

CORELAȚII ÎNTRE ACTIVITATEA PLACHETARĂ ȘI NIVELUL PLASMATIC AL PROTEINEI C REACTIVE ÎN ACCIDENTUL ISCHEMIC TRANZITORIU

A. Bulboacă¹, Adriana Bulboacă², Liliana Gheorghiu³

¹Catedra de Neurologie, ²Catedra de Fiziopatologie, ³Catedra de Cardiologie, UMF „Iuliu-Hațieganu“, Cluj-Napoca

REZUMAT

Scopul acestui studiu este de a investiga eventualele corelații între activitatea plachetară și nivelul plasmatic al proteinei C reactive (CRP) la pacienții cu accident ischemic tranzitoriu (AIT). Au fost folosite două grupuri de studiu: un grup de pacienți cu AIT și un grup de control (subiecți sănătoși, voluntari). Comparându-se activitatea plachetară (numărul de agregate plachetare circulante, activitatea plachetară antiheparinică și chemotaxia plachetară cu nivelul plasmatic al CRP, s-au găsit corelații pozitive între parametri care cuantifică activitatea plachetară, enumerați mai sus și nivelul plasmatic al CRP. Hiperactivarea plachetară asociată cu creșterea nivelului plasmatic al CRP sugerează necesitatea unei terapii combinate la pacienții cu AIT (antiplachetară, antiinflamatoare și anticoagulantă).

Cuvinte cheie: Activitate plachetară, proteina C reactivă, terapie AIT

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate a correlation between platelet activity and C reactive protein (CRP) level on patients with transient ischemic attack (TIA). Two groups of patients were included in the study: patients with TIA and control group (healthy, volunteers subjects). A significant difference was found concerning platelet activation (circulating platelet aggregates, antiheparinic platelet activity and platelet chemotaxy) and plasma level of CRP between two groups. Comparing the platelet activity with CRP level, in the group of patients with TIA a positive correlation between two parameters was observed. Platelet hyperactivation associated with the increase of plasma level of CRP suggests the necessity of combined therapy at the patients with AIT (antiplatelet, antiinflammatory and anticoagulant therapy).

INTRODUCERE

În ultimii ani, numeroase studii au fost focalizate pe cercetarea statusului protrombotic la pacienții cu accident ischemic tranzitoriu (AIT) sau accident vascular cerebral ischemic. În condițiile existenței unui status protrombotic la acești pacienți, activarea plachetară poate juca un rol important în întreținerea acestuia (1, 2, 3). Pe de altă parte, este cunoscut faptul că activitatea trombolitică scade cu vârsta, dar inhibarea trombolizei a fost observată numai la pacienții cu diabet zaharat (2).

Rolul proteinei C reactive (CRP), ca și marker recent al afecțiunilor aterotrombotice este, de asemenea, încă în studiu (4). Cu toate acestea, datele demonstrate de studiile experimentale și clinice susțin ideea conform căreia nivelul plasmatic crescut al CRP, ca și marker al procesului inflamator cronic, poate fi un factor indicator de creștere a riscului pentru evenimente aterotrombotice (5). În AIT, principala etiopatogenie se bazează pe embolia arterială (este întâlnită la 83% dintre pacienții cu AIT) (6).

Pe de altă parte, în anii care au trecut de la definierea AIT, conceptul de ischemie cerebrală și corelația temporală cu evenimentele clinice asociate s-au schimbat considerabil, schimbări bazate pe studiul

acestor fenomene pe imaginile de tomografie computerizată (CT) craniană sau pe cele de rezonanță magnetică nucleară (RMN) craniană (7). Adesea, imaginile RMN demonstrează zone ischemice la pacienții cu AIT clinic definit (8). Din acest motiv, acest studiu a inclus numai pacienți care au avut criteriile clinice de AIT bine definite (persistența simptomatologiei sub 1 oră) precum și criteriile imagistice corespunzătoare pentru AIT (fără evidențe de ischemie cerebrală pe imaginile RMN și CT) (6, 9).

OBIECTIVE

Obiectivul acestui studiu a fost de a investiga o eventuală corelație dintre activitatea plachetară și nivelul plasmatic al CRP la pacienți cu AIT (definit clinic și negativ din punct de vedere al examinărilor imagistice craniene). Demonstrarea unei eventuale corelații poate fi utilă pentru profilaxia AIT sau a infarctului cerebral.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luate în studiu două grupuri de pacienți: grupul 1-pacienți cu AIT (clinic definit și negativ pentru examinarea RMN craniană) și grupul 2 – su-

biecți sănătoși, voluntari. Pacienții la care examenul neurologic s-a făcut tardiv (după 24 de ore de la instalarea simptomelor) au fost excluși. Examinarea RMN a pacienților cu AIT clinic definit a fost efectuată până la 3 ore de la instalarea simptomatologiei. Pacienții la care la examinarea RMN craniană a fost demonstrată existența ischemiei cerebrale au fost excluși. La toți subiecții, din ambele grupuri, a fost măsurată presiunea arterială, a fost efectuată electrocardiograma în condiții de repaus și ultrasonografie Doppler pentru evaluarea circulației carotidiene. O eventuală sursă cardiacă de emboli a fost determinată prin ecocardiografie. Testele de laborator incluse pentru examinarea celor două grupuri de subiecți au fost: VSH-ul, evaluarea nivelului plasmatic al fibrinogenului, glicemia bazală, testul de toleranță la glucoză oral (TTGO), determinarea nivelurilor plasmatice ale LDL-CST și HDL-CST, evaluarea concentrației plasmatice a CRP. Pacienții cu diabet zaharat, obezitate și femeile cu tratament oral estro-progesteronic au fost excluși. A fost evaluat, de asemenea, la cele două grupuri, numărul de fumători. Evaluarea activității plachetare a fost făcută prin determinarea numărului de plachete din sângele circulant, determinarea agregatelor plachetare circulante, a activității plachetare antiheparinice, a adezivității plachetare, a testului

de etalare plachetară, a chemotaxiei plachetare și a activității fibrinolitice a sângelui (prin determinarea timpului de liză a cheagului din euglobuline). Toate testele au fost efectuate în acord cu tehnicile descrise de Dacie și Lewis (10).

Analiza statistică a datelor s-a făcut prin testul t Student, testul ANOVA și prin determinarea coeficientului de corelație „r”. Valorile lui p mai mici de 0,01 au fost considerate statistic semnificative.

REZULTATE

Caracteristicile examinărilor de laborator ale subiecților din cele două grupuri de studiu sunt expuse în tabelul 1.

Evaluarea activității plachetare și fibrinolitice la pacienții cu AIT comparativ cu grupul de control este redată în tabelul 2.

Comparând valorile agregatelor plachetare circulante cu nivelul plasmatic al CRP s-a găsit un coeficient de corelație „r” = 0,89 (ceea ce semnifică existența unei corelații pozitive între cele două valori).

Trebuie evidențiat faptul că deși activitatea plachetară antiheparinică, este crescută la grupul 1, diferența dintre cele două grupuri nu prezintă semnificație statistică. Trebuie subliniată și influențarea acestui parametru de terapie cu heparină. Adezivitatea plache-

Tabelul 1

Caracteristicile și valorile examinărilor de laborator efectuate comparativ la grupurile de studiu (testul t-Student)

Caracteristici/Examinări de laborator	Grup 1 (TIA)	Grup 2 (control)
Număr de pacienți	38	25
Vârstă	55 ± 7,25	57 ± 3,70
Sex (femei/bărbați)	17 / 21	11 / 14
Presiune arterială sistolică (mmHg)	142,50 ± 10,20	135,50 ± 7,45
Presiune arterială diastolică (mmHg)	90,50 ± 12,57	85,78 ± 10,68
Glicemie bazală (mg/dl)	87 ± 8,32	88,35 ± 9,85
LDL-CST (mg/dl)	205,40 ± 14,50	145,50 ± 15,75*
HDL-CST (mg/dl)	41,50 ± 3,42	43,75 ± 5,45
Fibrinogen (mg/dl)	295 ± 14,7	224 ± 17,40
CRP (mg/ml)	6,9 ± 2,11	1,46 ± 0,23*
Număr de fumători	25	11
Intervalul de timp de la instalarea simptomatologiei și examinarea neurologică (ore)	1,3 ± 0,50	–

* p < 0,001

Tabelul 2

Evaluarea comparativă a activității plachetare și fibrinolitice la grupurile luate în studiu (testul t-Student)

Test	Grupul 1 (AIT)	Grupul 2 (control)	Semnificație statistică
1. Număr de plachete (10 ³ /ml)	198,71 x 10 ³ ± 5,50	212,32 x 10 ³ ± 7,50	–
2. Adezivitate plachetară (%)	39 ± 4,93	29,3 ± 7,42	–
3. Testul de etalare plachetară (%)	Plachete etalate 59,2 ± 4,91 Plachete cu formă dendritică 17,5 ± 2,14	Plachete etalate 45,5 ± 5,37 Plachete cu formă dendritică 27,3 ± 7,52	–
4. Agregate plachetare circulante (%)	19,8 ± 2,62	14,3 ± 2,95	p < 0,001
6. Activitate plachetară antiheparinică (index de activitate antiheparinică)	4,3 ± 0,39	3,8 ± 0,81	–
7. Chemotaxia plachetară (grade)	51,3 ± 6,31	38,2 ± 7,57	p < 0,001
8. Fibrinoliza (timpul de liză a cheagului din euglobuline) (min)	418,30 ± 17,91	204,34 ± 12,36	p < 0,001

tară a fost găsită de asemenea crescută la pacienții cu AIT, dar fără o diferență statistic semnificativă față de grupul de control. Testul de etalare plachetară este modificat, dar sub limita semnificației statistice. Creșterea chemotaxiei plachetare este semnificativă. Adezivitatea plachetară poate juca un rol important în migrarea plachetelor spre stimulul chemotactic. Fibrinoliza este marcat diminuată la pacienții cu AIT.

Activitatea plachetară comparativ cu nivelul plasmatic al CRP, în funcție de etiopatogenia AIT, este redată în tabelul 3.

Nu s-a decelat o diferență statistic semnificativă între adezivitatea plachetară, agregatele plachetare circulante și nivelul plasmatic al CRP la cele trei grupuri de pacienți din tabelul 3.

DISCUȚII

În acord cu rezultatele obținute, se poate nota o modificare a funcției plachetare spre statusul protrombotic la pacienții cu AIT. Această observație susține etiopatogenia embolică a AIT și ridică problema rolului jucat de agregatele plachetare circulante în acest mecanism etiopatogenetic, la nivelul circulației cerebrale. Unele studii susțin și o contribuție a vasospasmului cerebral (11). Uneori, vasospasmul arterial nu este acompaniat de simptomatologia clinică.

Grupul de pacienți în funcție de etiopatogenia AIT, în cercetarea prezentată, ridică problema existenței ischemiei cerebrale asimptomatice (așa de mult discutată). Este de așteptat că faptul că agregatele plachetare activate pot contribui la instalarea spasmului arterial (sau pot duce la creșterea susceptibilității la factori inductori de vasospasm) datorită conținutului lor bogat în substanțe vasoactive (12).

Modificările ultrasonografice de la nivelul arterelor carotide, la pacienții cu AIT, sugerează abolirea circulației sanguine laminare și înlocuirea ei cu o circulație de tip turbionar. Această modificare duce la augmentarea activării plachetare (13,14). În condițiile existenței injuriei endoteliale de către placa aterosclerotică, aceste modificări (hiperactivarea plachetară și curgerea turbionară a sângelui) constituie factori de risc pentru apariția ischemiei cerebrale. Modificarea caracterelor reologice ale sângelui duce la creșterea stresului exercitat de fluxul sanguin asupra celulelor endoteliale. Această modificare este

capabilă să determine accentuarea depozitelor plachetare de la nivelul peretelui vascular și să contribuie la activarea plachetelor (15, 16). Consecințele activării plachetare la nivelul circulației carotidiene sunt imediate și apar distal, la nivelul circulației cerebrale (global), pentru ca, ulterior, să determine modificări patogenetice importante la nivelul locului de injurie endotelială prin placa aterosclerotică (17).

Detectarea de plăci aterosclerotice complicate prin ulcerări sau de trombi carotidieni prin ultrasonografie confirmă contribuția plachetelor la patogeniza AIT. Acest tip de injurii vasculare constituie pentru plachetele tinere hiperactive adevărate „capcane”. Ele aderă la celulele endoteliale lezate sau la trombii recent constituiți (18, 19). Din acest motiv, considerăm că modificarea funcției plachetare, demonstrată de rezultatele noastre, indică indirect existența unor leziuni vasculare active. Studiul nostru demonstrează existența celor mai mari modificări ale activității plachetare la pacienții cu stenoze carotidiene. Din punct de vedere terapeutic, se ridică problema asociației terapiei antiplachetare cu terapia anticoagulantă (18, 19, 20, 21).

Creșterea semnificativă a nivelului plasmatic al CRP, la grupul de pacienți cu AIT, justifică luarea în considerare a constituirii acestui parametru (atunci

Grupul de pacienți în funcție de etiopatogenia AIT	Agregate plachetare circulante (%)	Adezivitatea plachetară (%)	CRP (?g/ml)
1. Pacienți cu sursă embolică cardiacă (42,1%)	20,61 ± 3,44	67,39 ± 5,43	7,75 ± 1,19
2. Pacienți cu stenoza carotidiană (18,42%)	21,37 ± 2,79	36,15 ± 4,67	7,45 ± 1,57
3. Pacienți fără o cauză etiopatogenetică decelabilă (39,48%)	18,94 ± 2,13	43,37 ± 7,89	7,25 ± 2,34

Tabelul 3

Adezivitatea plachetară, agregatele plachetare circulante și nivelul plasmatic al CRP, în funcție de etiopatogenia AIT (testul ANOVA).

important pentru inițierea formării și progresiunea trombului (25).

CONCLUZII

Hiperactivarea plachetară (pe fondul unei depresii a activității fibrinolitice), asociată cu creșterea nivelului concentrației plasmatice a CRP, sugerează necesitatea unei terapii combinate la pacienții cu

AIT (antiplachetară, antiinflamatoare și anticoagulantă). Medicul este obligat a explica pacientului semnificația clinică a apariției unui AIT, deoarece majoritatea pacienților au tendința de a minimaliza simptomatologia tranzitorie a AIT-ului. De asemenea, diagnosticul corect al unui AIT este un act de mare responsabilitate medicală, atât din punct de vedere al instituirii unei terapii corecte, cât și pentru evaluarea prognosticului acestor pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. **Smith NM, Pathansali R, Bath PM** – Altered megakaryocyte-platelet-haemostatic axis in patients with acute stroke. *Platelets*, 2002, 13: 113-20.
2. **Nakajima S, Noguchi T, Taka T și col** – A global platelet test of thrombosis and thrombolysis detects prothrombotic state in same patients with non-insulin dependent diabetes and in some patients with stroke. *Platelets*, 2000, 11: 459-66.
3. **Vicari AM, Giusti MC, Luoni R și col** – Platelet function and thrombin activity in patients with recent transient ischemic attacks. *Stroke*, 1987, 18: 892-5.
4. **Rost NS, Philip WA, Carlos S și col** – Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke*, 2001, 32: 2547-51.
5. **Napoli MD, Papa F, Winbeck K și col** – Clinical use of C-reactive protein for prognostic stratification in ischemic stroke: has the time come for including it in the patient risk profile. *Stroke*, 2003, 34: 375-376.
6. **Toole JF** – Cerebrovascular Disorders, 5th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999, 129.
7. **Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fazad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG, and the TIA Working Group**, Transient Ischemic Attack – Proposal for New Definition. *N Engl J of Med*, 2002, 347 : 1713-1716.
8. **Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F și col** – Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*, 1999, 30: 1174-1180.
9. **Moonen G, Delcourt C, Lievens I și col** – Transient ischemic attacks: a new definition. *Rev Med Liege*, 2004, 59: 281-5.
10. **Dacie JV, Lewis SM** – Practical Haematology, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990, 293-297.
11. **Maybery MR** – Cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin Am*, 1998, 9: 615-627.
12. **Marquardt L, Ruf A, Mansmann U și col** – Course of platelet activation markers after ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33: 2570-74.
13. **Strandgaard S** – Cerebral blood flow: diagnostic and therapeutic approach. *Springer Verlag*, Stuttgart, 1984, 149-167.
14. **Touboul PJ, Arbeille PH** – Exploration ultrasonore neurovasculaire, Masson, Paris, 1989, 9-16.
15. **Velican C, Velican D** – Etiopatogenia aterosclerozei, Ed. Medicală, București, 1981, 92-141.
16. **Turitto VT, Hall CR** – Mechanical factors affecting hemostasis and thrombosis. *Thromb Res*, 1998, 92: S25-31.
17. **Bulboacă A** – Evaluarea funcției plachetare în boala cerebro-vasculară, Teză de doctorat, UMF, Cluj-Napoca, 1995.
18. **Del Zappo G** – Thrombolytic therapy in cerebro-vascular diseases. *Curr Conc of Cerebro-Vasc, Diseases and Stroke*, 1988, 23: 7-12.
19. **Coller SJ** – Platelets and thrombolytic therapy. *New Engl J of Med*, 1990, 322: 33-42.
20. **Adams HP, Thomas G, Crowell R et al** – Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Circulation*, 1994, 90: 333-45.
21. **Schmermund A, Erbel R** – Treatment of arteriosclerosis. *Dtch Med Wochenschr*, 2003, 128: 41-47.
22. **Anuk T, Assayag EB, Rotstein R și col** – Prognostic implications of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events, *Acta Neurol Scand*, 2002, 106: 196-9.
23. **Kahn ML** – Platelet-collagen responses: molecular basis and therapeutic promise. *Semin Thromb Hemost*, 2004, 30: 419-25.
24. **McCabe DJ, Harrison P, Sidhu PS, Brown MM, și col** – Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol*, 2004, 126: 861-9.
25. **Wilkerson WR, Sane DC** – Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.*, 2002, 28: 555-68.