

Trombocytopenie a koagulopatie u hepatopatie: úvod do problematiky

J. Charvát

Pracoviště laboratorních metod IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.

Souhrn: Játro jsou klíčovým orgánem hemokoagulačních dějů. Játro ovlivňují počet a kvalitu trombocytů. V játrech se syntetizuje většina koagulačních a fibrinolytických faktorů, ale i jejich inhibitorů. V játrech dochází k odbourávání aktivovaných koagulačních a fibrinolytických faktorů. Z jater může být uvolňován endogenní heparin a tzv. heparin like substance. Pacienti mnohdy nekrvácí i při výrazném defektu prokoagulačních faktorů, protože zároveň klesají i inhibitory koagulace a jindy krvácí při relativně dobrém stavu koagulačních faktorů z lokálních příčin (jícnové varixy) nebo se uplatňuje trombocytopenie a trombocytopatie. Správné posouzení hemokoagulačních poměrů zkušeným hematologem umožní racionální léčebný postup.

Klíčová slova: selhání jater – koagulační faktory – inhibitory koagulace – fibrinolýza – trombocytopenie – protrombinový test – DIC

Thrombocytopenia and coagulopathy in hepatopathy: an introduction into the issue

Summary: The liver is the key organ for blood coagulation processes. The liver has an effect on platelet count and their quality. Additionally, it is the organ where most coagulation and fibrinolytic factors as well as their inhibitors are synthesized. Degradation of activated coagulation and fibrinolytic factors also occurs in the liver. Likewise, endogenous heparin and what is called heparin-like substance may be released from the liver. Patients often do not bleed even in the presence of a substantial deficiency of procoagulation factors as this condition is associated with decreased levels of coagulation inhibitors while, in other cases, they do bleed for local causes (esophageal varices) even at relatively adequate levels of coagulation factors, or thrombocytopenia and thrombocypathy are at play. Appropriate assessment of blood coagulation status by an experienced hematologist will allow choosing a rational therapeutic option.

Key words: liver failure – coagulation factors – coagulation inhibitors – fibrinolysis – thrombocytopenia – prothrombin time – DIC

Úvod

Játro jsou klíčovým orgánem hemokoagulačních dějů. Při jaterním selhání se pak vyvíjí komplexní porucha, která však sama o sobě nemusí mít za následek krvácivý nebo trombotický stav, neboť se vytváří nová fluidokoagulační rovnováha, která je však méně stabilní a mnohdy se projevuje až při krvácení z lokálních příčin nebo při invazivním zákroku.

Játro ovlivňují počet a kvalitu trombocytů. V játrech se syntetizuje většina koagulačních a fibrinolytických faktorů, ale i jejich inhibitorů. V játrech dochází k odbourávání aktivovaných koagulačních a fibrinolytických faktorů. Z jater může být uvolňován heparin a tzv. heparin like substance [1].

Trombocytopenie

Trombocytopenie je častým doprovodným laboratorním nálezem onemoc-

nění jater. Může mít řadu příčin. Nejznámější příčinou trombocytopenie u jaterní choroby je poolování trombocytů ve slezině u hypersplenizmu při portální hypertenzi u jaterní cirhózy. Trombocytopenie při hypersplenizmu je zpravidla doprovázena leukopenií s granulocytopenií a anémií [2]. Po úspěšné transplantaci jater se trombocytopenie upravuje zpravidla do 7–10 dnů.

Játro jsou primárním místem produkce trombopoietinu (TPO), nejúčinnějšího cytokinu, který fyziologicky reguluje produkci trombocytů. Porucha tvorby a metabolismu TPO při jaterní insuficienci pak vede ke snížené produkci trombocytů [3]. U jaterní cirhózy někdy nacházíme následkem hepatitidy C klasickou autoimunitní trombocytopenii, která může přetrvávat i po transplantaci jater, zejména při recidivě hepatitidy C, a to i přes velmi

silnou imunosupresivní terapii, která je pacientovi po transplantaci podávána [4]. Trombocytopenie pak bývá velmi těžká, doprovázená krvácivými projevy a někdy rezistentní na jakoukoli léčbu. Jako další možné příčiny trombocytopenie u chronických jaterních onemocnění jsou uváděny nedostatek folátů a alkoholem suprimovaná produkce trombocytů [5].

U akutního selhání jater se může trombocytopenie vyvinout velmi rychle. Příčinou bývá zvýšená destrukce trombocytů a snížená produkce TPO játry s následnou poruchou maturace megakaryocytů a uvolňování trombocytů do periferní krve. Trombocytopenie ovšem může být i doprovodným příznakem onemocnění, které způsobilo poškození jater. Orgánovému selhání v hyperkoagulační fázi diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC) nebo poškození jater u antifosfolipi-

dového syndromu může sice trombocytopenie i předcházet, laboratoř však trombocytopenii často zachytí až při hledání příčiny jaterní insuficience.

Při vyšetření počtu trombocytů nesmíme zapomínat na možnost nálezu pseudotrombocytopenie. Moderní analyzátory zpravidla detekují přítomnost shluků trombocytů, ale neplatí to vždy a mnohdy se tato informace z laboratoře ke klinikovi ani nedostane. Pseudotrombocytopenie je in vitro fenomén aglutinace trombocytů indukovaný antikoagulanty (zejména solemi EDTA), což má za následek nález nízkých počtů trombocytů. Při použití jiných antikoagulantů (natrium citrát, heparin) je tento fenomén možný, ale mnohem vzácnější. Aglutinaci způsobují protilátky vážící se na glykoproteinové receptory IIb/IIIa. Pseudotrombocytopenie sama o sobě nikdy nezpůsobuje krvácivé komplikace a výsledek vyšetření krvácivosti je normální [6].

Trombocytopenie

Při jaterním onemocnění se mohou projevit četné mechanismy, které ovlivní funkci trombocytů v negativním i pozitivním směru. Při mikroskopickém vyšetření jsou popisovány morfologické abnormality. Střední objem trombocytů bývá menší, což patrně souvisí s poruchou uvolňování nových trombocytů z kostní dřeně do periferní krve a zároveň se snížením odstraňováním starších, menších trombocytů. Tyto starší trombocyty pak bývají funkčně méně zdatné, což se může projevit sníženou adhezivitou a agregací in vitro po stimulaci ADP, adrenalinem a kolagenem [7].

Zvýšená produkce dvou důležitých endoteliálních inhibitorů trombocytů – oxidu nitrátu a prostacyklinu – může dále přispívat ke snížené aktivitě trombocytů in vivo. Na snížené funkci trombocytů se dále může do jisté míry podílet zvýšená koncentrace plazminu při jeho zvýšené tvorbě a nedostatečném odbourávání tím, že štěpí membránové glykoproteiny trombocytů.

Na snížené funkci trombocytů se do určité míry podílí i anémie doprová-

zející jaterní onemocnění. Bylo dokázáno, že korekce anémie může zlepšit hemostatickou kapacitu cirhotických pacientů podobně jako u pacientů v uremii po transfuzi červených krvinek nebo po podávání erythropoietinu.

Jiní autoři naopak našli u akutního jaterního selhání zvýšenou adhezivitu trombocytů, což vysvětlují zvýšenou hladinou von Willebrandova faktoru a alterací v koncentraci a uspořádání membránových fosfolipidů trombocytů. Nalezli i 5- až 10násobné zvýšené koncentrace β -tromboglobulinu a 4. destičkového faktoru jako citlivých ukazatelů aktivace trombocytů [8].

Porucha syntézy a odbourávání koagulačních faktorů

V játrech se tvoří téměř všechny prokoagulační faktory. Porucha proteosyntézy v játrech má proto za následek i poruchu tvorby koagulačních faktorů, zejména faktorů VII, V, II, X a dalších. Při obstrukčním ikteru, při parenterální výživě a jiných stavech vzniká i nedostatek vitamínu K s poruchou Kvitamin dependentních faktorů. Protrombinový test (PT) je vhodný nejen k posuzování koagulačního stavu pacienta, ale používá se i jako jeden z prognostických ukazatelů chronické hepatopatie (Child Plug nebo MELD skóre) [9]. Vyjadřování výsledku PT v INR je však nevhodné, neboť zvětšuje mezilaboratorní variabilitu výsledků. Ta je nejmenší u vyjadřování PT v procentech [10]. Procenta mají také výhodu v celkovém posouzení stavu fluidokoagulační rovnováhy, protože se porovnávají výsledky PT s aktivitou antitrombinu (AT) a proteinu C (PC), udávanými rovněž v procentech. Hodnoty PT poměrně málo korelují s klinickými projevy krvácení na rozdíl od výsledků PT u pacientů užívajících warfarin. Pacienti mnohdy nekrvácí ani při výrazně prodlouženém PT, protože zároveň klesají i inhibitory koagulace a jindy krvácí při relativně dobrém PT z lokálních příčin (jícnové varixy) nebo se uplatňuje trombocytopenie a trombocytopenie [11,12].

APTT bývá prodlouženo až při pokročilejší poruše funkce jater jednak nedostatečnou aktivitou faktorů IX, XI, XII a dalších, ale i přítomností endogenního heparinu a „heparin like substancí“ uvolňovaných z poškozených jater a zároveň hůře odbourávaných. Hladina fibrinogenu klesá při velmi těžké insuficienci jater. U akutního selhání jater se na rychlém poklesu hladiny fibrinogenu navíc podílí i vliv hyperfibrinolýzy. Bývá zde přítomna též dysfibrinogenemie způsobená poruchou glykosylace s následnou poruchou polymerizace defektních monomerů.

Vyšetřování jednotlivých koagulačních faktorů se většinou v běžné klinické praxi neprovádí, nicméně určitý význam to má. Faktor VII ukazuje pro svůj krátký poločas rychlé změny ve funkci jater. Vyšetření hladiny faktoru V se používá jako prognostický ukazatel transplantace jater. Vyšetření hladiny faktoru VIII je užitečné v odlišení DIC od prostého selhání jater. U chronického jaterního onemocnění bývá hladina faktoru VIII normální, u akutního selhání bývá zvýšená, u DIC bývá naopak snižena.

V játrech probíhá odstraňování aktivovaných koagulačních faktorů. Účastní se jej vitronectin syntetizovaný v játrech a řada dalších látek. Při jaterním selhání bývá i tento proces porušen. Největší význam má však porucha odstraňování plazminu s následnou hyperfibrinolýzou, která je zde na rozdíl od DIC primární.

Při selhání jater dochází i k poruše produkce zde syntetizovaných inhibitorů koagulace [13]. Antitrombin může klesnout na velmi nízké hodnoty. Protein C může vzhledem ke svému krátkému poločasu klesnout velmi rychle při akutním selhání. Protein S klesá pomaleji. Nízkých hodnot dosahuje heparin kofaktor II u akutního selhání jater. Společně s poklesem prokoagulačních faktorů se pak vytváří nová, i když poněkud labilnější fluidokoagulační rovnováha. To ostatně dokazují pokusy s trombinovým genera-

ním časem. Čím pokročilejší je jaterní onemocnění, tím méně trombinu se vytváří. Jestliže je však do reakce přidán trombomodulin k aktivaci systému proteinu C, nebývá rozdíl mezi nemocným a zdravým jedincem příliš velký [14].

Hyperfibrinolýza

Příčin aktivace primární fibrinolýzy při jaterním selhání je celá řada. Syntéza plazminogenu je sice snižena, ale plazmin je hůře odstraňován, z endotelu je zvýšeně uvolňován tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA), který je z cirkulace méně odstraňován. Aktivita inhibitoru tkáňového aktivátoru je relativně nižší, vazba plazminogenu a tPA k fibrinu je zvýšená, aktivace trombinem aktivovaného inhibitoru fibrinolýzy je snižena stejně jako syntéza α_2 -antiplazminu [15,16].

Disemovaná intravaskulární koagulace

Někdy činí značné diagnostické obtíže odlišit přítomnost DIC od koagulačních abnormalit při jaterním selhání. Jsou zde přítomny mechanismy spouštějící DIC (exprese a uvolňování tkáňového faktoru, vzestup hladin cytokinů a endotoxinu). Jsou zde přítomny známky aktivace koagulace (vzestup fragmentů F1 + 2 a komplexů trombinu a antitrombinu) [17]. Je přítomen nedostatek faktorů, antitrombinu, trombocytů a aktivace fibrinolýzy. Přesto se nejedná o klasickou DIC s excesivní tvorbou trombinu a konzumpční koagulopatií [18]. Někteří autoři stav nazývají „AICF“ (akcelerovaná intravaskulární koagulace a fibrinolýza) [19]. To ovšem znamená, že v určitých případech hepatopatie nemůže být plně rozvinutá DIC přítomna. Jedná se zejména o septické, šokové a další stavy.

Rozlišení, zda je či není DIC přítomna, má značný terapeutický význam. Léčebné podávání antitrombinu má význam u DIC, ale nikoli u jaterního selhání. Léčba heparinem může být užitečná u DIC, ale nebezpečná

u jaterního selhání. Léčba koncentráty koagulačních faktorů (Prothromplex) je přínosná u jaterního selhání a mnohdy nebezpečná u DIC. Rozlišovacích znaků není mnoho. V obou případech klesají trombocyty, faktor VII, atitrombin, protein C, prodlužuje se PT i APTT, stoupají D-dimery, aktivuje se fibrinolýza. Faktor VIII je však normální či stoupá u jaterní léze, ale klesá u DIC. Nález schistocytů je u DIC obvyklý, ale při hepatopatii méně častý.

Trombotické stavy

Tromboembolická nemoc může být nezávislou komorbiditou jaterního onemocnění především na základě vrozeného či získaného trombofilního stavu [20,21]. Jindy tyto stavy mohou způsobit jaterní onemocnění až k selhání jater. Myeloproliferativní syndrom, Leidenská mutace, mutace prothrombinu, antofosfolipidový syndrom a další trombofilní stavy mohou být příčinou trombózy portální žíly či Budd-Chiariho syndromu [22,23]. Jindy se mohou uplatňovat komplikace těhotenství a porodu, užívání perorálních kontraceptiv, srpkovitá anémie a paroxysmální noční hemoglobinurie. Jako další příčiny trombózy jaterních žil jsou uváděny záněty, autoimunitní poškození žil, trauma a radiační poškození žil. Asi ve třetině až polovině případů však příčinu vzniku trombózy jaterních žil nedokážeme určit.

Trombóza portální žíly bývá mnohdy překvapením při zobrazovacích vyšetřeních jaterní cirhózy, při pátrání po příčině splenomegalie nebo při vyšetření různých gastrointestinálních obtíží i bez nálezu trombofilního stavu. U hepatocelulárního karcinomu se uvádí přítomnost trombózy portální žíly až v 30% případů.

Závěr

Hematologické změny u pacientů s chronickým či akutním jaterním selháním vyžadují úzkou spolupráci hepatologa s hematologem s možností podrobného vyšetření hemokoagulačního stavu pacienta. Správné po-

souzení hemokoagulačních poměrů umožní racionální léčebný postup.

Literatura

1. Trotter JF. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. Clin Liver Dis 2006; 10: 665–678.
2. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of „hypersplenic“ thrombocytopenia. J Clin Invest 1966; 45: 645–657.
3. Rios R, Sangro B, Herreto I et al. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1311–1316.
4. Nakajima H, Takagi H, Yamazaki Y et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with hepatitis C virus infection. Hepatogastroenterology 2005; 52: 1197–1200.
5. Levine RF, Spivak JL, Meagher RC et al. Effect of etanol on thrombopoiesis. Br J Haematol 1986; 62: 345–354.
6. Yoshikawa T, Nakanishi K, Maruta T et al. Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia occurs after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 527–531.
7. Pasche B, Ouimet H, Francis S et al. Structural changes in platelet glycoprotein IIb/IIIa by plasmin: determinants and functional consequences. Blood 1994; 83: 404–414.
8. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. Hepatology 2006; 44: 440–445.
9. Tripodi A, Caldwell A, Hoffman M et al. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. Aliment Pharmacol Therap 2007; 26: 141–148.
10. Robert H, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? Hepatology 1996; 4: 1392–1394.
11. Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. J Thromb Haemost 2006; 4: 717–720.
12. Matsushita T, Saito H. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No, but they need a careful look. J Thromb Haemost 2006; 4: 2066–2067.
13. Castellino DJ, Salem HH. Natural anticoagulants and the liver. J Gastroenterol Hepatol 1997; 12: 77–83.
14. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. Hepatology 2005; 41: 553–558.
15. Pernambuco JR, Langley PG, Hughes RD et al. Activation of the fibrinolytic sys-

tem in patients with fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 18: 1350–1356.

16. Ferguson JW, Helmy A, Ludlam C et al. Hyperfibrinolysis in alcoholic cirrhosis: relative plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *Thromb Res* 2008; 121: 675–680.

17. Vukovich T, Teufelsbauer H, Fritzer M et al. Hemostasis activation in patients with liver cirrhosis. *Thromb Res* 1995; 77: 271–278.

18. Ben-Ari Z, Osman H, Hutton RA et al. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2977–2982.

19. Kujovich JL. Hemostatic defect in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005; 21: 563–587.

20. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1524–1528.

21. Northup PG, Sundaram V, Fallon MB et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2–9.

22. Briere JB. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with

myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Seminars in Thromb Haemost* 2006; 32: 20–218.

23. Dentali F, Galli M, Gianni D et al. Inherited thrombotic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 675–682.

*MUDr. Jiří Charvát, CSc.
www.medicon.cz
e-mail: jich@medicon.cz*

Doručeno do redakce: 17. 3. 2010