

## Komplikacije ciroze jetre

### *Complications of Liver Cirrhosis*

**Marko Duvnjak, Neven Baršić**

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog i Stomatološkog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska c. 29

**Sažetak** *Ciroza jetre, zadnji stadij kronične jetrene bolesti, ima za posljedicu niz patofizioloških poremećaja i kliničkih manifestacija, koje se kod pojedinog bolesnika javljaju samostalno ili u različitim kombinacijama. U tekstu su detaljno opisane patofiziologija, dijagnostika i posljednje smjernice za liječenje portalne hipertenzije i krvarenja iz varikoziteta jednjaka te ascitesa, spontanoga bakterijskog peritonitisa, portalne encefalopatije, hepatorenalnog sindroma, hepatopulmonalnog sindroma i hepatocelularnog karcinoma.*

**Ključne riječi:** *portalna hipertenzija, krvarenje iz varikoziteta, ascites, spontani bakterijski peritonitis, jetrena encefalopatija, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom, hepatocelularni karcinom*

**Summary** *Cirrhosis, the end stage of chronic liver disease, results in a broad range of pathophysiologic abnormalities and clinical manifestations, presenting either separately or in various combinations in an individual patient. Pathophysiology, diagnosis and latest guidelines for management of portal hypertension with variceal hemorrhage, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome, and hepatocellular carcinoma are each discussed in detail.*

**Key words:** *portal hypertension, variceal hemorrhage, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome, hepatocellular carcinoma*

### *Portalna hipertenzija i krvarenje iz varikoziteta jednjaka*

#### **Patofiziologija portalne hipertenzije**

Protok krvi kroz jetru u normalnim okolnostima iznosi oko 1,5 L/min, od čega dvije trećine protoka i oko polovice opskrbe jetre kisikom otpada na portalni krvotok. Dobro oksigenirana krv hepatalne arterije miješa se potpuno unutar jetrenih sinusoida sa slabo oksigeniranom portalnom venskom krvi. Nakon sinusoida krv odlazi u hepatalne venule, hepatalne vene i napokon u donju šuplju venu. Kretanje krvi u portalnome venskom sustavu održava portalni gradijent tlaka, tj. razlika tlakova između portalnog i sistemskoga venskoga sustava. Taj gradijent tlaka je, prema Ohmovu zakonu, jednak umnošku portalnog protoka i krvožilnog otpora tom protoku. Porast portalnog tlaka može prema tomu biti prouzročen ili porastom portalnog protoka ili porastom otpora u portalnoj veni.

S obzirom na mjesto najvećeg otpora portalnomu protoku portalna hipertenzija može biti prehepatalna, intrahepa-

talna i posthepatalna. Intrahepatalna portalna hipertenzija nadalje se dijeli, također s obzirom na mjesto najvećeg otpora, na presinusoidnu, sinusoidnu i postsinusoidnu. U nastanku povišenoga sinusoidnog otpora u cirozi glavnu ulogu imaju poremećaj građe jetre uzrokovan različitim stupnjem fibroze i regeneratormim čvorovima te povećanje hepatocita zbog nakupljanja masti i proteina. Također je prisutna i presinusoidna komponenta otpora, povezana s upalom ili fibrozom u portalnim prostorima. U alkoholnoj bolesti jetre prisutne su i perivenularna fibroza i centralna hijalina skleroza, obje odgovorne za postsinusoidnu komponentu portalne hipertenzije. Postoje podaci koji upućuju na to da u razvoju portalne hipertenzije određenu ulogu imaju i dinamički, kontraktilni čimbenici koji povisuju tonus krvnih žila u jetri, a podložni su djelovanju vazoaktivnih humoralnih tvari. Njih predstavljaju miofibroblasti, stanice koje nastaju diferencijacijom aktiviranih stelatnih stanica smještenih u Disseovim prostorima. Humoralni čimbenici koji povećavaju intrahepatalni otpor jesu endotelini te relativni nedostatak dušičnog oksida (NO). NO, uz smanjenje otpora sinusoida, ima i antifibrotski i antitrombotski učinak. Izgleda da mjesto glavnog otpora u cirotičnoj jetri varira ovisno o stadiju bolesti, tj. aktivnosti same upale te stupnju fibroze jetre.

Kada portalni tlak dosegne kritičnu vrijednost (portalna hipertenzija definira se inače kao gradijent tlaka hepatalne vene  $>5$  mmHg), počinju se razvijati portosistemne kolaterale. Glavne kolaterale čine varikoziteti jednjaka i želuca, hemoroidi, rekanalizirana umbilikalna vena (koja komunicira s venama trbušne stijenke) i retroperitonealne vene te mjesta prethodnih abdominalnih operacija (npr. ileostoma). Očekivalo bi se da će razvoj kolaterala dekompresijom sniziti portalni tlak, ali, paradoksalno, broj i veličina kolaterala proporcionalni su stupnju povišenja portalnog tlaka. Uzrok tomu je činjenica da za vrijeme razvoja kolaterala dolazi do kompenzatornog povećanja splahnhičkog arterijskog protoka, odnosno dotoka krvi u sustav portalne vene, čime se održava portalna hipertenzija. Glavnim humoralnim posrednicima splahnhičke vazodilatacije u portalnoj hipertenziji smatraju se NO i prostaciklin.

U portalnoj hipertenziji prokrvljenost jetre portalnom krvi je zbog kolateralnog krvotoka smanjena i može biti zanemariva. U uznapredovaloj portalnoj hipertenziji protok u kolateralnoj cirkulaciji može iznositi više od 90% ukupnog protoka u portalnome sustavu. U takvim okolnostima otpor kolateralne cirkulacije značajno pridonosi ukupnom otporu u portalnome krvotoku i time portalnomu tlaku. U regulaciji tonusa kolaterala, kao i u njihovu nastanku, važnu ulogu također ima NO te vazokonstriktorno djelatni serotonin.

U uznapredovaloj cirozi jetre protok u portalnoj veni može čak biti i obrnutog smjera. To se događa kada hepatalna arterijska krv nailazi na veći otpor u svom toku kroz sinusoidne od otpora u portalnim venskim ograncima. Zbog toga dolazi do smanjene perfuzije jetre arterijskom krvi, što je povezano s visokim rizikom od daljnjeg slabljenja jetrene funkcije i nastanka portalne encefalopatije.

Dakle, smatra se da je povećani otpor portalnomu protoku glavni uzrok i pokretač portalne hipertenzije uzrokovane cirozom, a povećani splahnhički arterijski protok pridonosi održanju povišenoga portalnog tlaka (1). Povećani splahnhički protok krvi u portalnoj hipertenziji u stvari je dio generalizirane hiperdinamske cirkulacije. Njezine su značajke povećan srčani minutni volumen i snižen arterijski krvni tlak. Povećan minutni volumen posljedica je povišene srčane frekvencije i povećanog ukupnog volumena krvi, a snižen krvni tlak rezultat je smanjenoga sistemskog otpora zbog periferne arterijske vazodilatacije. Te hemodinamske promjene objašnjavaju se trenutačno dvjema suprotstavljenim teorijama. Prema prvoj neki čimbenici povezani s cirozom ili portosistemnim "shuntovima" uzrokuju arterijsku vazodilataciju, ponajprije u splahnhičkoj cirkulaciji, što dovodi do kompenzatornog povećanja minutnog volumena. Prema drugoj retencija natrija i vode dovodi do porasta krvnog volumena, porasta minutnog volumena i kompenzatorne periferne vazodilatacije. Podaci iz hemodinamskih studija sa selektivnim i neselektivnim beta-blokatorima upućuju na ulogu i povećanoga minutnog volumena (posredovanog  $\beta_1$ -receptorima) i splahnhičke vazodilatacije na razini arteriola (posredovane  $\beta_2$ -receptorima).

## Patofiziologija varikoziteta jednjaka i želuca

Varikoziteti jednjaka su proširene vene koje se protežu od lamine proprije do submukoze jednjaka. Najizraženiji su 2 do 3 cm iznad gastroezofagealnog spoja. Opskrbljuju ih v. *gastrica sinistra* i vv. *gastricae breves* (izlaze iz v. *lienalis*), a putem perforirajućih vena komuniciraju s paraezofagealnim spletom vena te se dreniraju u v. *azygos*. Varikoziteti jednjaka često se nastavljaju u varikozitete kardije i fundusa želuca, ali varikoziteti u fundusu, corpusu i antrumu želuca mogu biti prisutni i bez varikoziteta jednjaka. Varikoziteti u fundusu želuca imaju posebno visok rizik od krvarenja.

Portalnu gastropatiju karakterizira proširenje kapilara i vena u mukozi i submukozi želuca s pratećom blagom upalom sluznice. Endoskopski, sluznica izgleda kao mozaični ili "snake skin" (zmijska koža) uzorak u blagom obliku gastropatije, a u teškom obliku se uz to nalaze i difuzne krvareće erozije. Portalna gastropatija uzrokuje 10 do 20% svih akutnih krvarenja u bolesnika s portalnom hipertenzijom, a čest je uzrok i kroničnoga gubitka krvi. Već u blagoj portalnoj gastropatiji krvarenje se javlja u oko 30% bolesnika, dok je u onih s teškom gastropatijom akutno krvarenje prisutno u 60%, a kronično u više od 90% bolesnika.

Varikoziteti jednjaka rupturiraju najčešće u okolini gastroezofagealnog spoja. Rizik od rupture je to veći što je variks veći i njegova stijenka tanja, a portalni tlak viši. Variksi se klasificiraju prema Beppuu u tri stupnja:

1. stupanj označava male varikozitete jednjaka koji nestaju na insuflaciju zraka;
2. stupanj označava srednje velike tortuozne varikse koji zauzimaju manje od trećine lumena jednjaka, a kao
3. stupanj klasificiraju se veliki konfluirajući variksi koji zauzimaju više od trećine lumena.

Posebno se još gleda prisutnost tzv. crvenih pjega i modrica na varikozitetu ("cherry red spots" i "red wale markings") koji znače lokalnu slabost stijenke (variksi na samim variksima) te označavaju dodatan rizik od rupture. Što se tiče tlaka, varikoziteti gotovo nikad ne krvare kod gradijenta tlaka hepatalne vene ispod 12 mmHg. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi mogu inducirati krvarenje iz varikoziteta te se ne preporučuju kod bolesnika s portalnom hipertenzijom. Postoje pretpostavke i o ulozi bakterijskih infekcija u precipitiranju krvarenja.

## Klinička slika i dijagnostika

Prisutnost portalne hipertenzije može se prvi put manifestirati krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta ili pak drugim komplikacijama jetrene bolesti (ascites, edemi, ikterus, encefalopatija i dr.). Krvarenje iz varikoziteta najčešće se manifestira hematemezom i melenom, a rijetko melenom ili hematokezijom. Znakovi portalne hipertenzije su oni koji upućuju na hiperdinamski krvotok: topla koža, ubrzan puls, nizak tlak (sistolički ispod

100–110 mmHg), te splenomegalija s hipersplenizmom i dilatirane vene trbušne stijjenke.

Znakovi portalne hipertenzije na abdominalnom ultrazvuku su proširenje promjera portalne vene iznad 13 mm, prisutnost portosustavnih kolaterala, hepatofugalni protok u portalnoj veni, odsutnost promjena širine portalne vene pri respiraciji, smanjen volumni protok u portalnoj veni te splenomegalija.

## Liječenje

Glavni ciljevi terapije krvarenja zbog portalne hipertenzije su prevencija prve epizode krvarenja, kontrola akutnog krvarenja te prevencija ponovnog krvarenja (2).

### Prevenција prve epizode krvarenja (primarna profilaksa)

Gastroezofagealni varikoziteti nastaju u oko 50% bolesnika s cirozom, od kojih 30% prokrvari unutar 2 godine od njihove dijagnoze. Uznapredovalost jetrene bolesti korelira s veličinom varikoziteta i neovisan je prediktor krvarenja, a najveći rizik od prvog krvarenja je unutar prve godine od otkrivanja bolesti.

Kod svih bolesnika s cirozom ili sumnjom na cirozu treba učiniti gastroskopiju u utvrditi postojanje varikoziteta. Neselektivni  $\beta$ -blokatori (propranolol, nadolol) smanjuju rizik od prvog krvarenja iz varikoziteta kod bolesnika sa srednje velikim i velikim variksima jednjaka. Doza se postupno povisuje do smanjenja srčane frekvencije za 25% u odnosu na temeljnu ili snižavanja gradijenta tlaka hepatalne vene ispod 12 mmHg. Dvogodišnji rizik od prvog krvarenja u bolesnika s velikim variksima smanjuje se tako s oko 30% na oko 15%. Postoje naznake da primjena neselektivnih  $\beta$ -blokatora kod bolesnika s malim variksima jednjaka sprečava povećanje variksa i krvarenje, no potrebne su daljnje studije za dokazivanje te tvrdnje. Kombinacija  $\beta$ -blokatora s nitratima ili spironolaktonom nije se pokazala učinkovitijom od monoterapije  $\beta$ -blokatorima.

Endoskopsko podvezivanje varikoziteta jednjaka gumenim prstenovima ("band" ligatura) jednako je učinkovito u prevenciji prvog krvarenja kao i neselektivni  $\beta$ -blokatori. Ipak, postoji rizik od fatalnog krvarenja vezan uza sam postupak te se jedino preporučuje za bolesnike sa srednjim ili velikim variksima koji ne podnose ili imaju kontraindikaciju za  $\beta$ -blokatore. Zasad nema studija koje bi usporedile kombinaciju neselektivnih  $\beta$ -blokatora i "band" ligature sa svakim liječenjem zasebno, niti onih koje istražuju profilaksu krvarenja iz varikoziteta želuca.

### Kontrola akutnog krvarenja

Krvarenje iz variksa odgovorno je za 20-30% smrti bolesnika s cirozom. 5-8% bolesnika umire unutar 48 sati od početka krvarenja, a smrtnost unutar 6 tjedana je 15-17%. Najvažniji prediktor preživljenja je održanost jetrene funkcije, no zasad nema adekvatnog modela za predviđanje preživljenja.

Kod bolesnika s akutnim krvarenjem iz varikoziteta prvi je

cilj postizanje hemodinamske stabilnosti. Ona se postiže nadoknadom volumena plazmatskim ekspanderima i transfuzijama koncentriranih eritrocita s ciljem održavanja vrijednosti hemoglobina oko 80 g/L. Endoskopska terapija u kombinaciji s vazokonstriktornim lijekovima terapija je izbora za zaustavljanje krvarenja iz varikoziteta. Kod suspektnog krvarenja iz varikoziteta vazoaktivni lijekovi terlipresin ili oktreotid (100  $\mu$ g u bolusu, zatim 50  $\mu$ g/h) uvode se što je prije moguće (prije endoskopije) i nastavlja se kod svih bolesnika 3-5 dana (optimalno trajanje terapije još nije utvrđeno). Oktreotid smanjuje otpuštanje vazodilatativnih tvari te ima izravno vazokonstriktorno djelovanje. Nakon hemodinamske stabilizacije izvodi se endoskopija. Kod bolesnika s cirozom 60-80% krvarenja iz gornjega gastrointestinalnog trakta su krvarenja iz variksa jednjaka, a 7% iz variksa želuca; u 5-20% uzrok je portalna gastropatija, a rjeđi uzrok krvarenja su peptički ulkusi i Mallory-Weissove laceracije. Krvarenje se pripisuje variksima ako se opaža nepulzirajući venski mlaz aktivnog krvarenja, blago otjecanje krvi kroz jednjak ili ugrušak koji priliježe uz variks. Podvezivanje varikoziteta je preporučeni oblik endoskopske terapije, a skleroterapija se izvodi ako se ligatura ne može izvesti. Čini se da nakon skleroterapije ostaje povišen gradijent tlaka hepatalne vene te je veća učestalost ranoga ponovnog krvarenja (3). Za krvarenje iz varikoziteta želuca preporučuje se endoskopska terapija tkivnim athezivom (N-butil-cijanoakrilat). U masivnom krvarenju kao privremeno rješenje do definitivnog zbrinjavanja može se provesti balonska tamponada (maksimalno tijekom 24 h).

Antibiotska profilaksa znatno smanjuje učestalost bakterijskih infekcija i ranoga ponovnog krvarenja te se uvodi odmah nakon prijma u bolnicu (norfloksacin 400 mg/dan tijekom 7 dana). Bolesnicima u kojih se razvije encefalopatija daje se laktuloza, no nema podataka o njezinoj korisnosti u prevenciji encefalopatije.

Neuspjeh primarne terapije rješava se ponovnim endoskopskim pokušajem ili transjugularnim intrahepatalnim portosistemskim "shuntom" (TIPS).

### Prevenција ponovnog krvarenja (sekundarna profilaksa)

Nakon prvog krvarenja najveći rizik od ponovnog krvarenja je u satima i danima nakon akutnog krvarenja. Čimbenici rizika od ranoga ponovnog krvarenja su trombocitopenija, encefalopatija, ciroza alkoholne geneze, krvarenje iz variksa želuca, aktivno krvarenje pri endoskopiji te visoki gradijent tlaka hepatalne vene. Unutar 6 tjedana učestalost ponovnog krvarenja je 30-40%, od čega je polovica unutar tjedan dana. Učestalost ponovnog krvarenja unutar godine dana iznosi 55-67% kod neliječenih bolesnika, 20-43% kod "band" ligature, 12-22% kod TIPS-a, 11-31% kod distalnoga splenorenalnog "shunta" te 7-13% kod bolesnika kod kojih je mjerenjem gradijenta tlaka hepatalne vene utvrđen odgovor na farmakološku terapiju (4).

Sa sekundarnom profilaksom treba početi što ranije, od šestog dana nakon epizode krvarenja. Ako nije bilo primarne profilakse, uvodi se neselektivni beta-blokator ili

se provodi "band" ligatura, a vjerojatno je najbolja njihova kombinacija (nema još definitivne potvrde u studijama). Kod bolesnika koji jesu na beta-blokatorima i prokrvare te kod onih koji imaju kontraindikaciju ili ne toleriraju beta-blokator treba učiniti "band" ligaturu. Kod neuspjeha endoskopske i farmakološke terapije u prevenciji ponovnog krvarenja kod Childovih A/B bolesnika učinkoviti su TIPS ili kirurški "shuntovi" (distalni splenorenalni "shunt" ili 8mm H-presadak). Kod Childovih B/C bolesnika treba razmotriti mogućnost transplantacije jetre, a TIPS se može iskoristiti kao privremeno rješenje. Kod bolesnika koji su krvarili iz varikoziteta želuca preporučuju se N-butil-cijanoakrilat, beta-blokatori ili TIPS. Kod bolesnika s krvarenjem zbog portalne gastropatije indicirani su beta-blokatori, a u slučaju njihove kontraindikacije ili neuspjeha treba razmotriti izvođenje TIPS-a ili kirurškog "shunta".

## Ascites

Ascites označava patološko nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini i najčešća je komplikacija ciroze jetre. U približno 50% bolesnika s kompenziranom cirozom razvije se ascites tijekom desetogodišnjeg praćenja. Pojava ascitesa u bolesnika s cirozom znači lošu prognozu i oko 50% tih bolesnika umire u roku od dvije godine nakon pojave ascitesa. Transplantacija jetre uvelike je poboljšala prognozu.

## Patofiziologija ascitesa

Nastanak ascitesa kod bolesnika s cirozom jetre posljedica je složenoga patofiziološkog mehanizma koji uključuje poremećaje portalne i sistemske cirkulacije te niz poremećaja bubrežne funkcije. Nije potpuno razjašnjeno koji patogenetski čimbenik pokreće slijed događaja koji u konačnici dovode do stvaranja ascitesa. Danas je najšire prihvaćena teorija o perifernoj arterijskoj vazodilataciji. Prema toj teoriji, početni događaj pri nastanku ascitesa je sinusoidna portalna hipertenzija koja (povećavajući sintezu NO) dovodi do dilatacije splahnhičkih i sistemskih arteriola. Dilatacija splahnhičkih arteriola omogućuje znatan porast dotoka krvi u splahnhičku mikrocirkulaciju, što pogoduje pojačanom stvaranju limfe, a s druge strane bitno povećava kapacitet sistemskog krvotoka, što ima za posljedicu smanjenje arterijskog intravaskularnog volumena. To uzrokuje stimulaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog i simpatičkog sustava te oslobađanje antidiuretskog hormona (ADH), što dovodi do retencije natrija i vode u bubrežima. Međutim, u uznapredovaloj bolesti retinirana tekućina nedostavno popunjava proširene arterije jer se zbog poremećene Frank-Starlingove ravnoteže ne može zadržati u intravaskularnom prostoru, već dolazi do ekstravazacije tekućine i pojačanog stvaranja limfe. Ascites nastaje kada količina stvorene limfe u trbušnoj šupljini nadmaši resorptivnu sposobnost limfnog sustava.

## Dijagnostika ascitesa

Prisutnost ascitesa utvrđuje se fizikalnim pregledom ili slikovnim tehnikama. U slučajevima kada je ukupna količina veća od 1500 do 2000 mL, ascites se može dokazati u ležećem položaju perkusijom i pomakom mukline pri premještanju u bočni položaj. Manja količina ascitesa može se dokazati pregledom bolesnika u položaju koljeno-lakat pri čemu se tekućina skuplja u prednjem dijelu trbuha oko umbilikusa te se u tom području perkutira muklina. Minimalne količine ascitesa najbolje se dokazuju UZ pregledom abdomena. Nakon što se utvrdi prisutnost ascitesa, osnovno je utvrditi njegov uzrok, o čemu ovisi i uspješnost liječenja. Većina bolesnika (85%) koji se prezentiraju ascitesom ima cirozu jetre, dok u preostalih 15% nastanak ascitesa nije vezan za tu bolest (karcinoma i tuberkuloza peritoneuma, dekompenzacija srca, nefrotski sindrom itd.). Valja imati na umu da istodobno može postojati više uzroka ascitesa (5%). Diferencijalnodijagnostička evaluacija bolesnika s ascitesom započinje detaljnom anamnezom s posebnim osvrtom na rizične faktore za nastanak jetrene bolesti. Kod svakog bolesnika s cirozom i ascitesom treba učiniti ultrazvuk abdomena kako bi se otkrilo eventualno postojanje hepatocelularnog karcinoma (HCC) i isključila tromboza portalne ili hepatalnih vena. Abdominalna paracenteza s analizom ascitesa izrazito je korisna u postavljanju konačne dijagnoze i izvodi se u svih bolesnika s novonastalim ascitesom (5). Iako je koagulopatija u sklopu ciroze dosta česta pojava, krvarenje je izrazito rijetka komplikacija paracenteze. Stoga kod tih bolesnika nije opravdana profilaktička primjena svježe smrznute plazme ili trombocita prije paracenteze. Paracenteza se ne izvodi u bolesnika s koagulopatijom samo ako je ona praćena klinički jasnom fibrinolizom ili diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK) (6). U bolesnika s cirozom ascites izgleda kao prozirna žućkasta tekućina. Osnovni parametri koji se određuju u ascitesu jesu ukupni broj stanica, broj polimorfonukleara (PMN), koncentracija ukupnih proteina i albumina. Neinficirani ascites u bolesnika s cirozom najčešće ima obilježja transudata, s koncentracijom ukupnih proteina manjom od 25 g/L te brojem PMN-a manjim od 250/mm<sup>3</sup>. Bolesnici s niskom koncentracijom ukupnih proteina u ascitesu (ispod 10-15 g/L) imaju relativno velik rizik od razvoja spontanoga bakterijskog peritonitisa (SBP), dok broj PMN-a iznad 250/mm<sup>3</sup> upućuje na postojanje SBP-a. Serum-ascites gradient albumina (razlika koncentracija albumina u serumu i ascitesu u uzorcima uzetim istog dana) daje korisnije informacije o etiologiji ascitesa nego ukupne vrijednosti proteina. Smatra se da bolesnici sa serum-ascites gradientom albumina većim od 11 g/L imaju ascites povezan s portalnom hipertenzijom (ciroza, kongestivno zatajenje srca, tromboza portalne ili hepatalne vene, masivne jetrene metastaze, alkoholni hepatitis, akutna masna jetra u trudnoći i sl.), a oni s nižim gradientom imaju ascites zbog drugih razloga (nefrotski sindrom, karcinomatosa i TBC peritoneuma, pankreatitis, bilijarni ascites, bolesti vezivnog tkiva, crijevna opstrukcija/infarkt). Kod sumnje na infekciju ascitesa (vrućica, bol u abdomenu, naglo nastala encefalopatija ili bubrežna insuficijencija) potrebno je

učiniti i kulturu ascitesa. Najpouzdaniji rezultati postižu se inokulacijom 10 mL ascitesa u bočice s tekućom hranjivom podlogom za hemokulturu, i to odmah nakon paracenteze. Čak i tada se u oko 20% slučajeva SBP-a dobiju negativne kulture. Taj postotak znatno je veći ako se ascites nasadije na standardne kulture s odgovodom (oko 50%). Nadalje se u odabranim slučajevima može učiniti biokemijska (LDH, glukoza, amilaza, trigliceridi, bilirubin, adenozin deaminaza, CEA) i citološka (maligne stanice) analiza ascitesa. Kultura na *M. tuberculosis* radi se samo kod bolesnika kod kojih postoji visoki stupanj sumnje na tuberkulozu peritoneuma.

Ako se izvode opetovane terapijske paracenteze, dovoljno je određivati samo ukupni broj stanica i PMN-a (7).

## Terapija

Terapijski pristup bolesniku s ascitesom ovisi o uzroku nastanka. Serum-ascites gradijent albumina pomaže ne samo u postavljanju točne dijagnoze nego i u donošenju strategije liječenja ascitesa. Bolesnici s niskim gradijentom albumina najčešće nemaju portalnu hipertenziju i ne odgovaraju na restrikciju unosa natrija i diuretsku terapiju, dok oni s visokim gradijentom imaju portalnu hipertenziju i najčešće povoljno reagiraju na te terapijske mjere. Osnovu liječenja bolesnika s ascitesom u sklopu ciroze čini ograničenje unosa natrija hranom na 70-90 mmol na dan (približno 1,5 do 2 g natrija/dan) i diuretska terapija. Restrikciju unosa vode treba preporučiti samo onda kada postoji ozbiljna dilucijska hiponatriemija (Na niži od 120 do 125 mmol/L). Restrikcija natrija u hrani dostatna je terapija samo u manjeg broja bolesnika, a kod većine je potrebno kombinirati restrikciju unosa natrija i diuretsku terapiju. Od diuretika se najčešće primjenjuju spironolakton (50-400 mg/dan) odnosno amilorid (5-10 mg/dan) kao monoterapija ili u kombinaciji s furosemidom (20-160 mg/dan). Diuretike u početku treba davati u niskim dozama (primjerice 100 mg spironolaktona i 40 mg furosemida) s postupnim povišnjem doze svaka 3-5 dana (uz održanje omjera 100:40 mg) do postizanja učinka, dosezanja maksimalne doze ili razvoja ozbiljnih nuspojava. Učinak terapije potrebno je redovito evaluirati mjerenjem tjelesne težine, 24-satne diureze i količine natrija u 24-satnom urinu. Cilj je terapije postupni gubitak tjelesne težine za oko 0,5 kg na dan dok ne nestanu klinički evidentan ascites i edemi (6, 8, 9). Nedostatno smanjenje unosa natrija čest je uzrok neuspjeha terapije. Na to treba posumnjati kada se tjelesna težina i ascites ne smanjuju unatoč dobroj diurezi i visokoj natriurezi. Nedavno objavljena studija pokazala je da se određivanje natriureze (količine natrija u 24-satnom urinu) može adekvatno zamijeniti mjerenjem omjera koncentracije natrija i kalija u pojedinačnom uzorku urina. Koncentracija natrija veća od koncentracije kalija u urinu korelira s izlučivanjem više od 78 mmol/dan natrija i upućuje na dovoljnu natriurezu, odnosno da se ne radi o refrakternom ascitesu. Ako je takav nalaz povezan sa slabim kliničkim odgovorom, bolesnik najvjerojatnije ne provodi dijetu s malo natrija (10). Kod bolesnika s obilnim napetim ascitesom ("tens ascites") s kompromitiranjem disanja terapija izbora je paracenteza s evakuacijom veće količine ascitesa. Kod

njih je ovakva terapija sigurnija, učinkovitija i jeftinija u odnosu na diuretsku terapiju te značajno smanjuje trajanje hospitalizacije. Ako se evakuira više od 5 litara ascitesa, treba paralelno intravenski primijeniti albumine u dozi 8 grama po litri evakuiranog ascitesa kako bi se prevenirao nastanak hipotenzije. Nakon inicijalne izdašne evakuacije ascitesa, bolesnicima treba savjetovati ograničenje unosa natrija i započeti diuretsku terapiju kako bi se spriječilo ponovno nakupljanje ascitesa (6, 8, 9). Oko 10% bolesnika s ascitesom ne reagira na diuretsku terapiju.

*Refrakterni ascites* definira se kao ascites koji se ne može mobilizirati ili čiji se rani recidiv (nakon terapijske paracenteze) ne može spriječiti zbog nedostatka odgovora na restrikciju unosa natrija i diuretike u maksimalnoj dozi (400 mg/dan spironolaktona i 160 mg/dan furosemida) ili nemogućnosti provođenja diuretske terapije zbog razvoja ozbiljnih nuspojava (encefalopatija izazvana diureticima, bubrežno zatajenje, hiponatriemija, hiperkaliemija). Kod njih je terapija izbora periodička paracenteza (svaka 2-4 tjedna) kombinirana s intravenskom nadoknadom albumina uz preporuku smanjenja unosa natrija (6, 8, 9). U slučajevima potrebe za evakuacijom po 10 litara ascitesa u intervalima kraćim od dva tjedna treba ponajprije posumnjati na prekomjerno uzimanje soli (zbog slabe suradljivosti bolesnika). Ako se zbog bilo kojeg razloga ne mogu izvoditi periodičke paracenteze ili ih je potrebno izvoditi češće od 3 do 4 puta na mjesec, treba razmotriti mogućnost izvođenja TIPS-a. TIPS snižava tlak u jetrenim sinusoidama i povećava natriurezu, što smanjuje refrakternost ascitesa na diuretsku terapiju. Negativna strana TIPS-a je povećana učestalost encefalopatije zbog brzog začepjenja "shunta". Studije koje su uspoređivale periodičke paracenteze i TIPS za sada nisu pokazale jasnu prednost bilo kojeg od ova dva pristupa u odnosu na preživljenje bolesnika (11). Transplantacija jetre postala je standardnom terapijom za bolesnike s uznapredovalom cirozom refrakternom na svu terapiju. Petogodišnja stopa preživljenja u odraslih bolesnika s cirozom podvrgnutih transplantaciji jetre prelazi 70%. Peritoneovenski "shunt" danas se rijetko primjenjuje u liječenju ascitesa kod ciroze zbog slabih terapijskih rezultata te čestih nuspojava kao što je npr. kronična encefalopatija. Njegovu primjenu treba razmotriti kod bolesnika s refrakternim ascitesom koji nisu kandidati za TIPS i transplantaciju.

Kod 5-10% bolesnika s ascitesom kao komplikacija se javlja hidrotoraks koji je posljedica spontanog prijelaza tekućine iz peritonealne šupljine u pleuralni prostor kroz dijafragmu. Liječi se ponajprije restrikcijom unosa natrija i diureticima. Refrakterni hidrotoraks može se u odabranim bolesnika liječiti TIPS-om, dok se pleurodeziya općenito ne preporučuje. Postavljanje torakalnog drena je kontraindicirano jer je povezano s visokim morbiditetom i mortalitetom. U 80% bolesnika razvije se bubrežna insuficijencija, elektrolitski dizbalans i/ili infekcija, a stopa mortaliteta iznosi 33% (12).

## Spontani bakterijski peritonitis

### Definicija

Spontani bakterijski peritonitis (SBP) infekcija je ascitesa u odsutnosti perforacije šupljih abdominalnih organa, odnosno odsutnosti intraabdominalnih upalnih zbivanja, kao što su akutni pankreatitis, kolecistitis ili perinefritički apsces (6, 13). Dva čimbenika imaju bitnu ulogu u razvoju bakterijske infekcije kod bolesnika s cirozom jetre: stupanj jetrene bolesti te krvarenje iz probavnoga trakta. SBP je najčešća infekcija kod bolesnika s cirozom jetre i javlja se u oko 25% bolesnika, s podjednakim omjerom gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterijskih uzročnika. Slijede je infekcije mokraćnih putova (oko 20%), pneumonije (15%) i bakteriemije (oko 12%). Najčešće izolirani uzročnici su *E. coli* (primarno kod SBP-a te urinarnih infekcija), *K. pneumoniae* i *S. pneumoniae* (kod pneumonija) te stafilokokne bakteriemije povezane s invazivnim zahvatima. SBP ima mortalitet do 30%, čak i kad se rano prepozna i adekvatno liječi.

### Dijagnostika

Kod svih bolesnika s ascitesom treba učiniti dijagnostičku paracentezu, posebno ako postoji klinička sumnja na SBP: bol u abdomenu, povišena tjelesna temperatura, leukocitoza, encefalopatija, acidoza ili pogoršanje bubrežne funkcije. Nalaz  $>250$  PMN-a/mm<sup>3</sup> ( $0,25 \times 10^9$ /L) ascitesa treba shvatiti kao SBP, bez obzira na bakteriološki nalaz (mogući uzroci povišenog broja PMN-a su i hemoragični ascites, karcinoma i TBC peritoneuma te pankreatitis). Da bi se otkrio izvor infekcije i izolirao uzročnik, potrebno je inokulirati ascite u bočice za hemokulturu, uzeti hemokulturu (oko polovice slučajeva SBP-a praćeno je bakteriemijom), urinokulturu te snimiti rendgenogram srca i pluća.

### Terapija

Kod bolesnika kod kojih je prisutno  $>250$  PMN-a/mm<sup>3</sup> treba započeti empirijsku intravensku terapiju antibiotikom relativno širokog spektra. Prema rezultatima randomiziranih kliničkih studija, preporučeni antibiotik je cefotaksim 2 grama iv. svakih 8 h (odnosno cefalosporini treće generacije, npr. ceftriakson 1 gram/24 h), sa stupnjem izlječenja 80-94% te značajnijim padom stupnja mortaliteta. Kombinacija  $\beta$ -laktama/ $\beta$ -laktamaze, kao što je amoksicilin/klavulanska kiselina (Klavocin®, PLIVA), sigurna je i podjednako uspješna u postizanju izlječenja uspoređi li se s cefotaksimom. Obje navedene terapijske mogućnosti imaju i tu prednost da se preporučuju kao prva linija liječenja nozokomijalnih pneumonija, drugog po učestalosti uzroka infekcija u bolesnika s cirozom jetre. Bolesnike s brojem PMN-a  $<250$  mm<sup>3</sup>, ali prisutnim uvjerljivim simptomima i znakovima infekcije, treba također liječiti empirijskom antibiotskom terapijom do pristizanja rezultata mikrobioloških kultura. Kod prisutnosti  $>250$  PMN-a/mm<sup>3</sup> treba u asciti

tesu odrediti i ukupne proteine, LDH, glukozu te učiniti bojenje po Gramu i kulturu ascitesa radi diferenciranja prema sekundarnom bakterijskom peritonitisu. U slučaju "nekompliranoga" SBP-a (kod bolesnika bez znakova krvarenja iz probavnog trakta, ileusa i encefalopatije te s urednom bubrežnom funkcijom) prihvatljiva terapijska alternativa su antibiotici iz skupine fluorokinolona. Studija koja je uspoređivala oralni ofloksacin s intravenskim cefotaksimom pokazala je podjednaku učinkovitost obaju antibiotika u liječenju SBP-a (84% prema 85%). Slični rezultati dobiveni su u studiji u kojoj su uspoređivani intravenski primijenjen cefotaksim, ceftriakson te ciprofloksacin. Antibiotici bi se trebali primjenjivati 5 dana, iako su studije u kojima se pratio broj PMN-a pokazale da je srednje vrijeme za postizanje izlječenja SBP-a (PMN- $<250$ /mm<sup>3</sup>) 8 dana. U bolesnika u kojih nema kliničkog poboljšanja 48 sati od početka liječenja preporučuje se učiniti kontrolnu dijagnostičku paracentezu radi reevaluacije dijagnoze i eventualne modifikacije terapije. Nakon dvodnevnog intravenskog liječenja može se prijeći na peroralno uzimanje lijeka, posebice ako u bolesnika postoje znakovi kliničkog poboljšanja odnosno pada broja PMN-a za više od 25%. Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom, zbog znatno višega stupnja mortaliteta, zahtijevaju adjuvantno davanje albumina antibiotskoj terapiji. U studiji u kojoj su se uspoređivali cefotaksim i cefotaksim + albumin u dozi od 1,5 g/kg tjelesne težine prvi dan te 1 g/kg tjelesne težine treći dan liječenja, opisan je znatno niži mortalitet (29% prema 10%) i kraće trajanje hospitalizacije u skupini bolesnika koji su uz antibiotik dobivali i albumine u odnosu na one koji ih nisu dobivali. Bolesniku s cirozom koji je hospitaliziran zbog krvarenja iz probavnoga trakta indicirana je kratkotrajna antibiotska profilaksa bakterijske infekcije (primarno SBP-a) norfloksacinom u dozi od 400 mg 2 puta na dan (ili trimetoprim/sulfametoksazolom) u trajanju od 7 dana. Prihvatljiva terapijska alternativa je ciprofloksacin (Cipromed®, PLIVA) – prednost intravenske primjene. Dugotrajna antibiotska profilaksa preporučuje se u bolesnika koji su preboljeli epizodu SBP-a, a preporučeni antibiotik je norfloksacin u dozi od 400 mg na dan (ili ciprofloksacin ili trimetoprim/sulfametoksazol). Trajanje profilakse nije jasno definirano, a preporučuje se njezina primjena do nestanka ascitesa odnosno do transplantacije jetre. Dugotrajna antibiotska terapija kinolonom ili trimetoprim/sulfametoksazolom uzrokuje pojavu rezistentne bakterijske flore probavnoga trakta, odnosno sve veću pojavnost gram-pozitivnih bakterijskih infekcija uključujući i MRSA-infekcije. No infekcije uzrokovane norfloksacin-rezistentnom *E. coli* u odnosu na infekcije uzrokovane norfloksacin-osjetljivom *E. coli* nemaju znatno težu kliničku sliku odnosno lošiju prognozu, a do sada nije zabilježena rezistencija na cefotaksim. Amoksicilin/klavulanska kiselina (Klavocin®, PLIVA) prihvatljiva je terapijska alternativa i u ovoj grupi bolesnika, s jednakim terapijskim uspjehom. Primarna se antibiotska profilaksa ne preporučuje u bolesnika s cirozom jetre koji nije prebolio SBP, odnosno koji nije imao epizodu krvarenja iz probavnoga trakta.

## Portalna encefalopatija

### Patofiziologija

Portalna encefalopatija reverzibilni je poremećaj neurološke funkcije uzrokovan portalnom hipertenzijom i preusmjerenjem krvi u splahnhičkoj cirkulaciji uz zaobilazanje jetre. U nastanku portalne encefalopatije ključnu ulogu imaju nitrogeni metaboliti nastali bakterijskom razgradnjom proteina i ureje u crijevima, koji apsorbirani u portalnu cirkulaciju zaobilaze jetru putem portosistemnih "shuntova" i time izbjegavaju razgradnju u jetri. Amonijak je ključni toksin odgovoran za encefalopatiju, no precizni mehanizmi njegova djelovanja nisu još uvijek potpuno razjašnjeni. Osim njega važnu ulogu imaju i merkaptani te cirkulirajuće aromatske aminokiseline. Povećanjem omjera aromatskih aminokiselina prema razgrananim aminokiselinama u plazmi povećava se njihova količina u mozgu te su time povećane razine prekursora lažnih neurotransmitera koji iz njih nastaju. Amonijak u mozgu metabolizira glutamin sintetaza te povećana sinteza glutamina uzrokuje edem i disfunkciju astrocita, vjerojatno osmotskim mehanizmom. Postoje dokazi o doprinosu GABA-receptorskog kompleksa neuronalnoj inhibiciji prisutnoj u portalnoj encefalopatiji. Amonijak je jedan od metabolita u nastanku GABA-e te povišena razina amonijaka povećava njezino stvaranje. Uz to, poremećaj jetrene funkcije vjerojatno dovodi do poremećaja u homeostazi GABA-e. Endogeni ligandi benzodiazepinskog receptora na GABA-reptorskom kompleksu nisu dosad identificirani, no postoje uvjerljivi dokazi o njihovom postojanju. Crijevne bakterije stvaraju njihove prekursore, čije je uklanjanje u jetri poremećeno na iste načine kao što je to slučaj s amonijakom. U portalnoj encefalopatiji vjerojatno također postoje poremećaji u dopaminskom sustavu i drugim centralnim neurotransmiterima.

### Klinička slika

Portalna encefalopatija manifestira se nizom neuroloških promjena. Početak je postupan, supklinički, kada su prisutne samo minimalne promjene pamćenja, osobnosti, koncentracije i vremena reagiranja. No već i tada može biti znatno smanjena sposobnost upravljanja vozilom ili obavljanja drugih poslova koji zahtijevaju manualnu spretnost. Klinički evidentna encefalopatija manifestira se u dva oblika. Jedan je nagli s brzim pogoršavanjem mentalne funkcije sve do kome, a drugi kronični tijek s relapsima. Postoje četiri klinička stadija encefalopatije. Prvi odražava poremećaj viših kortikalnih funkcija, a karakteriziraju ga smanjena pozornost, promjene osobnosti, razdražljivost, smanjena sposobnost računanja, apraksija te poremećen dnevni ritam spavanja. U dugom stadiju pogoršavaju se navedene kortikalne manifestacije uz pojačanu pospanost i letargiju te javljanje poremećaja ekstrapiramidnog i cerebelarnog sustava poput tremora, ataksije, inkoordinacije te asteriksisa (kod ispruženih ruku s dorziflexiranim dlanovima dolazi do nagloga gubitka tonusa i

padanja dlana svake 2-3 s). U trećem stadiju prisutna je konfuzija, dezorijentacija, somnolentnost, hiperrefleksija uz klonus i rigiditet mišića, a četvrti stadij označavaju stupor i koma. Navedene kliničke značajke su nespecifične i slično se mogu manifestirati i drugi metabolički i toksični poremećaji te ih je potrebno uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi. Vrijednosti amonijaka u krvi obično su povišene, no normalne vrijednosti ne isključuju dijagnozu encefalopatije i ne trebaju odgađati uvođenje mjera koje snižuju razinu amonijaka.

### Terapija

Encefalopatija je u cirozi obično reverzibilna i uglavnom se može identificirati precipitirajući čimbenik koji je doveo do pogoršanja. Glavni precipitirajući čimbenici su gastrointestinalno krvarenje, azotemija, dehidracija, hipokaliemija, alkalozna, infekcija, prevelik unos proteina, konstipacija te uzimanje sedativa. Gastrointestinalno krvarenje i azotemija povećavaju crijevnu koncentraciju nitrogenih tvari, a hipokaliemija povećava stvaranje amonijaka u bubrezima te uz alkalozu povećava unos amonijaka u stanice. Utvrđivanje i korekcija navedenih uzroka temelj su terapije portalne encefalopatije.

Sljedeće su mjere za snižavanje amonijaka. Sintetski disaharidi laktuloza i laktitol predstavljaju glavnu terapiju portalne encefalopatije. Bakterije u crijevu pretvaraju laktulozu u organske kiseline i time zakiseljuju crijevni sadržaj, što zadržava amonijev ion u lumenu i sprečava apsorpciju. Kiseli okoliš također nepovoljno djeluje na rast bakterija. Povećanjem volumena stolice višestruko se povećava fekalno izlučivanje dušikovih spojeva. Laktuloza je klinički učinkovita u više od 80% bolesnika; povoljan učinak ima i u supkliničkoj encefalopatiji. Nema značajnijih nuspojava, no mogu se pojaviti grčevi, proljevi i flatulencija. Preporučena doza laktuloze je 15-45 mL peroralno svakih 6-8 h, s tim da je cilj postići 3-4 mekane stolice na dan. Primjenjuje se i u obliku klizme kod bolesnika koji ne toleriraju oralnu primjenu.

Antibiotici se rabe kao alternativa ili dodatak sintetskim disaharidima. Oni snižuju razinu amonijaka u krvi smanjenjem broja bakterija u crijevu i time smanjenjem aktivnosti njihove ureaze i proteaze, glavnih enzima odgovornih za stvaranje amonijaka. Smanjenje bakterija također, čini se, smanjuje stvaranje liganada benzodiazepinskih receptora. Odgovor na antibiotike je podjednak odgovoru na laktulozu, no promjene u crijevnoj flori do kojih oni dovode mogu uzrokovati proljev, malapsorpciju i sindrom prerastanja, stoga dugotrajna terapija antibioticima treba biti ograničena samo na one bolesnike koji ne toleriraju laktulozu. U terapiji se rabe metronidazol (250 mg/dan) ili neomicin (3-6 g/dan). U posljednje vrijeme rifaksim (nesistemska analog rifampicina) pokazao se kao uspješan i siguran neapsorbilni antibiotik, no iskustvo o njegovoj primjeni još je ograničeno.

Kod bolesnika s epizodama portalne encefalopatije obično se propisuju dijetne siromašne proteinima. Međutim, smanjena količina proteina u prehrani može pogoršati nutritivni

status i upitan je njezin učinak na encefalopatiju. Tomu u prilog govori doduše samo jedna, relativno malena randomizirana studija koja je pokazala da niskoproteinska dijeta nije učinkovitija od normalne prehrane u liječenju epizoda encefalopatije te da je možda štetna zbog povećane razgradnje proteina (14). Kod krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta potrebno je odstraniti krv nazogastričnom lavažom. Krv iz probavnog trakta također se odstranjuje klizmama i laktulozom. Probiotici i fermentabilna vlakna modificiraju crijevnu floru i zakiseljuju lumen crijeva te postoje naznake njihove učinkovitosti slične onoj laktuloze u smanjenju razine amonijaka u krvi (15).

## Hepatorenalni sindrom

Hepatorenalni sindrom (HRS) definira se kao funkcionalno zatajenje bubrega u bolesnika s cirozom jetre bez preegzistentne bolesti bubrega. Karakterizira ga znatna konstrikcija bubrežnih kortikalnih arterija koja rezultira oligurijom i retencijom vode i natrija. Vjerojatnost nastanka HRS-a u bolesnika s cirozom i portalnom hipertenzijom procjenjuje se na 18% unutar godine dana i 39% unutar 5 godina. Jedan od danas prihvaćenih modela koji objašnjava patofiziološku podlogu ovog stanja je periferna i splahnhička arterijska vazodilatacija, koje su prisutne u portalnoj hipertenziji i koje pokreću zaštitne mehanizme u obliku renalne vazokonstrikcije te stimulacije simpatičkoga živčanog sustava, renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, kao i lučenje ADH-a. Početni intrarenalni odgovor u obliku lučenja prostaglandina, kalikreina i atrijskoga natriuretskog čimbenika potiče renalnu vazodilataciju, međutim ravnoteža među vazodilatacijskim i vazokonstriksijskim učincima se gubi u korist trajnog porasta vaskularne rezistencije u bubregu. Histološki, bubrezi su normalni i funkcija im se oporavlja kada se transplantiraju bolesnicima s renalnom insuficijencijom ili kada se portalna hipertenzija korigira nakon transplantacije jetre.

Dijagnostički kriteriji za HRS obuhvaćaju pet glavnih kriterija koji moraju biti prisutni pri dijagnozi:

1. akutno ili kronično zatajenje jetre s portalnom hipertenzijom,
2. serumski kreatinin veći od 132  $\mu\text{mol/L}$  ili klirens kreatinina manji od 40 mL/min,
3. odsutnost šoka, infekcije, nefrotoksičnih lijekova, hipovolemije ili drugih uzroka bubrežnog zatajenja,
4. odsutnost trajnog poboljšanja renalne funkcije nakon ukidanja diuretika i infuzije 1,5 L fiziološke otopine,
5. proteinurija manja od 5 g/L, bez ultrazvučnog dokaza opstruktivne uropatije ili renoparenhimnog oštećenja.

Tip I HRS-a karakterizira brzo progresivno zatajenje renalne funkcije koje se očituje podvostručenjem početne vrijednosti serumskog kreatinina na vrijednosti veće od 220  $\mu\text{mol/L}$  ili 50%-tno smanjenje početne vrijednosti klirensa kreatinina na manje od 20 mL/min u manje od 2 tjedna. Tip II HRS-a nema brzu progresiju bolesti.

U liječenju su do sada zabilježeni brojni farmakološki

pokušaji, no na malom broju bolesnika i bez adekvatnih kontrolnih skupina. Trenutačno se terapijom izbora u tipu I smatra kombinacija vazokonstriktora i plazmatskih ekspandera zajedno s albuminima. Nedavno objavljeno istraživanje pokazalo je učinkovitost TIPS-a u održanju renalne funkcije kod bolesnika koji su prethodno povoljno reagirali na oktreotid, midodrin i albumine (16). Smatra se da hemodijaliza u HRS-u nije indicirana osim kada treba premostiti vrijeme do transplantacije jetre, što je i jedina definitivna terapijska opcija.

## Hepatopulmonalni sindrom

Ova komplikacija ciroze javlja se u čak do 32% bolesnika i karakterizirana je smanjenom arterijskom oksigenacijom uzrokovanom difuznim proširenjem plućnih krvnih žila. Razmjernost smanjenja plućne funkcije ne korelira sa stupnjem oštećenja jetre, već s progresijom portalne hipertenzije (17). To je stanje uzrokovano sniženjem sistemske i plućne vaskularne rezistencije u sklopu jetrene bolesti, što rezultira stvaranjem intrapulmonalnih "shuntova" i smanjene oksigenacije arterijske krvi.

Bitno je u bolesnika s cirozom progresiju dispneje i umora ne pripisati odmah kroničnoj jetrenoj bolesti. Rezultati arterijskog acidobaznog statusa svrstavaju bolesnike u one s blagim poremećajem saturacije ( $\text{PaO}_2$  viši od 80 mmHg), umjerenim ( $\text{PaO}_2$  između 60 i 80 mmHg) i teškim ( $\text{PaO}_2$  manji od 60 mmHg). Predložena su četiri dijagnostička kriterija u definiranju HPS-a:

1. kronična bolest jetre,
2. odsutnost primarne kardiopulmonalne bolesti,
3. defekt u plućnoj plinskoj dinamici u obliku povećanog  $\text{D(A-a)O}_2$  s hipoksemijom ili bez nje,
4. dokaz intrapulmonalnoga vaskularnog "shunta".

Za dokazivanje potonjega danas se rabe neinvazivne metode kao scintigrafija makroagregatima albumina obilježenih tehnejem ili kontrastna ehokardiografija. Terapija je uglavnom suportivna i uključuje oksigenoterapiju ( $\text{O}_2$  držati iznad 60 mmHg) i liječenje ascitesa. Prognoza je loša, s 2,5-godišnjim mortalitetom čak do 40%.

## Hepatocelularni karcinom

Hepatocelularni karcinom (HCC) udružen je s cirozom jetre u 70-90% slučajeva. Javlja se u 2-5% bolesnika s cirozom jetre na godinu. Po učestalosti radi se o petome najčešćem malignom tumoru u svijetu, a njegova incidencija u Europi i Americi raste, uglavnom kao posljedica porasta prevalencije kronične infekcije hepatitis C-virusom. Svi etiološki oblici ciroze mogu biti komplicirani nastankom tumora. U apsolutnom broju najviše se HCC-a javlja u cirotično promijenjenoj jetri uzrokovanoj kroničnim alkoholizmom, koji je ujedno i najčešći uzrok ciroze. Međutim, incidencija je veća u bolesnika s cirozom jetre nastalom kao posljedica kroničnoga virusnog hepatitisa B i C. Hepatitis B-virus ima i izravno i neizravno karcinogeno djelovanje, izravno



integracijom u staničnu DNK i potom transkripcijom ili cis-aktivacijom staničnih gena, a neizravno izazivanjem trajne upale, nekroze i regeneracije jetrenog parenhima. Kod HCC-a povezanog s infekcijom hepatitis C-virusom ključnu ulogu u nastanku tumora ima kronična bolest parenhima, no postoje naznake da bi virus mogao biti i izravno karcinogen. Muški spol, dob te trajanje ciroze najvažniji su rizični čimbenici u nastanku HCC-a kod bolesnika s cirozom.

## Klinička slika

HCC obično nastaje kao komplikacija dugotrajne ciroze. Na mogućnost prisutnosti tumora u cirotičnoj jetri upozorava pogoršanje kliničkog stanja bolesnika: pojava abdominalne boli, gubitak na težini, povećanje ili krv u ascitesu i njegova rezistentnost na terapiju, povećanje jetre, bolna osjetljivost na palpaciju, nastanak sistoličkog šuma nad jetrom te u kasnijem tijeku žutica sa zatajenjem jetre. Tumor se može manifestirati i paraneoplastičnim sindromom, uzrokovanim tumorskim lučenjem hormona ili hormonima sličnih tvari. Najčešće se susreću hipoglikemija, policitemija i hiperkalcemija. Hipoglikemija, koja se javlja u do 5% bolesnika, nastaje u ranoj fazi bolesti zbog poremećaja sinteze prekursora inzulina sličnog čimbenika rasta II (pro-IGF-II) u malignim hepatocitima. Tako nastao IGF-II cirkulira u znatno manjim kompleksima od uobičajenih, koji zato lakše prolaze kapilarnu membranu te se time znatno povećava unos glukoze u tkiva. Hipoglikemija koja nastaje u uznapredovalim stadijima bolesti blažeg je oblika, a posljedica je nemogućnosti cirotično-tumorski promijenjene jetre da zadovolji potrebe organizma za glukozom.

Policitemija se javlja u manje od 10% bolesnika s HCC-om, a njezina prisutnost u bolesnika s cirozom s velikom vjerojatnošću upućuje na HCC. Nastaje vjerojatno zbog stvaranja eritropoetina u malignim hepatocitima. Hiperkalcemija nastaje u odsutnosti koštanih metastaza i uzrok joj je najvjerojatnije tumorska sekrecija PTHrP-a (PTH-related protein). Metastaze su pri obdukciji prisutne u oko 30% bolesnika s cirozom i tumorom. HCC najčešće metastazira u pluća i regionalne limfne čvorove.

## Dijagnostika

U dijagnostici HCC-a rabe se alfa-fetoprotein, abdominalni ultrazvuk, CT, MR i angiografija. Alfa-fetoprotein je povišen u 40-60% bolesnika s HCC-om, a specifičnost mu je ovisna o razini u krvi. Kao dijagnostički kriterij za HCC uzima se vrijednost od 500 µg/L, dok se obično niže vrijednosti mogu naći u drugim kroničnim bolestima jetre, jetrenim metastazama te tumorima endodermalnog podrijetla, teratokarcinomima i embrionalnim karcinomima. Prosječna vrijednost alfa-fetoproteina u bolesnika s HCC-om u područjima niske ili srednje učestalosti iznosi oko 3.000 µg/L. Nema korelacije između vrijednosti alfa-fetoproteina i bilo kakvih kliničkih ili biokemijskih karakteristika bolesti, osim činjenice da mali asimptomatski tumori imaju obično relativno nisku razinu alfa-fetoproteina. Ultrazvuk otkriva žarišne promjene u jetri, ali ih slabo diferencira. Doplerom se dokazuje prohodnost portalne i donje šuplje vene te

hepatalnih vena. Trofazni MSCT rabi se u diferencijalnoj dijagnozi, određivanju proširenosti tumora te određivanju tijeka i prohodnosti krvnih žila. Prema trenutačnim dokazima dinamična trofazna MR je bolja od CT-a. Angiografski prikaz hipervaskularne lezije također je koristan u postavljanju dijagnoze. Postoje kontroverze o potrebi perkutane punkcije suspektog žarišta u jetri. Dok jedni smatraju da je to nužna dijagnostička intervencija, drugi misle da te postupke treba izbjegavati ako se tumor smatra operabilnim jer postoji rizik od lokalne, regionalne ili sistemske diseminacije samim postupkom. Ipak, nedavna studija upućuje na to da biopsija ne uzrokuje hematogeni rasap (18). Prema neinvazivnim kriterijima dijagnoza HCC-a postavlja se na temelju nalaza žarišne lezije >2 cm s arterijskom hipervaskularizacijom na dvije od tri moguće slikovne pretrage (CT, MR ili angiografija), ili nalazom takve lezije na jednoj od tih pretraga uz vrijednost alfa-fetoproteina >400 µg/L. Zanimljivi su rezultati velike američke studije kojom su patohistološki analizirane eksplantirane jetre u sklopu transplantacije zbog HCC-a dijagnosticiranog na osnovi neinvazivnih kriterija. Studija je pokazala da 23% bolesnika zapravo nije imalo tumor, a 30% bolesnika imalo je tumor u inoperabilnom stadiju (19).

## Terapija

Prognoza HCC-a je uglavnom loša. Glavni razlozi su veličina tumora i istodobna prisutnost uznapredovale ciroze jetre. Za sada ne postoje adekvatni prognostički kriteriji za ishod liječenja kod pojedinog bolesnika. Kod uznapredovalih stadija bolesti 3-godišnje preživljenje varira od 10% do čak 50%. Kirurško liječenje jedino je potencijalno kurativno, no izvedivo je u samo 10-20% bolesnika s HCC-om. Kriteriji za kirurško liječenje (resekcija tumora ili transplantacija jetre) jesu jedna lezija <5 cm ili do 3 tumorska čvora <3 cm. Petogodišnje preživljenje nakon resekcije kod dobro odabranih bolesnika iznosi oko 50%, a perioperativni mortalitet 10 do 15%. Kod resekcije se javlja visoka stopa recidiva (preko 50% u 3 godine i 70% u 5 godina). Petogodišnje preživljenje transplantiranih bolesnika s ranim HCC-om jednako je kao u onih bez maligne bolesti (oko 70%) i recidiv se javlja u manje od 25%. Transplantacija jetre trebala bi biti prva opcija, a resekcija u onih kod kojih transplantacija nije izvediva i koji imaju očuvanu jetrenu funkciju.

Perkutana etanolska injekcija (PEI) dobro se podnosi i visoko je efikasna kod tumora do 3 cm, sa stopom uspješnog liječenja oko 80%. Kod većih ili multifokalnih tumora manja je vjerojatnost postizanja potpune nekroze (oko 50% za tumore do 5 cm, a mnogo niža kod većih). Postotak recidiva nakon liječenja sličan je onomu nakon kirurške resekcije. PEI poboljšava petogodišnje preživljenje Childovih A-bolesnika s malim HCC-om na oko 50%.

Radiofrekventna ablacija novija je metoda koja pokazuje sličnu ili čak veću uspješnost liječenja od etanolske injekcije. Komparativna studija radiofrekventne ablacije i PEI u liječenju tumora <5 cm pokazala je nešto viši postotak recidiva kod etanolske injekcije, a kod radiofrekventne ablacije manji broj potrebnih seansi, no s većom učestalošću nuspojava i nemogućnosti primjene u svim lokalizacijama tumora.

Tri randomizirane studije pokazale su poboljšano preživljenje bolesnika s neresektabilnim HCC-om liječenih transkateterskom arterijskom kemoembolizacijom u usporedbi s bolesnicima kod kojih nije provedena nikakva antitumorska terapija te se navodi da bi arterijsku kemoembolizaciju trebalo smatrati primarnim liječenjem kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom. Međutim šest ranijih randomiziranih studija koje su istraživale učinak kemoembolizacije ili obične embolizacije nije pokazalo poboljšanje preživljenja.

Postoje naznake da bi kombinirano liječenje arterijskom kemoembolizacijom i radiofrekventnom ablacijom kod neresektabilnih tumora moglo biti najučinkovitije liječenje, no potrebna je potvrda toga u dodatnim studijama.

Djelotvornost kemoterapije u bolesnika s HCC-om je zanimariva.

Praćenje bolesnika rizičnih za razvoj HCC-a s pomoću ultrazvuka i alfa-fetoproteina široko se primjenjuje. Ono treba obuhvatiti bolesnike s cirozom u kojih bi se u slučaju dijagnoze tumora provela kurativna terapija (Childovi

A-bolesnici te oni Childovi B-bolesnici kod kojih je moguća odnosno dostupna transplantacija jetre). Ultrazvuk i određivanje alfa-fetoproteina treba provoditi svakih 6 mjeseci, s ciljem otkrivanja tumora manjih od 3 cm. Problem su niska osjetljivost (40-60% sveukupno kod HCC-a) i pozitivna prediktivna vrijednost (10-30%) blago povišenog alfa-fetoproteina u otkrivanju asimptomatskih HCC-a te ultrazvučno diferenciranje HCC-a od benignih žarišnih tvorbi. Ultrazvuk također ima nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost (oko 15%), uz osjetljivost veću od 70% te je potrebno da ga izvodi dobro educirani stručnjak. Za daljnju evaluaciju manje fokalne tvorbe otkrivene probirom ili blaže povišenih vrijednosti alfa-fetoproteina nema studija s jasno definiranim postupkom, no postoje preporuke s konsenzusne konferencije (20). Kod žarišne tvorbe manje od 1 cm treba ponavljati ultrazvuk svaka 3 mjeseca dok tvorba ne naraste preko 1 cm. Kod tvorbe manje od 2 cm radi se biopsija, a veće od 2 cm CT ili MR angiografija. Kod bolesnika s povišenjem alfa-fetoproteina iznad 20 µg/L (a imali su normalne početne vrijednosti) preporučuje se učiniti MSCT.

## Literatura

- BASS NM, YAO FY. Portal hypertension and variceal bleeding. U: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, ur. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002:1487-516.
- DE FRANCHIS R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2005; 43:167-76.
- AVGERINOS A, ARMONIS A, STEFANIDIS G i sur. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. Hepatology 2004; 39:1623-30.
- BOSCH J, GARCIA-PAGAN JC. Prevention of variceal rebleeding. Lancet 2003; 361:952-4.
- RUNYON BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. U: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, ur. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed., Philadelphia: Saunders, 2002:1517-42.
- RUNYON BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. AASLD practice guideline. Hepatology 2004; 39 (3): 1-16.
- EVANS LT, KIM R, POTERUCHA JJ, KAMATH PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology 2003;37:897-901.
- CARDENAS A, GINES P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. J Hepatol 2005;42: S124-S133.
- GARCIA-TSAO G. Portal hypertension. Curr Opin Gastro 2005. 21: 313-22.
- STIEHM AJ, MENDLER MH, RUNYON BA. Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by the spot urine Na/K ratio in 729 specimens from cirrhosis with ascites: approximately 90% accuracy as compared to 24-hr urine Na excretion. Hepatology (abstract) 2002; 36:222A.
- SAB S, NIETO L, LY D i sur. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3:CD004889.
- LIU LU, HADDADIN HA, BODIAN CA i sur. Outcome analysis of cirrhotic patients undergoing chest tube placement. Chest 2004; 126:142-8.
- GARCIA-TSAO G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. J Hepatol 2005; 42: S85-92.
- CORDOBA J, LOPEZ-HELLIN J, PLANAS M i sur. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. J Hepatol 2004; 41:38-43.
- LIU Q, DUAN ZP, HA DA K i sur. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Hepatology 2004; 39:1441-9.
- WONG F, PANTEA L, SNIDERMAN K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. Hepatology 2004; 40:55-64.
- KAYMAKOGLU S, KAHRAMAN T, KUDAT H i sur. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. Dig Dis Sci 2003; 48:556-60.
- SC YU, LO DY, IP CB i sur. Does percutaneous liver biopsy of hepatocellular carcinoma cause hematogenous dissemination? An in vivo study with quantitative assay of circulating tumor DNA using methylation specific realtime PCR. AJR Am J Roentgenol 2004; 183:383-5.
- WIESNER RH, FREEMAN RB, MULLIGAN DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. Gastroenterology 2004; 127: S261-S67.
- BRUIX J, SHERMAN M, LLOVET JM i sur. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona - 2000 EASL conference. J Hepatol 2001; 35:421-30.