

Postępowanie okołooperacyjne w chorobie von Willebranda u dzieci

Perioperative management in children with von Willebrand disease

JERZY KUCZKOWSKI^{1/}, MAREK WLAZŁOWSKI^{2/}, WALDEMAR NAROŻNY^{1/}, JAROSŁAW CZACZKOWSKI^{1/},
WOJCIECH BRZOZNOWSKI^{1/}

^{1/}Katedra i Klinika Otolaryngologii GUMed, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

^{2/}Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii GUMed, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Wprowadzenie. Choroba von Willebranda (vW) jest dziedziczną autosomalnie, wrodzoną skazą krwotoczną. Rozwój choroby wywołany jest jakościowym lub ilościowym niedoborem czynnika von Willebranda odgrywającego ważną rolę w hemostazie pierwotnej. Najczęstszymi objawami choroby są krwawienia z błon śluzowych, nosa i po ekstrakcji zębów, krwawienia do stawów, mięśni, krwawienia pooperacyjne, poporodowe. Leczenie chirurgiczne dzieci z przerostem migdałków, u których występuje ta skaza krwotoczna, może być trudne z powodu krwawień w okresie pooperacyjnym.

Cel pracy. Oceniono zaawansowanie choroby oraz postępowania okołooperacyjne u dzieci z chorobą von Willebranda leczonych chirurgicznie z powodu przerostu migdałków.

Materiał i metody. Dokonano analizy wyników badań układu krzepnięcia, rodzaju operacji, oraz metod leczenia przeciwkrwotocznego u 7 dzieci z chorobą vW poddanych tonsilloadenotomii.

Wyniki. U czworga dzieci na 30-60 min. przed zabiegiem podano koncentrat czynnika von Willebranda oraz czynnika VIII, u dwóch desmopresynę, u jednego – krioprecypitat. Nie stwierdzono zwiększonego krwawienia w czasie i po operacji. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany.

Wnioski. Postępowanie okołooperacyjne u dzieci z przerostem migdałków i z chorobą von Willebranda polega na oznaczeniu poziomu czynnika vW, czynnika VIII, podawaniu desmopresyny, preparatów krwiopochodnych oraz aminokwasów antyfibrynolitycznych.

Słowa kluczowe: przerost migdałków, choroba von Willebranda, postępowanie

Introduction. Von Willebrand disease (vWD) is a congenital coagulation abnormality with dominant inheritance. It is caused by a qualitative or quantitative deficiency of the von Willebrand factor, which plays an important role in primary hemostasis. The main symptoms include: bleeding from mucose membranes, bleeding into joints and muscles, excessive or prolonged bleeding after dental extraction, and other surgical procedures, e.g. delivery. The surgical treatment of children with tonsillar hypertrophy with accompanying coagulation abnormality may be difficult due to excessive blood loss during the postoperative period.

Aim. The aim of the study was to assess the degree of coagulation abnormality, and to discuss perioperative actions necessary in children with vWD treated surgically due to tonsillar hypertrophy.

Material and methods. The analysis of the laboratory tests, the type of the procedure and the coagulation treatment were performed in 7 children with vWD.

Results. 30-60 min. prior to the procedure 4 children received vWF/VIII concentrate, 2 children – desmopressin, and one child – krioprecypitate were given. No excessive blood loss was noted during and after the operation. Postoperative period was uneventful.

Conclusions. The levels of vWF/VIII should be measured in children with tonsillar hypertrophy and vWD. The administration of desmopressin, plasma-derived products, and antifibrinolytic amino acids should also be considered before tonsilloadenotomy.

Key words: tonsillar hypertrophy, von Willebrand disease, management

Wykaz skrótów

vW – choroba von Willebranda

vWF – czynnik von Willebranda

vWF:Ag – antygen czynnika von Willebranda

FVIII – czynnik VIII

APTT (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time* – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji), czas kaolinowo-kefalinowy

INR (ang. *International Normalized Ratio*) – współczynnik czasu protrombinowego

DDAVP – (dezamino-d-arginino-wazopresyna) – desmopresyna

WSTĘP

Wycięcie migdałka gardłowego i migdałków podniebiennych są najczęściej wykonywanymi zabiegami u dzieci. Operacja wycięcia migdałów wiąże się z dość obfitym, krótkotrwałym krwawieniem pooperacyjnym, które zwykle nie doprowadza do zwiększonej utraty krwi. Częstość krwawień po tonsilloadenotomii szacuje się od 0,5 do 2,2% [1,2]. Przedłużone krwawienie po adenotonsillektomii wymaga niekiedy usunięcia resztki pozostawionego migdałka, założenia podwiązek chirurgicznych, koagulacji drobnych naczyń, stosowania gąbek fibrynowych, aplikacji past hemostatycznych na powierzchnię krwawiącą, założenia tamponady tylnej, podawania leków p-krwotocznych, czasami przetoczenia krwi jednoimiennej. Wyjątkowo rzadko dochodzi do takiej utraty krwi po zabiegu, która wymaga uzupełnienia (ok. 0,04% operowanych dzieci) [1,3]. Bezpośrednimi przyczynami krwawień pooperacyjnych są: pozostawienie części migdałka, uszkodzenie mięśni gardła, skaleczenie naczyń migdałkowych, skazy krwotoczne i naczyniowe.

Do najczęstszych skaz krwotocznych należy choroba von Willebranda (vW; ICD-10: D68.0), która jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, występującą jednakowo często u obu płci, w 1% populacji. Chorobę po raz pierwszy opisał fiński lekarz Eric Adolf von Willebrand w 1926 roku u członków rodziny zamieszkującej wyspy Alandzkie. Ta dziedziczona autosomalnie choroba jest spowodowana niedoborem lub nieprawidłową budową czynnika von Willebranda (vWF). Czynnik ten jest białkiem zbudowanym z różnej wielkości multimerów, wytwarzanych w komórkach śródbłonna naczyń oraz w megakariocytach szpiku kostnego. Gen czynnika vW jest zlokalizowany na krótszym ramieniu chromosomu 12. Czynnik vW odgrywa istotną rolę w hemostazie pierwotnej, wiążąc płytki krwi z uszkodzoną ścianą naczyniową, oraz tworzy

kompleksy z czynnikiem VIII, co chroni go przed degradacją proteolityczną [1,4,5].

W chorobie vW zawsze zmniejszona jest aktywność czynnika vW oraz występuje niedobór czynnika VIII. Typ 1 stanowiący około 75% wszystkich przypadków choroby vW, charakteryzuje się łagodnym przebiegiem klinicznym, proporcjonalnym zmniejszeniem stężenia antygeny (vWF:Ag) oraz jego aktywności, któremu towarzyszy zmniejszenie aktywności czynnika VIII. Typ 2 choroby vW charakteryzuje się zaburzeniem czynności vWF. W typie tym aktywność vWF jest zmniejszona, natomiast poziom antygeny vWF i aktywność koagulacyjna czynnika VIII są w normie. Typ 3 choroby charakteryzuje nasiloną skaza krwotoczna wywołana głębokim niedoborem vWF (poniżej 5% normy), z wtórnym niedoborem czynnika VIII [6-8]. Częściowy lub całkowity niedobór vWF występuje w 1 i 3 typie choroby, a w typie 2 występują zaburzenia jego funkcji. Określenie typu choroby vW ma istotne znaczenie dla postępowania terapeutycznego, zwłaszcza okołoperacyjnego.

Ponieważ niektóre zabiegi w otolaryngologii są związane z dużą utratą krwi, celowym jest przeprowadzenie badań dotyczących postępowania okołoperacyjnego u dzieci poddawanych zabiegowi tonsilloadenotomii, u których stwierdzono chorobę von Willebranda.

MATERIAŁ I METODY

W okresie od 2004 do 2009 roku w Klinice Otolaryngologii GUM leczono chirurgicznie 7 dzieci, w tym 5 chłopców i 2 dziewczynki. Wszystkie dzieci miały przerost migdałka gardłowego, a czworo dzieci - równoczesny przerost migdałków podniebiennych, u których stwierdzono chorobę von Willebranda. Wiek chorych wahał się od 4 do 6 lat (średnia wieku 4,7). Dokonano analizy wyników badań laboratoryjnych, metod leczenia chirurgicznego, sposobów uzyskania hemostazy oraz zastosowanych leków w okresie okołoperacyjnym.

WYNIKI

Dzieci z przerostem migdałków oraz chorobą vW leczono chirurgicznie metodą klasyczną z zastosowaniem adenotomu St. Cl. Thompsona oraz pętli stalowej. U 4 dzieci wykonano tonsillotomię z adenotomią, u 3 tylko adenotomię. Chorobę vW rozpoznawano na podstawie obrazu klinicznego oraz badań laboratoryjnych. U leczonych dzieci stwierdzano przede wszystkim zaburzenia dotyczące układu krzepnięcia. Współczynnik APTT wahał się od 1,18 do 1,5, współczynnik INR od 0,99 do 1,15,

poziom czynnika vW od 25,4 do 91%, czynnika VIII od 68% do 122%, natomiast płytki krwi były w normie u wszystkich dzieci (od 286 tys. do 407 tys.). Grupę krwi „A” stwierdzono u 4, grupę „O” u 3 dzieci. Na podstawie objawów klinicznych oraz badań laboratoryjnych u 4 dzieci stwierdzono typ 1, u 2 typ 2A, a u 1 dziecka typ 2M choroby vW. Na 30-60 min. przed zabiegiem operacyjnym u 4 dzieci z chorobą vW podano koncentrat czynnika VIII z vWF (Fanhdi®, 2x 500 j., iv), u 1 chorego krioprecypitat (2+2 j. iv.), a u 2 chorych desmopresynę (DDAVP, 1x 7,5µg iv). Utrata krwi w czasie zabiegu (znieczulenie ogólne) była niewielka (< 20 cm³ u trojga dzieci, > 20 < 50 cm³ u pozostałych czworga chorych). W celu zapewnienia odpowiedniej hemostazy po zabiegu stosowano: tamponadę części nosowej gardła przez okres 1-3 min., ucisk migdałka gazikiem z wodą utlenioną przez 1 min., punktową koagulację dwubiegunową oraz aplikację pasty z dermatolem i anestetyką na powierzchnię rany migdałka. U badanego chorego w okresie pooperacyjnym nie obserwowano krwawienia z gardła.

Tabela I. Sposób leczenia dzieci z przerostem migdałków oraz chorobą von Willebranda

Pacjent	Wiek	Typ choroby	Rodzaj zabiegu	Nazwa leku
O.S.	4	1	tonsilloadenotomia	Krioprecypitat
D.M.	4	2A	tonsilloadenotomia	Fanhdi®*
W.R.	5	2A	tonsilloadenotomia	Fanhdi®
M.M.	5	2M	tonsilloadenotomia	Fanhdi®
O.C.	4	1	adenotomia	DDAVP
K.S.	5	1	adenotomia	Fanhdi®
K.J.	6	1	adenotomia	DDAVP

* Fanhdi® – koncentrat czynnika von Willebranda oraz czynnika VIII

DYSKUSJA

Jedną z przyczyn przedłużonego krwawienia po tonsilloadenotomii u dzieci są zaburzenia ilościowe lub jakościowe czynnika von Willebranda [8]. Prim i wsp. [9] u 1516 dzieci poddanych tonsillektomii i adenotomii stwierdzili 13 przypadków (0,8%) krwawień pooperacyjnych. Rozpoznanie choroby von Willebranda może być trudne, ponieważ vWF jest składnikiem reakcji ostrej fazy, jego stężenie może wzrastać w stresie, pod wpływem wysiłku fizycznego, w ciąży, w czasie miesiączki. Ponadto należy pamiętać, że u osób z grupą krwi „O” prawidłowe wartości czynnika vWF są o 25% niższe, natomiast u osób z grupą krwi „AB” są o 25% wyższe [2,4,10].

Choroba von Willebranda najczęściej przejawia się krwawieniami z nosa i błon śluzowych, po ekstrakcji zęba mlecznego, krwawieniami pooperacyjnymi, samoistnymi krwawieniami do stawów i mięśni, skłonnością do powstawania siniaków, przedłużoną menstruacją. Rozpoznanie tej skazy krwotocznej jest możliwe dzięki badaniu układu krzepnięcia. W naszym materiale u 4 dzieci rozpoznanie choroby vW postawiono przed operacją w oparciu o badania hematologiczne; u 3 pozostałych na podejrzenie choroby wskazywał wywiad chorobowy oraz wysoki wskaźnik APTT. Zmniejszona aktywność vWF oraz niedobór czynnika VIII są przyczyną przedłużonego czasu krzepnięcia (wzrost APTT powyżej 1,2). Podejrzenie choroby vW powinna zawsze budzić zmniejszona aglutynacja płytek trombocytów przy ich prawidłowej liczbie. W każdym przypadku podejrzenia choroby vW należy wykonać badania układu krzepnięcia, a w szczególności wskaźnika protrombinowego, INR, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, poziomu fibrynogenu, czynnika VIII, czynnika IX, czynnika von Willebranda, antygeny von Willebranda, płytek krwi, krwinek czerwonych, krwinek białych, hematokrytu i hemoglobiny. Rozpoznanie typu 2 choroby vW ułatwia oznaczenie poziomu antygeny vW, który w typie 1 jest zmniejszony do około 50% normy, natomiast w typie 2 jest w granicach normy. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić występowanie nabytego zespołu vW w niektórych chorobach limfoproliferacyjnych i mieloproliferacyjnych, nowotworach, wadach serca i toczniu układowym [2, 10-11].

Leczenie choroby vW polega na stymulowaniu śródbłonna do wydzielania vWF za pomocą desmopresyny (dezamino-d-arginino-wazopresyna - DDAVP), uzupełnianiu niedoboru vWF osoczopochodnymi koncentratami, jak również na stosowaniu leków poprawiających krzepnięcie [4,11]. W profilaktyce okołoperacyjnej podaje się głównie desmopresynę lub produkty osoczopochodne zawierające vWF. U naszych chorych stosowanie desmopresyny, koncentratu czynnika VIII/vW lub krioprecypitatu było skuteczne we wszystkich przypadkach. Nie stwierdzono u tych chorych ani zwiększonego krwawienia w czasie operacji ani w okresie pooperacyjnym. Desmopresyna jest syntetycznym analogiem wazopresyny podwzgórzowej, wpływa na wzrost stężenia czynnika VIII i vWF, zwiększa aktywność plazminogenu oraz nasila fibrynolizę. Jest lekiem z wyboru stosowanym u chorych z typem 1 choroby vW oraz u niektórych chorych z typem 2A i 2M. Przygotowanie pacjentów do zabiegów otolaryngologicznych wymaga uzyskania przynajmniej 50% prawidłowego poziomu czynnika vW i czynni-

ka FVIII. Według zaleceń Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów DDAVP podaje się dożylnie w dawce 0,3 µg/kg w 30-100 ml 0,9% roztworu NaCl we wlewie trwającym 30 minut. Federici i wsp. [12] grupie 27 chorych (20 chorych z typem 1 i 7 z typem 2 choroby vW) przygotowywanych do zabiegu w obrębie jamy ustnej podawali desmopresynę w dawce 0,3 µg/kg, uzyskując 100% zabezpieczenie przed krwawieniem pooperacyjnym. Maksymalny wzrost vWF i FVIII występuje u chorych po 30-90 minutach od podania leku. W cięższych przypadkach choroby vW, przed operacją, około 30 minut po podaniu koncentratu FVIII/vWF lub DDAVP należy oznaczyć aktywność FVIII i vWF w osoczu i zwrócić uwagę, czy nastąpił wzrost tych czynników do wymaganych wartości.

Koncentrat czynnika FVIII z vWF stosowany jest najczęściej w okresach okołoperacyjnych, w krwawieniach samoistnych w typie 3, 2A, 2B, 2M oraz w typie 1 choroby vW w dawce 20-50 j./kg m.c. iv. Federici i wsp. [13] u 14 chorych z chorobą vW (5 z typem 1, 7 z typem 2 oraz 2 z typem 3) celem przygotowania ich do zabiegów w obrębie jamy ustnej stosowali koncentrat vWF/FVIII (Fanhdi) w dawce 17-92 IU/kg, uzyskując 93% skuteczność p-krwotoczną.

Innym lekiem, stosowanym niekiedy u chorych w okresie przedoperacyjnym jest krioprecypitat, który jest stężonym preparatem białkowym osocza (składa się z FVIII, vWF, fibrynogenu, czynnika XII oraz fibronektyny). Podawany jest on zwykle w dawce 2j./10 kg m.c. co 12-24 godz. [14-15]. Stosowanie leków antyfibrynolitycznych (kwas γ-aminokapronowy, kwas traneksanowy) może być przydatne w utrzymaniu hemostazy po zabiegu.

WNIOSKI

Krwawienia z nosa, krwiaki podśluzówkowe lub podskórne u dzieci mogą sugerować wrodzoną chorobę układu krzepnięcia, z których najczęstszą jest typ 1 choroby vW. Przygotowanie do operacji w obrębie gardła dzieci z chorobą vW powinno uwzględnić badanie grupy krwi, CRP, czasu krzepnięcia, krwawienia, płytek krwi, czynnika VIII i vWF. Zabieg wycięcia migdałków u dzieci z chorobą vW można wykonać bez powikłań okołoperacyjnych podając na 30-60 min. przed zabiegiem koncentrat czynnika VIII/vWF lub desmopresyny.

Piśmiennictwo

- Zalzal GH, Cotton RT. Pharyngitis and adenotonsillar disease. (w) Otolaryngology – Head and Neck Surgery. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, (red.). Mosby Year Book, St. Louis, 1993.
- Massimo F. Surgical prophylaxis in von Willebrand's disease: a difficult balance to manage. *Blood Transfus* 2008; 6: 33-38.
- Zwack, GC, Derkay CS. The utility of preoperative hemostatic assessment in adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 39: 67-76.
- Bogusz M, Lewandowski K. Patofizjologia i leczenie choroby von Willebranda – aktualne poglądy. *Adv Clin Exp Med* 2004; 13: 677-87.
- Gumprecht TF. Otolaryngology and von Willebrand's disease. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 491-3.
- Janczarski M, Ruszkowska I, Cetnarowicz H, Łopaciuk S. Stosowanie dożylnie dezamino-d-arginino-wazopresyny (DDAVP) u chorych na hemofilię A i w chorobie von Willebranda. *Acta Haematol Pol* 1990; 21: 16-21.
- Allen GC, Armfield DR, Bontempo FA, Kingsley, LA, Goldstein, NA, Post, JC. Adenotonsillectomy in children with von Willebrand disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 547-51.
- Lewandowski K, Barańska M. Aktualne możliwości diagnozowania choroby von Willebranda. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 112: 1141-49.
- Prim MP, De Diego JI, Jimenez-Yester V, Sister N, Sabinal I, Gavial J. Analysis of the causes of immediate unanticipated bleeding after pediatric adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 341-44.
- Kirtikant K. Surgery on patients with hemostatic disorders. *Laryngoscope* 1982; 92: 873-77.
- Rousset - Caron MM, Wołowicz D, Delfosse C. Postępowanie stomatologiczne u pacjentów z chorobą Willebranda. *Dent Med Probl* 2003; 40: 13-16.
- Federici AB, Sacco R, Stabile F, Carpenedo M, Zingaro E, Mannucci PM. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia* 2000; 6: 71-7.
- Federici AB, Baundo F, Caracciolo C, Mancuso G, Mazzucconi MG, Musso R i wsp. Clinical efficacy of highly purified doubly virus-inactivated factor VIII/von Willebrand factor concentrate (Fanhdi) in the treatment of von Willebrand disease: a retrospective clinical study. *Haemophilia* 2002; 8: 761-7.
- Wielopolska M, Klukowska A, Marcisz L. Zabiegi operacyjne u dzieci obciążonych wrodzonymi niedoborami osoczowych czynników krzepnięcia. *Pediatr Pol* 1990; 65: 39-45.
- Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziuk M. i wsp. Postępowanie w chorobie von Willebranda. *Med Prakt Wydanie specjalne* 2008; 12: 1-24.