



Trombastenia de Glanzmann. Novas perspectivas terapêuticas.

Teresa Nogueiras, Diana Mendes, Carlos Ortega, Maria Dias, M.João Diniz
S.Imuno-hemoterapia. Hospital de S. José. Lisboa.

Introdução

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

É habitualmente classificada como tipo I ou tipo II, de acordo com o conteúdo plaquetário em GPIIb-IIIa. No tipo I, as plaquetas não contêm GPIIb-IIIa e fibrinogénio e não há retracção do coágulo. No tipo II, o conteúdo de GPIIb/IIIa é de 20-30% do valor normal, as plaquetas contêm níveis detectáveis de fibrinogénio e a retracção do coágulo é baixa ou moderada. (**)¹

A TG caracteriza-se por uma sintomatologia que inclui equimoses, epistáxis, 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 FVII activado recombinante (FVIIaR), que exerce um efeito hemostático activando o FX na superfície das plaquetas, tem sido utilizado com sucesso no tratamento de doentes com TG^{2,3} doença de Bernard Soulier⁴ e doença von Willebrand de tipo plaquetário⁵ e representa uma alternativa para o tratamento dos doentes com trombocitopatias congénitas.

São apresentados casos clínicos de 4 doentes com TG, seguidas no SIH e submetidas a vários tipos de terapêutica, para controlo de episódios hemorrágicos e em profilaxia, em cirurgia e extracções dentárias.

Doentes

Doente 1: Sexo feminino, 41 anos de idade com história de epistáxis, gengivorragias desde a primeira infância e menorragias desde a menarca, tratadas com sangue total, crioprecipitados, concentrados eritrocitários (CE), concentrados plaquetários (CP) e antifibrinolíticos. Efectuou 12 extracções dentárias e drenagem de abscesso dentário, tratados com CP desleucocitados e antifibrinolíticos. Previamente a uma destartarização, foi administrado acetato de desmopressina (DDAVP), subcutâneo e ácido-ε-aminocapróico e, posteriormente, CP desleucocitados, por ausência de resposta ao tratamento anterior. Recentemente, fez 2 extracções dentárias, tendo efectuado tratamento profilático com FVIIaR e ácido-ε-aminocapróico, com resultados excelentes.

Doente 2: Sexo feminino, 35 anos de idade com história de epistáxis, hemorragia pós-traumáticas, gengivorragias e perdas sanguíneas digestivas desde a primeira infância, que foram tratadas com transfusões de plasma fresco e sangue total. Refere menorragias desde a puberdade, inicialmente tratadas com sangue total, plasma anti-hemofílico (P.A.H), fibrinogénio e posteriormente tratadas com ác-ε-aminocaproico, CE, CP e crioprecipitados. Recentemente fez tratamento dentário, tendo efectuado terapêutica profilática com FVIIaR e ác-ε-aminocapróico, com excelente resultado.

Doente 3: Sexo feminino, 27 anos de idade, com história de epistáxis, petéquias e gengivorragias desde os 3 meses, submetida a múltiplas transfusões de sangue total, crioprecipitados e C.E. Tem história de menorragias desde a menarca, tratadas com CP e ác-ε-aminocaproico. A doente foi submetida a 3 extracções dentárias, tendo feito CP, DDAVP e ác-ε-aminocaproico, sem eficácia terapêutica.

Doente 4: Sexo feminino, 27 anos de idade, com história de epistáxis, gengivorragias e petéquias desde os 3 meses, tratada com múltiplas transfusões de CP e CE. A partir dos 12 anos, os episódios de epistáxis tornaram-se mais frequentes e surgiram menorragias. Por hematoma pós-traumático da mão esquerda, foi tratada com DDAVP, intra-venoso, o qual teve de ser interrompido por parestesias e palpitações, tendo havido necessidade de transfundir com CP.

Há 4 meses teve um episódio de epistáxis, com 1 semana de evolução. Foi tratada com cauterização em ORL e, por recorrência da hemorragia, fez tratamento com FVIIaR e ác-ε-aminocaproico, com eficácia parcial.

Métodos

O tratamento com concentrados plaquetários (CP) consistiu na infusão de 1 Unidade por 10 kg de peso corporal, administrados profilaticamente ou na sequência de complicações hemorrágicas.

O DDAVP foi administrado na dose de 0.3 µg/kg de peso, diluído em 50-100 ml de soro fisiológico, por via endovenosa, durante 30-60 min.. O ác-ε-aminocaproico foi administrado na dose de 60 mg/Kg, de 6/6h, inicialmente por via endovenosa e depois por via oral, durante 5-7 dias.

Após consentimento informado, o concentrado de FVIIaR foi administrado, na dose de 96-100 mcg/Kg, antes das extracções dentárias, seguido de 1 a 2 infusões, de 2/2h, após as extracções ou cirurgia dentária.

DOENTE	EPISÓDIOS HEMORRÁGICOS	TRATAMENTO	DOSES TERAPEUTICAS
1	Extracções dentárias (12) Drenagem abscesso dentário Destartarização Extracções dentárias (2) Gengivorragias	CP+ Antifibrinolíticos CP+ Antifibrinolíticos DDAVP+ Antifibrinolíticos+ CP FVIIaR + Antifibrinolíticos CE + CP + CRIO + Antifibrinolíticos	CP: 1U/10Kg Antifibrinolíticos: Epsicaprom, 60mg/Kg, de 6/6 horas DDAVP Subcutâneo:0.3mcg/Kg, via e.v. FVIIaR: 90-100 mcg/Kg, antes e após extracções dentárias
2	Hematemeses Melenas Curetagem Menorragias Trat. Dentário (Apicectomia)	Plasma fresco /Sangue total/CP Antifibrinolíticos DDAVP + Antifibrinolíticos Sangue total + P.A.H + fibrinogénio FVIIaR + Antifibrinolíticos	CP: 1U/10Kg Antifibrinolíticos : Epsicaprom, 60mg/Kg, de 6/6 horas DDAVP: 0.3mcg/Kg, via e.v. FVIIaR: 90-100 mcg/Kg, antes e após a cirurgia dentária
3	Menorragias Extracção dentária Extracção dentária Extracções dentárias (3)	CP + Antifibrinolíticos CP + Antifibrinolíticos CP + Antifibrinolíticos + DDAVP DDAVP + antifibrinilíticos	CP: 1U/10Kg Antifibrinolíticos : Epsicaprom, 60mg/Kg, de 6/6 horas DDAVP: 0.3 mcg/Kg, via e.v.
4	Gengivorragias Hematoma dorso da mão Epistaxis (1 semana duração)	CP + CE DDAVP + CP Cauterização + FVIIaR + Antifibrinolíticos	CP: 1U/10Kg DDAVP: 0.3 mcg/Kg, via e.v. FVIIaR: 90-100 mcg/Kg, 2/2 h Epsicaprom, 60mg/Kg, via e.v.

Tabela 2: Doses terapêuticas

Resultados e Conclusão

O tratamento habitual dos doentes com TG baseia-se na transfusão de concentrados plaquetários, quando medidas gerais e os antifibrinolíticos falham. Contudo, as transfusões de CP podem levar ao desenvolvimento de anticorpos contra as glicoproteínas GPIIb-IIIa ou anti-HLA, com risco elevado de refractariedade plaquetária.

As doentes 1 e 2 apresentam desde a infância uma tendência hemorrágica acentuada, que levou à transfusão de vários componentes sanguíneos, incluindo CP em n° elevado, sendo neste momento refractárias ao tratamento com CP. A necessidade de efectuarem tratamentos dentários levou à realização de tratamento profilático com o concentrado de factor VII activado recombinante (NovoSeven®), e ácido-ε-aminocapróico (Epsicaprom), com excelentes resultados.

Em ambas as situações clínicas a eficácia foi excelente, sem necessidade de recorrer a tratamentos suplementares, além dos programados. Em ambas as situações clínicas não se verificaram complicações tromboembólicas.

A doente 4 efectuou tratamentos com CP, com eficácia e em n° reduzido de situações clínicas. O tratamento efectuado com FVIIaR revelou-se pouco eficaz, por provável dose insuficiente ou necessidade de repetir o tratamento.

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^{4,6,7} e cirurgias efectuadas^{2,8,9} O uso concomitante de anti-fibrinolíticos é importante, na prevenção da lise precoce do coágulo.

No entanto, sendo o FVIIaR um medicamento seguro na tratamento da hemofilia com inibidores, esta segurança, do ponto de vista trombótico, não pode ser extrapolada para o tratamento de doentes com outras patologias, especialmente se há necessidade de tratamentos prolongados ou outros factores de risco associados. Estão reportados 2 casos graves de trombose venosa dos membros inferiores e embolia pulmonar, em 2 doentes com TG, submetidos a cirurgia e altas doses de FVIIaR^{2,8}. Nos casos de utilização prolongada e em doses elevadas, a trombogenicidade deve ser cuidadosamente monitorizada.

Serão necessários estudos adicionais num maior n° de doentes para se definirem doses mínimas eficazes, modo ideal de administração e segurança do FVIIaR. Devem ser equacionados o risco/benefício, assim como os custos, da sua utilização em doentes sem anticorpos anti-HLA ou anti-plaquetários, como terapêutica de 1ª linha e em alternativa aos concentrados plaquetários.

Os dados clínicos existentes actualmente suportam a utilização do FVIIaR, no tratamento dos doentes com TG e com anticorpos anti-GPIIb-IIIa/HLA, na ausência de terapêutica alternativa.

Referências

- Caen, JP. Glanzmann's thrombasthenia. *Clinical Haematology*, 1972, 1, 383-392
- 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, Schipperus 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 pot-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 typ 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

Ac anti-HLA	Agitação ADP/closgénio	Sexo	Idade	Episódios hemorrágicos
+	+	F	41	12
+	+	F	35	3
?	?	F	27	3
?	?	F	27	3

Tabela 1: Características das doentes.