



Utilização do factor VIIa recombinante em duas doentes com Trombastenia de Glanzmann

M.João Diniz, Maria Dias, Carlos Ortega, Diana Mendes

S.Imuno-hemoterapia. Hospital de S. José. Lisboa.

Introdução

A T. de Glanzmann é uma doença hemorrágica hereditária de carácter autossómico recessivo, causada por anomalia qualitativa ou quantitativa das glicoproteínas (GP) de membrana plaquetária, IIb/IIIa (GPIIb/IIIa).

Caracteriza-se por uma sintomatologia que inclui equimoses, epistaxis, gengivorragias, menorragias e hemorragias após cirurgia ou trauma. A gravidade da sintomatologia é imprevisível e muitas vezes não relacionada com a severidade da anomalia da GPIIb-IIIa.

Nos casos de hemorragias graves ou persistentes, as transfusões de plaquetas são o tratamento mais adequado. No entanto, as transfusões múltiplas de plaquetas, além de terem um risco de transmissão de agentes infecciosos, podem originar aloimunização anti-HLA e/ou anti-GPIIb-IIIa, tornando as futuras transfusões ineficazes.

O FVIIaR tendo sido utilizado com sucesso, no tratamento de doentes com Trombastenia de Glanzmann ^{1,2} doença de Bernard Soulier ³ e d.de von Willebrand de tipo plaquetário ⁴ e representa uma alternativa para o tratamento dos doentes com trombocitopatias congénitas.

Apresentam-se dois casos de utilização do FVIIaR, na profilaxia de hemorragias após cirurgia dentária, em duas doentes com Trombastenia de Glanzmann.

Doentes e Métodos

Dois doentes com T.Glanzmann, receberam tratamento com FVIIaR, como profilaxia de hemorragias após extracção de 2 peças dentárias e cirurgia dentária (apicectomia).

Doente 1 - sexo feminino, de 41 anos de idade, com história de epistaxis, gengivorragias desde a primeira infância e menorragias, desde a menarca. Hemorragias graves após extracções dentárias, apesar da terapêutica com concentrados plaquetários e/ou acetato de desmopressina (DDAVP), por via endovenosa. Politransfundida, durante a infância e adolescência, com sangue total, crioprecipitados, concentrados plaquetários e concentrados eritrocitários. Tem anticorpos anti-plaquetários. Actualmente refractária ao tratamento com concentrados plaquetários

Doente 2 - sexo feminino, 34 anos de idade, com história de um episódio de hemorragia digestiva (hematemese) na infância, epistaxis e gengivorragias, que levaram a transfusões múltiplas de plasma fresco, concentrados plaquetários e concentrados eritrocitários. Tem anticorpos anti-plaquetários e anti-HLA.

Ambas as doentes, após informação sobre a opção terapêutica e consentimento informado, receberam FVIIaR nas doses de 96-100mcg/Kg, em bólus, antes das intervenções. Concomitantemente, foi administrado o ácido ϵ - aminocaprílico, 2.5g, e.v., tendo o tratamento com antifibrinolíticos continuado por via oral, 240mg/Kg/dia, durante 3-5 dias.

Conforme protocolo elaborado previamente, foram administradas mais duas infusões de FVIIaR, na mesma dose e com intervalo de 2 horas entre as doses, após as intervenções (total de 3 administrações)

Agregação plaquetária efectuada pelos métodos standard.

Doente 2 efectuou estudo das glicoproteínas de membrana (GPIIb/IIIa-1,6%), por citometria de fluxo.

Doente	Idade	Sexo	Agregação ADP/colagénico	Ac anti-plaquetários/HLA
1	41	F	ausente	+/?
2	34	F	ausente	+/+

Tabela 1 - Características das doentes.

Doente	Intervenção	Dose em bólus	Total FVIIaR	Eficácia Clínica
1	Extracção 2 peças dentárias	100µg/Kg	18mg	Excelente
2	Apicectomia	96µg/Kg	18mg	Excelente

Tabela 2 - Utilização do FVIIaR nas 2 doentes com Trombastenia de Glanzmann

Resultados e Discussão

Em ambas as situações clínicas a eficácia foi excelente, sem necessidade de recorrer a tratamentos suplementares, além dos programados. A doente 2 tirou pontos de sutura aos 8 dias, sem complicações. Devido à reduzida experiência no tratamento desta patologia, foram administradas duas doses de FVIIaR, com intervalo de 2 horas, após as intervenções. É possível que uma dose de consolidação fosse o suficiente para manter a hemostase, uma vez que o sistema da coagulação é normal, nestas doentes. O uso concomitante de anti-fibrinolíticos parece ser importante, para prevenir a lise do coágulo.

Não se verificaram complicações tromboembólicas ou outras reacções adversas.

Dos dados publicados anteriormente sobre o uso de FVIIaR no tratamento das trombocitopatias congénitas há evidência de uma excelente eficácia, na maioria das hemorragias tratadas ^{3,5,6} e cirurgias efectuadas ^{1,7,8}.

Estão reportados 2 casos de trombose venosa dos membros inferiores e embolia pulmonar, em 2 doentes submetidos a cirurgia e altas doses de FVIIaR ^{1,7}.

A segurança na administração de FVIIaR na hemofilia com inibidores, não pode ser extrapolada para o tratamento de doentes com outras patologias, especialmente se há necessidade de tratamentos prolongados ou outros factores de risco. Nestes casos a trombogenicidade deve ser cuidadosamente monitorizada.

A utilização do FVIIaR pode ser uma alternativa aos concentrados plaquetários, no tratamento das hemorragias de doentes com Trombastenia de Glanzmann.

Serão necessários estudos adicionais num maior nº de doentes para se definirem doses mínimas eficazes, modo ideal de administração e segurança do FVIIaR, em hemorragias de vários tipos, assim como avaliar o risco benefício da sua utilização em doentes sem anticorpos anti-HLA ou anti-plaquetários, em alternativa aos concentrados plaquetários.

Referências

- Ménart C, Trzeciak MC, Attali O, Negrier C. Continuous infusion of NovoSeven® during colectomy in a Glanzmann thrombasthenia patient with anti-glycoprotein IIb-IIIa antibody. *Haemophilia* 4:229. 1998 (abstr)
- Wielenga JJ, Siebel Y, van Buuren HR, Berends FJ, Schipperius MR, et al. Use of recombinant factor VIIa and HLA matched platelets to prevent bleeding during and after major surgery in a patient with Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia* 4:299 1998 (abstr)
- Peters M, Heijboer H. Treatment of patient with Bernard Soulier syndrome and recurrent nosebleeds with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 80:352.1998 (letter)
- Fressinaud E, Sigaud-Fiks M, Le Boterff C, Piot B. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven®) for dental extraction in a patient affected by platelet type (psedo) von Willebrand disease. *Haemophilia* 4:229. 1998 (abstr)
- Tengborn L, Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa [letter]. *Thromb Haemost* 1996; 75: 981-2
- Patel R.K., Savidge G.F., Rangarajan S. Use of recombinant factor VIIa for post-operative haemorrhage in a patient with Glanzmann's Thrombasthenia and human leucocyte antigen antibodies. *British Journal of Haematology* 2001; 114: 245-246
- Oirion R., Ménart C., Trzeciak M.C., Nurden P. et al. Use of recombinant factor VIIa in 3 patients with inherited type I Glanzmann's Thrombasthenia undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost* 2000; 83: 644-78.
- Man-Chiu Poon, Christine Demers, François Jobin and John W.Y.Wu. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann Thrombasthenia. *Blood* 1999; 94: 3951-53