

## Problemy ginekologiczno-położnicze w chorobie von Willebranda

### The gynaecological and obstetric issues of von Willebrand disease

Jerzy Windyga<sup>1,3</sup>, Ewa Stefańska-Windyga<sup>2</sup>, Beata Baran<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych w Warszawie

<sup>2</sup>Poradnia Zaburzeń Hemostazy w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

#### Streszczenie

*Choroba von Willebranda (VWD) jest najczęstszą wrodzoną skazą krwotoczną, występującą u około 0,1–1% osób ogólnej populacji. Dziedziczy się autosomalnie, występuje u kobiet i mężczyzn. Przyczyną VWD jest niedobór lub upośledzenie funkcji czynnika von Willebranda (VWF), objawiający się samoistnymi i pourazowymi krwotokami z błon śluzowych i krwawieniami do tkanek miękkich. Najczęstszym objawem VWD u kobiet jest krwotoczna miesiączka. Kobiety z VWD są obciążone zwiększonym ryzykiem rozwoju krwotocznej torbieli jajnika, a prawdopodobnie także endometriozy. Niektórzy autorzy sugerują, że u kobiet z VWD częściej niż u kobiet ogólnej populacji występują samoistne poronienia. Kobiety z VWD są także w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwotoku poporodowego. Celem obecnej pracy jest omówienie leczenia ginekologiczno-położniczych powikłań choroby von Willebranda.*

**Słowa kluczowe:** choroba von Willebranda, kobieta, ciąża, krwotoczna miesiączka, desmopresyna, koncentraty, czynnik von Willebranda

*J. Transf. Med. 2012; 5: 95–102*

#### Summary

*Von Willebrand disease (VWD) is the most common inborn bleeding disorder, with a prevalence of approximately 0.1–1% in the general population. It is inherited as an autosomal condition, and thus both sexes may inherit the condition. Von Willebrand disease arises from quantitative or qualitative defects in von Willebrand factor (VWF) and causes spontaneous and trauma-provoked haemorrhages in mucous membranes and bleeds into soft tissues. The most common manifestation of VWD in women is menorrhagia. Women with VWD are at an increased risk of developing haemorrhagic ovarian cyst, and possibly endometriosis. Some authors suggest that women with VWD are more likely to experience miscarriage than females of general population. Women with VWD are also at high risk of postpartum haemorrhage occurrence. The purpose of this paper is to discuss the treatment of gynaecological and obstetrical complications of von Willebrand disease.*

**Key words:** von Willebrand disease, woman, pregnancy, menorrhagia, desmopressin, concentrates, von Willebrand factor

*J. Transf. Med. 2012; 5: 95–102*

## Wstęp

Wielu lekarzy, nie wyłączając hematologów, traktuje wrodzone skazy krwotoczne jako bardzo rzadko występujące choroby, którym na co dzień nie ma sensu poświęcać zbyt wiele czasu i uwagi. Co więcej, lekarze często błędnie utożsamiają wszystkie wrodzone skazy krwotoczne z hemofilią — chorobą wywołaną niedoborem czynników krzepnięcia VIII (*factor FVIII*, FVIII) lub IX (*factor IX*, FIX), która w pełnoobjawowej postaci występuje prawie wyłącznie u mężczyzn.

Należy zatem wyjaśnić, że wrodzone skazy krwotoczne mogą wystąpić zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Wszystkie czynniki krzepnięcia, poza FVIII i FIX, są kodowane przez geny znajdujące się na autosomach, a więc ich niedobory mogą pojawić się u obu płci. Po drugie, nie wszystkie wrodzone skazy krwotoczne są rzadkie. W niedawno opublikowanym badaniu, aż u 22 spośród 61 (43%) dziewcząt z krwotocznymi miesiączkami, w średnim wieku  $15 \pm 2,2$  roku wykryto uwarunkowaną genetycznie skazę krwotoczną, przy czym aż w 36% była to choroba von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*) [1].

Wczesne wykrycie wrodzonej skazy krwotocznej — zwłaszcza u kobiety — ma bardzo duże znaczenie. Wdrożenie odpowiedniego leczenia może bowiem uchronić ją nie tylko przed regularną, nadmierną utratą krwi w okresie miesiączek, której wynikiem jest przewlekła niedokrwistość z niedoboru żelaza, ale także zapobiec zawsze niebezpiecznemu krwotokowi poporodowemu. W obecnym artykule omówione zostaną zasady leczenia kobiet z VWD.

## Występowanie, patofizjologia, klasyfikacja i objawy kliniczne choroby von Willebranda

Choroba von Willebranda jest najczęstszą wrodzoną skazą krwotoczną, występującą u około 0,1–1% osób ogólnej populacji [2–4]. Po raz pierwszy została opisana przez fińskiego pediatrę Erika von Willebranda w 1926 roku. Przyczyną VWD jest niedobór lub upośledzenie funkcji czynnika von Willebranda (VWF, *von Willebrand factor*) — glikoproteiny syntetyzowanej w komórkach śródbłonna naczyniowego i megakariocytach pod kontrolą genu znajdującego się na chromosomie 12, która w krwiobiegu i w macierzy podśródbłonkowej występuje w postaci multimetrów o ciężarze wahającym się od 500 do 10 000 kDa [3]. Czynniki von Willebranda spełnia podwójną rolę w hemostazie. Po pierwsze, bierze udział w tworzeniu płytkowego czopu hemo-

statycznego, pośrednicząc w adhezji płytek krwi do podśródbłonkowej macierzy w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej. Po drugie, tworzy kompleks z czynnikiem krzepnięcia VIII, chroniąc go przed proteolityczną degradacją i przyspieszoną eliminacją z krwiobiegu [5, 6].

Dziedzicząc się autosomalnie, VWD występuje u kobiet i mężczyzn. Obraz kliniczny VWD odzwierciedla podwójny defekt hemostazy występujący w tej chorobie. I tak, wyrazem zaburzeń adhezji płytek krwi do warstwy podśródbłonkowej, czyli upośledzenia hemostazy pierwotnej (wczesnej), są nadmierne krwawienia ze śluzówek, na przykład nosa i dróg rodnych, natomiast wtórny niedobór FVIII, a więc zaburzenie hemostazy późnej objawia się krwawieniami do tkanek miękkich. Wynikiem znacznego niedoboru FVIII może być skłonność do samoistnych wylewów krwi do stawów, co upodabnia VWD do ciężkiej hemofilii.

Wyróżnia się 3 główne typy choroby von Willebranda (tab. 1) [7, 8]. Typ 1 oznacza łagodny lub umiarkowany (10–40 jm./dl, czyli 10–40% normy) niedobór VWF, któremu może towarzyszyć niewielki niedobór FVIII. Ta postać VWD występuje najczęściej. Rzadziej spotyka się typ 2 choroby von Willebranda, którego przyczyną — w przeciwieństwie do typu 1 i 3 — nie jest defekt ilościowy lecz zaburzenie funkcji VWF. W typie 2 wyróżnia się cztery podtypy: 2A, 2B, 2M i 2N. Występujący najrzadziej typ 3 charakteryzuje ciężki niedobór lub całkowity brak VWF i zazwyczaj bardzo mała zawartość (< 10 jm./dl) FVIII. Klasyfikacja VWD dość dobrze odzwierciedla przebieg kliniczny choroby. Skaza krwotoczna jest najłagodniejsza w typie 1, zazwyczaj nieco cięższa w typie 2, zaś najcięższa w typie 3 choroby von Willebranda.

Najczęściej choroba von Willebranda objawia się nawracającymi krwotokami z nosa, krwawieniami z dziąseł, łatwym siniaczeniem i przedłużonymi krwawieniami z ran skóry. Typowe dla VWD są przedłużające się i obfite krwawienia miesiączkowe, których wynikiem jest niedokrwistość mikrocytarna wymagająca substytucji żelaza. Kobiety z VWD są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwotoku poporodowego. Zabiegi ekstrakcji zębów i operacje chirurgiczne — jeśli przeprowadzane bez odpowiedniego leczenia hemostatycznego — zazwyczaj są powikłane nadmiernym, nierzadko bardzo obfitym krwawieniem. U części pacjentów z VWD, zwłaszcza z typem 2 i 3 tej choroby, występują ciężkie, nawracające krwotoki z przewodu pokarmowego. U pacjentów tych często współistnieje zaburzenie budowy ściany drobnych naczyń w jelicie cienkim (angiodysplazja) [6]. Jak już wcześ-

**Tabela 1.** Klasyfikacja choroby von Willebranda i wyniki wybranych badań laboratoryjnych**Table 1.** Classification of von Willebrand disease and selected lab assays results

Typ VWD	Charakterystyka	FVIII (n. 50–150 jm./dl)	VWF:Ag (n. 50–150 jm./dl)	VWF:RCo (n. 50–150 jm./dl)	RIPA*	Struktura multimerów w osoczu
1	Niewielki ilościowy niedobór VWF	N lub ↓	↓	↓	↓	Prawidłowa
2A	Upośledzone oddziaływanie z płytkami krwi	N lub ↓	N lub ↓	↓	↓	Brak HMWM i IMWM
2B	Zwiększone powinowactwo VWF do GP Ib płytek krwi	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	↑ przy niskim stężeniu ristocetyny	Brak HMWM i IMWM
2M	Upośledzone oddziaływanie z płytkami krwi bez niedoboru HMWM	N lub ↓	N lub ↓	↓	↓	Prawidłowa
2N	Upośledzone wiązanie z FVIII	↓	N	N	N	Prawidłowa
3	Znaczny lub całkowity niedobór VWF	↓ lub brak	Niewykrywalny	Niewykrywalny	Niewykrywalna	Brak lub śladowa ilość multimerów

\*badanie przeprowadza się przy dwóch stężeniach ristocetyny, np. 0,5 i 1,5 mg/ml

VWD (*von Willebrand disease*) — choroba von Willebranda; FVIII (*factor VIII*) — czynnik VIII; VWF:Ag (*von Willebrand factor antigen*) — antygen czynnika von Willebranda; VWF:RCof (*von Willebrand factor ristocetin cofactor activity*) — aktywność kofaktora ristocetyny czynnika von Willebranda; RIPA (*ristocetin induced platelets agglutination*) — aglutynacja płytek krwi indukowana przez ristocetynę; GPIb — glikoproteina płytkowa Ib; n — wynik prawidłowy; — — zmniejszona zawartość lub zmniejszony odsetek aglutynujących płytek krwi w teście RIPA; — — zwiększona zawartość lub zwiększony odsetek aglutynujących płytek krwi w teście RIPA; HMWM (*high molecular weight multimers*) — wielkocząsteczkowe multimery; IMWM (*intermediate molecular weight multimers*) — multimery o pośrednim ciężarze

niej o tym wspomniano, u osób z typem 3 vWD, dla którego typowe jest znaczne zmniejszenie aktywności cz. VIII w osoczu, mogą wystąpić samoistne krwawienia do stawów i do mięśni.

### Diagnostyka laboratoryjna i rozpoznanie choroby von Willebranda

Przesiewowe testy hemostazy, takie jak pomiary czasu krwawienia lub czasu okluzji w aparacie PFA-100 (*platelet function analyzer*, Dade Behring) wraz z pomiarem czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) są zbyt mało czułe by ich prawidłowe wartości pozwalały wykluczyć chorobę von Willebranda. Rozpoznanie trzech typów VWD opiera się na 3 testach, przeprowadzanych w próbce osocza pacjenta: 1) pomiarze zawartości antygeny czynnika von Willebranda (VWF:Ag) (zakres normy 50–150 jm./dl), 2) pomiarze aktywności kofaktora ristocetyny (VWF:RCo) (zakres normy 50–150 jm./dl) tego czynnika oraz 3) oznaczeniu aktywności czynnika VIII (zakres normy 50–150 jm./dl) (tab. 1) [8]. Aktywność kofaktora ristocetyny oznacza zdolność zawartego w badanym osoczu vWF do wiązania

z glikoproteiną płytkową 1ba (GP1ba) za pośrednictwem antybiotyku ristocetyny. Do rozpoznania podtypów typu 2 VWD konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych testów takich, jak na przykład pomiar aglutynacji płytek krwi pod wpływem różnych stężeń ristocetyny (RIPA, *ristocetin induced platelet agglutination*) w osoczu bogatopłytkowym, rozdział elektroforetyczny multimetrów VWF na żelu agarozowym z oceną ich struktury, zdolność badanego VWF do wiązania FVIII. Wykrycie typu i podtypu choroby von Willebranda ma decydujące znaczenie dla wyboru odpowiedniego sposobu leczenia.

### Ciąża u kobiety z chorobą von Willebranda

Wzrost zawartości FVIII i VWF w okresie ciąży jest zjawiskiem fizjologicznym, które obserwuje się nie tylko u zdrowych kobiet, ale także w typie 1 oraz w większości przypadków typu 2 VWD. W 3 trymestrze ciąży u kobiet z łagodną VWD aktywność obu niedoborowych czynników krzepnięcia nierzadko osiąga zakres normy. Dlatego u kobiet z typem 1 VWD tak rzadko obserwuje się nadmierne krwawienia w okresie ciąży i porodu. Stan ten zmie-

Tabela 2. Leczenie choroby von Willebranda w okresie ciąży, porodu i połogu

Table 2. Management of von Willebrand disease during pregnancy and childbirth

1. FVIII:C, VWF:Ag i VWF:RCo należy oznaczyć przed lub na początku ciąży i między 28 a 34 tygodniem ciąży
3. DDAVP lub CFC stosuje się wyłącznie w przypadku aktywnego krwawienia, do osłony zabiegów inwazyjnych oraz w okresie okołoporodowym, jeśli FVIII:C i/lub VWF:RCo < 50 jm./dl (< 50% normy)
3. Poród w typie 1 lub 2 VWD: — jeśli FVIII:C i VWF:RCo 3 50 jm./dl — bez leczenia; w ciągu kilku godzin — kilkunastu dni po porodzie zawartość FVIII i VWF powraca do wartości sprzed ciąży, co może prowadzić do powikłań krwotocznych (późny krwotok poporodowy, krwiak sromu) — jeśli FVIII:C i/lub VWF:RCo < 50 jm./dl — DDAVP\* lub CFC\* w dawkach zapewniających utrzymanie FVIII:C i/lub VWF:RCo > 50 jm./dl przez 3 4 dni od dnia porodu drogą naturalną i 3 7 dni od dnia porodu cięciem cesarskim
4. Poród w typie 3 VWD: zawsze CFC w dawkach zapewniających utrzymanie FVIII:C i/lub VWF:RCo > 50 jm./dl przez 3 7 dni od dnia porodu
5. Odradza się wykonywania przewodowego znieczulenia centralnego (zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego) w typie 2 i 3 VWD
6. W typie 1 VWD przewodowe znieczulenie centralne może być wykonane, pod warunkiem wyrównania niedoborów FVIII:C i VWF:RCo > 50 jm./dl
7. W przypadku krwotoku poporodowego leki antyfibrynolityczne stosuje się w leczeniu skojarzonym z DDAVP lub CFC.
8. Ponieważ noworodek może być obciążony szkodliwą krwotoczną, poród nie powinien być traumatyczny (nie stosować kleszczy, wyciągacza próżniowego)

FVIII:C (*factor VIII coagulation activity*) — aktywność koagulacyjna czynnika VIII; VWF:Ag (*von Willebrand factor antigen*) — antygen czynnika von Willebranda; VWF:RCo (*von Willebrand factor ristocetin cofactor activity*) — aktywność kofaktora ristocetyny czynnika von Willebranda; DDAVP — desmopresyna; CFC (*clotting factor concentrates*) — liofilizowane koncentraty zawierające czynnik VIII i czynnik von Willebranda; VWD (*von Willebrand disease*) — choroba von Willebranda

nia się w okresie kilku godzin — kilkunastu dni po porodzie, kiedy zawartość FVIII i VWF wraca do wartości sprzed ciąży. U kobiet z typem 3 VWD zawartość obu niedoborowych czynników krzepnięcia utrzymuje się na niskim poziomie przez całą ciążę i choć krwawienia w okresie ciąży także w tej postaci choroby von Willebranda występują bardzo rzadko, to już poród może być powikłany masywnym krwotokiem. Nieleczona choroba von Willebranda zwiększa ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego. W jednym z badań klinicznych, to poważne powikłanie wystąpiło aż u 31% (25 spośród 81) kobiet z typem 1 VWD w porównaniu z 10% kobiet grupy kontrolnej [9]. Charakterystyczny dla VWD jest zwłaszcza późny krwotok poporodowy, który występuje po upływie co najmniej 24 h od rozwiązania [10]. Innym powikłaniem porodu u kobiety z chorobą von Willebranda może być krwiak sromu [11].

Zasady postępowania w VWD w okresie ciąży, porodu i połogu przedstawiono w tabeli 2. W leczeniu krwawień u osób z chorobą von Willebranda wykorzystuje się obecnie przede wszystkim dwa leki: desmopresynę (1-deamino-8-D-arginino wazopresynę, DDAVP) i liofilizowane koncentraty czynników krzepnięcia krwi (CFC, *clotting factor concentrates*) [12–14]. Lekami wspomagającymi są antyfibrynolityki [12].

Desmopresyna jest pochodną hormonu antydiuretycznego. U osób zdrowych oraz u chorych na łagodną hemofilię A i u pacjentów z łagodnymi postaciami VWD, DDAVP powoduje przejściowe, 3–5-

-krotne zwiększenie zawartości VWF i FVIII w osoczu. Mechanizm działania DDAVP polega na stymulacji uwalniania czynnika von Willebranda magazynowanego w ziarnistościach Weibel-Palade śródbłonka naczyńowego do krwiobiegu, prawdopodobnie poprzez pobudzenie receptorów wazopresynowych typu 2 w szlaku zależnym od cyklicznego adenylo monofosforanu. Desmopresynę podaje się w dawce 0,3 µg/kg mc. we wlewie dożylnym (np. w 100 ml 0,9% NaCl) trwającym co najmniej 30 minut. W razie potrzeby infuzje DDAVP powtarza się co 12–24 h, a skuteczność leczenia monitoruje, oznaczając w osoczu biorcy aktywność koagulacyjną FVIII (FVIII:C) i/lub VWF:RCo. W ciągu 5–7 dni od rozpoczęcia podawania DDAVP dochodzi do wyczerpania śródbłonkowych magazynów czynnika von Willebranda i dalsze stosowanie tego leku nie ma uzasadnienia (tachyfilaksja). Niestety w Polsce nie jest zarejestrowany preparat DDAVP w postaci inhalacji donosowych, który podaje się dorosłym w dawce 300 µg, a dzieciom — 150 µg.

Desmopresyna jest skuteczna w większości przypadków typu 1 VWD (niektórzy pacjenci wykazują oporność na ten lek). Choć w typie 2A VWD desmopresyna uwalnia ze śródbłonka naczyńowego do krwiobiegu nieprawidłowe multimetry VWF, to jednak u części chorych z tym typem choroby obserwuje się dobry efekt kliniczny. Podobnie jest z typem 2M. W typie 2B DDAVP jest przeciwwskazana, gdyż powoduje przejściową, ale niekiedy istotną klinicznie małopłytkowość. W typie 2N



**Tabela 3.** Sugerowane dawki koncentratów zawierających czynnik VIII i czynnik von Willebranda w profilaktyce i leczeniu krwawień u osób ze znacznie zmniejszoną zawartością FVIII i VWF:RCo (< 10 jm./dl) w wybranych sytuacjach klinicznych**Table 3.** Suggested doses of factor VIII/von Willebrand factor concentrates in prophylaxis and treatment of bleeds in subjects with severe deficiency of FVIII and VWF:RCo (< 10 IU/dl) in a selected clinical settings

Sytuacja kliniczna	Dawka [jm./kg] FVIII lub VWF:RCo	Częstość wstrzyknięć	Pożądana aktywność w osoczu biorcy FVIII lub VWF:RCo [jm./dl]
Duży zabieg operacyjny lub poważne krwawienie	Przed operacją: 50 Następnie: 25–40	Bolus przed operacją i następnie co 12–24 h do zagojenia rany (zwykle 5–10 dni)	Najniższa aktywność w ciągu doby > 50
Mały zabieg operacyjny	Około 40	Bolus przed operacją i następnie co 24–48 h do zagojenia rany (zwykle 2–4 dni)	Najniższa aktywność w ciągu doby > 30
Ekstrakcja zęba	Około 30	Tylko jeden bolus bezpośrednio przed zabiegiem	Utrzymywać > 50 przez 12 h
Mniejsze krwawienie	25	W razie potrzeby powtarzać co 24 h (zwykle 2–4 dni)	> 30 do zatrzymania krwawienia

FVIII (factor VIII) — czynnik VIII, VWF:RCo (von Willebrand factor ristocetin cofactor) — aktywność kofaktora ristocetyny czynnika von Willebranda; jm. — jednostka międzynarodowa

wzrost FVIII:C po podaniu desmopresyny jest zauważalny, ale zazwyczaj krótkotrwały. W typie 3 choroby von Willebranda DDAVP jest całkowicie nieskuteczna. Często występujące, ale łagodne działania niepożądane DDAVP, to tachykardia, ból głowy i zaczerwienienie twarzy. Bardzo ważne, by w czasie stosowania desmopresyny ograniczyć podaż płynów (o 50–75%), albowiem lek ten wykazuje działanie antydiuretyczne. Co ważne, DDAVP nie wywiera działania oksytcynowego, w modelach doświadczalnych (*in vitro*) wykazano, że nie przenika przez łożysko, zatem nie jest przeciwwskazana w niepowikłanej ciąży [13, 15]. Tym niemniej w ciąży powinno się ją stosować z ostrożnością, monitorując bilans płynów i zawartość sodu. Opisano ciężką hiponatremię (zawartość sodu 108 mEq/l) i drgawki u kobiety, która w okresie porodu w ciągu 18 h otrzymała 3-krotnie DDAVP [13]. Desmopresyna przenika do mleka tylko w minimalnej ilości, więc może być podawana matce karmiącej.

We wszystkich przypadkach VWD, w których desmopresyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana, postępowaniem z wyboru są dożylnie przetoczenia liofilizowanych koncentratów czynnika von Willebranda, które zazwyczaj zawierają także FVIII. W tabeli 3 podano dawkowanie koncentratów w wybranych sytuacjach klinicznych.

Bardzo pożyteczne w hamowaniu krwawień śluzówkowych u osób z chorobą von Willebranda są

leki antyfibrynolityczne. Kwas traneksamowy (w dawce 10–15 mg/kg mc. co 8–12 h) może być podawany dożylnie, doustnie i miejscowo (np. w postaci roztworu do płukania jamy ustnej), zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z DDAVP lub koncentratami zawierającymi VWF. Przeciwwskazaniem do stosowania antyfibrynolityków jest przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa, niewydolność nerek i krwimocz (mogą powstać skrzepy czopujące światło moczowodów). Nie zaleca się stosowania leków antyfibrynolitycznych w ciąży oraz w okresie karmienia piersią, ale w piśmiennictwie można znaleźć opisy zastosowania kwasu traneksamowego w ciąży i porożu, któremu nie towarzyszyły żadne niekorzystne następstwa [15].

Noworodki z ciężką postacią choroby von Willebranda są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych, z których najpoważniejsze, to krwawienie śródczaszkowe [13, 15]. Co prawda skaza krwotoczna nie stanowi wskazania do rozwiązania ciąży cięciem cesarskim, ale nakazuje unikania takich narzędzi, jak wyciągacz próżniowy i kleszcze, które mogą stać się przyczyną niebezpiecznych obrażeń u noworodka. U dziecka podejrzanego o typ 3 VWD należy natychmiast po urodzeniu pobrać próbkę krwi pępowinowej w celu wykonania badań w kierunku choroby von Willebranda. W łagodnych postaciach skazy diagnostykę przeprowadza się później, albowiem stres porodo-

wy indukuje zwiększenie zawartości FVIII i VWF w krwiobieg noworodka. Warto podkreślić, że u dziecka podejrzanego o wrodzoną skazę krwotoczną należy unikać zastrzyków domięśniowych, a witaminę K podawać drogą doustną.

### **Choroba von Willebranda a samoistne poronienia**

Związek choroby von Willebranda ze skłonnością do samoistnych poronień pozostaje nierozstrzygnięty. Kilka zespołów badawczych wykazało, że częstość poronień u kobiet z VWD jest większa w porównaniu ze średnią częstością poronień dla ogólnej populacji, wynoszącą około 13% wszystkich rozpoznanych ciąż [16–20]. Z drugiej strony, Lak i wsp. [21] nie znaleźli różnic w częstości samoistnych poronień pomiędzy kobietami ogólnej populacji a grupą 182 kobiet z ciężką chorobą von Willebranda. Nie można zatem zalecać diagnostyki w kierunku VWD u kobiet z wywiadem samoistnych poronień, niewykazujących skłonności do nadmiernych krwawień.

### **Krwotoczne miesiączki**

Obfite i przedłużające się krwawienia miesięczkowe są jednym z najczęściej występujących i najbardziej typowych objawów VWD [15, 22]. Nie można jednak zapominać, że przyczyną krwotocznych miesiączek w pierwszym rzędzie są choroby narządu rodowego. Dlatego przed włączeniem leczenia hemostatycznego z powodu krwotocznych miesiączek u kobiety z VWD, należy zawsze przeprowadzić kompleksową ocenę ginekologiczną.

W celu opanowania nadmiernych krwawień miesięczkowych u kobiet z VWD wykorzystuje się złożone doustne środki antykoncepcyjne, domaciczny system antykoncepcyjny uwalniający levonorgestrel (Mirena, Schering), kwas traneksamowy, desmopresynę oraz koncentraty zawierające VWF i FVIII. Wybór sposobu leczenia zależy od wieku pacjentki, chorób współistniejących, planów związanych z macierzyństwem, a także preferencji pacjentki.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne (OCP, *oral contraceptive pill*) zawierają syntetyczny estrogen i gestagen. Gestagen zatrzymuje owulację, zaś syntetyczny estrogen hamuje krwawienie [23]. Ponieważ skuteczność preparatów hormonalnych w hamowaniu nadmiernych krwawień miesięczkowych została udokumentowana we wszystkich typach VWD, wydaje się, że ich korzystny wpływ wynika głównie ze zmniejszenia ukrwienia

endometrium, choć należy zwrócić uwagę, że u kobiet z typem 1 i 2 VWD, OCP powodują także zwiększenie zawartości FVIII i VWF w osoczu [24, 25]. Dane piśmiennictwa wskazują, że skuteczność plasterów antykoncepcyjnych w omawianym wskazaniu jest porównywalna ze skutecznością OCP [26].

Domaciczny system antykoncepcyjny uwalniający levonorgestrel jest traktowany jako leczenie drugiego rzutu u kobiet z krwotocznymi miesiączkami w przebiegu VWD [27]. Levonorgestrel jest gestagenem zmniejszającym utratę krwi w okresie menstruacji poprzez blokowanie wzrostu endometrium zależnego od estrogenów.

Jeśli leki hormonalne są nieskuteczne lub nieakceptowane przez kobietę, należy sięgnąć po kwas traneksamowy, ewentualnie DDAVP lub koncentrat zawierający czynnik VIII i czynnik von Willebranda. Kwas traneksamowy podaje się najczęściej w dawce 1,0 g doustnie co 8 h przez pierwsze 2–3 dni menstruacji, niekiedy dłużej, jeśli zachodzi taka potrzeba. Podając DDAVP lub koncentraty czynników krzepnięcia dąży się do uzyskania w osoczu kobiety FVIII:C i VWF:RCo  $\geq$  30–50 j.m./dl. Zwykle wystarczy jednorazowe podanie DDAVP lub koncentratu w pierwszym dniu miesiączki, jeśli jednak zachodzi potrzeba kontynuacji leczenia hemostatycznego, to kolejne dawki DDAVP podaje się w odstępach 24 h, a koncentratów — 12 lub 24 h.

Jeśli zawodzi leczenie zachowawcze, można podjąć próbę leczenia inwazyjnego, czyli przeprowadzić ablację endometrium [28]. Ostatecznym, choć drastycznym rozwiązaniem problemu krwotocznych menstruacji, jest histerektomia [29]. Operację usunięcia macicy przeprowadza się pod osłoną koncentratów zawierających FVIII i VWF, które podaje się aż do zagojenia rany (ok. 10 dni) w dawkach zapewniających utrzymanie FVIII:C i VWF:RCo  $>$  50 j.m./dl. W piśmiennictwie można znaleźć przykłady wzrostu subiektywnej jakości życia zależnej od zdrowia u kobiet z VWD, które poddały się tej operacji po wielu latach nieudanych zmagania z krwotocznymi miesiączkami [30, 31].

### **Inne powikłania krwotoczne u kobiet z chorobą von Willebranda**

U zdrowej kobiety owulacja zwykle nie jest związana z nadmiernym krwawieniem. Jednak u kobiety z wrodzoną skazą krwotoczną owulacji może towarzyszyć krwawienie do jamy otrzewnej lub do ciała żółtego [32]. W pierwszym przypadku może powstać krwiak zaotrzewnowy, zaś w drugiej sytuacji — krwotoczna torbiel jajnika. Leczenie tego rodzaju powikłań krwotocznych nierzadko wymaga

interwencji chirurgicznej, która w przypadku VWD musi być prowadzona pod hemostatyczną osłoną koncentratów zawierających FVIII i VWF (tab. 3). W celu zapobiegania nawrotom krwawień związanych z owulacją stosuje się długotrwałe doustne środki antykoncepcyjne [33].

Endometrioza to choroba, której istotą jest pozamaciczna proliferacja endometrium [34]. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 102 kobiet z VWD wykazały pozytywny wywiad endometriozy w 30% przypadków w porównaniu do 13% w grupie kontrolnej [35]. Jedną z teorii zakłada, że przyczyną endometriozy jest wsteczna (*retrograde*) menstruacja, czyli refluks krwi z jamy macicy poprzez jajowody do jamy otrzewnej, na którą najbardziej narażone są kobiety z obfitymi miesiączkami, a więc między innymi te z wrodzonymi skazami krwotocznymi, w tym VWD [36]. Przyczyną endometriozy może być także pęknięta torbiel krwotoczna jajnika. Skuteczne zwalczanie nadmiernych krwawień miesiączkowych powinno przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia endometriozy u kobiety z VWD.

### Piśmiennictwo

- Mikhail S., Varadarajan R., Kouides P. The prevalence of disorders of haemostasis in adolescents with menorrhagia referred to a haemophilia treatment centre. *Haemophilia* 2007; 13: 627–632.
- Rodeghiero F., Castaman G., Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 454–459.
- Werner E.J., Broxson E.H., Tucker E.L. i wsp. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J. Pediatr.* 1993; 123: 893–898.
- Abbott D., Di Paola J. VWD type 1: a calculated diagnosis. *Blood* 2008; 111: 3919–3920.
- Hoyer L.W., Shainoff J.R. Factor VIII-related protein circulates in normal human plasma as high molecular weight multimers. *Blood* 1980; 55: 1056–1059.
- Federici A.B. The factor VIII/von Willebrand factor complex: Basic and clinical issues. *Haematologica* 2003; 88 (supl. 9): 3–12.
- Sadler J.E. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb. Haemost.* 1994; 71: 520–525.
- Laffan M., Bron S.A., Collins P.W. i wsp. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centra Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10: 199–217.
- Kouides P.A., Phatak P.D., Burkart P. i wsp. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type 1 von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia* 2000; 6: 643–648.
- Ramsahoye B., Davies S., Dasani H., Pearson J. Obstetric management in von Willebrand's disease: a report of 24 pregnancies and a review of the literature. *Haemophilia* 1995; 1: 140–144.
- Silwer J. Von Willebrand disease in Sweden. *Acta Paediatr. Scand.* 1973; 238 (supl. 1): 1–159.
- Mannucci P.M. Treatment of von Willebrand's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 683–694.
- Lee C.A., Chi C., Pavord S.R. i wsp. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders — review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006; 12: 301–326.
- Battle J., Lopez-Fernandez M.F., Fraga E.L., Rodriguez Trillo A., Perez-Rodriguez M.A. Von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the treatment of von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 89–100.
- Nichols W.L. The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand disease. U.S. Department of Health and Human Services. National Heart, Lung and Blood Institute 2007.
- Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ* 1997; 315: 32–34.
- Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708–1712.
- Kirtava A., Drews C., Lally C., Dilley A., Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia* 2003; 9: 292–297.
- Foster P.A.; Subcommittee of von Willebrand Factor of the Scientific, Standardization Committee of the ISTH. The reproductive health of women with von Willebrand disease unresponsive to DDAVP: results of an international survey. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 784–790.
- Kadir R.A., Lee C.A., Sabin C.A., Pollard D., Economides D.L. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 314–321.
- Lak M., Peyvandi F., Mannucci P.M. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *Br. J. Haematol.* 2000; 111: 1236–1239.
- Stefańska E., Vertun-Baranowska B., Windyga J., Łopaciuk S. Von Willebrand disease in women with menorrhagia. *Ginekol. Pol.* 2004; 75: 47–52.
- Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 201–210.
- Kadir R.A., Economides D.L., Sabin C.A., Owens D., Lee C.A. Variations in coagulation factors in women: effects of age, ethnicity, menstrual cycle and combined oral contraceptive. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1456–1461.
- Petitti D.B. Clinical practice: combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1443–1450.
- Sicat B.L. Ortho Evra, a new contraceptive patch. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 472–480.
- Davis A., Godwin A., Lippman J., Olson W., Kafrissen M. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96: 913–920.
- Rubin G., Wortman M., Kouides P.A. Endometrial ablation for von Willebrand disease-related menorrhagia: experience with seven cases. *Haemophilia* 2004; 10: 477–482.
- Phillips G., Chien P.F., Garry R. Risk of hysterectomy after 1000 consecutive endometrial laser ablations. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 897–903.
- Kuppermann M., Varner R.E., Summitt R.L. Jr i wsp. Effect of hysterectomy vs. medical treatment on health related quality of

- life and sexual functioning: the medicine or surgery (Ms) randomized trial. *JAMA* 2004; 291: 1447–55.
31. Foster P.A.; Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific, Standardization Committee of the ISTH. The reproductive health of women with von Willebrand disease unresponsive to DDAVP: results of an international survey. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 784–790.
  32. Gomez A., Lucia J.F., Perella M., Aguilar C. Haemoperitoneum caused by haemorrhagic corpus luteum in a patient with type 3 von Willebrand's disease. *Haemophilia* 1998; 4: 60–62.
  33. Bottini E., Pareti F.L., Mari D., Mannucci P.M., Muggiasca M.L., Conti M. Prevention of hemoperitoneum during ovulation by oral contraceptives in women with type III von Willebrand disease and afibrinogenemia: case reports. *Haematologica* 1991; 76: 431–433.
  34. Endometriosis and adenomyosis. W: Stenchever M.A., Droegemueller W., Herbst A.L., Mischell D.R. (red.). *Comprehensive Gynecology*. Philadelphia, PA: Mosby, 2001: 531–564.
  35. Kirtava A., Drews C., Lally C., Dilley A., Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia* 2003; 9: 292–297.
  36. Reti L.L., Byrne G.D., Davoren R.A. The acute clinical features of retrograde menstruation. *Aust. NZJ Obstet. Gynaecol.* 1983; 23: 51–52.