

TROMBASTENIA DE GLANZMANN

Histerectomia vaginal de urgência tratada com factor VIIa recombinante

JOÃO S. MAIROS, ANA C. BERNARDO, ANABELA R. NEVES, ANA P. CAMPOS, FILOMENA P. NUNES, JOÃO S. SARAIVA, MARIA C. TRINDADE, ALCIDES H. PEREIRA, ANA MARQUES PEREIRA, CARLOS B. FALCÃO, HÉLIO RETTO

Serviços de Ginecologia; de Hematologia e de Imuno-Hemoterapia. Hospital Garcia de Orta. Almada.

RESUMO

No presente artigo, a propósito de um caso clínico de Trombastenia de Glanzmann com anemia grave por menometrorragias, os autores propõem a histerectomia vaginal e a administração do FVIIa recombinante no pré e pós operatório imediato como alternativas terapêuticas eficazes.

Palavras chave: Trombastenia de Glanzmann, Trombocitopatia. Factor VIIa recombinante, Menometrorragias, Histerectomia vaginal

SUMMARY

Thrombasthenia of Glanzmann Vaginal hysterectomy treated with recombinant factor VIIa

In the present article, regarding a clinical case of Thrombasthenia of Glanzmann with severe anaemia by menometrorragies, the authors propose the Vaginal hysterectomy and the administration of the recombinant factor VIIa on the immediate pre and post-operative as effective therapeutical alternatives.

Key words: Thrombasthenia of Glanzmann, Recombinant Factor VIIa, Menometrorragies, Vaginal Hysterectomy

INTRODUÇÃO

A Trombastenia de Glanzmann é uma trombocitopatia quase sempre autossómica recessiva, que se caracteriza por ausência da agregação plaquetária e discrasia hemorrágica crónica. O diagnóstico é habitualmente feito na infância, em criança com número de plaquetas normal que apresenta quadro de hemorragias muco-cutâneas como púrpura, epistáxis, menorragias e gengivorragias. As hemorragias pós-traumática e pós-operatória podem ter graves consequências.

Esta doença deve-se a mutações dos genes GPIIB/IIIa e classifica-se de acordo com a quantidade de GPIIB/IIIa: o tipo I é o mais deficiente (<5%); o tipo II (>5%) e a variante com cerca de 50%, corresponde na clínica ao portador de Trombastenia de Glanzmann.

Não existe tratamento específico. É habitual a profilaxia com concentrados plaquetários em caso de risco hemorrágico e recentemente surgiram relatos da terapêutica com Factor VIIa recombinante que mostram a sua eficácia nesta patologia.

Apresentamos o caso de uma doente do sexo feminino, 41 anos de idade, com diagnóstico de Trombastenia de Glanzmann que foi internada no Serviço de Hemato-Oncologia do Hospital Garcia de Orta por quadro de menometrorragias, com anemia grave. Foi realizada, para além dos tratamentos mais utilizados neste tipo de patologia, a terapêutica com factor VIIa. Devido à gravidade do quadro e à má resposta à terapêutica médica, a doente necessitou ser submetida a histerectomia vaginal, com excelentes resultados.

CASO CLÍNICO

Trata-se de uma doente do sexo feminino, caucasiana, 41 anos de idade, Gesta 0/ Para 0, com diagnóstico conhecido de Trombastenia de Glanzmann desde a infância. Tem história de episódios frequentes de diátese hemorrágica desde o 1.º ano de idade, com inúmeras transfusões de plaquetas ao longo da sua vida. A menarca ocorreu aos 18 anos e tem ciclos irregulares com fluxo menstrual abundante durante 8 a 15 dias. Aos 26 anos de idade teve AVC hemorrágico que lhe provocou uma ataxia cerebelosa. É seguida regularmente em consulta hospitalar de Imuno-hemoterapia do Hospital de S. José e faz terapêutica habitual com sulfato ferroso para a sua anemia ferropénica crónica.

Tem antecedentes familiares da mesma doença (mas com carácter mais atenuado) em duas irmãs, uma com 33 e outra com 27 anos. Teve outra irmã afectada por Trombastenia de Glanzmann e que faleceu aos dois anos de idade.

No caso clínico que apresentamos, foi internada no Serviço de Hemato-Oncologia do Hospital Garcia de Orta por quadro de menometrorragias com 15 dias de evolução, com palidez, hipotensão e taquicárdia. Analiticamente apresentava valores de hemoglobina (Hb) de 5,2 g/dl, hematócrito de 16,2% e plaquetas de 223.000/mm³.

Durante o internamento teve perdas hemáticas abundantes, condicionando dois quadros de choque hipovolémico (valor Hb min. = 3,5 g/dl), necessitando de suporte transfusional de eritrócitos e plaquetas sem obtenção de qualquer resposta clínica, expansores do plasma e, como último recurso nesta doente, factor VIIa recombinante nas doses de 300 + 300 kIU (2 tomas 2/2h) e 240 kIU 4/4 h até 24 horas.

À observação pela Ginecologia constatou-se a existência de útero ligeiramente aumentado de volume, com indicação para histerectomia de urgência, considerando o estado da doente.

Foi então submetida a histerectomia total vaginal com conservação de anexos, com suporte transfusional de con-

centrado eritrocitário no pré e pós-operatório, assim como concentrado de plaquetas, factor VIIa, plasma e 4 U de concentrado de eritrócitos durante a cirurgia. Registou-se no final da intervenção a perda total de 250 ml de sangue. Não houve complicações intra ou pós-operatórias a referir e a doente não necessitou de mais factor VIIa (fez apenas um dia de tratamento), tendo melhorado substancialmente a sua situação clínica em curto espaço de tempo. Teve alta seis dias após a intervenção cirúrgica, assintomática e com Hb de 12,5 g/dl.

O exame anatómico-patológico do útero revelou existência de focos de hemorragia no estroma superficial e abundante coágulo sanguíneo na cavidade endometrial, assim como fibroleiomioma de padrão comum, com 1 cm de diâmetro, ao nível do istmo.

DISCUSSÃO

A Trombastenia de Glanzmann é uma trombocitopatia hereditária quase sempre autossómica recessiva podendo ser, em casos raros, autossómica dominante e que se caracteriza por ausência da agregação plaquetária e discrasia hemorrágica crónica¹⁻³. O defeito básico consiste em anormalias quantitativas e qualitativas do complexo de glicoproteínas GPIIb/IIIa, habitualmente presente na membrana plaquetária¹⁻³. Este complexo consiste num heterodímero que pertence à família das integrinas, que possuem receptores celulares capazes de se ligarem ao fibrinogénio, fibronectina, vitronectina e factor de von Willebrand (FvW)¹⁻³. As plaquetas nesta doença não agregam com o ADP, colagénio, epinefrina e trombina, mas agregam com a ristocetina.

Os genes do complexo GPIIb/IIIa situam-se no braço longo do cromossoma 17 (17;q21.23). A consanguinidade predispõe ao aparecimento desta patologia¹⁻³.

O diagnóstico é habitualmente efectuado na infância^{1,2}.

As manifestações mais comuns incluem púrpura, epistáxis, menorragias e gengivorragias; as hemartroses são raras e a hemorragia pós-traumática e pós-operatória podem ser graves. Habitualmente a doença caracteriza-se por episódios hemorrágicos graves, não havendo correlação com a quantidade de GPIIb/IIIa^{1,2}. Observa-se um declínio na gravidade do quadro clínico com a idade^{1,2}.

Os indivíduos heterozigóticos são assintomáticos; estes portadores possuem cerca de metade da quantidade normal de GPIIb/IIIa, sem alterações nos testes laboratoriais².

Os achados laboratoriais incluem um tempo de hemorragia prolongado, deficiente agregação plaquetária com ADP, colagénio, epinefrina e trombina. A contagem e

morfologia plaquetária são normais, assim como o tempo de protrombina e APTT^{1,2}.

A Trombastenia de Glanzmann classifica-se de acordo com a quantidade de GPIIB/IIIa: o tipo I é o mais deficiente (<5%); o tipo II (>5%) é a variante com cerca de 50%, correspondem na clínica ao estado de portador².

Não existe tratamento específico. É habitual a profilaxia com concentrados plaquetários em caso de risco hemorrágico (p. ex.: extracções dentárias, cirurgias). A corticoterapia e o ácido aminocapróico não se revelaram eficazes. Em casos pontuais houve resposta à administração de desmopressina².

Mais recentemente surgiram registos da terapêutica com Factor VIIa recombinante com resultados encorajadores. O mecanismo exacto de acção deste factor na Trombastenia de Glanzmann não está esclarecido. O Factor VIIa constitui uma terapêutica muito dispendiosa e na grande cirurgia são preconizados três a cinco dias de tratamento⁴⁻¹⁰.

No caso descrito não houve resposta clínica e laboratorial às transfusões de plaquetas, seguramente devido aos anticorpos pré-formados, em consequência das inúmeras transfusões de plaquetas que lhe foram administradas ao longo da vida, o que lhe condicionaram um *estado refractário plaquetar*. A terapêutica médica mostrou-se insuficiente perante a hemorragia persistente que levou a choque hemorrágico, apesar das transfusões de concentrado eritrocitário efectuadas, pelo que só o recurso à técnica cirúrgica se mostrou a alternativa possível. Embora as condições operatórias fossem extremamente adversas pelo processo hemorrágico e pela anemia instalada, a histerectomia por via vaginal mostrou ser uma técnica cirúrgica decisiva nesta situação e muito pouco hemorrágica, o que se confirmou pelo pouco volume de sangue perdido na cirurgia e pelo pós-operatório não complicado. Ao contrário dos 3 a 5 dias de tratamento preconizados na literatura, a doente necessitou realizar apenas um dia de terapêutica com factor VIIa (o dia da intervenção cirúrgica), com franca melhoria do quadro clínico e laboratorial.

BIBLIOGRAFIA

1. Hereditary Disorders of Platelet Function: In: Ronald Hoffman, Edward J. Benz, Sanford J. Shattil, Bruce Furie, Harvey J. Cohen, Leslie E. Silberstein, editors. Hematology: Basic Principles and Practice. Second Edition: Churchill Livingstone Inc. 1995; 1913-16
2. Qualitative Disorders of Platelet Function. In: G. Richard Lee, John Foerster, John Lukens, Frixos Paraskevas, John P. Greer, George M. Rodgers, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. Tenth Edition. Vol 2. Williams & Wilkins, 1999; 1663-66
3. Thrombasthenia of Glanzmann and Naegeli, Clinical synopsis, PubMed ID: 273800 (Medline NIH); OMIM – Base de dados Mendeliana. Johns Hopkins University.
4. HEDNER U: NovoSeven as a universal haemostatic agent. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2000; (Suppl 1): S107 11
5. POON MC, DEMERS C, JOBIN F, WU JW: Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery patients with Glanzmann's Thrombasthenia. Blood 1; 1999; 94 (11): 3951-3, Dec
6. KRISTENSEN J, KILLANDER A, HIPPE E, HELLEBERG C, ELLEGARD J, HOLM V, KUTTI J, MELLQVIST UH, JOHANSSON JE, GLAZER S, HEDNER U: Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients thrombocytopenia. Haemostasis, 1996; 26 (Suppl 1): 159-64
7. POON MC, D'OIRON R: Recombinant activated factor VII (NovoSeven) treatment of platelet-related bleeding disorders. International Registry on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Group. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2000 Apr; 11 (Suppl 1): S55-68
8. WHITE B, O'CONNOR H; SMITH OP: Successful use of recombinant VIIa (NovoSeven) and endometrial ablation in a patient with intractable menorrhagia secondary FVII deficiency. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2000; Mar, 11 (Suppl 2): S155-7
9. INGERSLEV J, CHRISTIANSEN K, CALATZIS A, HOLM M, SABROE EBBESEN L: Management and monitoring of recombinant activated factor VII. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2000; Apr, 11 (Suppl 1): S25-30
10. SANTAGOSTINO E, MORFINI M, ROCINO A, BAUDO F, SCARAGI FA, GRINGE: Relationship between factor VII activity and clinical efficacy recombinant factor VIIa given by continuous infusion to pati with factor VIII inhibitors. Thromb Haemost, 2001; Oct, 86(4): 954-8