

MIROSŁAW BOGUSZ<sup>1</sup>, KRZYSZTOF LEWANDOWSKI<sup>2</sup>

## Patofizjologia i leczenie choroby von Willebranda – aktualne poglądy

### Advances in the Pathophysiology and Treatment of von Willebrand Disease

<sup>1</sup> Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala SPZOZ Nowe Miasto w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego AM w Poznaniu

#### Streszczenie

Choroba von Willebranda (vW) jest wrodzoną skazą krwotoczną, heterogenną pod względem klinicznym. Podstawą podziału choroby vW jest występowanie zmian ilościowych (typ 1 i 3) i jakościowych (typ 2) wpływających na funkcję czynnika vW. Dotąd opisano ponad 20 typów choroby. Wyodrębniono jednak 6 głównych, wyraźnie zdefiniowanych postaci choroby: typ 1, typ 2 (z podtypami 2A, 2B, 2M i 2N) oraz typ 3. Do charakterystycznych objawów choroby von Willebranda należą: krwawienia z błony śluzowej jamy ustnej i nosa, krwawienia po ekstrakcji zębów, skłonność do powstawania wylewów podskórnych oraz przedłużonego krwawienia po urazach z przerwaniem ciągłości tkanek. Do rzadziej występujących objawów choroby należy zaliczyć: krwotoki pooperacyjne, poporodowe oraz, charakterystyczne dla hemofilii, wylewy do jam stawowych. Nasilenie objawów skazy krwotocznej w typie 1 jest zazwyczaj niewielkie, a w typie 2 i 3 zwykle duże. Istnieją dwa zasadnicze sposoby profilaktyki i leczenia powikłań krwotocznych: podawanie desmopresyny oraz terapia substytucyjna za pomocą preparatów krwiopochodnych. Wybór metody leczenia powinien być dokonany na podstawie wyniku testu odpowiedzi na desmopresynę. W terapii wspomagającej należy rozważyć podawanie aminokwasów antyfibrynolitycznych i estrogenów (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 677–687).

**Słowa kluczowe:** choroba von Willebranda, patogeneza, leczenie.

#### Abstract

von Willebrand disease (vWD) is very heterogenous, congenital bleeding disorder caused by quantitative (type 1 and 3) or qualitative (type 2) deficiency of von Willebrand factor (vWF). Until today more than 20 types of vWD have been identified, but only 6 seems to have practical value (type 1, type 2 with subtypes 2A, 2B, 2M and 2N, and type 3). Bleeding from mouth and nasal mucosa, after teeth extraction, spontaneous and post trauma hematoma are the most typical symptoms. Postoperative, postpartum bleeding or joint bleeding typical for haemophilia are rarely observed. The severity of bleeding diathesis is mild in type 1 vWD, and usually high in type 2 and 3. In the prophylaxis and treatment of vWD related bleeding symptoms the desmopresin and plasma derived vWF concentrates are useful. The treatment method choice should be based on the result of desmopresin response test. In the supportive therapy of vWD antifibrinolytic aminoacids and estrogens may be helpful (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 677–687).

**Key words:** von Willebrand disease, pathophysiology, treatment.

W praktyce klinicznej stosunkowo często spotyka się z problem znaczej utraty krwi, szczególnie w okresie okołoperacyjnym. Jednym z czynników zwiększających ryzyko powikłań krwotocznych jest obecność wrodzonej skazy krwotocznej, jaką jest choroba von Willebranda.

W 1926 r. Eryk von Willebrand opisał wielopokoleniową rodzinę, której członkowie chorowa-

li na nieznaną dotąd skazę krwotoczną. Osoby te zamieszkiwały niewielki obszar Wysp Alandzkich na Morzu Bałtyckim, między Szwecją a Finlandią. Szczegółowa analiza objawów klinicznych oraz charakteru „przenoszenia choroby” umożliwiła wyodrębnienie nowej jednostki chorobowej, nazwanej przez von Willebranda „dziedziczną pseudohemofilią”. W 1953 r. Alexander i Goldstein

wykazali, że u chorych dochodzi do przedłużenia czasu krwawienia oraz obniżenia aktywności czynnika antyhemofilowego (AHG, cz. VIII). Z powodu podobieństwa objawów klinicznych do hemofilii chorobę nazwano wówczas „naczyniową hemofilią”. Dopiero w latach siedemdziesiątych udowodniono, że czynnik antyhemofilowy (AGH) jest kompleksem złożonym z dwóch różnych białek: czynnika VIII (FVIII), którego niedobór jest przyczyną hemofilii A oraz czynnika von Willebranda (vWF), którego niedobór lub zaburzenia strukturalne są przyczyną choroby von Willebranda (vWD) [1]. Dalsze badania potwierdziły ścisły związek strukturalny i czynnościowy vWF i czynnika VIII. Sklonowanie w latach osiemdziesiątych XX w. genu czynnika vWF stworzyło podstawy do oceny zależności między objawami choroby a obecnością zmian na poziomie molekularnym.

## Czynnik von Willebranda

Czynnik von Willebranda (vWF) jest glikoproteiną adhezyjną, wytwarzaną przez komórki śródbłónka naczyń oraz w mniejszym stopniu przez megakariocyty. Obecność vWF potwierdzono w osoczu, tkance podśródbłonkowej naczyń oraz płytkach krwi. vWF występuje w postaci różnej wielkości multimerów, z których najmniejsze to dimery o masie cząsteczkowej 500 kD, a największe 80-mery o masie przekraczającej 20 000 kDa [2]. vWF jest jednym z największych białek osoczowych. We krwi krąży w kompleksie z czynnikiem VIII. W subendotelium łączy się z innymi składnikami tkanki łącznej. Multimery o bardzo dużej masie cząsteczkowej (> 20 000 kDa) w prawidłowych warunkach występują jedynie w tkance podśródbłonkowej.

W mikroskopie elektronowym vWF jest widoczny w postaci filamentów o średnicy 2–3 nm i długości do 1300 nm, odpowiadającej w przybliżeniu średnicy płytek krwi, lub w postaci luźno zwiniętych cząsteczek o średnicy 2–300 nm [3].

Komórki śródbłónka wydzielają czynnik vW zarówno w kierunku błony podstawnej, jak i do światła naczynia krwionośnego. Uwolnione do krwi multimery czynnika vW w wyniku interakcji ze swoistą metaloproteiną A (vWFCP) lub trombospondyną 1 ulegają hydrolizie do wielu różnej wielkości cząsteczek – o rozmiarach od pojedynczych dimerów do multimerów złożonych z około 20 podjednostek [4]. vWF jest magazynowany przez komórki endotelium w ciałkach Weibel-Palade, a w płytkach krwi w ziarnistościach  $\alpha$ . Wydzielanie czynnika vW z rezerwuarów tkankowych następuje w wyniku interakcji z trombiną

oraz innymi stymulatorami procesu uwalniania, takimi jak: fibryna, histamina, kompleks składników dopełniacza C5b-9 lub desmopresyna [2].

Czynnik vW bierze udział w adhezji i agregacji płytek krwi, spełnia także funkcje ochronne i transportowe wobec czynnika VIII, z którym we krwi krążącej tworzy kompleks.

Adhezja płytek krwi do uszkodzonej ściany naczyniowej w warunkach przepływu o wysokim napięciu ścinania odbywa się wyłącznie za pośrednictwem vWF [5]. Po związaniu vWF z kolagenem lub innymi składnikami tkanki łącznej ściany naczyniowej dochodzi do interakcji domeny A1 czynnika von Willebranda z łańcuchem  $\alpha$  glikoproteiny Ib (GPIb) błony płytek krwi. Dotychczasowe dane wydają się potwierdzać hipotezę, że odsłonięcie i uaktywnienie domeny A1 jest wynikiem zmiany struktury przestrzennej vWF z postaci luźno zwiniętych cząstek do formy nitkowatej [6]. Związanie vWF z kompleksem GP Ib-IX-V prowadzi do aktywacji płytek krwi. Proces ten nasila się po związaniu vWF z drugim jego receptorem płytek krwi – GP IIb-IIIa. Rezultatem tych interakcji jest agregacja płytek krwi i stabilizacja hemostaticznego czopu płytkowego [7]. W procesie tym uczestniczą głównie cząsteczki czynnika von Willebranda o dużym ciężarze molekularnym [6].

Drugą ważną funkcją biologiczną czynnika vW jest ochrona przed degradacją i transport czynnika VIII. Obecność w krążeniu kompleksu czynnika von Willebranda–czynnika VIII umożliwia bezpośrednie dostarczanie czynnika VIII do miejsca uszkodzenia ściany naczyniowej w wyniku interakcji czynnika vW – subendotelium, a także względne zwiększenie stężenia czynnika VIII w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej. Okres półtrwania w osoczu czynnika VIII w kompleksie z vWF także znacznie się wydłuża. Wymienione interakcje między czynnikiem VIII i vWF tłumaczą obniżenie aktywności czynnika VIII u osób z niedoborem czynnika vW [8].

Każdy monomer czynnika vW ma jedno miejsce wiązania dla cząsteczki czynnika VIII. Liczba monomerów połączonych z czynnikiem VIII jest jednak niewielka i wynosi jedynie 1–2% [7]. Istnieją dowody na to, że vWF wpływa na strukturę, właściwości immunologiczne, stabilność i aktywność biologiczną czynnika VIII. Może to tłumaczyć wzrost aktywności czynnika VIII po dożylnym podaniu koncentratu vWF [8].

## Klasyfikacja choroby von Willebranda

Choroba vW jest skazą krwotoczną heterogenną pod względem genetycznym i klinicznym. Pod-

stawą podziału jest występowanie zmian ilościowych (typ 1 i 3) i jakościowych (typ 2) wpływających na funkcję czynnika vW. Dotąd opisano ponad 20 podtypów choroby. Do celów praktycznych wyodrębniono jednak 6 głównych, wyraźnie zdefiniowanych postaci tej choroby: typ 1, typ 2 (z podtypami 2A, 2B, 2M i 2N) oraz typ 3 vWD [9, 10]. Typ 1 vWD charakteryzuje się niewielkim ilościowym niedoborem vWF, a w typie 3 stwierdza się całkowity brak lub obecność tylko niewielkiej ilości vWF w osoczu oraz w płytkach krwi.

Identyfikacja podgrupy typu 2 choroby vW opiera się na różnicach w zakresie struktury multimerycznej oraz rodzaju zaburzeń funkcji czynnika von Willebranda. Wspólną cechą typu 2A i 2B jest niedobór wysokocząsteczkowych multimerów czynnika von Willebranda w osoczu. Typ 2A charakteryzuje się ponadto obniżonym powinowactwem czynnika von Willebranda do receptora dla czynnika vW na płytkach krwi (glikoproteiny Ib $\alpha$ , GPIb $\alpha$ ). W rzadziej spotykanym typie 2B niedobór wysokocząsteczkowych multimerów czynnika vW jest spowodowany ich zwiększonym powinowactwem do GPIb $\alpha$  płytek krwi. Zwiększona skłonność do agregacji płytek krwi w tych warunkach może wywołać trombocytopenię.

Identyfikacja jakościowych zaburzeń czynnika vW, polegających na obniżeniu zdolności interakcji z płytkami krwi przy prawidłowej strukturze multimerycznej, doprowadziła do wyodrębnienia kolejnej podgrupy vWD nazwanej 2M. Przy zastosowaniu nowych kryteriów diagnostycznych choroby vW, niektóre przypadki klasyfikowane wcześniej jako typ 1 są obecnie zaliczane do typu 2M.

W podgrupie 2N choroby von Willebranda, zwanej również „wariantem normandzkim”, struktura multimerów vWF jest prawidłowa, a zaburzenie funkcji czynnika vW jest spowodowane defektem cząsteczki w okolicy odpowiedzialnej za łączenie się podjednostki vWF z czynnikiem VIII. Identyfikacja podtypu 2N choroby jest możliwa za pomocą testu wiązania czynnika VIII z czynnikiem vW. Badanie to pozwala na odróżnienie podtypu 2N vWD od skazy krwotocznej u nosicieli hemofilii A [11]. Klasyfikację i charakterystykę poszczególnych typów choroby von Willebranda przedstawiono w tabeli 1.

## Częstość występowania

Choroba vW jest najczęstszą wrodzoną skazą krwotoczną. Na podstawie danych z rejestrów ośrodków specjalistycznych z 1980 r. częstość występowania choroby vW oceniono na 4–10 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców [12]. Podob-

ne badania przeprowadzone przez Blooma i Gidinsa na podstawie analizy danych z ośrodków leczenia hemofilii na całym świecie, oceniły występowanie vWD z częstością 0,37–23,9 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców [13]. Według aktualnych ocen częstość występowania choroby von Willebranda, niezależnie od różnic etnicznych, wynosi około 1% populacji ogólnej. W większości przypadków chorobie nie towarzyszą istotne objawy kliniczne. Stwierdza się jedynie typowe dla choroby von Willebranda nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Częstość występowania objawowej postaci vWD wymagającej terapii ocenia się na 1/10 000 mieszkańców [14].

Ze względu na brak jednolitych standardów w zakresie diagnostyki vWD istnieją duże rozbieżności w ocenie częstości występowania poszczególnych typów choroby. W większości przypadków jest rozpoznawany typ 1 (59–76%), rzadziej typ 2 (9–30%), najrzadziej typ 3 choroby (6–29%). Retrospektywna analiza wyników badań 306 pacjentów z vWD wykonana po 10 latach od daty postawienia rozpoznania wykazała, że liczba osób z typem 3, 2A, 2B, 2N vWD nie zmieniła się. Jednakże tylko w 108 przypadkach (34%) spośród 215 pacjentów (69%) z rozpoznaniem typu 1 potwierdzono pierwotne rozpoznanie [15].

## Objawy kliniczne

Do typowych objawów choroby vW należą: krwawienia z błony śluzowej jamy ustnej i nosa, krwawienia po ekstrakcji zębów, skłonność do powstawania wylewów podskórnych, przedłużonego krwawienia po urazach z przerwaniem ciągłości tkanek. Do rzadziej występujących objawów choroby należy zaliczyć krwotoki pooperacyjne, poporodowe, a także charakterystyczne dla hemofilii wylewy do jam stawowych. U kobiet choroba vW jest jedną z głównych przyczyn przedłużonych, a także obfitych krwawień miesięcznych [16].

Nasilenie objawów chorobowych jest różne w poszczególnych typach choroby von Willebranda. Objawy skazy krwotocznej w typie 1 są zazwyczaj niewielkie, a w typie 2 i 3 zwykle duże. Co ciekawe, objawy są łagodniejsze u osób starszych. W typie 1 choroby krwotoki do jam stawowych i głębokie krwiaki śródmięśniowe pojawiają się rzadko i głównie na skutek urazów, gdyż aktywność czynnika VIII jest zwykle tylko nieznacznie obniżona. W typie 3 choroby ciężkość objawów krwotocznych przypomina ciężką hemofilię (w około 50% przypadków występują wylewy do mięśni i stawów, samoistne lub w związku z urazem) [15].

Wśród członków tej samej rodziny obciążonej vWD obraz kliniczny choroby może znacznie się

**Tabela 1.** Klasyfikacja i charakterystyka poszczególnych typów choroby von Willebranda (zbiorczo wg Sadler oraz Keeney i Cumming) [9, 10]

**Table 1.** Classification and characteristics of particular von Willebrand disease subtypes (summarily according to Sadler and Kenney and Cumming) [9, 10]

Objawy kliniczne (Clinical symptoms)	Dziedziczenie (Inheritance)	Cechy laboratoryjne (Laboratory features)
Ilościowy niedobór czynnika von Willebranda (Quantitative deficiency of von Willebrand factor)		
Częściowy – typ 1 (Partial – type 1) zwykle łagodny (krwawienia z nosa, skłonność do wylewów podskórnych, obfite miesiączki)	autosomalne dominujące (słaba penetracja, zmienna ekspresja)	równoległe zmniejszenie aktywności vWF:Ag i czynnika VIII (20-40 U/dl); rozkład multimerów prawidłowy
Całkowity – typ 3 (Total – type 3) krwawienia są bardziej nasilone, a w około 50% przypadków występują wylewy krwi do mięśni i stawów, samoistne lub związane z urazem	autosomalne recesywne	znacząco obniżony lub brak płytkowego i osoczo- wego vWF (< 5U/dl), aktywność FVIII również zmniejszona
Zaburzenia jakościowe czynnika von Willebranda (Quantitative disturbances of von Willebrand factor)		
Typ 2A (Type 2A) podobnie jak w typie 1, ale częściej poważniejszy przebieg	autosomalne dominujące	brak multimerów o dużej masie cząsteczkowej; obniżona zdolność agregacji płytek (niski poziom aktywności vWF:RCO). grupa 1 – defekt transportu śródkomórkowego, grupa 2 – zwiększona proteoliza vWF w osoczu
Typ 2B (Type 2B) jw.	autosomalne dominujące	zwykle zmniejszony udział frakcji multimerów o dużej masie cząsteczkowej; zwiększone powinowactwo do płytkowego receptora GPIIb α (obniżony próg w teście RIPA jednak test vWF:RCO prawidłowy)
Typ 2M (Type 2M) jw.	autosomalne dominujące	swoisty defekt interakcji z płytkami; prawidłowy rozkład multimerów
Typ 2N (Type 2N) jw.	autosomalne recesywne	zaburzenie połączenia z czynnikiem VIII: małe stężenie osoczkowego czynnika VIII

różnić, mimo wykazania obecności podobnego typu defektu laboratoryjnego. Zmienność fenotypowa jest obserwowana szczególnie w typie 1 schorzenia. Jednym z czynników modyfikujących przebieg choroby może być rodzaj grupy krwi w układzie AB0. U osób z grupą krwi 0 przeciętna aktywność vWF w osoczu jest o 25–35% mniejsza niż u osób z innymi grupami krwi [17].

Dotąd przeprowadzono tylko kilka badań oceniających częstość występowania i nasilenia objawów krwotocznych w chorobie von Willebranda. W tabeli 2 przedstawiono częstość występowania poszczególnych powikłań krwotocznych w różnych populacjach w zależności od typu choroby.

Analiza powyższych danych wyraźnie wykazuje, że najcięższe powikłania krwotoczne spotyka się w typie 3 vWD.

## Diagnostyka laboratoryjna

W przypadku podejrzenia obecności wrodzonej skazy krwotocznej należy wykonać testy skринingowe, a następnie szczegółowe potwierdzające vWD. Do testów przesiewowych należą: oznaczenie liczby płytek krwi (zwykle prawidłowa; nieznacznie obniżona w typie 2b), czasu krwawienia (w większości przypadków przedłużony, w łagod-

**Tabela 2.** Częstość występowania (%) objawów skazy krwotocznej w poszczególnych postaciach choroby von Willebranda [18–20].**Table 2.** Frequency (%) of haemorrhagic symptoms in von Willebrand disease subtypes

Objawy (Symptoms)	Populacja irańska (Iranian population)		Populacja włoska (Italian population)		Populacja skandynawska (Scandinavian population)	
	typ 3 (n = 348)	typ 1 (n = 618)	typ 2 (n = 550)	typ 3 (n = 66)	vWd (n = 264)	kontrola (n = 500)
Krwawienia z nosa (Epistaxis)	77	61	63	66	62	5
Krwotoczne miesiączki (Menometrorrhagia)	69	32	32	56	60	25
Krwawienia po ekstrakcji zębów (Bleeding after dental extractions)	70	31	39	53	51	5
Krwiaki (Haematomas)	–	13	14	33	49	12
Krwawienia z małych ran (Bleeding from minor wounds)	–	36	40	50	36	0,2
Krwawienia z dziąseł (Gingival bleeding)	–	31	35	56	35	7
Krwawienia pooperacyjne (Postsurgical bleeding)	41	20	23	41	28	1
Krwotoki poporodowe (Postpartum bleeding)	15	17	18	26	23	19
Krwawienia z przewodu pokarmowego (Gastrointestinal bleeding)	20	5	8	20	14	1
Krwawienia do stawów (Joint bleeding)	37	3	4	45	8	0
Krwiomocz (Haematuria)	1	2	5	12	7	1

nych postaciach vWD prawidłowy), protrombinowego czasu krzepnięcia (zwykle prawidłowy) oraz czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (przedłużony w zależności od stopnia niedoboru czynnika VIII). Należy pamiętać, że ciąża, stres, wysiłek fizyczny, a także stany zapalne i choroba nowotworowa, w znacznym stopniu modyfikują aktywność vWF w osoczu [15].

W celu potwierdzenia vWD oraz identyfikacji typu choroby jest niezbędne wykonanie wielu testów czynnościowych, które zestawiono w tabeli 3.

## Leczenie

Istnieją dwa zasadnicze sposoby profilaktyki i leczenia powikłań krwotocznych: podawanie desmopresyny oraz terapia substytucyjna za pomocą preparatów krwiopochodnych. Oba sposoby postępowania prowadzą do korekcji nieprawidłowej agregacji i adhezji płytek krwi oraz zależnego od vWF defektu wewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia krwi spowodowanego niedoborem czynnika VIII.

Terapia wspomagająca obejmuje podawanie aminokwasów antyfibrynolitycznych i estrogenów [21].

Wyboru metody leczenia można dokonać opierając się na wyniku testu odpowiedzi na desmopresynę, którego zasadę zamieszczono w tabeli 4. Proponowane metody terapii poszczególnych typów vWD przedstawiono w tabeli 5.

### Leczenie desmopresyną

Desmopresyna (1-diamino-8D-arginino wazopresyna – DDAVP) jest syntetycznym analogiem wazopresyny, stosowanym pierwotnie w leczeniu moczówki prostej. Podanie DDAVP prowadzi do podwyższenia stężenia czynnika VIII i vWF we krwi u zdrowych ochotników, u pacjentów z umiarkowaną hemofilią A, a także u większości osób z chorobą vW. Preparaty desmopresyny stosowane w leczeniu vWD, dostępne na polskim rynku przedstawiono w tabeli 6.

Mechanizm działania desmopresyny nie jest do końca poznany. Przypuszcza się, że powoduje uwolnienie czynnika vW z rezerwuarów tkankowych.



**Tabela 3.** Klasyfikacja i charakterystyka typów choroby von Willebranda (zbiorczo wg Sadler oraz Keeney i Cumming) [9, 10]**Table 3.** Classification and characteristic of von Willebrand disease subtypes (summarily according to Sadler and Kenney and Cumming) [9, 10]

Test (Test)	Opis (Description)
Aktywność kofaktora ristocetyny (vWF:RCo) (Ristocetin cofactor activity assay (vWF:RCo))	podstawowy skriningowy test aktywności vWF, określa interakcje vWF z receptorem GPIb płytek krwi
Antygen vWF (vWF:Ag) (Factor VIII coagulant portion (vWF:Ag))	test immunologiczny z poliklonalnymi przeciwciałami; antygen nie jest wykrywany w typie 3, obniżony – w typie 1, obniżony lub w normie – w typie 2; koreluje z wartościami vWF:RCo w typie 1 vWD. Obniżony stosunek vWF:RCo do vWF:Ag sugeruje obecność typu 2 vWD
Aktywność czynnika VIII (FVIII:C) (Factor VIII coagulant portion (FVIII:C))	bardzo niska (1–5%) u pacjentów z typem 3 vWD, obniżona lub w normie w typie 1 i 2
Struktura multimeryczna vWF (vWF multimeric structure)	ocena elektroforezy na żelu agarozowym; Prawidłowy rozkład multimerów w typie 1, 2N i 2M, brak multimerów o małym i średnim ciężarze cząsteczkowym w typie 2A i 2B choroby
Agregacja płytek indukowana ristocetyną – RIPA (Ristocetin-induced platelet aggregation-RIPA)	zwiększona zdolność wiązania vWF z receptorem GPIb płytek krwi w typie 2B vWD
Płytkowy vWF (Platelet vWF)	ocenia zawartość vWF w ziarnistościach $\alpha$ płytek krwi; pośrednio ocenia zawartość vWF w komórkach śródbłónki; umożliwia podział typu 1 vWD na podtypy: 1) z prawidłową zawartością i czynnością vWF (platelet normal), 2) z niską zawartością i prawidłową funkcją vWF (platelet low), 3) z prawidłową zawartością i zaburzoną funkcją vWF (platelet discordant)
Test łączenia czynnika VIII z vWF (Test of vWF binding to FVIII)	określa zdolność interakcji cz. VIII z osoczym vWF; pozwala na identyfikację typu 2N choroby

**Tabela 4.** Zasady wykonania i kryteria oceny testu odpowiedzi na desmopresynę**Table 4.** Principles of formula and evaluation criteria for the response test to desmopression

Dawka testowa leku (Test dose of drug)	0,3 mg/kg m.c. (po rozpuszczeniu w 50 ml soli fizjologicznej); lek należy podawać w 30-minutowej infuzji dożylniej (dopuszcza się również podawanie ww. dawki podskórnie)
Proponowane testy laboratoryjne oceniające skuteczność w indywidualnych przypadkach (Proposed laboratory tests to evaluate efficacy in individual cases)	1) ocena aktywności czynników VIII i vWF przed oraz po 30 min, 1, 2 i 4 godz. po podaniu DDAVP, 2) ocena czasu krwawienia przed oraz 2 godz. po podaniu DDAVP 3) określenie liczby płytek krwi przed oraz 2 godz. po podaniu DDAVP
Interpretacja odpowiedzi (Interpretation of response)	odpowiedź na DDAVP jest wystarczająca jeżeli: 1) po 2 godz. nastąpi przynajmniej 3-krotny wzrost stężenia FVIII:C i vWF:RCo 2) aktywność FVIII:C > 30 U/dl 3) czas krwawienia < 12 min

W 1977 r. przeprowadzono pierwsze, zakończone powodzeniem, próby kliniczne dotyczące leczenia choroby vW desmopresyną [22]. Zastosowanie DDAVP umożliwia uniknięcie związanego z przetaczaniem preparatów krwiopochodnych ryzyka przeniesienia chorób wirusowych, znacząco obniża także koszty leczenia u osób odpowiadających na terapię. Podanie dożylnie DDAVP w dawce 0,2–0,3  $\mu$ g/kg m.c. dożylnie prowadzi po 30–60 minutach do 3–5-

krotnego wzrostu zawartości czynnika VIII i vWF w osoczu krwi. Działanie leku utrzymuje się przez 6–8 godzin. Wlew DDAVP można powtórzyć po 12–24 godzinach od pierwszego podania leku. U większości pacjentów dochodzi jednak do tachyfilaksji i odpowiedź na kolejne dawki leku jest coraz mniejsza [23]. Preparaty dożylnie DDAVP można podawać w takiej samej dawce podskórnie. Dostępne są także preparaty do stosowania donosowego.

**Tabela 5.** Leki stosowane w poszczególnych typach i podtypach choroby von Willebranda [15]**Table 5.** Drugs used in particular types and subtypes of von Willebrand disease [15]

Klasyfikacja (Classification)	Leczenie (Treatment)	
	z wyboru (of choice)	alternatywne (alternative)
Typ 1 (Type 1)	desmopresyna	leki antyfibrynolityczne, estrogeny
Typ 3 (Type 3)	rekombinowany czynnik VIII	desmopresyna, koncentrat płytek
Typ 2A (Type 2A)	koncentrat czynników VIII/vWF	–
Typ 2B (Type 2B)	koncentrat czynników VIII/vWF	–
Typ 2M (Type 2M)	desmopresyna	koncentrat czynników VIII/vWF
Typ 2N (Type 2N)	desmopresyna	koncentrat czynników VIII/vWF

Podanie desmopresyny może prowadzić do wystąpienia objawów ubocznych (tachykardii niewielkiego stopnia oraz bólu głowy), które są w większości wynikiem aktywności wazomotorycznej DDAVP, a ich nasilenie można zmniejszyć zwalniając szybkość infuzji leku. Stosunkowo rzadko po podaniu DDAVP występuje hiponatremia i przewodnienie związane z działaniem antydiuretycznym desmopresyny. Objawy te pojawiają się głównie u małych dzieci, szczególnie w wyniku wielokrotnego podawania desmopresyny. U pacjentów leczonych z powodu hemofilii sporadycznie odnotowywano epizody zawału serca i udaru mózgu po podaniu leku [24]. Podobne powikłania opisano także u chorych z zespołem mocznicowym [25]. Z wymienionych powodów stosowanie desmopresyny u osób starszych i z miażdżycą wymaga szczególnej ostrożności.

W zależności od charakteru defektu skuteczność lecznicza DDAVP w poszczególnych typach choroby jest różna.

Najlepsze wyniki osiąga się u chorych z typem 1, szczególnie gdy zawartość czynnika vWF

**Tabela 6.** Dostępne na polskim rynku preparaty desmopresyny**Table 6.** Preparates of desmopresin available in Poland

Nazwa handlowa (Trade name)	Postać (Form)
Adiuretin SD (Ferring, D)	1) ampułki 1 ml (4 µg desmopresyny) 2) fiołki 5 ml – krople do nosa (1 kropla zawiera 3,5 µg desmopresyny)
Minirin Parenteral (Ferring, D)	1) ampułki 1 ml (4 µg desmopresyny)
Minirin (Ferring, F)	1) ampułki 1 ml po 4 µg desmopresyny 2) fiołki 2,5 ml – krople do nosa (1 kropla – 3,5 µg desmopresyny) 3) aerozol 2,5 ml do nosa (1 rozpylenie – 10 µg desmopresyny)
Minirin (Ferring, D)	1) aerozol 2,5 i 5 ml do nosa (1 rozpylenie – 10 µg) 2) pipetka jednorazowa do nosa (20 µg w 0,2 ml)
Minirin (Ferring, CH)	1) ampłka 1 ml (4 µg desmopresyny) 2) fiołki 2,5 ml – krople do nosa (1 kropla – 3,5 µg desmopresyny) 3) pipetka jednorazowa (20 µg w 0,2 ml) 4) areozol 50 rozpyleń (1 dawka – 10 µg)

**Tabela 7.** Zalecane dawki preparatów FVIII/vWF (IU/kg) w przypadku braku odpowiedzi na DDAVP [20]**Table 7.** Recommended doses of FVIII/vWF (IU/kg) in case of unresponsiveness to DDAVP [20]

Rodzaj krwawienia (Type of bleeding)	Dawka (Dose)	Liczba przetoczeń (Number of transfusions)	Kontrola (Control)
Duży zabieg operacyjny (Major surgery)	50	raz dziennie lub co drugi dzień	aktywność czynnika VIII utrzymywać > 50 U/dl przez co najmniej 7 dni
Małe zabiegi chirurgiczne (Minor surgery)	30	raz dziennie lub co drugi dzień	aktywność czynnika VIII utrzymywać > 30 U/dl przez co najmniej 5–7 dni
Ekstrakcja zęba (Tooth extraction)	20–40	jednorazowo	aktywność czynnika VIII utrzymywać > 30 U/dl przez co najmniej 5–7 dni
Krwawienie samoistne lub pourazowe (Spontaneous and posttraumatic bleeding)	20–40	jednorazowo	–

w rezerwuarach tkankowych jest wystarczająco duża (typ 1 vWD z prawidłową zawartością i czynnością płytkowego vWF) [20]. W pozostałych typach choroby vW odpowiedź na desmopresynę jest gorsza i ma charakter zmienny. W typie 1 choroby z niską płytkową zawartością vWF, odpowiedź na podanie DDAVP jest słaba i krótkotrwała. W typie 2A w większości przypadków po podaniu desmopresyny uzyskuje się wzrost poziomu czynnika VIII w osoczu. W osób tych rzadko dochodzi jednak do normalizacji wyników laboratoryjnych (brak multimerów o dużej masie cząsteczkowej) [26].

U chorych z typem 2B vWD stosowanie DDAVP powinno być ograniczone ze względu na możliwość wystąpienia trombocytopenii [27]. Istnieją jednak doniesienia o dobrych efektach leczenia DDAVP także w tym typie choroby. Podanie pełnej dawki leku w tych przypadkach powinno być jednak poprzedzone wykonaniem testu z desmopresyną i oznaczeniem liczby płytek krwi przed i po podaniu leku [28].

W typie 2N choroby wzrost aktywności czynnika VIII we krwi po podaniu DDAVP jest znaczny i występuje bezpośrednio po podaniu leku. Odpowiedź ta jest jednak krótkotrwała z powodu upośledzonego wiązania czynnika vW z czynnikiem VIII [29].

Podanie desmopresyny pacjentom z typem 3 choroby zwykle nie przynosi efektu. Opisano jednak chorych, u których podanie leku prowadzi do normalizacji stężenia czynnika VIII bez normalizacji czasu krwawienia. We wszystkich tych przypadkach potwierdzono występowanie unikatowej mutacji C2362F genu vWF. Fenomen ten obserwowano zarówno u homozygot, jak i heterozygot defektu [30].

### **Leczenie preparatami krwiopochodnymi**

Podawanie preparatów krwiopochodnych zawierających czynnik VIII i vWF jest obecnie postępowaniem z wyboru w przypadku braku odpowiedzi na podanie DDAVP [31]. W tabeli 7 przedstawiono rekomendowane dawki i sposób podawania koncentratów FVIII/vWF.

U osób z chorobą vWD podawanie dożylnie co 12–24 godzin frakcji rozmrożonego do 4°C osocza, tzw. krioprecypitatu zawierającego czynnik VIII, vWF, fibrynogen i fibronektynę prowadzi do normalizacji aktywności czynnika VIII/vWF we krwi, a także skrócenia czasu krwawienia. Późniejsze doświadczenia wykazały jednak, że leczenie krioprecypitatem nie zawsze jest skuteczne i niesie ze sobą ryzyko przeniesienia infekcji wirusowych, takich jak HIV, HCV, HBV [32]. Podanie

dawcy osocza DDAVP zwiększa 2–5-krotnie wartość czynnika VIII i vWF w krioprecypitacie. Uzyskiwanie osocza od najbliższych członków rodziny zmniejsza ryzyko zakażenia HIV oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B i C [33].

Obecnie u pacjentów nieodpowiadających na podawanie DDAVP ważną rolę w leczeniu choroby odgrywają preparaty czynnika VIII stosowane w terapii hemofilii A. Dzięki zastosowaniu procesu inaktywacji wirusów, ryzyko przeniesienia infekcji wirusowych związane z przetoczeniem preparatu jest małe [31].

Do średnio oczyszczonych preparatów czynnika VIII, zawierających także vWF, należą m.in. Haemate P (firmy Centeon), Immunate (firmy Immuno) oraz Koate (firmy Bayer). Po dożylnym podaniu uzyskuje się wyraźny wzrost aktywności czynnika VIII i czynnika vW we krwi. Efekt podania koncentratu jest często lepszy od oczekiwanego. Jest to spowodowane stabilizującym wpływem egzogennej czynnika vW na endogenne czynniki VIII [34].

Wysoko oczyszczone koncentraty czynnika VIII (> 2,000 IU/mg) otrzymywane w wyniku immunochromatografii z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych zawierają w większości przypadków jedynie niewielkie ilości czynnika vW i z tego powodu nie są przydatne w terapii vWD.

Metodą chromatografii otrzymuje się również wysoko oczyszczone preparaty czynnika vW z małą zawartością czynnika VIII. Ich skuteczność potwierdzono u chorych z typem 3 choroby vW [35]. Należy jednak pamiętać, że w przypadku ostrych krwawień pooperacyjnych może zaistnieć potrzeba natychmiastowej pełnej korekcji osoczowych zaburzeń krzepnięcia krwi. W sytuacjach tych jest niezbędne podanie dodatkowo pojedynczej dawki wysoko oczyszczonego koncentratu czynnika VIII. Podanie kolejnych dawek czynnika FVIII nie jest konieczne, gdyż przetoczony czynnik vWF zwiększa wytwarzanie endogennej czynnika VIII. Jego prawidłowe stężenie w tych przypadkach utrzymuje się przez 6–8 godzin [36].

Częste podawanie w dużych dawkach koncentratów zawierających czynnik VIII/vWF niesie ze sobą także pewne ryzyko. W wyniku kumulacji czynnika VIII (przetaczanego i endogennej) może dochodzić do wzrostu stężenia czynnika VIII we krwi i niebezpieczeństwa wystąpienia pooperacyjnej zakrzepicy żyłnej. Występowanie tego powikłania udokumentowano w przeprowadzonych ostatnio badaniach epidemiologicznych. Opisano także pojedyncze przypadki zakrzepicy żył głębokich u pacjentów z chorobą vW, leczonych substytucyjnie preparatami czynników VIII/vW w okresie okołoperacyjnym [37].

Dotychczasowa skuteczność leczenia choroby vW za pomocą preparatów krwiopochodnych jest



niezadowalająca. Być może jest to wynikiem niskiej jakości koncentratów zawierających czynnik von Willebranda pozbawiony niektórych aktywności biologicznych, utraconych w trakcie preparacji. Przypuszczenie to znalazło potwierdzenie w badaniach laboratoryjnych oceniających rozkład multimerów vWF, a także w wynikach testów czynnościowych oceniających aktywność czynnika vW. Nie można wykluczyć, że mała aktywność stosowanych preparatów jest wynikiem działania proteaz płytkowych i leukocytarnych obecnych we frakcjonowanym osoczu. Należy także pamiętać, że podanie nawet najlepszych koncentratów czynników VIII/vW nie usuwa defektu komórek śródbłonna ani zaburzeń funkcji płytek krwi u chorych na vWD.

Jeżeli po podaniu preparatów osoczowych zawierających czynnik von Willebranda czas krwawienia pozostaje wydłużony, a krwawienie nie ustaje, należy rozważyć wdrożenie dodatkowego sposobu leczenia. U pacjentów z typem 3 WD, u których nie nastąpiła normalizacja czasu krwawienia po podaniu krioprecypitatu, skuteczne może się okazać podanie DDAVP [38]. Podobne efekty daje podanie płytek krwi w dawce  $4-5 \times 10^{11}$  [39]. Spostrzeżenia te wskazują na ważną rolę płytkowego czynnika vW w procesie tworzeniu i stabilizacji skrzepliny w procesie pierwotnej hemostazy.

### Leczenie wspomagające

W terapii choroby vW stosuje się także aminokwasy o działaniu antyfibrynolitycznym i estrogeny. Aminokwasy antyfibrynolityczne są to związki syntetyczne, wpływające hamująco na proces fibrynolizy skrzepliny przez utlenianie plazminogenu w miejscach odpowiedzialnych za wiązanie z fibryną. Najczęściej stosuje się kwas aminoheksanowy (50 mg/kg co 6 godzin) i kwas traneksamowy

(Exacyl, 15–25 mg/kg co 8 godzin). Leki te mogą być podawane doustnie, dożylnie lub miejscowo w monoterapii lub jako leczenie wspomagające w przypadku krwawień w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego i narządów rodnych u chorych leczonych desmopresyną lub preparatami krwio pochodnymi. U chorych z epizodami zakrzepowo-zatorowymi należy pamiętać o ryzyku zakrzepu. Ograniczeniem stosowania ww. leków jest krwimocz, w którym środki te są przeciwwskazane.

Wzrost aktywności osoczowego vWF po podaniu estrogenów jest zmienny i trudny do przewidzenia. W praktyce klinicznej przewlekłe stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych zmniejsza nasilenie krwawień miesięczkowych u kobiet z chorobą vW, także w przypadkach typu 3 choroby, mimo że nie zawsze obserwuje się wzrost poziomu aktywności czynnika VIII i vWF [15].

### Leczenie pacjentów inhibitorem czynnika vW

W rzadkich przypadkach u pacjentów z typem 3 vWD otrzymujących wielokrotnie przetoczenia dochodzi do pojawienia się alloprzeciwciał. Podanie wtedy koncentratu czynnika vW nie tylko jest nieskuteczne, ale może również wywołać zagrażającą życiu reakcję anafilaktyczną. Dane dotyczące postępowania w tych przypadkach, jak na razie, mają charakter kazuistyczny. U jednego z pacjentów operowanego ze wskazań nagłych podawano przez okres 10 dni z dobrym skutkiem koncentrat rekombinowanego czynnika VIII niezawierający czynnika vW. W tym przypadku okres półtrwania czynnika VIII w osoczu był jednak bardzo krótki, co wymagało podawania leku we wlewie ciągłym w bardzo dużych dawkach zapewniających utrzymanie aktywności w osoczu  $> 50$  U/dl [40].

### Piśmiennictwo

- [1] Cornu P, Larrieu M J, Caen J P, Bernard J: Transfusion studies in von Willebrand's disease: effect on bleeding time and factor VIII. Br J Haematol 1963, 9, 189–202.
- [2] Pimanda J, Hogg P: Control of von Willebrand factor multimer size and implications for disease. Blood Rev 2002, 16, 185–192.
- [3] Fowler WE, Fretto LJ: Electron microscopy of von Willebrand factor. In: Coagulation and bleeding disorders. The role of factor VIII and von Willebrand factor. Eds: Zimmerman TS, Ruggeri ZM. Marcel Dekker, New York 1989, 181–193.
- [4] Furlan M, Robles R, Lamie B: Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by *in vivo* proteolysis. Blood 1996, 87, 4223–4234.
- [5] Sugimoto M, Miyata S: Functional property of von Willebrand factor under flowing blood. Int J Hematol 2002, 75, 19–24.
- [6] Ruggeri ZM: Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. J Clin Invest 2000, 105, 699–701.
- [7] Kopeć M, Łopaciuk S: Hemostaza fizjologiczna. W: Zakrzepy i Zatory. Red.: Łopaciuk S. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002, 19–52.

- [8] **Federici AB:** The factor VIII/von Willebrand factor complex: basic and clinical issues. *Haematologica* 2003, 88.
- [9] **Sadler JE:** A revised classification of von Willebrand disease. Updates in vWD. *Hematol J* 2003, 88.
- [10] **Keeney S, Cumming AM:** The molecular biology of von Willebrand disease. *Clin Lab Haematol* 2001, 23, 209–230.
- [11] **Mazurier C, Goudemand J, Hilbert L, Caron C, Fressinaud E, Meyer D:** Type 2N von Willebrand disease: clinical manifestations, pathophysiology, laboratory diagnosis and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001, 14, 337–347.
- [12] **Nilsson IM:** Von Willebrand disease from 1926 to 1983. *Scand J Haematol* 1984, 33 Suppl 40, 21–43.
- [13] **Bloom AL, Giddins JC:** HIV infection and AIDS in von Willebrand's disease. An international survey including data on the prevalence of clinical von Willebrand's disease. In: *Hemophilia and von Willebrand's disease in 1990s*. Eds. Lusher JM, Kessler CM, Elsevier Science Publ 1991, 405–411.
- [14] **Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, Meyer D, Peake I, Rodeghiero F, Srivastava A:** Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000, 84, 160–74.
- [15] **Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM:** von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica* 2003, 88, 94–108.
- [16] **Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA:** Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998, 351, 485–489.
- [17] **Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Montgomery RR:** The effect of AB0 blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987, 69, 1691–1695.
- [18] **Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM:** Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *Br J Haematol* 2000, 111, 1236–1239.
- [19] **Silwer J:** von Willebrand's disease in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1973, Suppl 238, 1–159.
- [20] **Federici AB, Castaman G, Mannucci PM:** Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). *Haemophilia* 2002, 8, 607–621.
- [21] **Mannucci PM, Federici AB:** Management of inherited von Willebrand disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001, 14, 455–462.
- [22] **Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A:** 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's diseases. *Lancet* 1977, 1, 869–872.
- [23] **Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M:** Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992, 82, 87–93.
- [24] **Bond L, Bevan D:** Myocardial infarction in a patient with hemophilia treated with DDAVP. *N Engl J Med* 1988, 318, 121.
- [25] **Byrnes JJ, Larcada A, Moake JL:** Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding. *Am J Hematol* 1988, 28, 63–65.
- [26] **Gralnick HR, Williams SB, McKeown LP, Rick ME, Maisonneuve P, Jenneau C, Sultan Y:** DDAVP in type IIa von Willebrand's disease. *Blood* 1986, 67, 465–468.
- [27] **Holmberg L, Nilsson IM, Borge L, Gunnarsson M, Sjörin E:** Platelet aggregation induced by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in Type IIB von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 1983, 309, 816–821.
- [28] **Castaman G, Rodeghiero F:** Desmopressin and type II B von Willebrand disease. *Haemophilia* 1996, 2, 73–76.
- [29] **Mazurier C, Gaucher C, Jorieux S:** Goudemand M. Biological effect of desmopressin in eight patients with type 2N (Normandy) von Willebrand disease. Collaborative Group. *Br J Haematol* 1994, 88, 849–854.
- [30] **Castaman G, Eikenboom JC, Missiaglia E, Rodeghiero F:** Autosomal dominant type 1 von Willebrand disease due to G3639T mutation (C1130F) in exon 26 of von Willebrand factor gene: description of five Italian families and evidence for a founder effect. *Br J Haematol* 2000, 108, 876–879.
- [31] **Mannucci PM, Federici AB:** Management of inherited von Willebrand disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001, 14, 455–462.
- [32] **Rodeghiero F, Castaman G, Meyer D, Mannucci PM:** Replacement therapy with virus-inactivated plasma concentrates in von Willebrand disease. *Vox Sang* 1992, 62, 193–199.
- [33] **Pomper GJ, Rick ME, Epstein JS, Read EJ, Leitman SF:** Management of severe WD with cryoprecipitate collected by repeated apheresis of a single dedicated donor. *Transfusion* 2003, 43, 1537–2995.
- [34] **Hanna WT, Bona RD, Zimmerman CE, Carta CA, Hebert GZ, Rickles FR:** The use of intermediate and high purity factor VIII products in the treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994, 71, 173–9.
- [35] **Meriane F, Zerhouni L, Djeha N, Meriane F, Zerhouni L, Djeha N:** Biological effects of a S/D-treated, very high purity, von Willebrand factor concentrate in five patients with severe von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinol* 1993, 4, 1023–1029.
- [36] **Goudemand J, Negrier C, Ounnoughene N, Sultan Y:** Clinical management of patients with von Willebrand's disease with a VHP vWF concentrate: the French experience. *Haemophilia* 1998, 4, Suppl 3, 48–52.
- [37] **Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, Retzios AD, Kapelan BA, Schwartz RS, Kessler C; Alphanate Study Group:** Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrates: a prospective multicenter study. *Blood* 2002, 99, 450–456.
- [38] **Cattaneo M, Moia M, Delle Valle P, Castellana P, Mannucci PM:** DDAVP shortens the prolonged bleeding times of patients with severe von Willebrand disease treated with cryoprecipitate. Evidence for a mechanism of action independent of released von Willebrand factor. *Blood* 1989, 74, 1972–1975.

- [39] **Castillo R, Monteagudo J, Escolar G, Ordinas A, Magallon M, Martin Villar J:** Hemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease patients. *Blood* 1991, 77, 1901–1905.
- [40] **Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici AB, Coppola R, Guzzoni S, Agostoni A:** Posttransfusion anaphylactic reactions in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. *J Lab Clin Med* 1995, 125, 348–355.

### **Adres do korespondencji:**

Krzysztof Lewandowski  
Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego AM  
ul. Szamarzewskiego 84  
60-569 Poznań

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.02.2004 r.  
Po recenzji: 26.05.2004 r.  
Zaakceptowano do druku: 26.05.2004 r.

Received: 16.02.2004  
Revised: 26.05.2004  
Accepted: 26.05.2004