



## Splenomegalija i trombocitopenija kod bolesnika sa cirozom jetre

### Splenomegaly and thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis

Jelena Djordjević, Petar Svorcan, Dušica Vrinić, Branka Dapčević

KBC Zvezdara, Centar za gastroenterologiju i hepatologiju, Beograd

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Splenomegalija je čest nalaz kod bolesnika sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom i može biti uzrok hypersplenizma. Trombocitopenija kod ovih bolesnika uglavnom je posledica više mehanizama koji mogu delovati sinergistički sa spleničkom sekvestracijom ili izolovano. Naime, jedan od ovih mehanizama je centralni i odnosi se na mijelosupresivno delovanje hepatotropnih virusa ili toksičnih efekata alkohola na koštano srž, dok je drugi imunološki i posledica je stvaranja autoantitela na trombocite. Broj trombocita, takođe, zavisi i od stepena insuficijencije jetre (*Child Pugh* bodovni sistem) i etiologije oštećenja jetre. Cilj ove studije bio je utvrđivanje postojanja korelacije između broja trombocita i veličine slezine i faktora koji dovode do trombocitopenije kod bolesnika sa cirozom jetre. **Metode.** Istraživanjem je obuhvaćeno 40 bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre koji su bili hospitalizovani u Centru za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Zvezdara. Težina insuficijencije jetre procenjena je *Child Pugh* bodovnim sistemom, dok je veličina slezine određivana ehosonografski. U prilog portne hipertenzije govorio je nalaz kraniokaudalnog prečnika slezine preko 11 cm. Trombocitopenija je definisana brojem trombocita ispod 150 000/mL. **Rezultati.** Nije nađena statistički značajna korelacija između hepatične disfunkcije i veličine slezine ( $p = 0,9$ ) i između težine insuficijencije jetre i trombocitopenije ( $p = 0,17$ ). Takođe, nije nađena statistički značajna korelacija između veličine slezine i broja trombocita ( $p = 0,5$ ), ali je ustanovljena statistički značajna korelacija između broja trombocita i etiologije ciroze jetre. Trombocitopenija je bila češća kod bolesnika sa cirozom jetre alkoholne etiologije, nego kod bolesnika sa cirozom jetre drugih etiologija ( $p = 0,001$ ). **Zaključak.** Ciroza jetre, portna hipertenzija, kao i snižen broj trombocita mogu biti prisutni i u odsustvu splenomegalije, što ukazuje na prisustvo drugih mehanizama koji mogu uticati na smanjenje broja trombocita

#### Ključne reči:

splenomegalija; trombocitopenija; jetra, ciroza.

#### Abstract

**Background/Aim.** Splenomegaly is a frequent finding in patients with liver cirrhosis and portal hypertension and may cause hypersplenism. The occurrence of thrombocytopenia in those patients can be considered as an event with multiple etiologies. Two mechanisms may act alone or synergistically with splenic sequestration. One is central which involves either myelosuppression because of hepatitis viruses or the toxic effects of alcohol abuse on the bone marrow. The second one involves the presence of antibodies against platelets. It also depends upon the stage and etiology of liver disease. The aim of the study was to investigate a correlation between the platelet count and spleen size and the risk factors for thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis. **Methods.** We studied 40 patients with decompensated liver cirrhosis who were hospitalized in the Department of Gastroenterohepatology. The liver function was graded according to Child Pugh score. Spleen size was defined ultrasonographically on the basis of craniocaudal length. Suspicion of portal hypertension was present when longitudinal spleen length was more than 11 cm. Thrombocytopenia was determined by platelet count under 150 000/mL. **Results.** We did not find any significant correlation between hepatic dysfunction and spleen size ( $p = 0.9$ ), and between hepatic dysfunction and thrombocytopenia ( $p = 0.17$ ). Our study did not find any significant correlation between spleen size and peripheral platelet count ( $p = 0.5$ ), but we found a significant correlation between thrombocytopenia and etiology of cirrhosis – decreased platelet count was more common among patients with cirrhosis of alcoholic etiology than in other etiologies of cirrhosis ( $p = 0.001$ ). **Conclusion.** According to our study, liver cirrhosis, portal hypertension and thrombocytopenia could be present even in the absence of enlarged spleen suggesting the involvement of other mechanisms of decreasing platelet account.

#### Key words:

splenomegaly; thrombocytopenia; liver cirrhosis.

## Uvod

Ciroza jetre je hronična, ireverzibilna bolest čiju prognozu, uglavnom, izražavamo *Child Pugh* bodovnim sistemom koji uzima u obzir težinu ikterusa i hipoalbuminemiju, stepen encefalopatije i vrednost protrombinskog vremena. Najčešće kliničke manifestacije ciroze jetre posledica su njene insuficijencije, portne hipertenzije i hipersplenizma, dok su gastrointestinalno krvarenje i sekundarna infekcija najčešći uzroci letalnog ishoda ovih bolesnika, bilo što precipitiraju insuficijenciju hepatocita ili, pak, direktno uzrokuju letalni ishod. *Child Pugh* bodovni sistem odražava stepen disfunkcije jetre, ali ne i stanje portne hemodinamike. Zato, adekvatan *staging* bolesnika sa cirozom jetre zahteva i procenu portne hemodinamike i funkcije i veličine slezine<sup>1</sup>.

Splenomegalija je čest nalaz kod bolesnika sa cirozom jetre i može biti uzrok hipersplenizma<sup>2</sup>. Hipersplenizam je klinički sindrom koji se karakteriše splenomegalijom, destrukcijom jedne ili više ćelijskih linija krvi u slezini, normalnom ili hipercelularnom koštanom srži sa normalnim ili povećanim prisustvom one ćelijske loze koja je smanjena u cirkulaciji, uz postojanje povećanog ćelijskog prometa zahvaćene ćelijske loze, odnosno povećanim brojem retikulocita, štapićastih granulocita i megakariocita. Oko 34% bolesnika sa cirozom jetre ima hipersplenizam. Češće se javlja kod ciroze jetre nealkoholne etiologije. Nastaje zbog poremećenog protoka krvi kroz pulpne trake i sinuse slezine, kao i zbog hiperplazije retikulohistiocitnog sistema slezine i ne koreliše sa visinom portnog pritiska. Splenomegalija je uvek prisutna u hipersplenizmu, ali ne i obrnuto jer splenomegalija nije uvek praćena hipersplenizmom. Hipersplenizam predstavlja deo patofizioloških zbivanja u cirozi jetre i portnoj hipertenziji. Njegovu najčešću kliničku manifestaciju predstavlja trombocitopenija<sup>1</sup>.

Međutim, hipersplenizam nije jedini patogenetski faktor trombocitopenije kod bolesnika sa cirozom jetre<sup>3</sup>. Cilj ove studije bio je da se utvrdi da li postoji korelacija između broja trombocita u perifernoj krvi i veličine slezine i koji su drugi uzroci trombocitopenije kod bolesnika sa cirozom jetre.

## Metode

U ovu studiju bilo je uključeno 40 bolesnika sa dijagnozom dekompenzovane ciroze jetre i portnom hipertenzijom koji su u periodu od 1. 9. 2004. do 1. 10. 2005. godine bili hospitalizovani u Centru za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Zvezdara, Beograd. Dijagnoza ciroze jetre postavljena je na osnovu standardnih kliničko-laboratorijskih parametara, ultrasonografskog i endoskopskog (ezofagogastroduodenoskopija) pregleda. Kod devet bolesnika dijagnoza je bila postavljena slepom biopsijom jetre (u kompenzovanoj fazi bolesti). Težina insuficijencije jetre procenjena je *Child Pugh* bodovnim sistemom u odnosu na visinu serumskog bilirubina, koncentraciju albumina u serumu, veličinu ascitesa, vrednost protrombinskog kompleksa i postojanje znakova hepatične encefalopatije. Broj bodova po ovom sistemu od 5 do 6 označen je kao stepen A, od 7 do 9 kao stepen B, a više od 9 kao stepen C<sup>4</sup>. Shodno težini insuficijencije jetre proce-

njene *Child Pugh* bodovnim sistemom, bolesnici su bili podeljeni u tri grupe.

Kod svih bolesnika urađeni su krvna slika, ukupni i direktni bilirubin, transaminaze, alkalna fosfataza, gama glutamiltransferaza, ukupni proteini, albumini, azotne materije, elektroliti, koagulacijski status (protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme, trombinsko vreme, fibrinogen). Prečnik slezine procenjen je ehotomografski. Za splenomegaliju govorio je nalaz longitudinalnog prečnika slezine preko 11 cm. U odnosu na prečnik slezine, bolesnici su bili svrstani u dve grupe (sa splenomegalijom – prečnik preko 11 cm i bolesnici bez splenomegalije – prečnik  $\leq 11$  cm)<sup>5,6</sup>. Ove dve grupe ispitanika zatim su klasifikovane u odnosu na težinu insuficijencije jetre (*Child Pugh score*). Trombocitopenija je definisana brojem trombocita ispod 150 000/mL periferne krvi<sup>4</sup> i u odnosu na prisustvo ili odsustvo trombocitopenije, ispitanici su bili podeljeni u dve grupe.

U radu su korišćene metode deskriptivne statistike u koje spadaju mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) i mere varijabiliteta (standardna devijacija i interval varijacije, odnosno raspon). Takođe, korišćene su i metode analitičke statistike –  $\chi^2$  test, Spearman-ov test korelacije ranga i jednofaktorska parametarska ANOVA uz statističku značajnost 0,05. Rezultati su predstavljani tabelarno i grafički.

## Rezultati

Studijom je bilo obuhvaćeno 40 bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre od čega je bilo muškaraca 28 (70%), a osoba ženskog pola 12 (30%). Prosečna starost bolesnika iznosila je  $58,25 \pm 7,88$  godina. Najmlađi bolesnik imao je 45, a najstariji 73 godine. Ukupno 25 bolesnika (62,5%) imalo je cirozu jetre alkoholne etiologije, 7 bolesnika (17,5%) autoimune i 8 bolesnika (20%) cirozu jetre posthepatitisne etiologije.

U tabeli 1 prikazana je zastupljenost bolesnika u odnosu na *Child Pugh* bodovni sistem. Ukupno 6 bolesnika (15%) imalo je *Child Pugh* skor A, 16 (40%) B i 18 bolesnika (45%) imalo je *Child Pugh* skor C.

Prosečna starost bolesnika grupe A po *Child Pugh* sistemu u iznosila je  $61,67 \pm 6,38$  godina. U grupi B prosečna starost bolesnika iznosila je  $58,88 \pm 8,01$  godine i u grupi C  $56,56 \pm 8,15$  godina. Jednofaktorskom parametarskom analizom nije nađeno postojanje statistički značajne razlike po godinama starosti između ispitivanih grupa bolesnika (tabela 1).

**Tabela 1**  
Struktura bolesnika prema *Child Pugh* bodovnom sistemu i starosti bolesnika sa cirozom jetre

<i>Child Pugh</i> bodovni sistem	n (%)	Godine starosti ( $\bar{x} \pm SD$ )
A	6 (15)	$61,67 \pm 6,38$
B	16 (40)	$58,88 \pm 8,01$
C	18 (45)	$56,56 \pm 8,15$
<b>Ukupno</b>	<b>40 (100)</b>	<b><math>58,25 \pm 7,88</math></b>

U populaciji ispitivanih bolesnika, 34/40 (85%) bolesnika imalo je prečnik slezine veći od 11 cm, dok je kod 6/40 (15%) on bio manji od 11 cm. U grupi bolesnika sa splenomegalijom, 5/34 (14,7%) imalo je *Child Pugh* skor A, 13/34 (38,2%) *Child Pugh* skor B i 16/34 (47%) *Child Pugh* skor C. Među bolesnicima bez splenomegalije, u grupi A bio je 1/6 (16,7%) bolesnik, u grupi B 3/6 (50%) i u grupi C 2/6 (33,3%) bolesnika (tabela 2). Nije uočena statistički značajna korelacija između prečnika slezina i težine insuficijencije jetre procenjene *Child Pugh* klasifikacijom ( $\chi^2 = 0,4, p = 0,9$ ).

Spearman-ovim testom naparametarske korelacije nije nađeno postojanje statistički značajne korelacije između veličine slezine i broja trombocita ( $R_0 = 0,109; p = 0,5$ )

### Diskusija

Našim ispitivanjem nismo našli statistički značajnu korelaciju između prečnika slezine i broja trombocita. Naime, u našoj studiji od ukupno 34 bolesnika sa splenomegalijom, trombocitopeniju je imalo 27 (79,4%) bolesnika, dok je kod

**Tabela 2**  
**Povezanost *Child Pugh* bodovnog sistema i prečnika slezine kod bolesnika sa cirozom jetre**

<i>Child Pugh</i> bodovni sistem	Prečnik slezine (cm)				Ukupno	
	> 11		< 11		n	%
A	5	14,7	1	16,7	6	15
B	13	38,2	3	50,0	16	40
C	16	47,1	2	33,3	18	45
Ukupno	34	100,0	6	100,0	40	100,0

Trombocitopeniju je imao 31/40 (77,5%) bolesnik, dok je broj trombocita bio normalan kod 9/40 (22,5%) bolesnika.

Među bolesnicima sa *Child Pugh* skorom A (n = 6/40), trombocitopeniju je imalo 5/6 (83,3%) bolesnika, dok je normalan broj trombocita bio prisutan kod 1/6 (16,7%) bolesnika. U grupi bolesnika sa *Child Pugh* skorom B (n = 16/40), 10/16 (62,5%) bolesnika imalo je trombocitopeniju, dok je kod 6/16 (37,5%) bolesnika broj trombocita bio u referentnim vrednostima. U grupi sa *Child Pugh* skorom C (n = 18/40) trombocitopenija je bila prisutna kod 16/18 (88,8%) bolesnika, a kod 2/18 (12,2%) bolesnika broj trombocita bio je normalan (tabela 3).  $\chi^2$  testom nije utvrđeno postojanje statistički značajne povezanosti između *Child Pugh* skora i broja trombocita ( $\chi^2 = 3,52, p = 0,17$ ).

bolesnika bez splenomegalije trombocitopenija bila prisutna kod 4 (66,7%) bolesnika. Ovi rezultati ukazuju na to da broj trombocita nije u vezi sa prečnikom slezine, odnosno, da kod bolesnika sa cirozom jetre trombocitopenija može postojati i u odsustvu splenomegalije. U jednoj studiji koja je obuhvatila 20 bolesnika sa portnom hipertenzijom, korelisan je splenični indeks (težina slezine/telesna težina) i broj trombocita i dobijena je statistički visokoznačajna negativna povezanost između veličine slezine i broja trombocita, odnosno, što je splenomegalija bila izraženija, to je broj trombocita bio manji<sup>4</sup>. U studiji kineskih autora nađena je statistički visokoznačajna, pozitivna korelacija između volumena slezine i broja trombocita<sup>1</sup>. Više autora slaže se da prečnik slezine procenjen ehotomografski nije dobar pokazatelj postojanja hipersplenizma, te da je za

**Tabela 3**  
**Povezanost *Child Pugh* bodovnog sistema i broja trombocita kod bolesnika sa cirozom jetre**

<i>Child Pugh</i> bodovni sistem	Broj trombocita/mL				Ukupno	
	> 150 000		< 150 000		n	%
A	1	16,7	5	83,3	6	15
B	6	37,5	10	62,5	16	40
C	2	12,2	16	88,8	18	45
Ukupno	9	22,5	31	77,5	40	100,0

Među bolesnicima sa splenomegalijom, trombocitopenija je bila prisutna kod 27/34 (79,4%) bolesnika (tabela 4).

adekvatnu procenu funkcije slezine potrebno odrediti njen volumen<sup>1,2,4</sup>.

**Tabela 4**  
**Odnos prečnika slezine i broja trombocita kod bolesnika sa cirozom jetre**

Prečnik slezine (cm)	Broj trombocita/mL				Ukupno	
	< 150 000		> 150 000		n	%
< 11	4	66,7	2	33,3	6	100,0
> 11	27	79,4	7	20,6	34	100,0
Ukupno	31	77,5	9	22,5	40	100,0

U našoj studiji nismo našli statistički značajnu korelaciju između prečnika slezina i težine insuficijencije jetre procenjene *Child Pugh* klasifikacijom, slično nalazima drugih autora<sup>7-9</sup>. S druge strane, japanski autori su pokazali da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa i prečnika slezine<sup>1</sup>. Ovo neslaganje u rezultatima može biti posledica različite etiologije ciroze jetre, ali i malog broja bolesnika bez splenomegalije koji je bio obuhvaćen našim ispitivanjem. Naime, kod ciroze jetre alkoholne etiologije, koja je u našem radu bila najzastupljenija, prečnik slezine bio je manji nego kod bolesnika sa nealkoholnom cirozom jetre<sup>10,11</sup>. Kod bolesnika sa cirozom jetre, snižen broj trombocita može biti posledica njihove povećane sekvencije u slezini i povećane fagocitne aktivnosti spleničkih makrofaga – hipersplenizma, čime se objašnjava porast broja trombocita kod većine bolesnika nakon uspešno izvedenih dekompresivnih šantova (hirurških i nehirurških). Međutim, u određenom procentu slučajeva i pored značajne redukcije portnosistemskog gradijenta pritiska, trombocitopenija se održava. U studiji Karasua i sar.<sup>12</sup> transjugularni portnosistemski šant, iako je redukovao portnosistemski gradijent pritiska, nije korigovao postojeću trombocitopeniju. Ovo se može objasniti delovanjem drugih mehanizama kao što su imunološki, uzrokovani antige-

nom stimulacijom slezine antigenima iz crevnog trakta zbog postojećih portnosistemskih kolaterala sa posledičnim stvaranjem antitrombocitnih antitela, kao i centralnim mehanizmima - toksičnim delovanjem alkohola i virusa na koštano srž – mijelosupresijom<sup>13-19</sup>. Takođe, trombocitopenija kod obolelih sa cirozom jetre može biti rezultat smanjene sintetske funkcije jetre. Svi ovi mehanizmi mogu da deluju izolovano, ali i sinergistički<sup>5-9</sup>. Kod osoba sa insuficijencijom jetre nađene su snižene vrednosti serumskog trombo-poetina. Radi se o glikoproteinu kojeg sintetiše jetra, a koji je neophodan stimulus za sve faze megakariocitopoeze. Njegova koncentracija u krvi bolesnika sa cirozom jetre je snižena i u obrnutoj je korelaciji sa stepenom disfunkcije hepatocita<sup>20-24</sup>.

### Zaključak

Kod bolesnika sa cirozom jetre prečnik slezine nije u korelaciji sa težinom insuficijencije jetre. Broj trombocita ne zavisi od veličine slezine i težine insuficijencije jetre. Trombocitopenija može biti prisutna i u odsustvu splenomegalije i biti doprinoseći faktor rizika od nastanka krvarenja kod ovih bolesnika.

### L I T E R A T U R A

1. Bao-Min Shi, Xiu-Yan Wang, Qing-Ling Mu, Tai-Huang Wu, Jian Xu. Value of portal hemodynamics and hypersplenism in cirrhosis staging. *World J Gastroenterol* 2005; 11(5): 708–11.
2. McCormick PA, Murphy KM. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterol* 2000; 14: 1009–31.
3. Elezović I. Hypersplenism in portal hypertension. In: Radević B, Perišić V, Sagić D, editors. *Portal hypertension*. Belgrade: Zavet; 1999. p. 149–60. (Serbian)
4. Scherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Scherlock S, Dooley J, editors. *Disease of the liver and biliary system*. 10<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 371–82.
5. Hadnadjev D. Sonography of the spleen. Belgrade: Medicinski fakultet; 2005. (Serbian)
6. Cottone M, D'Amico G, Maringhini A, Amuso M, Sciarrino E, Traina M, et al. Predictive value of ultrasonography in the screening of non-ascitic cirrhotic patients with large varices. *J Ultrasound Med* 1986; 5: 189–92.
7. Yongxiang W, Zongfang L, Guowei L, Zongzheng J, Xi C, Tao W. Effects of splenomegaly and splenic macrophage activity in hypersplenism due to cirrhosis. *Am J Med* 2002; 113: 428–31.
8. Ballard HS. Hematological complications of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13: 706–20.
9. Bordin G, Ballare M, Zigrossi P, Bertoncelli MC, Pacagnini L, Barali A, et al. A laboratory and thrombokinetic study of HCV-associated thrombocytopenia: a direct role of HCV in bone marrow exhaustion? *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13(Suppl 13): S39–43.
10. Bismuth H, Aldridge MC, Kurstlinger F. Macroscopic anatomy of the liver. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 3–11.
11. Amarapurkar DN, Parikh SS, Shankaran K, Chopra K, Dhanan P, Kalro RH, et al. Correlation of splenomegaly with esophageal varices in patients of liver cirrhosis. *Endoscopy* 1994; 26: 563.
12. Dilawari JB, Ganguly S, Chawla Y. Non-cirrhotic portal fibrosis. *Indian J Gastroenterol* 1992; 11: 31–6.
13. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Takagi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24: pp. 135–40.
14. Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchison J, Viermes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(8): 2040–5.
15. Giannini EG. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1055–56.
16. Gibson PR, Gibson RN, Ditchfield MR, Donalan JD. Splenomegaly an insensitive sign of portal hypertension. *Aust NZ J Med* 1990; 20: 771–4.
17. Scherlock S, Dooley J. The portal vein system and portal hypertension. In: Scherlock S, Dooley J, editors. *Disease of the liver and biliary system*. 10<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 135–78.
18. Karasu Z, Gurakar A, Kervin B, Hulagu S, Jazgar A, McFadden, et al. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on thrombocytopenia associated with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1971–6.
19. Nishol JL. Endogenous TPO (eTPO) level in health and disease: possible clues for therapeutic interventions. *Stem Cells* 1998; 16 (Suppl 2): 165–75.
20. Qian S, Fu F, Li W, Chen Q, de Sauvage FJ. Primary role of the liver in thrombopoietin production shown by tissue-specific knockout. *Blood* 1998; 92: 2189–91.
21. Nomura S, Ogami K, Kawamura K. Cellular localization of thrombopoietin mRNA in the liver by in situ hybridization. *Exp Hematol* 1997; 25: 565–71.
22. Ishikawa T, Ichida T, Matsuda J. Expression of hepatic thrombopoietin mRNA in primary cultured hepatocytes and rats with acute liver injury or bone marrow suppression with or without cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 647–53.
23. Chu CW, Hwang SJ, Lu RH, Lai CR, Luo JC, Wang YJ, et al. Clinical significance of the changes of platelet counts and serum thrombopoietin levels in chronic hepatitis C patients treated with different doses of consensus interferon. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 807–10.
24. Ierardi E, Rendina M, Francavilla R, Barone M, Castellana A, Panella C, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune HCV-associated haematological disorders showing steroid resistance or dependence. *J Viral Hepatol* 2003; 10: 390–3.

Rad primljen 19. II 2009.  
Revidiran 16. VII 2009.  
Prihvaćen 17. VII 2009.