

RUOLO DELLA DEFORMABILITÀ ERITROCITARIA SUL PROLUNGAMENTO DEL TEMPO DI EMORRAGIA NEL PAZIENTE EPATOPATICO

MARCO MOIA, DANIELA MARI, MARIA PIERA COCCATO, PATRIZIA DELLA VALLE,
ARMANDO TRIPODI, PIER MANNUCCIO MANNUCCI

*Centro per l'Emofilia e la Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, Istituto di Clinica Medica III,
Università degli Studi di Milano*

Il paziente affetto da epatopatia cronica grave presenta spesso un prolungamento del tempo di emorragia (TE) sproporzionato rispetto al decremento del numero delle piastrine. Analogamente a quanto già osservato nel paziente uremico³, non è possibile ricondurre tale difetto unicamente a deficit di aggregazione piastrinica.

È ormai accertata l'importanza di parametri emoreologici quali ematocrito (Ht) e deformabilità eritrocitaria nell'emostasi primaria. TURITTO e WEISS⁶ hanno descritto una diminuzione dell'adesione piastrinica al sottoendotelio direttamente proporzionale alla diminuzione dell'Ht per valori compresi tra 10 e 40%. Tali osservazioni, ottenute in un sistema di perfusione *in vitro*, sono state confermate *in vivo* dagli studi di LIVIO e Coll.², che rilevano la possibilità di accorciare o normalizzare il TE nel paziente uremico correggendo lo stato di anemia con trasfusioni di concentrati eritrocitari.

AARTS e Coll.¹ hanno recentemente osservato, in un sistema di perfusione *in vitro*, diminuzione dell'adesione piastrinica al sottoendotelio in presenza di eritrociti resi più deformabili con isoxisuprina ed aumento dell'adesione in presenza di emazie irrigidite con diamide.

Abbiamo pertanto ritenuto utile indagare eventuali relazioni esistenti tra deformabilità eritrocitaria (valutata con un metodo di filtrazione), ematocrito e tempo di emorragia in una casistica di pazienti, quali gli epatopatici gravi, che presentano alterazioni dell'emostasi primaria di natura incerta.

Key-words: Deformabilità eritrocitaria; Emostasi primaria; Filtrazione eritrocitaria; Tempo di emorragia.

La Ricerca Clin. Lab. 15 (Suppl. 1), 213, 1985.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Sono stati studiati 28 pazienti affetti da epatopatia cronica grave (17 maschi e 11 femmine) di età compresa fra 38 e 67 anni. I criteri di selezione prevedevano: albumina $< 3,2$ g/dl, gammaglobuline $> 1,8$ g/dl, colinesterasi < 3.000 mU/ml, PT *ratio* $> 1,3$. Sono stati contemporaneamente studiati 30 soggetti sani di controllo comparabili per sesso ed età con la casistica indagata.

Metodi

Indice di filtrazione eritrocitaria (IF) - Il metodo utilizzato prevede la filtrazione per gravità, a temperatura ambiente, di globuli rossi lavati e risospesi a basso ematocrito (5%) in tampone salino. Sono state utilizzate membrane Hemafile della Nuclepore Corp. in policarbonato, con pori da 5μ . L'indice di filtrazione è espresso come rapporto tra sospensione di globuli rossi in tampone filtrata nell'unità di tempo e filtrazione del solo tampone⁵.

Ematocrito - È stato determinato per centrifugazione con micrometodo a capillare.

Conteggio piastrinico - È stato eseguito con contacellule automatico.

Tempo di emorragia - È stato determinato con la metodica di MIELKE e Coll.⁴ standardizzata utilizzando un *device* monouso (Simplate II, General Diagnostics). I valori normali per questo test sono inferiori o uguali a 7 min.

Analisi statistica - I risultati sono espressi come media \pm deviazione standard. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il *t* di Student per le medie ed il coefficiente di correlazione di Pearson.

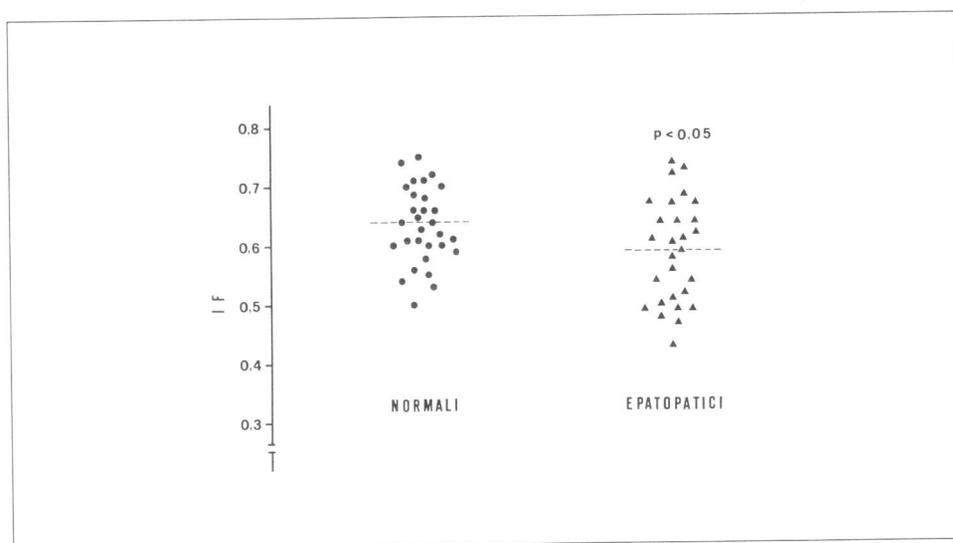


Fig. 1 - Indice di filtrazione eritrocitaria (IF) di 30 controlli normali e di 28 pazienti epatopatici.

RISULTATI

L'IF medio nei pazienti epatopatici è risultato di $0,59 \pm 0,08$, inferiore a quello del gruppo di controllo, che è risultato di $0,64 \pm 0,06$. La differenza tra le due popolazioni è statisticamente significativa ($p < 0,05$) (fig. 1).

Il TE nei pazienti epatopatici è risultato di $14,4 \pm 8,2$ min, significativamente prolungato rispetto a quello dei controlli ($p < 0,001$); tuttavia 6 pazienti su 28 avevano TE normale (< 7 min). Suddividendo i pazienti epatopatici in 2 gruppi, il primo con TE normale ed il secondo con TE allungato, abbiamo rilevato un valore di IF significativamente più basso ($p < 0,005$) nel gruppo con TE più lungo (fig. 2). Esiste inoltre una correlazione inversa fra IF e TE nei pazienti epatopatici, con $r = -0,54$ e $p < 0,01$ (fig. 3).

L'Ht medio nei pazienti epatopatici è risultato di $39,1 \pm 5,6$, significativamente più basso rispetto a quello dei controlli ($p < 0,001$). Esiste una correlazione inversa fra Ht e TE nei pazienti epatopatici, con $r = -0,52$ e $p < 0,01$ (fig. 4).

Il conteggio piastrinico nei pazienti epatopatici esaminati è risultato di 118.000 ± 90.000 , significativamente inferiore a quello dei controlli ($p < 0,001$). Come si può desumere dalla fig. 5, non esiste tuttavia una relazione diretta fra decremento piastrinico e prolungamento del TE nella casistica studiata.

DISCUSSIONE

Il paziente affetto da epatopatia cronica grave presenta anche un'alterazione dell'emostasi primaria che non trova spiegazione unicamente nella diminuzione del numero delle piastrine o in difetti di aggregazione. I nostri risultati indicano che nella casistica esaminata esiste una diminuzione dell'ematocrito e della filtrazione eritrocitaria (ipoteticamente assunta come misura della deformabilità dei globuli rossi) e confermano dunque le osservazioni di numerosi

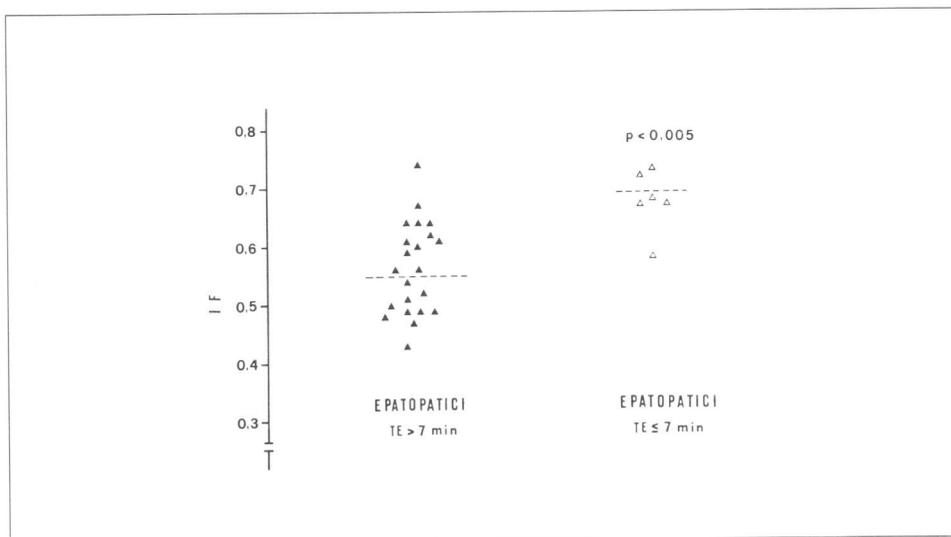


Fig. 2 - Indice di filtrazione eritrocitaria (IF) di 22 pazienti epatopatici con tempo di emorragia (TE) lungo e di 6 pazienti epatopatici con TE normale.

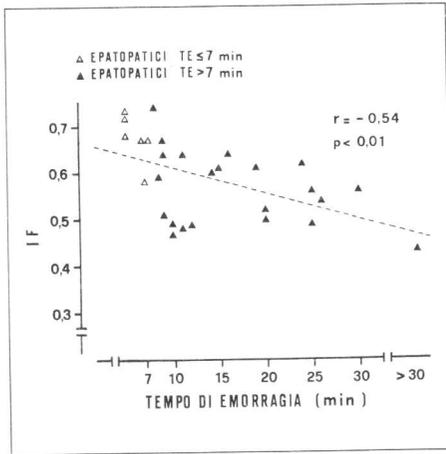


Fig. 3 - Correlazione fra tempo di emorragia (TE) ed indice di filtrazione eritrocitaria (IF) nei 28 pazienti epatopatici.

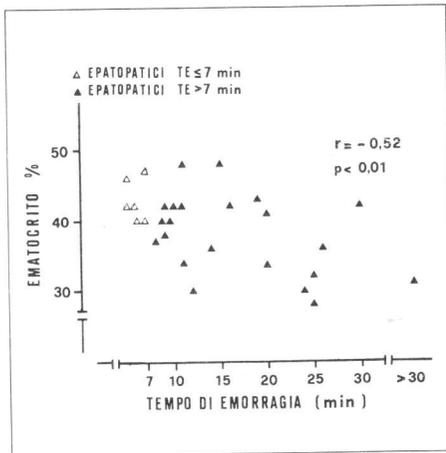


Fig. 4 - Correlazione fra tempo di emorragia (TE) ed ematocrito nei 28 pazienti epatopatici.

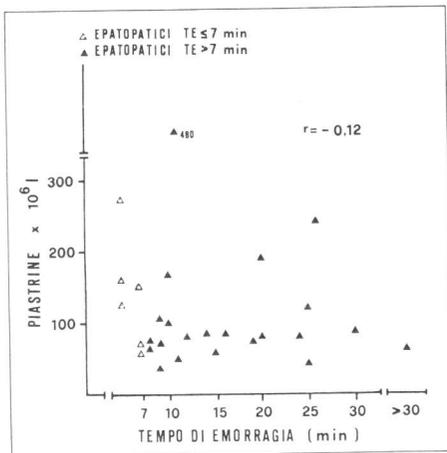


Fig. 5 - Correlazione fra tempo di emorragia (TE) e conteggio piastrinico nei 28 pazienti epatopatici.

AA. Analogamente a quanto accade nel paziente uremico, anche nell'epatopatico grave una diminuzione dell'ematokrito al di sotto dei valori normali concorre a determinare un prolungamento del tempo di emorragia.

I dati presentati nel nostro studio possono sembrare in antitesi con le osservazioni di AARTS e Coll.¹, che descrivono un aumento dell'adesione piastrinica al sottoendotelio in presenza di globuli rossi irrigiditi artificialmente. Abbiamo infatti rilevato una correlazione inversa fra filtrazione eritrocitaria e tempo di emorragia, avvalorando l'ipotesi che una diminuzione della deformabilità eritrocitaria sia presente nell'epatopatico e concorra a determinare il difetto dell'emostasi primaria.

È però opportuno osservare come non sia corretto porre in diretta relazione o antitesi uno studio *in vitro* con un dato clinico *in vivo* come il tempo di emorragia. Infatti lo studio di AARTS e Coll.¹ è stato condotto utilizzando piastrine aspirate, tenendo conto dell'adesione piastrinica al sottoendotelio ma non della formazione del trombo murale, ed irrigidendo artificialmente i globuli rossi, mentre i risultati della nostra ricerca si riferiscono ad una casistica selezionata e ristretta ad una precisa patologia. Anche per tale motivo non è possibile formulare valide ipotesi sulla correlazione esistente tra le anomalie reologiche ed il prolungamento del TE. È verosimile tuttavia pensare che le interazioni tra piastrine, globuli rossi e sottoendotelio non siano di carattere puramente meccanico: le anomalie della deformabilità eritrocitaria potrebbero essere una spia di importanti alterazioni metaboliche in tali complesse interazioni.

In conclusione, i dati del nostro studio indicano che una diminuzione di ematokrito e di filtrazione eritrocitaria nel paziente affetto da epatopatia cronica grave concorrano a determinare il prolungamento del tempo di emorragia indipendentemente dal numero delle piastrine, ponendo in risalto l'importanza dello studio dei parametri emoreologici nelle alterazioni dell'emostasi primaria.

RIASSUNTO

Sono state studiate le relazioni esistenti fra tempo di emorragia (TE), ematokrito (Ht) e deformabilità eritrocitaria (IF) determinata con un metodo di filtrazione in 28 pazienti affetti da epatopatia cronica grave. I risultati evidenziano una diminuzione dell'Ht ($p < 0,001$), della deformabilità eritrocitaria ($p < 0,05$) ed un prolungamento del TE ($p < 0,001$), non correlato al decremento piastrinico, rispetto ad una popolazione di controllo. Esiste inoltre una correlazione inversa fra Ht e TE ($r = -0,52$; $p < 0,01$) e fra IF e TE ($r = -0,54$; $p < 0,01$). Se ne deduce che le alterazioni emoreologiche (diminuzione dell'Ht e dell'IF) svolgono un ruolo importante nel difetto dell'emostasi primaria del paziente epatopatico.

SUMMARY

Hematocrit (Ht), red cell deformability (RCD) determined using a filtration method and bleeding time (BT) have been studied in 28 patients with severe chronic liver disease. Our results show a decrease of Ht ($p < 0.001$), RCD ($p < 0.05$) and a prolongation of BT ($p < 0.001$) not related to the platelet count. Moreover, inverse relationships between Ht and BT ($r = -0.52$; $p < 0.01$) and between RCD and BT ($r = -0.54$; $p < 0.01$) have been found. We conclude that hemorheological alterations, such as decreased Ht and RCD, play an important role in primary hemostasis of patients with chronic liver disease.

BIBLIOGRAFIA

1. AARTS P. A. M. M., HEETAR R. M., SIXMA J. J.: Red cell deformability influences platelet-vessel wall interaction in flowing blood - *Thrombos. Haemost.* 50, 167, 1983.
2. LIVIO M., GOTTI E., MARCHESI D., MECCA G., DE GAETANO G.: Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effects of red cell transfusion - *Lancet* *ii*, 1013, 1982.
3. MANNUCCI P. M., REMUZZI G., PUSINERI F., LOMBARDI R., VALSECCHI C., MECCA G., ZIMMERMANN T. S.: Deamino-8-arginine vasopressin shortens bleeding time in uraemia - *New Engl. J. Med.* 8, 308, 1983.
4. MIELKE C. H., KANESHIRE M. M., MAHER I. A., WEINER J. M., RAPOPORT S. I.: The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin - *Blood* 34, 204, 1969.
5. MOIA M., MARI D.: Standardizzazione e applicazioni cliniche di un test di filtrazione dei globuli rossi. In: XI Corso di aggiornamento su: Alterazioni congenite e acquisite della coagulazione. Milano, 29-30 novembre 1984.
6. TURITTO V. T., WEISS H. J.: Red blood cells: their dual role in thrombus formation - *Science* 207, 541, 1980.

Richieste di estratti vanno indirizzate a:

MARCO MOIA
 Centro per l'Emofilia e la Trombosi
 Angelo Bianchi Bonomi
 Istituto di Clinica Medica III
 Università degli Studi di Milano
 Ospedale Maggiore
 Via Pace 9, 20122 Milano - Italia