

BARBARA CHOIŃSKA, *PAWEŁ ŁAGUNA, MICHAŁ MATYSIAK

Trombastenia Glanzmanna – obraz kliniczny, diagnostyka, postępowanie

Glanzmann thrombasthenia – symptoms, diagnosis, treatment

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

Summary

Glanzmann thrombasthenia (GT) is a rare autosomal recessive disorder, caused by quantitative or qualitative defect of the membrane integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, a platelet receptor binding adhesive proteins in the initial stage of the coagulation process. Incorrect aggregation connected to $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ mutation is the cause of severe and challenging bleedings. In most cases bleeding symptoms manifest in early childhood. It comprises bruising, epistaxis, gingival bleedings, menorrhagia, bleeding after injury or surgery, gastrointestinal bleeding or haematuria. GT should be suspected in patients with a normal platelet count and morphology, with absent platelet aggregation and abnormal clot retraction. Diagnosis should be confirmed by flow cytometry or genetic studies. First line treatment of severe bleeding are platelet transfusions or recombinant factor VIIa (rFVIIa) in case of refractoriness to transfusion. This review will discuss the clinical presentation, diagnosis and treatment of thrombocytopathy on the example of Glanzmann thrombasthenia.

Keywords

Glanzmann's thrombasthenia, bleeding, diagnosis, treatment, rFVIIa

Podstawową funkcją płytek krwi jest zdolność do natychmiastowego przylegania do podśródbłonkowej warstwy nabłonka naczyniowego i agregacja, co warunkuje powstanie pierwotnego czopa hemostatycznego. W warunkach fizjologicznych płytki odpowiadają za utrzymanie szczelności naczyń krwionośnych (1).

Wrodzone defekty czynności płytek mogą dotyczyć każdego z etapów tworzenia czopu płytkowego: adhezji do ściany naczyniowej, agregacji, syntezy trombosanu, reakcji uwalniania substancji wewnątrzpłytkowych (1).

Rola płytek w hemostazie została opisana po raz pierwszy ponad wiek temu – w 1882 roku przez Bizzozero. Pierwszymi chorobami, w których zidentyfikowano defekty czynności płytek odpowiedzialne za krwawienie, była trombastenia Glanzmanna w 1918 roku i zespół Bernarda-Souliera w 1948 roku.

Postęp w identyfikacji defektów płytkowych nastąpił po wynalezieniu w latach 60. agregometru, a następnie w latach 70. technik uzyskiwania rekombinowanego DNA (2). W latach 90. na podstawie modelu genetycznego myszy zidentyfikowano podłoże molekularne defektów zarówno w trombastenii Glanzmanna (TG), jak i w zespole Bernarda-Souliera.

Obecnie zaburzenia czynności płytek dzielimy na pierwotne (wrodzone) i wtórne (nabyte). Defekty pierwotne występują bardzo rzadko. Są one efektem nieprawidłowości w zakresie budowy błony płytek, defektów ziarnistości płytkowych, zaburzeń sekrecji i/lub przekazywania sygnału oraz zaburzeń prokoagulacyjnej aktywności płytek (2, 3). Nabyte zaburzenia czynności płytek, znacznie częstsze, obserwowane są w przebiegu chorób przewlekłych nerek (mocznica), wątroby, chorób układu krwiotwórczego, takich jak: choroby

mieloproliferacyjne, ostre białaczki, zespół DIC, a także w przebiegu hipergammaglobulinemii monoklonalnych: szpiczaka mnogiego czy makroglobulinemii Waldenstroma.

W terapii wtórnych defektów płytkowych najważniejsze jest leczenie choroby podstawowej. Jeżeli konieczne jest leczenie objawowe, stosuje się wlewy z desmopresyny, przetaczanie płytek krwi i/lub krioprecypitatu (2, 3).

Istnieje wiele różnych klasyfikacji wrodzonych trombocytopatii. Ze względu na przebieg kliniczny można wyróżnić postacie ciężkie: trombostenia Glanzmanna, zespół Bernarda-Souliera, zespół Wiskotta-Aldricha, skaza płytkowa Quebec i postacie o przebiegu łagodnym. Trombocytopatiom towarzyszyć może małopłytkowość, tak jak ma to miejsce w zespole Bernarda-Souliera, płytkowym typie choroby von Willebranda-PT-vWD, zespole szarych płytek, defekcie MYH9-RD, zespole Wiskotta-Aldricha czy w skazie płytkowej Quebec, ale także prawidłowa liczba płytek jak w trombostenii Glanzmanna, defekcie ziarnistości gęstych, defekcie receptora płytkowego dla tromboksanu, ADP, kolagenu lub w zespole Scotta (3, 4).

Inny podział trombocytopatii uwzględnia wielkość płytek krwi. Małe płytki występują np. w zespole Wiskotta-Aldricha, zaś duże w: zespole Bernarda-Souliera, płytkowym typie choroby von Willebranda, zespole szarych płytek i defekcie MYH9-RD. Trombocytopatia może przebiegać jako defekt izolowany, np.: w zespole Bernarda-Souliera, trombostenii Glanzmanna, defekcie ziarnistości alfa, izolowanym defekcie ziarnistości gęstych lub zespole Scotta, lub być skojarzona z innymi defektami – jak w zespołach Chediaka-Higashiego, zespole Hermansky-Pudlak, defekcie MYH9-RD i zespole Wiskotta-Aldricha (4).

Trombostenia Glanzmanna (ang. *Glanzmann's thrombasthenia* – GT) jest chorobą dziedziczącą się w sposób autosomalny recesywny. Jej podłożem jest mutacja genu *ITGA2B* kodującego podjednostkę α IIb oraz genu *ITGB3* kodującego podjednostkę β 3 kompleksu glikoprotein błony płytek krwi będącego receptorem dla fibrynogenu, fibronektyny, trombospodyny i czynnika von Willebranda.

Oba geny znajdują się na długim ramieniu chromosomu 17q21-23 (5). Według danych z piśmiennictwa do 2012 roku opisano 150 różnych mutacji będących przyczyną TG. Są to mutacje nonsensowne, zmiany sensu, mutacje miejsc składowania eksonów, małe insercje i delecje. Wszystkie one prowadzą do efektu końcowego zaburzenia syntezy kompleksu α IIb β 3. Należy podkreślić, że rodzaj mutacji nie wpływa na ciężkość i częstość krwawień (7). W zależności od rodzaju defektu i ekspresji resztkowej integryny na błonie płytkowej wyróżnia się trzy typy trombostenii Glanzmanna:

- typ I: poniżej 5% resztkowej α IIb β 3 glikoproteiny,
- typ II: 5-20% α IIb β 3,
- wariant GT: defekt jakościowy α IIb β 3 (2).

Nie ma obecnie dokładnych danych określających częstość występowania trombostenii Glanzmanna, ale przyjmuje się, że jest mniejsze niż 1/1 000 000 mieszkańców (8). Występowanie tej choroby jest częstsze w społecznościach, w których dopuszczalne jest zawieranie małżeństw przez osoby spokrewnione, tj. Jordania, Iran, południowe Indie oraz Irak (9, 10).

Obecnie w Polsce w oparciu o bazę chorych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie zarejestrowanych jest 17 chorych na trombostenię Glanzmanna.

Objawy kliniczne trombostenii Glanzmanna pojawiają się zazwyczaj we wczesnym dzieciństwie. Mogą mieć one charakter łagodny, manifestując się obecnością jedynie niewielkich zasinień, lub ciężki – prowadząc do zagrażających życiu krwotoków (4, 11). W okresie noworodkowym objawy TG są zazwyczaj łagodne i najczęściej występują pod postacią wybroczyn (11). Poważne powikłania, takie jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie dokomorowe, występują rzadko (12). Krwawienia z nosa, krwawienia z dziąseł oraz tendencja do łatwego siniaczenia się są najczęstszymi objawami TG u obu płci (13). Krwawienia z nosa są najczęstszą przyczyną ciężkich krwawień u pacjentów z TG (11). U kobiet z TG istotnym problemem mogą stać się krwotoczne miesiączki (13). Ciężkie krwawienie z dróg rodnych może wystąpić podczas pierwszej miesiączki i być pierwszym objawem choroby u dziewczynki, bez wcześniejszej historii krwawień (14). Opiswane są również przypadki krwawień z przewodu pokarmowego oraz z układu moczowego (4, 11) oraz pojedyncze przypadki krwawienia do stawów, do OUN oraz do ciała szklistego, które w większości związane były z wcześniejszym urazem (11, 15). U chorych na TG krwawienia występują również po procedurach inwazyjnych, takich jak operacje chirurgiczne czy zabiegi stomatologiczne (11). Nasilenie kliniczne objawów zmniejsza się wraz z wiekiem pacjenta, chociaż objawy mogą utrzymywać się całe życie (6). Rozpoznanie TG stawiane jest często we wczesnym dzieciństwie, a obecne metody diagnostyczne pozwalają na stosunkowo łatwe rozpoznanie tej choroby (16). Prawidłowa liczba i wielkość płytek krwi, brak agregacji pod wpływem ADP, kolagenu, trombiny oraz adrenaliny, prawidłowa aglutynacja pod wpływem ristocetyny, przedłużony czas krwawienia, brak lub nieprawidłowa retrakcja skrzepu pozwalają na rozpoznanie choroby (17).

W rzadkich przypadkach TG może towarzyszyć obniżona liczba płytek krwi. Ma to miejsce, gdy choroba współistnieje z ITP. Mówimy wtedy o nabytej postaci TG, której przyczyną jest obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko kompleksowi α IIb β 3, hamujących jego funkcję (18). Rozpoznanie TG powinno zostać potwierdzone badaniem cytometrii przepływowej z użyciem przeciwciał monoklonalnych (4, 19, 20). Analiza DNA pozwala na potwierdzenie genetycznego defektu będącego przyczyną TG. Obecnie rekomendowaną metodą diagnostyki genetycznej jest standardowe PCR genomowego DNA, a następnie sekwencjonowanie oraz flankowanie regionów obu genów *ITGA2B* i *ITGB3* (6). Identyfikacja mutacji występującej u pacjentów i ich rodzin jest potrzebna w celu wykrycia bezobjawowych heterozygotycznych nosicieli (21). Określenie mutacji nie zmienia postępowania terapeutycznego, jednakże jest istotnym elementem poradnictwa genetycznego oraz pozwala ostatecznie rozwiązać wszelkie wątpliwości dotyczące rozpoznania (6). Obecnie możliwa jest diagnostyka prenatalna TG, ale wymaga ona zastosowania inwazyjnych metod, takich jak biopsja trofoblastu czy kordocenteza, natomiast z uwagi na zwiększone ryzyko poronienia nie jest obecnie powszechnie stosowana (9).

Na uwagę zasługuje problem, który napotykamy w trakcie diagnostyki trombofilii u dzieci, gdyż diagnostyka zaburzeń płytek krwi opiera się na tych samych metodach, które stosowane są w populacji dorosłych (22). Ocena funkcji płytek

w populacji pediatrycznej jest jednak dużo większym wyzwaniem w porównaniu z badaniami u osób dorosłych, z uwagi na niewielką objętość krwi, jaką można pobrać do analizy, a także z powodu braku precyzyjnie określonych norm laboratoryjnych (23, 24).

Objętość krwi pobieranej do badań jest istotnym ograniczeniem w przypadku badań oceniających agregację płytek krwi u noworodków i małych dzieci, jednak w przypadku podejrzenia zaburzeń w zakresie receptora $\alpha\text{IIb}\beta_3$ wykonanie badania agregacji płytek krwi jest konieczne do postawienia właściwego rozpoznania (19, 25).

POSTĘPOWANIE PRZY KRWAWIENIU

Powszechnie stosowanym leczeniem pierwszego rzutu łagodnych, umiarkowanych krwawień u pacjentów z trombastenią Glanzmanna są leki antyfibrynolityczne oraz miejscowa hemostaza (26, 27).

W przypadku łagodnych krwawień stosuje się leczenie miejscowe spongostanem z trombiną lub opatrunek uciskowy oraz leki antyfibrynolityczne. Trzeba jednak pamiętać o unikaniu stosowania leków antyfibrynolitycznych u chorych z krwawieniami z układu moczowego. Wszyscy pacjenci z ciężkimi defektami płytek powinni mieć w domu lek antyfibrynolityczny do natychmiastowego użycia. Kwas traneksamowy (Exacyl) powinien być podawany w dawce 20 mg/kg mc, 3 razy na dobę.

W leczeniu ciężkich zagrażających życiu krwawień stosuje się transfuzję koncentratu krwinek płytkowych (KKP) w dawce 1 j./10 kg mc (11, 27). Częste transfuzje KKP zwiększają jednak ryzyko immunizacji i powstania przeciwciał skierowanych przeciwko $\alpha\text{IIb}\beta_3$ i anty-HLA, czego efektem jest oporność na leczenie (4, 11, 28).

Obecnie rVIIa jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z trombastenią Glanzmanna z obecnością przeciwciał anty- $\alpha\text{IIb}\beta_3$ i/lub HLA w przeszłości lub aktualnie niereagujących na KKP. Pojedyncza dawka tego preparatu to 3 x 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dożylnie podawane co 2 godz. lub do zatrzymania krwawienia (29).

Rajpurkar i wsp. potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo rekomendowanej dawki rVIIa w leczeniu krwawień oraz w zapobieganiu krwawieniom podczas procedur inwazyjnych u pacjentów z TG zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci (27).

W piśmiennictwie dostępne są doniesienia o satysfakcjonującym efekcie zastosowania desmopresyny (DDAVP) będącej uzupełnieniem standardowej terapii TG (13, 30). Lek ten może być podawany dożylnie lub w aerozolu donosowym. Szczyt działania desmopresyny występuje po 30-60 min po podaży dożylniej i po 90-120 min w przypadku podaży podskórnej i donosowej. Dawki dożylnie DDAVP to 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ rozpuszczone w 20-50 ml soli fizjologicznej podane w 30 min wlewie. Dawki donosowe to 150 $\mu\text{g}/\text{dawkę}$ u dzieci poniżej 50 kg i 300 $\mu\text{g}/\text{dawkę}$ u dzieci i dorosłych powyżej 50 kg.

Ryzyko związane z retencją płynów i hiponatremią powoduje, że DDAVP nie może być stosowana u dzieci poniżej 2. roku życia. Należy pamiętać o wprowadzeniu restrykcji płynowych przez 24 godziny po podaniu desmopresyny. U osób

z nawracającymi ciężkimi krwawieniami można rozważyć przeszczepienie komórek szpiku (31).

U osób z trombastenią Glanzmanna tak jak u innych chorych z wrodzonymi trombocytopatiami ważne są działania mające na celu prewencję krwawień i związanych z tym transfuzji koncentratu płytek krwi, które zwiększają ryzyko alloimmunizacji. Obejmują one: stałą kontrolę stomatologiczną, hormonalną kontrolę krwawień miesięczkowych, niestosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz unikanie urazów (32). U pacjentów tych z powodu zwiększonego ryzyka infekcji wskazane jest wykonanie szczepień przeciwko WZW typu A, a także oznaczenie u nich HLA (32).

Podczas krwawień miesięcznych stosowane są leki antyfibrynolityczne, leki hormonalne zawierające progesteron lub progesteron z estrogenami. Ciężkie krwawienia miesięczne leczymy wysokimi dawkami progesteronu – norethisteron 5 mg co 4 godz. przez 24 godz. Dawkę można zmniejszyć do 5 mg 2 razy dziennie i kontynuować przez 3 tygodnie. Niedobór Fe jest częstym problemem w tej grupie pacjentek i wymaga suplementacji.

Krwawienia śródczaszkowe nie są częste, ale podobnie jak inne ciężkie krwawienia wymagają natychmiastowego przetoczenia KKP i rVIIa. Leczenie ich prowadzą wspólnie hematolog i neurolog.

POSTĘPOWANIE OKOŁOPERACYJNE U CHORYCH NA TROMBASTENIĘ GLANZMANNA

Zabiegi operacyjne u pacjentów z ciężkimi defektami funkcji płytek zagrażają ciężkim krwawieniem zagrażającym życiu i powinny być starannie planowane. Każdy pacjent powinien mieć ustalony swój indywidualny tryb postępowania.

Przy małych zabiegach należy przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych w dawce 1 j./10 kg lub rVIIa w dawce 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bezpośrednio przed zabiegiem i po nim 6 x co 2 godz. Następnie wydłuża się przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami leku co 3-4 godz. i kontynuuje leczenie aż do momentu zagojenia się rany.

Przy dużych operacjach bezpośrednio przed nimi oraz zaraz po zabiegu przetacza się zgodny w układzie HLA, KKP w dawce > 1 j./10 kg, a także podaje leki antyfibrynolityczne w okresie okołoperacyjnym.

U chorych opornych na leczenie za pomocą KKP należy dodatkowo włączyć terapię za pomocą rVIIa w dawce > 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami rVIIa w pierwszej dobie po zabiegu nie mogą być większe niż 2 godz. Leczenie to należy kontynuować do momentu ustąpienia ryzyka krwawienia, czyli do zagojenia się rany.

PODSUMOWANIE

Trombastenia Glanzmanna to rzadka choroba zaliczana do wrodzonych trombocytopatii związanych z ilościowym lub jakościowym defektem płytkowym.

Głównym problemem u chorych na TG jest wczesne jej rozpoznanie oraz zapewnienie prawidłowej hemostazy podczas krwawienia, w czasie wykonywania inwazyjnych procedur medycznych, zabiegów operacyjnych, porodu czy krwawień pourazowych.

Konflikt interesów
Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Paweł Łaguna
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii
i Onkologii Dziecięcej SPDSK
ul. Żwirki i Wigury 63a,
02-091 Warszawa
tel. +48 (22) 317-96-17
e-mail: pawel.laguna@litewska.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Kopeć M, Łopaciuk S: Hemostaza fizjologiczna. [W:] Łopaciuk S (red.): Zakrzepy i zatory. Wyd. II. PZWL, Warszawa 2002: 19-53. 2. Chojnowski K: Trombocytopatie. [W:] Robak T, Warzocha K (red.): Hematologia. Wyd. I. Via Medica, Gdańsk 2016: 468-478. 3. Alamelu J, Liesner R: Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010; 149: 813. 4. Nurden AT: Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 10. 5. Perutelli P, Mori PG: Biochemical and molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia. *Haematologica* 1992; 77: 421-426. 6. Fiore M, Nurden AT, Nurden P, Seligsohn U: Clinical utility gene card for: Glanzmann thrombasthenia. *Err J Hum Genet* 2012; 20: 1102. 7. Nurden AT, Fiore M, Nurden P, Pillois X: Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood* 2011; 118: 5996-6005. 8. Nurden AT: Glanzmann thrombasthenia: the need for epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1875-1877. 9. Newman PJ, Seligsohn U, Lyman S, Collier BS: The molecular genetic basis of Glanzmann thrombasthenia in the Iraqi-Jewish and Arab populations in Israel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3160-3164. 10. Toogeh G, Sharifian R, Lak M et al.: Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with Glanzmann thrombasthenia in Iran. *Am J Hematol* 2004; 77: 198-199. 11. George JN, Caen JP, Nurden AT: Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood* 1990; 75: 1383-1395. 12. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW et al.: A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006; 135: 603-633. 13. Borhany M, Fatima H, Naz A et al.: Pattern of bleeding and response to therapy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia* 2012; 18: e423-e425. 14. Orbitko-Pludowska A, Klukowska A, Łaguna P et al.: Hemorrhagic and serological complications of Glanzmann's thrombasthenia: a case report. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 6(5): 355-359. 15. Braunsteiner H, Pakesch F: Trombocytoasthenia and trombocytopathia. Old names and now diseases. *Blood* 1956; 11: 965-976. 16. Cox K, Price V, Kahr WH: Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 455-475. 17. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW et al.: A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006; 135: 603-633. 18. Tuffigo M, Lazaro E, James C et al.: Successful use of recombinant factor VIIa in patient with acquired Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia* 2011; 21: e70-e121. 19. Montgomery RR, Kunicki TJ, Taves C et al.: Diagnosis of Bernard-Soulier syndrome and Glanzmann's thrombasthenia with a monoclonal assay on whole blood. *J Clin Invest* 1983; 71: 385-389. 20. Jennings LK, Ashmun RA, Wang WC, Dockter ME: Analysis of human platelet glycoproteins IIb-IIIa and Glanzmann's thrombasthenia in whole blood by flow cytometry. *Blood* 1986; 68: 173-179. 21. Nurden AT, Fiore M, Pillois X, Nurden P: Genetic testing in the diagnostic evaluation of inherited platelet disorders. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 204-212. 22. Israels SJ, Kahr WH, Blanchette VS et al.: Platelet disorders in children: a diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 975-983. 23. Israels SJ: Diagnostic evaluation of platelet function disorders in neonates and children: an update. *Semin Thromb Hemost* 2009; 38: 181-188. 24. Knöfler R, Streif W: Strategies in clinical and laboratory diagnosis of inherited platelet function disorders in children. *Transfus Med Hemother* 2010; 37: 231-235. 25. Sullivan S, Mills A, Li Zhai et al.: Targeted Gene Correction of Glanzmann Thrombasthenia Induced Pluripotent Stem Cells Restores Surface Expression and Fibrinogen Binding of Integrin α IIb β 3. *Blood* 2011; 118: 4173. 26. Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M et al.: Principles of inherited platelet function disorders management. *Acta Haematol Pol* 2009; 40(3): 731-752. 27. Rajpurkar M, Chitlur M, Recht M, Cooper DL: Use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's thrombasthenia: a review of the literature. *Haemophilia* 2014; 20: 464-471. 28. Santoro C, Rago A, Biondo F et al.: Prevalence of allo-immunization anti-HLA and anti-integrin α IIb β 3 in Glanzmann thrombasthenia patients. *Haemophilia* 2010; 16: 805-812. 29. Novo seven RT [package insert]. Bagsvaerd, Denmark: NovoNordisk A/S; 2015. 30. Alamelu J, Liesner R: Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010; 149: 813-823. 31. McColl MD, Gibson BE: Sibling allogeneic bone marrow transplantation in a patient with type I Glanzmann's thrombasthenia. *Br J Haematol* 1997; 99: 58-60. 32. Markis M, Conlon C, Watson H: Immunization of patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9: 541-546.

nadesłano: 20.10.2016
zaakceptowano do druku: 28.11.2016