

## ТРОМБАСТЕНИЯ НА GLANZMANN

### Определение

Тромбастенията на Гланцман (ТГ) е рядко автозомно-рецесивно заболяване, което се характеризира с количествен или функционален дефицит на тромбоцитния рецептор интегрин гликопротеин Пб/Ша (GPIIb/IIIa, известен също като интегрин  $\alpha$ IIb $\beta$ 3), който медира агрегацията на активираните тромбоцити чрез свързване на адхезивни протеини, фибриноген, фактор на Willebrand (FVW) и фибронектин. Гените, които кодират GPIIb (известен също като  $\alpha$ IIb) и GPIIIa (известен също като  $\beta$ 3) се наричат съответно ITGA2B и ITGB3 и са разположени в сегмент 260-KB, лента q21-23 на хромозома 17. Във всеки един от гените са открити по-вече от 100 муации.

### Епидемиология

- обичайната честота се определя като 1/1000000, но е много по-висока в родствени популации, където смесените бракове са чести

### Диагноза

- комбинацията от кожно-лигавично кървене, нормални по брой и морфология тромбоцити и липсваща или намалена тромбоцитна агрегация е показателна за ТГ
- когато е възможно се провежда тромбоцитна флоуцитометрия и диагнозата се потвърждава от генетичен анализ

#### Типични лабораторни резултати при ТГ

Вид изследвания	Тест	Резултат	Обсъждане
Рутинни	РТ	нормално	Диагнозата може да бъде подложена под съмнение поради нормалните резултати на рутинните скриниращи тестове
	aPTT	нормално	
	ТТ	нормално	
	фибриноген	нормален	
	тромбоцитен брой	нормален	
Специализирани	тромбоцитна агрегация	липсва или силно намалена с изключение с ристоцетин	Липсваща или силно намалена тромбоцитна агрегация с ADP, тромбин, колаген или епинефрин; нормална с ристоцетин
	тромбоцитна флоуцитометрия за GPIIb-IIIa	< 5% (тип 1) 5-20% (тип 2) > 20% (варианти)	Флоуцитометрия се прилага за окончателна диагноза, но се извършва само в специализирани центрове с необходимото оборудване и опит

#### Допълнителни лабораторни резултати при подозрение за ТГ

Тест	Резултати
PFA-100 тест	липсва
Ретракция на съсирека	липсва / частична
Молекулярна биология на ITGA2B и ITGB3	наличие на мутации

### Клинична характеристика

Обичайно клиничната картина на заболяването се представя с пурпура, епистаксис, кървене от венците и менорагия. Епистаксисът е най-честата причина за сериозно кървене и се среща предимно в детска възраст. По-редките прояви на кървене са стомашно-чревните кръвоизливи, хематурия, хемартрози и висцерални хеморагии. С изключение на рисковете от сериозно кървене при менорагия и по време на бременност, тежестта на кървене намалява с възрастта.

### Лечение

#### Основни принципи

- лечение на епизодите на кървене
- предотвратяване на кръвоизливи по време на хирургични интервенции или инвазивни процедури

### Консервативно лечение и локални мерки

- прилагат се при леки и средни по тежест кръвоизливи и включват:
  - притискане и/или тампонада с желатинова гъба при епистаксис
  - местни хемостатици като фибриново лепило и тромбин
  - антифибринолитични (*транексамова киселина, дезмопресин*)

### Трансфузия на тромбоцити

- стандарт за лечение на тежко кървене и за предотвратяване на кръвоизливи при инвазивни/хирургически и зъболекарски процедури
- прилагат се в случаите, когато кървенето не се повлиява от локалните мерки и/или антифибринолитични лекарства
- стандарт за лечение на кръвоизливи при ТГ, въпреки риска от алоимунизация, вкл. от развитие на анти-GPIIb/IIIa и анти-HLA антитела, както и имунен и трансмисивен риск

### Рекомбинантен активиран фактор VII (rFVIIa)

- rFVIIa е алтернативна терапия при пациенти с антитела към GP IIb/IIIa и/или HLA и с предшестващо или настоящо неповлияване от тромбоцитни трансфузии
- препоръчителна доза за лечение и превенция на кръвоизливи при пациенти, подлежащи на хирургична интервенция или инвазивни процедури е 90 µg (диапазон 80 - 120 µg) на kg т.т. на интервали от два часа (1,5 - 2,5 часа); трябва да се приложат най-малко три дози, за да се осигури ефективна хемостаза.

INN	ДОЗА
ЕРТАСОГ АЛФА(rFVIIa)	90 µg/kg i.v. болус през 2 часови интервали най-малко 3 дози.

### Проследяване

- всички пациенти трябва да бъдат регистрирани в Център по хемофилия или Клиника по хематология с 24-часов отворен достъп и оборудване за необходимите лабораторни изследвания и лечение
- на всички пациенти трябва да бъдат раздадени карти с адреса на центъра и координати на лекуващия лекар (т.н. здравни паспорти), в които е написана диагнозата, кратка информация за състоянието на пациента и препоръките за първични грижи и лечение в случай на кървене
- пациентите с ТГ трябва да бъдат имунизирани срещу хепатит А и В, да имат базови чернодробни функционални тестове, извършени при поставяне на диагнозата, и трябва да бъдат редовно проследявани особено тези, които получават кръвни продукти
- децата често страдат от недостиг на желязо и трябва редовно да се проследява кръвна картина
- бременните трябва да се наблюдават в тясно сътрудничество с Център по хемофилия/Клиника по хематология, с писмен план за проследяване на майката и новороденото.

### Литература:

1. Alamelu J & Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *British Journal of Haematology* 2010;149:813–823
2. Bolton-Maggs, P.H.B et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *British Journal of Haematology* 2006;135:603-633
3. Nurden AT. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:10
4. Nurden AT et al. Glanzmann thrombasthenia: state of the art and future directions. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:642–655
5. Poon, M.C. Clinical use of rFVIIa in the prevention and treatment of bleeding episodes in patients with Glanzmann's thrombasthenia. *Vascular Health Risk Management* 2007;3:655–664.
6. Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders. *Haemophilia* 2012;18(Suppl 4):161–165

