

Změny laboratorních ukazatelů hemostázy u hepatopatií

R. Hrabcová^{1,4}, P. Kessler², J. Gumulec¹, M. Kouri³

¹ Ústav klinické hematologie FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

² Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov, p.o., přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

³ BioMerieux, South Africa, general manager Marcin Kouri

⁴ SPADIA LAB a.s., Česká republika, ředitel RNDr. Martin Radina

Souhrn: Játra mají centrální úlohu v hemostáze. Je to hlavní místo syntézy většiny koagulačních faktorů, inhibitorů koagulace i složek fibrinolytického systému. Slouží také jako místo odbourávání jejich aktivovaných forem. Onemocnění jater vede k posunu citlivě kontrolovaného hemostatického systému jak v primární, tak v sekundární hemostáze.

Klíčová slova: onemocnění jater – trombocytopenie – trombocytopatie – koagulační abnormality – DIC

Changes of the laboratory indicators of hemostasis in hepatopathy

Summary: The liver has a central role in hemostasis. It is the major site of synthesis of the coagulation factors, inhibitors and components of fibrinolytic system. The liver also functions as a site for clearance of their activated forms from the circulation. Liver disease leads to a shift in the delicately controlled hemostatic system in both primary and secondary hemostasis.

Key words: liver disease – thrombocytopenia – platelet dysfunction – coagulation abnormalities – DIC

Úvod

Játra jsou centrálním orgánem metabolismu a zároveň největší žlázou v lidském těle. Jsou tedy klíčovým orgánem zajišťujícím energetickou látkovou výměnu a přeměnu živin, jsou nezastupitelná při biotransformaci látek a detoxikaci organismu a podílejí se též na trávení potravy v tenkém střevě. Mezi jejich další funkce patří produkce hormonů, které regulují hospodaření s vodou a solemi, slouží jako zásobárna řady látek – glykogen, železo, vitaminy. Díky schopnosti syntetizovat většinu koagulačních faktorů, inhibitorů koagulace i aktivátorů fibrinolýzy zastávají centrální úlohu v hemostáze. Při jaterních onemocněních dojde k narušení jejich funkcí, což se může projevit různými stupni koagulačních poruch v závislosti na povaze a stupni onemocnění. Většina pacientů s jaterní poruchou má nějaký měřitelný defekt v hemostáze [1].

Prvním ukazatelem jaterního onemocnění je elevace jaterních testů, zejména ALT a AST, jejichž hladina může dosáhnout až 40násobku normální hodnoty. Současně se přítomná hyperbilirubinémie projeví žloutenkou.

Na tomto místě je třeba připomenout, že samostatně zvýšená hladina bilirubinu nemusí být zapříčiněna probíhající jaterní onemocněním, ale může se jednat o vrozený defekt – Gilbertův syndrom, což je poměrně častá porucha projevující se větším množstvím nekonjugované formy tohoto žlučového barviva v krvi. Kromě event. žloutenky a někdy nevýrazných zažívacích obtíží se neprokázaly vážnější důsledky tohoto stavu [2].

Je celá řada příčin onemocnění jater. Na prvním místě se přímo nabízí zmínit hepatitidy. Hepatitida je zánětlivý stav, který může být lokalizován v játrech nebo může být součástí generalizovaného systematického procesu. Hepatitidy bývají nejčastěji zapříčiněny virem, léky (drogami) a alkoholem. Základní dělení hepatitid je na akutní a chronické. Nejčastějšími akutními hepatitidami jsou A, B, C, D, a E, existují ale i další. Nejrozšířenější typ A, tzv. nemoc špinavých rukou, je vyvolána virem AHAV, který vstupuje do těla trávicím ústrojím a nepřechází do chronické formy. Hepatitida B se většinou přenáší krví. Proti těmto dvěma typům onemocnění lze očkovat. He-

patitida C má průběh a prognózu v mnohém shodnou s typem B, bohužel přechází u více než 1/2 pacientů do chronického zánětu, který může vést až k cirhóze nebo vzniku nádoru. Hepatitida D je vždy sdružena s virem hepatitidy B. Hepatitida E se šíří podobně jako A a vyskytuje se zejména v rozvojových zemích.

Jako chronická hepatitida bývá označováno onemocnění přetrvávající déle než půl roku. Zdrojem je nejčastěji infekce virem typu B a C, autoimunitní onemocnění, užívání určitých léků. Tento stav vede často k rozvoji jaterní cirhózy.

Hepatitida může být způsobena i nadměrným užíváním alkoholu. Ženy jsou v tomto směru mnohem citlivější než muži. U mužů obvykle nedochází k rozvoji onemocnění při požívání méně než 40 g etanolu denně, zatímco ženám stačí polovina (20 g etanolu = např. 2 dl vína) [3]. Obsah alkoholu v různých nápojích je ukázán v tab. 1. Rozvoj jaterní cirhózy prokazatelně souvisí s množstvím a délkou období konzumace alkoholu. Bylo zjištěno, že pro muže je odhadované riziko vzniku cirhózy šestkrát větší při konzumaci 40–60 g alkoholu na den ve srovnání s 20 g (jedna

Tab. 1. Obsah alkoholu v různých nápojích [4].

Druh alkoholu	Koncentrace alkoholu g/100 ml	Množství alkoholu g sklenička/láhev
pivo	3,9	13,3/-
červené víno	9,5	11/71
bílé víno suché	9,1	10/64
bílé víno polosuché	8,8	10/62
bílé víno sladké	10,2	11/71
bílé víno šumivé	9,9	11/74
portské	15,9	- /124
sherry suché	15,7	- /123
sherry polosuché	14,8	- /115
sherry sladké	15,6	- /122
tvrdý alkohol	31,7	- /240

sklenice vína) a až 14krát vyšší při požívání 60–80 g EtOH/den. Průměrná „cirhogenní“ dávka byla spočítána na 40–80 g EtOH/den po dobu zhruba 10–12 let [4].

Mezi další původce jaterního onemocnění patří myeloproliferativní onemocnění (polycytemia vera, esenciální trombocytopenie, chronická myeloidní leukemie, idiopatická myelofibróza), která bývají spojena s extramedulární krvetvorbou situovanou prakticky v kterémkoli orgánu včetně jater [5]. K poškození jater může dojít při ischemii jejich tkáně z mnoha důvodů nebo při sepsi. Častá je poléková hepatotoxicita. Při poměrně vzácné paroxysmální noční hematurii (PNH), která vzniká v důsledku defektu glykosylfosfatidylinositolu, je narušena regulace aktivace komplementu, což vede následně k hemolýze. PNH může být komplikováno žilními trombózami různé lokalizace, opět včetně jater [2]. Byla prokázána souvislost mezi jaterní cirhózou a polymorfizmem faktoru V Leiden. U pacientů s infekcí virem hepatitidy C znamenala přítomnost Leidenské mutace signifikantně vyšší riziko progresu jaterní cirhózy. Podobná hypotéza pro mutaci protrombinu potvrzena nebyla [6].

Důsledky jaterních poruch pro hemostázu

Trombocytopenie

U pacientů s akutní nebo toxickou hepatitidou nebývá trombocytopenie

příliš častá, pokud nedojde k jaternímu selhání. Např. u akutních hepatitid nacházíme pouze mírný pokles trombocytů ($100\text{--}150 \times 10^9/\text{l}$). Oproti tomu u téměř 71 % pacientů se objeví během hospitalizace nějaký stupeň trombocytopenie. Ta rychle odezní spolu s obnovou jaterních funkcí. Patogeneze je různá. Trombocytopenie je poměrně častá u chronických jaterních onemocnění. Může být způsobena hromaděním destiček ve slezině. U zdravých jedinců obsahuje slezina asi 1/3 populace destiček, zatímco u cirhotických pacientů je to 60–90 % [7]. Při poškození jater dochází k snížení tvorby trombopoetinu, což je hlavní hormonální regulátor tvorby megakaryocytů v kostní dřeni. Trombocytopenie bývá také způsobena supresí kostní dřene při hematologických onemocněních (MDS, aplazie), následkem léčby, při infekčních onemocněních (EBV, HIV, parvovirus), v důsledku malnutrice, alkoholu. Je nutno zmínit rovněž zvýšený zánik destiček z imunologických důvodů. Sem patří zejména ITP, TTP, HELLP, DIC, lupus antikoagulans, ale také snížení počtu trombocytů z důvodu transfuze nebo transplantace a řada dalších [5].

Trombocytopatie

U pacientů s chronickými jaterními poruchami byly popsány různé destičkové funkční abnormality. Je to zejména sní-

žená adheze k endotelu nebo zhoršená agregace destiček po ADP, epinefrinu, trombinu a ristocetinu. U těchto pacientů zjišťujeme jak normální, tak prodlouženou dobu krvácivosti. Jedna studie zaměřená na funkci primární hemostázy u pacientů s cirhózou, u kterých byla průměrná hodnota destiček $126 \times 10^9/\text{l}$ a hematokrit 0,270, za použití přístroje PFA 100 prokázala mírné prodloužení uzavíracích časů u obou typů kartridgí (kolagen + ADP, kolagen + epinefrin) ve srovnání se vzorky zdravé kontrolní populace. Časy byly normalizovány po podání autologní transfuze erytrocytů s cílem zvýšit hematokrit na 0,320. To naznačuje, že korekce anémie může pozitivně ovlivnit primární hemostázu in vivo. Trombocytopatie může být způsobena vnějšími vlivy, jako je zvýšená hladina FDP, lipoproteinu nebo alkoholu. Defekt může být ale i uvnitř destiček – snížená hladina kyseliny arachidonové ovlivňuje syntézu tromboxanu A₂, zvýšené množství cholesterolu v membráně ovlivňuje funkčnost membrány a zhoršuje mechanismus transmembránového přenosu signálu. Nicméně vliv těchto dysfunkcí na primární hemostázu není prokázán. Většinou se jedná pouze o posuny v laboratorních nálezech bez závažnějších klinických projevů [7].

Abnormality červených krvinek způsobené jaterním onemocněním

Buněčná membrána erytrocytů stejně jako u výše zmiňovaných trombocytů prochází v souvislosti s onemocněním jater změnami struktury. Výsledkem je zkrácené přežívání a následná hemolýza, což se odrazí v laboratorních nálezech. Typickým nálezem při hemolýze je zvýšená hladina bilirubinu, LD a snížený haptoglobin. V krevním nátěru jsou četné morfologické změny erytrocytů. Nejčastěji nacházíme terčovité erytrocyty, echinocyty, akantocyty, stomatocyty. Terčovité erytrocyty jsou na rozdíl od talasemických makrocytární. Nález stomatocytů je typický u alkoholiků. Výskyt echinocytů

je častý u pokročilých jaterních chorob stejně jako při renálním selhání [5].

Koagulační abnormality

U jaterních onemocnění se vyskytuje řada koagulačních defektů. Zdá se, že nejsenzitivnějším testem je protrombinový čas (PT), který dobře koreluje se závažností hepatocelulárního poškození stejně jako s abnormálním krvácením a celkovou prognózou nezávisle na etiologii onemocnění. Některé studie ukazují, že PT je lepším prediktorem stavu než bilirubin, transaminázy nebo albumin [7]. Izolovaná elevace PT může být signální laboratorní abnormalitou odrážející závažnou jaterní dysfunkci [5]. Důvodem je krátký poločas faktoru VII [8]. Ve skupině pacientů s jaterní cirhózou, kteří prodělali laparotomii, byla úmrtnost 7% vs 47% pro pacienty s normálním, resp. prodlouženým PT. Aktivita vitamin K dependentních faktorů (zejména faktorů VII, X, II) je oslabena kvůli snížené syntéze v poškozených játrech. Faktory IX a XI jsou sníženy méně. Rovněž dochází ke snížení faktoru V, přičemž jeho progresivní pokles je brán jako indikátor potřeby transplantace jater. Faktory VIII a vWF jsou normální nebo zvýšené, přestože játra jsou téměř výhradním producentem F VIII. Plazmatická koncentrace faktorů kontaktní fáze bývá mírně snížena, přičemž nejméně citlivý k jaternímu poškození se jeví FXII. Hladina fibrinogenu je normální nebo zvýšená (jde o protein akutní fáze, stejně jako F VIII a vWF), hypofibrinogenemie se vyskytuje u pokročilé jaterní cirhózy díky narušené syntéze, ztrátám v extravaskulárním prostoru, zvýšenému katabolismu nebo masivnímu krvácení. Získaná dysfibrinogenemie charakterizovaná abnormální polymerizací a prodlouženým trombinovým časem při hladině fibrinogenu nad 1 g/l a normální či lehce zvýšené hladině FDP je běžná u pacientů s chronickými onemocněními. Nebylo ale jednoznačně prokázáno, že by tato dysfibrinogenemie způsobovala abnormální krvácení [7].

Tab. 2. Laboratorní nálezy u pacientů se sepsí v různých fázích DIC [9].

Parametr	Fáze		
	kompensovaná	dekompensovaná	krvácející
PT (s)	15,4	18,5	20,8
APTT (s)	46,2	55,7	60,3
fibrinogen (g/l)	4,96	3,56	1,66
D-dimery (mg/ml)	4,9	20,2	28,4
TAT (mg/l)	5,3	18,6	68,2
antitrombin (%)	79,4	69,1	50,6
trombocyty ($\times 10^9/l$)	306	138	78

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) a hyperfibrinolýza

Je známo, že DIC je získaná porucha v hemostatickém systému, při které jsou aktivovány trombocyty, koagulační systém, fibrinolýza a endotel vedoucí k přeměně fibrinogenu na fibrin [9]. Podezření na DIC je vždy při nálezu hypofibrinogenemie spolu s nízkými trombocyty, zvýšenou hladinou FDP a zkráceným poločasem radioaktivně značeného fibrinogenu, který se normalizuje po podání heparinu. Tento závažný stav může být způsoben uvolněním prokoagulačních substancí z nekrotické tkáně jater a exprese zánetlivých mediátorů a tkáňového faktoru na mononukleárech nebo endotelu. Rozvoji DIC může napomáhat porucha v odstraňování aktivovaných koagulačních faktorů a snížené hladiny hlavních regulačních proteinů hemostázy – antitrombinu, proteinu C, S a heparin kofaktoru II – související s poškozením jater. Nacházíme rovněž nízké hladiny faktorů V a VIII, přičemž nízká aktivita F VIII teoreticky umožňuje odlišit DIC od akutních nebo chronických jaterních onemocnění. Hyperfibrinolýza se projeví zkrácením času euglobulinové lýzy. Diagnostika tohoto stavu není jednoduchá, obzvláště u pacientů s jaterní poruchou, protože pro nález jednotlivých koagulačních abnormalit nacházíme jiná vysvětlení [5].

Závěr

Variabilita laboratorních nálezů u pacientů s jaterním poškozením je velmi vysoká a hodnoty se odvíjejí od po-

vahy a stupně onemocnění. Mezi základní ukazatele, které odrážejí stav jaterní tkáně, patří základní koagulační screeningové testy PT a aPTT spolu s počtem trombocytů.

Literatura

1. Irwin R, Rippe J. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2008.
2. Irwin RS, Rippe JM. Manual of Intensive Care Medicine. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2006.
3. Fiebach NH, Kern DE, Thomas PA et al. Principles of Ambulatory Medicine. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2007.
4. Avunduk C. Manual of Gastroenterology: Diagnosis and Therapy. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2002.
5. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Schiff's Diseases of the Liver. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2007.
6. Wright M, Goldin R, Hellier S et al. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development on chronic hepatitis C virus infection. Gut 2003; 52: 1206–1210.
7. Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ et al. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2006.
8. McClatchey KD. Clinical Laboratory Medicine. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2002.
9. Kyung SS, Hyun KK, Jae WS. Measurement of thrombus precursor protein in septic patient with disseminated intravascular coagulation and liver disease. Haematologica 2002; 87: 1062–1067.

Mgr. Renáta Hrabcová

www.fno.cz

e-mail: renatahrabcova@seznam.cz

Doručeno do redakce: 9. 4. 2010