

PERTURBĂRI ALE HEMOSTAZEI PRIN MODIFICĂRI ALE FIBRINOGENULUI ÎN HEPATOPATII CRONICE

G.Oltean, C.Dudea

Clinica Medicală nr. I

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Tulburările hemostazei observate în cursul hepatitelor cronice și cirozelor hepatice au la bază multiple și complexe mecanisme, susceptibile de a se potențializa (4, 5,7). Așa după cum am arătat în lucrări anterioare (9, 10), aceste mecanisme sunt adesea intricate și se referă la anomalii ale numărului și funcțiilor plachetare, deficit de sinteză a proteinelor coagulării prin insuficiență hepatocelulară, hipersplenism, hiperfibrinoliză, coagulare

intravasculară diseminată (CID). Modificările hemostazei sunt detectate la aproximativ 75% dintre bolnavii cu hepatopatii cronice, deși nu au întotdeauna răsunet clinic. Modificări ale fibrinogenului sunt descrise în literatura de specialitate atât ca aspect cantitativ, dar mai ales ca disfibrinogenemie (11, 12).

Scopul acestei lucrări este studierea modificărilor cantitative și calitative ale fibrinogenemiei în hepatite cronice și ciroze hepatice și contribuția acestora la conturarea diatezei hemoragice.

Material și metodă

Studiul a fost efectuat în perioada 1989-1992 în Clinica Medicală nr.1 din Târgu-Mureș pe un număr de 132 de bolnavi suferinzi de hepatită cronică (48 de cazuri) și ciroză hepatică (84 de cazuri) pe fond de hepatită virală sau/și etilism cronic. Au fost utilizate cele mai importante teste de investigare a hemostazei și a fibrinolizei pentru depistarea posibilelor anomalii ale acestora. Am studiat următorii parametri:

- modificările cantitative ale fibrinogenemiei;
 - incidența disfibrinogenemiei în hepatite cronice și ciroze hepatice;
 - modificările fibrinogenemiei în funcție de diverse aspecte fiziopatologice și clinice ale hepatopatiilor cronice;
 - contribuția modificărilor fibrinogenului la conturarea unor stări de hipo- sau hipercoagulabilitate.
- Datele au fost prelucrate statistic.

Rezultate obținute

1. *Modificările cantitative ale fibrinogenului.* După cum reiese din tabelul nr.1, la 75 de bolnavi (56,81%) se întâlnesc valori sub 200 mg% ale acestuia (la 11 cazuri, 8,33%, chiar sub 100 mg%). Scăderile fibrinogenului sunt mai evidente la lotul de bolnavi cu ciroză hepatică (55 de cazuri; 65,47%) față de cel cu hepatite cronice (20 bolnavi; 41,66%). Din cei 132 de bolnavi, valori ale fibrinogenului peste 200 mg% sunt întâlnite în 57 de cazuri (43,18%), în 6 cazuri chiar la valori peste 400 mg%.

Tabelul nr.1
Modificări cantitative ale fibrinogenului

	Sub 200 mg%	200-400 mg%	Peste 400 mg%	Total
Hepatite cronice Nr. (%)	20 (41,66)	24 (49,99)	4 (8,33)	48 (36,36)
Ciroze hepatice Nr. (%)	55 (65,47)	27 (32,13)	2 (2,38)	84 (63,63)
Total	75 (56,81)	51 (38,62)	6 (4,54)	132 (100)

2. *Incidența disfibrinogenemiei.* Bolnavii cu hepatopatii cronice au o proporție mai mare de fibrinogen cu greutate moleculară mică și mai puțin fibrinogen cu greutate moleculară mare. Conținutul în exces de acid sialic în lanțurile beta și alfa ale fibrinogenului va afecta polimerizarea fibrinei, ceea ce va duce la o prelungire a timpului de trombină. Chiar în prezența unor valori normale ale fibrinogenemiei, o prelungire a timpului de trombină (TT) trebuie să atragă atenția asupra unei disfibrinogenemii.

Tabelul nr.2
Disfibrinogenemia în hepatopatii cronice

	FBG sub 200 mg%		FBG normal		Total
	HC	CH	HC	CH	
TT normal	15	47	20	14	96
Nr. (%)	(15,62)	(48,95)	(20,83)	(14,58)	(72,72)
TT modificat	5	8	8	15	36
Nr. (%)	(13,88)	(22,22)	(22,22)	(41,66)	(27,27)
Total	20	55	28	29	132
	(15,15)	(41,66)	(21,21)	(21,96)	(100)

După cum se vede din tabelul nr.2, în 36 de cazuri (27,27) se constată prelungiri ale TT peste valoarea normală de 25 de secunde. Majoritatea acestor cazuri (23; 63,88%) au valori normale ale fibrinogenului și ca atare este de presupus existența unor disfibrinogenemii. Din cele 75 de cazuri cu valori scăzute ale fibrinogenemiei, un număr de 13 (17,33%) prezintă modificarea TT fiind vorba și de modificări calitative ale fibrinogenului. Luând în considerare atât cazurile cu fibrinogenopenie cât și cele cu disfibrinogenemie, în studiul nostru procentul acestor modificări ale fibrinogenului este de 74,24 (98 de bolnavi).

3. *Modificările fibrinogenului în funcție de diferite aspecte clinice ale hepatopatiilor cronice* sunt redată în tabelul nr.3

Tabelul nr.3
Modificări ale fibrinogenului

Aspectul clinic	Sub 200 mg%	200-400 mg%	Peste 400 mg%
Manifestări hemoragice prezente (N.46)	34 (73,91)	11 (23,91)	1 (2,17)
Forme splenomegalice (N.26)	8 (30,76)	18 (69,24)	-
Decompensare vasculară (N.17)	9 (52,94)	8 (47,06)	-
Forme icterice (N.28)	12 (42,85)	16 (57,15)	-
Forme histopatologic active (N.73)	54 (73,97)	18 (24,65)	1 (1,26)

După cum reiese din tabel, modificările în sensul scăderii sunt mult mai frecvente în formele cu manifestări hemoragice prezente, manifestări la a căror producere participă în mod cert și perturbările cantitative și disfibrinogenemia. De asemenea, aceste modificări sunt mai frecvente în formele active de boală (dovedite histopatologic). În hepatitele cronice și cirozele cu decompensare vasculară și/sau parenchimotoasă sunt întâlnite scăderi ale fibrinogenului în aproximativ jumătate din cazuri, dar în **aceste** situații incidența disfibrinogenemiei este crescută.

4. *Contribuția modificărilor fibrinogenului la conturarea unor stări de hipo- sau hipercoagulabilitate*, așa după cum este prezentată în tabelul nr.4, reiese din incidența deviațiilor cantitative sau a disfibrinogenemiei constatate în asociere cu teste modificate și relevante pentru fibrinoliză crescută sau hipercoagulabilitate. Am constatat cel puțin 3 aspecte care sunt frecvente în hepatopatiile cronice:

a) Disfibrinogenemia, întâlnită constant în prezența unui TT prelungit și valori normale ale fibrinogenului (după cum s-a arătat mai înainte) sau atunci când există o discrepanță între valorile normale ale fibrinogenului, timpul parțial de tromboplastină (PTTa) și timpului de protrombină și un TT prelungit (normal 15-20 secunde)

Tabelul nr. 4
Fibrinogen - Coagulare - Fibrinoliză

1. Disfibrinogenemie: a) FBG normal + TT prelungit	
b) FBG	
PTTa	normale + TT prelungit
T. protrombină	
2. Hipercoagulabilitate:	
- Relația TARS sub 50" - Fbg:	Fbg 350-400 mg% - 18 (90%)
	Fbg peste 400 mg% - 6 (100%)
- Relația TMF pozitiv - Fbg:	Fbg sub 200 mg% - 8 (10,66%)
	Fbg peste 200 mg% - 1 (1,75%)
3. Fibrinoliză: Relația TLCE - Fbg:	
	TLCE sub 100 min : 14 cazuri
	Fbg: sub 200 mg %: 12 cazuri (85,71%)

b) Existența unei stări de hipercoagulabilitate dovedită printr-o corelație liniară între valorile crescute ale fibrinogenemiei și scăderea timpului de activare reziduală a serului (TARS, normal 50-70 secunde), în sensul că în 90% (18 din 20) din cazuri cu fibrinogen peste 350 mg% și în 100% (6 din 6) din cazuri cu valori peste 400 mg% și valorile TARS sunt scăzute sub 50 de secunde. Aceeași corelație în sensul unei CID se

constată și în situația raportării valorilor scăzute ale fibrinogenemiei și pozitivitatea testului pentru monomerii de fibrină (TMF). Din cele 9 cazuri cu TMF pozitiv, în 8 (89%) valorile fibrinogenului erau sub 200 mg%.

c) Hipocoagulabilitatea constatată prin scăderea timpului de liză a cheagului euglobulinic (TLCE, normal 150 ± 30 minute) sub 100 minute este asociată în 12 din cele 14 cazuri (85,71%) cu valori sub 200 mg% ale fibrinogenului.

Discuții

Fibrinogenul, care se găsește în plasmă în concentrație mai mare decât toți ceilalți factori ai coagulării (200-400 mg/100 ml) este o glicoproteină lipsită de proprietăți enzimatică și care este sintetizată la nivelul ficatului. Ficatul deține, de asemenea, un rol important și în degradarea fibrinogenului în organism. Sinteza hepatică a fibrinogenului este stimulată de către nivelul plasmatic al produșilor săi de degradare, precum și de acizii grași liberi. Unele studii (3, 5, 8) au evidențiat indicii de sinteză a fibrinogenului și în megacariocite.

În ciroza hepatică este afectată sinteza hepatică a fibrinogenului, constatându-se frecvent hipofibrinogenemii; această perturbare este întâlnită și în formele severe, active, de hepatită cronică. Și în studiul nostru acest aspect a fost întâlnit în 56,81% din cazuri (75 de bolnavi). Hipofibrinogenemiile nu influențează negativ hemostaza decât dacă sunt inferioare valorii de 100 mg%. Producerea manifestărilor hemoragice recunoaște în mod cert contribuția afectării și a altor factori de coagulare precum și perturbări ale numărului și funcțiilor plachetare (2, 11); într-un număr de cazuri sunt afectate și proteinele sistemului fibrinolitic. Pe lângă scăderea concentrației serice a fibrinogenului, în prezent este recunoscut faptul că în hepatopatiile cronice sunt prezente modificări calitative variate ale acestei glicoproteine (1, 8, 9, 12). Ca urmare a excesului de acid sialic conținut în lanțurile beta și alfa ale fibrinogenului este afectată polimerizarea fibrinei (cu prelungirea timpului de trombină). Creșterea conținutului în acid sialic este datorată excesului de producție a transferazei acidului sialic (cu transformarea în fibrinogen fetal) sau altor defecte câștigate în procesul de formare a lanțurilor de oligozaharide (6, 8). Compoziția fibrinogenului la bolnavii cu ciroză hepatică, precum și la cei cu hepatită cronică activă, diferă de cea normală prin faptul că pacienții cu suferințe hepatice au o proporție mai mare de fibrinogen cu greutate moleculară mică (LMW și LMW') și, în mod corespunzător, mai puțin fibrinogen cu greutate moleculară mare (HMW). HMW fibrinogen are lanțuri A alfa intacte, în timp ce LMW și LMW' fibrinogen are unul, respectiv ambele lanțuri degradate. Fibrinogenul LMW și LMW'

demonstrează o mai scăzută activitate de adezivitate plachetară la ADP în comparație cu varianta de fibrinogen HMW, aceasta constituind o cauză în plus de perturbare a coagulării și tendință hemoragipară la cirofici.

În stările de hipercoagulare (CID) prezente în unele forme severe ale hepatitelor cronice și cirozelor hepatice, se pot constata valori crescute ale fibrinogenului seric (hiperinoză). Acest fapt este explicat prin scăderea funcției de epurare a SRH hepatic, cu creșterea valorilor circulante ale fragmentului D (unul dintre principalii produși de degradare a fibrinogenului și cu cea mai intensă acțiune de stimulare a sintezei fibrinogenului în ficat). Cele mai multe studii constată însă o mai mare proporție a cazurilor cu hipofibrinogenemie (și nu hiperfibrinogenemie) la bolnavii cu PDF prezenți, fapt explicat prin alterarea progresivă a funcției hepatocitare în cursul evoluției cirozei hepatice. Starea de hipercoagulabilitate poate fi însă demonstrată prin existența unui TARS scurtat sub 50 de secunde sau prin prezența monomerilor de fibrină.

Concluzii

1. În hepatite cronice și ciroze hepatice modificările fibrinogenului atât ca aspect cantitativ, dar mai ales ca disfibrinogenemii sunt frecvente (74,26%).

2. Disfibrinogenemia trebuie considerată reală în prezența unor modificări ale TT și a valorilor normale ale fibrinogenului, PTTa și a timpului de protrombină.

3. Modificările fibrinogenului sunt mai frecvente în formele cu manifestări hemoragice prezente, în cele decompensate vascular și/sau parenchimos și în formele active de boală.

4. Contribuția modificărilor fibrinogenului la conturarea unor stări de hipo- sau hipercoagulabilitate reiese din incidența crescută a deviațiilor cantitative sau a disfibrinogenemiei constatate în asocieri cu teste modificate și relevante pentru fibrinoliza crescută sau hipercoagulabilitate (TLCE, TMF, TARS).

Bibliografie

1. Audhuys B.: Les troubles de l'hémostase au cours de la cirrhose: conduite à tenir. Med.Int. 1984, 19, 32-37;

2. Audhuys B. et al: Importance des troubles de l'hémostase primaire dans la survenue des hémorragies digestives hautes du cirrhotique. Ann. Gastroentérol.Hepatol. 1984, 20, 177-182;

3. Carr M. Justine: Disseminated Intravascular Coagulation in Cirrhosis. Hepatology, 1989, 10, 103-110;

4. *Cucuraru M.*: Anomalii ale coagulării și fibrinolizei în bolile hepatice, în *Biochimia clinică a hemostazei*, Editura Dacia, 1983, 274-278;

5. *Francis J., Armstrong D.J.*: Acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *J.Clin. Pathol.* 1982, 35, 667-672;

6. *Hoffman M.R., Greenberg C.S.*: The effect of fibrin polymerization inhibitors on quantitative measurement of plasma fibrinogen (abstr). *A.J. Clin. Pathol.* 1987, 87, 419;

7. *Kelly D.A., Summerfield J.A.*: Hemostasis in liver disease. *Semin. Liver Dis.* 1987, 7, 182-191;

8. *Kelly D.A., Tuddenham E.G.D.*: Hemostatic problems in liver disease. *Gut.* 1986, 27, 339-349;

9. *Oltean G.*: Modificări ale hemostazei și fibrinolizei în hepatite cronice și ciroze hepatice. Teză de doctorat, 1992, U.M.F. Târgu-Mureș;

10. *Oltean G.*: Perturbările hemostazei în ciroza hepatică. *Rev. med. (Târgu-Mureș).* 1992, 38, 68-73;

11. *Podymova S.D. et al.*: The mechanisms of disorders in the hemostatic system of patients with chronic diffuse liver disease. *Ter. Arkh.* 1990, 62, 72-76;

12. *Soria C., et al.*: Study of acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *Thromb. Res.* 1980, 19, 29-41.

DISORDERS OF HAEMOSTASIS BY FIBRINOGEN ABNORMALITIES IN CHRONIC LIVER DISEASES

G. Oltean, C. Dudea

In a number of 132 patients suffering from chronic hepatitis and liver cirrhosis we have found modifications of fibrinogen, quantitative or especially as dysfibrinogenaemia, in 74.24 per cent of cases. The modifications are more frequent in forms accompanied by haemorrhagic manifestations, in those with vascular and/or parenchymal failure, and when the disease is active. The prolonged thrombinic time, in the absence of other modifications of the haemostasis, pleads for the existence of dysfibrinogenaemia. The states of hypo- and/or hypercoagulability are based on the modifications of fibrinogen. Discovering these, as well as the other factors incriminated in blood-clotting and fibrinolysis has a great importance in monitoring the patients' clinical evolution and the therapy in chronic liver diseases.

Sosit la redacție: 01.11.1993