

**Von Willebrand factor indicates bacterial translocation, inflammation, and procoagulant imbalance and predicts complications independently of portal hypertension severity**

Mandorfer M, Schwabl P, Paternostro R, Pomej K, Bauer D, Thaler J, Ay C, Quehenberger P, Fritzer-Szekeres M, Peck-Radosavljevic M, Trauner M, Reiberger T, Ferlitsch A; Vienna Hepatic Hemodynamic Lab.

**Aliment Pharmacol Ther. 2018 Apr;47(7):980-988.**

**Περίληψη:**

**Εισαγωγή:** Τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα του αντιγόνου του παράγοντα von Willebrand (vWF) έχουν συσχετιστεί με την παρουσία κλινικά σημαντικής πυλαίας υπέρτασης και συνεπώς μπορούν να προβλέψουν την ανάπτυξη κλινικών συμβάντων σε ασθενείς με κίρρωση.

**Σκοπός:** Να διερευνηθεί η επίδραση της βακτηριακής μετατόπισης και της φλεγμονής στον vWF, όπως επίσης και η συσχέτιση μεταξύ vWF και προπηκτικής ανισορροπίας. Επιπλέον, εκτιμήσαμε εάν ο vWF προβλέπει τις επιπλοκές στην κίρρωση, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της πυλαίας υπέρτασης.

**Μέθοδοι:** Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 225 ασθενείς με κλίση πίεσης ηπατικής φλέβας (HVPG)  $\geq 10$  mmHg χωρίς ενεργό βακτηριακή λοίμωξη ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

**Αποτελέσματα:** Ο vWF συσχετίστηκε με δείκτες βακτηριακής μετατόπισης (δεσμευτική πρωτεΐνη λιποπολυσακχαρίτη [LBP;  $\rho = 0.201$ ;  $P = 0.021$ ]), φλεγμονής (ιντερλευκίνη 6 [IL-6;  $\rho = 0.426$ ;  $P < 0.001$ ] και C-αντιδρώσα

πρωτεΐνη [CRP;  $\rho = 0.249$ ;  $P < 0.001$ ]), και προπηκτικής ανισορροπίας (αναλογία παράγοντας VIII/πρωτεΐνη C;  $\rho = 0.507$ ;  $P < 0.001$ ). Πιο σημαντικά, οι συσχετίσεις του vWF με αυτές τις παραμέτρους ήταν ανεξάρτητες της HVPG.

Επιπλέον, ο vWF (ανά 10%) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κίρρωσης (αναλογία κινδύνου [HR]: 1.08 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI): 1.01-1.16];  $P = 0.023$ ), αναγκών παρακέντησης (HR: 1.05 [95% CI: 1.01-1.1];  $P = 0.023$ ) και βακτηριακών λοιμώξεων (HR: 1.04 [95% CI 1-1.09];  $P = 0.04$ ), όπως η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (HR: 1.09 [95% CI: 0.999-1.18];  $P = 0.053$ ) με μια τάση προς θετική συσχέτιση. Μετά από προσαρμογή για τα πίσω αφαίρεση, ο vWF (HR: 1.05 [95% CI: 1.02-1.08];  $P = 0.003$ ) και η CRP (ανά 10 mg/L; HR: 1.53 [95% CI: 1.14-2.05];  $P = 0.005$ ) παρέμειναν στο τελικό μοντέλο θνητότητας χωρίς μεταμόσχευση. Τέλος, η ανεξάρτητη προγνωστική αξία των vWF/CRP ομάδων στη θνητότητα επιβεβαιώθηκε με ανάλυση ανταγωνιστικού κινδύνου.

**Συμπέρασμα:** Τα αποτελέσματά μας παρουσιάζουν ότι ο vWF δεν είναι μόνο ένας δείκτης πυλαίας υπέρτασης αλλά συνδέεται επίσης ανεξάρτητα με τη βακτηριακή μετατόπιση, τη φλεγμονή και την προπηκτική ανισορροπία, που πιθανώς εξηγεί την HVPG-ανεξάρτητη συσχέτιση του με τα περισσότερα κλινικά συμβάντα. Προγνωστικές ομάδες βασισμένες στο vWF/CRP ξεχώρισαν αποτελεσματικά τους ασθενείς με κακή 5-ετή επιβίωση και τους ασθενείς με ευνοϊκή πρόγνωση.

## **Σχόλια:**

Σε αυτή την αναδρομική μελέτη οι Mandorfer και συν μελέτησαν την επίδραση της βακτηριακής μετατόπισης (LBP) και της φλεγμονής (IL-6 και CRP) στα επίπεδα του vWF (δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας), καθώς επίσης και τη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων vWF και προπηκτικής ανισορροπίας (αναλογία παράγοντα VIII/ πρωτεΐνη C) σε μια μεγάλη σειρά ασθενών με κίρρωση και κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση. Η θετική συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ βακτηριακής μετατόπισης/φλεγμονής και vWF ήταν ανεξάρτητη της HVPG. Φαίνεται λοιπόν πως και άλλοι μηχανισμοί παίζουν ρόλο στην αυξημένη βακτηριακή μετατόπιση που παρατηρείται στην κίρρωση πλην της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας λόγω πυλαίας υπέρτασης, όπως η αλλαγή στη μικροχλωρίδα του εντέρου και η επηρεασμένη ανοσολογική λειτουργία. Παρατηρήθηκε επίσης ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ vWF και αναλογίας παράγοντα VIII / πρωτεΐνη C (δείκτης προπηκτικής ανισορροπίας στην κίρρωση).

Η θετική συσχέτιση επιπέδων vWF με την αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα δεν προκαλεί έκπληξη καθώς κύριο ρόλο στην παθοφυσιολογία της ABΠ παίζει η αυξημένη βακτηριακή μετατόπιση.

Η προγνωστική συσχέτιση των επιπέδων vWF με την κίρρωση υποδεικνύει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προδιαθέτει για αιμορραγία πέρα από τις άμεσες επιδράσεις στα επίπεδα της HVPG που μετράται σε κατάσταση νηστείας.

Τέλος, τα επίπεδα του vWF και η CRP βρέθηκαν να έχουν ανεξάρτητο προγνωστικό ρόλο στη θνητότητα των ασθενών. Η δημιουργία προγνωστικών

ομάδων βάσει των τιμών αυτών των παραμέτρων διέκρινε αποτελεσματικά τους ασθενείς με καλή ή κακή 5ετή πρόγνωση.

Ο κύριος περιορισμός αυτής της μελέτης είναι ο αναδρομικός σχεδιασμός. Συνεπώς χρειάζεται επιβεβαίωση των ευρημάτων από μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες πριν της εφαρμογής των αποτελεσμάτων στην κλινική πράξη.

**Link:** <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.14522>

**Μαρία Καλαφατέλη**

**Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας**

**Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών**