

# MALADIA VON WILLEBRAND

## *von Willebrand Disease*

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirescu  
 Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

### REZUMAT

Descrisă de Erik Adolf von Willebrand în 1926, este o afecțiune hemoragică constituțională, transmisă după modul autozomal dominant.

Considerată succesiv ca o trombopatie, apoi ca o alungire a timpului de sângerare asociată unui deficit în factorul VIII, această maladie este astăzi definită prin absența, diminuarea sau „modificarea“ factorului von Willebrand (vWF), o glicoproteină sintetizată de celula endotelială și megacariocit.

Incidența maladii este de ordinul 2%, situație care o plasează pe primul rang al deficitelor hemoragice constituționale înaintea chiar a hemofiliei (C. Rothschild).

Lucrarea trece în revistă: mecanismul fiziopatologic al maladii; sindromul clinic; diagnosticul biologic; clasificarea maladii von Willebrand; diagnosticul diferențial; tratamentul.

**Cuvinte cheie:** Maladia von Willebrand; copil

### ABSTRACT

Described by Erik Adolf von Willebrand in 1926, it is a constitutional hemorrhagic disease, inherited in the autosomal mode. Considered initially as a thrombopathic disease, then as a prologation of the bleeding time associated to a deficit in the factor VIII, today it is defined as an absence, diminuation or a modification of the von Willebrand factor, a glycoprotein sintetized by the endothelial cell and the megariocyte. The incidence of the disease is around 2%, being the first constitutionally hemorrhagic deficit, in front of the hemophilias.

In this article we present: phisiopathologic mechanisms of the disease, clinical signs, biologic diagnosis, classification of von Willebrand disease, the differential diagnosis and treatment

**Key words:** von Willebrand disease; child.

### MECANISMUL FIZIOPATOLOGIC

Diagnosticul biologic ca și tratamentul derivă din mecanismul fiziopatologic al maladii. Factorul Willebrand, glicoproteină cu greutate moleculară înaltă (1-20 x 105 Daltoni), este prezent în plasmă și este stocat în celula endotelială și în granulele alfa ale plachetelor sub formă multimerică. Rolul său fiziologic este dublu:

- Necesară la adeziunea plachetelor sau sub-entotelului vascular, el intervine în faza inițială a hemostazei și diminuarea sa este responsabilă de alungirea timpului de sângerare. *In vitro*, prezența sa este indispensabilă agregării plachetelor prin un antibiotic – ristocetina –, această proprietate fiind utilă ca test diagnostic.

- El servește ca proteină purtătoare a factorului VIII de coagulare, ceea ce explică deficitul asociat în factorul VIII observat în maladia Willebrand.

### SINDROMUL CLINIC

Maladia se manifestă cel mai frecvent prin hemoragii cutanate și mucoase. Echimozele sunt frecvente și survin după traumatisme minime spre deosebire de elementele peteșiale, care sunt rare. În cadrul hemoragiilor mucoase, epistaxis-ul, gingivoragiile, menoragiile sunt manifestările cele mai comune întâlnite. Menoragiile, în particular, pot la pubertate să justifice instituirea unui tratament hormonal prelungit.

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“ Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

Nu este rar ca maladia să fie depistată în cursul unei extracții dentare sau în cursul unei amigdalectomii datorită unei hemoragii postoperatorii sau, din contră, în cursul unui examen preoperator sistematic.

Sindromul hemoragic este, în mod obișnuit, moderat. Totuși, în formele severe ale afecțiunii, pot să se întâlnească hemoragii amigdaliene foarte caracteristice și chiar hemartroze spontane care, spre deosebire de cele ce survin în hemofilie, lasă rar sechele. Hemoragiile post-partum sunt frecvente și grave, adesea tardive, în a 7-a sau a 10-a zi după naștere.

## DIAGNOSTICUL BIOLOGIC

Diagnosticul biologic al maladiei Willebrand se bazează pe unele metode de acum clasice ce permit explorarea diferiților parametri specifici ai afecțiunii: timpul de sângerare (TS), concentrația factorului VIII coagulant (FVIIIIC), a antigenului vWF (vWFAG) și activitatea cofactorului la ristocetină (vWF RCo).

- Timpul de sângerare (TS), element esențial pentru diagnostic, determinat la antebraț după Ivy și colab. (1941) sau prin metoda mai bine standardizată și mai sensibilă a lui Mielke și colab. (1969), este foarte alungit în formele grave. TS este ușor alungit sau chiar normal în formele moderate.

- Timpul de cefalină activat (TCK), metodă globală de explorare a coagulării, este variabil în funcție de concentrația F VIIIIC.

- Determinarea activității F VIII C face parte din bilanțul biologic. Foarte diminuat în formele grave, este variabil în formele clasice, justificând repetiția dozării la diferite intervale. Factorul VIII C este frecvent utilizat ca mijloc de control al eficacității terapeutice.

- Antigenul vWF (vWFAG) poate fi evaluat prin metoda Laurell sau electro-imunodifuzie după

Laurell sau mai bine prin dozajul imuno-enzimatic (ELISA), metodă mult mai sensibilă.

- Agregarea plachetelor în plasma bogată în plachete (PRP = plasma riche en plaquettes) trebuie să fie realizată în prezența a diferite concentrații de ristocetină. Acest antibiotic antrenează agregarea plachetelor normale. Din contră, la o concentrație finală de 1-1,2 mg/ml, agregarea este diminuată sau nulă în 2/3 dintre cazurile de maladie Willebrand. În câteva cazuri rare (variante tip HB) agregarea este crescută.

- Activitatea cofactorului la ristocetină (vWF RCo), determinată în prezența plachetelor fixate de ristocetină și de diferite diluții ale plasmei, este unul din testele cele mai sensibile și cele mai specifice pentru diagnosticul maladiei Willebrand.

Ansamblul acestor teste trebuie completat prin studiul multimerilor factorilor Willebrand plasmatic și plachetar, fie prin electroforeza bidimensională după Laurell fie, mai bine, prin electroforeza în gel de agaroză. Această ultimă metodă permite analiza diferiților multimeri și a structurii lor.

Aceste metode trebuie să fie utilizate ori de câte ori este posibilă efectuarea unui studiu familial aprofundat.

## CLASIFICAREA MALADIEI WILLEBRAND

Ansamblul datelor biologice permite distingerea a trei forme diferite ale maladiei (tabelul 1).

Forma moderată (tipul I) este cea mai frecventă. TS și TCK (timpul de cefalină activată) sunt moderat alungite sau normale. Concentrația FVIIIIC, a vWFAG și a vWF RCo sunt diminuate după un mod similar între 5 și 40%. Agregarea la ristocetină este, cel mai frecvent, nulă. Studiul analitic al diferiților multimeri ai vWF, prin electroforeza în gel de agaroză, demonstrează că toți aceștia sunt prezenți, dar în cantitate diminuată, mărturie a unui defect de sinteză al unei proteine normale.

**Tabelul 1.** Diagnosticul biologic al maladiei Willebrand

	<b>Forma moderată (Tipul I)</b>	<b>Forma gravă (Tipul III)</b>	<b>Variantă (Tipul II)</b>
TS	Moderat alungit sau normal	Foarte alungit	Alungit
Nr. de plachete	Normal	Normal	Normal sau diminuat
TCK	Moderat alungit	Alungit	Alungit sau normal
FVIIIIC	5-40%	1-5%	Variabil
vWFAG	5-40%	< 5%	Variabil
vWF RCo	5-40%	< 5%	Diminuat

TCK = timpul de cefalină activată

vWF (vWFAG) = antigenul vWF

vWF RCo = activitatea cofactorului la ristocetină

Forma gravă (severă) (tipul III) este definită prin TS foarte alungit, superior la 30 minute și concentrația vWF RCo și a vWF<sub>Ag</sub> sub 5%. Activitatea coagulantă (FVIII<sub>C</sub>) variază între 1 și 5%. Electroforeza în gel de agaroză vizualizează cel mult o slabă bandă cu greutate moleculară joasă. În acest caz sindromul hemoragic clinic este cel mai important, uneori apropiat aceleia din hemofilie.

Tipul II (variante moleculare) este caracterizat prin alungirea TS, un TCK alungit sau normal, concentrația FVIII<sub>C</sub> variabilă și, mai ales, prin o discordanță între concentrația vWF<sub>Ag</sub> moderat scăzut și concentrația vWF RCo foarte diminuat sau chiar nedeterminabil (nemăsurabil). În toate cazurile multimerii cu greutate moleculară înaltă sunt absenți. Diferite forme au fost totuși descrise (IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, IIG, IIH). Forma cea mai frecventă este tipul IIA. Tipul IIB se diferențiază de alte variante prin hiperagregare la ristocetină și prin prezența unei trombopenii moderate.

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

La ora actuală nu mai probleme diagnosticul diferențial cu acela al unei hemofilii moderate, cu transmisie recesivă legată de sex, afecțiune în care concentrațiile vWF<sub>Ag</sub> și vWF RCo sunt normale.

De asemenea, în prezența unei alungiri a TS, se va elimina o trombotopatie clasică prin studiul funcțiilor plachetare și, eventual, a glicoproteinelor membranei plachetare.

Cu toate acestea, pseudomaladia Willebrand poate pune probleme de diagnostic cu varianta HB, deoarece tabloul biologic este apropiat: în această afecțiune există o trombocitopenie moderată asociată unei hiperagregări la ristocetină și o diminuare a concentrației vWF<sub>Ag</sub> și a vWF RCo.

Totuși anomalia în această situație este plachetară și nu plasmatică, datorită unei creșteri a legării vWF normal la plachetele patologice. Datorită acestui fapt adăuga factorului Willebrand normal la plasma bogată în pachete a acestor bolnavi antrenează o agregare spontană. Diagnosticul diferențial între pseudo-maladia Willebrand și varianta HB este esențial în raport cu tratamentele diferite: transfuzii cu concentrate VIII/vWF într-un caz (varianta HB) și plachete în alt caz (pseudo-maladia Willebrand).

Cât despre sindromul Willebrand câștigat, acesta este evocat în prezența unor anomalii biologice identice cu acelea din maladia Willebrand la un pacient neavând nici un antecedent personal sau familial. Acesta are mecanisme fiziopatologice diverse și uneori în relație, cel mai adesea, cu

prezența unor anticorpi anti-vWF. Acest sindrom se observă mai ales la adult și numai 4 cazuri au fost descrise la copil; 2 nefroblastoame, 1 leucemie mieloidă cronică, 1 LES (Rothschild și Meyer, 1987). Evoluția sa urmează de regulă pe aceea a afecțiunii asociate.

## TRATAMENT

Tratamentul hemoragiilor poate să facă apel la gesturi minore, utilizate pentru stoparea oricărui sindrom hemoragic (compresiune locală, folosirea de meșe resorbabile în caz de epistaxis important, folosirea de estroprogestative pentru menoragiile abundente, hemostaza locală prin gel special în cursul unei extracții dentare).

Tratamentul maladiei Willebrand în caz de accidente grave sau intervenții chirurgicale are ca scop de a asigura corectarea TS (timpului de sângerare) și a altor anomalii biologice (deficit în FVIII<sub>C</sub>, vWF<sub>Ag</sub> și vWF RCo). Tratamentul constă în aceste cazuri în administrarea de concentrate „îmbogățite“ în FVIII și în vWF, fie în injecții de DDAVP (1 deamino-8-arginină vasopresină).

Diferite concentrate plasmatică au fost utilizate în tratamentul maladiei Willebrand (crioprecipitate, fracțiuni purificate de factor VIII). La ora actuală riscul de transmitere virală (hepatita B, nonA, nonB) și mai ales, HIV (virusul imunodeficienței umane) impune recurgerea la fracțiunile coagulante supuse unui procedeu de inactivare virală, fie prin încălzire la temperaturi mari, fie un tratament prin un solvent detergent (SD). Fracțiunile VIII SD par, de asemenea, eficiente, ca și fracțiunile netratate și se pare că au în conținutul lor toți monomerii vWF.

Concentratele de FVIII/vWF sunt indicate în tratamentul formei severe (tipul III) și în terapia variantelor de boala Willebrand sau, de asemenea, concentratele de vWF RCo ce sunt inferioare cu 5%. Dozele sunt de 30-50 U/kg repetate la 8 ore interval. În tipul I și formele moderate ale tipului II o doză de 20 U/kg, repetată la 12 ore interval este, în general, suficientă.

DDAVP sau Minirin® reprezintă o alternativă terapeutică în maladia Willebrand. Acest analog al vasopresinei a modificat tratamentul unor sindroame hemoragice, dintre care hemofilia A moderată și maladia Willebrand. Acest tratament determină eliberarea vWF cu începere din compartimentul celular endotelial și permite astfel evitarea utilizării de produse sanguine contaminate.

Sunt, teoretic, posibile mai multe căi de administrare a DDAVP, dar calea intravenoasă este aproape unica utilizată actualmente, în doză de 0,3 μg/kg,

repetate eventual la 12 ore interval. Calea subcutanată pare plină de viitor, mai ales în tratamentul la domiciliu al episoadelor hemoragice. DDAVP poate fi utilizat la copil după vârsta de 3 ani.

Un test la DDAVP pare indispensabil anterior oricărei terapii, deoarece creșterea vWF variază de la un individ la altul (de 5-15 ori concentrația de bază). TS este total sau parțial corectat (Mannucci și colab, 1981). După administrarea de DDAVP, „vârfurile” de vWF și de FVIII se observă între 30-60 minute, revenirea la concentrația bazală între 6-11 ore. TS este total sau parțial corectat (Mannucci și colab, 1981).

Primele indicații ale terapiei cu DDAVP au fost efectuate în hemoragiile minore și în cazul extracțiilor dentare. Actualmente, DDAVP se utilizează „larg”, în intervențiile chirurgicale, chiar hemoragice (micul bazin, vezicula biliară).

DDAVP este indicat mai ales în tipul I de boală Willebrand; poate fi utilizat cu succes și în tipul IIA ca și în tipul IIC; este contraindicat în tipul IIB, deoarece agravează trombopenia și are risc de a facilita producerea de tromboze; este ineficace în caz de boală Willebrand severă deoarece în acest caz compartimentele celulare sunt lipsite de vWF.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Homberg L., Nilsson I.G.** – Von Willebrand disease. Clin Haematol, 1985, 14, 461-488.
2. **Ivy A.C., Nelson D., Bucher G.** – The standardization of certain factors in the cutaneous <<venostasis>> bleeding time technique. J.Lab.Clin. Med., 1941, 26, 1812-1822.
3. **Mannucci P.M., Canciani M.T., Rota L., Donovan B.S.** – Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. Br.J.Haematol., 1981, 47, 283-293.
4. **Meyer D., Zimmerman T.S.**, - Von Willebrand's disease. In: Thrombosis and Haemostasis. A.L.Bloom and D.P.Thomas Edts.Churchill Livingstone. Edinburgh, pp. 64-74.
5. **Mielke C.H., Kaneshira M.M., Maher L.A. et al** – The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirine. Blood, 1969, 34, 204-215.
6. **Nichols WL, Rick ME, Ottel TL et al** – Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. Am J Haematol, 2009, 84(6), 366-370.
7. **Rothschild C., Meyer D.** – Syndrome de Willebrand acquis, Flammarion, Nouvelle maladies (sous presse).
8. **Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC et al** – Update of the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand factor. J Thromb Haemost, 2006, 4(10), 2103-2114.
9. **Weiss H.J., Meyer D., Rabinowitz R. et al** – Pseudo von Willebrand's disease: an intrinsic platelet defect with aggregation by unmodified human factor VIII/von Willebrand factor and enhanced adsorption of its high-molecular-weight multimers. N.Engl.J.Med., 1982, 306, 326-333.