

Osnove jetrne ciroze

Basic concepts of liver cirrhosis

Izvleček

Jetrna ciroza je morfološko enoten odgovor jetrnega parenhima na kronično in ponavljajočo se okvaro. Ne glede na etiološki izvor kvarnega dejavnika je klinična slika odvisna od posledic odpovedovanja jetrnega parenhima, pojava portalne hipertenzije ter patofizioloških mehanizmov, ki ju spremljajo. Patofiziološki mehanizmi, ki se vzpostavijo, posegajo v delovanje praktično vseh organskih sistemov. Zapleti jetrne ciroze so tesno povezani z njimi. Ko huda jetrna sintetska odpoved povzroča klinično izražene zaplete jetrne ciroze, so terapevtske možnosti izjemno omejene, le presaditev jeter zaenkrat bistveno podaljša življenje in zniža umrljivost. Večina terapevtskih ukrepov je tako usmerjena k preprečevanju in zdravljenju portalne hipertenzije in s tem zapletov, pri katerih pomembno sodeluje.

Abstract

Cirrhosis of the liver is unimorphous morphological response of liver tissue to chronic and sustained injury. Clinical presentation depends on sequelae of hepatic parenchymal failure, portal hypertension and pathophysiological mechanisms that are set into action by them - the etiological origin of injury being less important. Almost all organ systems are affected by pathophysiological mechanisms that are set into action. When severe hepatic parenchymal failure is clinically apparent and causes complications of liver cirrhosis, current therapies other than liver transplantation have little impact on mortality rates. Most of the current therapeutic interventions is hence directed on prevention and treatment of portal hypertension as well as its complications.

Andrej Bergauer, študent medicine
Medicinska fakulteta v Ljubljani
Vrazov trg 2
1000 Ljubljana

Asist. Davorin Dajčman, dr.med.
Klinični oddelek za interno medicino
Oddelek za gastroenterologijo in
endoskopijo
Splošna bolnišnica Maribor
2000 Maribor

Ključne besede:

jetrna ciroza, portalna hipertenzija, parenhimska odpoved, zapleti ciroze

Key words:

liver cirrhosis, portal hypertension, parenchymal failure, complications of cirrhosis

Uvod

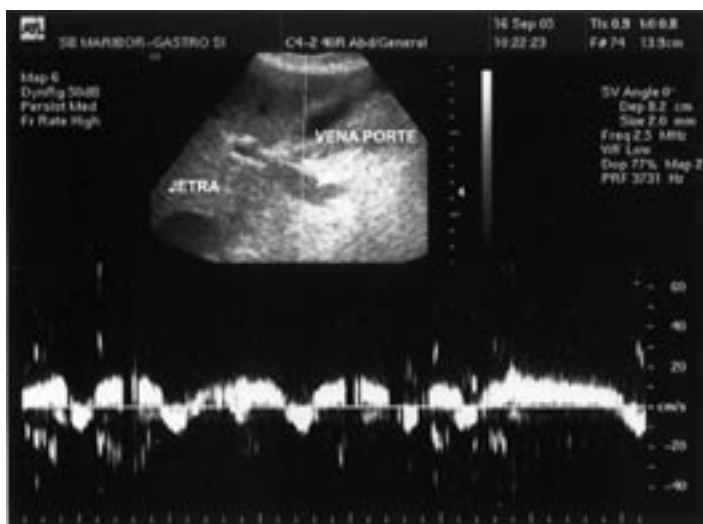
Jetra so metabolni center organizma, umeščena so med prebavno cev in preostanek telesa, za katerega metabolno homeostazo skrbe. Okoli 75% jetrne preskrbe s krvjo prihaja po *portalni veni*, ki drenira večji del prebavnega trakta in vranico. (1) Jetra imajo veliko funkcionalno rezervo in regeneracijsko sposobnost.

Jetrna ciroza je morfološko enoten odgovor jetrne- ga parenhima na kronično in ponavljajočo se okvaro. Predstavlja brazgotinsko fazo jetrne bolezni katero patomorfološko opredeljujejo:

- a) *Fibrozna septa* (brazgotinsko, vezivno tkivo)
- b) *Vožlički jetrnega parenhima (noduli)*, ki nastanejo z regeneracijo z brazgotino zamejenega parenhima, lahko so manjši od 3 mm (mikronoduli) ali pa večji od 3 mm (makronoduli).
- c) Spremembe zajamejo celotna jetra. (2)

V literaturi je kot osnovna značilnost jetrne ciroze pogosto poudarjena ireverzibilnost (če je sprememba reverzibilna, potem ni ciroza). Drugi avtorji pa navajajo, da je začetna stopnja jetrne ciroze še reverzibilna, ob pogoju, da se kvarni dejavniki, ki so povzročili razvoj ciroze ne pojavljajo več. (3)

Preoblikovanje zgradbe organa vpliva na jetrni obtok krvi ter delovanje hepatocitov. Oboje vodi v odpoved funkcije jetrnega parenhima (jetrna sintetska odpoved) in portalno hipertenzijo. Klinična slika ob jetrni cirozi je tako odvisna v večji meri od enega ali obeh navedenih posledic preustroja jeter, stopnje okvare ter poskusov vzpostavitve homeostaze. (4)



Slika 1: Ultrazvočna dopplerska metoda za merjenje pretoka v portalni veni

Patogeneza

Osrednji patogenetski proces ciroze je napredujoča fibroza. Fibroza se prične z aktivacijo zvezdastih celic (Itovih celic), ki leže v subendotelnem prostoru (Dissejev prostor). V tem prostoru se v normalnih jetrih nahaja nežno retikulinsko ogrodje, sestavljeno iz kolagena tipa IV. Vlogo pri aktivaciji naj bi imele Kupfferjeve celice, hepatociti ter druge celice. Z aktivacijo odgovore zvezdaste celice na mnoge parakrine in endokrine signale, prav tako na mnoge citokine ter superoksidne radikale. V zgodnjem stadiju aktivacije, zvezdaste celice, ki sicer shranjujejo retinoide, izrazijo receptorje za proliferativne in fibrogene citokine (PDGF – rastni faktor iz trombocitov s širokim spektrom delovanja na fibroblaste, mišične celice in nevroglijo, TGF – β 1 – transformirajoči rastni faktor β 1, ki vpliva na proliferacijo, diferenciacijo in druge funkcije mnogih celičnih tipov) in prično odlagati kolagen tipa I in III, ob tem se preobrazijo v miofibroblastom podobne celice. (2, 8) Imajo *več kontraktilnih* elementov, na membrani pa je prisotnih več endotelinskih (vazokonstriktornih) receptorjev, kakor pa na neaktiviranih. Neaktivirane zvezdaste celice odgovore z relaksacijo na dušikov oksid (NO). Aktivirane zvezdaste celice odgovarjajo slabše na dušikov oksid (NO). (1)

Predvideva se, da podobne snovi, ki aktivirajo zvezdaste celice, aktivirajo tudi endotelne celice jetrnih sinusoidov, ki znižajo sintezo vazodilatatornih snovi (zlasti dušikovega oksida), zvišajo pa sintezo vazokonstriktornih (npr. endotelin 1). (Nasprotno endotelne celice splahnličnih arteriol zvišajo sintezo vazodilatatornega dušikovega oksida, slabše pa postanejo odzivne na vazokonstriktorje.) (1)

Odložen kolagen v subendotelnem prostoru oteži izmenjavo snovi med hepatociti in plazmo. Znotraj nodulov, ki so zamejeni z vezivnim tkivom, so komprimirani tudi sinusoidi. V fibroznih septih nastajajo anastomoze med portalnim in arterijskim sistemom, ki portalnemu nizkotlačnemu sistemu (4–8 mmHg) vsiljujejo višji tlak. Hkrati pa je porušeno ravnovesje med vazodilatatornimi in vazokonstriktornimi mehanizmi zaradi aktivacije Itovih celic ter endotelnih sinusoidalnih celic, v korist vazokonstrikcije sinusoidov. (1, 4, 7)

Na različni stopnji preustroja jeter delujejo opisani mehanizmi z različno močjo in v različnih sorazmerjih ob hkratnem pešanju sintetske funkcije jeter.

Etiološka razvrstitev ciroz

V Sloveniji povzročča ciroza letno 39 smrti na 100.000 prebivalcev in je na 4. mestu kot vzrok smrti. (1) Etiološka razdelitev temelji na vzrokih, ki povzročijo kronič-

no jetrno poškodbo in nato cirotični preustroj jeter. Ugotavljanje vzroka ciroze je pomembno s prognostičnega in terapevtskega vidika.

Tabela 1: Etiološka razvrstitev ciroz (1, 2)

Alkoholna ciroza (60% – 70%)
Posthepatitična ciroza (10%)
Kronični virusni hepatitis B,C,D
Avtoimunski hepatitis
Holestatična ciroza (5% - 10%)
Primarna biliarna ciroza
Primarni sklerozantni holangitis
Sekundarna biliarna ciroza
Metabolna ciroza (okoli 5%)
Hemokromatoze
Wilsonova bolezen
Pomanjkanje $\alpha - 1$ antitripsina
Motnje v jetrnem odtoku
Budd – Chiarijev sindrom
Sindrom obstrukcije sinusoidov
Kardialna ciroza
Z zdravili povzročena ciroza
Ciroza indijskih otrok
Kriptogena ciroza

Najpogostejša morfološka delitev razdeli cirozo na *mikronodularno, makronodularno in mešano*. Gre za opisno, morfološko razdelitev. Nekateri kronični dražljaji pogosteje povzročijo mikronodularno cirozo, drugi makronodularno. V poteku bolezni lahko obliki prehajata ena v drugo. Mikronodularna ciroza je pogosteje povezana z alkoholno boleznijo jeter (Laennecova ciroza) in holestazno poškodbo. Makronodularna ciroza je pogosteje posthepatitičnega izvora.

V zahodnem svetu je najpogostejša ciroza alkoholnega izvora, vendar se povečuje incidenca posthepatitičnih ciroz. (4, 5, 8)

Klinična slika

Jetрна ciroza je lahko daljši čas klinično nema. Literatura navaja, da se pri okoli 40% bolnikov ciroza ne pokaže in je odkrita šele z obdukcijo. (1)

Razvoj simptomov in znakov jetrne ciroze je tesno povezan z odpovedovanjem funkcije jetrnega parenhima (jetrna sintetska odpoved) in razvojem portalne hipertenzije.

Prvi simptomi so lahko neznačilni, v večji meri so povezani z odpovedovanjem funkcije jetrnega parenhima: slabo počutje, oslabelost, motne spanja, mišični

krči, izguba telesne teže. Pri bolj napredovali cirozi je ponavadi prisotna že anoreksija oz. inapetenca s pogosto pridruženo nauzeo in občasnim bruhanjem. Vidna je lahko tudi kaheksija. Bolečina je lahko prisotna, vendar ni značilna. Prisotne so lahko tudi menstrualne težave (običajno amenoreja), impotenca, izguba libida, sterilitet in ginekomastija pri moških. (1, 5, 7, 8)

Vodilni simptom je pogosto utrujenost ali hitra utrudljivost po najmanjši telesni dejavnosti.

V 70% primerov je prisotna hepatomegalija, kadar so jetra tipno povečana, so na palpacijo običajno čvrsta z ostrim ali noduliranim robom. Na koži so prisotni pajkasti nevusi (zg. del telesa), lahko je prisoten palmarni eritem in kontraktura dlanske aponevroze (Dupuytrenova kontraktura). Pogosto je viden tudi glositis in heiloz – znaka vitaminskega primanjkljaja. Zlatenica, ki ponavadi ni prvi znak, je sprva blaga in se z napredovanjem bolezni pogloblja. Ascites, pleuralne efuzije, periferni edemi in ehimozе so kasne najdbe. Encefalopatija se ponavadi razvije kasneje v poteku bolezni, razen če je ne sproži akutna hepatocelularna poškodba ali epizoda GI krvavitve. Določena stopnja prizadetosti CZS je lahko prisotna že prej, kaže se kot asteriks ali klonus gležnja ter blage do srednje hude osebnostne motnje. Z napredovanjem bolezni postaja simptomatika hujša. (1, 4, 5, 6, 7)

Bolezen se lahko pojavi v obliki dekompenzacije (v obliki zapletov ciroze), ki je pogosto posledica razvite portalne hipertenzije. V 15 – 25% je hematemeza prvi simptom. (5) Lahko pa gre za kombinacijo portalne hipertenzije in odpovedovanja funkcije jetrnega parenhima - ascites (najpogostejši zaplet), ki mu kasneje



Slika 2: Povečana vranica pri bolniku s portalno hipertenzijo, odkrita z ultrazvočno preiskavo trebuha

slede periferni edemi. (Bolniki to pogosto opišejo kot pojav zatekanja v trebuh, ki mu je sledilo otekanje nog.) (1, 4, 6)

Videti je močše dilatirane povrhnje vene abdomna in prsnega koša, rektalne varice, splenomegalijo. Povišana tel. temperatura je lahko glavni simptom, povezana pa je lahko z na cirozo nacepljenim akutnim alkoholnim hepatitisom, spontanim bakterijskim peritonitisom ali sočasno drugo okužbo.

Nekaj pa je tudi anamnestičnih podatkov, ki ne kažejo toliko na posledice jetrne ciroze, marveč na možne vzroke. Osnovni anamnestični podatki o spolu in starosti so lahko pomembni, saj se določene vrste ciroze javljajo v otroški dobi, oz. predominantno pri ženskem spolu (*primarna biliarna ciroza*). (1, 5, 8) Podatki o pogostih nesrečah oz. nezgodah ter o znakih škodljive rabe alkohola (vprašalnik CAGE, vprašalnik AUDIT) lahko opozarjajo na nižjo stopnjo portosistemske encefalopatije etilnega izvora. (4) Na alkoholno genozo nas lahko opozarja še neboleče obojestransko povečana parotida in podatek o količini popitega alkohola, ki pa je pogosto podcenjen. Epidemiološki podatki, ter podatki o tveganem načinu življenja v zvezi z virusnimi hepatitisom so prav tako lahko pomembni. (5, 7) Podatek o uživanju zdravil je lahko izjemnega pomena, ne samo v zvezi z etiologijo same ciroze (manj pomembno), marveč tudi z nastankom življenja ogrožujočih zapletov ciroze, npr. nesteroidna antirevmatična zdravila (NSAR) in nastanek hepatorenalnega sindroma. (4, 8)



Slika 3: Prosta tekočina v trebuhu ob cirotično spremenjenih jetrih prikazana z ultrazvočno preiskavo trebuha.

Da bi lahko razumeli plejado možnih kliničnih slik ob jetrni cirozi, vrednosti laboratorijskih preiskav, nastanek zapletov ter prognozo in možnosti zdravljenja je ključnega pomena razumevanje glavnih patofizioloških mehanizmov, ki se sprožijo ob jetrni cirozi. Predvsem razumevanje posledic odpovedovanja jetrnega parenhima in nastanka ter posledic portalne hipertenzije. Prepletanje obeh vpliva na vse organske sisteme.

Osnove patofiziologije jetrne ciroze

Odpovedovanja jetrnega parenhima

Zaradi velike funkcionalne rezerve lahko jetrni rezidualni parenhim še dolgo kompenzira jetrnocelično poškodbo in izgubo parenhima. Do določene stopnje tečejo tudi procesi regeneracije. Jetrna sinteza beljakovin kot so npr. albumini in faktorji strjevanja krvi je kljub parenhimski okvari še precej časa zadostna. Pomemben upad nezadostne jetrne izgradnje beljakovin tako kaže na izjemno hudo poškodbo. Ko huda hepatalna sintetska odpoved povzroča klinično izražene zaplete jetrne ciroze, so terapevtske možnosti izjemno omejene, le presaditev jeter zaenkrat bistveno zniža umrljivost. Večina terapevtskih ukrepov je tako usmerjena k preprečevanju in zdravljenju portalne hipertenzije in s tem zapletov, katerih vzrok je ali pa je pomemben vzročni dejavnik zanje. (3, 4)

Portalna hipertenzija

Jetra so glavno mesto upora portalnemu toku krvi iz splahnične cirkulacije. Glavna fiziološka uravnava upora poteka v jetrnih sinusoidih. Ob povečanem dotoku krvi se zviša perfuzijski tlak v sinusoidah, kar povzroči izločanje vazodilatatorjev iz endotelih celic (dušikov oksid). Ta parakrino deluje na zvezdaste celice in jih relaksira. Prostornina sinusoida se poveča in perfuzijski tlak pade. Ob znižanem dotoku krvi v jetra (in posledično znižanem perfuzijskem tlaku) se sproščajo iz endotelih celic vazokonstriktorji (najpomembnejši je endotelin 1), ki povzročijo krčenje zvezdastih celic in s tem zmanjšanje prostornine sinusoida in z njim zvišanje perfuzijskega tlaka. (1, 4)

Vazodilatatorne spojine in vazokonstriktorne spojine so v fiziološkem stanju v ravnovesju. Z opisanim mehanizmom avtoregulacije jetra kot glavni uporabni element v enačbi portalnega pritiska s spremembo upora (R) ohranjajo portalni tlak (P) med 4–8 mmHg preko širokega razpona pretokov krvi (Q). Na drugi strani pa zviševanje upora (R) hitro privede do poviševanja portalnega tlaka (P). (1, 4)

$$P(\text{portalni tlak}) = Q(\text{pretok}) \times R(\text{upor pretoku})$$

Enačba 1: Ohmov zakon portalnega tlaka (1, 4)

Iz enačbe in poznavanja anatomije je moč sklepati, da se upor pretoku lahko pojavi pred jetri (prehepatični vzroki portalne hipertenzije: maligni tumorji – zunanji pritisk ali vraščanje z blastomskim trombom, tromboza lienalne vene, tromboza portalne vene, kavernomatoza portalne vene...) ali pa ob iztoku krvi iz jeter (posthepatični vzroki: maligni tumorji – zunanji pritisk ali vraščanje z blastomskim trombom, Budd–Chiarijev sindrom, malformacije v kave, tromboza sp. vene kave, konstriktivni perikarditis, bolezn trikuspidalnih zaklopk...)

V samih jetrih (intrahepatični vzroki portalne hipertenzije), pa je lahko upor povečan zaradi okluzije majhnih vej portalne vene v portalnih triadah (presinusoidalna portalna hipertenzija: bolezn z značilnim portalnim ali periportalnim razrastom veziva in vnetjem: shistosomioza, primarna biliarna ciroza, sarkoidoza...), zaradi obstrukcije na nivoju terminalnih venul hepatalnih ven (postsinusoidalna portalna hipertenzija: venookluzivna bolezn, indijska otroška ciroza, deloma Budd–Chiarijev sindrom). (1, 4)

V okoli 90% primerov je vzrok portalne hipertenzije intrahepatičen, upor pa je povišan zaradi sprememb na nivoju sinusoidov – sinusoidalna portalna hipertenzija. V večini primerov je patoanatomski substrat temu povišanju upora ciroza. (4)

Ciroza poviša upor v jetrih v območju sinusoidov na dva načina, s funkcijskimi spremembami, kar poviša sponzani tonus sinusoidov oz. poruši fiziološke mehanizme avtoregulacije upora v jetrih ter z mehanskimi spremembami, kar povzroča mehansko obstrukcijo (kompresijo sinusoidov). Funkcionalna komponenta se javlja prej v razvoju ciroze, mehanska postaja pomembnejša ob že napredovali bolezn. (1, 4)

Ob sproščanju citokinov in drugih humoralnih posrednikov v poškodovanih jetrih se aktivirajo endotelne in zvezdaste celice. Endotelne celice sinusoidov znižajo sintezo vazodilatatornih spojin (zlasti dušikovega oksida) in povišajo sintezo vazokonstriktornih spojin (zlasti endotelin 1). Aktivirane zvezdaste celice pa se morfološko spremenijo v miofibroblastom podobne celice, ki ob tem, da odlagajo kolagen I in III v Dissejevem prostoru, premorejo več kontraktilnih elementov in receptorjev za vazokonstriktorje (zlasti endotelin 1), slabše pa reagirajo na vazodilatatorje. Aktivirane zvezdaste celice se zato na povišano količino vazokonstriktorjev močneje odzivajo (več receptorjev) ter močneje skrčijo (več kon-

Tabela 2: Osnovne značilnosti jetrne funkcije (1, 9)

<p>Metabolizem beljakovin</p> <p>Sinteza: jetra izgrajujejo večino krožečih beljakovin iz aminokislin, s kontrolo aktivnosti glukoneogeneze in transaminacije kontrolirajo nivo plazemskih proteinov, glavni so: albumini, globulini in fibrinogen, le γ –globulini se sintetizirajo v retikuloendotelijskem sistemu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - albumini - transportni proteini (transferin, ceruloplazmin) - faktorji koagulacije (vsi razen faktorja VIII): - komponente sistema komplementa <p>Razgradnja Razgradnja aminokislin s transaminacijo in oksidativno deaminacijo do amonijaka, ki se presnovi v ureo in ga ledvica izločajo – eliminacija dušičnih odpadnih snovi</p> <p>Metabolizem ogljikovih hidratov – glukostaza, metabolizem maščob</p> <ul style="list-style-type: none"> - glukoneogeneza - sinteza HDL, VLDL - glikogenoliza in sinteza glikogena - pretvorba IDL v LDL, razgradnja LDL - ketogeneza - sinteza fosfolipidov - sinteza in estrifikacija holesterola (encim LCAT – vpliv na celične membrane ob nižji aktivnosti) Sprememba membrane eritrocita! <p>Formacija žolča</p> <ul style="list-style-type: none"> - sekrecija žolča - metabolizem žolčnih kislin - metabolizem bilirubina <p>Inaktivacija hormonov in zdravil</p> <ul style="list-style-type: none"> - katabolizem inzulina, glukagona, estrogenov, ravnega hormona, glukokortikoidov, PTH - metabolizem zdravil - metabolizem alkohola - katabolizem aldosterona (inaktivacija) - jetra so tarčni organ mnogim hormonom (npr. inzulinu) <p>Imunska funkcija jeter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kupfferjeve celice - bakteriološki in antigenski filter prebavil - ob stimulaciji sproščanje citokinov (IL 6, 8, TNFα) (npr. ob endotoksinu)
--

traktilnih elementov). Ravnotežje je pomaknjeno proti vazokonstrikciji, sinusoidalni upor pretoku se zviša. Ta funkcionalna, reverzibilna komponenta prispeva do 30% k povišanju intrahepatalnega upora. (1, 2)

Mehanska komponenta je pomembna šele pri razviti cirozi, ko s svojim prispevkom znatno presega funkcionalno komponento pri povišanju intrahepatalnega upora. Pri cirozi je povečanje upora zaradi mehanske komponente v večji meri posledica oženja sinusoidov zaradi odlaganja kolagena v subendotelnem prostoru. (4)

Povečanje pretoka (Q)

Portalni tlak pa se ne poviša zgolj zaradi povečanega upora pretoku, marveč tudi zaradi povečanega pretoka. V endotelnih celicah splahnčnih arteriol se (ravno obratno kot v jetrih) zviša sinteza vazodilatatornega dušikovega oksida. Pride do vazodilatacije v področju splahnčnega žilja. (1, 4, 7)

Vazodilatacija v področju splahnkusa in zvišana aktivnost vazodilatatorjev pa povzročijo, da se volumen krvi v sistemskega obtoku zmanjša. Slednje sproži aktivacijo osi renin – angiotenzin – aldosteron ter tako zadrževanje natrija in vode v telesu, poveča se intravaskularni volumen tekočine. Kompenzatorno se poveča tudi vpliv simpatikusa na sistemskega žilje ter baroreceptorsko (zaradi znižanega sistemskega tlaka) sproženo izločanje antidiuretičnega hormona. Portalni venski pritisk se tako poviša tudi na račun povečanega pretoka. Povišanje portalnega tlaka odraža zvišan gradient tlakov med portalno veno in spodnjo veno kavo. Trajno povišanje portalnega tlaka ob hiperdinamskem obtoku tako opredeljuje portalno hipertenzijo. (1)

Ko se tlak v veni porti dvigne nad 12 mmHg se odpro embrionalne venske povezave, ki povezujejo portalno veno s spodnjo veno kavo. (portosistemski šanti). Te povezave se odpro med levo gastrično veno, kratkimi gastričnimi venami ter preko sistema vene azygos, ob tem

še med zgornjimi hemoroidalnimi venami (ki pripadajo porti) ter srednjimi in spodnjimi hemoroidalnimi venami (ki pripadajo sistemu obtoku), preko paraumbilikalnih ven pa v vene trebušne stene in popek (caput medusae). Portalna hipertenzija pa sproži tudi nabiranje krvi v vaskularnih poljih, ki se sicer drenirajo v portalno veno (vranica, črevo), kar ima svoje posledice. (4, 5, 7) Slika 1 prikazuje klinično uporabno metodo za ocenjevanje portalne hipertenzije z ultrazvočno dopplersko preiskavo pretoka skozi veno porte, medtem ko slika 2 prikazuje povečano vranico pri bolniku s portalno hipertenzijo z običajno ultrazvočno preiskavo trebuha.

Prepletanje posledic portalne hipertenzije ter jetrne parenhimske odpovedi in kompenzacijski mehanizmi, ki temu sledijo, povzročijo zaplete portalne hipertenzije, ki zajemajo širok spekter od banalnih kot so hemoroidi do življenje ogrožujočih stanj kot sta krvavitev iz varic požiralnika, hepatorenalni sindrom in hepatopulmonalni sindrom. (9)

Nekateri zapleti jetrne ciroze

Krvavitev iz varic požiralnika in želodca

Portalna hipertenzija povzroči razvoj portosistemskih kolateral, klinično najpomembnejše so ezofagealne in gastrične varice, ki lahko zakrvavijo. Krvavitev iz varic zapletajo še druge posledice jetrne ciroze: koagulopatija (motnja sinteze faktorjev koagulacije), trombocitopenija (posledica hipersplenizma) ter povečana dovzetnost za okužbe (motnja sinteze komponent komplementa, disfunkcija Kupfferjevih celic, portosistemski šunt mimo »jetrnega filtra«...) (3, 4, 5)

Okoli 90% bolnikov z jetrno cirozo razvije ezofagogastrične varice, zakrvavi jih 25 – 35%. Dejavniki tveganja za krvavitev so: velikost varice, rdeči znak na varicah in višji razred ciroze po Child – Pugh klasifikaciji. Velikost varice in rdeči znak opredeljujeta

Tabela 3: Child – Turcotte – Pugh klasifikacija ciroze (5)

Znak ali lab. vrednost	Točke		
	1	2	3
Ascites	odsoten	blag	močan
Encefalopatija	odsotna	stopnja I in II	stopnja II in IV
Bilirubin (μmol/L)	< 34,2	34,2 – 51,3	>51,3
Albumin (g/L)	>35	28 – 35	<28
Protrombinski čas (podaljšanje)	1 – 3 sekunde	4 – 6 sekund	>6 sekund
	Child–Turcotte – Pugh razred		Seštevek točk:
	A		5 – 6
	B		7 – 9
	C		10 - 15

stensko napetost varice, ki je najmočnejše povezana z verjetnostjo krvavitve. Višja je verjetnost krvavitve tudi pri višjem portalnem tlaku, na katerega posredno kaže višji razred ciroze. Tveganje smrtnega izida ob epizodi krvavitve iz varic pa je neposredno povezano z višjim razredom ciroze po Child – Pugh klasifikaciji in znaša od 30 – 50%, glavni vzrok smrti pa je okužba. Krvavitve iz gastričnih varic predstavljajo okoli 10% GI krvavitev bolnikov s cirozo. Prisotne so v manjši meri kot ezofagealne, vendar pa zakrvice prej in huje. Endoskopsko zdravljenje ezofagealnih varic lahko poveča gastrične varice in tveganje krvavitve iz njih. Portalna hipertenzivna gastropatija je dilatacija kapilar in venul želodčne sluznice pri bolnikih s portalno hipertenzijo. Akutna krvavitev iz teh sprememb je redka, povzročča pa lahko kronično izgubo krvi. (1, 4)

Preprečevanje prve krvavitve (primarna profilaksa)

Pogostnost krvavitve iz varic in visoka smrtnost ob krvavitvi je razlog za primarno preventivo. Pri vsakem bolniku s cirozo je indicirana presejalna ezofagogastroskopska. Če so varice prisotne, se jih razvrsti v tri stadije. Bolniki z majhnimi varicami (stadij I) imajo nizko stopnjo tveganja za prvo krvavitev v 2 letih. Na 1 – 2 leti naj bi se ponovila endoskopija in ocenil razvoj varic, preventivnega zdravljenja ne potrebujejo. (4)

Bolniki z večjimi varicami in pridruženimi drugimi znaki tveganja za krvavitev (stopnja II in III), potrebujejo preventivno zdravljenje z neselektivnimi zaviralci β – adrenergičnih receptorjev. Uporabljata se nadolol in propranolol. Z znižanjem utripnega volumna srca in vazokonstrikcijo v splahnhičnem žilju nekoliko znižajo portalno hipertenzijo, znižujejo pa tudi pretok krvi po kolateralnem obtoku ter povzročijo konstrikcijo kolateral, kar pojasnjuje 40% znižanje tveganja za prvo krvavitev kljub relativno skromnemu vplivu na znižanje portalnega tlaka. Propranolol se daje peroralno 2 krat dnevno, z zviševanjem odmerka vsak drugi dan do 25% znižanja srčne frekvence v mirovanju oz. do frekvence 55 utripov minuti. Odmerjanje zdravila je individualno, večina bolnikov potrebuje 40 – 80 mg propranolola 2 krat dnevno. Karvedilol je novejši neselektivni blokator β z dodatno anti α – adrenergično aktivnostjo. Zdravljenje je neprekinjeno, nenadna ukinitvev blokatorjev β lahko privede do hitrega porasta portalnega tlaka in krvavitve. Splahnhična hiperemija po obroku ali pa bakterijska okužba (endotoksin povzroči sintezo endotelina) lahko povišajo portalni pritisk nad prag, ki povzroči krvavitev iz

velikih varic – tudi iz tega vidika je primarna preventiva upravičena. (1, 4, 8)

Pri bolnikih, ki ne odgovorijo na zdravljenje, ne prenašajo blokatorjev β , ali pa so slednji kontraindicirani, je na mestu preventivna endoskopska ligacija varic. (4)

Zaustavitev akutne krvavitve iz varic

Krvavitev iz ezofagealnih ali gastričnih varic se kaže kot neboleča hematemeza, melena ali hematohezijska. Zaradi pridruženih komplikacij, ki omejujejo hemostazo (koagulopatija, trombocitopenija), možnosti razvoja hepatorealnega sindroma, portosistemske encefalopatije in večje dovzetnosti za okužbe, je tak bolnik življenjsko ogrožen. Bolnik sodi na oddelek za intenzivno zdravljenje. (1, 4)

Hemodinamsko ga je potrebno pazljivo stabilizirati (prekomerna obremenitev s tekočino lahko povzroči nadaljni porast portalne hipertenzije) in uvesti profilaktično antibiotik. Terlipresin, ki je sintetični analog vazopresina ali somatostatin lahko uvedemo že ob sumu na krvavitev. Oba povzročata splahnhično vazokonstrikcijo, znižujeta portalni tlak in pretok skozi kolaterale. Samo krvavitev se ustavlja z urgentnimi endoskopskimi hemostatskimi posegi – sklerozacijo ali ligaturo. Ob nezmožnosti kontrole krvavitve je mogoče poseči še po balonski tamponadi ali pa pristopiti k urgentnemu operativnemu zdravljenju. Ob stabilizaciji po krvavitvi je ob masivni krvavitvi in višjem razredom ciroze po Child – Pugh lestvici, potrebno premisliti o evakuaciji črevesne vsebine (kri ima visok odstotek proteinov – razvoj portosistemske encefalopatije) (1, 4, 5)

Preprečevanje ponovne krvavitve (sekundarna profilaksa)

V prvih 6 tednih po prvi krvavitvi ponovno zakrvari 30 – 40% bolnikov, po prvem letu pa 60 – 70% bolnikov. Pogosto se uporablja endoskopska ligacija z dodatno farmakološko terapijo (β – blokator). Bolniki, ki med terapijo ponovno zakrvarijo so kandidati za vstavev transjugularnega intrahepatičnega portosistemskega šanta (TIPS) ali izvedbo kirurškega portosistemskega šanta (kadar TIPS ni izvedljiv). TIPS je kovinska opornica, ki jo vstavi interventni radiolog in predstavlja znotrajjetrni šant med portalnimi in hepatalnimi venami. Vsi portosistemski šanti lahko poslabšajo portosistemsko encefalopatijo in je zato potrebno skrbno oceniti stopnjo odpovedi jetrnega parenhima. Najuspešnejše zdravljenje portalne hipertenzije in njenih zapletov je presaditev jeter. (1, 7, 8)

Ascites in edemi pri jetrni cirozi

Nabiranje proste tekočine v peritonealnem prostoru – ascites, je najpogostejši zaplet jetrne ciroze. V 10 letih bolezni ga razvije okoli 50% vseh bolnikov. Je tudi pomemben mejnik v naravnem poteku jetrne ciroze, po statistikah iz ZDA, naj bi v 2 letih po nastanku ascitesa umrlo 50% vseh bolnikov. (1, 4)

V nastanku in vzdrževanju ascitesa pomembno sodelujejo patofiziološki mehanizmi, ki vzdržujejo (in večajo) portalno hipertenzijo ter posledice odpovedi jeter. Nastanek in vzdrževanje ascitesa pri jetrni cirozi poskuša pojasniti več teorij, vsaka poudarja katerega izmed v nadaljevanju omenjenih mehanizmov. V zadnjem času poudarjajo centralno vlogo ledvičnega zadrževanja vode in natrija. (7)

Povečan upor portalnemu pretoku v jetrih (funkcionalna in mehanska komponenta) ter splahnhična vazodilatacija, ki s sabo potegne kompenzatorne mehanizme zadrževanja vode in soli povzročijo, da se prične dvigovati perfuzijski tlak v splahnhičnih kapilarah in v sinusoidih. Hkrati s tem se znižuje onkotski tlak krvi zaradi hipoalbuminemije kot posledice odpovedovanja jetrnega parenhima. To neravnovesje Starlingovih sil povzroči, da prične nastajati tkivni edem v področju splahnhičnega obtoka. Poveča se tudi transinusoidalna filtracija limfe v jetrih. Sprva večino transudirane tekočine odnaša limfa, sčasoma pa je kapaciteta limfnega toka presežena in tekočina se prične nabirati v peritonealni votlini. (4, 7, 8)

Upor pretoku postaja v cirotičnih jetrih sicer vse bolj fiksiran, splahnhična dilatacija in posledično kompenzatorni mehanizmi zadrževanja vode in soli ter mehanizmi sistemske vazokonstrikcije v telesu pa se večajo, kar vzdržuje ascites. (1, 4)

Klinična slika

Ascites pri jetrni cirozi nastaja postopno več tednov (postopno otekanje v trebuh), periferni edemi značilno večinoma nastanejo kasneje. To nam lahko pomaga pri razlikovanju ascitesa ob cirozi od nabiranja proste tekočine v peritonealnem prostoru drugih etiologij. Literatura navaja, da je ascites moč klinično ugotoviti že pri 500 mL proste tekočine. Ta vrednost je precej odvisna od večine preiskovalca in se v povprečju verjetno približuje 1500 mL ali več. (4) Bolniki opisujejo še nelagodje in pritisk v trebuhu, možni so tudi opisi težkega dihanja, kadar je ascites obilnejši in pritisne na prepono. Ultrazvočno je moč dokazati 100 ml ascitesa ali celo manj. Ultrazvočno odkrivanje proste tekočine v trebuhu prikazuje slika 3.

Abdomen je pri obilnem ascitesu nad nivojem prsnega koša, z značilno žabasto obliko. Pogosto so vidne tudi umbilikalne hernije, ki se same z večanjem ascitesa povečujejo. Predstavljajo določeno tveganje za bolnika (strangulacija ob hitri in obilni evakuaciji ascitesa, ruptura po ulceracijah površine hernije), vendar operativna poprava takih hernij pri večini bolnikov predstavlja še večje tveganje. (4, 5)

Diagnostična punkcija je indicirana pri vsakem bolniku z ascitesom in je varna preiskava. Laboratorijska analiza punktata obsega določanje specifične teže, koncentracije celokupnih beljakovin in albumina, diferencialno belo sliko, število levkocitov. Dodatne biokemične, mikrobiološke in citološke preiskave punktata so indicirane kadar na osnovi klinične slike, izsledkov drugih preiskav ali nepričakovanih rezultatov presejalnih preiskav menimo, da ne gre za nezapleteni ascites v sklopu jetrne ciroze. Nezapleteni ascites ob jetrni cirozi je transudat, makroskopsko bister (mala vsebnost maščob – ni hlozen) se malo peni (mala vsebnost beljakovin), ni krvavkast (velikokrat je krvavkast če gre za maligni ascites), nima vonja (velikokrat bakterije producirajo vonjave), s specifično težo manjšo od 1016 g/l in koncentracijo beljakovin nižjo od 25 g/l. Razlika *serumski albumin – albumin v ascitesu* = < 11 g/l. Število levkocitov je nižje od 250 mm³. Odstopanja od tega zahtevajo dodatno diagnostično obdelavo: citologija, dodatne biokemijske preiskave (LDH, onkofetalni antigeni, amilaza, trigliceridi), mikrobiološke preiskave, PCR. Diferencialna diagnoza: maligni ascites, tuberkuloza, ascites ob kroničnem pankreatitisu ali rupturi psevdociste z ali brez komunikacije z pankreatičnimi izvodili. Analiza ascitesa je ključna za postavitev diagnoze spontani bakterijski peritonitis, ki je eden od zapletov ciroze. K ascitesu pa lahko prispevajo tudi druga obolenja (komorbidnost); srčno popuščanje, diabetična nefropatija ipd., kar je potrebno razjasniti z drugimi diagnostičnimi postopki. (1, 4, 7, 8)

Zaključek

Zapletov jetrne ciroze je še več, nekaterih smo se bežno dotaknili (portosistemska encefalopatija, spontani bakterijski peritonitis), druge smo le omenili (hepatorenalni sindrom). Omenjene zaplete jetrne ciroze nameravamo predstaviti v posebnem prispevku. Pri teh zapletih gre za skrajne izraze opisanih mehanizmov, povezani pa so z višjimi stopnjami bolezni in slabo prognozo.

Krvavitev iz varic, zlatenica in ascites (zlasti na diuretike odporni ascites) so zelo slabi prognostični znaki. 50% bolnikov s cirozo razreda Child C ter epizodo krvavitve iz varic, v povprečju preživi 6 mesecev. (4)

Posebni načini zdravljenja veljajo le za zaplete jetrne ciroze, oz. za posamezne etiološko opredeljene vrste ciroz. Ob napredovali cirozi je edino uspešno zdravljenje transplantacija jeter. Za opredelitev skupine bolnikov, ki jim bo presaditev jeter podaljšala življenje se vse bolj uveljavlja MELD točkovanje (Model for End Stage Liver Disease), še vedno pa tudi Child – Turcotte – Pugh klasifikacija. (4, 5)

Literatura:

1. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. 3. izdaja. Ljubljana: *Littera picta*, 2005: 592 – 619.
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins SL. *Pathologic basis of disease*. 6th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1999: 1084 - 1089.
3. Wakim – Fleming J, Mullen KD. Long – term management of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:135 – 149.
4. Friedman L, McQuaid KR, Grendell JH. *Current diagnosis and treatment in gastroenterology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2002.
5. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. *Current medical diagnosis and treatment*. 44th ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 632 – 662.
6. Longmore M, Wilkinson I, Torok E. *Oxford handbook of clinical medicine*. 5th ed. Oxford: Oxford university press, 2001: 217 – 228.
7. Beers M, Berkow R. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 17th ed. New York: Merck research laboratories, 1999: 344 – 377.
8. Kumar P, Clark M. *Clinical medicine*. 5th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 2002: 337 – 380.
9. Dajčman D. Hepatorenalni in hepatopulmonalni sindrom. *Gastroenterolog* 2004; 8 (Suppl. 2): 209 – 216.