

Ivana Pešić Stevanović,<sup>1</sup> Milena Zamurović,<sup>1</sup> Aleksandar Ćurković,<sup>1</sup>  
Lenka Kostovska Mićević,<sup>1</sup> Dušan Stanojević,<sup>1,3</sup> Ivo Elezović<sup>2,3</sup>

# TRANSFUZIOLOŠKA PRIPREMA BOLESNICE SA BERNARD-SOULIJER-OVIM SINDROMOM ZA GINEKOLOŠKU OPERACIJU — PRIKAZ SLUČAJA

Primljen/Received: 05. 09. 2011. god.

Prihvaćen/Accepted: 25. 10. 2011. god.

**Sažetak:** Bernard-Soulier-ov sindrom spada u urođene trombocitopatije. U Bernard-Soulierovom sindromu poremećena je struktura glikoproteina na trombocitnoj membrani, zbog čega su trombociti nesposobni da adherišu na zid krvnog suda. Ovaj sindrom se klinički manifestuje spontanim krvarenjima u koži i sluzokožama. Prognoza je obično dobra uz adekvatnu potporu, ali ozbiljne epizode krvarenja javljaju se u toku menstruacije, traume ili hirurške intervencije. Lečenje krvarenja ili profilakse tokom hirurške intervencije obično se zasniva na transfuziji trombocita i upotrebi antifibrinolitika.

Cilj rada je prikaz pravovremene i adekvatne pripreme za operativno lečenje pacijentkinje sa Bernard-Soulier-ovim sindromom. Gospođa starosti 42 godine, sa Dg.: Bernard-Soulier thrombocytopathia. Anemia sideropenica. St. post op. cystis ovarii sin., primljena na GAK „Narodni front“ radi operativnog lečenja. Menarha u 13 godini. Menstruacije na 28 dana i traju 7 dana. Od najranijeg detinjstva pokazuje sklonost krvarenju uz trombocitopeniju. Transfuzijama trombocita pripremana za porodaj. Sve stomatološke intervencije, praćene krvarenjem, rađene uz transfuziju 6 doza koncentrovanih trombocita. Pacijentkinja operisala torakvijalnu cistu levog ovarijuma 2005. god. Operacija je urađena uz pripremu 15 doza koncentrovanih trombocita, 2 jedinice sveže smrznute plazme i 3 jedinice deplazmatizanih eritrocita. Međutim, prijavljena je neželjena reakcija na transfuziju plazme i eri-

trocita po tipu hipersenzitivnosti, ali je operacija protekla bez većeg postoperativnog krvarenja. Naredne 2 godine u više navrata hospitalizovana zbog teške menometroragije tretirane konzervativnim lečenjem preparatima gvožđa koje sve teže podnosi. U ličnoj anamnezi navodi: alergiju na salicilate, ranitidin, diklofenak i traneksamičnu kiselinu. U poslednjoj hospitalizaciji primljena zbog obilnog krvarenja (hematološki parametri: Hgb 63 g/L, Rbc  $2,61 \times 10^{12}/l$ , MCV 76 fL, Plt  $22 \times 10^9/l$ ). Biohemijski parametri u referentnim vrednostima. Globalni skrining hemostaze pre operacije PT 13,4s (9–12,6s), INR 1,02, APTT 20,7s (24–35s), fib 2,08g/L (1,69–5,15g/L), TT 18,9s (18–25s) i ordinirane 3 jedinice deplazmatizanih eritrocita i 2 x 7 doza koncentrovanih trombocita uz primedicaciju metilprednizona (80 mg). **Operatio: Hysterectomy totalis abdominalis classica cum adnexectomy l.dex.** Operativni i postoperativni tok uredan. Na postoperativnoj terapiji antibioticima, analgeticima, infuzionim rastvorima i dala je 5 x 7 doza koncentrovanih trombocita uz primenu kortikosteroda. Rana zarasta per primam. Opušta se kući oporavljena u dobrom opštem stanju sa savetom i zakazanom kontrolom.

**Ključne reči:** trombocitopatija, Bernard-Soulier-ov sindrom, trombociti.

## UVOD

Bernard-Soulier-ov sindrom spada u urođene trombocitopatije. Trombocitopatije obuhvataju grupu oboljenja kod kojih je poremećena funkcija trombocita. Funkcionalno insuficijentni trombociti su uzrok sklo-

1 Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front“, Beograd, Srbija.  
2 Institut za hematologiju KC Srbije, Beograd, Srbija.  
3 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija.

nosti ka krvarenju i porod normalnog broja trombocita (1). U Bernard-Soulier-ovom sindromu poremećena je struktura glikoproteina na trombocitnoj membrani, zbog čega su trombociti nesposobni da adherišu na zid krvnog suda. Sve urođene trombocitopatije su uzrokovane genetskim defektom, zbog koga nastaje poremećaj, u ovom sindromu, adhezije trombocita. Ovaj sindrom se klinički manifestuje spontanim krvarenjima u koži i sluzokožama. Krvarenja su najčešća u vidu petehija i ekhimoza (tačkasta krvarenja i krvni podlivi, modrice), a zatim iz sluzokože, u vidu epistakse (krvarenje iz nosa), menaragije (obilno krvarenje iz materice) i produženim krvarenjem posle povreda i hirurških intervencija, dok su hematemeze (povraćanje krvi), melene (krv u stolici) i hematurije (krv u mokraći) ređi. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike i dopunskih testova hemostaze koji ispituju retrakciju koaguluma, adheziju, agregaciju trombocita, metabolizam prostaglandina (2, 3). U perifernom razmazu su prisutni veliki, tzv. džinovski trombociti. Leči se supstitucijom koncentratima trombocita i simptomatskim merama (1, 2, 3).

### PRIKAZ SLUČAJA

Gospođa 42 god. sa Dg.: Bernard-Soulier thrombocytopenia. Anemia sideropenica. St. post op cystis ovari sinistri, primljena na GAK „Narodni front“ radi operativnog lečenja. Za Bernard-Soulier-ov sindrom zna od pre 20 godina kada joj je na Klinici za hematologiju KC Srbije postavljena dijagnoza. Menarhu došla u 13-oj godini. Menstruacije na 28 dana i traju 7 dana. Od najranijeg detinjstva pokazuje sklonost krvarenju uz trombocitopeniju. Transfuzijama trombocita pripremana za porodaj. Sve stomatološke intervencije praćene krvarenjem, rađene uz transfuziju 6 doza koncentrovanih trombocita. Pacijentkinja operisala torakvijalnu cistu ovarijuma 2005. god. Operacija je urađena uz pripremu 15 doza koncentrovanih trombocita, 2 jedinice sveže smrznute plazme i 3 jedinice deplazmatiziranih eritrocita. Međutim, prijavljena je neželjena reakcija na transfuziju plazme i eritrocita po tipu hipersenzitivnosti, ali je operacija protekla bez većeg postoperativnog krvarenja. Rana zarasla bez krvarenja i komplikacija. Patohistološki nalaz: Cystis simplex serosa ovarii. U krvnoj slici srednje teška (Hb 82 g/L), mikrocitna (MCV 75fL) anemija. Leukociti normalni

$6,5 \times 10^9/L$ . Trombocitopenija  $44 \times 10^9/l$ . Modifikovanom lečenju preparatima gvožđa i traneksamičnom kiselinom u periodu menstruacije  $4 \times 0,5$  g. Naredne 2 godine u više navrata hospitalizovana zbog teške menometroragije tretirane konzervativnim lečenjem preparatima gvožđa koje sve teže podnosi. U ličnoj anamnezi navodi: alergiju na salicilate, Ranisan (ranitidin), Diklofen (diklofenak natrijum) i Cyklokarpon (traneksamična kiselina).

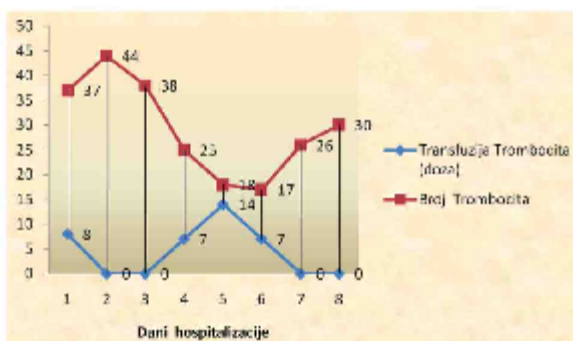
U poslednjoj hospitalizaciji primljena zbog obilnog krvarenja. Tokom cele godine uzimala Norotiston acetat 5 mg od 16–26 dana ciklusa. Ginckološki status: spoljašnje genitalije sa kosmatošću ženskog tipa. Vagina prolazna za 2 pp. Spoljašnje nišće materice kružno. Nalazom pod eksterima krvavi ex utero, osrednje svetlom krvi. Telo materice u AVF položaju, veličine ženske pesnice. Desna adnexa slobodna neosetljiva, leva operativno odstranjena. U krvnoj slici sledeći parametri: Hgb 63 g/L, Rbc  $2,6 \times 10^{12}/l$ , MCV 76fL, Plt  $22 \times 10^9/l$ . Biohemijski parametri u referentnim vrednostima. Globalni skrining hemostaze pre operacije PT 13,4s (9–12,6 s), INR 1,02, APTT 20,7s (24–35 s), fibrinogen 2,08g/L (1,69–5,15 g/L), TT 18,9 s (18–25s). Ordinirane 3 jedinice deplazmatiziranih eritrocita i 2 x 7 doza koncentrovanih trombocita uz premedikaciju metilprednizona (80 mg). U cilju saniranja krvarenja odlučeno je uz saglasnost pacijentkinje da se odstrani materica i preostali jajovod i jajnik. Operisana: Hysterectomy totalis abdominalis classica cum adnexectomiam lateralis dextri. Operativni i postoperativni tok uredan. Na terapiji antibioticima, analgeticima i infuzionim rastvorima (Gentamicin a 120 mg i.v. 5 dana, Ceftriakson a 2 g i.v. 5 dana, Metronidazol a 500 mg i.v. 3 dana, Trodon a 100 mg i.m. na dan operacije, Kctorolak a 30 mg 5 dana, Metamizol a 2,5 mg, 5% solutio glucosae a 500 ml 3 dana i 0,9% solutio NaCl a 500 ml 3 dana) i 5 x 7 doza koncentrovanih trombocita uz primenu kortikosteroda (Metilprednizolon a 40 mg 7 dana). Rana zarasla per primam. Opušta se kući oporavljena u dobrom opštem stanju sa savetom i zakazanim kontrolom.

Patohistološka dijagnoza operativno odstranjenog tkiva: Phasis proliferationis endometrii. Cystes folliculares ovari dextri. Ovula Nabothi.

U Tabeli 1 dat je prikaz laboratorijskih parametara koji su varirali tokom hospitalizacije i na osnovu kojih

Lab. analize	Pre op.	0 dan	1 dan	2 dan	3 dan	4 dan	6 dan	8 dan
Rbc x $10^{12}/l$	3,23	3,69	3,86	4,30	3,48	3,72	4,10	4,21
Hgb g/l	62	80	89	96	81	83	97	101
Hct %	21,1	25,7	27,4	31,1	25,6	27,5	30	31,2
Plt x $10^9/l$	37	44	38	25	18	17	26	30
Transfuzija Tr-doza	8	0	7	7+7	7	0	0	0

Tabela 1. Prikaz laboratorijskih parametara



Grafikon 1. Prikaz broja trombocita i nadoknade koncentrovanim trombocitima

je uz pojavu kliničkih simptoma vršena nadoknada komponentnom terapijom.

## DISKUSIJA

Sindrom je dobio ime po dr Jean Bernard-u i Jean-Pierre Soulier-u, dva francuska hematologa koji su opisali prvi slučaj, još 1948. godine. Takođe je poznat kao hemoragijska trombocitna distrofija i predstavlja nasledni poremećaj koji se karakteriše čestim krvarenjima, džinovskim trombocitima i trombocitopenijom. Ovaj sindrom je veoma redak — prijavljeno je svega 100 objavljenih slučajeva u literaturi među populacijom Japana, Evrope i Severne Amerike. Prevalenca je prijavljena na 1 : 1.000.000 stanovnika. Kliničke manifestacije uključuju purpuru, epistaksu, menoragiju i gastrointestinalna krvarenja. Sindrom se prenosi autozomno recesivno. Osnovni nedostatak je nedostatak ili disfunkcija glikoproteina GPIb-IX kompleksa, koji vezuje von Willebrandov faktor što omogućava adheziju trombocita za endotel. Geni kodiraju četiri subjedinice receptora GPIba, GPIbb, GP5 i GP9, mapiraju hromozom 17p12, 22k11, 3k29 i 3k21. Nedostaci su identifikovani u GPIba, GPIbb i GP9, ali ne i u GP5. Postoje tri oblika: Tip A-GPIba, Tip B GPIbb i ip C (3, 4). Do sada je identifikovano 47 različitih genetskih defekata povezanih sa Bernard-Soulier-ovim sindromom. Registar za Bernard-Soulierov sindrom može se naći na veb sajtu [www.rarediscases.org](http://www.rarediscases.org). Dijagnoza sindroma se postavlja na osnovu produženog vremena krvarenja (sada zamenjeno ispitivanjem trombocitne funkcije na automatskim analizatorima PFA-100), prisutnoj trombocitopeniji, defektu risedetin indukovanoj trombocitnoj aglutinaciji i niskoj ili odsutnoj ekspresiji GPIb-IX kompleksa. Protrombinska potrošnja je znatno smanjena. Prognoza je obično dobra uz adekvatnu potporu, ali ozbiljne epizode krvarenja javljaju se u toku menstruacije, traume ili hirurške intervencije. Lečenje krvarenja ili profilakse tokom hirurške intervencije obično se zasnivaju na transfuziji trombocita i upotrebi antifibrinolitika (2, 4).

Kod pacijentkinje koja se javila na GAK „Narodni front“ Bernard-Soulier-ov sindrom je utvrđen pre 20 godina tada dostupnom laboratorijskom tehnikom. Po rečima pacijentkinje, otac je bio nosilac gena za Bernard-Soulier-ov sindrom, dok kod majke i rođenog brata to nije potvrđeno (ne poseduje medicinsku dokumentaciju te nije isključeno da ispitivanje i nije sprovedeno). Pacijentkinja je želela porod i rodila je zdravu ćerku. Sve intervencije počev od stomatoloških podrazumevale su preintervencijsku transfuziju koncentrovanih trombocita. Povremeno, u dane menstrualnog krvarenja, dobijala je oralni antifibrinolitik, ali je vremenom razvila senzibilizaciju tako da se planirana histerektomija morala uraditi bez ovakve farmakološke podrške. Rekombinantni faktor VII u Srbiji je registrovan i nalazi se na B listi registrovanih lekova antihemoragika za zaustavljanje krvarenja kod osoba sa dokazanim inhibitorima na koagulacioni faktor VIII i faktor IX, te urođeni deficit faktora VII, na osnovu mišljenja hematologa, interniste i pedijatra u centrima za lečenje hemofilije. Rekombinantni faktor VII pacijentkinja nije dobila jer nije bilo životno ugrožavajućeg krvarenja. Poučeni prethodnom komplikacijom krvarenja posle vađenja drena odlučeno je da se po operaciji ne plasira dren, a u slučaju pada broja trombocita i prevencije bilo kakvog krvarenja ordiniraju koncentrovani trombociti što je i učinjeno. Tako da je postoperativan tok protekao izuzetno dobro i bez komplikacija u smislu krvarenja ili infekcije.

Terapijski pristup u Bernard-Soulier-ovom sindromu je profilaksa i lečenje krvarenja. Pacijenti moraju biti upozoreni da izbegavaju traumu, održavaju adekvatnu oralnu higijenu, anti-trombocitne lekove kao što su aspirin i koriste kontraceptivne tablete u pubertetu. Lečenje krvarenja ili profilaksa tokom hirurških procedura obično zahteva transfuziju preparata eritrocita ili transfuziju trombocita i sa njima i rizik od razvoja anti-trombocitnih antitela. Upotreba dezmozpresina i rekombinantnog faktora VIIa pokazala je da se vreme krvarenja može skratiti kod nekih pacijenata (1, 2, 3), ali iskustvo sa upotrebom rekombinantnog faktora VIIa je ograničeno kod pacijenata sa urođenim poremećajima trombocita. Bezbednost i efikasnost se još uvek procenjuju. U retkim slučajevima bolesnika sa po život opasnim poremećajem može se uraditi transplantacija matičnih ćelija hematopoeze ili umbilikalnih matičnih ćelija (6). Kod prilično jednostavnih genetskih defekata Bernard-Soulier-ovog sindroma genska terapija može biti rešenje (5, 7, 8).

## ZAKLJUČAK

Uz dobru edukaciju, odgovarajuću negu i sprečavanje traume, pacijenti sa Bernard-Soulier-ovim sin-

dromom mogu da vode prilično normalan život. Ipak, moguću pojavu ozbiljnih krvarenja u slučaju traume i hirurških intervencija treba imati na umu i tretirati na adekvatan način uz transfuzije trombocita.

### LISTA SKRAĆENICA

**APTT** (activated partial thromboplastin time) — aktivisano parcijalno trombotlastinsko vreme

**MCV** (mean corpuscular volume) — prosečan volumen jednog eritrocita

**INR** (International Normalized Ratio) — internacionalni normalizovani odnos

**Hgb** — hemoglobin

**Rbc** (red blood cell) — broj eritrocita

**Plt** (platelets) — broj trombocita

**PT** (prothrombin time) — protrombinsko vreme

**TT** (thrombin time) — trombinsko vreme

### Summary

## PREOPERATIVE BLOOD TRANSFUSION FOR GYNECOLOGICAL OPERATION OF A PATIENT WITH BERNARD-SOULIER SYNDROME — CASE REPORT

Ivana Pešić Stevanović,<sup>1</sup> Milena Zamurović,<sup>1</sup> Aleksandar Ćurković,<sup>1</sup> Lenka Kostovska Micević,<sup>1</sup> Dušan Stanojević,<sup>1,3</sup> Ivo Elezović<sup>2,3</sup>

1 — Clinic of gynecology and obstetrics "Narodni front", Belgrade, Serbia; 2 — Clinic of hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; 3 — School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

Bernard-Soulier syndrome belongs to congenital thrombocytopathic platelet disorders. There is a change of the structure of the glycoprotein in platelet membrane, causing the impair of platelet adherence on the blood vessel wall. This syndrome is clinically manifested by spontaneous bleeding in the skin and mucosa. The prognosis is usually good with an adequate support, but serious bleeding episodes occur during menstruation, trauma or surgery intervention. Treatment of bleeding or prophylaxis during surgical intervention is usually based upon platelet transfusion and the use of antifibrinolytic drugs.

The object of case report is the significance of the right and an adequate preparation for the operational treatment: Mrs 42 year old, with diagnosis: Bernard-Soulier thrombocytopathia, Iron deficiency anemia. Status post operationem cystis ovarii sinistri. Admitted to the Clinic of gynecology and obstetrics "Narodni front" for operative treatment. The menstrual cycle is on 28 days, duration — 7 days. From juvenile period there were reports of episodes of bleeding with thrombocytopathia. In prepartal period transfused with few doses of platelet. All dental interventions followed with bleeding, done with 6 doses of platelet concentrate. The history of operation of a cyst with a diagnosis: Cysta ovarii lateralis dextri torquata in 2005. The operation followed with pre-operative use of 15 doses of platelet concentrate, 2 units of fresh frozen plasm and 3

units of deplasmatic erythrocytes. There was a report of adverse reaction due to plasm transfusion and erythrocytes as a hypersensitive reaction, but during operation, there was no bigger post-operative bleeding. In following 2 years, the patient was hospitalized few times because of serious menometrorrhagia, and conservatively treated with iron preparations, with a difficult tolerating. Anamnesis: allergy to preparation of salicylate, ranitidin, diclofenac and tranexamic acid. In last hospitalization, the patient was admitted because of a large bleeding. Haematological parameters: Hgb 63 g/L, Rbc  $2,61 \times 10^{12}/L$ , MCV 76 fL, Plt  $22 \times 10^9/L$ . Biochemical parameters in referential values. Global tests of haemostasis preoperatively: PT 13,4s (9–12,6s), INR 1,02, APTT 20,7s (24–35s), fib 2,08 g/L (1,69–5,15 g/L), TT 18,9s (18–25s), 3 doses of deplasmatic erythrocytes and 2 x 7 doses of platelet concentrate with preoperatively used of methylprednisone (80 mg). Operation: **Hysterectomy totalis abdominalis classica cum adnexectomia lateralis dextri**. Pre-operative and post-operative period regular. Therapy: antibiotics, analgetics, infusion solutions and 5 x 7 doses of platelet concentrate with methylprednisone (80 mg). Wound healing *per primam*. The patient was discharged from the Clinic well recovered, with a plan for a treatment and a future care needs.

**Key words:** thrombocytopathy, Bernard-Soulier syndrome, platelets.

**LITERATURA**

1. Labar B, Hauptmann E. Bolesti koagulacije. U: Labar B, Hauptmann E i sar. Hematologija. 4. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2007: 309–21.
2. Mihajević Biljana i sar. Vodiči za dijagnostiku i lečenje hematoloških bolesti. Beograd: KCS — Institut za hematologiju; 2009: 77–93.
3. Berndt MC, Andrews RK. Bernard-Soulier syndrome. *Hematologica* 2011; 96(3): 355–59.
4. Sandrock K, Knofler R, Greinacher A, et al. Novel mutation in Bernard-Soulier syndrome. *Transf Med Hemother* 2010; 37(5): 278–84.
5. Savoia A, Pastor A, De Rocco D, Civaschi F, et al. Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: searching for genotype/phenotype correlations. *Hematologica* 2011; 96: 417–23.
6. Locatelli F, Rossi G, Balduini C. Hematopoietic stem-cell transplantation for the Bernard-Soulier syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 138: 79.
7. Lanca F. Bernard-Soulier syndrome (hemorrhagic thrombocytic dystrophy). *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1: 46.
8. Balduini C., Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. *Hematologica* 2002; 87(8): 860–80.

Adresa za korenspondenciju/Correspondence to:

Dr Ivana Pešić Stevanović  
Ul. Kraljice Natalije 62  
11000 Beograd  
tel. +381 64 1545 164  
E-mail: i.p.stevanovic@gmail.com