

Glanzmann trombastenisi: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi deneyimi

Glanzmann thrombasthenia: Cerrahpaşa Medical Faculty experience

Büşra Kutlubay, Gül Nihal Özdemir, Gülen Tüysüz, Hilmi Apak, Tiraje Celkan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Glanzmann trombastenisi nadir görülen, trombosit çökmesindeki bozuklukla seyreden otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır. Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümünde izlenen Glanzmann trombastenili hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımlarımızı sunmak istedik.

Gereç ve Yöntem: On dokuz hasta (%42 kız, %58 erkek; ortanca yaş: 10 ay) geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kanama yakınmalarının başlama ortanca yaşı dokuz ay (2 hafta-24 ay) idi. Hastaların tümünde başvuru yakınması sıradışı cilt ve mukoza kanamasıydı. On dört hastada anne-baba arasında akrabalık vardı. On beş olguda akım sitometri yapılabildi. Buna göre yedisi tip I, altısı tip II ve ikisi tip III olarak değerlendirildi. Uygulanan dokuz girişimsel işlemlerde; trombosit transfüzyonu, traneksamik asit, rekombinan aktive faktör VII ve fibrin yapıştırıcının tek veya birlikte kullanımları ile hemostaz sağlandı, hiçbir girişimsel işlemde ciddi kanama komplikasyonu yaşanmadı.

Çıkarımlar: Glanzmann trombastenisi olgularında girişimsel işlemler sırasında kanama kontrolünü sağlamak zor olabilir, girişimler sırasında yerel uygulamalar, desmopressin, steroid ve antifibrinolitik ajanlar tedavi için yararlı olabilir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 104-6*)

Anahtar sözcükler: Glanzmann trombastenisi, trombosit fonksiyon bozukluğu

Summary

Aim: Glanzmann thrombasthenia is a rare autosomal recessive disease characterized by a defect in platelet aggregation. Here we report the management of children with Glanzmann thrombasthenia followed up at Cerrahpaşa Medical Faculty Pediatric Hematology Department.

Material and Method: The files of nineteen patients (42% girls, 58% boys; median age: 10 months) were retrospectively reviewed.

Results: The median age of onset of bleeding symptoms was 9 months (2 weeks-24 months). All patients presented with easy bruising and mucosal bleeding. Fourteen patients' parents were consanguineous. In 15 patients, flow cytometry was performed. According to this, seven patients had type I, six patients had type II and two patients had type III disease. Nine patients were treated with thrombocyte transfusion, tranexamic acid, recombinant active factor VII and fibrin glue as a single or combined therapy; none of them had a major bleeding complication.

Conclusions: Bleeding control during invasive procedures may be challenging in children with Glanzmann thrombasthenia; local treatments, desmopressin, steroid and antifibrinolytics may be used with success. (*Türk Arch Ped 2012; 47: 104-6*)

Key words: Glanzmann thrombasthenia, thrombocyte function disorder

Giriş

Glanzmann trombastenisi (GT) ilk olarak 1918 yılında Dr. Eduard Glanzmann tarafından anormal pıhtı retraksiyonu ve trombositlerde bozukluk olarak tanımlanmıştır (1). Glanzmann trombastenisi nadir görülen, trombosit çökmesindeki bozuklukla seyreden otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır (2,3). Akraba evliliklerinin fazla olduğu toplumlarda daha sık saptanmaktadır.

Glanzmann trombastenisindeki temel bozukluk, trombosit zar almacının (IIb/IIIa) fibrinojene bağlanmasındadır (4,5). Moleküler temeli alfa IIb beta üç integrinin nitelik ve sayısal anormalliklerine bağlıdır. Glikoprotein IIb-IIIa düzeylerine göre hastalık üç alt tipe ayrılır. Glikoprotein düzeyi normalin %5'inden az olan olgular tip I, %5-20 arasında olan olgular tip II olarak sınıflandırılır. Tip III şeklinde GP düzeyleri normal/normale yakın olmakla beraber işlevlerinde bozukluk vardır (6,7). Son yıllarda sık enfeksiyon

geçiren ve GT olan olgulardakine benzer kanama eğilimi gösteren lökosit adezyon bozukluğu (LAD) tip 3 hastaları da GT'nin bir alt grubu olarak değerlendirilmektedir (8). Trombosit agregometre incelemesinde GT trombositleri ristosetin haricindeki hiçbir madde ile etkileşim sonrasında çökme oluşturamaz. Yine tanı amacı ile agregometrenin yanında akım sitometri incelemesinde CD41 ve CD61 monoklonal antikorları kullanılarak glikoprotein (GP) IIb-IIIa düzeylerinin normalden düşük olduğu belirlenebilir (Şekil 1). Trombosit sayısı normal olup, kanama zamanı uzamıştır, periferik yaymada trombositler küme yapmayıp tekle görünürler. Çok nadiren trombosit sayısı normal ya da hafif düşük olabilir (3). Glanzmann trombastenisi çeşitli klinikte değişik şekillerde görülebilir. Bazı hastalarda sadece purpuralar görülürken, diğerlerinde hayatı tehdit eden kanamalar olabilir. Glanzmann trombastenisinde purpura, burun kanaması, gingival kanama ve menoraji sık olarak görülürken sindirim sistemi kanaması ve hematüri daha az görülür (3).

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde izlediğimiz GT'li hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımlarımızı sunmak istedik.

Gereç ve Yöntem

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda GT (1995-2011 yılları arasında) tanısı koyulan ve izlenen 19 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, başlangıç bulguları, ailede akraba evliliği ve benzer hastalık öyküsü, kanama sıklığı, transfüzyon sıklığı, laboratuvar bulguları ve kanama durumunda verilen tedaviler ile girişimsel işlemler açısından değerlendirildi.

Bulgular

On dokuz hasta [8'i (%42) kız, 11'i (%58) erkek] değerlendirildi. Ortanca yaş 10 ay (dağılım:1 ay-9 yaş) idi. Kanama yakınmalarının başlama yaşı ortanca dokuz ay (2 hafta- 24 ay) idi. Hastaların tümünde başvuru yakınması sıradışı cilt ve mukoza kanamasıydı (Tablo 1). Kan sayımlarında trombosit sayısı normal ve periferik yaymalarında trombositler küme oluşturmamıştı. Hastaların pıhtılaşma değişkenleri normaldi. Olguların tümünde demir eksikliği anemisi vardı.

Çalışmamızda 14 hastada anne-baba arasında akrabalık vardı. Beş hastanın kardeşlerinde de aynı yakınmalar vardı. Bir ailede üç kardeşle hastalık saptandı. On beş olguda akım sitometri yapılabildi. Buna göre yedisi tip I, altısı tip II ve ikisi tip III olarak değerlendirildi. Hastaların kanama sıklığı ve şiddeti değişkenlik göstermekteydi (Tablo 2). Tip II grupta olmasına rağmen ciddi kanamaları olan hastalarımız vardı (3 olgu: almaç düzeyleri %8, %12 ve %19). Sık kanamaların neden olduğu anemi nedeniyle altı olguya eritrosit transfüzyonu yapılmıştı. Antitrombosit antikor bakılan üç hastanın birinde pozitiflik saptandı. Uygulanan dokuz girişimsel işlemde (diş çekimi: 2, göz operasyonu: 2, sünnet: 5), trombosit transfüzyonu, traneksamik asit, rekombinan aktive faktör VII (rVIIa) ve fibrin yapıştırıcının tek veya birlikte kullanımları ile hemostaz sağlandı. Hiçbir girişimsel işlemde

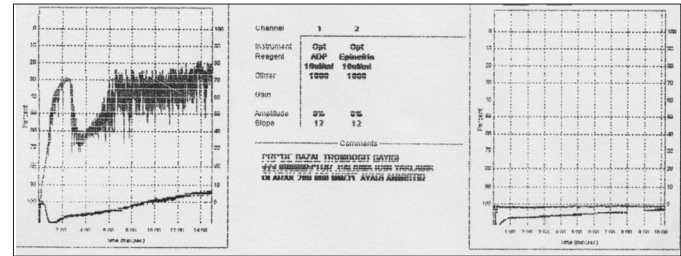
ciddi kanama komplikasyonu yaşanmadı. Ortanca izlem süresi beş yıl (dağılım:18 ay-16 yıl) olup, izlemde kanama nedeniyle kaybedilen hasta olmadı.

Genetik çalışma hiçbir hastamızda yapılmamıştı. Bu nedenle beyaz küre sayısı yüksek ve sık enfeksiyon geçiren ve acile tekrarlayan kanama başvuruları olan iki hastada LAD III ilişkili GT düşünmemize rağmen henüz ispatlayamadık.

Tartışma

Glanzmann trombastenisi genellikle doğumdan ve erken çocukluk döneminden itibaren sıradışı cilt ve mukoza kanamaları ile getirilen ve trombosit sayısı normal olan hastalarda ilk düşünülecek tanıdır. Nadiren tanı ileri yaşlara kayabilir. Literatür incelendiğinde çoğunlukla hastaların tanıları beş yaşından önce konulmuştur, bizim olgularımızda ise ortalama tanı yaşı 10 aydır ancak tanı yaş aralığı 1-10 yaş idi (6,7). On yaşında tanı alan hasta başka bir merkezde vWF tip 2 eksikliği olarak izlenen bir olguydu.

Glanzmann trombastenisinde trombosit işlevlerindeki bozuluktan kaynaklanan bir hastalık olduğu için birincil pıhtı oluşumunda bozukluk vardır ve hastalarda mukoza kanamaları sıktır. Mukozada fibrinolitik aktivite olduğu için oluşan pıhtı çabuk erir ve tekrar oluşamayacağından kanama



Şekil 1. Bir olgumuzun trombosit çökme eğrisi

Tablo 1. Başvuru yakınmaları

Yakınma	(n)
Burun kanaması	7
Ağız mukozasından kanama	1
Ağız ve burun kanaması	2
Vücutta düzelmeyen morluklar	6
Sindirim sisteminde kanama	1
Dişeti kanaması	2

Tablo 2. Cilt ve mukoza kanama sıklığı

Kanama sıklığı	(n)
Sadece 1 kez kanama	1
Ayda 1-2 kez kanama	6
Yılda 2 -11 kez	8
Yılda <2 kez kanama	4

uzun sürer. Özellikle dişeti ve burun kanaması ön plandadır. Hematüri, menoraji ve sindirim sistemi kanaması şeklinde yakınmalarda ilk başvuru nedeni olabilir. Hastalarımızın 12'sinde (%63) başvuru yakınması dişeti ve burun kanaması idi. Bir hasta ise sindirim sistemi kanaması ile başvurmuştu. İzlem sırasında ise travma sonrasında gelişen göz içi kanaması ile gözünü kaybeden bir hastamız vardı.

Glanzmann trombastenisi olgularında girişimsel işlemler sırasında kanama kontrolünü sağlamak zor olabilir (9,10). Bu girişimler sırasında yerel uygulamalar, DDAVP, steroid ve antifibrinolitik ajanlar tedavi için yararlı olabilir. Biz hastalarımızda çoğunlukla antifibrinolitik ilaçları kullandık. Antifibrinolitik olarak Türkiye piyasalarında bulunan traneksamik asidi (TransaminR) ağızdan, damardan ve ağız içi kanamalarda gargara şeklinde uyguladık. Masif kanamaların durdurulmasında ise trombosit süspansiyonu, rFVIIa, fibrin yapıştırıcılarının tek ve birlikte kullanımı ile hemostaz sağlanabildi.

Olgularımız içinde kaybedilen hasta olmadı. Sık kanamalar nedeniyle başvuran hastalarımızın altısında (%31) eritrosit süspansiyonu verilmesi gerekti. Kontrol altına alınamayan kanamalarda hemoglobini >10g/dL tutmaya çalıştık, bu nedenle birden fazla transfüzyon verdiğimiz hastalarımız oldu (üç olgu). Tüm hastalarda kronik kan kaybına ikincil demir eksikliği geliştiği için ağızdan demir desteği verildi.

Altı hastaya değişik zaman dilimlerinde kontrol altına alınamayan kanamaları nedeniyle trombosit süspansiyonu verildi (%31). Bölümümüzde sık transfüzyonlar nedeniyle alloimmünizasyon gelişme riskinin bu hastalarda fazla olduğunu bildiğimiz için ancak yerel kontrol ve antifibrinolitiklerin yeterli olmadığı kanama ataklarında trombosit süspansiyonu tercih edilmektedir (6).

Olgularımızın cerrahi işlemlerinde genel olarak antifibrinolitik ilacı bir gece önceden başlayıp beş gün süre ile 25 mg/kg/doz olarak kullandık. Bu uygulama ile trombosit transfüzyon ihtiyacını önemli ölçüde azalttığımızı düşünmekteyiz. Nitekim sünnet yapılan beş çocukta sadece 18 yaşındaki bir olgumuzda hazırlatılan trombosit süspansiyonunu vermemiz gerekti. Diğer dört olgu antifibrinolitik ve sünnet sırasında kullanılan fibrin-yapıştırıcı ile başarılı şekilde ameliyat edildi, trombosit süspansiyonu kullanılmadı. Travma nedeni ile gözünü kaybeden ve antitrombosit antikoruna saptandığı için trombosit süspansiyonu veremediğimiz olguda diğer gözüne gereken lazer girişimi rFVIIa ile gerçekleştirildi. Uygulama sırasında ve sonrasında bir yan etki gözlenmedi.

Glanzmann trombastenisinde saptanan kanama atak tedavisinde rFactorVIIa verilmesinin etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (10,11). Hatta beyin tümörü gibi ciddi operasyonlarda bile GT'li hastalarda başarı ile kullanılmış ancak tromboz yan etkisi saptanmıştır (12). Glanzmann

trombastenisi olan hastalarda Faktör VII kullanımı ile tromboz gelişimi literatürde vardır (12,13). Faktör VIIa subendotelial fibrin üretimini arttırarak etkisini göstermektedir (14). Faktör VIIa GT'de etkili bir tedavi olmasına karşın görülebilecek yan etkiler açısından (tromboz vs.) dikkatli olunmalıdır (10). Rekombinan FVIIa kullanımı pahalı bir tedavi olduğu için son yıllarda hastanın kendi trombositten zengin pıhtısının antifibrinolitikle birlikte kullanımının etkili olarak, hemostazı ucuz bir yoldan sağladığını gösteren çalışmalar yapılmaktadır (15).

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Glanzmann E. Hereditaire hemorrhagische thrombasthenie. Ein Beitrag zur pathologie der blutplättchen j Kinderkranken 1918;88:113.
2. Belluci S, Caen J. Molecular Basis of Glanzmann's thrombasthenia and current strategies in treatment. Blood Rev 2002;16:193-202.
3. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: The spectrum of clinical disease. Blood 1990;75:1383-95.
4. Nurden AT, Didry D, Kieffer N, McEver RP. Residual amounts of glycoproteins IIb and IIIa may be present in the platelets of most patients with Glanzmann's thrombasthenia. Blood 1985;65:1021-4.
5. Nurden A, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. J Thromb Haemost 2011;9 (Suppl 1):76-91.
6. Sebastiano C, Bromberg M, Breen K, Hurford MT. Glanzmann's thrombasthenia: report of a case and review of the literature. Int J Clin Exp Pathol 2010;25:443-7.
7. Nurden AT. Glanzmann thrombasthenia. Orphanet J Rare Dis 2006;6:10.
8. van de Vijver E, De Cuyper IM, Gerrits AJ, et al. Defects in Glanzmann thrombasthenia and LAD-III (LAD-1/v) syndrome: the role of integrin $\beta 1$ and $\beta 3$ in platelet adhesion to collagen. Blood 2012;119:583-6.
9. Poon MC. The evidence for the use of recombinant human activated factor VII in the treatment of bleeding patients with quantitative and qualitative platelet disorders. Transfus Med Rev 2007;21:223-36.
10. Poon MC, Zotz R, Di Minno G, Abrams ZS, Knudsen JB, Laurian Y. Glanzmann's thrombasthenia treatment: a prospective observational registry on the use of recombinant human activated factor VII and other hemostatic agents. Semin Hematol. 2006;43(1 Suppl 1):33-6.
11. Valentino LA. Use of rFVIIa in 4 children with Glanzmann thrombasthenia. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28:653-8.
12. Wertz D, Boveroux P, Péters P, Lenelle J, Franssen C. Surgical resection of a sphenoid wing meningioma in a patient with Glanzmann thrombasthenia. Acta Anaesthesiol Belg 2011;62:83-6.
13. Kilincaslan H, Leblebisatan G, Tepeler A, Karakus SC. Formation of obstructing blood clot in the ureter in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. Blood Coagul Fibrinolysis 2011;25:735-7.
14. Lisman T, Moschatsis S, Adelmeijer J, Nieuwenhuis HK, De Groot PG. Recombinant factor VIIa enhances deposition of platelets with congenital or acquired $\alpha IIb\beta 3$ deficiency to endothelial cell matrix and collagen under flow via tissue factor-independent thrombin generation. Blood 2003;101:1864-70.
15. Nurden P, Youlouz-Marfaq I, Siberchicot F, et al. Use of autologous platelet-rich clots for the prevention of local injury bleeding in patients with severe inherited mucocutaneous bleeding disorders. Haemophilia 2011;17:620-4.