Περιεγχειρητική αντιμετώπιση παιδιών με έλλειψη παράγοντα von Willebrand

Νάντια ΘΕΟΛΟΓΗ-ΛΥΓΙΔΑΚΗ[1], Ανδρέας ΚΟΥΡΟΥΜΑΛΗΣ[2], Ελένη ΠΛΑΤΟΚΟΥΚΗ[3], Χρυσάνθη ΜΑΤΣΙΟΥΛΑ[4], Ιωάννης ΙΑΤΡΟΥ[5]

Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής στο Νοσοκομείο Παίδων «Π. και Α. Κυριακού» (Διευθυντής: Καθηγητής Ι. Ιατρού) και Μονάδα Αιμόστασης και Κέντρο Αιμορροφιλίας Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» (Διευθύντρια: Δρ Ελένη Πλατοκούκη)

Peri-operative management of children with von Willebrand Factor Deficiency

Nadia THEOLOGIE-LYGIDAKIS, Andreas KOUROUMALIS, Helen PLATOKOUKI, Chrysanthi MATSIOULA, Ioannis IATROU

University Department of Oral and Maxillofacial Surgery, at "P. & A. Kyriakou" Children's Hospital (Head: Professor I. Iatrou), Dental School, National and Kapodistrian University of Athens, Haemostasis Unit and Hemophilia Center at "Aghia Sophia" Children's Hospital, (Head: Dr H. Platokouki), Athens, Greece

Κλινική εργασία
Clinical paper

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η νόσος von Willebrand είναι μία κληρονομική αιμορραγική διαταραχή. Στον παιδιατρικό πληθυσμό, μία εξαγωγή δοντιού ή μία γναθοχειρουργική επέμβαση μπορεί να αναδείξει για πρώτη φορά την έλλειψη του παράγοντα. Έλεγχος της αιμορραγικής διάθεσης γίνεται με τη χορήγηση δεσμοπρεσσίνης, που είναι συνθετικό ανάλογο της αντιδιουριτικής ορμόνης.
Σκοπός: Η παρουσίαση της αντιμετώπισης παιδιών με έλλειψη παράγοντα von Willebrand που υποβλήθηκαν σε γναθοπροσωπικές επεμβάσεις.
Αποτελέσματα: Η περιεγχειρητική προετοιμασία των νεαρών ασθενών με δεσμοπρεσσίνη ήταν επιτυχής. Σε μη διαγνωσμένες περιπτώσεις ασθενών με νόσο von Willebrand, χρησιμοποιήθηκαν τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες.
Συμπεράσματα: Αρχική διάγνωση της έλλειψης μπορεί να επιτευχθεί έπειτα από μη αναμενόμενη αιμορραγία σε περιστατικά στοματικής χειρουργικής, ή μετά τον προεγχειρητικό αιματολογικό έλεγχο σε γναθοχειρουργικά περιστατικά.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Έλλειψη παράγοντα von Willebrand, Στοματική και Γναθοπροσωπική χειρουργική, παιδιά, δεσμοπρεσσίνη

SUMMARY: Von Willebrand's disease is an inherited bleeding disorder caused by a deficiency of von Willebrand Factor. In children population, a tooth extraction or a maxillofacial operation may first reveal the deficiency. In order to perform an operation, temporal decrease of the bleeding tendency may be achieved with desmopressin, a synthetic analogue of antidiuretic hormone.
The aim of this study is to present the management of children with von Willebrand Factor deficiency who underwent surgical interventions for maxillofacial problems.
Results: The peri-operative treatment of young patients with desmopressin, in order to undergo maxillofacial operations, was successful. Local hemostatic measurements controlled bleeding in cases of previously undiagnosed Von Willebrand's disease.
Conclusions: Initial diagnosis of the deficiency may be established following unexpected bleeding in oral surgery cases, or following preoperative blood tests in case of maxillofacial operations.

KEY WORDS: von Willebrand Factor Deficiency, Oral and Maxillofacial Surgery, children, desmopressin

[1]*Επίκ. Καθηγήτρια ΣΓΠΧ Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ*
[2]*Οδοντίατρος, φοιτητής Ιατρικής, συνεργάτης*
[3]*Ιατρός, Διευθύντρια Μονάδας Αιμόστασης και Κέντρου Αιμορροφιλίας Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία»*
[4]*Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια Παιδοδοντιατρικής*
[5]*Καθηγητής ΣΓΠΧ Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ*

Παρελήφθη: 31/9/2014 - Έγινε δεκτή: 29/4/2015

Paper received: 31/9/2014 - Accepted: 29/4/2015

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος von Willebrand (vWD) είναι η πιο συχνή κληρονομική αιμορραγική διαταραχή, που μεταβιβάζεται κυρίως με αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα, με επιπολασμό 1-2% σε πληθυσμιακές μελέτες (Franchini 2008, Manucci και συν. 2009, Ben-Ami και Revel-Vilk 2013, Laffan και συν. 2014). Η αιτιολογία της νόσου αποδίδεται σε ανωμαλίες στη συγκέντρωση, τη δομή ή τη λειτουργία του παράγοντα von Willebrand (vWF) εξαιτίας γονιδιακών μεταλλάξεων. Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του vWF έχει ταυτοποιηθεί και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12p13.2 (Franchini και Lippi, 2007, Mazzeffi και Stone, 2011).

Ο παράγοντας von Willebrand είναι μία μεγάλη πολυμερής πρωτεΐνη, η οποία συντίθεται από ενδοθηλιακά κύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα και έχει σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση. Οι λειτουργίες που επιτελεί αφορούν: α) στη συσσώρευση των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων σε περιοχές αγγειακού τραύματος, β) στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο, γ) στην μεταφορά του παράγοντα πήξης VIII (FVIII) στην κυκλοφορία και δ) στην προστασία του FVIII από ταχεία αποδόμηση (De Meyer και συν. 2009). Επιπλέον, πρόσφατες έρευνες εμπλέκουν τον vWF στην εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Luo και συν. 2012).

Τα επίπεδα του vWF στο πλάσμα ενδέχεται να διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, τη φυλή, την ομάδα αίματος (σύστημα ABO), ενώ επηρεάζονται από τα επίπεδα επινεφρίνης, τις ενδοκρινείς ορμόνες καθώς και τους μεσολαβητές φλεγμονής. Επίσης ο vWF αυξάνεται στην εγκυμοσύνη (Nichols και συν. 2008, Mannucci και συν. 2009).

Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι της νόσου: η ήπια ή μέτρια ποσοτική έλλειψη του vWF (τύπος 1), που αφορά στο 70-80% όλων των περιστατικών με vWD (Ben-Ami και Revel-Vilk, 2013), η ήπια ή μέτρια ποιοτική έλλειψη του vWF (τύπος 2) και η σοβαρή έλλειψη του vWF (τύπος 3). Η vWD τύπου 2 περιλαμβάνει τέσσερις δευτερογενείς υπότυπους, με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Οι υπότυποι 2A και 2B περιλαμβάνουν παραλλαγές με μειωμένη συγκόλληση αιμοπεταλίων εξαιτίας έλλειψης πολυμερούς vWF μεγάλου μοριακού βάρους, αλλά στον τύπο 2B είναι χαρακτηριστική και η αυξημένη συγγένεια για την αιμοπεταλειακή γλυκοπρωτεΐνη Ib με αποτέλεσμα να καταλήγει σε θρομβοπενία. Ο υπότυπος 2M περιλαμβάνει ανώμαλες ποιοτικά παραλλαγές με μειωμένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων παρά τη φυσιολογική πολυμερή δομή του vWF και ο υπότυπος 2N περιλαμβάνει παραλλαγές με μειωμένη συγγένεια για τον FVIII (Sadler και συν. 2006).

Οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή του vWF μπορεί να αναφέρουν στο ιστορικό τους εύκολες εκχυμώσεις ή αιμορραγία από τους βλεννογόνους, αιμορραγία των ούλων, μηνορραγία, επίσταξη και υπέρμετρη αιμορραγία μόνο μετά από τραύμα, χειρουργείο ή εξαγωγές οδόντων (James, 2007, Nichols και συν. 2008). Οι ασθενείς με βαριά vWD είναι επιρρεπείς σε αυτόματη

INTRODUCTION

Von Willebrand's Disease (vWD) is the most frequent inherited bleeding disorder, mainly autosomal dominant, with a prevalence of 1-2% confirmed in population studies (Franchini, 2008, Mannucci et al. 2009, Ben-Ami and Revel-Vilk, 2013, Laffan et al. 2014). The etiology of this disease is attributed to abnormalities in the concentration, structure or function of von Willebrand Factor (vWF) due to gene mutations. The gene responsible for vWF production has been identified and is located to chromosome 12p13.2 (Franchini and Lippi, 2007, Mazzeffi and Stone, 2011).

VWF is a large multimeric glycoprotein synthesized by endothelial cells and megakaryocytes with a crucial role in coagulation. It is essential for a) the recruitment of circulating platelets at the vascular injury regions, b) platelet subenthothelial adhesion, c) acting as a carrier for Factor VIII (FVIII) in circulation, and d) protecting coagulation FVIII from rapid degradation (De Meyer et al. 2009). Moreover recent research studies implicate vWF in proper function of the immune system (Luo et al. 2012). Plasma levels of vWF may vary relating to age, race, blood type (ABO group system), epinephrine levels, endocrine hormones and inflammatory mediators; vWf is increased in pregnancy (Nichols et al. 2008, Mannucci et al. 2009).

There are three primary types of vWD: mild or moderate quantitative vWF deficiency (type 1), accounting for 70-80% of all vWD cases (Ben-Ami and Revel-Vilk, 2013), mild or moderate qualitative vWF deficiency (type 2) and severe vWF deficiency (type 3). VWD type 2 is divided into four secondary subtypes which demonstrate different pathophysiological mechanisms. Subtypes 2A and 2B include variants with decreased platelet adhesion caused by deficiency in high-molecular-weight vWF multimer, but type 2B is characterized by increased affinity for platelet glycoprotein Ib thus resulting in thrombocytopenia. Subtype 2M includes qualitative abnormal variants with decreased platelet adhesion despite the normal multimeric structure and subtype 2N includes variants with decreased affinity for FVIII (Sadler et al. 2006).

Patients with mild to moderate disorder of vWF may report easy bruising or bleeding from mucosal surfaces, gingival bleeding, epistaxes, menorrhagia and excessive bleeding only after trauma, surgery or dental extractions (James, 2007, Nichols et al. 2008). Patients with severe vWD are prone to spontaneous bleeding, especially in joints and muscles, gastrointestinal bleeding or haematomas due to lower level or absence of FVIII as a consequence of vWF deficiency (Sakurai et al. 2006).

The provisional regulation of mild form of vWD can be achieved with the administration of desmopressin (DDAVP, 1-deamino-8D-arginine vasopressin), a synthetic analogue of antidiuretic hormone. Desmopressin which is administered subcutaneously or intravenously at a dose of 0.3μg/kg initiates the releasing of endogenous

αιμορραγία, ειδικά στις αρθρώσεις και στους μυς, αιμορραγία από το γαστρεντερικό λόγω χαμηλών επιπέδων ή απουσία του FVIII, ως συνέπεια της έλλειψης του vWF (Sakurai και συν. 2006).

Η ρύθμιση της ήπιας μορφής της vWD είναι δυνατόν να επιτευχθεί με τη χορήγηση δεσμοπρεσσίνης (D-DAVP, 1-διάμινο-8D-αργινίνη βασοπρεσσίνη), ένα συνθετικό ανάλογο της αντιδιουρητικής ορμόνης. Η δεσμοπρεσσίνη χορηγείται υποδορίως ή ενδοφλεβίως σε δόση 0,3μg/Kg, ενεργοποιεί την αποδέσμευση ενδογενούς vWF και FVIII από θέσεις αποθήκευσης περίπου 2 έως 4 φορές εντός 30-60 λεπτών από τη χορήγηση και η δράση της μπορεί να διαρκέσει για 6 έως 8 ώρες (Federici 2008, Mazzeffi και Stone, 2011, Laffan και συν. 2014, Sharma και Stein, 2014). Οι επιπλοκές από τη χορήγηση DDAVP περιλαμβάνουν ερυθρότητα προσώπου, ναυτία, ταχυκαρδία, πονοκέφαλο και υπονατριαιμία· το τελευταίο έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά (De Meyer και συν. 2009, Mazzeffi και Stone, 2011, Sharma και Stein, 2014). Η χορήγηση DDAVP αντενδείκνυται α) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, β) σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών (Pasi και συν. 2004, Laffan και συν. 2014) και γ) σε ασθενείς με vWD τύπου 2B, διότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβοπενίας (Nichols και συν. 2008, De Meyer και συν. 2009, Castaman και συν. 2010, Mazzeffi και Stone, 2011).

Οι ασθενείς με vWD τύπου 3 συνήθως δεν ανταποκρίνονται στη δεσμοπρεσσίνη (Franchini και Lippi, 2007). Σε μελέτες κοόρτης, ειδικά για τους ανωτέρω ασθενείς, έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα αντί για DDAVP ή με ταυτόχρονη χορήγηση DDAVP, ένας υψηλής καθαρότητας, συμπυκνωμένος vWF με χαμηλή περιεκτικότητα σε FVIII (Franchini και συν 2003, Federici και συν. 2007, Federici και συν. 2011, Castaman και συν. 2013).

Ασθενείς που έχουν επανειλημμένα υποβληθεί σε θεραπεία για περισσότερο από 3-5 ημέρες με δεσμοπρεσσίνη, ανταποκρίνονται λιγότερο σε αυτή (φαινόμενο ταχυφύλαξης) (Franchini και Lippi, 2007) και συνεπώς σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται η χορήγηση συμπυκνωμένου παράγοντα. Επίσης συμπυκνωμένοι παράγοντες, αδρανοποιημένοι από ιούς για αποφυγή μετάδοσης λοιμώξεων, μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση ασθενών όλων των τύπων vWD. Αυτοί οι συμπυκνωμένοι παράγοντες ενδέχεται να διαφέρουν στην αναλογία FVIII προς vWF (Mazzeffi και Stone, 2011). Επιπλέον σε ασθενείς με vWD που υποβάλλονται σε επεμβάσεις ενδείκνυται η χρήση αντιϊνωδολυτικών όπως το τρανεξαμικό οξύ (Rodeghiero, 2013).

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η παρουσίαση της διαγνωστικής προσέγγισης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με vWD τύπου I, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις στοματικής και γναθοπροσωπικής χειρουργικής.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Όλοι οι ασθενείς με έλλειψη vWF που αντιμετωπίστηκαν

vWF and FVIII from storage sites about 2 to 4 times within 30'-60' from administration and may last for 6 to 8 hours (Federici, 2008, Mazzeffi and Stone, 2011, Laffan et al. 2014, Sharma and Stein, 2014). DDAVP administration risks include facial flashing, nausea, tachycardia, headache and hyponatremia; the latter has been reported to occur particularly in children (De Meyer, 2009, Mazzeffi and Stone, 2011, Sharma and Stein, 2014). DDAVP is contraindicated a) in patients with heart failure, b) in children under the age of 2 years (Pasi et al. 2004, Laffan et al. 2014) and c) in patients with vWD type 2B, because it can increase the risk of thrombocytopenia (Nichols et al. 2008, De Meyer, 2009, Castaman et al. 2010, Mazzeffi and Stone, 2011).

Patients with type 3 vWD usually do not respond to DDAVP (Franchini and Lippi, 2007). A highly purified vWF concentrate with low content of FVIII has been used with promising results in cohort studies, instead of or together with DDAVP, for patients with vWD type 3 and where DDAVP cannot completely manage bleeding episodes (Franchini et al. 2003, Federici et al. 2007 and 2011, Castaman et al. 2013).

Patients who have been treated repeatedly for more than 3-5 days with desmopressin are less responsive to it (tachyphylaxis phenomenon) (Franchini and Lippi, 2007); as a result infusion of concentrates is recommended in these cases. Virus-inactivated concentrates can also be used in the management of all types of vWD patients overcoming the risk of transmitting blood infections. These concentrates might differ in FVIII to vWF ratio (Mazzeffi and Stone, 2011). Furthermore antifibrinolytics such as tranexamic acid are indicated in vVD patients (Rodeghiero, 2013).

The aim of this study is to present the diagnostic approach and the therapeutic management of patients with type I von Willebrand's disease who underwent oral and maxillofacial surgery.

MATERIAL AND METHODS

All patients with von Willebrand factor deficiency treated at the University Department of Oral and Maxillofacial Surgery at "A & P Kyriakou" Children's Hospital, under general or local anesthesia, during the years 2008-2014, were included in the study. They already had a known history or previous diagnosis of vWD or were firstly diagnosed as suffering from vWD. Evaluation and peri-operative management were performed at the Haemophilia Center and Haemostasis Unit of "Aghia Sophia" Children's Hospital. Diagnosis was based on the following laboratory measurements: Factor VIII (FVIII), Ristocetin co-Factor (RCoF), von Willebrand Factor Antigen (vWFAg), activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) as well as RCoF/vWFAg ratio. The temporarily regulating haemostasis protocol included subcutaneous administration of 3μg/Kg of desmopressin, 1 hour pre and 24 hours post surgery, under repetitive blood tests. Tranexamic

στην Πανεπιστημιακή Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής του Νοσοκομείου Παίδων «Π. και Α. Κυριακού», υπό γενική ή τοπική αναισθησία, το χρονικό διάστημα 2008-2014, συμπεριελήφθησαν στην εργασία. Οι ασθενείς είτε είχαν ήδη διαγνωσθεί στον παρελθόν με vWD ή διαγνώστηκαν για πρώτη φορά ότι πάσχουν. Η αξιολόγηση και η περιεγχειρητική αντιμετώπιση πραγματοποιήθηκαν στη Μονάδα Αιμόστασης και Κέντρο Αιμορροφιλίας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία». Η διάγνωση έγινε με βάση τα ακόλουθα εργαστηριακά ευρήματα: παράγοντας πήξης VIII (FVIII), συμπαράγοντας ριστοσετίνης (RCoF), αντιγόνο παράγοντα von Willebrand (vWFAg), χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και αναλογία R-CoF/vWFAg. Το πρωτόκολλο προσωρινής ρύθμισης της αιμόστασης περιελάμβανε υποδόρια χορήγηση δεσμοπρεσσίνης 0,3μg/Kg, 1 ώρα πριν και 24 ώρες μετεγχειρητικά, βάσει επαναλαμβανόμενων εξετάσεων αίματος. Επιπρόσθετα χορηγήθηκε τρανεξαμικό οξύ από του στόματος (25mg/Kg/ημέρα) από την προηγούμενη νύχτα από το χειρουργείο και διατηρήθηκε έως και για 3 ακόμη ημέρες μετεγχειρητικά, ανά 8 ώρες. Η πρόσληψη και η απώλεια υγρών εκτιμήθηκαν και ρυθμίστηκαν με διουρητικά, όπου χρειάστηκε.

Μετά τη διαχείριση της αιμόστασης πραγματοποιήθηκαν τα προγραμματισμένα χειρουργεία. Προεγχειρητικά εφαρμόσθηκε τοπική αναισθησία. Διεγχειρητικά έγινε προσεκτική αιμόσταση ανάλογα με τις ανάγκες, με απολίνωση αγγείων, καυτηριασμό και χρήση τοπικών αιμοστατικών παραγόντων. Μετεγχειρητικά οι ασθενείς έλαβαν λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την αποφυγή νέας αιμορραγίας και παρακολουθήθηκαν επισταμένως.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επρόκειτο για 5 παιδιατρικούς ασθενείς, τέσσερα αγόρια και ένα κορίτσι, ηλικίας 5 έως 14 ετών, που αντιμετωπίστηκαν οι 3 υπό γενική αναισθησία (ΓΑ) και οι 2 με τοπική αναισθησία (ΤΑ). Τα στοιχεία των ασθενών και οι αιματολογικές εξετάσεις παρουσιάζονται στους Πίνακες 1 και 2.

Ασθενείς υπό ΓΑ: Τρεις συνολικά ασθενείς, 2 με γνωστό ιστορικό vWD και ένας που διαγνώστηκε κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου, ακολούθησαν το περιεγχειρητικό πρωτόκολλο. Η χειρουργική θεραπεία περιγράφεται ακολούθως: Στην 1η περίπτωση, αγόρι 5 ετών με ημιπροσωπική μικροσωμία υποβλήθηκε σε οστεοτομία της κάτω γνάθου και διατατική οστεογένεση. Στη 2η περίπτωση, αγόρι 13 ετών υποβλήθηκε σε χειρουργική αφαίρεση και των τεσσάρων φρονιμητών για ορθοδοντικούς λόγους και στην 3η αγόρι 7 ετών υποβλήθηκε σε εκπυρήνιση ενδοστικής κύστης κάτω γνάθου. Δεν παρουσιάστηκε καμμία σοβαρή αιμορραγία διεγχειρητικά και οι επεμβάσεις ολοκληρώθηκαν με επιτυχία. Μετεγχειρητικά υπήρξαν δύο επιπλοκές σχετικά με κατακράτηση υγρών: στον 1ο ασθενή το πρόβλημα υποχώρησε με διουρητικά (φουροσε-

acid per os (25mg/Kg/d) was additionally administered from the night before surgery and for 3 consecutive days per 8 hours post-operatively. Fluid input and output were evaluated and regulated with diuretics, if required. Following management of haemostasis, scheduled operations were performed; pre-operatively, infiltration with local anesthetics was applied; intraoperatively careful haemostasis via blood vessel ligation, cauterization and the use of local haemostatic agents; post-operatively patients were given detailed instructions regarding avoidance of new bleeding and were followed-up closely.

RESULTS

Five children, four boys and one girl, aged 5 to 14 years old, were treated; three under general anaesthesia (GA) and two under local. Patients' data and blood tests are shown in Tables 1 and 2.

Patients treated with GA: Two children had already been diagnosed and one was first registered with the deficiency during pre-operative evaluation. All three children followed the standard peri-operative protocol for vWD. Their surgical treatment was as follows: the 1st case, a 5 years-old boy with hemifacial microsomia underwent a mandibular distraction osteotomy; in the 2nd case of a 13-year-old boy all four impacted wisdom teeth were removed for orthodontic reasons and in the 3rd case of a 7 year-old boy an intraosseous mandibular cyst was enucleated. No serious bleeding occurred intra-operatively and surgical interventions were successfully completed. Nevertheless, two post-operative complications related to fluid retention developed: in the 1st case the problem subsided with diuretics (furosemide), while in the 3rd case symptoms developed on the first postoperative day with dizziness, vomiting, somnolence, reduced environmental communication and vacant staring. The patient was transferred to the intensive care unit with hyponatremia (Na: 115 mEq/L, Normal range -NR- :130-150 mEq/L) and subsequently mild cerebral edema; following electrolyte administration the boy recovered without further complications. The same patient, 3 days after surgery, received 30 ml of a plasma derived concentrate (Haemate P® 1000IU per 15ml) due to declining plasma levels of coagulation FVIII, vWFAg and RCoF. Patient fully recovered and was discharged in good condition.

Patients treated under local anesthesia: Two patients, non-previously diagnosed with vWD, underwent oral surgery operations for the removal of impacted teeth. Due to unusually excessive bleeding, requiring the use of local haemostatic agents (oxydized cellulose polymer - Surgicel® or absorbable gelatin sponge -Spongostan®, and sutures), patients were evaluated postoperatively and were first time diagnosed with vWF deficiency.

DISCUSSION

Diagnosis of von Willebrand disease and further classifi-

Πίνακας 1
Στοιχεία ασθενών με vWD τύπου I

Περίπτωση	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Πάθηση	Αντιμετώπιση
1	αγόρι	5	Ημιπροσωπική μικροσωμία	Διατατική Οστεογένεση κάτω γνάθου (ΓΑ)
2	αγόρι	13	Έγκλειστοι φρονιμήτες	Χειρουργική Εξαγωγή (ΓΑ)
3	αγόρι	7	Ενδοστική κύστη κάτω γνάθου	Εκπυρήνιση (ΓΑ)
4	αγόρι	14	Έγκλειστα δόντια	Χειρουργική Εξαγωγή (ΤΑ)
5	κορίτσι	12	Έγκλειστα δόντια	Χειρουργική Εξαγωγή (ΤΑ)

ΓΑ: Γενική Αναισθησία, ΤΑ: Τοπική Αναισθησία

Table 1
Data of patients with Type I vWD

Case	Gender	Age (yrs)	Medical problem	Treatment
1	boy	5	Hemifacial microsomia	Mandibular distraction osteogenesis (GA)
2	boy	13	Impacted wisdom teeth	Surgical removal (GA)
3	boy	7	Intraosseous mandibular cyst	Enucleation (GA)
4	boy	14	Impacted teeth	Surgical removal (LA)
5	girl	12	Impacted teeth	Surgical removal (LA)

yrs: years, GA: General Anesthesia, LA: Local Anesthesia

Πίνακας 2
Πηκτολογικός έλεγχος ασθενών που αντιμετωπίστηκαν υπό γενική αναισθησία
Table 2
Blood coagulation tests of patients treated under general anesthesia

Περίπτωση/ Case	Εξετάσεις αίματος Blood Tests	RCoF (%, NR 50-150)	vWFAg (%, NR 50-150)	RCoF/ vWFAg ratio	FVIII (u/dl,NR 50-150)	aPTT (sec, NR 20-39)
1	1 χρόνος πριν/ 1 Year before	37	54	0,68	60	53
	Πριν την DDAVP/ Pre DDAVP	44	56	0,78	70	37,7
	Μετά την DDAVP/ Post DDAVP	210	200	1,05	176	30,9
	1η μετεγχ. μέρα/ 1st day post-op	80	86	0,93	109	32
2	1 χρόνος πριν/ 1 Year before	23	44	0,52	42	41,5
	Πριν την DDAVP/ Pre DDAVP	27	40	0,67	48	40,5
	Μετά την DDAVP/ Post DDAVP	120	126	0,95	135	32,6
	1η μετεγχ. μέρα/ 1st day post-op	122	113	1,08	113	37,1
3	1 χρόνος πριν/ 1 Year before	33	–	–	42	–
	Πριν την DDAVP/ Pre DDAVP	55	80	0.69	41	40,5
	Μετά την DDAVP/ Post DDAVP	200	180	1,11	205	29,9
	2η μετεγχ. μέρα/ 2nd day post-op	70	95	0,74	77	37,3
	3η μετεγχ. μέρα/ 3rd day post-op	60	87	0,69	51	39,8

NR: Normal Range, DDAVP refers to desmopressin administration

μίδη), ενώ στον 3ο ασθενή τα συμπτώματα αναπτύχθηκαν την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα με ζάλη, έμετο, υπνηλία, μειωμένη επαφή με το περιβάλλον και προσήλωση βλέμματος. Ο ασθενής μεταφέρθηκε στη μονάδα εντατικής θεραπείας με υπονατριαιμία (Na:115 mEq/L, Φυσιολογικές Τιμές -ΦΤ- :130-150 mEq/L) και ακολούθως ήπιο εγκεφαλικό οίδημα. Μετά τη χορήγηση ηλεκτρολυτών ο ασθενής ανάρρωσε χωρίς περαιτέρω επιπλοκές. Ο ίδιος ασθενής 3 μέρες μετεγχειρητικά έλαβε 30 ml συμπυκνωμένο παράγοντα προερχόμενο από πλάσμα (Haemate P® 1000IU ανά 15ml) εξαιτίας μείωσης των επιπέδων στο πλάσμα των FVIII, vWFAg και RCof. Ο ασθενής ανάρρωσε πλήρως και εξήλθε σε καλή κατάσταση.

Ασθενείς υπό ΤΑ: Δύο ασθενείς, χωρίς να έχουν διαγνωσθεί στο παρελθόν με vWD, υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις στοματικής χειρουργικής για την αφαίρεση εγκλείστων δοντιών. Εξαιτίας ασυνήθιστα εκτεταμένης αιμορραγίας που απαιτούσε τη χρήση τοπικών αιμοστατικών παραγόντων (οξειδωμένο πολυμερές κυτταρίνης -Surgicel® ή απορροφούμενο σπόγγο ζελατίνης -Spongostan®- και συρραφή), οι ασθενείς εκτιμήθηκαν μετεγχειρητικά και διαγνώσθηκαν για πρώτη φορά με έλλειψη vWF.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διάγνωση της νόσου von Willebrand και η περαιτέρω ταξινόμηση κάθε περίπτωσης γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα του FVIII που αποτελούν προγνωστικό δείκτη αιμορραγίας για τις αρθρώσεις, τους μαλακούς ιστούς και το χειρουργείο και την αναλογία vWF:RCoF που υποδηλώνει την κατάλληλη θεραπεία για την αιμορραγία των βλεννογόνων. Επιπλέον, πρέπει να παρακολουθούνται η πηκτική δραστικότητα του FVIII (FVIIIc), το vWFAg ή η ανάλυση λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων (PFA-100) (Castaman 2011, Laffan και Lester, 2014). Το τελευταίο έχει 90% ευαισθησία για την ανίχνευση vWD τύπου 1 και 100% για τους τύπους 2 και 3 (Laffan και Lester, 2014). Η συσσώρευση αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη ριστοσετίνη (RIPA) συμβάλλει στη διάγνωση (Rodeghiero, 2013) και οι εξετάσεις μπορεί να συμπληρωθούν με τη δοκιμασία δέσμευσης κολλαγόνου (vWF:CB) και με τη δέσμευση vWF:FVIII (Favaloro, 2011).

Στην εργασία αυτή συμπεριλήφθηκαν παιδιά με ή χωρίς προηγούμενη διάγνωση της vWD, για να δοθεί έμφαση στην ενδεχόμενη βαρύτητα της νόσου και την ανάγκη για εγρήγορση του θεράποντος ιατρού σε κάθε χειρουργικό περιστατικό. Σε προγραμματισμένα χειρουργεία υπό γενική αναισθησία, ο προεγχειρητικός αιματολογικός έλεγχος αποκαλύπτει την έλλειψη, αν δεν είναι ήδη γνωστή, και ο ασθενής αντιμετωπίζεται αναλόγως. Όμως σε περιπτώσεις στοματικής χειρουργικής, όπου δεν πραγματοποιείται συνήθως αξιολόγηση με εξετάσεις αίματος, οι χειρουργοί θα πρέπει να είναι προετοιμασμένοι να χρησιμοποιήσουν τοπικούς αιμο-

cation of each case is made after consideration of the following: the level of FVIII serves as a predictor for joint, soft tissue and surgical bleeding; vWF:RCoF indicates appropriate treatment of mucosal bleeding. Moreover coagulant activity of FVIII (FVIIIc), vWFAg or Platelet Function Analyzer (PFA-100) should be monitored (Castaman, 2011, Laffan and Lester, 2014); PFA-100 has 90% sensitivity for detecting vWD type 1 and 100% for types 2 and 3 (Laffan and Lester, 2014). Ristocetin-induced platelet aggregation (RIPA) contributes to diagnosis (Rodeghiero, 2013) and testing may be supplemented by collagen binding (VWF:CB) and vWF:FVIII binding (Favaloro, 2011).

In this paper, children with or without a previous diagnosis of vWD were included, to emphasize on the potential severity of the disease and the need for alertness in every surgical case. When operations under general anesthesia are scheduled, the preoperative blood tests reveal the deficiency, if unknown, and the patient is managed accordingly. In cases of oral surgery though, where no regular previous blood test evaluation is routinely performed, surgeons need to be prepared to use local haemostatic agents intraoperatively and further refer the patient for evaluation when unexpected bleeding occurs or coagulation appears to be prolonged.

Desmopressin administration may have undesirable side-effects such as fluid retention or hyponatremia, severe condition which requires immediate intervention. Therefore fluid intake should be limited to 1lt in the first 24 hours after DDAVP administration (Laffan and Lester, 2014, Sharma and Stein, 2014). In two of our patients the above mentioned side-effects were not avoided, in accordance with previous reports (De Meyer et al. 2009, Mazzeffi and Stone, 2011). Monitoring of patients who receive desmopressin, with the cooperation of colleagues familiar to it, is essential; In cases of major surgical procedures, treatment aims not only to maintain adequate RcoF/vWFAg levels but also FVIII plasma levels which should be around 80-100 IU/dL for at least a couple of days and above 50 IU/dL for additionally 5-7 days thereafter. Levels of FVIII should be closely monitored in adults because heparin prophylaxis may be required due to increased risk of thromboembolic events when FVIII is above 150 IU/dL (Castaman, 2011, Mazzeffi and Stone, 2011, Rodeghiero, 2013), while it has been suggested that for patients with no risk factors 270 IU/dL is the limit (Franchini, 2008). For minor surgeries, such as surgical tooth extraction, the goal is to maintain FVIIIc levels between 30-50 IU/dL for at least 12-24 hours (Castaman, 2011, Mazzeffi and Stone, 2011, Rodeghiero, 2013). There are studies showing that sutures should be non resorbable silk in order to prevent inflammatory response which could lead to fibrinolysis and further result to bleeding episodes (Piot et al. 2002, Sakurai et al. 2006).

Children registered with mild von Willebrand factor de-

στατικούς παράγοντες διεγχειρητικά και να παραπέμψουν τον ασθενή για περαιτέρω έλεγχο όταν εμφανιστεί απροσδόκητη αιμορραγία ή όταν η πήξη φαίνεται να παρατείνεται.

Η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης μπορεί να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κατακράτηση υγρών ή υπονατριαιμία, μία σοβαρή κατάσταση που απαιτεί άμεση παρέμβαση. Επομένως η πρόσληψη υγρών θα πρέπει να περιορίζεται σε 1lt τις πρώτες 24 ώρες μετά τη χορήγηση της DDAVP (Laffan και συν. 2014, Sharma και Stein, 2014). Σε δύο από τους ασθενείς μας οι παραπάνω παρενέργειες δεν αποφεύχθηκαν, σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές (De Meyer 2009, Mazzeffi και Stone, 2011). Η παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν δεσμοπρεσσίνη, με τη συνεργασία συναδέλφων εξοικειωμένων με αυτή, είναι απαραίτητη. Σε περιστατικά μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων η αντιμετώπιση στοχεύει τόσο στη διατήρηση επαρκών επιπέδων RCoF/vWFAg όσο και επιπέδων του FVIII στο πλάσμα που πρέπει να είναι περίπου 80-100 IU/dL για τουλάχιστον 2 ημέρες και πάνω από 50 IU/dL για 5-7 ημέρες επιπλέον μετεγχειρητικά. Εξάλλου τα επίπεδα του FVIII πρέπει να παρακολουθούνται στενά στους ενήλικες, διότι μπορεί να χρειαστεί προφύλαξη με ηπαρίνη εξαιτίας αυξημένου κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων όταν ο FVIII είναι πάνω από 150 IU/dL (Castaman, 2011, Mazzeffi και Stone, 2011, Rodeghiero, 2013). Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι τα ράμματα θα πρέπει να είναι από μετάξι και όχι απορροφήσιμα, προκειμένου να αποφευχθεί φλεγμονώδης απόκριση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ινωδόλυση και σε αιμορραγικό επεισόδιο (Piot και συν. 2002, Sakurai και συν. 2006).

Παιδιά με ήπια έλλειψη του vWF μπορεί να υποβληθούν σε στοματική ή γναθοπροσωπική επέμβαση, αλλά θα πρέπει να παρακολουθούνται και από αιματολόγο για να καθορίσει την προεγχειρητική αντιμετώπιση. Οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά στη δεσμπρεσσίνη, το τρανεξαμικό οξύ και τους τοπικούς αιμοστατικούς παράγοντες. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει όταν γίνεται χορήγηση DDAVP και να παρακολουθεί τον ασθενή αναλόγως, αφού αναμένεται ότι η κατακράτηση υγρών μπορεί να οδηγήσει σε υπονατριαιμία. Στα περιστατικά μας η vWD δεν εμπόδισε τις χειρουργικές επεμβάσεις και τα παιδιά ρυθμίστηκαν ικανοποιητικά και αντιμετωπίστηκαν με επιτυχία. Ειδικά στην περίπτωση της ημιπροσωπικής μικροσωμίας πραγματοποιήθηκε η αναγκαία επέμβαση της διατατικής οστεογένεσης για την έγκαιρη πρόληψη της ασυμμετρίας του προσώπου του παιδιού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι σημαντικό να καταγράφονται το ατομικό και το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς για αιμορραγική διάθεση και για την πήξη σε κάθε προεγχειρητική εκτίμηση, να ζητείται πηκτολογικός έλεγχος σε περίπτωση αμφιβολίας, ασθενείς με ήπια έλλειψη παραγόντων πήξης μπορούν να υποβληθούν σε στοματικό ή γναθοπροσωπικό χειρουργείο αλλά θα πρέπει να παρακολουθούνται από αιματολόγο για τη λήψη απόφασης σχετικά με τη προεγχειρητική διαχείριση. Οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά στη δεσμοπρεσσίνη, στο τρανεξαμικό οξύ και τοπικούς αιμοστατικούς παράγοντες. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει όταν γίνεται χορήγηση DDAVP και να παρακολουθεί τον ασθενή αναλόγως, αφού αναμένεται ότι η κατακράτηση υγρών μπορεί να οδηγήσει σε υπονατριαιμία. Στα περιστατικά μας η vWD δεν εμπόδισε τις χειρουργικές επεμβάσεις και τα παιδιά ρυθμίστηκαν ικανοποιητικά και αντιμετωπίστηκαν με επιτυχία. Ειδικά στην περίπτωση της ημιπροσωπικής μικροσωμίας πραγματοποιήθηκε η αναγκαία επέμβαση της διατατικής οστεογένεσης για την έγκαιρη πρόληψη της ασυμμετρίας του προσώπου του παιδιού.

CONCLUSIONS

It is essential to register the patient's personal and family history of bleeding and blood clotting in every pre-operative evaluation, prescribe blood clotting tests in case of doubt, and refer for evaluation when screening tests, such as aPTT or PT, are prolonged. If haemostatic problems occur during oral surgery, they should be treated with local haemostatic agents and the patient must be referred for evaluation, as vWD is a possibility.

βολίας και να γίνεται παραπομπή για εκτίμηση όταν οι ευρισκόμενες τιμές, όπως aPTT ή PT, είναι παρατεταμένες. Εάν παρουσιαστούν προβλήματα αιμόστασης κατά τη διάρκεια στοματικής χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τοπικούς αιμοστατικούς παράγοντες και ο ασθενής να παραπέμπεται για εκτίμηση καθώς είναι πιθανή η vWD.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

Ben-Ami T, Revel-Vilk S: The use of DDAVP in children with bleeding disorders. Pediatr Blood Cancer 60:s41-43, 2013

Castaman G, Coppola A, Zanon E. et al.: Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF/FVIII concentrate: results from an Italian prospective observational study in patients with von Willebrand disease. Haemophilia. 19(1):82-8, 2013

Castaman G, Montgomery RR, Meschengieser SS et al.: Von Willebrand's disease diagnosis and laboratory issues. Haemophilia 16(5):67-73, 2010

Castaman G.: Treatment of von Willebrand disease with VFIII/VWF concentrates. Blood Transfuse 9(2):s9-s13, 2011

De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K.: von Willebrand factor to the rescue. Blood 113(21):5049-57, 2009

Favaloro JE: Rethinking the diagnoses of von Willebrand disease. Thromb Res 127(2):s17-s21, 2011

Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G. et al.: Management of inherited von Willebrand disease in Italy: results from the retrospective study on 1234 patients. Semin Thromb Hemost 37(5):511-521, 2011

Federici AB, Castaman G, Franchini M. et al.: Clinical use of Haemate® P in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients. Haematologica 92(07):944-951, 2007

Federici AB.: Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willebrand's disease. Blood Transfus 6(2):s26-s32, 2008

Franchini M, Lippi G.: The management of patients with congenital von Willebrand disease during surgery or other invasive procedures: focus on antihemophilic factor/von Willebrand factor complex. Biologics 1(3):285-289, 2007

Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A. et al.: Efficacy and safety of factor VIII/von Willebrand's factor concentrate (Haemate-P) in preventing bleeding during surgery or invasive procedures in patients with von Willebrand disease. Haematologica 88(11):1279-83, 2003

Franchini M: Surgical prophylaxis in von Willebrand's disease: a difficult balance to manage. Blood Transfus 6(2):s33-s38, 2008

James AH: More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of von Willebrand disease. Thromb Res 120(1):s17-20, 2007

Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS et al.: The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophillia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br. J. Haematol 167:453-465, 2014

Luo GP, Ni B, Yang X et al.: Von Willebrand Factor: More Than a Regulator of Hemostasis and Thrombosis. Acta Haematol 128:158-169, 2012

Mannucci PM, Federici AB, James AH et al: Von Willebrand disease in the 21st century:current approaches and new challenges. Haemophilia 15:1154-1158, 2009

Mazzeffi AM, Stone EM: Perioperative management of von Willebrand disease: a review for the anesthesiologist. J Clin Anesth 23:418-426, 2011

Nichols WL, Hultin MB, James AH et al.: Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia 14(2):171-232, 2008

Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM et al.: Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Haemophilia 10:218-231, 2004

Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, et al.: Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 93(3):247-250, 2002

Rodeghiero F.: Von Willebrand disease: pathogenesis and management Thromb Res 131(1):s47-s50, 2013

Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC et al.: Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 4(10):2103-14, 2006

Sakurai Y, Shima M, Imai Y et al.: Successful use of recombinant factor VIII devoid of von Willebrand factor during multiple teeth extractions in a patient with type 3 von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis 17(2):151-154, 2006

Sharma R, Stein D.: Hyponatremia after desmopressin (DDAVP) use in pediatric patients with bleeding disorders undergoing surgeries. J Pediatr Hematol Oncol 36(6):e371-e375, 2014

Διεύθυνση επικοινωνίας:
Νάντια Θεολόγη-Λυγιδάκη
Παπαδιαμαντοπούλου 2
11528, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: 210 7211869
e-mail: lygidakis-nadia@ath.forthnet.gr

Address:
Nadia Theologie-Lygidakis
2 Papadiamantopoulou str, Athens,
11528, Athens, Greece
Tel: 0030 210 7211869
e-mail: lygidakis-nadia@ath.forthnet.gr