

Komplexná porucha hemostázy pri cirhóze pečene

MUDr. Michaela Sásiková, PhD.

I. Interná klinika Dionýza Diešku SZU a UNB

Interné oddelenie ProCare Medissimo



Cirhóza pečene

- ▶ Konečné štádium chronických chorôb pečene rôznej etiológie
- ▶ V SR dominuje alkoholová choroba pečene
- ▶ V USA sa na prvé miesto dostáva hepatitída C
- ▶ Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) a nealkoholová steatohepatitída (NASH) nadobúdajú epidemický rozmer

Komplikácie cirhózy pečene

- ▶ Závažné komplikácie
- ▶ Klasifikácia *Child - Pugh*
- ▶ Príznaky vyplývajú z poruchy **detoxikačnej a syntetickej funkcie** pečene



Port. hypertenzia Kolaterálny obeh Hypersplenizmus Ascites, HRS Encefalopatia Hypervolémia Hyperkin. cirkulácia	Infekcie SBP Sepsa Mykózy TBC
Choroby GIT Vred, gastritída GERD Cholelitiáza	Poruchy hemostázy ▪ Krvácanie ▪ Trombóza
HCC	Kardiomyopatia

Úloha pečeňe v hemostáze

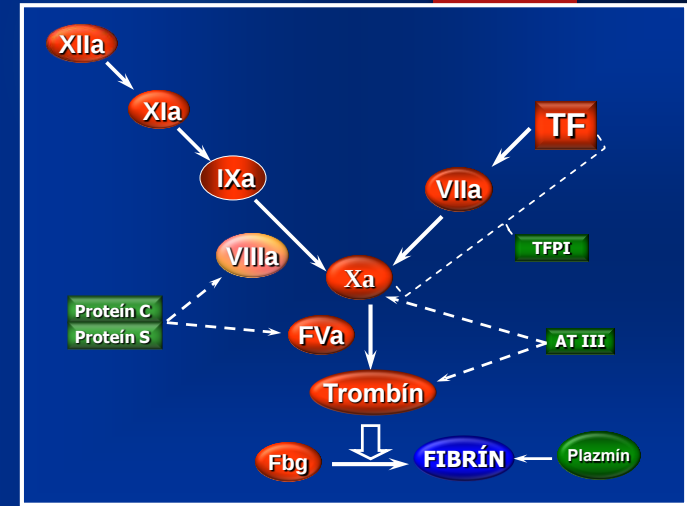
**Funkcia - biosyntetická
- klírensová**

Syntéza - hepatocyty :

- ▶ **Koagulačné faktory** – všetky okrem vWF (endotel, megakaryocyty)
- ▶ **Inhibítory koagulácie**: antitrombín, proteín C, S, heparín kofaktor II
- ▶ **Faktory fibrinolýzy**: plazminogén, α 2-antiplazmín
- ▶ Vitamín K-dependentné proteíny - F II, VII, IX, X,
- Proteín C, S

Klírens – mononukleární fagocytový systém:

- ▶ Aktívne formy koagulačných faktorov a aktivátorov fibrinolýzy
- ▶ Fibrín degradačné produkty (FDP a D-D)



Poruchy hemostázy pri cirhóze pečene

- ▶ **Primárna hemostáza** - trombocytopénia
- trombocytopatia
 - ▶ **Sekundárna hemostáza**
 - ↓ syntéza koagulačných faktorov
 - ↓ syntéza inhibítorov koagulácie
 - ↓ klírens aktívnych faktorov
 - ▶ Zvýšená **fibrinolýza**
 - ▶ Klinické prejavy: **krvácanie / trombóza**
- Hypokoagulačný stav**
- Hyperkoagulačný stav**

Ciel' práce

- ▶ U chorých s cirhózou pečene analyzovať výskyt a stupeň porúch
 - **hemostázy**
 - **prirodzených inhibítorov koagulácie a fibrinolýzy**
 - **rovnováhy hemostatického a inhibičného systému**
- ▶ Zistiť súvislosť zmien so štádiom cirhózy
- ▶ Vyhodnotiť výskyt **krvácania a trombózy** pri cirhóze pečene a vzťah k zisteným zmenám hemostázy
- ▶ Zistiť účasť **vrodenej trombofílie** na vzniku trombotických komplikácií
- ▶ Navrhnuť **hemostazeologický manažment** krvácania, trombózy a predoperačnej prípravy u pacientov s cirhózou pečene

Súbory pacientov

► Retrospektívny Súbor 1: Pacienti s cirhózou v r. 2012-2014

Súbor 1	Hodnota
Počet chorých/počet hospitalizácií	217 / 389
Vek (r) medián (rozptyl)	57 (19-85)
Muži n (%)	129 (60%)
Ženy n (%)	88 (40%)

► Prospektívny Súbor 2: Pacienti s cirhózou v r. 2013-2015

Súbor 2	Hodnota
Počet chorých (n)	43
Vek (medián (rozptyl)	54 (19-85)
Muži n (%)	21 (49%)
Ženy n (%)	22 (51%)

Metódy

1. Klinické a pomocné vyšetrenia

- ▶ Diagnóza cirhózy – hepatologické vyš., USG, CT, biopsia pečene
- ▶ Klasifikácia štádia cirhózy podľa Childa a Pughu
- ▶ Gastrofibroskopia – pažerákové varixy
- ▶ Trombóza – USG, Doppler, CT
- ▶ Hepatocelulárny karcinóm – USG, CT

2. Laboratórne vyšetrenia

► Krvný obraz

Súbor 1:

- **Skríningové vyšetrenie hemostázy:**
PT/INR, aPTT, fibrinogén, D-diméry

Súbor 2:

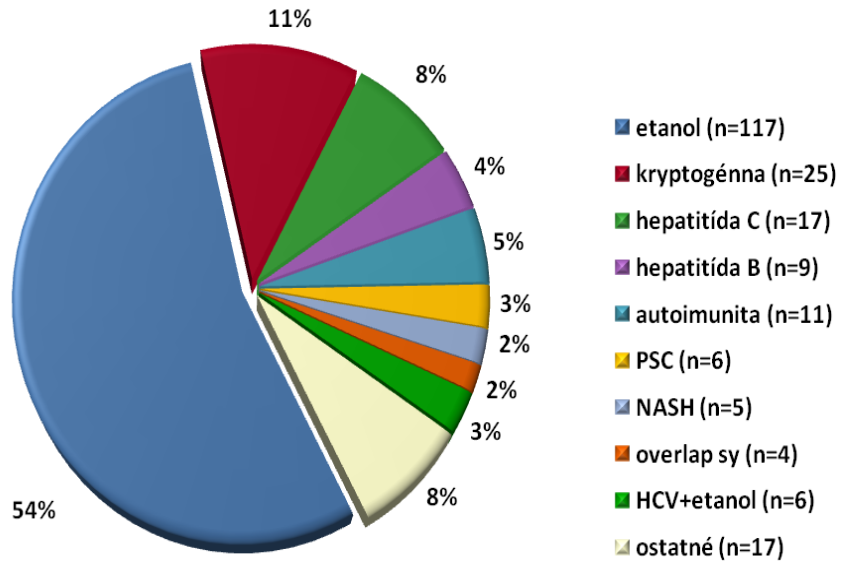
- **Komplexné hemostazeologické vyšetrenie:**
PT/INR, aPTT, fibrinogén, koagulačné faktory II,V,VII,IX,X,XI,XII
Proteíny C a S, Antitrombín, Plazminogén, α -antiplazmín, FDP a D-D
Homocysteín
- **Genetické vyšetrenie markerov vrodenej trombofílie:**
mutácia FVLeiden, FIIG20210A (MTHFR C677T)

Výsledky

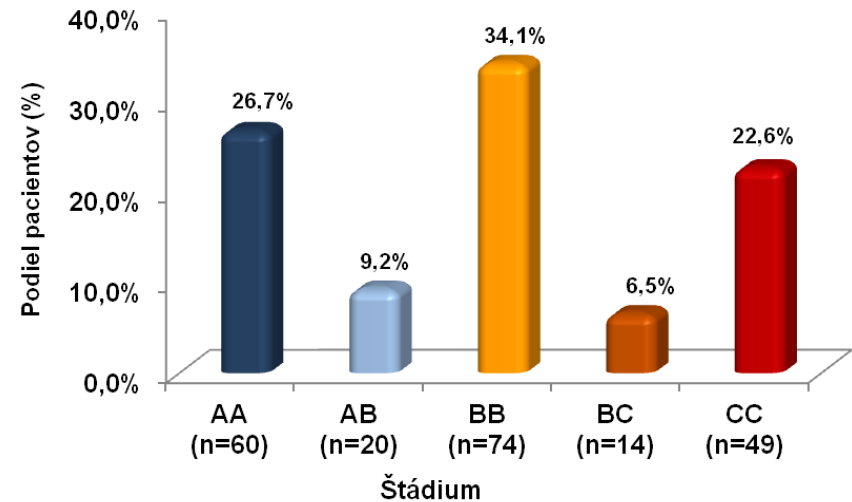
Súbor 1

Retrospektívny súbor pacientov s cirhózou pečene (n=217)

Etiológia cirhózy pečene



Zastúpenie štádií cirhózy pečene



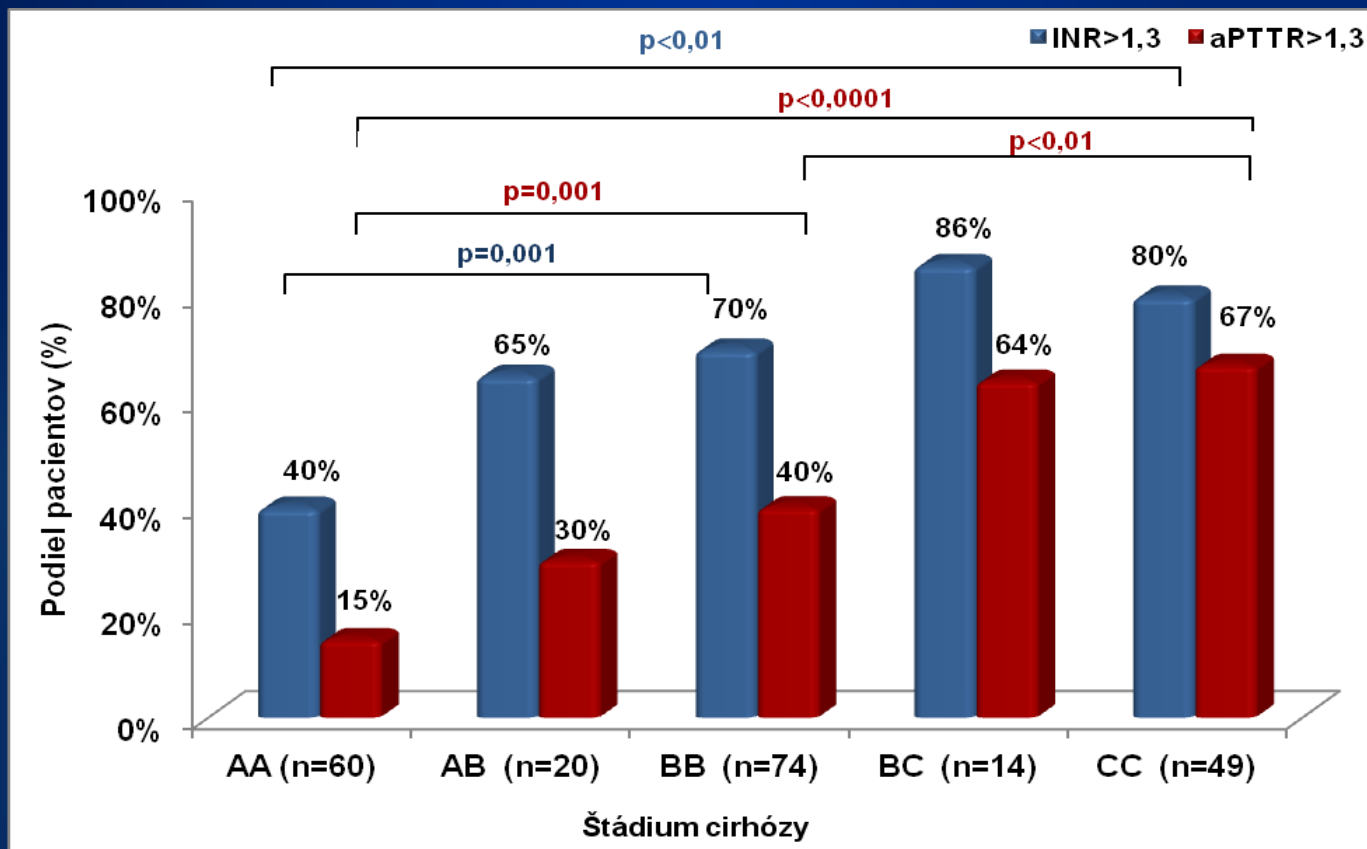
Výsledky hemoglobínu a základných parametrov hemostázy v súbore 1

Parameter	Norma (rozptyl)	Pacienti s cirhózou (n=217)			
		n vyš.	Medián	IQR	Rozptyl
Hemoglobín (g/l)	120 - 160	217	110	96-124	40 - 185
Trombocyty (x10 ⁹ /l)	150 - 440	217	90	57 - 139	19 - 490
INR (index)	0,8 - 1,2	217	1,36	1,22-1,58	0,86 - 5,1
aPTTR (pomer)	0,8 - 1,2	217	1,23	1,04 – 1,48	0,73 - 4,62
Fibrinogén (g/l)	1,8 - 3,5	199	2,3	1,7-3,2	0,3 - 16,6
D-diméry (µg/ml)	0 - 0,5	171	2,85	0,83-6,92	0,17 - 35,85

IQR= interkvartilový rozptyl

Súbor 1

Frekvencia patológie INR a aPTTR v rôznych štádiách cirhózy (% pacientov)



Súbor 1

Výskyt krvácania a trombózy v celom súbore 1 (n=217)

Komplikácia	počet / %
Krvácanie	49 / 23%
Trombóza	27/ 12 %
Krvácanie + trombóza	8 / 4 %
Bez krvácania / trombózy	133 / 61%

Súbor 1

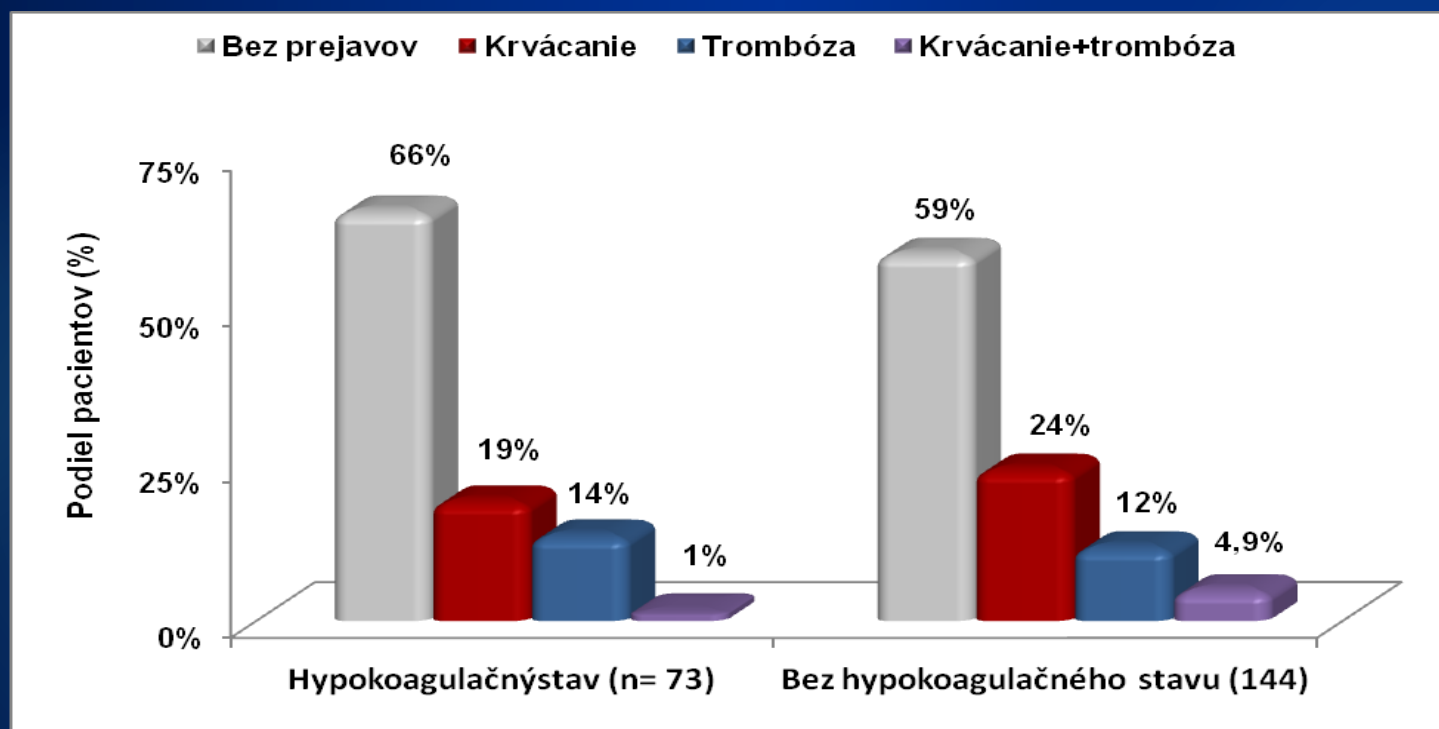
Klinické formy krvácania a trombózy pri cirhóze pečene v súbore 1 (n=217)

Krvácanie (n/%)	57 (26%)
Typy krvácania	
Pažerákové varixy	48 (84%)
Vred žalúdka	4 (7%)
CNS krvácanie	3 (5%)
SAH	1 (2%)
Po punkcii ascitu	1 (2%)

Výskyt trombózy	35/ 16%
Typy trombózy	
Vena portae (VP) spolu	26/ 74,3%
VP	18/ 51,4%
VP + v. mesenterica sup.	3/ 8,5%
VP + v. lienalis	2/ 5,7%
VP + v. lienalis+v.mesenter. sup.	2/ 5,7%
VP + vv. hepaticae	1/ 2,9%
V. mesenterica sup.	4/ 11,4%
V. cava inf. + v. iliaca ext. + PE	1/ 2,9%
PE	1/ 2,9%
V. poplitea	1/ 2,9%
NCMP	2 /5,7%

Výskyt klinických prejavov krvácania a trombózy v súbore 1 podľa prítomnosti hypokoagulačného stavu

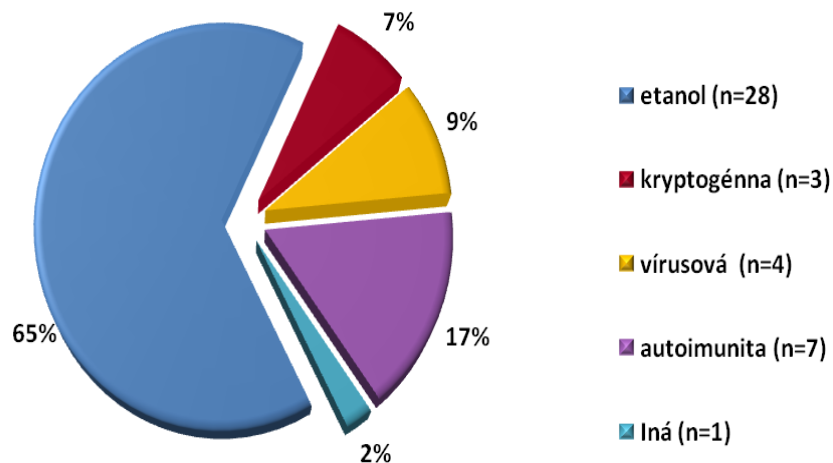
Hypokoagulačný stav = INR a $aPTTR > 1,3$, trombocytopénia $< 100 \cdot 10^9/l$



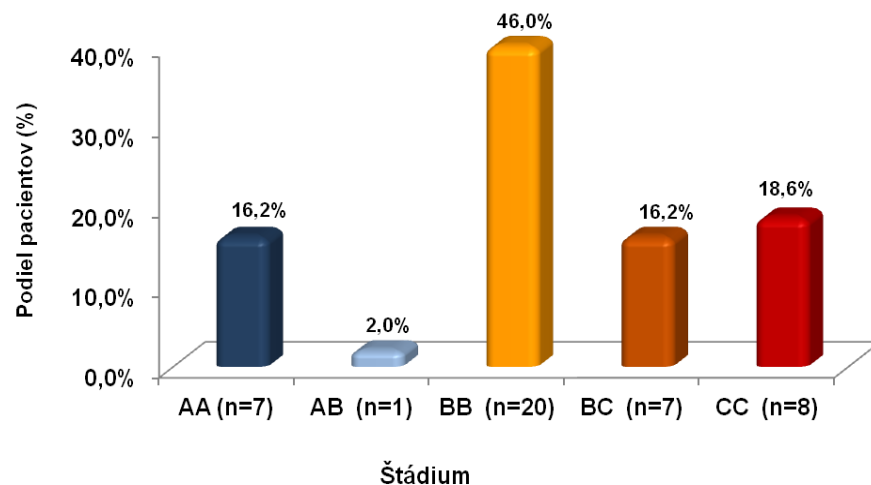
Súbor 2

Prospektívny súbor pacientov s cirhózou pečene s komplexným vyšetrením hemostázy (n=43)

Etiológia cirhózy v súbore 2



Štádiá cirhózy (Child a Pugh) v súbore 2

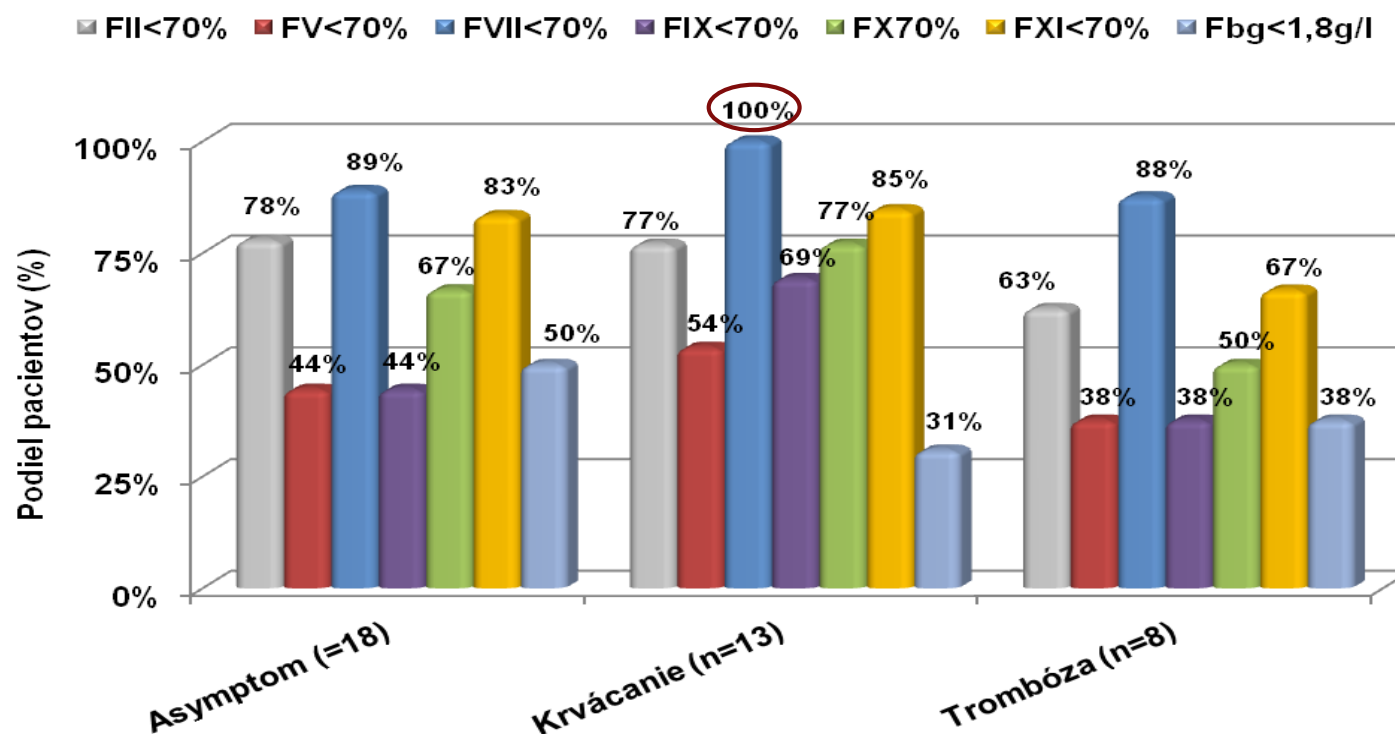


Výsledky Tr a komplexného vyšetrenia hemokoagulácie

Parameter	Norma	Pacienti s cirhózou (n=43)		
		n vyš.	Medián	IQR
Tr (10.10 ⁹ /l)	150-440	43	73	52,5 - 121
INR (index)	0,8-1,2	39	1,49	1,21 - 1,74
aPTTR (pomer)	0,8-1,2	39	1,38	1,2 - 1,6
FII (%)	70-120	39	51,9	39,8 - 71,3
FV (%)	70-140	39	74,79	50,6 - 88,7
FVII (%)	70-120	39	34,67	25,9 - 55,8
FX (%)	70-120	39	52,7	47,2 - 75,8
FVIII (%)	70-150	39	201,34	154 - 266
FIX (%)	70-120	39	64,64	47,9 - 83,85
FXI (%)	70-120	39	44,74	34,5 - 59,6
FXII (%)	70-150	39	53,79	35,6 - 69,14
Fbg (g/l)	1,8-3,5	39	2,31	1,4 - 2,99

Súbor 2

Prítomnosť deficitu koag. faktorov u pacientov bez klin. prejavov a pacientov s krvácaním a trombózou.



Súbor 2

Výsledky vyšetrenia inhibítorov koagulácie

Parameter	Norma	n vyš.	Medián	IQR
Antitrombín (%)	75-125	39	43,2	29,3-58,3
Proteín C (%)	70-140	39	33,4	26,2-43,9
Proteín S (%)	75-130	39	58	43,8-72,4
Pro C Global	0,69-1,56	39	0,74	0,64-0,92

Výsledky parametrov fibrinolýzy

Parameter	Norma	n vyš.	Medián	IQR
Plazminogén (%)	75 - 150	39	51,5	37,3 - 65,3
α_2 -antiplazmín (%)	80 - 120	9	65,3	-
PAI-1 (U/ml)	0,3 - 3,5	28	0,31	0 - 1,37
D-Diméry (µg/l)	0 - 470	39	3221,6	1559 - 4530

Výskyt krvácania a trombózy v prospektívnom súbore 2 (n=43)

Klinická manifestácia	počet / %
Krvácanie	14 / 33 %
Trombóza	7 / 16 %
Krvácanie + Trombóza	1 / 2 %
Bez prejavov krvácania / trombózy	21 / 49 %

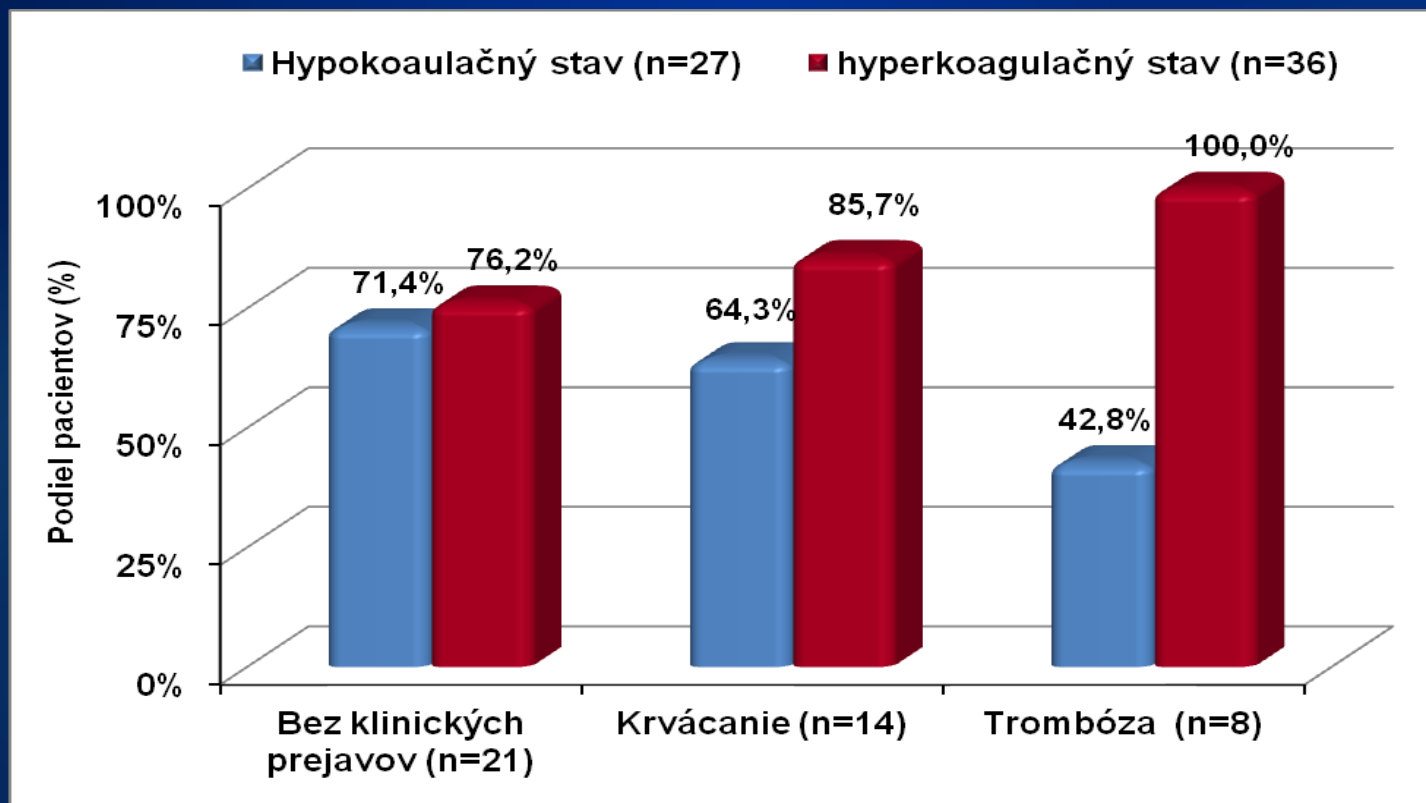
Klinické formy krvácania a trombózy pri cirhóze pečene v súbore 2

Výskyt krvácania	15/43 (35%)
Typy krvácania	
Pažerákové varixy	13 (86,6%)
Pažerákové varixy + trombóza	1 (6,5%)
Gingiválne krvácanie	1 (6,5%)

Výskyt trombózy	7/43 (16%)
Typy trombózy	
Vena portae (VP) spolu	6/ 86%
VP	3/ 43%
VP + v. lienalis	1/ 14%
VP + v. lienalis+v.mesenter. sup. + krvác. z varixov	1/ 14%
VP + vv. hepaticae	1/ 14%
Vv. hepaticae	1/ 14%

Súbor 2

Prítomnosť hypo- a hyper-koagulačného stavu u pacientov bez klin. prejavov a pacientov s krvácaním a trombózou.



Markery trombofílie v súbore pacientov s cirhózou a výskyt trombózy u pacientov s pozitívnym výsledkom

Parameter	n pozit/ n vyš. (%)	Pacienti s trombózou / pacienti s pozitívnym markerom
Faktor V Leiden	2 /43 (4,7%)	1/2 (trombóza + krvácanie)
FII20210	2 /43 (4,7%)	0/2
MTHFR C677T*	16 /43 (37,2%)	1 /16 (trombóza + Hyper-Hcy -)
Hyper Hc**	4 /43 (9,3%)	0/4
Hyper Hcy/MTHFR C677T +	1 /16 (6,3%)	0 /1

*Mutácia MTHFR nie je rizikovým faktorom trombózy

**HyperHcy = hyperhomocysteinémia > 18 umol/l

Závery

Početný súbor 1 (n=217)

Poslúžil na vyhodnotenie **výskytu a klinického významu** porúch hemostázy v skríningovom vyšetrení

Potvrdili sme častý výskyt

- trombocytopénie
- patológie globálnych testov INR a aPTTR

Frekvencia porúch sa významne zvyšuje so **štádiom cirhózy**

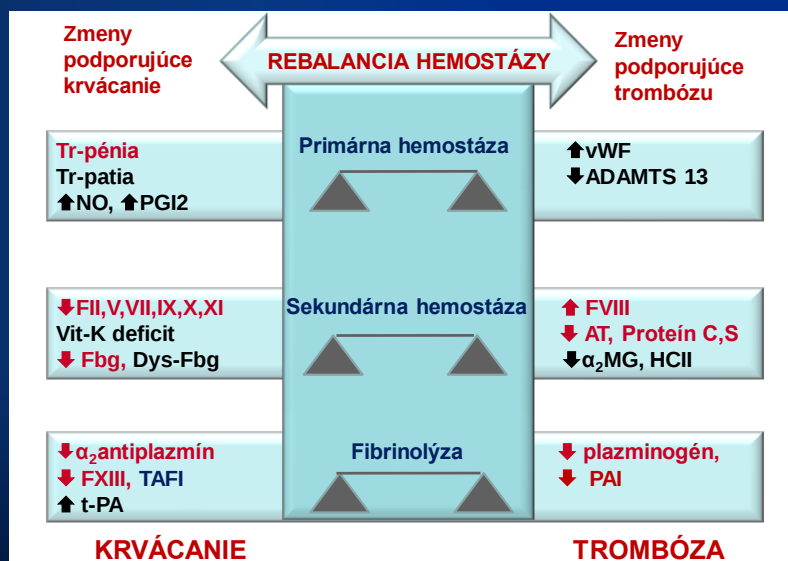
Prítomnosť porúch však **nekoreluje s klinickým výskytom** krvácania a trombózy

Závery

V prospektívnom súbore 2 sme potvrdili súčasnú multifaktoriálnu poruchu

- Koagulačných proteínov
 - deficit často na úrovni hemostatického minima ➔ hypokoagulácia
- Inhibítorov koagulácie ➔ hyperkoagulácia
- Fibrinolýzy ➔ zvýšená fibrinolýza

Asymptomatický priebeh u väčšiny pacientov svedčí pre
rebalanciu hemostázy na nižšej úrovni



Červené písmo: nami sledované parametre

Závery

- Rebalancia hemostázy je vulnerabilná – pri malej záťaži - dysregulácia
- 26-33% pacientov má epizodické prejavy krvácania
s prevahou krvácania z **pažerákových varixov** (84%)
- 16 % pacientov vyvine trombózu – najmä proximálne trombózy
s prevahou **trombózy v. portae** (74-86%)
- Klinická manifestácia **nekoreluje** so súčasne zisťovaným
hyper- a hypokoagulačným stavom
- Nepotvrdili sme súvis trombózy pri cirhóze s vrodenou trombofíliou

Odporúčenia pre prax

- ▶ Štandardné testy pri cirhóze pečene nemajú prediktívny význam pre krvácanie a trombózu
- ▶ Komplexné hemostazeologické vyšetrenie je indikované pred invazívnymi výkonmi
- ▶ Rutinná korekcia zisťovaných porúch hemostázy
 - nie je bežne potrebná
 - musí byť prísne individuálna podľa aktuálnej klinickej situácie
- ▶ Najčastejší prejav krvácania pri cirhóze - krvácanie z pažerákových varixov ➡ dôsledná prevencia a liečba varixov !
- ▶ U pacientov s cirhózou neodporúčame paušálne vyšetrenie markerov vrodenej trombofílie (FVLeiden, FIIG20210A)
- ▶ Liečba trombózy - prvá voľba – LMWH
- ▶ Liečba trombózy vena portae – u adeptov na transplantáciu pečene



Ďakujem za pozornosť