prve krvavitve iz varic pri bolnikih s cirozo in portalno hipertenzijo (25).

LITERATURA

1. Zanjani ED, Oster J, Burlington H, Mann LI, Wasserman LR. Liver as the primary site of erythropoietin formation in the fetus. *J Lab Clin Med* 1977; 89: 640–4.
2. Kaushansky K. Trombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood* 1995; 86: 419–31.
3. Kutti J, Weinfeld W, Westin J. The relationship between splenic platelet pool and spleen size. *Scand J Haematol* 1972; 9: 351.
4. Sheehy TW, Berman A. The anaemia of cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1960; 56: 72–82.
5. Means RT, Krantz S. Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639–47.
6. Lindenbaum J, Lieber CS. Effects of chronic ethanol administration on intestinal absorption in man in the absence of nutritional deficiency. *Ann NY Acad Sci* 1975; 252: 228.
7. Oostergaard Kristensen HP. The blood vitamin B12 level in liver disease: its significance for prognosis and differential diagnosis. *Acta Med Scand* 1959; 163: 515–23.
8. Jandl JH. The anaemia of liver disease: observations on its mechanism. *Journal of Clinical Investigation* 1955; 34: 390–403.
9. Morgan MY, Camilo ME, Luck W, Shelock S, Hoffbrand AV. Macrocytosis in alcohol-related liver disease: its value for screening. *Clin Lab Haematol* 1981; 3: 35–44.
10. Jacobson RJ, Lowenthal MN, Kew MC. Erythrocytosis in hepatocellular cancer. *S Afr Med J* 1978; 53: 658–60.
11. Berman L, Axlerod AR, Horan TX. The blood and bone marrow in patients with cirrhosis of the liver. *Blood* 1949; 4: 511–33.
12. Leschner K, Niessner H, Thaler E. Coagulation abnormalities in liver disease. *Sem Tromb Hemost* 1977; 4: 40–56.
13. Kawasaki T, Tackehita A, Sonda K, et al. Serum trombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1918–22.
14. Peck-Radosavljević M, Wiehlas M, Zacherl J, et al. Trombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood* 2000; 95: 795–801.
15. Samuel H, Nardi M, Karpathin M, et al. Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease: systemic lupus erythematosus, hepatitis-cirrhosis, and HIV-1 infection by platelet and serum immunological measurements. *Br J Haematol* 1999; 105: 1086–91.
16. Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. Perplexing thrombotic and haemorrhagic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1247–57.
17. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, et al. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 242–8.
18. Gralnick HR, Givelbar H, Abrams E. Dysfibrinogenemia associated with hepatoma. *N Engl J Med* 1978; 299: 221–6.
19. Liebman HA. Des- γ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310: 1427–31.
20. Nakao A, Virji A, Karr B, et al. Abnormal prothrombin (des- γ -carboxy prothrombin) in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 450–3.
21. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degree of cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 78–83.
22. Hu KQ, Yu AS, Tiyygura L, et al. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhosis patients in a referral unit. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1581–6.
23. Agarwal S, Joyner KA, Swain MW. Ascites as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3218–24.
24. Francis RB, Feinstein DI. Clinical significance of accelerated fibrinolysis in liver diseases. *Haemostasis* 1984; 14: 460–5.
25. Violi F, Basili S, Ferro D, et al. Association between high values of D-dimer and tissue-plasminogen activator activity and first gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Thromb Hemost* 1996; 76: 177–83.