

# ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ & ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

Αθανασάκη Φ<sup>1</sup>, Βασιλιεβα Λ<sup>2</sup>, Παύλου Ε<sup>3</sup>, Δημητρίου Κ<sup>1</sup>, Κρυσταλλάκη Δ<sup>1</sup>, Μάνη Η<sup>1</sup>, Καραμανώλης ΝΝ<sup>1</sup>, Φορμόζης Σ<sup>3</sup>, Νομικού Ε<sup>3</sup>, Αλεξοπούλου Α<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Β΄ Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

<sup>2</sup>Γαστρεντερολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»

<sup>3</sup>Κέντρο Αιμοδοσίας & Αιμορροφιλικών, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αιμοπετάλια (PLTs) παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρωτογενή αιμόσταση. Σε δοκιμασίες αξιολόγησης της λειτουργικότητας των PLT, η συσσώρευση τους μπορεί να προκληθεί από αραχιδονικό οξύ (AA) ή διφωσφονική αδενοσίνη (ADP).

Στην κίρρωση του ήπατος (KH), αυξημένα επίπεδα vWF:αντιγόνου (vWF:Ag) μπορεί να συνοδεύουν τη θρομβοπενία, υποστηρίζοντας την θεωρία της «εξισορρόπησης της αιμόστασης». Επιπλέον, τα επίπεδα του συμπράγοντα vWF Ριστοκετίνης (vWF:RCo) (λειτουργική ικανότητα του vWF), έχουν αποδειχθεί αυξημένα σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση σε σύγκριση με εκείνους με αντιρροπούμενη νόσο. Αυτή η αύξηση φαίνεται να ενισχύεται όταν συνυπάρχει βακτηριακή λοίμωξη (BI). Ωστόσο, προς το παρόν δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την μειωμένη συσσώρευση PLT ή/και την αυξημένη δραστηριότητα vWF:Ag σε ασθενείς με KH και BI.

## ΣΚΟΠΟΣ

Η διερεύνηση των μεταβολών στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, η αξιολόγηση των παραμέτρων που συσχετίζονται με τον παράγοντα von Willebrand (vWF), καθώς και η διερεύνηση του προγνωστικού τους ρόλου σε ασθενείς με KH που εμφανίζουν βακτηριακή λοίμωξη.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Αξιολογήθηκαν οι μεταβολές στη συσσώρευση αιμοπεταλίων με τη χρήση της θρομβοελαστογραφίας (TEG), που περιλαμβάνει τη δοκιμασία χαρτογράφησης αιμοπεταλίων (PLT Mapping) υπό την επίδραση δύο αγωνιστών, της Διφωσφορικής Αδενοσίνης (ADP) και του Αραχιδονικού Οξέος (AA). Μετρήθηκαν οι τιμές του αντιγόνου του παράγοντα von Willebrand (vWF:Ag), της δραστηριότητας του vWF (Ristocetin cofactor-vWF:RCo) και του παράγοντα VIII (FVIII). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη KH (DC) και ταυτόχρονη βακτηριακή λοίμωξη (BI) (DC+BI), σε ασθενείς με KH χωρίς οξύ επεισόδιο (Stable Decompensated Cirrhosis-SDC), καθώς και σε ασθενείς με λοιμώξεις χωρίς KH (Ομάδα Ελέγχου). Επιπλέον, διερευνήθηκε ο προγνωστικός ρόλος της συσσώρευσης αιμοπεταλίων στην ομάδα των ασθενών DC+BI.

**Πίνακας 1. Σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών κατά την έναρξη μεταξύ των ομάδων**

	Σύνολο Ασθενών N=109	DC+BI N=71	SDC N=38	P value
<b>Κλινικά &amp; Δημογραφικά Χαρακτηριστικά</b>				
Ηλικία (έτη)	64.0 (56.0-73.5)	63.0 (52.0-71.0)	66.5 (60.0-77.3)	0.190
Φύλο (άνδρας %)	84 (77.1)	57 (80.3)	27 (71.1)	0.275
<b>Αιτιολογία</b>				
• Αλκοολική	50 (45.9)	39 (54.9)	11 (28.9)	
• Ιογενής	13 (11.9)	2 (2.8)	11 (28.9)	
• Άλλο	46 (42.2)	30 (42.3)	16 (42.1)	< 0.001
<b>Βαρύτητα ηπατικής νόσου</b>				
MELD score at baseline	16 (12-21)	18 (14-24)	13 (10-15)	< 0.001
MELD score μετά το πέρας της λοίμωξης	14 (11-18)	16 (11-19)	13 (10-15)	0.077
Child Pugh score at baseline (points)	9 (7-11)	9 (8-12)	7 (7-9)	< 0.001
ACLF (N %)	18 (16.5)	18 (25.4)	-	
AD (N %)	53 (48.6)	53 (74.6)	-	
Non-ACLF Non-AD (N %)	38 (34.9)	0 (0%)	0 (100%)	-
<b>Οξεία Νεφρική Βλάβη (AKI)</b>				
• YES (N %)	27(24.8)	27 (38)	-	
• NO (N %)	82(75.2)	44 (62)	38 (100%)	-

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην ομάδα DC+BI εντάχθηκαν 71, στην SDC 38 και στην Ομάδα Ελέγχου 20 ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία και το φύλο μεταξύ των ομάδων DC+BI και SDC. Η αλκοολική νόσος αποτέλεσε την συχνότερη αιτιολογία στην ομάδα DC+BI. Οι ασθενείς στην ομάδα DC+BI παρουσίαζαν βαρύτερη ηπατική νόσο κατά την έναρξη, ωστόσο, μετά την υποχώρηση της λοίμωξης, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 1). Εντός της ομάδας DC+BI, το 25,4% των ασθενών παρουσίαζε ACLF και το 74,6% AD αντιστοίχως, ενώ το 38% εμφάνιζε οξεία νεφρική βλάβη (AKI). Αντιθέτως, κανένας ασθενής στην ομάδα SDC δεν παρουσίασε ACLF, AD ή AKI. Οι ασθενείς της DC+BI παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων υπό την επίδραση ADP συγκριτικά με την ομάδα SDC αλλά όχι την Ομάδα Ελέγχου (Πίνακας 2). Οι τιμές vWF:Ag, vWF:RCo και FVIII ήταν αυξημένες στην ομάδα DC+BI έναντι της SDC.

**Πίνακας 2. Σύγκριση των ποσοστών συσσώρευσης αιμοπεταλίων και των παραμέτρων που σχετίζονται με τον vWF**

	DC+BI N=71	SDC N=38	Ομάδα Ελέγχου N=20	P1 value	P2 value	P3 value
<b>Συσσώρευση PLT (ADP) (%)</b>	84.9 (60.6-94.1)	89.2 (74.0-98.6)	84.4 (34.6-98.7)	0.042	0.842	0.054
<b>Συσσώρευση PLT (AA) (%)</b>	85.7 (70.9-99.3)	88.0 (78.2-98.2)	99.6 (93.4-100)	0.452	0.003	0.005
<b>vWF:Ag επίπεδα (%)</b>	390 (271-500)	292 (226-397)	266 (188-395)	0.002	0.001	0.525
<b>vWF:RCo επίπεδα (%)</b>	398 (274-530)	276 (207-398)	303 (204-394)	0.003	0.016	0.828
<b>FVIII επίπεδα (%)</b>	232 (175-350)	207 (150-259)	212 (158-260)	0.042	0.321	0.664

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην ομάδα DC+BI, οι ασθενείς με ανεπάρκεια οργάνων (σήψη, Οξεία Νεφρική Βλάβη-AKI ή οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια-ACLF) παρουσίασαν ακόμη χαμηλότερη συσσώρευση αιμοπεταλίων (ADP) έναντι αυτών χωρίς ανεπάρκεια. Οι τιμές των vWF:Ag και vWF:RCo ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με AKI, ενώ οι ίδιες παράμετροι μαζί με FVIII ήταν αυξημένες σε ασθενείς με ACLF συγκριτικά με αυτούς με οξεία ρήξη αντιρρόπησης (AD) (Πίνακας 3).

Στην ανάλυση επιβίωσης της ομάδας των ασθενών DC+BI, οι μη επιζώντες παρουσίασαν μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων (ADP), με υψηλή προγνωστική ακρίβεια (AUROC=0.851). (Σχήμα 1). Επίσης, η Καμπύλη Kaplan-Meier έδειξε μεγαλύτερη θνητότητα 30 ημερών σε ασθενείς με τιμές συσσώρευσης PLT (ADP) ≤70.9% vs > 70.9% (Σχήμα 2).

Συγκεκριμένα, τιμές συσσώρευσης (ADP) συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένη θνητότητα 30 ημερών [HR 0.959 (95%CI 0.938-0.982), p<0.001] μετά από προσαρμογή για φύλο, ηλικία και MELD (Πίνακας 4).

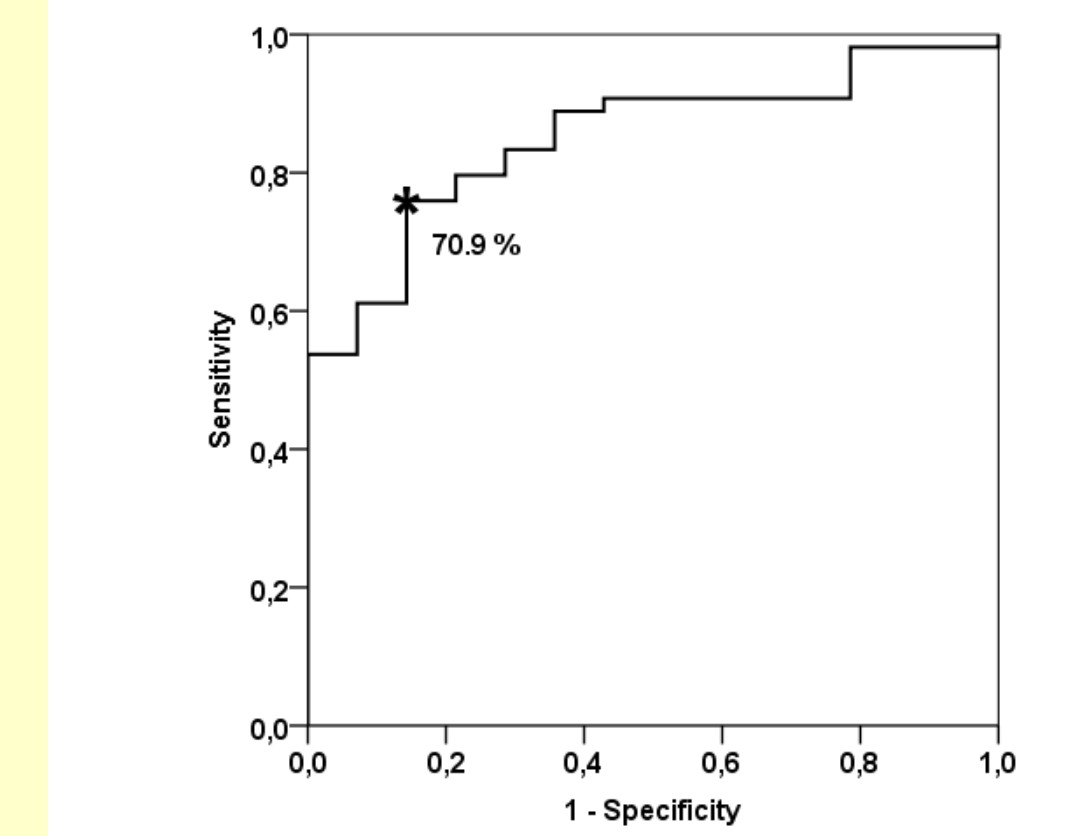
**Πίνακας 3. Σύγκριση της συσσώρευσης PLT (ADP) & των παραμέτρων που σχετίζονται με τον vWF, στην ομάδα των DC+BI, ανάλογα με τη βαρύτητα της λοίμωξης**

	Συσσώρευση PLT (ADP) (%)	vWF:Ag επίπεδα (%)	vWF:RCo επίπεδα (%)	FVIII επίπεδα (%)
<b>Σήψη (N=32)</b>	64.9 (52.5-81.2)	460 (245-515)	445 (273-602)	277 (199-374)
<b>Όχι-Σήψη (N=39)</b>	89.6 (82.1-98.5)	370 (271-440)	379 (273-437)	222 (169-302)
<b>p value</b>	0.001	0.247	0.060	0.061
<b>AKI (N=27)</b>	62.7 (47.3-85.3)	440 (342-530)	492 (353-602)	278 (183-369)
<b>Όχι AKI (N=44)</b>	89.1 (74.8-98)	350 (243-450)	370 (244-426)	218 (169-344)
<b>p value</b>	<0.001	0.009	0.004	0.207
<b>ACLF (N=18)</b>	57.3 (47.3-71.4)	490 (425-605)	601 (331-602)	328 (190-460)
<b>AD (N=53)</b>	89.1 (72.7-98)	352 (253-450)	379 (255-454)	222 (169-311)
<b>p value</b>	<0.001	0.003	0.017	0.031

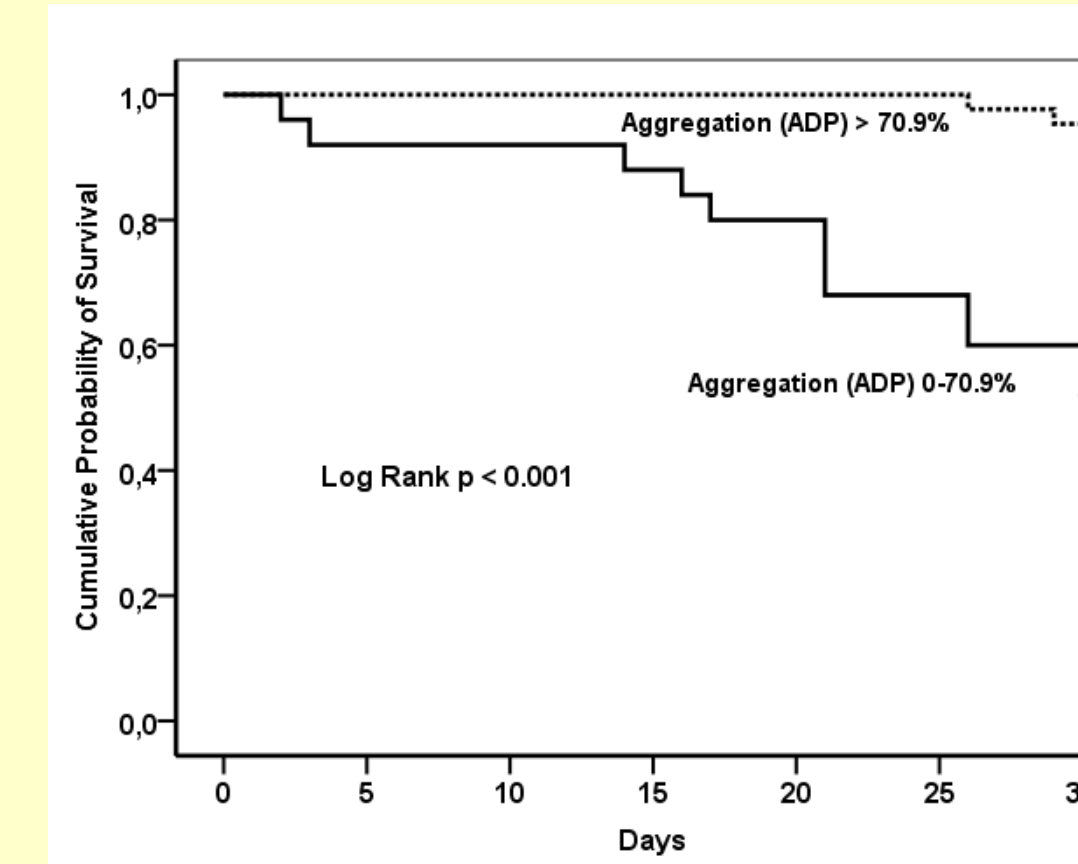
**Πίνακας 4. Μονοπαραγοντική & πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων πρόβλεψης της θνητότητας 30 ημερών σε ασθενείς DC+BI**

Μεταβλητή	Μονοπαραγοντική Ανάλυση		Πολυπαραγοντική Ανάλυση	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
<b>Φύλο (άνδρας)</b>	3.309 (1.177-9.304)	0.023	3.631 (1.197-11.011)	0.023
<b>Ηλικία (έτη)</b>	1.054 (1.006-1.103)	0.026	1.052 (1.000-1.106)	0.048
<b>MELD score</b>	1.071 (1.003-1.143)	0.041	-	NS
<b>Συσσώρευση PLT (ADP)</b>	0.965 (0.950-0.981)	<0.001	0.959 (0.938-0.982)	<0.001

**Σχήμα 1. Καμπύλη ROC της συσσώρευσης PLT (ADP) για τη διάκριση μεταξύ ασθενών που επέζησαν και αυτών που απεβίωσαν στις 30 ημέρες (DC+BI)**



**Σχήμα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier θνητότητας 30 ημερών μεταξύ ασθενών (DC+BI) με τιμές συσσώρευσης PLT (ADP) ≤70.9% και > 70.9%**



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων επαγόμενη από ADP μειώνεται σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και βακτηριακή λοίμωξη, και η επιδείνωση είναι ανάλογη με τη βαρύτητα της λοίμωξης. Η μειωμένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (ADP) έχει προγνωστική σημασία, καθώς συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα 30 ημερών. Οι αυξημένες τιμές του αντιγόνου και της δραστηριότητας του παράγοντα von Willebrand αντισταθμίζουν την μειωμένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.