

Krwotoczne miesiączki a postępowanie w przypadku dziewczynek z chorobą von Willebranda

Paweł Łaguna¹, Andrzej Mital²

¹Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Łaguna P, Mital A. Diagnostics and treatment of prolonged menstrual bleedings in girls with von Willebrand disease. *J Trans Med* 2021; 14 (4): 238–241. DOI: 10.5603/JTM.2021.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Choroba von Willebranda jest najczęstszą wrodzoną skazą krwotoczną, często nierozpoznaną, mimo występujących u pacjentów objawów, takich jak nawracające krwawienia z nosa i dziąseł, łatwe siniaczenie oraz przedłużone krwawienia miesięczne. Z uwagi na krwawienia jedną z częstych konsekwencji choroby von Willebranda jest znaczna niedokrwistość z powodu utraty krwi i niedoboru żelaza.

Poniżej przedstawiono opisy przypadków nastolatek i kobiet dorosłych, u których pomimo terapii lekami antyfibrynolitycznymi i lekami hormonalnymi dochodziło do długotrwałych krwawień i w konsekwencji do głębokiej niedokrwistości wymagającej wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. Objawy te skłoniły lekarzy do rozszerzenia diagnostyki i rozpoznania choroby von Willebranda. Włączenie okresowej profilaktyki koncentratem zawierającym czynnik von Willebranda/VIII doprowadziło do złagodzenia dolegliwości lub ich ustąpienia.

Słowa kluczowe: choroba von Willebranda, krwotoczna miesiączka, profilaktyka krwawień

J. Transf. Med. 2021; 14: 242–246

Wstęp

Choroba von Willebranda (vWD, *von Willebrand disease*) jest najczęstszą wrodzoną skazą krwotoczną, często nierozpoznaną, mimo występujących u pacjentów objawów, takich jak nawracające krwawienia z nosa i dziąseł, łatwe siniaczenie oraz przedłużone krwawienia miesięczne [1, 2]. Jej częstość występowania w populacji ogólnej wynosi

0,6–1,3%, jednak jej postać objawowa występuje znacznie rzadziej, tj. u około 0,01% populacji [3–5]. Przyczyną vWD jest genetycznie uwarunkowany, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący lub recesywny, ilościowy lub jakościowy niedobór osoczonego czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*). Czynnikiem ten, produkowany przez komórki śródbłonna i megakariocyty, jest białkiem zbudowanym z różnej wielkości multimerów

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna, Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63a, 02–091 Warszawa, tel./faks: +22 317 96 21, e-mail: plaguna@wum.edu.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

o czasie półtrwania wynoszącym około 12 godzin (9–15 h). Objawy vWD są związane z upośledzeniem hemostazy pierwotnej (adhezja płytek krwi do śródbłónka), jak również hemostazy wtórnej (obniżenie aktywności czynnika VIII w osoczu).

Wyróżnia się trzy typy choroby von Willebranda:

- typ 1 — postać łagodna (występuje u ok. 75% wszystkich chorych). Ta postać choroby wiąże się z niedoborem vWF (obniżenie stężenia antygeny vWF — vWF:Ag) i związanym z tym spadkiem aktywności vWF jako kofaktora ryostocetyny (vWF:RCo) lub spadkiem aktywności vWF związanej z receptorem Ib płytek krwi przy prawidłowej funkcji vWF;
- typ 2 — postać umiarkowana (20–25%). Jest to defekt jakościowy vWF, który dzieli się na cztery podtypy, różniące się rodzajem zaburzenia funkcji vWF:
 - podtyp 2A — zaburzenia łączenia vWF i płytek krwi z powodu wady struktury vWF,
 - podtyp 2B — zwiększenie powinowactwa vWF do płytek krwi,
 - podtyp 2N — osłabienie wiązania vWF z czynnikiem VIII,
 - podtyp 2M — osłabienie zdolności łączenia się vWF z płytkami krwi;
- typ 3 — postać ciężka. Występuje najrzadziej. Jest to najcięższa postać choroby. U chorych stwierdza się śladową ilość vWF we krwi (czasami niewykrywalną) oraz niskie stężenie czynnika VIII.

W diagnostyce laboratoryjnej vWD najczęściej wykonuje się następujące badania:

- czas okluzji (aparat do badania funkcji płytek [PFA-100/200, *platelet function analyzer*]);
- stężenie vWF (vWF:Ag);
- aktywność vWF (vWF:RCo);
- test wiązania vWF do kolagenu — vWF:CB;
- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*);
- aktywność czynnika VIII;
- aktywność vWF związana z receptorem Ib płytek krwi (badanie wykonywane coraz częściej).

W celu różnicowania pomiędzy typem 1 i 2 choroby vWD określa się współczynnik vWF:RCo/vWF:Ag lub vWF:CB/vWF:Ag. Jako wyznacznik typu 2 choroby zwykle przyjmuje się wartość mniejszą niż 0,7. Można również wykonać analizę multimetrów vWF. Do potwierdzenia podtypu 2B służy badanie agregacji płytek krwi pod wpływem małego stężenia ryostocetyny (LD-RIPA), testy genetyczne, a przy podejrzeniu podtypu 2N konieczne jest wykonanie testu wiązania czynnika VIII przez vWF [1–5].

Aktualnie w leczeniu krwawień i w profilaktyce vWD stosowane są dwie opcje terapii:

- zastosowanie desmopresyny (DDAVP, *1-de-amino-8-D-arginine vasopresin*);
- zastosowanie koncentratów vWF w przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności DDAVP i przy konieczności wydłużenia terapii [7].

W leczeniu substytucyjnym stosuje się preparaty czynnika VIII (FVIII) zawierające vWF, które różnią się stosunkiem vWF:RCo/FVIII i zawartością dużych multimetrów vWF. Najskuteczniejsze są koncentraty, w których współczynnik vWF:RCo/FVIII przekracza 1. Metodą referencyjną w leczeniu i profilaktyce krwawień w chorobie von Willebranda jest zastosowanie Haemate P. Współczynnik vWF:RCo/FVIII w tym leku wynosi 2,4, a zawartość wielkocząsteczkowych multimetrów jest porównywalna z zawartością w ludzkim osoczu [1]. Lek ten jest szczególnie przydatny w leczeniu profilaktycznym, profilaktyce okołozabiegowej, jak również w tak zwanej profilaktyce okołomiesiączkowej.

Poniżej przedstawiono trzy opisy przebiegu vWD u nastolatków, dwóch z typem 2 i jednej z typem 3 choroby, a także u 2 kobiet powyżej 18. roku życia, u których pomimo terapii lekami antyfibrynolitycznymi oraz hormonalnymi dochodziło do długotrwałych krwawień, a w konsekwencji do głębokiej niedokrwistości wymagającej wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) i preparatów żelaza.

U wszystkich nastolatków wprowadzenie okresowej (2-, 3-dniowej) profilaktyki w trakcie miesiączki z użyciem Haemate P doprowadziło do znacznego zmniejszenia częstości krwawień oraz stabilizacji stężenia hemoglobiny i tym samym wyłączenia konieczności transfuzji uzupełniającej KKCz.

Przypadek 1

Pierwszą opisywaną pacjentką z vWD jest obecnie 14,5-letnia dziewczynka. W wywiadzie rodzinnym nie zanotowano historii zaburzeń krzepnięcia. Pierwsze objawy siniaczenia wystąpiły u niej w 9. miesiącu życia. W wieku 3 lat po urazie języka wystąpiło znaczne, trudne do opanowania krwawienie. Wynik wykonanego w szpitalu badania podstawowego w kierunku skaz płytkowych i osoczowych (APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*]) był prawidłowy. W 13. roku życia u pacjentki wystąpiły masywne krwawienia miesiączkowe. Wyniki wielokrotnie wykonywa-

nych podstawowych badań układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen) okazały się prawidłowe. Dziewczynka z powodu nawracającej znacznej anemizacji (stężenie hemoglobiny 5–6 g/dl) wielokrotnie otrzymywała KKCz. W celu ograniczenia krwawień do terapii włączono leczenie hormonalne, które okazało się nieskuteczne. Skłoniło to lekarzy do rozszerzenia diagnostyki w kierunku vWD. Rozpoznano vWD typu 2 (czynnik VIII — 51%, vWF:RCo — 14,5%, vWF:Ag — 18,3%). Pozwoliło to na zakończenie terapii hormonalnej i włączenie leczenia profilaktycznego za pomocą Haemate P w dawce 40 jm./kg mc. czynnika von Willebranda podawanego przez pierwsze 3 dni miesiączki.

Leczenie z użyciem Haemate P pozwoliło na normalizację miesiączki i zapobiegło masywnym długotrwałym krwawieniom, a w ślad za tym anemizacji i potrzebie transfuzji KKCz.

Przypadek 2

Drugą z opisywanych chorych jest 14-letnia dziewczynka, u której 6 miesięcy przed hospitalizacją występowały bardzo obfite miesiączki. Ta pacjentka także była leczona lekami hormonalnymi bez efektu, co skłoniło lekarzy do diagnostyki w kierunku vWD. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych (czynnik VIII — 61,50%, vWF:RCo — 20,80%, vWF:Ag — 36,30%) potwierdzono rozpoznanie vWD typu 2 i włączono profilaktycznie Haemate P przez pierwsze 2 dni miesiączki. Leczenie to spowodowało normalizację krwawień podczas menstruacji.

Przypadek 3

Trzecia z opisywanych pacjentek to obecnie 16-letnia dziewczynka z rozpoznaną w 1. roku życia vWD typu 3. Wywiad rodzinny był dodatni (brat i siostra chorują na vWD typu 3). Pierwsze objawy choroby (łatwe siniaczenie) pojawiły się w 7. miesiącu życia. Z powodu częstych krwawień z nosa i dwukrotnego wylewu do stawu skokowego prawego dziewczynka była leczona na żądanie za pomocą vWF/FVIII. Od pierwszej miesiączki obserwowano u niej przedłużone krwawienia i znaczną anemizację. Wyniki badań układu krzepnięcia były następujące: aktywność czynnika VIII — 4,8%, vWF:RCo < 3,0%, vWF:Ag < 10%.

Ze względu na przedłużone krwawienia miesięczne zdecydowano o włączeniu u pacjentki leczenia profilaktycznego za pomocą Haemate P od 1. dnia każdej miesiączki przez kolejne 3 dni

w dawce 40 jm./kg mc. czynnika von Willebranda. To postępowanie pozwoliło na uzyskanie normalizacji przebiegu krwawień miesięcznych.

Przypadek 4

Czwartą opisywaną pacjentką jest 18-letnia kobieta, która od dzieciństwa miała objawy skazy krwotocznej pod postacią podbiegnięć krwawych, długiego krwawienia po skaleczeniu czy po ekstrakcji zęba. Zanotowano negatywny wywiad rodzinny. Miesiączki od 14. roku życia były bardzo obfite, krwotoczne, doprowadzające do głębokiej niedokrwistości syderopenicznej, ze spadkiem stężenia hemoglobiny do 6 g/dl. Leki antyfibrynolityczne i etamsylat okazały się nieskuteczne. Substytucja doustnymi preparatami żelaza nie przyniosła efektu. Ponadto stwierdzono celiakię i zespół jelita drażliwego. Pacjentkę poddano parenteralnej terapii preparatami żelaza z bardzo złą tolerancją, a także premedykacji przed wlewem lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami. Diagnostykę w kierunku skazy krwotocznej rozpoczęto dopiero w 16. roku życia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wydłużenie APTT do 45 s, czasu okluzji (PFA-100) kol/epi do 200 s, kol/ADP do 198 s. Wdrożono diagnostykę w kierunku choroby von Willebranda (czynnik VIII — 42%, vWF:RCo — 15%, vWF:Ag — 24%, wskaźnik vWF:RCo/vWF:Ag — 0,6). Rozpoznano vWD typu 2. W związku z brakiem możliwości wykonania analizy multimetrów vWF nie określono podtypu choroby. Test z DDAVP (Minirin 0,3 µg/kg i.v.) był wybitnie dodatni — uzyskano wzrost aktywności i antygenu vWF powyżej 200% i normalizację czasu okluzji w aparacie PFA-100. Niestety tolerancja desmopresyny była bardzo zła. Wystąpiły tachykardia, zaczerwienienie skóry i retencja wody. W związku z powyższym nie zalecono stosowania DDAVP. Chora nadal wymagała parenteralnej terapii żelazem, mimo złej tolerancji. W 17. roku życia wdrożono profilaktykę koncentratem vWF od 1. dnia miesiączki do jej zakończenia (średnio 4 dni), podawano preparat Haemate P 40 jm./kg mc. w bolusie i.v. z bardzo dobrym efektem normalizacji krwawień miesięczkowych. Z powodu nieskuteczności kwasu traneksamowego i etamsylatu wstrzymano ich podaż. Aktualnie parametry morfologii są prawidłowe (stężenie hemoglobiny 13,1 g/dl, średnia objętość krwinek czerwonych 86 fl), ale z powodu chorób współistniejących pacjentka co około 4 miesiące wymaga dożylnego podania 200 mg żelaza. Po włączeniu profilaktyki komfort życia kobiety znacznie się poprawił.

Przypadek 5

Piątą opisywaną pacjentką jest 19-letnia kobieta z bardzo nasilonymi objawami skazy skórnej i bardzo obfitymi miesiączkami. Pomimo występowania objawów od dzieciństwa nie przeprowadzono u niej diagnostyki w kierunku skazy krwotocznej. Pacjentka od czasu pojawienia się miesiączek wielokrotnie wymagała przetoczeń KKCz. Do Poradni Hematologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku trafiła w wieku 17 lat. Wyniki badań wykazały obniżoną aktywność czynnika VIII (15%), wydłużony czas okluzji (> 300 s) w analizatorze do badania funkcji płytek (PFA-100), vWF:Ag równe 87%, APTT wynoszący 54 s. Wykluczono obecność inhibitora. Wykonano test wiązania czynnika VIII z vWF, a wynik potwierdził brak wiązania czynnika VIII z vWF. Rozpoznano podtyp 2N choroby von Willebranda. Wykonano test z DDAVP, uzyskując normalizację nieprawidłowych parametrów krzepnięcia. Parametry morfologii są obecnie w normie. Pacjentka nie wymaga przetoczeń KKCz i substytucji żelaza. Z powodu nietolerancji desmopresyny wskazane jest zastosowanie profilaktyki okołomiesiączkowej koncentratem czynnika von Willebranda z czynnikiem VIII (Haemate P).

Dyskusja

Początki leczenia profilaktycznego u chorych z wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia datuje się na 1958 rok, kiedy to profesor I.M. Nilsson wraz ze współpracownikami rozpoczęli w Szpitalu Uniwersyteckim w Malmö profilaktykę koncentratami czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii [6]. W kolejnych latach w celu poprawy wyników leczenia hemofilii zwiększono podawane dawki czynnika krzepnięcia, jak również dostosowywano odstępy między kolejnymi podaniami leku [5]. Kolejnym osiągnięciem, zaproponowanym przez P. Petrini, było rozpoczęcie podawania koncentratów czynnika VIII u rocznych i 2-letnich dzieci chorych na hemofilię. Doświadczenia ośrodków szwedzkich były podstawą do wprowadzenia w 1994 roku wytycznych *Medical and Scientific Advisory Council* (MASAC) oraz *State National Hemophilia Foundation* dotyczących stosowania profilaktyki u dzieci w wieku 1–2 lat w celu utrzymania aktywności czynników VIII i IX powyżej 1%. W tym okresie na podstawie doświadczeń w terapii chorych na hemofilię w Szpitalu Akademickim w Malmö i Karolina w Sztokholmie zaczęto stosować leczenie profilaktyczne u osób z chorobą von Willebranda.

W badaniu tym kryterium włączenia były aktywność kofaktora rystocetyny vWF (VWF:RCo) poniżej 8% i aktywność czynnika krzepnięcia VIII (FVIII:C) poniżej 10%. Leczenie to obejmowało chorych w wieku 3–65 lat [7].

Większość dorosłych pacjentów była leczona profilaktycznie przez co najmniej 10 lat, a 18 dzieci dłużej niż 5 lat. W badanej grupie było 28 pacjentów z 3 typem choroby von Willebranda, 4 osoby z typem 2B, 2 chorych z typem 2A oraz 1 pacjent z typem 1 vWD.

Wśród chorych w wieku poniżej 18 lat zakwalifikowanych do rozpoczęcia profilaktyki, rozpoczęto ją, gdy pacjenci mieli średnio 4 lata (zakres 2–13). U 17 starszych pacjentów (powyżej 15. rz.) średni wiek na początku profilaktyki wynosił 27 lat (zakres 3–57). Głównym wskazaniem do profilaktyki w badanej grupie były krwawienia z nosa i jamy ustnej, krwawienia do stawów, krwawienia z przewodu pokarmowego i krwotoki miesiączkowe. Młodszy pacjenci rozpoczynali zwykle profilaktykę z powodu krwawienia z błon śluzowych, starsi zaś z powodu krwawień do stawów z istniejącą artropatią. Do połowy lat 80. pacjenci byli leczeni frakcją C-I. Frakcja C-I należała do preparatów substytucyjnych, które były bardziej aktywne oraz lepiej oczyszczone niż krioprecypitat, a przy jej przetaczaniu nie obowiązywały zasady zgodności grup krwi. Od tego czasu koncentrat FVIII zawierający vWF (Haemate P) jest stosowany w profilaktyce choroby von Willebranda.

Dawki tego leku wahały się od 12 do 50 j.m./kg mc. czynnika VIII (średnio 24 j.m./kg), były podawane i.v. 1–3 razy w tygodniu przez okres kilku lat.

Wyniki tych badań pozwoliły na stwierdzenie, że długotrwałe leczenie profilaktyczne pacjentów z vWD jest uzasadnione u większości chorych z typem 3, a także u osób z typem 2, w zależności od obrazu klinicznego choroby. Rozpoczynając profilaktykę we wczesnym wieku (np. 5 lat), można całkowicie zapobiec chorobom stawów, jednocześnie umożliwiając dzieciom normalny rozwój. Zasadność profilaktyki w vWD u pacjentów, u których występują ciężkie i częste krwawienia, potwierdzono także w wytycznych *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) oraz zaleceniach Światowego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię (WFH, *World Federation of Hemophilia*) z 2021 roku [8].

Powyższe przypadki zostały przedstawione, aby zwrócić uwagę na często występujące u nastolatków oraz kobiet dorosłych objawy vWD, takie jak obfite krwawienia miesiączkowe czy też nawracające krwawienia z nosa. Zastosowanie

profilaktyki czynnikami krzepnięcia zawierającymi vWF prowadzi u tych pacjentek do znacznego zmniejszenia częstości krwawień i stabilizacji stężenia hemoglobiny. Konsekwencją takiego postępowania jest również brak konieczności transfuzji uzupełniającej KKCz.

Nie bez znaczenia jest także poprawa jakości życia pacjentów z chorobą von Willebranda uzyskana dzięki profilaktyce z użyciem Haemate P.

Piśmiennictwo

1. Mital A. Haemate P – zastosowanie w profilaktyce i leczeniu krwawień w chorobie von Willebranda oraz indukcji immunotolerancji w hemofilii A powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol Pol.* 2017; 48(2): 125–129, doi: [10.1016/j.achaem.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.05.002).
2. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008. *Med Prakt (wyd. spec.)*. 2008; 12.
3. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021; 5(1): 280–300.
4. Ragni MV, Machin N, Malec LM, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. *Haemophilia*. 2016; 22(3): 397–402, doi: [10.1111/hae.12898](https://doi.org/10.1111/hae.12898), indexed in Pubmed: 26843404.
5. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia*. 2014; 20(6): 831–835, doi: [10.1111/hae.12503](https://doi.org/10.1111/hae.12503), indexed in Pubmed: 25196510.
6. Nilsson IM, Blomback M, Blomback B. v. Willebrand's disease in Sweden; its pathogenesis and treatment. *Acta Med Scand.* 1959; 164: 263–278, indexed in Pubmed: 14427267.
7. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005; 16 (Suppl. 1): S23–S26, doi: [10.1097/01.mbc.0000167659.23262.18](https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000167659.23262.18), indexed in Pubmed: 15849523.
8. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021; 5(1): 301–325, doi: [10.1182/bloodadvances.2020003264](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264), indexed in Pubmed: 33570647.