

Κύηση και νόσος του von Willebrand: Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Apostolos M. Mamopoulos¹, Susan M. Tuck¹, Rezan Abdul-Kadir¹, Eduard Tuddenham²

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Free Hospital, Pond str., London NW3 2QG

²Haemophilia Centre, Royal Free Hospital, Pond str., London NW3 2QG

Αλληλογραφία: Απόστολος Μ. Μαμόπουλος, Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, «Ιπποκράτειο» Γ.Π.Ν. Θεσ/νίκης, Κωνσταντινουπόλεως 49, 54642 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310992799, Fax: 2310992950, e-mail: amamop@otenet.gr

Περίληψη

Η νόσος του von Willebrand θεωρείται η πιο συχνή διαταραχή της πήξης αφού ανευρίσκεται περίπου στο 1% του γενικού πληθυσμού μετά από εργαστηριακό έλεγχο σε τυχαίο πληθυσμιακό δείγμα. Κατά συνέπεια, δεν είναι ιδιαίτερα σπάνια η «συνύπαρξη» της με μια κύηση. Η ασθενής που περιγράφεται φέρει μια σχετικά πιο σπάνια και βαριά μορφή της νόσου. Η σωστή παρακολούθηση κι ο έγκαιρος προγραμματισμός μπορούν να ελαττώσουν την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών, λόγω της νόσου, ενώ είναι εξαιρετικά σημαντικό τέτοια περιστατικά να αντιμετωπίζονται σε τριτοβάθμια κέντρα όπου υπάρχει η κατάλληλη Αιματολογική υποστήριξη.

Λέξεις κλειδιά: κύηση, νόσος του von Willebrand, συγγενείς διαταραχές της πήξης, παράγοντας VIII, θρομβοπενία

Εισαγωγή

Η νόσος του von Willebrand (von Willebrand's Disease-vWD) είναι μια συγγενής διαταραχή που χαρακτηρίζεται από έλλειψη του παράγοντα von Willebrand (von Willebrand Factor-vWF). Μεταδίδεται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα εκτός από τον τύπο 3 και ορισμένες περιπτώσεις του τύπου 2. Θεωρείται η πιο συχνή διαταραχή του μηχανισμού της πήξης του αίματος αφού ανευρίσκεται περίπου στο 1% του γενικού πληθυσμού, μετά από εργαστηριακό έλεγχο σε τυχαίο πληθυσμια-

κό δείγμα (Rick, 2005). Εντούτοις, συμπτώματα εμφανίζουν μόνο ένα μικρό κλάσμα των ατόμων με τη διαταραχή, γι' αυτό και η επίπτωση με βάση τον αριθμό των ασθενών που παραπέμπονται σε κέντρα αιμορροφιλίας υπολογίζεται στο 0.002 έως 0.01% του γενικού πληθυσμού (James, 2006). Αυτή η μεγάλη διαφορά μπορεί να εξηγηθεί τόσο από την ήπια πορεία που παρουσιάζει η νόσος στα περισσότερα άτομα όσο κι από την αδυναμία αναγνώρισης, πολλές φορές, των ελασσόνων επεισοδίων σημαντικής αιμορραγίας (Rick, 2005). Συμπτώματα αρχίζουν να εμφανίζονται όταν υπάρχει ποσοτική ή

ποιοτική δυσλειτουργία του vWF και μοιάζουν με εκείνα που συνοδεύουν τις παθήσεις των αιμοπεταλίων αφού περιλαμβάνουν την επίσταξη, τις αιμορραγίες από το δέρμα αλλά και την παρατεταμένη αιμορραγία μετά από τραυματισμό βλεννογόνιων επιφανειών (πχ, στοματοφαρυγγικό, γαστρεντερικό, ενδομήτριο) (Rick, 2006).

Παρουσίαση Περιστατικού

Παρουσιάζεται η περίπτωση μιας Νοσηλεύτριας 31 ετών που πάσχει από vWD τύπου 2M. Η διάγνωση είχε τεθεί σε νεαρή ηλικία μετά από προληπτικό έλεγχο που έγινε αφού τα περισσότερα μέλη της οικογενείας της έπασχαν από αυτή τη νόσο. Δεν παρουσίασε ποτέ αυτόματες αιμορραγίες στις αρθρώσεις ή στα μαλακά μόρια και αποφεύχθηκαν οι διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές αιμορραγίες με προφυλακτική χορήγηση του σκευάσματος Haemate-P™ πριν από κάθε επέμβαση στην οποία έτυχε να υποβληθεί στην πάροδο των ετών (εξαγωγή φρονιμίτη, διαγνωστική απόξεση, λαπαροσκόπηση). Για την αποφυγή των μηνορραγιών χορηγούνταν Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP) σε όλη τη διάρκεια κάθε περιόδου η οποία, όμως, έπαψε να είναι αποτελεσματική πριν από μερικά χρόνια.

Παρουσιάστηκε στο ειδικό Μαιευτικό Εξωτερικό Ιατρείο για ασθενείς με διαταραχές της αιμόστασης του Νοσοκομείου Royal Free στην 6η εβδομάδα της κύησης. Οι πρώτες αιματολογικές εξετάσεις ήταν φυσιολογικές και ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν 213000. Νοσηλεύθηκε την 9η εβδομάδα λόγω υπερέμεσης της κύησης αλλά, κατά τα άλλα, η εγκυμοσύνη της δεν παρουσίασε ιδιαίτερα προβλήματα. Δεν υπήρξαν επεισόδια κολπικών αιμορραγιών παρά το γεγονός ότι ο πλακούντας βρέθηκε να έχει χαμηλή πρόσφυση στη διάρκεια του υπερηχογραφήματος του 2ου τριμήνου. Την 26η εβδομάδα νοσηλεύθηκε λόγω απειλούμενου Πρόωρου Τοκετού ο οποίος αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση Atosiban. Συγχρόνως, χορηγήθηκε προφυλακτικά και Haemate-P™ (30IU/kg) για να αποφευχθεί η αιμορραγία σε περίπτωση τοκετού αλλά και λόγω ενός υποχοριονικού αιματώματος που εντοπίστηκε υπερηχογραφικά κατά την εισαγωγή. Από τον αιματολογικό έλεγχο βρέθηκε ότι ο vWF:Rco ήταν 15.3IU/dl (φυσιολογικές τιμές 50-175IU/dl).

Στη διάρκεια της κύησης τα επίπεδα του Παράγοντα VIII (FVIII) ήταν φυσιολογικά, αλλά η συγκέντρωση του vWF βρισκόνταν πάντα σε πολύ χαμηλά επίπεδα (βλ. Πίνακα 1). Ο υπερηχογραφικός

έλεγχος επαναλήφθηκε στις 32 εβδομάδες όπου διαπιστώθηκε ότι το υποχοριονικό αιμάτωμα είχε εξαφανισθεί και η πρόσφυση του πλακούντα ήταν σε φυσιολογική θέση. Το σχέδιο αντιμετώπισης περιελάμβανε τη χορήγηση Haemate-P™ σε όλη τη διάρκεια του τοκετού προκειμένου να προληφθούν πιθανές αυτόματες αιμορραγίες αλλά και για την ασφαλή τοποθέτηση του καθετήρα της επισκληριδίτιου. Συστήθηκε, δε, να αποφευχθούν οι διάφορες επεμβατικές τεχνικές ελέγχου της καλής κατάστασης του εμβρύου και να προτιμηθεί η καισαρική τομή έναντι ενός δύσκολου και τραυματικού κολπικού τοκετού.

Έγινε πρόκληση τοκετού στις 42 εβδομάδες λόγω παράτασης κύησης η οποία κατέληξε σε Καισαρική τομή λόγω μη εξέλιξης. Γεννήθηκε ένα ζωντανό, υγιές θήλυ νεογνό με βάρος σώματος 3658g. Η εκτιμώμενη απώλεια αίματος στη διάρκεια της επέμβασης ήταν περίπου 900ml αλλά δεν χρειάστηκε μετάγγιση αίματος. Η χορήγηση του Haemate-P™ συνεχίστηκε για 7 συνολικά ημέρες (βλ. Πίνακα 2) ενώ για 10 ημέρες μετά πήρε χάπια Τρανεξαμικού οξέος (Tranexamic Acid-TA). Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια μεγάλης αιμορραγίας στη διάρκεια της λοχείας. Από το νεογνό έγινε λήψη επιθηλιακών κυττάρων από τη στοματική κοιλότητα σε ηλικία 3 μηνών και βρέθηκε να φέρει την ίδια μετάλλαξη με τη μητέρα του (4247 T/A).

Συζήτηση

Ο παράγοντας von Willebrand (vWF) κατέχει μια θέση κλειδί στη διαδικασία της αιμόστασης αφού: i) είναι απαραίτητος για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων τόσο μεταξύ τους όσο και στο σημείο τραυματισμού του ενδοθηλίου και, ii) λειτουργεί ως ειδικός φορέας του Παράγοντα VIII (Factor VIII-FVIII) προστατεύοντάς τον από την πρωτεόλυση και, κατά συνέπεια, αυξάνοντας την ημιπερίοδο ζωής του-αλλά και καθοδηγώντας τον στα σημεία τραυματισμού του ενδοθηλίου (Rick, 2006). Ο vWF είναι ένα μεγάλο πολυμερές γλυκοπρωτεΐνης που συντίθεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα κι εκκρίνεται στο πλάσμα και στο υπενδοθηλιακό στρώμα. Υπεύθυνο για τη σύνθεσή του είναι ένα γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12. Μέχρι σήμερα έχουν ανιχνευθεί περισσότερες από 250 μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου, αλλά δεν υπάρχει ακόμη γονοτυπική κατάταξη της νόσου (Mannucci, 2004). Η κατάταξη της vWD σήμερα βασίζεται στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νόσου και διακρίνονται

Πίνακας 1: Συγκέντρώσεις των FVIII, vWF:Ag και vWF:Rco στη διάρκεια της κύησης της ασθενούς που παρουσιάζεται

Εβδομάδα κύησης	26η	28η	34η
FVIII (IU/dl) (Φυσιολογικές τιμές=50-150)	15.3	141	95
vWF:Ag (IU/dl) (Φυσιολογικές τιμές=50-175)		35	37
vWF:Rco (IU/dl) (Φυσιολογικές τιμές=50-175)	8.5	15	<10

3 τύποι: ο τύπος 1 είναι ο συχνότερος, αφορά το 60-80% των περιπτώσεων και μεταδίδεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται από μια ήπια έως μέτρια έλλειψη του vWF και του FVIII (5-30% του φυσιολογικού) που έχει ως αποτέλεσμα ήπιες έως μέτρια βαριές αυτόματες αιμορραγίες. Η συμπτωματολογία εξαρτάται από τη διεισδυτικότητα του γονιδίου καθώς κι από την αλληλεπίδρασή του με άλλους γενετικούς παράγοντες όπως εκείνους που ελέγχουν την έκφραση ή τη δραστηριότητα των ειδικών υποδοχέων προσκόλλησης των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο (Rick, 2005). Ο τύπος 2 αφορά το 10-30% των ασθενών με vWD, χαρακτηρίζεται από μια ποιοτική δυσλειτουργία του vWF και έχουν περιγραφεί 4 διαφορετικοί υποτύποι. Ο τύπος 2Α συνήθως μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και προκαλεί την ελάττωση των ενεργοποιημένων πολυμερών του vWF που οδηγεί, τελικά, σε μέτρια έως βαριά αυτόματη αιμορραγία. Οι τύποι 2B και 2M χαρακτηρίζονται από αύξηση ή ελάττωση, αντίστοιχα, της ικανότητας σύνδεσης του vWF στις ανάλογες περιοχές των αιμοπεταλίων προκαλώντας, τελικά, μέτρια έως βαριά αιμορραγική διάθεση. Η αύξηση της ικανότητας σύνδεσης του vWF στις ανάλογες θέσεις των αιμοπεταλίων μπορεί, μερικές φορές, να καταλήξει σε θρομβοπενία λόγω του αυξημένου ρυθμού απομάκρυνσης των αιμοπεταλίων από την κυκλοφορία. Οι δύο αυτοί τύποι μεταβιβάζονται με τον αυτοσωματικό, επικρατούντα χαρακτήρα. Ο τύπος 2N είναι σχετικά σπάνιος, μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από ελάττωση της δυνατότητας σύνδεσης του vWF στον FVIII. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να ελαττώνεται η ημιπερίοδος ζωής του τελευταίου γι' αυτό κι η συμπτωματολογία του θυμίζει εκείνη της Αιμορροφιλίας Α. Στον τύπο 3 η συγκέντρωση του vWF είναι πολύ χαμηλή έως μη ανιχνεύσιμη (λιγότερο από το 1% του φυσιολογικού) ενώ επίσης ελαττωμένη αλλά ανιχνεύσιμη είναι η συγκέντρωση του FVIII (1 έως 10% του φυσιολογικού). Ο τύπος αυτός είναι πολύ σπάνιος

(εντοπίζεται στο 1 έως 5% των ασθενών) και μεταδίδεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (Mannucci, 2004; Rick, 2005; Rick, 2006b). Η επίκτητη μορφή της νόσου του von Willebrand είναι πολύ σπάνια (η επίπτωσή της υπολογίζεται στο 0,04% των ασθενών) και σχετίζεται με συγκεκριμένες νόσους όπως το πολλαπλούν μυέλωμα, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ο υποθυρεοειδισμός αλλά και με κάποια φάρμακα όπως είναι το βαλπροϊκό νάτριο (Rick, 2005; Eikenboom et al., 2006). Χαρακτηρίζεται από όψιμη εμφάνιση των αιμοστατικών διαταραχών, από απουσία ανάλογου οικογενειακού ιστορικού, από παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης κι από χαμηλή συγκέντρωση του vWF και του FVIII. Η παθοφυσιολογία του περιλαμβάνει την πρωτεόλυση, την ελαττωμένη σύνθεση, τη σύνδεση του vWF με νεοπλασματικά κύτταρα -που καταλήγει σε αυξημένο ρυθμό απομάκρυνσής του από την κυκλοφορία- και το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι του vWF (Eikenboom et al., 2006; Lipkind et al., 2005).

Η διάγνωση της vWD βασίζεται στο προσωπικό κι οικογενειακό ιστορικό που χαρακτηρίζονται από επανειλημμένα επεισόδια διαταραχών της αιμόστασης αλλά και σε συγκεκριμένες εργαστηριακές δοκιμασίες. Οι διαταραχές της αιμόστασης περιλαμβάνουν την εύκολη δημιουργία αιματωμάτων, την επίσταξη, τη μηνορραγία, την αιμορραγία μετά τον τοκετό και την αιμορραγία μετά από επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα. Η παθολογική απάντηση σε πράξεις που θέτουν σε δοκιμασία το μηχανισμό της αιμόστασης όπως είναι μια χειρουργική επέμβαση, η εξαγωγή κάποιου δοντιού ή ένα τραύμα, είναι πιο ευαίσθητες ενδείξεις σε σύγκριση με ένα ιστορικό επανειλημμένων επεισοδίων επίσταξης ή μηνορραγίας (Federicci, 2004). Έχει προταθεί να αναζητάται η πιθανότητα ύπαρξης vWD σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει τουλάχιστον 3 ελάσσονα ή 2 μείζονα επεισόδια αιμορραγίας, ειδικά μετά από κάποια επέμβαση ή τραύμα βλεννογόνου ή εξαγωγή δοντιού (Federicci, 2004). Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει: το αντι-

γόνο του vWF στο πλάσμα (vWF:Ag), τη δραστηριότητα του vWF στο πλάσμα (Ristocetin cofactor activity, vWF:Rco), τη δραστηριότητα του FVIII, τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT), τον χρόνο πήξης (BT), την κατανομή των πολυμερών του vWF σε ηλεκτροφόρηση σε gel και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων παρουσία Ristocetin (Ristocetin Induced Platelet Aggregation, RIPA). Οι τελευταίες δύο δοκιμασίες πραγματοποιούνται όταν κάποια από τις προηγούμενες είναι παθολογική (προκειμένου να ξεχωρίσουμε μεταξύ των υποτύπων της vWD) ή όταν είναι έντονη η κλινική υποψία ύπαρξης της νόσου παρά τα φυσιολογικά αποτελέσματα (Federicci, 2004; Rick, 2006). Η ανάλυση των αποτελεσμάτων καθεμιάς από αυτές τις δοκιμασίες ανάλογα με τον υποτύπο της νόσου ξεφεύγει από τα πλαίσια αυτής της παρουσίασης. Γενικά, οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι ηπιότερες στον τύπο 1 ενώ είναι βαρύτερες στους τύπους 2 και 3. Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της κλινικής συμπτωματολογίας και της ελάττωσης του vWF:Rco ή της δραστηριότητας του FVIII αλλά όχι με την παράταση του χρόνου ροής ή της ομάδας αίματος της ασθενούς (στους ασθενείς με ομάδα αίματος Rhesus O, τα επίπεδα του vWF είναι χαμηλότερα κατά 25-30% σε σύγκριση με ασθενείς άλλων ομάδων) (Federicci, 2004).

Οι θεραπευτικές επιλογές για την vWD περιλαμβάνουν τα εξής (Mannucci, 2004; Rick, 2006b):

i) Η Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP) φαίνεται να αυξάνει τη συγκέντρωση τόσο του vWF όσο και του FVIII για 8-10 ώρες μετά τη χορήγηση. Μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια, υποδόρια ή ενδορρινικά και η απάντηση της ασθενούς μπορεί να εκτιμηθεί με μέτρηση της συγκέντρωσης του FVIII και της vWF:Rco. Οι ασθενείς με vWD τύπου 1 είναι πιο πιθανό να απαντήσουν σε αυτή τη θεραπεία ενώ εκείνοι με vWD τύπου 2M, 2N και 3 παρουσιάζουν πολύ φτωχή ή και καμία απόκριση. Δεν συστήνεται η χρήση της σε ασθενείς με νόσο τύπου 2A αφού ο vWF δυσλειτουργεί. Η DDAVP αντενδείκνυται σε περιπτώσεις με vWD τύπου 2B αφού μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη διάρροια, τους εμέτους και την κεφαλαλγία αλλά η πιο σοβαρή από αυτές είναι η υπονατρίαemia γι' αυτό και συστήνεται η περιορισμένη πρόσληψη νερού σε όλους τους ασθενείς που τη χρησιμοποιούν.

ii) Το Φρέσκο Παγωμένο Πλάσμα (Fresh Frozen Plasma-FFP) περιέχει τόσο τον FVIII όσο και τον

vWF αλλά απαιτείται η χορήγηση μεγάλου όγκου προκειμένου να επιτευχθεί το απαιτούμενο αιμοστατικό αποτέλεσμα.

iii) Το Κρνοιζήμα περιέχει και τους δύο παράγοντες σε υψηλότερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με το FFP αλλά δεν εφαρμόζονται, σε ρουτίνα, μέθοδοι καταστροφής των ιών.

iv) Τα προϊόντα υποκατάστασης συνήθως περιέχουν τόσο FVIII ενδιάμεσης καθαρότητας όσο και vWF υψηλής καθαρότητας, σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Το Haemate-P™ που χρησιμοποιήθηκε στο δικό μας περιστατικό είναι ένα τέτοιο προϊόν που περιέχει μεγαλύτερες ποσότητες vWF παρά FVIII. Όλα αυτά τα προϊόντα έχουν παστεριωθεί ή έχει προηγηθεί επεξεργασία υπό θερμοκρασία προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μετάδοσης αιματογενών λοιμώξεων. Ένα νέο προϊόν που περιέχει vWF πολύ υψηλής καθαρότητας βρίσκεται αυτή τη στιγμή σε κλινικές δοκιμές φάσης 3, ενώ ένα παρασκεύασμα που περιέχει ανασυνδυασμένο vWF ελέγχεται ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Γενικά, ο σκοπός μιας τέτοιας θεραπείας είναι να διατηρηθούν τα επίπεδα του vWF:Rco μεταξύ 50-100% για 3 έως 10 ημέρες μετά από μια σημαντική αιμορραγία ή μια μείζονα επέμβαση. Η συγκέντρωση τόσο του vWF όσο και του FVIII πρέπει να ελέγχονται καθημερινά αφού έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής όταν τα επίπεδα του FVIII ξεπερνούν το 200%.

v) Αντινωδολυτικά αμινοξέα όπως το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ ή το τρανεξαμικό οξύ μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνα τους σε ήπιες μορφές της νόσου ή ως συμπληρωματική θεραπεία στο DDAVP ή στα προϊόντα υποκατάστασης, στη διάρκεια ελασσόνων ή μείζονων επεμβάσεων.

Εφόσον η vWD είναι μια νόσος που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό χαρακτήρα, η επίπτωσή της στο γενικό πληθυσμό αναμένεται να είναι παρπλήσια και στα δύο φύλα. Εντούτοις, φαίνεται να είναι πιο συχνή στις γυναίκες και σε όλα τα κέντρα αιμορροφιλίας, παγκόσμια, είναι περισσότερες οι γυναίκες που πάσχουν από vWD σε σχέση με τους άνδρες (Kouides, 2001). Το «παράδοξο» αυτό εύρημα μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι στις γυναίκες «δοκιμάζεται» πιο συχνά η αποτελεσματικότητα του μηχανισμού πήξης του αίματος λόγω της εμμηνορροσίας και της κύησης. Η μνηνορραγία αποτελεί ένα από τα συχνότερα συμπτώματα της vWD αφού παρατηρείται στο 70-80% των ασθενών, ανάλογα με τον τύπο της νόσου (Kouides, 2001). Κατ' ανάλογο τρόπο, η διάγνωση της vWD τίθεται σε ένα

Πίνακας 2: Συγκέντρωση των FVIII και vWF:Rco πριν και μετά τη χορήγηση του Haemate-P™, μετεγχειρητικά

Μετεγχειρητική ημέρα	1η	4η	5η
FVIII πριν τη χορήγηση (IU/dl)	170	400	360
FVIII μετά τη χορήγηση (IU/dl)	240	380	400
vWF:Rco πριν τη χορήγηση (IU/dl)	<10	126	120
vWF:Rco μετά τη χορήγηση (IU/dl)	146	168	168

σχετικά υψηλό ποσοστό ασθενών που προσέρχονται στα πλαίσια διερεύνησης μιας μηνορραγίας (περίπου 13%) (Kadir and Chi, 2006). Η αντιμετώπιση αυτού του συμπτώματος περιλαμβάνει όλα τα μέτρα που προαναφέρθηκαν καθώς και το συνδυασμένο αντισυλληπτικό δισκίο, τα από του στόματος προγεσταγόνα, το ενδομήτριο σύστημα απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης (Mirena™) καθώς και διάφορες τεχνικές που έχουν σαν σκοπό την καταστροφή του ενδομητρίου (Kadir and Chi, 2006).

Η κύηση αποτελεί μια μείζονα πρόκληση για τον αιμοστατικό μηχανισμό της γυναίκας με vWD. Ιδανικά, όπως και για κάθε άλλο χρόνιο νόσημα, θα έπρεπε να γίνεται μία συζήτηση με την ασθενή που ενδιαφέρεται να κυφορήσει πριν ακόμη επιχειρήσει τη σύλληψη. Θα έπρεπε να ενημερωθεί ότι η πιθανότητα να πάσχει το παιδί της από vWD είναι περίπου 33% αν η ίδια πάσχει από vWD τύπου 1 ή από τις περισσότερες μορφές του τύπου 2 και φυσικά αν ο πατέρας δεν είναι φορέας. Αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί από την ποικίλη διεισδυτικότητα κι έκφραση του γονιδίου (Kadir et al., 1998). Πρέπει να εξηγηθεί στη γυναίκα ότι ο κίνδυνος για αιμορραγία κατά τη διάρκεια της κύησης και ειδικά αμέσως μετά τον τοκετό είναι αυξημένος. Πρέπει να τονιστεί ότι θα αυξηθεί η συγκέντρωση τόσο του vWF όσο και του FVIII κι αυτή η αύξηση μπορεί να επιφέρει διόρθωση του χρόνου ροής-πήξης, ειδικά σε γυναίκες vWD τύπου 1 (Kadir et al., 1998). Εντούτοις, αυτή η διόρθωση δεν θα συμβεί πριν το τρίτο τρίμηνο (αφού η συγκέντρωση των vWF και FVIII δεν συμβαίνει πριν το τέλος του δεύτερου τριμήνου) και είναι πολύ πιθανό να μην φτάσει ποτέ στα επίπεδα που παρατηρούνται στις «φυσιολογικές» έγκυες. Αυτό σημαίνει ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας δεν ελαχιστοποιείται στη διάρκεια του 1ου και του 2ου τριμήνου και συστήνεται ο έλεγχος της συγκέντρωσης των FVIII, vWF:Ag και vWF:Rco στην αρχή της κύησης (ως σημείο αναφοράς) και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη διάρκειά της και πριν από κάθε προγραμματισμένη επεμβατική διαδικασία (Kouides, 2001). Στον τύπο 2 της vWD υπάρχει μια ποιοτική δυσλειτουργία του

παράγοντα- κι αυτό εξηγεί την απουσία κλινικής βελτίωσης της ασθενούς στη διάρκεια της κύησης- ενώ στον τύπο 3 η αύξηση των FVIII και vWF είναι ελάχιστη (Kadir et al., 1998). Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στις έγκυες με vWD τύπου 2B αφού η φυσιολογική, στη διάρκεια της κύησης, αύξηση του vWF οδηγεί σε παραγωγή παθολογικών πολυμερών του παράγοντα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν θρομβοπενία που να επιπλέξει ακόμη περισσότερο την κύηση (Burlingame et al., 2001).

Η πιθανότητα αιμορραγίας στη διάρκεια του 1ου και 2ου τριμήνου φαίνεται να είναι αυξημένη σε όλους τους τύπους της vWD αλλά η πιθανότητα αυτόματης έκτρωσης δεν διαφέρει από εκείνη του γενικού πληθυσμού (20 και 13-15%, αντίστοιχα) (Kadir et al., 1998; Kouides, 2001; James, 2006). Όλα τα επεισόδια αιμορραγίας που παρατηρούνται στη διάρκεια της κύησης πρέπει να αντιμετωπίζονται με προϊόντα υποκατάστασης των παραγόντων, ειδικά όταν το vWF:Rco είναι χαμηλότερο από 50IU/ml. Η DDAVP γενικά θεωρείται ασφαλής για το έμβρυο αφού δεν φαίνεται να διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό (James, 2006). Εντούτοις, δεν συστήνεται η ανεπιφύλακτη χρήση της στη διάρκεια της κύησης λόγω της ήπιας αγγειοσυσπαστικής της δράσης που μπορεί, θεωρητικά, να προκαλέσει πλακουντιακή ανεπάρκεια. Επίσης παρουσιάζει, τουλάχιστον θεωρητικά, δράση παρόμοια με εκείνη της οξυτοκίνης, ενώ είναι αυξημένος ο κίνδυνος της υπονατριαιμίας, τόσο μητρικής όσο και, πιθανώς, εμβρυϊκής λόγω της ελαττωμένης ικανότητας ρύθμισης της ωσμωτικής πίεσης που χαρακτηρίζει την εγκυμοσύνη (Kouides, 2001). Το Τρανεξαμικό οξύ (TA) μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντιακό φραγμό αλλά έχει χρησιμοποιηθεί σε μικρό αριθμό περιστατικών χωρίς να αναφερθούν προβλήματα από το έμβρυο (James, 2006). Πρέπει να χορηγείται προφυλακτική θεραπεία πριν από κάθε προγραμματισμένη επεμβατική διαδικασία στη διάρκεια της κύησης όπως είναι η περιείδηση του τραχήλου, η αμνιοπαρακέντηση, η λήψη χοριονικών λαχνών ή η διακοπή της κύησης (Kadir et al., 1998; James, 2006). Συστήνεται, στη διάρκεια

του 2ου τριμήνου, να γίνεται εμβολιασμός στις γυναίκες που δεν έχουν ανοσία έναντι του ιού της Ηπατίτιδας Β (λόγω του κινδύνου μετάδοσης του ιού κατά τη διάρκεια χορήγησης προϊόντων αίματος), μια δοκιμασία απάντησης στη χρήση DDAVP και μια εκτίμηση από Αναισθησιολόγο (Roque et al., 2000; James, 2006). Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τη συγκέντρωση του παράγοντα πάνω από την οποία μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια περιοχική αναισθησία, αν οι παράγοντες πήξης είναι πάνω από 50IU/dl, οι δοκιμασίες ελέγχου του πηκτικού μηχανισμού είναι φυσιολογικές και δεν υπάρχουν ενδείξεις θρομβοπενίας τότε δεν υπάρχει κάποια αντένδειξη για την εφαρμογή της σε έγκυες με vWD (Kadir et al., 1998; James, 2006). Ο τοκετός αποτελεί μια κρίσιμη περίοδο τόσο για την έγκυο όσο και για το πιθανώς προσβεβλημένο μωρό της. Η εφαρμογή επεμβατικών μεθόδων παρακολούθησης του τοκετού (π.χ. εσωτερική καρδιοτοκογραφία) ή και ένας επεμβατικός κι εργώδης τοκετός μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή αιμορραγία από το δέρμα της κεφαλής σε ένα νεογνό που πάσχει από vWD. Συστήνεται λοιπόν η επιλογή της λιγότερο τραυματικής μεθόδου τοκετού τόσο για την έγκυο όσο και για το έμβρυο και η πρόωμη προσφυγή σε Καισαρική τομή πρέπει να προτιμάται έναντι ενός εργώδους κολπικού τοκετού, (Roque et al., 2000; Kadir et al., 1998). Ο σημαντικότερος κίνδυνος για τη μητέρα είναι η αιμορραγία μετά τον τοκετό (Post Partum Haemorrhage-PPH), στην πρόωμη ή στην όψιμη μορφή της. Τα ποσοστά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για ασθενείς με vWD είναι 16-29% και 22-29%, αντίστοιχα (James, 2006), (Kadir et al., 1998; Kouides, 2001), ενώ, στο γενικό πληθυσμό τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 3-5% για την πρόωμη και 0.3-1.2% για την όψιμη PPH (Kouides, 2001). Η όψιμη PPH εμφανίζεται μέσα σε 15 ημέρες μετά τον τοκετό αλλά έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις εκσεσημασμένης αιμορραγίας μέχρι και την 5η εβδομάδα της λοχείας (Roque, 2000; Kouides, 2001). Η αυξημένη συχνότητα ενός τόσο σπάνιου γεγονότος στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών μπορεί να ερμηνευθεί από την απότομη πτώση της συγκέντρωσης που παρουσιάζουν ο FVIII και ο vWF τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό. Τα προφυλακτικά μέτρα συνίστανται στον ελάχιστο τραυματισμό της μητέρας (με την αποφυγή περινεοτομής), στην ταχεία σύσπαση της μήτρας (με τη βοήθεια μητροσυσπαστικών παραγόντων) και στη χορήγηση είτε DDAVP ή παραγόντων πήξης. Ο σκοπός είναι να διατηρηθεί η συγκέντρωση του FVIII

και του vWF:Rco πάνω από 50IU/dl, τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά τον τοκετό αφού η πιθανότητα αιμορραγίας αυξάνει σημαντικά όταν ελαττώνονται αυτοί, ειδικά ο FVIII (Mannucci, 2004; Rick, 2006b). Η DDAVP χορηγείται ενδοφλέβια είτε με την έναρξη του τοκετού ή στη διάρκεια του 2ου σταδίου αφού το επιθυμητό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται 40-60 λεπτά αργότερα. Η αυξημένη κατακράτηση ύδατος που προκαλεί τόσο αυτή όσο κι η οξυτοκίνη, όταν χορηγείται, μπορεί να οδηγήσει σε δηλητηρίαση από ύδωρ γι' αυτό και συστήνεται η περιορισμένη χορήγηση υγρών κατά τον τοκετό (James, 2006). Η DDAVP δεν ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα (Kouides, 2001) και, συνεπώς, μπορεί να χορηγηθεί στη διάρκεια της λοχείας, μόνη ή σε συνδυασμό με Τρανεξαμικό οξύ, σε όλες τις λεχώιδες όπου έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να δράσει κι ειδικά σε εκείνες με vWD τύπου 1 ή 2A (Kadir et al., 1998). Εντούτοις, σε όλους τους υπόλοιπους τύπους της νόσου, η DDAVP δεν έχει κάποιο αποτέλεσμα ή και αντενδείκνυται. Σε τέτοιες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται οι ίδιοι οι παράγοντες πήξης και η χορήγησή τους (40IU/kg) συνεχίζεται για 3 έως 4 ημέρες μετά από φυσιολογικό τοκετό ή για 5 έως 7 ημέρες όταν πρόκειται για Καισαρική τομή (Mannucci, 2004; Caliezi, 1998; Kadir et al., 1998). Αν εμφανιστεί όψιμη PPH και η χορήγηση του Τρανεξαμικού οξέως (TA) δεν αρκεί για την αντιμετώπισή της τότε συστήνεται η επανεισαγωγή της ασθενούς στο Νοσοκομείο για να χορηγηθεί και περαιτέρω δόση των παραγόντων πήξεως που λείπουν. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν το TA πρέπει να εκπαιδευθούν έτσι ώστε να αναγνωρίζουν έγκαιρα τα κλινικά σημεία μιας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης αφού αυτό το σκεύασμα μπορεί να δράσει συνεργικά με την προσωρινή θρομβοφιλική διάθεση που παρατηρείται στη λοχεία (Kouides, 2001). Η εμφάνιση της επίκτητης μορφής της vWD στη διάρκεια της κύησης είναι πολύ σπάνια αλλά η θεραπεία παραμένει η ίδια σε γενικές γραμμές ενώ μπορεί να προστεθούν και υψηλές δόσεις ανοσοσφαιρίνης και κορτικοστεροειδών (Lipkind, 2005).

Συμπερασματικά

- Η vWD δεν επηρεάζει τη γονιμότητα και δεν προδιαθέτει σε αυτόματες εκπτώσεις.
- Οι έγκυες με vWD έχουν αυξημένη πιθανότητα να παρουσιάσουν αιμορραγία τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και στη λοχεία. Η συγκέντρωση του FVIII φαίνεται ότι μπορεί να προβλέψει με αξιοπιστία αυτά τα επεισόδια.

- Η συγκέντρωση των FVIII, vWF και vWF:Rco πρέπει να προσδιορίζεται στην αρχή της κύησης, σε τακτά χρονικά διαστήματα στη διάρκεια αυτής (ειδικά στην αρχή του 3ου τριμήνου) και αν είναι δυνατόν και πριν τον τοκετό.
- Η συγκέντρωση των FVIII και vWF πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 50IU/dl πριν την τοποθέτηση του επισκληρίδιου καθετήρα, πριν τον τοκετό και στη διάρκεια της λοχείας. Αυτή η συγκέντρωση είναι δυνατό να επιτευχθεί με τη χορήγηση DDAVP ή συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης.
- Ο τοκετός πρέπει να γίνει με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι όσο το δυνατό λιγότερο τραυματικός τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό. Η Καισαρική τομή πρέπει να προτιμάται έναντι ενός εργώδους κολπικού τοκετού.

Pregnancy and von willebrand: Case Report and review of the literature

Apostolos M. Mamopoulos¹, Susan M. Tuck¹, Rezan Abdul-Kadir¹, Eduard Tuddenham²

¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Free Hospital, Pond str., London NW3 2QG

² Haemophilia Centre, Royal Free Hospital, Pond str., London NW3 2QG

Correspondence: A. Mamopoulos,
3rd Dept. Obst.-Gynecology Aristotle
University Of Thessaloniki,
Hippokrateio, G.P.N. Thessaloniki, Greece
49 Konstantinoupoleos str., 54642
Τηλ.: +30 2310992799, Fax: +30 2310992950,
E-mail: amamop@otenet.gr

Summary

Von Willebrand's disease is considered the most common inherited haemostatic disorder since it affects almost 1% of the general population as assessed by random laboratory screening. Pregnancies affected by that disease are not very uncommon and the case that we present is suffering by one of the less frequent forms of von Willebrand's disease and one of the most severe ones. The appropriate antenatal care can markedly reduce the complications'

rate and it must be emphasized that delivery must take place in a tertiary care center since expert Haemophilia back up is necessary.

Key words: pregnancy, von Willebrand's disease, inherited coagulation disorders, factor VIII, thrombocytopenia

Βιβλιογραφία

- Burlingame, J., McGaraghan, A., Kilpatrick, S. et al. (2001) Maternal and fetal outcomes in pregnancies affected by von Willebrand's disease type 2. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 229-230
- Caliezi, C., Tsakiris, D.A., Behringer, H. et al. (1998) Two consecutive pregnancies and deliveries in a patient with von Willebrand's disease type 3. *Haemophilia.* 4, 845-849.
- Eikenboom, J. C., Tjernberg, P., Marion, V.V., Heering, K.J. (2006) Acquired von Willebrand syndrome: diagnostic problems and therapeutic options. *Am. J. Hematol.* 82, 000-000 (published online)
- Federicci, A.B. (2004) Clinical diagnosis of von Willebrand's disease. *Haemophilia* 10 (Suppl 4), 169-76
- James, A.H. (2006) Von Willebrand's disease. *Obst. Gynecol. Surv.* 61, 136-145.
- Kadir, R.A., Lee, C.A., Sabin, C.A., Pollard, D., Economides, D.L. (1998) Pregnancy in women with von Willebrand's disease and Factor XI deficiency. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 105, 314-321.
- Kadir, R.A., Chi, C. (2006) Women and von Willebrand's disease: Controversies in diagnosis and management. *Semin. Thromb. Hemost.* 32, 605-615.
- Kouides, P.A. (2001) Obstetric and Gynecological aspects of von Willebrand's disease. *Best. Prac. Res. Clin. Haematol.* 14, 381-399.
- Lipkind, H.S., Kurtis, J.D., Powrie, R., Carpenter, M.W. (2005) Acquired von Willebrand's disease: Management of labor and delivery with intravenous dexamethasone, continuous factor concentrate and immunoglobulin infusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 192, 2067-2070.
- Mannucci, P.M. (2004) Treatment of von Willebrand's disease. *N. Engl. J. Med.* 351, 683-694.
- Rick, M.E. (2005) Classification and pathophysiology of von Willebrand's disease. *UptoDate Ver.* 14.3
- Rick, M.E. (2006a) Clinical presentation and diagnosis of von Willebrand's disease. *UptoDate Ver.* 14.3
- Rick, M.E. (2006b) Treatment of von Willebrand's disease. *UptoDate Ver.* 14.3
- Roque, H., Funai E. and Lockwood C.J. (2000) Von Willebrand's disease and pregnancy. *J. Matern. Fetal. Med.* 9, 257-266.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 9/10/07 ΕΓΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 1/11/07