

Гинеколошко-акушерске интервенције код жена са Бернар–Сулијеовим синдромом – приказ две болеснице

Мирјана Митровић¹, Иво Елезовић^{1,2}, Предраг Миљић^{1,2}, Дарко Антић^{1,2}

¹Клиника за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Бернар–Сулијеов (*Bernard–Soulier*) синдром (БСС) је редак наследни поремећај тромбоцита који се одликује поремећеном функцијом тромбоцита, тромбоцитопенијом с мегатромбоцитима, продуженим временом крварења и честим крварењима са значајним морбидитетом. Подаци о току трудноће и гинеколошким интервенцијама у БСС су ретки и не постоје опште терапијске препоруке.

Прикази болесника У раду су приказане две болеснице са БСС. Прва болесница, стара 29 година, јавила се на преглед у осмој недељи трудноће. Дијагноза БСС постављена је на основу продуженог времена крварења, тромбоцитопеније са мегатромбоцитима и изостанка агрегације тромбоцита на ристоцетин. Порођај је обављен у 38. недељи трудноће царским резом. За интервенцију, која је протекла без компликација, болесница је припремљена трансфузијом пулраних тромбоцита и антифибринолитиком. Постоперациони период је био компликован тронедељним вагиналним крварењем резистентним на трансфузије тромбоцита, антифибринолитике и утеротонике. Број тромбоцита новорођенчета био је нормалан. Друга болесница, стара 28 година, примљена је у болницу ради операције тумора јајника. Припрема за интервенцију је извршена применом трансфузије пулраних тромбоцита и антифибринолитика. Операција је протекла без компликација. Другог дана од операције дошло је до обилног крварења, које није престало ни након трансфузије тромбоцита. Крварење је заустављено применом рекомбинантног активираних фактора VII. Дванаест сати касније, током хипертензивне кризе, јавио се епилептични напад типа гранд мал узрокован субарахноидалним крварењем. Лечење је настављено трансфузијама тромбоцита и антиедематозном и антихипертензивном терапијом. Патохистолошки преглед ткива јајника открио је хеморагичне оваријалне цисте.

Закључак Гинеколошко-акушерске интервенције код жена са БСС могу бити компликоване крварењима која угрожавају живот и стога захтевају мултидисциплинарни приступ уз одговарајућу припрему. Због врло мало података о овоме у литератури, свакој болесници треба приступити понаособ.

Кључне речи: Бернар–Сулијеов синдром; крварење; гинекологија; акушерство

УВОД

Бернар–Сулијеов (*Bernard–Soulier*) синдром (БСС) је ретко аутозомно рецесивно наследно обољење с инциденцијом мањом од 1:1.000.000 [1, 2]. Болест је последица квалитативног или квантитативног поремећаја гликопротеинског (*Gp*) комплекса *Ib-IX-V* на ћелијској мембрани тромбоцита. Наведени комплекс се састоји од четири трансмембранске полипептидне субјединице – *Gp Iba*, *Gp Ibβ*, *Gp IX* и *Gp V*, које су кодиране различитим генима. Комплекс *Gp Ib-IX-V* игра важне улоге у функцији тромбоцита. Везивањем за Фон Вилебрандов (*von Willebrand*) фактор (*vWF*) омогућава адхезију тромбоцита за зид крвног суда на месту повреде. Такође, мења способност тромбина у малим концентрацијама да активира тромбоцит [1, 2]. Досад је описано више од 30 мутација које узрокују БСС [1].

Клиничком сликом БСС доминирају честе појаве крварења различитог интензитета. Најчешће су у питању блага крварења типа епистаксе, гингивалних и кутаних кр-

варења, али су могућа и крварења која угрожавају живот особе, после повреда или хируршких интервенција. Иако мушкарци и жене подједнако често оболевају, клиничка слика код жена је тежа услед појаве менометрорагија и постпарталних крварења [1, 2].

Основна лабораторијска одлика БСС је тромбоцитопенија с великим тромбоцитима у размазу крви (мегатромбоцити). Број тромбоцита је у опсегу од $<30 \times 10^9/l$ до нормалног [1, 2]. Време крварења је продужено више него што би се могло очекивати с обзиром на степен тромбоцитопеније. Изостаје агрегација тромбоцита на ристоцетин. За разлику од Фон Вилебрандове болести, у којој се агрегација на ристоцетин коригује додавањем плазме здравог даваоца, тај ефекат изостаје у БСС [1, 2]. Имунофенотипизација тромбоцита на *GpIb-IX-V* јесте брз начин постављања дијагнозе болести [1, 2].

Пошто је болест изузетно ретка, препоруке за припрему и извођење гинеколошких и акушерских интервенција су засноване на појединачним саопштењима. У овоме раду биће приказане две болеснице са БСС које

Correspondence to:

Mirjana MITROVIĆ
Klinika za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2
11000 Beograd
Srbija
mmg@beotel.net

су подвргнуте гинеколошко-акушерским захватима. Ни у једном приказаном случају у породицама није било дијагностикованих чланова са БСС.

ПРИКАЗ ПРВЕ БОЛЕСНИЦЕ

Тромбоцитопенија благог степена је уочена у узрасту од две године при редовном контролном прегледу. Без допунских испитивања постављена је дијагноза имунолошке тромбоцитопеније (ИТП). У неколико наврата болесница је лечена кортикостероидима, али значајног терапијског ефекта није било. Током адолесценције јавиле су се менометрорагије. У 26. години, због анемије и тромбоцитопеније, први пут је упућена на болничко лечење у Клинику за хематологију Клиничког центра Србије. Иницијална крвна слика показала је микроцитну анемију (хемоглобин – Hb 70 g/l, MCV 60, ретикулоцити 11%) и тромбоцитопенију благог степена ($50 \times 10^9/l$) уз појаву циновских тромбоцита (2-6 μm). Време крварења према Дјуку (*Duke*) било је необично продужено у односу на степен тромбоцитопеније (дуже од 20 минута), те је предузето детаљно испитивање хемостазе. Сви тестови коагулације – фибриноген 3,3 g/l, протромбинско време (PT) 75%, активирано парцијално тромбопластинско време (aPTT) 29,3 s, vWF 82%, $FVIII$ 82%, FII 91%, FV 78% и $FVII$ 75% – били су нормални. С друге стране, адхезија тромбоцита (тест стакленим перлама) била је снижена на 13% (нормалне вредности 60–100%), док је агрегација тромбоцита на ристоцетин изостала. Наведени агрегациони поремећаји није се кориговао при додавању плазме здравог даваоца. Агрегација тромбоцита на адреналин, колаген и аденозиндифосфат била је нормална. Испитивање века тромбоцита показало је нормалан животни век тромбоцита, уз мешовиту секвестрацију у јетри и слезини уз смањену производњу (30% оптималне). На основу наведених резултата постављена је дијагноза БСС.

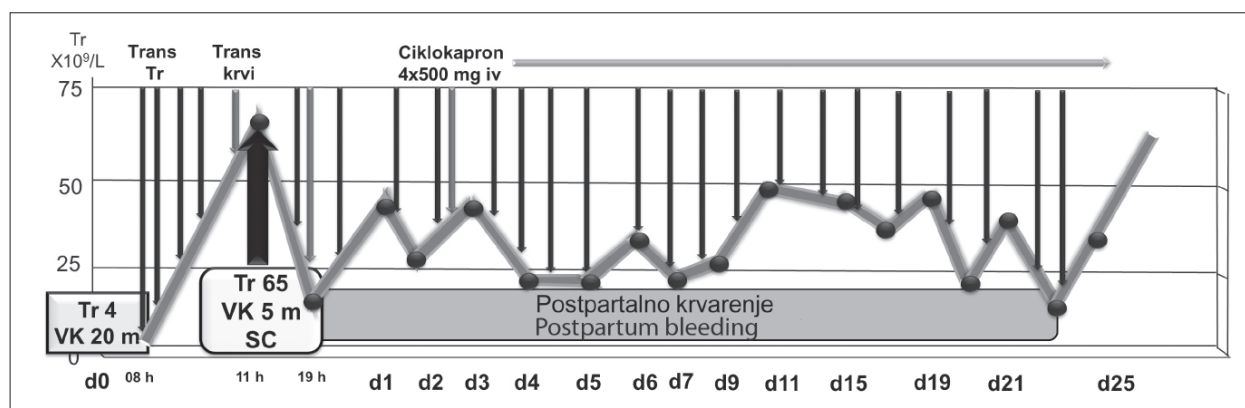
Две године касније болесница се јавља на контролни преглед у 8. недељи трудноће. Током трудноће број тромбоцита је био у опсегу $5-34 \times 10^9/l$. Знакова хемо-

рагијског синдрома није било, те није примењивана хематолошка терапија. У 38. недељи трудноће одлучено је да се болесница породи елективним царским резом. На дан интервенције број тромбоцита је био $4 \times 10^9/l$, ниво хемоглобина 83 g/l, док је време крварења било дуже од 20 минута. Болесница је непосредно пред интервенцију припремљена трансфузијом четири пула тромбоцита и једном дозом деплазматисаних еритроцита (Слика 1). Наведеном супституцијом број тромбоцита је повећан на $65 \times 10^9/l$, а време крварење је скраћено на пет минута. Царски рез је извршен без компликација и рођена је девојчица Апгар скара 8.

У првим сатима после порођаја јавило се вагинално крварење. Наредне три недеље, упркос свакодневnoj примени трансфузија тромбоцита, утеротоника и антифибринолитика (циклокапрон *i.v.* 4×500 mg дневно), број тромбоцита је био мањи од $50 \times 10^9/l$, а крварење се одржавало (Слика 1). Двадесет петог дана од порођаја број тромбоцита се повећао, а крварење зауставило. Број тромбоцита новорођенчета током целокупног периода хоспитализације био је нормалан.

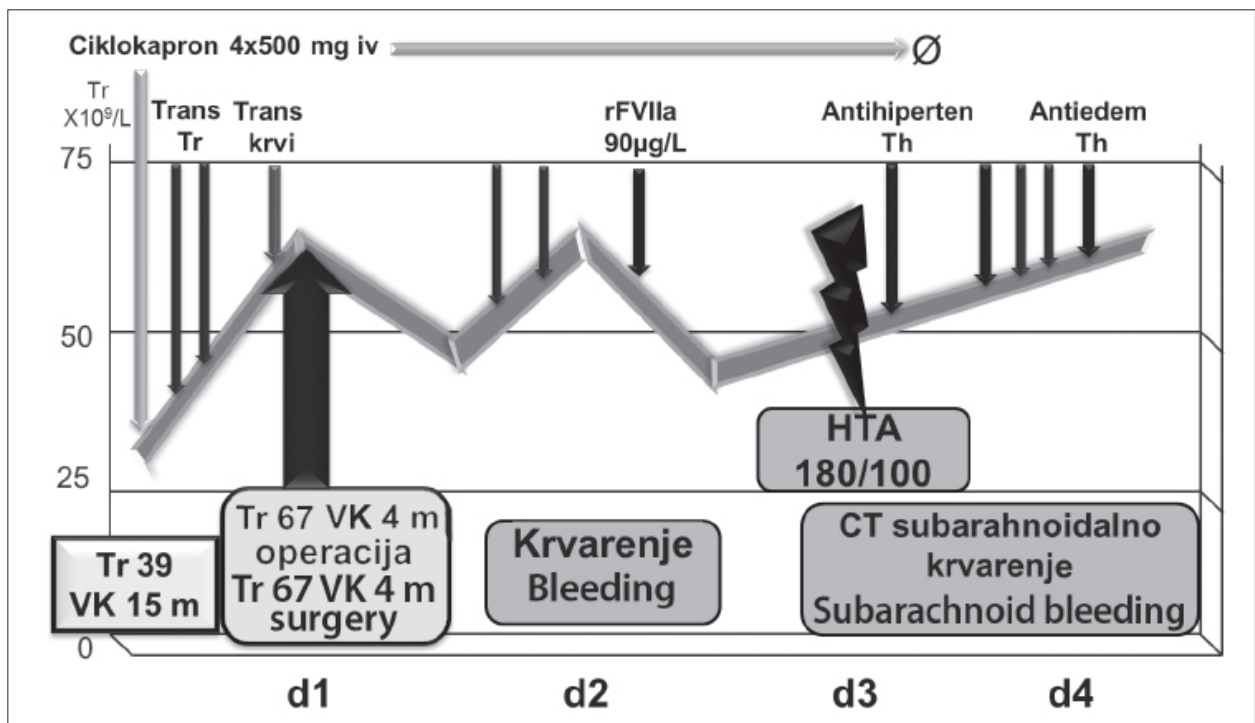
ПРИКАЗ ДРУГЕ БОЛЕСНИЦЕ

Тромбоцитопенија је уочена у узрасту од две године при редовном лекарском прегледу, али није даље испитивана. Током адолесценције болесница је имала обилне менометрорагије које су у једном циклусу довеле до развоја хеморагијског шока (Hb 15 g/l), због чега је примљена на болничко лечење у Клиници за хематологију Клиничког центра Србије. Предузета су испитивања описана у претходном случају: Hb 75 g/l, MCV 68, Tr $27 \times 10^9/l$, пречник 3–8 μm ; време крварења 10 минута; агрегација тромбоцита на ристоцетин је изостала без корекције при додавању плазме здравог даваоца; век тромбоцита је био нормалан (7,5 дана), са секвестрацијом у јетри и слезини и смањеном производњом (20% од оптималне), на основу којих је постављена дијагноза БСС. Болесница је лечена применом трансфузија тромбоцита.



Слика 1. Припрема за царски рез и постпартални ток код болеснице са Бернар–Сулијеовим синдромом
Figure 1. Preparation for Caesarean section and postoperative period in our patient with Bernard–Soulie syndrome

Tr – тромбоцити; VK – време крварења; SC – царски рез; d – дан; Trans Tr – трансфузија тромбоцита; Trans krvi – трансфузија деплазматисане крви
 Tr – platelet; VK – bleeding time; SC – Caesarean section; d – day; Trans Tr – platelet transfusion; Trans krvi – red blood cells transfusion



Слика 2. Припрема за гинеколошку операцију и постоперациони ток код болеснице са Бернар–Сулијеовим синдромом и тумором јајника
Figure 2. Preparation for gynecological intervention and postoperatum period in our patient with Bernard–Soulier syndrome and ovarian tumor

Tr – тромбоцити; VK – време крварења; d – дан; Trans Tr – трансфузија тромбоцита; Trans krvi – трансфузија деплазматисане крви; HTA – артеријска хипертензија; rFVIIa – рекомбинантни активирани фактор VII; Antihiperten Th – антихипертензивна терапија; Antiedem Th – антиедематозна терапија

Tr – platelets; VK – bleeding time; SC – Cesarean section; Trans Tr – platelet transfusion; Trans krvi – red blood cells transfusion; HTA – arterial hypertension; rFVIIa – recombinant activated factor VII; Antihiperten Th – antihypertensive therapy; Antiedem Th – antiedema therapy

Три године по постављању дијагнозе, на основу ултразвучног и *СТ* прегледа абдомена, утврђене су цистичне масе на оба јајника, због којих је била неопходна гинеколошка интервенција. На дан планиране операције број тромбоцита био је $39 \times 10^9/l$, *Hb* 86 g/l, а време крварења 15 минута. Болесница је непосредно пре операције припремљена трансфузијом два пула тромбоцита и једном дозом деплазматисаних еритроцита уз примену антифибринолитика (циклокапрон *i.v.* 4×500 mg дневно), а терапија је настављена и у постоперационом периоду. Наведеном супституцијом постигнут је број тромбоцита од $67 \times 10^9/l$, а време крварења скраћено на четири минута, те је извршена цистектомија. Операција и први постоперациони дан протекли су без компликација (Слика 2).

Другог дана од операције, при броју тромбоцита од $48 \times 10^9/l$, развило се обилно вагинално крварење, са снижењем нивоа *Hb* за 20 g/l. Примењена је трансфузија два пула концентрованих тромбоцита, али значајног клиничког ефекта није било. Крварење је заустављено применом дозе рекомбинантног активiranог фактора VIIa (*rFVIIa*, NovoSeven®, 90 μg/kg). Десет сати касније развила се хипертензивна криза (200/110 mm Hg) праћена епилептичним нападом типа гранд мал. Диференцијалнодијагностички посумњало се на интракранијално крварење или тромбозу због претходних трансфузија тромбоцита, антифибринолитичке терапије и давања *rFVIIa*. Обустављена је примена антифибринолитика и урађен је хитан *СТ* ендокранијума, који је показао мањи субарахноидални хематом. По-

што неурохируршка интервенција није била индикована, лечење је настављено трансфузијама пулираних тромбоцита и антиедематозном и антихипертензивном терапијом (Слика 2). Наставак болничког лечења протекло је без компликација и уз потпуни опоравак болеснице 30. дана након операције. Патохистолошки преглед ткива добијеног интервенцијом показао је хеморагичне цисте, те је болесница пуштена кући с препоруком да прима хормонску контрацепцију.

ДИСКУСИЈА

Наследне тромбоцитопатије су ретка, хетерогена група обољења чија се дијагноза може поставити у високоспецијализованим хематолошким центрима на основу испитивања функције тромбоцита (адхезије, агрегације и секреције), имунофенотипизације, века тромбоцита и генетских анализа. Међутим, сумњу на урођену тромбоцитопатију најчешће поставља педијатар већ у раној дечјој доби [3, 4]. Често се, као и у приказаним случајевима, иницијално дијагностикује ИТП [3, 4, 5]. На урођену тромбоцитопенију требало би посумњати када се тромбоцитопенија дијагностикује у најранијем детињству, ако постоји позитивна породична анамнеза о тромбоцитопенији, несклад између броја тромбоцита и интензитета хеморагијског синдрома и резистенција на терапију [3, 4, 5]. Такође, на постојање БСС указују веће вредности параметра величине тромбоцита. Студија Нориса (*Noris*) и са-

радника [5] показала је да средњи пречник тромбоцита (*MPD*) већи од $3,3 \mu\text{m}$ диференцира БСС од ИТП са сензитивношћу од 89% и специфичношћу од 88%, док средњи волумен тромбоцита (*MPV*) већи од $12,4 \text{ fL}$ има сензитивност од 83% и специфичност од 89%. Комбинација *MPD* и *MPV* повећава сензитивност и специфичност на 97%, односно 89%.

Трудноћа и порођај код жена са БСС могу бити компликовани обилним крварењем које води хистеректомији, па и смртном исходу [6, 7]. Досад је у литератури описано 30 порођаја код 18 жена са БСС [6]. Антенаталне хеморагије компликовале су ток трудноће код 17% жена, док су се постпарталне хеморагије јавиле код 73% трудница, и то као: примарне (перипартално и током прва 24 постпартална сата) код 33%, секундарне (током првих шест постпарталних недеља) код 40% и комбиноване примарне и секундарне код 13% жена [6]. Питање начина порођаја и даље је предмет расправа у стручним круговима. Како није доказана већа сигурност царског реза за мајку и плод, начин порођаја треба ускладити искључиво са акушерским индикацијама [1, 6, 7]. Ипак, већина порођаја се заврши царским резом, пре свега због могућности планирања, боље припреме породице и изостанка потребе за евентуалним агресивним инстументалним порођајем вакуумом и форцепсом [6, 7]. Примена епидуралне анестезије контраиндикована је у свим конгениталним тромбоцитопатијама [1, 6, 7].

Припрема за вагинални порођај може се обавити применом трансфузија тромбоцита (4–6 доза концентрованих тромбоцита, односно 1–2 пула тромбоцита пре порођаја, а потом у зависности од интензитета крварења) уз примену антифибринолитика. Хемостатски сигурним се сматра број тромбоцита већи од $50 \times 10^9/\text{l}$ [1, 6, 7]. У литератури су описани случајеви превенције крварења током порођаја, као и заустављања крварења после неуспешне терапије трансфузијама тромбоцита применом *rVIIa* ($90 \mu\text{g}/\text{kg}$, на два сата, најчешће 3–4 дозе) [6, 7]. Међутим, искуства су још ограничена, а лек није регистрован за ову индикацију. Ако је царски рез изабрани начин порођаја, препоручују се трансфузије тромбоцита (4–6 доза концентрованих тромбоцита, односно 1–2 пула тромбоцита пре порођаја) уз примену антифибринолитика [1, 6, 7]. И у случају царског реза сигурним се сматра број тромбоцита већи од $50 \times 10^9/\text{l}$ [1, 6, 7].

Примена трансфузије тромбоцита као најефикаснијег начина лечења крварења код жена са БСС удружена је са могућношћу појаве антитела на *HLA* или *Gp* антигене тромбоцита која механизмом асосензибилизације смањују дејство наредних трансфузија [1, 6–9]. Крварења која угрожавају живот жене и условљавају хитну хистеректомију јављају се, по правилу, код жена са антитромбоцитним антителима. Стога се у случају присуства анти-*HLA* или анти-*Gp* антитела препоручује припрема порођаја истовременом применом *rFVIIa* и трансфузија тромбоцита [6].

С друге стране, током трудноће антитромбоцитна *IgG* антитела проласком кроз плаценту могу узрокова-

вати неонаталну тромбоцитопенију, крварење и смрт плода [1, 6, 7]. У студији Пицидиса (*Peitsidis*) и сарадника [6] која је обухватила 30 новорођенчади 20% је било тромбоцитопенично, а 30% деце је умрло. Узрок свих тромбоцитопенија била је асосензибилизација. Ради смањења степена асосензибилизације, препоручује се ограничена примена трансфузија тромбоцита током живота, и то само при појави хеморагијског синдрома или примене *rFVIIa*, како у превенцији, тако и за збрињавање крварења. У складу с наведеним, иако је током трудноће наше прве болеснице долазило до смањења броја тромбоцита на мање од $10 \times 10^9/\text{l}$, није било хеморагијског синдрома, те болесница није подвргнута трансфузији. За порођај је припремљена трансфузијом две дозе пулираних тромбоцита. Као и код већине приказаних случајева у литератури, порођај је био компликован дуготрајном постпарталном хеморагијом. Број тромбоцита новорођенчета током целог постпарталног периода био је нормалан.

Имајући у виду мали број болесника са БСС, не постоје прецизни протоколи припреме за различите хируршке захвате [1, 6–9]. Иако се примена *rFVIIa* показала веома ефикасном и сигурном код особа са Гланцмановим (*Glanzmann*) синдромом, искуства код болесника са БСС су веома ограничена [1, 10, 11, 12]. Стога је препорука да болеснике са БСС треба припремити трансфузијом тромбоцита непосредно пре операције (4–6 доза концентрованих тромбоцита, односно 1–2 пула, ако је могуће *HLA*-подударних тромбоцита) и наставити постоперационо по потреби [1, 6–9]. Хемостатски сигурним се сматра број тромбоцита $50\text{--}80 \times 10^9/\text{l}$ [1]. Антифибринолитике треба применити након операције [1, 6–9].

Према нашем сазнању, приказана трудница са БСС је први објављени случај код којег је урађена операција јајника у БСС. Припрема за интервенцију извршена је трансфузијом тромбоцита. И поред примене тромбоцита и антифибринолитика, јавило се обилно крварење. Перзистирање крварења упркос трансфузијама тромбоцита описано је у БСС, посебно код политрансфундованих болесника с развијеним антитромбоцитним антителима [6, 11]. Приказана болесница је током живота у неколико наврата подвргнута трансфузији како би се зауставила менорагија. Нажалост, анализа анти-*HLA* и анти-*Gp* антитела није нам била доступна. И у приказима у литератури, као и у овом случају, контрола крварења је остварена применом *rFVIIa*.

Приказани случајеви показују да гинеколошко-акушерске интервенције код жена са БСС могу бити удружене с крварењем опасним по живот. Стога су рана дијагноза, мултидисциплинарни приступ и одговарајућа припрема сваке интервенције изузетно значајни. Због ограничених искустава и непостојања чврстих препорука о збрињавању трудноће, порођаја, постпарталних компликација и припреме за гинеколошке интервенције, неопходан је индивидуални приступ свакој болесници у центрима с искуством у дијагностиковању и збрињавању тромбоцитопатија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol.* 2006; 135:603-33.
2. Berndt MC, Andrews RK. Bernard-Soulier syndrome. *Haematologica.* 2011; 96(3):355-9.
3. Knöfler R, Streif W. Strategies in clinical and laboratory diagnosis of inherited platelet function disorders in children. *Transfus Med Hemother.* 2010; 37(5):231-5.
4. Glembotsky AC, Marta RF, Pecci AJ, De Rocco D, Gnan C, Espasandin YR, et al. International collaboration as a tool for diagnosis of patients with inherited thrombocytopenia in the setting of a developing country. *Thromb Haemost.* 2012; 10(8):1653-61.
5. Noris P, Klersy C, Zecca M, Arcaini L, Pecci A, Melazzini F, et al. Platelet size distinguishes between inherited macrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(12):2131-6.
6. Peitsidis P, Datta T, Prafilis I, Otomewo O, Tuddenham EG, Kadir RA. Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. *Haemophilia.* 2010; 16:584-91.
7. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2011; 17(1):20-30.
8. Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders. *Haemophilia.* 2012; 18(4):161-5.
9. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol.* 2010; 149(6):813-23.
10. Tefre KL, Ingerslev J, Sorensen B. Clinical benefit of recombinant factor VIIa in management of bleeds and surgery in two brothers suffering from the Bernard-Soulier syndrome. *Haemophilia.* 2009; 15(1):281-4.
11. Ozelo MC, Svirin P, Larina L. Use of recombinant factor VIIa in the management of severe bleeding episodes in patients with Bernard-Soulier syndrome. *Ann Hematol.* 2005; 84(12):816-22.
12. Okita R, Hihara J, Konishi K. Successful perioperative management for a breast cancer patient with Bernard-Soulier syndrome. *Breast Cancer.* 2012; 19(1):88-92.

Obstetric and Gynecological Intervention in Women with Bernard–Soulier Syndrome: Report of Two Cases

Mirjana Mitrović¹, Ivo Elezović^{1,2}, Predrag Miljić^{1,2}, Darko Antić^{1,2}

¹Clinic of Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Bernard–Soulier syndrome (BSS) is a rare inherited bleeding disorder characterized by giant platelets thrombocytopenia, prolonged bleeding time, frequent hemorrhages with considerable morbidity. Data on the outcome of pregnancy and gynecological intervention in BSS are rare and there are no general therapeutic recommendations.

Cases Outline We report two cases of BSS. In the first case a 29-year-old patient with BSS was admitted in 8 weeks of gestation. The diagnosis of BSS was made on the basis of prolonged bleeding time, giant-platelets thrombocytopenia, and absent ristocetin-induced platelet aggregation. In 38 week of gestation Cesarean section, with platelets transfusion preparation, was performed. Obstetric intervention passed without complication. Postoperative course was complicated with a three-week vaginal bleeding resistant to platelet transfusion. Neonate platelet count was normal. Our second case was a 28-year-old patient with BSS, hospitalized for ovarian tumor sur-

gery. The patient was prepared for the intervention with platelets transfusion. The surgery was uncomplicated, but on the second postoperative day a massive vaginal bleeding, resistant to the platelet transfusion, developed. Bleeding control was achieved with activated recombinant factor VII. Twelve hours the patient developed later hypertensive crisis with epileptic seizure due to subarachnoid hemorrhage. Therapy was continued with platelet transfusion, antihypertensive and antiedema drugs. PH examination of tumor tissue showed hemorrhagic ovarian cyst.

Conclusion Obstetric and gynecological intervention in women with BSS may be associated with a life-threatening bleeding thus requiring a multidisciplinary approach with adequate preparation. Because of the limited data in the literature, it is not possible to provide firm management recommendations and each case should be managed individually.

Keywords: Bernard–Soulier syndrome; hemorrhage; gynecology; obstetrics

Примљен • Received: 20/03/2013

Ревизија • Revision: 14/02/2014

Прихваћен • Accepted: 03/03/2014