

## Caso Clínico/Case Report

### Histerectomia totalmente laparoscópica numa mulher com Doença de von Willebrand tipo 3 e aloanticorpos contra o factor de von Willebrand

### Laparoscopic hysterectomy in a woman with type 3 von Willebrand's disease and antibodies against the von Willebrand factor

Joana Pauleta\*, Filipa Osório\*\*, Conceição Alho\*\*, Alice Tavares\*\*\*, Carlos Calhaz-Jorge\*\*\*\*

*Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução e Serviço de Imuno-Hemoterapia  
Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa-Norte EPE, Lisboa*

#### ABSTRACT

Von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited bleeding disorder and is the coagulopathy more frequently associated with menorrhagia. The authors present a rare and extreme therapeutic case of VWD type 3, a condition characterized by very low levels or total absence of von Willebrand factor (VWF) in plasma and platelets.

A 20 years-old woman, virgin, with VWD type 3 diagnosed at 6 months of life, with menorrhagia since menarche has multiple hospital admissions because of menorrhagia requiring VWF replacement. Eventually, she developed VWF alloantibodies and after that she became to be treated with recombinant activated factor VII (rFVIIa).

After multidisciplinary discussion it was decided to perform a total laparoscopic hysterectomy, because of medical treatment failure.

**keywords:** von Willebrand's disease; total laparoscopic hysterectomy; von Willebrand factor

#### INTRODUÇÃO

A doença de von Willebrand (DVW) é a doença hemorrágica hereditária mais comum e é causada por

deficiências qualitativas ou quantitativas do factor de von Willebrand (FVW). O FVW promove a adesão e agregação plaquetárias ao endotélio lesado e actua também como transportador e estabilizador do factor VIII (FVIII). A prevalência da DVW varia entre 0,6 a 1,3% na população em geral<sup>1</sup>.

A DVW é classificada em três tipos, sendo o tipo 1 e 3 resultantes de deficiências quantitativas e o tipo

\*Interna do Internato Médico de Ginecologia/Obstetrícia

\*\* Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia

\*\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Imuno-Hemoterapia

\*\*\*\* Chefe de Serviço de Ginecologia/Obstetrícia

2 de deficiências qualitativas. No tipo 1 os déficits quantitativos de FVW são habitualmente ligeiros ou moderados, sendo esta a forma mais frequente da doença. No tipo 3 os níveis de FVW e do FVIII são muito baixos podendo o primeiro ser indetectável. Esta é a forma mais rara (0,55 em 3,12 milhões)<sup>2</sup> e a mais grave<sup>3</sup>, correspondendo a apenas 5% dos casos de DVW. Transmite-se de forma autossómica recessiva sendo os indivíduos afectados homocigóticos ou duplos heterocigóticos<sup>4</sup>. Este tipo encontra-se com maior prevalência em certas localizações geográficas e em algumas comunidades, onde a incidência de casamentos consanguíneos é mais frequente. Existem várias alterações genéticas que podem determinar o seu aparecimento tais como deleções/mutações genéticas, alterações da expressão do RNAm, codons stop, entre outras<sup>3-5</sup>.

A prevalência de DVW entre mulheres com menorragia é superior à da população em geral, variando entre 5 e 24%<sup>6-8</sup>. A incidência de menorragias na população com DVW varia entre os 32 e os 100%, e nas mulheres com tipo 3 de DVW entre 56 e 90%<sup>2</sup>.

### CASO CLÍNICO

R.L.S., mulher de 20 anos, etnia cigana, com menarca aos 12 anos, virgem, com DVW tipo 3 diagnosticada aos 6 meses de vida. É acompanhada desde os 7 anos no Centro de Coagulopatias Congénitas do Serviço de Imuno-hemoterapia do nosso Hospital, com necessidade de administrações frequentes de concentrados de FVIII/FVW. Durante a infância apresentou apenas episódios de hemartroses, sem sequelas. Da história familiar salienta-se uma irmã também com DVW tipo 3.

É vigiada na Consulta de Ginecologia do nosso Departamento desde os 13 anos, após internamento por dor abdominal na sequência de hematocelo retro-uterino com cerca de 7,5cm. Nesse mesmo ano, verificou-se ainda em ecografia de rotina a existência de quisto hemorrágico à esquerda, que resolveu espontaneamente. Apresenta desde a menarca episódios frequentes de menometrorragias resultantes da sua doença de base; por esse motivo foi medicada desde essa ocasião com estro-progestativo cíclico.

Há cerca de 11 meses, durante um internamento em Medicina Interna por menorragias abundantes, e

após 5 dias de tratamento com concentrados de FVIII/FVW sem melhoria clínica, suspeita-se do aparecimento de inibidores. Os estudos realizados confirmaram a presença de aloanticorpos contra o FVW. A partir dessa data suspendeu-se a terapêutica com FVIII/FVW e o tratamento passou a ser realizado com factor VII recombinante activado (rFVIIa).

Dois meses depois, durante um internamento por menorragias, foi medicada com agonista da GnRH, tendo feito hemorragia da parede abdominal no local da injeção, apesar da terapêutica com rFVIIa.

Por apresentar menometrorragias abundantes e frequentes sem controlo com terapêutica médica (ácido aminocapróico e estroprogestativos), necessidade de múltiplos internamentos (seis internamentos nos 9 meses que antecederam a cirurgia) com duração entre 3 e 15 dias, necessidade de múltiplas administrações de rFVIIa e pelas repercussões psicológicas, decidiu-se, em reunião multidisciplinar, realizar histerectomia total por via laparoscópica. Foi medicada com estroprogestativo contínuo durante os 3 meses que antecederam a cirurgia.

A ecografia vaginal realizada antes da cirurgia revelou útero de 69x51x46mm, endométrio fino e cavidade endometrial alargada (12mm) por sangue. Ovários sem particularidades.

Foi decidido realizar rFVIIa antes, durante e após a cirurgia. Por se tratar de uma terapêutica ainda *off label* foi pedida autorização à Comissão de Ética do nosso Hospital, que foi concedida. Imediatamente antes da intervenção cirúrgica a doente fez rFVIIa (150µg/Kg) que repetiu 2h depois, intra-operatoriamente.

A histerectomia totalmente laparoscópica com conservação de anexos foi efectuada sob anestesia geral e decorreu sem intercorrências, nomeadamente complicações hemorrágicas, não tendo havido necessidade de transfusão sanguínea. À observação, o útero apresentava-se normodimensionado, as áreas anexiais não tinham alterações macroscópicas, mas encontravam-se aderentes à face posterior do útero. O útero foi extraído por via vaginal sem necessidade de morcelação e pesava 114g. Procedeu-se ao encerramento da cúpula vaginal por via laparoscópica. As laqueações foram realizadas com energia mono e bipolar. A cirurgia foi realizada em 90 minutos.

No pós-operatório, manteve a terapêutica com rFVIIa (115µg/Kg) inicialmente de 2/2h com alargamento progressivo dos intervalos da administração até ao dia da alta (8º dia pós cirurgia). A anatomia patológica da peça cirúrgica revelou cavidade endometrial preenchida com coágulo e endométrio quase ausente, sem outras alterações relevantes.

Quatro dias após a alta recorreu ao Serviço de Urgência de Ginecologia por apresentar hemorragia vaginal moderada com 24h de evolução. À entrada, apresentava-se hemodinamicamente estável, com pele e mucosas descoradas. Abdómen livre e depressível, com equimose na porta de entrada da laparoscopia na região umbilical. O exame ao espéculo evidenciou sangue em quantidade ligeira a moderada na vagina, mas sem hemorragia activa e sem deiscência da cúpula vaginal. O toque vaginal não revelou abaulamento nem deiscência da cúpula. Ecograficamente não havia presença de colecções líquidas nos fundos de saco. As análises revelaram hemoglobina de 13,2 g/dl. Foi medicada com ácido aminocapróico, que não reverteu a situação clínica, pelo que foi re-internada no nosso Departamento. Durante o internamento foi medicada com rFVIIa e ácido aminocapróico, com controlo progressivo das perdas hemáticas. Teve alta três dias depois, sem perdas hemáticas vaginais e com hemoglobina de 13,4 g/dl.

## DISCUSSÃO

A DVW é a coagulopatia que mais frequentemente se associa às menometrorragias. Os marcadores clínicos da DVW<sup>9</sup> são a presença de história pessoal e familiar de hemorragia (hemorragias muco-cutâneas, musculoesqueléticas e menorragias nas mulheres). A presença de hemorragia dos tecidos moles e de hemartroses é rara na DVW, excepto no tipo 3. A nossa paciente teve hemartroses na infância. Em relação aos parâmetros laboratoriais, a DVW tipo 3 diagnostica-se pela presença das seguintes alterações: tempo de hemorragia muito prolongado, valores muito baixos ou ausentes de FVW, diminuição da actividade do co-factor da ristocetina (FVW:RCo), diminuição do factor VIII, ausência de agregação plaquetária induzida pela ristocetina, prolongamento do tempo parcial de tromboplastina devido ao deficit de factor VIII procoagulante (FVIII:C)<sup>3,9,10</sup>.

A gravidade da hemorragia correlaciona-se com o grau de redução da FVW:RCo e do factor VIII<sup>9</sup>.

Para além da DVW existem outros distúrbios da hemostase que causam menometrorragias como os deficits de factor VII, II, V, XIII, X, XI, a hemofilia A e B, as trombopatias, a trombostenia de Glanzmann e doença de Bernard Soulier<sup>8</sup>. Estas entidades clínicas devem ser investigadas nas mulheres que se apresentem com menorragias e outros distúrbios da hemostase.

Cerca de 7,5 – 9,5%<sup>3</sup> dos pacientes com DVW tipo 3 desenvolvem aloanticorpos contra o FVW após múltiplas transfusões do factor, tornando a terapêutica transfusional ineficaz e podendo desencadear reacções anafiláticas ao tratamento<sup>9,11,12</sup>. Estudos genéticos revelaram que o aparecimento destes aloanticorpos está associado à presença de homozigotia para as deleções do gene do FVW<sup>3,4</sup>. O tratamento dos doentes com coagulopatias congénitas que desenvolvem inibidores é extremamente complexo. Após o aparecimento de aloanticorpos, a nossa paciente foi medicada com rFVIIa. O rFVIIa foi desenvolvido para tratamento de doentes com hemofilia e com inibidores, mas tem sido utilizado com sucesso noutras patologias hemorrágicas<sup>13</sup>. As referências bibliográficas à utilização de rFVIIa na DVW com inibidores são escassas, nomeadamente em cirurgia<sup>14-16</sup>. Nesta doente optámos pela utilização de rFVIIa nas doses frequentemente utilizadas na hemofilia com inibidores. A cirurgia decorreu sem incidentes e sem necessidade de transfusão de concentrado eritrocitário, pelo que consideramos que a utilização de rFVIIa foi eficaz e é uma opção terapêutica a considerar. Contudo, como a experiência internacional é diminuta, são necessários estudos que permitam definir os esquemas terapêuticos mais adequados e demonstrar a eficácia e a segurança da sua utilização nestas circunstâncias.

As mulheres com DVW apresentam um risco aumentado de desenvolverem quistos ováricos (52%), sobretudo hemorrágicos, endometriose (30%), leiomiomas (32%), hiperplasia endometrial (10%), pólipos (8%)<sup>1,17</sup> e hemoperitoneu na altura da ovulação<sup>18</sup>. Quando a DVW não está controlada, a hemorragia folicular associada à ovulação deixa de ser auto-limitada e pode desencadear hemoperitoneu e/ou hematocelo. A nossa paciente teve um internamento por este motivo

aos 13 anos. Dado o risco destas complicações clínicas, as mulheres com DVW devem manter vigilância ginecológica regular e devem ser informadas destes riscos e da necessidade de serem observadas na Urgência de Ginecologia perante um quadro de dor abdominal.

A par de uma correcta estabilização da doença de base, a medicação com estro-progestativos tem a capacidade de diminuir as menorragias e a vantagem de prevenir o desenvolvimento de quistos ováricos hemorrágicos<sup>7</sup> e de hemoperitoneu<sup>18</sup>. No entanto, segundo Kouides e Kadir<sup>19</sup>, apenas a terapêutica anti-fibrinolítica (ácido aminocapróico e o ácido tranexâmico) e o dispositivo intra-uterino com levonorgestrel apresentam algum benefício de evidência clínica. Na revisão que os autores realizaram em relação ao contraceptivos orais combinados e à desmopressina os dados revelam resultados conflituosos, no entanto, os autores subscrevem a sua utilização nas mulheres que pretendam manter a fertilidade. Não existem estudos na literatura relativamente à prescrição de agonistas da GnRH nestas mulheres. A recomendação de histerectomia deverá estar restrita às mulheres que não desejem engravidar ou nos casos em que a terapêutica médica falhe<sup>19</sup>, como no caso da nossa doente. Na literatura não há descrição de casos clínicos individuais destas situações. Assim, dada a raridade destes casos a decisão terapêutica deverá ser tomada após discussão clínica pluridisciplinar e ter por base um cuidadoso aconselhamento e consequente consentimento informado.

A escolha da via da histerectomia prendeu-se com a necessidade de se realizar um procedimento seguro, pouco demorado e com menores perdas sanguíneas. A dificuldade prática na realização de histerectomia por via vaginal numa mulher virgem levou-nos a eleger a via laparoscópica como a melhor via para esta intervenção cirúrgica. As mulheres com esta patologia apresentam maior risco de hemorragia intra e pós cirurgia e de necessidade de transfusão sanguínea<sup>20</sup> pelo que o acompanhamento estrito pela Imuno-hemoterapia é mandatário.

## REFERÊNCIAS

1. James AH. Von Willebrand disease. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61:136-45.
2. Raucourt E, Ternisien C. Appropriate laboratory investigation in women with menorrhagia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37 Suppl 8:S317-28.
3. Eikenboom JC. Congenital von Willebrand disease type 3: clinical manifestations, pathophysiology and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001;14:365-79.
4. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med.* 2004;351: 683-94.
5. Federici AB, Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2009;94:610-14.
6. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG.* 2004;111:734-40.
7. ACOG Committee Opinion no. 451: Von Willebrand disease in women. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol.* 2009;114:1439-43.
8. Plu-Bureau G, Horellou MH. Therapeutic management of menorrhagia in hemostasis disorders. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;Suppl 8:S365-7.
9. Federici AB, Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2009;94:610-15.
10. Gadisseur A, Hermans C, Berneman Z, Schroyens W, Deckmyn H, Michiels JJ. Laboratory diagnosis and molecular classification of von Willebrand disease. *Acta Haematol.* 2009;121:71-84.
11. Mannucci PM, Tamaro G, Narchi G, Candotti G, Federici A, Altieri D, Tedesco F. Life-threatening reaction to factor VIII concentrate in a patient with severe von Willebrand disease and alloantibodies to von Willebrand factor. *Eur J Haematol.* 1987;39: 467-70.
12. 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: 348-55.
13. Midathada MV, Mehta P, Waner M, Fink LM. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121: 124-37.
14. Ciavarella N, Schiavoni M, Valenzano E, Mangini F, Inchingolo F. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of two patients with type III von Willebrand's disease and an inhibitor against von Willebrand factor. *Haemostasis.* 1996;26 (Suppl.1):150-54.
15. Grossmann RE, Geisen U, Schwender S, Keller F. Continuous infusion of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of a patient with type III von Willebrand's disease and alloantibodies against von Willebrand factor. *Thromb Haemost.* 2000;83: 633-34.
16. von Depka M, Hassan M, Blatny J, Smejkal P, Vdovin V. The use of recombinant-activated factor VII in von Willebrand disease: a case series. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006; 17: 311-16.
17. Kirtava A, Crudder S, Dilley A, Lally C, Evatt B. Trends in clinical management of women with von Willebrand disease: a survey of 75 women enrolled in haemophilia treatment centres in the United States. *Haemophilia.* 2004;10:158-61.
18. Bottini E, Pareti FI, Mari D, Mannucci PM, Muggiasca ML, Conti M. Prevention of hemoperitoneum during ovulation by oral contraceptives in women with type III von Willebrand disease and afibrinogenemia. Case reports. *Haematologica.* 1991;76:431-33.
19. Kouides PA, Kadir RA. Menorrhagia associated with laboratory abnormalities of hemostasis: epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:175-82.
20. James AH, Myers ER, Cook C, Pietrobon R. Complications of hysterectomy in women with von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2009;15:926-31.