

Choroba von Willebranda z punktu widzenia położnika – opis przypadków

Von Willebrand disease from the viewpoint of obstetrician – case studies

© GinPolMedProject 1 (35) 2015

Opis przypadku/Case report

MAŁGORZATA ZEMBALA-SZCZERBA, HUBERT HURAS

Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Kierownik: dr hab. n. med. Hubert Huras

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Małgorzata Zembala-Szczerba

Klinika Położnictwa i Perinatologii UJ CM

ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków

tel. +48-608-202-102, e-mail: gosiazem@hotmail.com

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1678/2065

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 10

Received: 14.07.2014

Accepted: 21.10.2014

Published: 20.03.2015

Streszczenie

Choroba von Willebranda jest najczęstszą krwotoczną skazą osoczną i jednocześnie jednym z najczęściej występujących w ciąży zaburzeń krzepnięcia o podłożu niepołożniczym.

W pracy opisano 2. pacjentki hospitalizowane w Klinice Położnictwa i Perinatologii CMUJ w okresie okołoporodowym. W obu przypadkach były to cięższe donoszone, rozwiązane drogą cięcia cesarskiego ze wskazań położniczych. Diagnoza choroby von Willebranda została postawiona przed ciążą – były to poważne zaburzenia hemostazy – w pierwszym przypadku typ 3., a w drugim typ 2B. U pierwszej pacjentki udało się uzyskać hemostazę po wdrożeniu odpowiedniego leczenia okołoperacyjnego. Niestety, mimo prawidłowego postępowania okołoporodowego, u drugiej pacjentki doszło do najgroźniejszego powikłania, jakim jest krwotok poporodowy, zakończonego usunięciem macicy.

Prowadzenie pacjentek z zaburzeniami krzepnięcia w ciąży, porodzie i połogu stanowi duże wyzwanie. Postawienie właściwej diagnozy i odpowiednie leczenie najczęściej wymaga indywidualnego podejścia i ścisłej współpracy położnika, hematologa, anestezjologa oraz neonatologa. Nawet postępowanie zgodnie z aktualnymi zaleceniami nie gwarantuje przebiegu porodu bez powikłań.

Słowa kluczowe: choroba von Willebranda; wrodzone zaburzenia krzepnięcia; powikłania porodu; cięcie cesarskie

Summary

Von Willebrand disease is the most common plasma hemorrhagic diathesis and at the same time one of the most common coagulation abnormality of non-obstetric origin encountered during pregnancies.

The work describes the cases of two patients hospitalized during the near-birth period in the CMUJ Obstetric and Perinatology Clinic. In both cases these were full duration pregnancies that were ended by caesarian sections due to obstetric indications. The diagnosis of von Willebrand was made prior to the pregnancy – as there were serious disturbances of haemostasis – in the first case type 3, in the other type 2B. In case of the first patient the haemostasis was achieved after implementation of proper surgery preparation and post-surgical treatment. Unfortunately, although proper birth related procedures were put in place, the second patient developed the most serious complication, that is the postpartum hemorrhage, that resulted in surgical removal of the uterus.

The supervision of patients with coagulation abnormalities during pregnancy, birth and childbed poses a great challenge. Proper diagnosis and appropriate treatment requires, in most cases, the individual approach and the close cooperation of the obstetrician, hematologist, anesthetist and the neonatologist. Even treatment that is performed according to the current recommendations does not guarantee a birth that would be free of complications.

Keywords: von Willebrand disease; congenital coagulopathies, birth complications; caesarian section

WSTĘP

Wśród zaburzeń hemostazy można wyróżnić wrodzone i nabyte skazy osoczone, naczyniowe i płytkowe. Najczęściej występującą wrodzoną skazą krwotoczną jest choroba von Willebranda, może dotyczyć nawet 1-2% populacji [1]. W populacji polskiej stanowi ona ponad 20% przypadków wrodzonych zaburzeń krzepnięcia wśród zarejestrowanych pacjentów, przy czym uznaje się, że duża część osób dotkniętych tą jednostką chorobową pozostaje niezdiagnozowana i tym samym nieświadoma możliwych następstw. [2] W dużych badaniach populacji amerykańskiej opisano częstość występowania choroby von Willebranda u kobiet przyjętych do porodu na poziomie 1:4000 [3].

Chorobę von Willebranda dziedziczy się autosomalnie, najczęściej w sposób dominujący i dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Choroba jest defektem polegającym na niedoborze ilościowym bądź jakościowym czynnika von Willebranda – glikoproteiny osoczowej, która występuje w kompleksie z czynnikiem VIII (FVIII) stabilizując go i warunkując prawidłową adhezję płytek do uszkodzonej ściany naczyniowej.

Rozróżnia się trzy podstawowe typy choroby. Typ 1 – w 75% populacji chorych, w którym dochodzi do niewielkiego zmniejszenia ilości czynnika von Willebranda (vWF) przy prawidłowej jego aktywności. Typ 2 - z podtypami, w którym zaburzone jest prawidłowe funkcjonowanie vWF. Rozróżnienie typu 1 i 2 opiera się przede wszystkim na określeniu stosunku aktywności vWF do jego stężenia. Typ 3 - ciężki, dotyczący mniej niż 3% populacji chorych, w którym stężenie vWF jest nieoznaczalne, natomiast aktywność czynnika VIII zwykle bardzo mała [1]. Rodzaj schorzenia determinuje sposób leczenia.

Główną manifestacją kliniczną choroby von Willebranda są krwawienia skórno-słuzówkowe. Do objawów klinicznych należą: krwawienia z nosa, łatwe tworzenie się podbiegnięć krwawych, obfite krwawienia miesięczne, krwawienia z dziąseł, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia pourazowe, krwotoki poporodowe oraz krwawienia pooperacyjne. W dotychczasowych badaniach wykazano, że choroba von Willebranda może odpowiadać nawet za 13% przypadków nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych [4]. Ponadto częściej występują torbiele krwotoczne jajników, endometrioza, mięśniaki, hiperplazja endometrium oraz polipy macicy [5]. U kobiet ciężarnych ze zdiagnozowaną chorobą von Willebranda wykazano zwiększone ryzyko nadciśnienia oraz kardiomiopatii. U tych chorych częściej niż w populacji ogólnej występuje niedokrwistość i małopłytkowość. Nie wykazano zwiększonej częstości występowania stanu przedrzucawkowego, rzucawki czy odklejenia łożyska [3]. Szacuje się, że u 16-29% może wystąpić krwawienie poporodowe w ciągu pierwszych 24. godzin od porodu, a późne krwawienie poporodowe może dotyczyć 20-29% chorych z chorobą von Willebranda. [6]

INTRODUCTION

Among the haemostasis disorders we can distinguish between plasma; vascular and platelet disorders that are congenital and those which are acquired. The most common congenital hemorrhagic diathesis is the von Willebrand disease that may affect up to 1-2% of the population [1]. Within the population of Poland it accounts for over 20% of cases of congenital clotting disorders, among the registered patients, still it is widely accepted that large proportion of people affected by this disorder remains undiagnosed and thus unaware of the possible consequences [2]. Large research of the American population showed the frequency of occurrence of von Willebrand disease among the women admitted in labor at a level of 1 in every 4000 [3].

The von Willebrand disease is inherited in an autosomal way, most frequently in a dominating gene, and it affects both women and men. The disease is a defect that is a result of quantitative or qualitative deficiency of the von Willebrand factor – that is the plasma glycoprotein that occurs in a binding with Factor VIII (FVIII), stabilizing it and conditioning the proper adhesion of platelets to the damaged vascular wall.

There are three basic types of the disease. Type 1 – 75% of the population of the affected, in which a small drop in the von Willebrand factor (vWF) of proper activity is seen. Type 2 – with its subtypes, in which the proper functioning of vWF is disturbed. Types 1 and 2 are distinguished by measuring the relation between vWF concentration and its activity. Type 3 – severe condition, affecting less than 3% of the population suffering from von Willebrand, in which the concentrations of vWF are below measurable values and the activity of factor VIII very low [1]. The type of the disease conditions further treatment.

The main clinical manifestation of von Willebrand are dermal and mucous membrane hemorrhages. The clinical symptoms include: nose bleeding, the easy creation of ecchymoses, abundant menstrual bleedings, gum and intestinal tract, posttraumatic, postpartum and postsurgical bleedings. Current research proves that von Willebrand disease can be responsible for up to 13% pathologic bleeding of the reproductive tract [4]. Furthermore the blood cysts, endometriosis, myomas, endometrial hyperplasia and uterus polyps are more frequent in those who are affected [5]. The pregnant women diagnosed with von Willebrand disease showed increased risk of hypertension and cardiomyopathy. Anemia and thrombocytopenia are also more frequent in case of the affected persons, when compared to the general populations. There were no proves of increased rates of preeclampsia, eclampsia or placenta praevia [3]. It is estimated that 16 to 29% may be affected by postpartum hemorrhage within first 24 hours after birth and late postpartum hemorrhage may affect 20 to 29% of the patients with von Willebrand disease [6].

W leczeniu choroby von Willebranda można stosować desmopresynę – przede wszystkim w typie 1., koncentraty czynnika VIII i czynnika von Willebranda oraz alternatywne źródła ww. czynników, a także preparaty poprawiające krzepnięcie lecz niewpływające na zawartość vWF w osoczu [1].

OPIS PIERWSZEGO PRZYPADKU

Pacjentka 33. letnia została planowo przyjęta do kliniki w 38. tygodniu ciąży drugiej, do porodu pierwszego celem przygotowania do zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego ze wskazań położniczych (położenie miednicowe płodu). Ciąża powikłana chorobą von Willebranda – typ 3 oraz niedoczynnością tarczycy. Chorobę von Willebranda typ 3 zdiagnozowano u pacjentki w 14. roku życia z powodu nadmiernych krwawień. Pacjentka pozostawała pod opieką lekarza hematologa. Choroba objawiała się nadmiernym krwawieniem miesięcznym oraz skłonnością do podbiegnięć krwawych w wyniku nawet niewielkich urazów. Obecna ciąża przebiegała prawidłowo. Pod koniec ciąży wartości czynników krzepnięcia wynosiły odpowiednio: czynnik VIII 29,6% oraz czynnik von Willebranda 18%.

Po wykonaniu odpowiednich badań diagnostycznych (ultrasonografia, kardiokografia, badania laboratoryjne) oraz podaniu Haemate P 4800j, wykonano cięcie cesarskie. Urodzono noworodka płci żeńskiej o masie urodzeniowej 3690g/54cm, Apgar 9/10. Ze względu na stwierdzone krwawienie z dróg rodnych po zabiegu, włączono leczenie Pabalem oraz Oksytocyną w celu obkurczenia mięśnia macicy oraz kroplówkę hemostatyczną z Exacylu i Cyclonaminy.

W okresie pooperacyjnym pacjentka leczona preparatem Haemate P przez 7. dni według schematu uzgodnionego z lekarzem hematologiem, pod kontrolą czynników krzepnięcia – VIII oraz vWF. Czynniki krzepnięcia w pierwszej dobie po zabiegu wynosiły odpowiednio: czynnik krzepnięcia VIII: 146,6% oraz czynnik von Willebranda: 115%. Pacjentka została wypisana do domu z dzieckiem w stanie ogólnym i miejscowym dobrym.

OPIS DRUGIEGO PRZYPADKU

Pacjentka 25. letnia została przyjęta do kliniki w trybie planowym w 39. tygodniu ciąży II, poród II celem przygotowania do zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego ze wskazań położniczych (stan po cięciu cesarskim w 2011r. oraz brak zgody na próbę porodu siłami natury po cięciu cesarskim). Ciąża powikłana chorobą von Willebranda – typ 2B oraz małopłytkowością. Pacjentka uprzednio hospitalizowana w 32. tygodniu ciąży z powodu małopłytkowości. Po wykonaniu odpowiednich badań diagnostycznych (ultrasonografia, kardiokografia, badania laboratoryjne), przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych - ze względu na niski poziom płytek krwi oraz podaniu Haemate P 3600j, wykonano zabieg cięcia cesarskiego, zakończonego

The treatment of von Willebrand disease may be performed with use of desmopressin – for all in type 1, factor VIII and von Willebrand factor concentrates and alternative sources of the aforesaid factors, as well as clotting fostering medication that does not influence the concentration of vWF in the blood plasma [1].

DESCRIPTION OF THE FIRST CASE

The patient, aged 33 was a planned admission to the clinic in 38th week of her second pregnancy, for her first delivery in order to end the pregnancy with a caesarian section due to obstetric indications (breech presentation). The pregnancy complicated with type 3 von Willebrand disease and hypothyroidism. The type 3 von Willebrand disease was diagnosed when the patient was 14, due to excessive bleedings. The patient was under constant supervision of hematologist. The disease was manifested through abundant menstrual bleedings and the tendency to develop ecchymoses even after small traumas. The current pregnancy had a proper course. At the end of the pregnancy the values of the clotting factors were: factor VIII 29.6% and von Willebrand factor – 18%.

After proper diagnostic tests (USG, Cardiotocography, laboratory tests) and administration of Haemate P 4800IU a caesarian section surgery was performed. A newborn of female sex was born with a birth mass of 3690g/54cm, Apgar 9/10. Due to the diagnosed reproductive tract hemorrhage Pabal and Oxitocin medication was introduced after surgery in order to contract the uterus muscle and a haemostatic drip with Exacyl and Cyclonamine.

Postsurgical treatment with Haemate P for 7 days, according to a scheme agreed with hematologist, with supervision of the levels of clotting factors – VIII and vWF. The clotting factors in the first 24 hours after surgery were, respectively: the factor VIII – 146.6% and von Willebrand factor – 115%. The patient was discharged home together with her child in sound general and local conditions.

DESCRIPTION OF THE SECOND CASE

The 25-year old patient was a planned admission to the clinic in her 39th week of second pregnancy, second birth for preparation to end the pregnancy with a caesarian section due to obstetric indications (condition after a c-section in 2011 and no permission for a natural birth after a c-section). The pregnancy complicated with type 2B von Willebrand disease and thrombocytopenia. The patient was previously hospitalized in her 32nd week of pregnancy due to thrombocytopenia. After appropriate tests were performed (USG, Cardiotocography, laboratory tests), administration of blood platelet concentrate – due to the low number of blood platelets and administration of Haemate P 3600IU a caesarian section surgery was performed. A newborn of female sex was born with a birth mass of 3690g/

porodem noworodka płci żeńskiej o masie urodzeniowej 3690g / 56cm, Apgar 9/10.

W kolejnej dobie stan położniczy pacjentki uległ pogorszeniu. W badaniu fizykalnym stwierdzono wzdęty brzuch, tkliwość przy palpacji, brak perystaltyki. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono wolny płyn międzypętlowo. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono spadek wartości morfologii – hemoglobina 5,1g/dl oraz hematokryt 15%. Z uwagi na objawy krwawienia do jamy brzusznej, przetoczono preparaty krwiopochodne, a następnie podjęto decyzję o relaparotomii, uzyskując czasową hemostazę. W kolejnej dobie, mimo intensywnego leczenia preparatami krwiopochodnymi oraz Haemate P, nie uzyskano poprawy parametrów morfologii. Ze względu na obserwowany w badaniu ultrasonograficznym wolny płyn wskazujący na czynne krwawienie, zdecydowano o ponownej relaparotomii z następowym usunięciem macicy bez przydatków z powodu rozpoznanego śródoperacyjnie udaru macicznego - łożyskowego.

Czynniki krzepnięcia w pierwszej dobie po zabiegu cięcia cesarskiego wynosiły odpowiednio: czynnik krzepnięcia VIII: > 208,5%, czynnik von Willebranda: 122% W kolejnych dobach uzyskano poprawę stanu klinicznego pacjentki. Podawano preparat Haemate P, następnie Fanhdi oraz przetaczano koncentrat krwinek płytkowych oraz krwinek czerwonych. Pacjentka została wypisana do domu w stanie ogólnym i miejscowym dobrym bez dziecka, które pozostało pod obserwacją w Klinice Neonatologii.

DYSKUSJA

Prowadzenie pacjentek z zaburzeniami krzepnięcia w ciąży, podczas porodu i w połogu stanowi duże wyzwanie. Postawienie właściwej diagnozy i odpowiednie leczenie najczęściej wymaga indywidualnego podejścia i ścisłej współpracy położnika, hematologa, anestezjologa, a także neonatologa. Pacjentki te mają zwiększone ryzyko krwawienia związanego z procedurami zabiegowymi, a także z wystąpieniem krwotoków poporodowych. W ciąży fizjologicznej dochodzi do wzrostu większości czynników krzepnięcia, w tym czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda. W deficycie typu 1 może stanowić to wystarczające zabezpieczenie na okres porodu. Natomiast u kobiet ciężarnych z niedoborem typu 3 i niektórych podtypach typu 2 nie dochodzi do wzrostu stężenia vWF w czasie ciąży, co stwarza duże ryzyko krwawień okołoporodowych [7].

Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących częstości monitorowania poziomu czynników VIII i vWF we krwi w czasie ciąży. Zasadna jest kontrola w trzecim trymestrze oraz przed procedurami zabiegowymi, jak biopsja kosmówki, amniocenteza czy założenie szwu okrężnego na szyjkę macicy [1]. Uważa się, że pacjentki z niedoborem typu 1, u których poziom przedporodowy czynników FVIII i/lub vWF jest niższy niż 50 IU/dl lub z uprzednimi epizodami ciężkiego krwawienia oraz pacjentki z niedoborem typu 2 i 3

56cm, Apgar 9/10. The next 24 hours saw the worsening of the patient's obstetric condition. Physical examination has shown swollen abdomen, palpation tenderness, no peristaltic movements. The USG examination has shown fluid between loops. Laboratory tests have shown a decrease in blood count values – hemoglobin 5.1g/dl and hematocrit 15%. Due to symptoms of abdominal cavity bleeding blood derivatives were administered and then a decision was reached to perform relaparotomy that resulted in temporary haemostasis. Next 24 hours, although intensive treatment with blood derivatives and Haemate P was introduced, no improvement of blood count results was achieved. Due to the USG results showing free fluid that suggested ongoing bleeding next relaparotomy was ordered to surgically remove the uterus, without appendages due to the uterus-placenta rupture diagnosed during surgery. The clotting factors in the first 24 hours after caesarian section surgery were, respectively: the factor VIII – over 208.5% and von Willebrand factor – 122%. The following days saw the improvement of patient's condition. Heamate P and the Fanhdi was administered as well as platelet and RBCs concentrates. The patient was discharged home in sound general and local conditions, without the child who remained for observation in the Neonatology Clinic.

DISCUSSION

Care of patients with clotting disorders during pregnancy, labor and childbed forms a major challenge. Proper diagnosis and appropriate treatment requires, in most cases, the individual approach and the close cooperation of the obstetrician, hematologist, anesthetist and the neonatologist. These patients are burdened with greater risk of postsurgical and postpartum bleedings. The physiological pregnancy leads to increase of the most coagulation factors, including the factor VIII and von Willebrand factor. In deficiency of type 1 this can form a sufficient safeguard for birth period. The pregnant women with type 3 or some subtypes of the type 2 deficiency experience no increase of the vWF concentrations during pregnancy, which poses a large risk of birth-related hemorrhages.

There are no clear instructions regarding the frequency of monitoring of the VIII and vWF factors in blood during pregnancy. It is justified to control it in the third trimester and directly before surgical procedures such as chorion biopsy, amniocentesis or circular stitches of the neck of uterus [1]. It is believed that the patients with type 1 deficiency, that show a pre-labor levels of FVIII and/or vWF lower than 50 IU/dl or those with chronic episodes of heavy bleeding, as well as patients with type 2 and 3 deficiencies should be referred to hospitals with the highest referral grades [1].

powinny być kierowane do ośrodków o najwyższym stopniu referencyjności [1].

Ze względu na brak jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu zakończenia ciąży u pacjentek z chorobą von Willebranda, o wyborze rozwiązania decydują wskazania położnicze. Należy podkreślić, że wszystkie procedury zabiegowe, a w szczególności cięcie cesarskie, mogą znacznie pogorszyć stan kliniczny i być przyczynkiem zaburzeń hemostazy oraz powikłań krwotocznych, dlatego w pierwszej kolejności zawsze należy rozważyć możliwość zakończenia ciąży porodem drogami natury.

Uważa się, że poród drogami natury jest bezpieczny przy poziomie czynników powyżej 50 IU/dl i powinien być utrzymany na tym poziomie do 3.-4. doby po porodzie. Podobny poziom jest potencjalnie bezpieczny w przypadku nakłucia lędźwiowego, przy braku innych zaburzeń krzepnięcia. W przypadku cięcia cesarskiego, sugerowany poziom czynników krzepnięcia powinno się utrzymać na poziomie vWF oraz FVIII >100 IU/dl, a leczenie substytucyjne należy kontynuować przez 7.-14. dni. W przypadku stosowania koncentratów FVIII i vWF przez kilka dni zaleca się monitorowanie aktywności FVIII i utrzymywanie jej poniżej 250 IU/dl, ze względu na możliwość kumulacji i ryzyko zakrzepicy [1].

Ze względu na fakt, że aktywność vWF i FVIII wraca do poziomu wyjściowego w ciągu 7.-21. dni po porodzie, w okresie połogu należy prowadzić pacjentkę pod kątem wystąpienia późnych krwawień [1]. W momencie wypisu, pacjentka powinna być pouczona o możliwie najszybszym zgłoszeniu się na kontrolę w przypadku krwawienia. Ponadto przyjmowanie leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ze względu na ich negatywny wpływ na poziom płytek krwi, jest przeciwwskazany.

Choroba von Willebranda typu 2, jak i typu 3 jest obarczona dużym ryzykiem powikłań. W naszym doświadczeniu, u pacjentki z niedoborem typu 3, mimo początkowych zaburzeń krzepnięcia, doszło do ustabilizowania stanu klinicznego i uzyskania prawidłowych wartości czynników krzepnięcia. W drugim przypadku wystąpiły silne zaburzenia hemostazy i doprowadziło do usunięcia macicy. Obie pacjentki pozostawały pod kontrolą hematologów. O ile w przypadku pacjentki z typem 3 wystarczyła odpowiednia suplementacja czynników VIII i vWF, o tyle leczenie drugiej pacjentki z niedoborem typu 2B, wymagało kompleksowych działań.

Zaburzenia hemostazy w typie 2B polegają na zwiększeniu powinowactwa vWF do glikoproteiny GPIb płytek krwi i tym samym na proteolizie z następowym usuwaniem z krążenia dużych multimetrów [8]. Nasiloną małopłytkowość, która nałożyła się na niedobory osoczowych czynników krzepnięcia, znacznie utrudniła przywrócenie prawidłowej hemostazy. W piśmiennictwie postulowana jest hipoteza dwójakiego mechanizmu redukcji liczby płytek krwi: poprzez agre-

Due to lack of unambiguous recommendations regarding the mode in which the pregnancy is to end in case of patients with von Willebrand disease, the obstetric indications should have the decisive role. It is worth stressing that any surgical procedures, and especially a caesarian section can largely deteriorate the clinical condition and lead for haemostasis disturbances and hemorrhagic complications, and that is why the possibility of natural birth should always be considered as the first option.

It is believed that a natural birth delivery is safe when levels of factors are higher than 50 IU/dl and it should be kept at those levels until the third or fourth day after delivery. Similar level is potentially safe for a lumbar puncture, when no other coagulopathies are present. In case of a caesarian section the suggested levels of vWF and FVIII clotting factors should be kept at over 100 IU/dl and the replacement therapy is to be continued for a period of 7 to 14 days. In case of use of FVIII and vWF concentrates for several days the monitoring of FVIII activity and keeping it under 250 IU/dl is recommended due to the risk of thrombosis [1].

Due to the fact that the FVIII and vWF levels return to initial values within 7 to 21 days after the delivery the patient is to be supervised for late hemorrhages [1]. At discharge the patient has to be instructed that she is to report for a follow up examination as quickly as possible in case of bleeding. It is also not recommended to take non-steroidal anti-inflammatory drugs as they have negative influence on levels of platelets.

The von Willebrand disease of type 2 and type 3 is burdened with large risk of complications. Our experience shows that the patient with type 3 deficiency, although there were initial clotting deficiencies, showed signs of stabilization of clinical conditions and return to proper levels of clotting factors. In the other case there were strong disturbances of the haemostasis which led to the surgical removal of uterus. Both patients remained under the care of hematologists. As far as in case of the type 3 disorder the proper supplementation of factors VIII and vWF was sufficient, the treatment of other patient with type 2B deficiency required complex efforts.

The haemostasis deficiencies in type 2B are linked with the increased binding of the vWF to the GPI glycoprotein of the blood platelets and thus with the spontaneous binding to platelets and subsequent rapid clearance of large vWF multimers from the circulation [8]. The enhanced thrombocytopenia, that existed concurrently with the deficiency of the plasmatic clotting factors largely inhibited the return to proper haemostasis. The literature postulates the hypothesis of the twofold mechanism for reduction of the number of blood platelets: through their aggregation by the defective vWF factor and the negative influence on platelet adhesion [9]. This hypothesis may explain the non-satisfactory results of administration of blood platelets

gację płytek przez nieprawidłowy czynnik vWF i poprzez negatywny wpływ na adhezję płytek [9]. Hipoteza ta mogłaby tłumaczyć niezadowalający efekt podaży koncentratu krwinek płytkowych na uzyskanie prawidłowej hemostazy u pacjentki z niedoborem 2B. Ilość płytek krwi mogła ulec dodatkowo zmniejszeniu na skutek stresu związanego z samym zabiegiem operacyjnym [10]. Wobec braku bezwzględnych wskazań do wykonania cięcia cesarskiego u prezentowanej pacjentki warto było rozważyć rozwiązanie ciąży drogami natury. Brak zgody na próbę porodu drogami natury po przebytym cięciu cesarskim przyczynił się pośrednio do ciężkich powikłań okołoporodowych. Pacjentka z postawionym rozpoznaniem choroby von Willebranda nie trafia często na oddział położniczy. Jednak przy bardzo dużym odsetku chorych bez postawionej diagnozy, prawdopodobieństwo spotkania pacjentki z chorobą von Willebranda w praktyce ginekologa i położnika jest wysokie.

WNIOSKI

1. Opieka nad pacjentką ciężarną z rozpoznaną chorobą von Willebranda powinna być sprawowana przez doświadczony zespół lekarzy: położnika, hematologa, anestezjologa oraz neonatologa.
2. Pomimo fizjologicznego wzrostu czynników krzepnięcia w czasie ciąży, zwiększone ryzyko krwawienia pozostaje w chorobie von Willebranda zarówno dla matki, jak i płodu.
3. Należy rozważyć rozwiązanie ciąży w ośrodku, w którym jest dostęp do diagnostyki laboratoryjnej z możliwością oznaczenia czynników krzepnięcia vWF oraz FVIII, z zabezpieczonym dostępem do preparatów zawierających wymienione czynniki oraz preparaty krwiopochodne.
4. Ze względu na ryzyko zaburzeń hemostazy oraz powikłań krwotocznych związanych z procedurami zabiegowymi, w pierwszej kolejności zawsze należy rozważyć możliwość zakończenia ciąży poprzez poród drogami natury.
5. W okresie ciąży, porodu oraz połogu należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjentki z uwagi na możliwość późnych powikłań krwotocznych.

on the achievement of proper haemostasis in case of the patient with type 2B deficiency. The number of blood platelets could additionally be decreased in result of the stress connected with the surgery itself [10]. Due to lack of absolute recommendations for a caesarian section in case of the presented patient it could have been worth to reconsider the natural birth in her case. Lack of consent for an attempt of natural birth delivery after previous caesarian section directly contributed to the severe postpartum complications. Patients with diagnosed von Willebrand disease are not often treated in obstetric wards. But with a large proportion of patients with undiagnosed disease the probability of meeting a patient with von Willebrand disease is high during the course of praxis of gynecologist and obstetrician.

CONCLUSIONS

1. Proper care of pregnant patients with diagnosed von Willebrand disease should be performed by experienced team of doctors including: obstetrician, hematologist, anesthetist and neonatologist.
2. Although there is a physiological increase in the concentrations of clotting factors the increased risk of hemorrhages in case of von Willebrand disease persists both for the mother and the fetus.
3. It is well worth to consider the birth delivery in a centre that has access to diagnostic laboratories capable of measuring vWF and FVIII clotting factor levels, with secured access to medication containing these factors and blood derivatives.
4. Due to the risk of haemostasis disturbances and hemorrhagic complications connected with surgical procedures it is advisable to consider natural birth delivery as the first option for ending the pregnancy.
5. The clinical condition of the patient should be closely supervised during pregnancy, labor and childbed, due to possible occurrence of late hemorrhagic complications.

Piśmiennictwo / References:

1. **Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A i wsp.** Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Medycyna Praktyczna*; wydanie specjalne 2008;12.
2. **Windyga J, Lopaciuk S, Stefańska E, Klukowska A.** Hemophilia and other inherited blood coagulation disorders in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2004;112(4):1197-202.
3. **James AH, Jamison MG.** Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2007;5(6):1165-9.
4. **Seravalli V, Linari S, Peruzzi E et al.** Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013; 26(5):285-9.
5. **James AH.** More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of von Willebrand disease. *Thromb Res.* 2007;120 Suppl 1:S17-20.
6. **Kouides PA, Phatak PD, Burkart P et al.** Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia.* 2000;6(6):643-8.
7. **Castaman G.** Changes of von Willebrand Factor during Pregnancy in Women with and without von Willebrand Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013;5(1): e2013052.
8. **Mikhail S, Aldin ES, Streiff M, Zeidan A.** An update on type 2B von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(2):217-31.
9. **Lankhof H1, Damas C, Schiphorst ME et al** Functional studies on platelet adhesion with recombinant von Willebrand factor type 2B mutants R543Q and R543W under conditions of flow. *Blood.* 1997;89(8):2766-72.
10. **Hepner DL, Tsen LC.** Severe thrombocytopenia, type 2B von Willebrand disease and pregnancy. *Anesthesiology.* 2004;101(6):1465-7.