

PERTURBĂRI ALE HEMOSTAZEI ÎN CIROZA HEPATICĂ

G. Oltean

Clinica Medicală nr. 1 Tîrgu-Mureș

Tulburările hemostazei observate în cursul cirozelor hepatice au la bază multiple și complexe mecanisme, susceptibile de a se potențializa (1, 2, 6, 7, 13). Aceste mecanisme sînt adesea intricate și ele se referă la anomaliile numărului și funcțiilor plachetare, deficitul de sinteză a proteinelor coagulării prin insuficiența hepatocelulară, hipersplenismul, hiperfibrinoliza, coagularea

intravasculară diseminată (6). Decizia terapeutică, care depinde atât de tabloul clinic cât și de anomaliile biologice, presupune cunoașterea precisă a fiziopatologiei acestor procese, o interpretare judicioasă a bilanțului hepatic preterapeutic, o supraveghere biologică riguroasă a tratamentului (5, 10, 11).

Modificări ale hemostazei sînt detectate la aproximativ 75% dintre bolnavii cu hepatopatii cronice (3, 4, 8). Datele clinice relevă însă că marea frecvență a anomaliilor de hemostază la bolnavii hepatici nu se însoțește de o incidență egală a hemoragiilor, care survin doar la aproximativ 20% a cazurilor (9, 12).

Scopul acestei lucrări este de a studia perturbările hemostazei, incidența și caracteristicile acestora, la bolnavii cu ciroză hepatică.

Material și metodă

Prezentul studiu se referă la un număr de 84 de bolnavi cu ciroză hepatică (44 bărbați și 40 femei) spitalizați în Clinica Medicală nr.1 din Tîrgu-Mureș. În 67 de cazuri este vorba despre forme compensate de ciroză hepatică, iar în 17 cazuri sînt prezente fenomene de decompensare vasculară și/sau parenchimatooasă. Ciroza era de origine etanolică în 35 de cazuri (41,66%), posthepatită virală în 29 de cazuri (34,52%) și mixtă (etanolică + posthepatitică) în 20 de cazuri (23,80%).

Studiul hemostazei a fost prospectiv, utilizîndu-se metode standardizate. Pentru hemostaza primară au fost determinate timpul de sîngerare (TS; N: 2-4 minute) și numărul de plăcuțe sangvine (N: 150-300 G/L). Pentru investigarea coagulării au fost determinate: fibrinogenemia (N: 200-400 mg%), timpul Quick (TQ) exprimat prin activitatea de protrombină (N: 80-100%), timpul parțial de tromboplastină activată (PTTa; N: 30-50 secunde), timpul Howell (TH; N: 70-140 secunde), timpul de trombină (TT; N: 15-20 secunde), timpul de consum al protrombinei (N: peste 40 secunde), dozarea factorilor complexului protrombinic (normal 70-100%). Fibrinoliza a fost studiată prin determinarea timpului de liză a cheagului euglobulinic (TLCE; N: 180 ± 30 minute), timpul reptilazei (N: 15-20 secunde), fibrinolizei spontane (N: 5-10%) și determinării produșilor de degradare a fibrinogenului / fibrinei (PDF). Aprecierea stării de hipercoagulabilitate s-a făcut prin utilizarea testului de activare reziduală a serului (TARS; N: 50-70 secunde), a testului pentru monomerii de fibrină (TMF), depistarea hiperfibrinogenemiei sau a hiperplachetoziei.

Au fost studiate următoarele aspecte:

- incidența clinică a manifestărilor hemoragice;
- principalele anomalii ale hemostazei în cirozele hepatice, în funcție de fenomenele de activitate și de stadiul evolutiv;
- perturbările hemostazei în funcție de factorii etiologici ai cirozelor.

Datele au fost prelucrate statistic.

Rezultate obținute

1. *Incidența clinică a manifestărilor hemoragice* la bolnavii cu ciroză hepatică este redată în tabelul nr. 1. La cei 84 de bolnavi au fost întîlnite 105

manifestări hemoragice clinic evidente (izolate sau în asociere). Acestea au fost prezente în 34,52% a cazurilor (29 bolnavi). Cealți bolnavi nu au prezentat un sindrom hemoragic clinic evident, deși în multe dintre cazuri erau prezente modificări ale hemostazei.

Tabelul nr. 1

Prezența clinică a manifestărilor hemoragice în cirozele hepatice

| Nr. | Manifestarea | Nr. | % |
|-------|----------------------------|---------------------------|---------|
| 1. | Epistaxis | 20 | 23,80 |
| 2. | Gingivorragii | 16 | 19,04 |
| 3. | Echimoze, sufuziuni | 19 | 22,61 |
| 4. | Purpură | 9 | 10,71 |
| 5. | Menometroragii | 4 | 4,76 |
| 6. | Hematemeză și / sau melenă | 10 | 11,90 |
| 7. | Singerări hemoroidale | 25 | 29,76 |
| 8. | Hemoragii cerebrale | 2 | 2,38 |
| Total | | 105 manifestări 29 cazuri | 34,52 % |

Se remarcă o frecvență mai mare a hemoragiilor mucoase, îndeosebi a epistaxisului (23,80%), gingivoragiilor (19,04%), a echimozelor și a sufuziunilor îndeosebi posttraumatice (22,61%). Hemoragiile digestive superioare au fost prezente în 11,90% din cazuri, iar singerarea din noduli hemoroidali reprezintă cea mai frecventă manifestare hemoragică (25 cazuri; 29,76%). În două cazuri (2,38%) decesul bolnavilor a survenit ca urmare a apariției unor hemoragii cerebrale.

2. *Principalele anomalii ale hemostazei în funcție de prezența sau absența fenomenelor de activitate a bolii* sînt prezentate în tabelul nr. 2. Se remarcă alterarea testelor de coagulare într-un procentaj relativ crescut, atît în cirozele hepatice active cit și în cele inactice, fapt explicat prin existența unor leziuni avansate ale procesului cronic cirotic.

Tabelul nr. 2

Modificări ale hemostazei în cirozele hepatice (84 cazuri)

| Nr. | Testul | Forme active (n=53) | |
|-----|--------------------------------|----------------------------------|------------|
| | | Forme inactice (n=31) Nr. (%) | Nr. (%) |
| 1. | Fibrinogen sub 200 mg% | 14 (45,16) | 41 (77,35) |
| 2. | Nr. plachete sub 150 G/L | 4 (12,9) | 27 (50,94) |
| 3. | Act. protrombină sub 80% | 19 (61,29) | 32 (60,37) |
| 4. | PTTa peste 60 secunde | 11 (35,48) | 28 (52,83) |
| 5. | T.Howell peste 140 secunde | 14 (45,16) | 37 (69,81) |
| 6. | T. trombină peste 30 secunde | 9 (29,03) | 14 (26,41) |
| 7. | T. consum F.II sub 30 secunde | 26 (83,87) | 48 (90,56) |
| 9. | Schăderea F.II, V, VII, X | 18 (58,06) | 33 (62,26) |
| 9. | Fibrinoliza spontană peste 10% | 10 (32,25) | 21 (39,62) |
| 10. | TLCE sub 100 min. | 8 (25,80) | 26 (49,05) |
| 11. | T.reptulază prelungită | 6 (19,35) | 27 (50,94) |
| 12. | PDF prezenți | 11 (35,48) | 31 (58,49) |
| 13. | ThMP pozitiv | 1 (3,22) | 6 (11,32) |
| 14. | TARS sub 50 secunde | 8 (25,80) | 11 (20,75) |

Modificările activității de protrombină, ale PTTa și TH, scăderea fibrinogenemiei și a factorilor dependenți de vitamina K sînt principalele anomalii de coagulare înregistrate. Hiperfibrinoliza este constatată mai frecvent în cirozele hepatice active (prezența PDF, prelungirea timpului reptilazei și TLCE scurtat). Hipercoagulabilitatea este demonstrată cu ajutorul TARS în 19 cazuri (46,55%). Scăderile fibrinogenului sînt întîlnite în 77,35% din cazurile de ciroze hepatice active, iar asocierea unor valori scăzute sub 150 G/L ale plăcuțelor sangvine ridică suspiciunea unei fibrinolize secundare în cadrul unei coagulări intravasculare diseminate (CID). Întrucît testul pentru monomerii de fibrină este pozitiv doar în 14,54% dintre cazuri, rezultă că fibrinoliza primară este mult mai frecventă în lotul nostru de bolnavi. Pe de altă parte, existența unei fibrinolize crescute poate masca manifestarea unei C.I.D.

3. În tabelul nr. 3 sînt prezentate modificările factorilor hemostazei și fibrinolizei în cazurile cu *ciroză hepatică decompensată* (17 bolnavi), față de un grup de bolnavi cu ciroze hepatice fără semne de decompensare vasculară și / sau parenchimatoasă, în ambele cazuri fiind vorba despre forme active de boală.

Tabelul nr. 3

Anomalii ale hemostazei și ale fibrinolizei în ciroza hepatică decompensată

| Nr. | Testul | Ch compensată (n=17) Nr. (%) | Ch decompensată (n=17) Nr. (%) |
|-----|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1. | Nr. plachete (G/L) ($M \pm DS$) | 112 ± 16,5 | 96 ± 7,14 |
| 2. | Nr. plachete sub 150 G/L | 5 (29,41) | 8 (47,05) |
| 3. | T. trombină peste 30 secunde | 5 (29,41) | 15 (88,23) |
| 4. | Fibrinogen sub 200 mg% | 9 (52,94) | 15 (88,23) |
| 5. | Act. protrombină sub 80% | 11 (64,70) | 16 (94,11) |
| 6. | PTTa peste 60 secunde | 5 (29,41) | 14 (82,35) |
| 7. | F. II, V, VII scăzuți | 11 (64,70) | 16 (94,11) |
| 8. | TLCE sub 100 min. | 3 (17,64) | 8 (47,05) |
| 9. | TARS sub 50 secunde | 5 (29,41) | 6 (35,29) |
| 10. | PDF prezenți | 7 (41,17) | 13 (76,47) |
| 11. | TMF pozitiv | 1 (5,88) | 3 (17,64) |

Se constată modificări semnificative statistic ale hemostazei și ale fibrinolizei la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată față de cei cu ciroză hepatică compensată: în acest sens, modificările cele mai importante sînt cele ale TT ($p < 0,001$), ale PTTa ($p < 0,01$), precum și scăderea fibrinogenului, perturbările factorilor II, V, VII, X și prezența PDF ($p < 0,05$). Este vorba, foarte verosimil, de o accentuare a fibrinolizei, neputîndu-se preciza dacă este o fibrinoliză primară sau una secundară în cadrul C.I.D. Nu sînt întîlnite modificări semnificative din partea numărului de plachete sangvine (ca valori medii \pm deviație standard) și nici a numărului de cazuri cu plachete sangvine scăzute.

4. Modificările parametrilor hemostazei și fibrinolizei, în funcție de factorul etiologic al cirozelor, sînt prezentate în tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4.

Modificările hemostazei în funcție de etiologia cirozelor hepatice

| Nr. | Testul | Ch post hepatitic (n=29) | Ch etanolice (n=35) | Ch mixte (n=20) |
|-----|---------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------|
| 1. | Fibrinogen sub 200 mg% | 15 (51,72) | 28 (80,00) | 12 (60) |
| 2. | Nr. plachete sub 150 G/L | 11 (37,93) | 8 (22,85) | 12 (60) |
| 3. | Act. protrombină sub 80% | 18 (62,06) | 21 (60,00) | 12 (60) |
| 4. | PTTa peste 60 secunde | 16 (55,17) | 15 (42,85) | 8 (40) |
| 5. | TLCE sub 100 min. | 7 (24,13) | 16 (45,71) | 11 (55) |
| 6. | Fibrinoliză sp. peste 10% | 8 (27,58) | 13 (37,14) | 10 (50) |
| 7. | T. reptilază prelungit | 10 (34,48) | 10 (28,57) | 13 (65) |
| 8. | TARS sub 50 secunde | 5 (17,24) | 5 (14,28) | 9 (45) |
| 9. | TARS peste 70 secunde | 5 (17,24) | 14 (40,00) | 9 (45) |
| 10. | PDF prezenți | 9 (31,03) | 22 (62,85) | 11 (55) |
| 11. | TMF pozitiv | 1 (3,44) | 1 (2,85) | 5 (25) |

Se constată o mai pronunțată scădere a valorilor fibrinogenului în cirozele hepatice de etiologie etanolică, pe cînd numărul scăzut al plăcuțelor sangvine este mai frecvent întîlnit în cazul etiologiei mixte și posthepatitice. Scăderea activității de protrombină, modificarea PTTa și alterările factorilor dependenți de vitamina K sînt mai frecvente în formele posthepatitice, pe cînd hiperfibrinoliza (alături de scăderea valorilor fibrinogenului și modificările funcțiilor plachetare) este mai frecventă în cazurile cu etiologie etanolică.

Concluzii

1. Manifestările clinice hemoragice sînt prezente în 34,52% a cazurilor de ciroză hepatică, deși în peste 80% a bolnavilor cu această suferință sînt depistate modificări ale hemostazei și ale fibrinolizei. Pe primul plan se află sîngerările hemoroidale, urmate de hemoragiile mucoase (epistaxis, gingivoragii) și de hemoragiile digestive superioare (prin ulcere sau ulceratii gastroduodenale și mai rar prin ruperea de varice esofagiene).

2. Testele globale de coagulare (TQ, TH, PTTa, Fbg) sînt alterate într-un procentaj relativ crescut, atît în cirozele hepatice active cît și în cele inactive. Hiperfibrinoliza, ca și starea de hipercoagulabilitate (CID) sînt mai frecvente în cirozele hepatice active.

3. Modificările hemostazei și ale fibrinolizei sînt mai pronunțate la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată față de cei cu ciroză hepatică compensată.

4. Modificările numărului plăcuțelor sangvine, ale activității de protrombină, ale PTTa și ale factorilor dependenți de vitamina K sînt mai frecvente în cirozele hepatice de etiologie virală, pe cînd scăderea fibrinogenului și hiperfibrinoliza sînt mai frecvente în cazurile de ciroză hepatică cu etiologie etanolică.

Bibliografie

1. *Audhuy B.*: Les troubles de l'hémostase au cours de la cirrhose: conduite a tenir, *Med.Int.* 1984, 19, 1, 32-37;
2. *Audhuy B.* et al.: Importance des troubles de l'hémostase primaire dans la survenue des hémorragies digestives haute du cirrhotique. *Ann. Gastroentérol. Hepatol.* 1984, 20, 4, 177-182;
3. *Carr M. Justine*: Disseminated Intravascular Coagulation in Cirrhosis, *Hepatology*, 1989, 10, 1, 103-110;
4. *Cucuianu M.* : Anomalii ale coagulării și fibrinolizei în bolile hepatice în *Biochimia clinică a hemostazei*. Ed. Dacia, 1983, 274-278;
5. *Glassman A.B.*: Platelet Abnormalities in Hepatobiliary Diseases. *Ann.Clin.Lab.Sci.* 1990, 20, 2, 119-122;
6. *Kelly D.H., Tuddenham E.G.D.*: Hemostatic problems in liver disease. *Gut*, 1986, 27, 3, 339-349;
7. *Kelly D.A., Summerfield J.A.*: Hemostasis in liver disease. *Semin.Liver Dis.* 1987, 7, 182-191;
8. *Podymova S.D.* et al.: The mechanisms of disorders in the hemostatic system of patients with chronic diffuse liver disease. *Ter.Arkh.* 1990, 62, 2, 72-76;
9. *Soria C.* et al.: Study of acquired dysfibrinogenaemia in liver disease. *Thromb.Res.* 1980, 19, 29-41;
10. *Takahashi H.*: Fibrinolysis and Fibrinogenolysis in Liver Disease. *Amer.J.Hematol.* 1990, 34, 4, 241-246;
11. *Takahashi H.*: Thrombin and Plasmin Generation in Patients with Liver Disease. *Amer.J.Hematol.* 1989, 32, 1, 30;
12. *Tanaka M.*: Thrombocytopenia in Liver Cirrhosis. *Acta Hematol Japonica*, 1989, 52, 4, 785-791;
13. *Walker F.J.*: Protein C deficiency in liver disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1990, 20, 2, 106-112.

DISORDERS OF HAEMOSTASIS IN HEPATIC CIRRHOSIS

G. Oltcan

In 84 cases / 44 males and 40 females / with hepatic cirrhosis we have studied the modifications of haemostasis and fibrinolysis. The study was prospective, standard methods being used in evaluating primary haemostasis, coagulation, fibrinolysis and hypercoagulation.

In 80% of the cases anomalies of haemostasis were found, whereas obvious clinical haemorrhagic manifestations occurred only in 34.52% of the patients. The gross tests of coagulation /TQ, PTTa, TH/ were altered both in the active and inactive forms of the disease, hyperfibrinolysis and condition of hypercoagulation are more frequent in active hepatic cirrhosis. Anomalies of coagulation and fibrinolysis are more marked in the decompensated forms of cirrhosis. Platelet modifications of TQ, PTTa and factors depending on vitamin K are more frequent in cirrhosis of viral aetiology, while the fall of fibrinogen and hyperfibrinolysis are found more often in ethanol cirrhosis cases.