

БОЛЕЗНЬ ФОН ВИЛЛЕБРАНДА: ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Дэвид Лилликрэн

Факультет патологии и молекулярной медицины
Университета Куинс в Кингстоне, Канада

Паула Джеймс

Факультет медицины
Университета Куинс в Кингстоне, Канада



WFH

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

Издание Всемирной федерации гемофилии (ВФГ)

© Всемирная федерация гемофилии, 2009 г.

ВФГ разрешает некоммерческим организациям в области гемофилии распространять эти публикации в целях образования. Для получения разрешения на переиздание, распространение или перевод этой публикации обращайтесь в отдел Программ и образования по нижеуказанному адресу.

Эта публикация размещена на веб-сайте Всемирной федерация гемофилии на eLearning.wfh.org. Дополнительные копии также можно получить в ВФГ по адресу:

Всемирная федерация гемофилии
1425, boul. René-Lévesque O. Suite 1200
Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
Tel. : (514) 875-7944
Fax : (514) 875-8916
E-mail: wfh@wfh.org
Internet: www.wfh.org
eLearning.wfh.org

Серия публикаций «Лечение гемофилии» предназначена для предоставления общей информации о лечении и уходе при гемофилии. Всемирная федерация гемофилии не занимается медицинской практикой и ни при каких условиях не рекомендует пациентам какие-либо виды лечения. Постоянно пересматриваются дозировки и режимы лечения и обнаруживаются новые побочные явления. ВФГ не делает заявления, явного или подразумеваемого, что рекомендации по дозам препаратов или другие рекомендации лечения в этой публикации правильны. Поэтому пациентам настоятельно рекомендуется перед использованием лекарств, упоминаемых в настоящей публикации, обратиться за медицинской консультацией и/или следовать печатным инструкциям фармацевтических компаний.

Упомянутые здесь заявления и мнения не обязательно совпадают с мнением, политикой или рекомендациями Всемирной федераций гемофилии, её совета директоров или сотрудников.

Редактор серии изданий «Лечение гемофилии»:
Доктор Джонни Махлангу.

Содержание

Введение	1
История БВ	1
Что такое БВ?	1
Эпидемиология	1
Генетика VWF.....	1
Протеин VWF	2
Биологические функции VWF	2
Типы БВ	2
БВ 1 типа.....	2
БВ 3 типа	2
БВ 2 типа	2
Диагностика БВ	3
Симптомы БВ	3
Семейный анамнез	4
Лабораторные анализы.....	4
Профилактика и лечение кровотечений	5
Адьюнктивная терапия	5
Терапия, усиливающая действие фактора	5
Беременность при БВ	6
Список литературы	7

Болезнь фон Виллебранда: информация для врачей общей практики

Дэвид Лилликрэп и Паула Джеймс

Введение

Болезнь фон Виллебранда (БВ) – это наиболее часто встречающийся вид коагулопатии, ему подвержено до 1% населения мира. Так как симптомы зачастую слабо выражены, преобладающее большинство пациентов не диагностируется. Однако при всех формах БВ могут быть требующие лечения тяжёлые кровотечения, особенно во время или после хирургических или стоматологических вмешательств.

Диагностика БВ сложна и должна проводиться врачами, имеющими опыт лечения коагулопатий. Однако врачи общей практики могут и должны играть важную роль в обнаружении признаков и симптомов БВ и в направлении пациентов на надлежащее лечение.

История БВ

В 1926 г. доктор Эрик фон Виллебранд, финский врач, опубликовал первый труд с описанием наследственной коагулопатии, свойства которой отличались от гемофилии [1]. Заболевание было названо по имени его первооткрывателя.

Исследования доктора фон Виллебранда начались с наблюдений за семьёй, проживавшей на острове Фёглё Аландского архипелага Балтийского моря. Пробанд (нем. Proband) в семье умерла от менструального кровотечения в подростковом возрасте, ещё четыре члена семьи также умерли из-за кровотечений, которые не удалось остановить. В этом первом исследовании доктор фон Виллебранд отметил, что у пациентов были длительные кровотечения несмотря на нормальное количество тромбоцитов, а также аутосомальное доминантное наследование заболевания.

В период с 1950-х по начало 1960-х гг. выяснилось, что это заболевание обычно сопровождается пониженным уровнем активности

фактора VIII (FVIII), и что этот дефицит может быть возмещён инфузиями плазмы или фракций плазмы. В 1971 г. две группы исследователей сделали серьёзный прорыв. Они первыми провели иммунологический анализ и доказали, что факторы FVIII и фон Виллебранда (VWF) – это разные протеины. Это открытие сопровождалось новой методикой лабораторного определения функции тромбоцитов при этом заболевании.

Природа БВ была чётко определена описанием гена БВ в 1985 г., это сделали четыре независимые группы исследователей. Это открытие позволило глубже понять генетическую основу БВ и перспективы разработки новых подходов к лечению этого заболевания.

Что такое БВ?

БВ – это самая распространённая наследственная коагулопатия у человека. Основным признаком всех форм БВ – это сниженный уровень VWF или аномальные формы VWF в кровотоке.

Эпидемиология

БВ распространена по всему миру, она также часто встречается у животных, в том числе у собак и свиней. Оценка распространённости БВ в человеческой популяции разнится в зависимости от подхода к диагнозу. В двух крупных проспективных эпидемиологических исследованиях до 1% исследуемых (в основном детей) проявляло симптомы и имело лабораторные показатели БВ [2, 3]. В отличие от этого распространённость наиболее тяжёлой формы заболевания (БВ 3 типа) в нескольких различных странах была от 1 до 3 случаев на миллион [4].

Распространённость БВ с симптомами кровотечения, обнаруживаемыми врачами общей практики – примерно 1 на 1000. Согласно всем исследованиям БВ распространённость у женщин примерно вдвое выше зарегистрированной распространённости у мужчин, предположительно из-за того, что меноррагия бывает только у женщин.

Генетика VWF

У человека VWF кодируется геном в хромосоме 12. Таким образом статус VWF каждого человека представляет комбинированный результат копий гена VWF, унаследованных по отцовской и материнской линии. Этот ген очень большого размера (178 т.п.н.) и очень сложный (52 эксона), что затрудняет молекулярно-генетический анализ.

Протеин VWF

VWF синтезируется в клетках двух видов, а именно в клетках эндотелия сосудов и в мегакариоцитах. Секретируемый протеин VWF состоит из повторяющихся 2050 субъединиц аминокислоты, из которых образуются крупные полимеры (мультимеры) протеина. Каждая из этих субъединиц содержит участки связывания с коллагеном (в субэндотелиальной матрице), FVIII и тромбоцитами (рецепторы GPIb и GPIIb/IIIa).

Физиологическая функция VWF зависит от нормальной регуляции размера мультимеров VWF и сохранности различных участков связывания элементов VWF.

После синтеза VWF либо секретируется в плазму или субэндотелий, либо накапливается в цитоплазматических органеллах эндотелия (тельца Вейбеля-Палада) и тромбоцитах (альфа-гранулах). VWF может высвобождаться из этих хранилищ в ответ на различные физиологические и фармакологические стимулы.

Биологические функции VWF

В отличие от большинства остальных факторов коагуляции VWF участвует в гемостазе как адгезивный белок, присоединяющийся к нескольким лигандам, которые являются важными компонентами процесса гемостаза (Иллюстрация 1).

VWF присоединяется к:

1. Тромбоцитам и субэндотелию, что способствует адгезии тромбоцитов.
2. Активированным тромбоцитам для содействия их агрегации.
3. FVIII для предотвращения преждевременной деградации этого кофактора свёртывания.

Иллюстрация 1

Роль фактора фон Виллебранда в гемостазе

- Способствует присоединению тромбоцитов к стенке повреждённого сосуда
- Участвует в агрегации тромбоцитов
- Протеин-транспортёр для фактора VIII

Типы БВ

В 2006 г. Международное общество по вопросам тромбоза и гемостаза опубликовало свои последние рекомендации по классификации БВ [5].

В соответствии с этой классификацией БВ бывает количественной (тип 1 и 3) или качественной (тип 2) (Иллюстрация 2).

БВ 1 типа

Это наиболее распространённая форма БВ: ~80% всех случаев. Наследование - аутосомно-доминантное с неполной частотой проявления. При заболевании 1 типа снижение уровня VWF в плазме – от лёгкого до умеренного (0,05-0,50 ед./мл). Функционально VWF нормален и коагуляционная активность фактора VIII (FVIII:C) снижена пропорционально его уровню в плазме. Симптомы у пациентов - это различные кожно-слизистые кровотечения, степень их тяжести обычно соответствует степени дефицита VWF.

БВ 3 типа

Распространённость БВ 3 типа колеблется между 1 и 3 случаями на миллион в большинстве популяций, хотя в некоторых местах, где чаще встречаются кровные браки, распространённость значительно выше. Заболевание передаётся как аутосомно-рецессивный признак, у большинства пациентов с БВ 3 типа симптомы кровотечения редки или отсутствуют. При БВ 3 типа уровень VWF всегда ниже 0,05 ед./мл и часто неопределим. Уровень FVIII:C в плазме снижен до показателей от 0,01 до 0,10 ед./мл. У таких пациентов бывают рецидивирующие тяжёлые кожно-слизистые кровотечения, а также частые кровотечения в мягкие ткани и скелетно-мышечные кровотечения. При неадекватном лечении со временем возникают повреждения опорно-двигательного аппарата, и в среднем возрасте пациентам с БВ 3 типа может потребоваться эндопротезирование суставов.

БВ 2 типа

Настоящая классификация БВ выделяет четыре явных подтипа БВ: 2А, 2В, 2М и 2N. Клинические проявления вариантов 2 типа БВ сходны с таковыми 1 типа заболевания.

БВ типа 2А

При этом заболевании бывает потеря тромбоцитарно-зависимой функции VWF из-за отсутствия форм этого белка с высокой молекулярной массой.

БВ типа 2В

Этот подтип БВ – классический генетический признак с мутацией приобретения функции. Мутации БВ типа 2В усиливают связывание VWF с тромбоцитарным рецептором гликопротеина Ib и вызывают спонтанное взаимодействие между VWF и тромбоцитами в кровотоке; такие явления не происходят, если VWF нормальный. В результате аномального взаимодействия тромбоцитов у этих пациентов часто бывает тромбоцитопения (низкий уровень тромбоцитов) лёгкой/умеренной степени.

БВ типа 2М

Этот подтип БВ – мутация с потерей функции, эквивалентная типу 2В.

БВ типа 2N

БВ типа 2N наследуется как аутосомно-рецессивный признак, вызванный мутациями участка связывания FVIII.

Иллюстрация 2**Классификация болезни фон Виллебранда**

Руководство 2006 г. Международного общества по вопросам тромбоза и гемостаза [5]:

- Тип 1** Слабый/умеренный дефицит VWF нормального качества
- Тип 2** Качественные мутации
- Тип 2А: тромбоцитарно-зависимая функция при аномальных мультимерах
- Тип 2В: повышенная аффинность к связыванию тромбоцитов
- Тип 2М: сниженная тромбоцитарно-зависимая функция при нормальных мультимерах
- Тип 2N: сниженное присоединение FVIII
- Тип 3** Тяжёлый дефицит VWF

Диагностика БВ

Диагностика БВ требует внимательного отношения к трём клиническим и лабораторным параметрам (Иллюстрация 3): анамнез обильных кожно-слизистых кровотечений у пациента, семейный анамнез обильных кровотечений и лабораторные анализы, отражающие количественные и/или качественные отклонения VWF.

Иллюстрация 3**Критерии диагностики болезни фон Виллебранда**

1. Анамнез обильных кожно-слизистых кровотечений у пациента
2. Лабораторный анализ гемостаза для подтверждения БВ
3. Обильные кровотечения в семейном анамнезе

Симптомы БВ

Клиническая оценка БВ в большой степени зависит от наличия объективной истории обильных кожно-слизистых кровотечений пациента (Иллюстрация 4). Многие симптомы кровотечений при БВ также часто бывают и у обычных людей. Стандартная история болезни помогает обнаружить пациентов с чрезмерной тенденцией к кровотечениям, помимо этого теперь есть относительно краткие и утверждённые опросники для оценки кровотечений, они упрощают идентификацию и классификацию “клинических коагулопатий” [6, 7].

Наиболее частые симптомы у пациентов с БВ:

- рецидивирующие кровотечения из носа
- длительные кровотечения после порезов
- частые синяки
- кровоточивость дёсен
- меноррагия
- длительные кровотечения после медицинских вмешательств
- тяжёлые или длительные кровотечения после родов

Иллюстрация 4

Диагностические симптомы болезни фон Виллебранда

- Частые синяки
- Длительные кровотечения после порезов
- Кровотечения из носа
- Кровоточивость дёсен
- Меноррагия
- Кровотечения после стоматологических процедур
- Кровотечения после хирургических процедур
- Обильные послеродовые кровотечения
- Мышечные гематомы (БВ 3 типа)
- Гемартроз (БВ 3 типа)

У некоторых женщин с БВ меноррагия может быть единственным проявлением кровотечений. По этой причине особенно важно сделать подробную оценку характера прохождения менструаций [8].

Длительные и обильные кровотечения часто регистрируются после хирургических процедур в полости рта, например, после удаления миндалин или зубов мудрости. В отличие от вышеупомянутого при БВ редко встречаются кровотечения в мягкие ткани, мышечные гематомы и гемартрозы, кроме как при тяжёлой БВ 3 типа с очень низким уровнем FVIII и неопределяемым уровнем VWF.

Так как у многих пациентов тенденция к кровотечениям при БВ относительно небольшая, и проблемы появляются только при индуцировании гемостаза (т.е. при операциях или травмах), то очевидной клинической истории спонтанных кровотечений может и не быть. Это особенно касается маленьких детей и мужчин, у которых не было случаев индуцирования системы гемостаза.

У пациентов с тяжёлой формой БВ (3 типа) симптомы такие же, как при гемофилии - гемартрозы и мышечные гематомы, это происходит из-за сопутствующего низкого уровня FVIII.

Семейный анамнез

В большинстве случаев БВ наследуется, поэтому часто имеется семейный анамнез обильных кровотечений (Иллюстрация 5). Однако ситуация осложняется тем, что при некоторых формах заболевания бывает неполное проявление симптомов кровотечения. В

большинстве случаев заболевание наследуется как доминантный признак. Однако тяжёлая форма БВ 3 типа наследуется рецессивно, причём у родителей клинические симптомы обычно не проявляются.

Иллюстрация 5

Пути наследования болезни фон Виллебранда

Тип 1 БВ	Аутосомно-доминантно Частота проявления ~70%
БВ 2 типа	2А, 2В и 2М - Аутосомно-доминантно 2N - Аутосомно-рецессивно
БВ 3 типа	Аутосомно-рецессивно

Врачам общей практики, у которых есть пациенты с анамнезом БВ, следует:

- Направить таких пациентов в центр, где имеются специалисты в области лечения коагулопатий.
- Не делать анализов на БВ в лабораториях, не имеющих опыта оценки уровня и функций VWF и FVIII.

Лабораторные анализы

В лабораториях гемостаза важными компонентами диагностики БВ является количественное и качественное измерение уровня и функции VWF и FVIII (Иллюстрация 6).

Иллюстрация 6

Лабораторные анализы на БВ

Анализ	Цель
Коагуляционная активность фактора VIII (FVIII:C)	Измерение функциональной активности фактора VIII
Антиген фактора фон Виллебранда (VWF:Ag)	Измерение количества VWF
Ристоцетин-кофакторная и/или коллаген-связывающая активность (VWF:RCo и/или VWF:CB)	Измерение функциональной активности VWF
Мультимеры фактора фон Виллебранда	Позволяет увидеть, насколько хорошо мультимеризован (соединён в цепочки) мономер VWF
Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином (RIPA)	Измерение чувствительности VWF к ристоцетину (способствует диагностике БВ типа 2B)

Иллюстрация 7

Результаты лабораторных анализов, характерные для БВ разных типов

	Тип 1	Тип 3	Тип 2А	Тип 2В	Тип 2М	Тип 2N
БВ: Ag	↓ или ↓↓	отсутствует (<0,05 ед./мл)	↓	↓	↓	норма или ↓
БВ: RCo	↓ или ↓↓	отсутствует (<0,05 ед./мл)	↓↓ или ↓↓↓	↓↓	↓↓	норма или ↓
FVIII:C	норма или ↓	0,01-0,10 ед./мл	норма или ↓	норма или ↓	норма или ↓	↓↓ или ↓↓↓
Отношение VWF:RCo / VWF:Ag	>0,6	не информативно	<0,6	<0,6	<0,6	>0,6
Мультимеры	норма	отсутствует	потеря мультимеров с высокой (и возможно средней) молекулярной массой	потеря мультимеров с высокой молекулярной массой	норма	норма

↓: небольшое снижение ↓↓: умеренное снижение ↓↓↓: сильное снижение

Врачам общей практики необходимо знать следующие факты о лабораторных анализах на БВ:

- VWF и FVIII являются протеинами острой фазы, поэтому их уровень в плазме может сильно различаться в зависимости от ряда внешних причин, включая стресс, физическую нагрузку, фазу менструального цикла, приём гормонов и беременность.
- Генетические факторы, включая группу крови, могут существенно влиять на уровни фактора и FVIII в плазме.
- Межлабораторная стандартизация некоторых анализов на БВ (напр. VWF:RCo и анализ мультимеров VWF) оказалась очень сложной задачей.

Интерпретация результатов лабораторных анализов для диагностики БВ часто очень сложна (Иллюстрация 7). Во избежание неправильной диагностики настоятельно рекомендуется, чтобы этой частью диагностики занимались врачи, имеющие опыт лечения БВ.

Вопрос использования анализатора функции тромбоцитов PFA-100® для диагностики БВ остаётся неразрешённым. В целом длительность кровотечения не должна использоваться в качестве скрининг-теста на БВ. Однако могут быть исключения по принципу географического положения. Там, где недоступны специальные анализы на БВ (т.е. в некоторых регионах

развивающихся стран), обнаружение низкого уровня FVIII при большой длительности кровотечения может способствовать диагностике пациентов с БВ 3 типа.

Помимо нарушения гемостаза у пациентов с БВ, в частности у женщин с меноррагией, могут быть также проявления хронической кровопотери с железодефицитной анемией либо только дефицитом железа без анемии.

Профилактика и лечение кровотечений

В целом лечение БВ подразделяется на два вида: адьюнктивная терапия, нацеленная на обеспечение непрямого улучшения гемостаза, и лечение, направленное на повышение в плазме уровней VWF и FVIII [9].

Адьюнктивная терапия

При БВ можно успешно использовать ряд видов адьюнктивной терапии, в частности, на время небольших хирургических и стоматологических процедур и при меноррагии (Иллюстрация 8). Эти виды терапии включают использование антифибринолитиков, таких как транексамовая и аминокапроновая кислота и наружные гемостатические средства, такие как фириновый клей на открытые участки кровотечения. У женщин с меноррагией применение гормональной терапии

в форме комбинированной контрацепции (её механизм действия, как минимум частично, состоит в том, что эстроген повышает уровни VWF и FVIII); или прогестерон-содержащих внутриматочных систем (таких как Mirena®) часто даёт существенный клинический эффект. Кроме того, у лиц с дефицитом железа заместительная терапия препаратами железа приводит к повышению качества жизни.

Иллюстрация 8

Адъюнктивная терапия при болезни фон Виллебранда

Антифибринолитики	Транексамовая кислота Аминокапроновая кислота
Фибриновый клей	
Эстрогены	

Терапия, усиливающая действие фактора

Для быстрого повышения у пациентов уровней VWF и FVIII широко применяются два подхода: парентеральное или назальное применение десмопрессина и внутривенные инфузии плазматических концентратов VWF/FVIII (Иллюстрация 8).

Десмопрессин

Десмопрессин (1-дезамино-8D-аргинин-вазопрессин [DDAVP]) – это синтетический аналог антидиуретического гормона вазопрессина. Десмопрессин используется для лечения БВ уже более 25 лет, накоплен большой опыт внутривенного, подкожного и внутриназального введения [10]. Важно знать, что гемостатическая доза DDAVP превышает дозу, используемую для лечения энуреза.

Побочные эффекты десмопрессина хорошо изучены, и в подавляющем большинстве случаев они преходящи и незначительны. Нередко бывают умеренная тахикардия, головная боль, покраснение лица, а из-за головокружения после приёма у некоторых пациентов препарат лучше принимать сидя или лёжа. Учитывая умеренное антидиуретическое действие, в течение суток после приёма необходимо ограничить потребление жидкости до объёмов возмещения. К счастью, случаи гиперволемии и тяжёлой гипонатриемии (что может привести к судорогам) редки, и чаще всего случаются либо у очень молодых пациентов, либо после родов. Десмопрессин успешно и безопасно используется для предотвращения кровотечений на ранних сроках беременности.

Десмопрессин используется для профилактики или лечения кровотечений у некоторых пациентов с БВ типов 1, 2А, 2М и 2N. Десмопрессин неэффективен для пациентов с БВ типа 3 и может усугубить тромбоцитопению, которая часто бывает у пациентов с БВ типа 2В.

Пиковый гемостатический эффект стандартной дозы десмопрессина (0,3 мг/кг) наступает в период между 0,5 и 1 часом после применения, среднее достигаемое повышение уровня VWF/FVIII в 3-5 раз выше базового уровня. Однако из-за относительной непредсказуемости реакции на десмопрессин всем пациентам с БВ необходимо пройти пробное лечение, чтобы оценить их индивидуальный уровень ответа. При регистрации адекватного улучшения гемостаза (>3-кратного повышения VWF:RCo и VWF:Ag до уровней >0,30 ед./мл) этот метод может применяться для профилактики кровотечений при небольших хирургических и стоматологических вмешательствах, а также при тяжёлых менструальных кровотечениях. Если требуется регулярное применение десмопрессина, его можно принимать не чаще раза в день, и даже при этом условии уровень ответа постепенно снижается (~70% первоначального повышения VWF и FVIII).

Концентрат VWF/FVIII

Если десмопрессин не эффективен или противопоказан пациентам с БВ, либо в случае высокого риска серьёзного кровотечения, или если необходимая длительность поддержки гемостаза превышает 2-3 дня, уровни VWF и FVIII можно повышать инфузиями концентрата этих протеинов из плазмы. Невозможность вирусной инактивации криопреципитата (раньше это было терапией выбора при БВ) и отсутствие лицензированного рекомбинантного концентрата VWF привело к широкому использованию нескольких продуктов VWF/FVIII из плазмы.

Иллюстрация 9

Стратегии повышения уровня фактора фон Виллебранда


1. Высвобождение собственных запасов VWF
Десмопрессин (DDAVP) - ВВ, ПК, ВН
2. Введение концентрата VWF
Концентраты VWF/FVIII из плазмы

ВВ: внутривенно

ПК: подкожно

ВН: внутриназально

Беременность при БВ

Беременность у женщин с БВ представляет трудности для медицины и заслуживает краткого пояснения. Так как VWF является острофазовым агентом, синтез этого белка повышается на протяжении беременности и у обычных женщин в норме достигает уровней $>3,0$ ед./мл ко времени родоразрешения. При БВ 1 типа уровень этого белка часто повышается до нормального (без беременности), хотя и не поднимается так же, как у обычных женщин при беременности. Для обеспечения оптимального родоразрешения на последнем триместре необходимо измерять уровни VWF и FVIII, чтобы подготовиться к возможной эпидуральной анестезии и обеспечить безопасные роды. После родоразрешения уровень VWF быстро снижается, и все пациентки с БВ должны быть предупреждены о возможности серьёзного вторичного послеродового кровотечения в период между 5 и 14 днём после родов. 

Список литературы

1. von Willebrand EA. Hereditar pseudohemofili. *Finska Lakarsallskapets Handl* 1926; 67:7-112.
2. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69:454-459.
3. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Schults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. *J Pediatr* 1993; 123:893-898.
4. Bloom AL. von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66:743-751.
5. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favalaro EJ, Hill FG, Holmberg L et al. Update on the patho- physiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2103-2114.
6. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1:157-166.
7. Bowman M, Mundell G, Grabell J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1BB Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2008; DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03182.x.
8. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Pollard D, Lee CA. Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1999; 5:40-48.
9. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97:1915-1919.
10. Mannucci PM. Desmopressin: A nontransfusional hemostatic agent. *Annu Rev Med* 1990; 41:55-64

