

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της επίκτητης νόσου von Willebrand

Η επίκτητη νόσος von Willebrand (ENVW) αποτελεί αιμορραγική εκδήλωση ενός ετερογενούς συνόλου νοσημάτων σε ασθενείς με αρνητικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης. Καρδιαγγειακά νοσήματα, λεμφοϋπερπλαστικά και μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, αυτοάνοσες διαταραχές, συμπαγείς όγκοι και φαρμακευτικά σκευάσματα αποτελούν τους συνηθέστερα σχετιζόμενους επαγωγικούς παράγοντες. Η συχνότητά της συχνά υποεκτιμάται λόγω των ήπιων αιμορραγικών εκδηλώσεων και της δυσκολίας στη διάγνωσή της, η οποία απαιτεί ειδικές εργαστηριακές δοκιμασίες. Η παθοφυσιολογία της νόσου εμπλέκει ποικίλους βιολογικούς μηχανισμούς ακόμη και στο έδαφος της αυτής νοσολογικής οντότητας. Οι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αδρανιοποίηση του παράγοντα von Willebrand (von Willebrand factor, VWF) από αυτοαντισώματα, τη μειωμένη σύνθεση ή απελευθέρωση του παράγοντα και την αυξημένη κάθαρσή του, είτε λόγω της ανάπτυξης άνοσων συμπλεγμάτων είτε λόγω της υψηλής τριβής διαχωρισμού στην κυκλοφορία. Η ENVW συνήθως συνδυάζει εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα όμοια με εκείνα της κληρονομικής νόσου τύπου 2. Για τη διάγνωση απαιτείται σειρά δοκιμασιών εκτίμησης των αντιγονικών και των λειτουργικών επιπέδων του VWF, του παράγοντα πήξης VIII και των υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών του VWF. Η αντιμετώπιση της υποκείμενης διαταραχής οδηγεί συχνά στην αποκατάσταση των μεταβολών του VWF και στην υποχώρηση των συμπτωμάτων. Η δεσμοπρεσίνη και ο συμπυκνωμένος παράγοντας VWF αποτελούν, μεταξύ άλλων, πρόσθετους τρόπους ελέγχου των ενεργών αιμορραγικών συμβαμάτων ή πρόληψης αυτών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στην παθοφυσιολογία, στην εργαστηριακή διερεύνηση και στην αντιμετώπιση της εν λόγω αιμοστατικής διαταραχής.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο παράγοντας von Willebrand (von Willebrand factor, VWF) είναι γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα μεγακαρουκύτταρα. Πολυμερίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, γλυκοζυλιώνεται στη συσκευή Golgi και εισέρχεται στην κυκλοφορία ως μεγάλο πολυμερές μεγέθους 15–20 εκατομμυρίων daltons. Η μεταλλοπρωτεΐνωση ADAMTs 13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no 13) διασπά τα πολυμερή μόρια στη θέση A2. Ο VWF επιτελεί δύο βασικές λειτουργίες: (α) διαμεσολαβεί την προσκόλληση και τη συσσωρευση των αιμοπεταλίων στο τραυματισμένο ενδοθήλιο μέσω των θέσεων σύνδεσης με το κολλαγόνο και τη γλυκοπρωτεΐνη (glycoprotein, GP) Iba και (β) αποτελεί φορέα του παράγοντα (factor, F) VIII στην

κυκλοφορία, εξασφαλίζοντας τη σταθερότητά του (εικ. 1).<sup>1-3</sup>

Η κληρονομική νόσος von Willebrand απαντά με συχνότητα 1% στον γενικό πληθυσμό και είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων που οδηγούν σε ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές του παράγοντα. Οι ποσοτικές μεταβολές μπορεί να είναι από ήπιες/μέτριες (τύπος 1) έως σοβαρές με μη ανιχνεύσιμο παράγοντα (τύπος 3). Οι ποιοτικές μεταβολές συνιστούν τον τύπο 2 της νόσου και διακρίνονται περαιτέρω ανάλογα με τη θέση του παράγοντα που έχει προσβληθεί. Ειδικότερα, στον τύπο 2A και 2B απουσιάζουν τα υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή (ΥΜΒΠ) του VWF.<sup>4,5</sup> Στον τύπο 2B παρατηρείται ενίσχυση της δράσης του VWF ως προς τις θέσεις σύνδεσης με την GPIIb των αιμοπεταλίων, με επακόλουθη κάθαρση των συμπλεγμάτων VWF-αιμοπετάλια από την κυκλοφορία και πρόκληση θρομβοπενίας. Στον τύπο 2M παρατηρούνται

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(5):631–639  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(5):631–639

### Β. Κυριαζή

Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο  
«Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» – Ελληνικός  
Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα

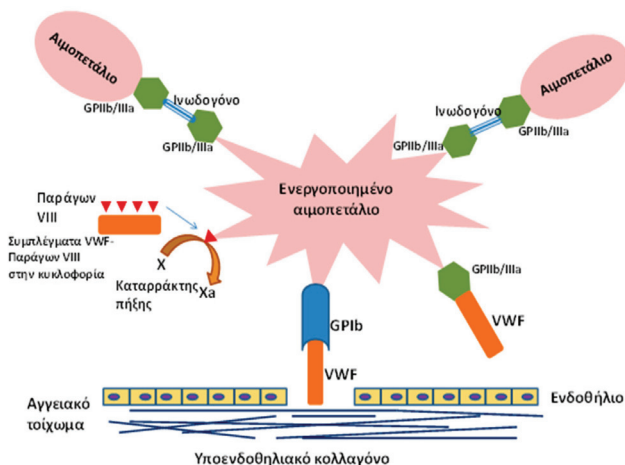
The diagnostic and therapeutic  
approach to acquired  
von Willebrand disease

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Διάγνωση  
Επίκτητη νόσος von Willebrand  
Θεραπεία  
Παθοφυσιολογία

Υποβλήθηκε 2.4.2020  
Εγκρίθηκε 10.5.2020



**Εικόνα 1.** Ο ρόλος του παράγοντα von Willebrand (von Willebrand factor, VWF) στην αιμόσταση. Ο VWF διαμεσολαβεί την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υποενδοθηλιακό κολλαγόνο και στην GPIIb μετά τη βλάβη στο αγγειακό τοίχωμα. Αυτό επάγει δομικές αλλαγές της GPIIb/IIIa, η οποία αλληλεπιδρά με τον VWF και το κολλαγόνο, επάγοντας την περαιτέρω προσκόλληση και συσσώρευση αιμοπεταλίων στο σημείο της αγγειακής βλάβης. Ο VWF αποτελεί φορέα και σταθεροποιητή του παράγοντα πήξης VIII στην κυκλοφορία. GP: Glycoprotein (γλυκοπρωτεΐνη).

διαταραχές στις θέσεις σύνδεσης με τα αιμοπετάλια και το κολλαγόνο, ενώ στον τύπο 2N με τον FVIII.<sup>6,7</sup>

Η επίκτητη νόσος von Willebrand (ENVW) αποτελεί αιμορραγικό σύνδρομο σε άτομα χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αιμοστατικής διαταραχής. Εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία με μέση ηλικία διάγνωσης τα 62 έτη (εύρος: 2–96 έτη) και εκδηλώνεται με βλεννογονοδερματικές και γαστρεντερικές αιμορραγίες ήπιας ή μέτριας βαρύτητας.<sup>8</sup> Λόγω της ήπιας κλινικής εικόνας η διάγνωση πραγματοποιείται συνήθως μετά από τραύμα ή μείζονα χειρουργική επέμβαση, γεγονός που οδηγεί στην υποεκτίμηση της συχνότητας της νόσου, η οποία υπολογίζεται στο 0,04%. Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι πολυπαραγοντική, λόγω του μεγάλου μεγέθους, των ποικίλων λειτουργικών θέσεων και της πολυμερούς φύσης του μορίου του VWF. Οι εμπλεκόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί εξαρτώνται από την υποκείμενη διαταραχή, χωρίς ωστόσο κάποιος από αυτούς να είναι ειδικός για συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα. Η διάγνωση στηρίζεται στην ανεύρεση παρατεταμένου χρόνου ροής, χαμηλών επιπέδων VWF και FVIII και στην παρουσία υποκείμενης νόσου.<sup>9</sup>

Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ENVW, καθώς και την κλινικοεργαστηριακή και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Για τον σκοπό της εργασίας χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων PubMed. Τα κριτήρια αναζήτησης αφορούσαν σε άρθρα ανασκόπησης και πρωτότυπες εργασίες κυρίως της τελευταίας δεκαετίας. Η αναζήτηση με τον όρο

«επίκτητη νόσος von Willebrand» ανέδειξε 289 σχετιζόμενα άρθρα, 173 από τα οποία αφορούσαν σε παρουσιάσεις περιστατικών και σειρές ασθενών με ENVW. Στην αναζήτηση προστέθηκαν ως λέξεις ευρετηρίου οι όροι «παθοφυσιολογία», «διάγνωση», «θεραπεία». Η βιβλιογραφία των άρθρων ανασκόπησης μελετήθηκε για την ανεύρεση σχετικών εργασιών.

## 2. ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΝΟΣΟΣ VON WILLEBRAND

Η ENVW περιγράφηκε πρώτη φορά το 1968 σε παιδί ηλικίας 7 ετών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο.<sup>10</sup> Εκτοτε, μια ποικιλία νοσημάτων, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, λεμφοϋπερπλαστικά και μυελούπερπλαστικά σύνδρομα, συμπαγείς όγκοι, αυτοάνοσες διαταραχές και φαρμακευτικοί παράγοντες, φαίνεται να σχετίζονται με τη συγκεκριμένη αιμοστατική διαταραχή. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται τα δημοσιευμένα περιστατικά επιβεβαιωμένης ENVW, με βάση το υποκείμενο νόσημα, όπως προέκυψε από τη βιβλιογραφία της τελευταίας δεκαετίας.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν εκλυτικό παράγοντα τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά.<sup>11</sup> Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται η στένωση αορτικής και πνευμονικής βαλβίδας, η αορτική στένωση με συνοδό γαστρική αγγειοδυσπλασία (σύνδρομο Heyde), συγγενείς καρδιοπάθειες (ανοικτός αρτηριακός πόρος, διαταραχές του μεσοκοιλιακού και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος), καθώς και περιπτώσεις ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σοβαρού βαθμού που φέρουν συσκευή υποστήριξης των κοιλιών (ventricular assist device, VAD).<sup>12–14</sup> Το 2001, σύμφωνα με το αρχείο της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης, στα καρδιαγγειακά νοσήματα αποδιδόταν το 21% των περιπτώσεων της ENVW. Ωστόσο, τα τελευταία έτη παρατηρείται σημαντική αύξηση των καρδιολογικών ασθενών, οι οποίοι στις μελετώμενες σειρές συνιστούν μέχρι και το 45% των περιπτώσεων ENVW.<sup>9,15</sup> Η αναζήτηση σχετικών εργασιών την τελευταία δεκαετία ανέδειξε ότι στο σύνολο των 1.820 περιπτώσεων ENVW, οι 1.275 (70%) αφορούσαν σε σειρές καρδιολογικών ασθενών (πίν. 1).

Στους ενήλικες συχνές αιτίες της νόσου είναι τα λεμφοϋπερπλαστικά και τα μυελούπερπλαστικά σύνδρομα, η συχνότητα των οποίων μεταξύ των πασχόντων με ENVW κυμαίνεται από 48–63%.<sup>16</sup> Η μονοκλωνική γαμμαπάθεια ακαθόριστης σημασίας (ΜΓΑΣ), συνήθως τύπου IgG ή IgM και σπανιότερα IgA, αποτελεί τη συχνότερη αιτία. Ακολουθεί το πολλαπλούν μυέλωμα, ενώ έχουν περιγραφεί περιστατικά με μακροσφαιριναιμία Waldenström, non-Hodgkin λεμφώματα και ειδικότερα χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων και λεμφώματα οριακής

**Πίνακας 1.** Αριθμός δημοσιευμένων περιστατικών επίκτητης νόσου von Willebrand (ENVW) την τελευταία δεκαετία.

Νοσήματα	Αριθμός περιστατικών (%)
Συσκευή υποστήριξης της κυκλοφορίας	700 (38,5)
Συγγενής καρδιοπάθεια	89 (4,9)
Συσκευή εξωσωματικής οξυγόνωσης	70 (3,8)
Στένωση αορτικής βαλβίδας	264 (14,5)
Άλλη βαλβιδοπάθεια	71 (3,9)
Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	66 (3,6)
Άλλα ή μη προσδιοριζόμενα καρδιολογικά νοσήματα	15 (0,8)
Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση	156 (8,6)
Αληθής πολυκυτταραιμία	48 (2,6)
Άλλα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα	23 (1,3)
Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες	100 (5,5)
Λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα	69 (3,7)
Άλλα ή μη προσδιοριζόμενα αιματολογικά νοσήματα	14 (0,7)
Όγκος Wilm	10 (0,5)
Άλλες κακοήθειες	5 (0,3)
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος	10 (0,5)
Φλεγμονώδης νόσος εντέρου	5 (0,3)
Υποθυρεοειδισμός	35 (1,9)
Σύνδρομο Heyde	4 (0,2)
Σύνδρομο Noonan	3 (0,2)
Νόσος Gaucher	6 (0,3)
Δάγγειος πυρετός	4 (0,2)
Άλλα ή μη προσδιοριζόμενα νοσήματα	53 (2,9)

Πηγή: PubMed

ζώνης.<sup>17</sup> Η συχνότητα της ENVW στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα κυμαίνεται ευρέως από 11,6–75,7%, με την ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση να αποτελεί συχνότερη αιτία της νόσου έναντι της αληθούς πολυκυτταραιμίας και της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας.<sup>18–20</sup>

Περίπου το 2–8% των δημοσιευμένων περιπτώσεων ENVW αποδίδεται στον υποθυρεοειδισμό.<sup>21,22</sup> Ωστόσο, μεταβολές των επιπέδων του VWF παρατηρήθηκαν και σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς. Σε μελέτη 1.342 ευθυρεοειδικών ατόμων που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση θυρεοειδούς, 39 ασθενείς (2,95%) διαγνώστηκαν με ENVW.<sup>23</sup> Η ENVW παρατηρείται στο 4–8% των παιδιών με όγκο του Wilm.<sup>24</sup> Άλλες σχετιζόμενες κακοήθειες είναι το οστεοσάρκωμα και οι καρκίνοι του προστάτη και της ουροδόχου κύστης.<sup>25–27</sup> Περιπτώσεις της νόσου έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με νοσήματα ανοσολογικής αρχής, όπως συστηματικός ερυθματώδης λύκος, νόσος του Crohn, ελκώδης

κολίτιδα και δερματίτιδα.<sup>28,29</sup> Φαρμακευτικοί παράγοντες, όπως βαλπροϊκό οξύ, κολλοειδή διαλύματα υδροξυαιθυλαμύλου HES (hydroxyethyl starch), σιπροφλοξασίνη, τετρακυκλίνες, γκριζεοφουλβίνη, ανασυνδυασμένος FVII, αποτελούν επαγωγείς της νόσου. Περιπτώσεις της νόσου έχουν περιγραφεί σε άτομα με γενετικώς καθοριζόμενα σύνδρομα (Ehlers-Danlos, Turner, Noonan), ιογενή και παρασιτικά νοσήματα, νεφροπάθεια, ηπατική κίρρωση και σαρκοείδωση.<sup>13,15,28,30</sup>

### 3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΝΟΣΟΥ VON WILLEBRAND

Η παθοφυσιολογία της ENVW περιλαμβάνει διάφορους υποκείμενους μηχανισμούς ακόμη και στο έδαφος της ίδιας νοσολογικής οντότητας (πίν. 2).<sup>15</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις η σύνθεση του VWF στα μεγακαρυοκύτταρα και στο ενδοθήλιο, καθώς και η απελευθέρωσή του στην κυκλοφορία είναι φυσιολογικά. Εξαιρέση αποτελεί ο υποθυρεοειδισμός, όπου παρατηρείται διαταραχή στη σύνθεση και στην απελευθέρωση του VWF, προκαλώντας διαταραχή με εργαστηριακά ευρήματα όμοια με εκείνα της κληρονομικής νόσου τύπου 1.<sup>22</sup> Επί πλέον, μειωμένη σύνθεση του VWF διαπιστώθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν βαλπροϊκό οξύ, όπου η συχνότητα της ENVW κυμαίνεται από 20–67%.<sup>11,31</sup>

Ανοσολογικής αρχής ENVW έχει παρατηρηθεί σε νοσήματα του κολλαγόνου, όπως συστηματικός ερυθματώδης λύκος, σκληρόδερμα, μικτή νόσος του κολλαγόνου, καθώς και σε άτομα με αγγειοδυσπλασίες. Αυτοαντισώματα ανιχνεύονται σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα, όπως ΜΓΑΣ, πολλαπλούν μυέλωμα, νόσος Waldenström και σπανιότερα στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και σε άλλα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα.<sup>9,17,32</sup> Τα αντισώματα, συνήθως τύπου IgG, αλλά και IgM ή IgA, προσδένονται σε λειτουργικούς επιτόπους του VWF, όπως οι θέσεις σύνδεσης του VWF με το κολλαγόνο και με τις GPIb-IX-V και GPIIb/IIIa στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης του. Επί πλέον, τα αντισώματα ενδέχεται να δημιουργούν άνοσα συμπλέγματα με τον VWF ή σπανιότερα μπορεί να περιλαμβάνουν και τον FVIII. Τα κυκλοφορούντα άνοσα συμπλέγματα καθαίρονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, επιταχύνοντας την κάθαρση του VWF από την κυκλοφορία και συνεπώς τη μείωση των επιπέδων του.<sup>17,33,34</sup>

Η παθολογική έκφραση των GPIb και GPIIb/IIIa στην επιφάνεια των νεοπλασματικών και των λεμφωματικών κυττάρων επάγει την πρόσδεση του VWF στην επιφάνειά τους, μειώνοντας τη συγκέντρωσή του στην κυκλοφορία.

**Πίνακας 2.** Παθογενετικοί μηχανισμοί και εργαστηριακά ευρήματα σε νοσήματα σχετιζόμενα με την επίκτητη νόσο von Willebrand (ENVW).

Μηχανισμός	Νόσημα	Εργαστηριακά ευρήματα
Ανοσολογικής αρχής/ αυξημένη κάθαρση VWF	Λεμφοϋπερπλαστικά/μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα Νοσήματα κολλαγόνου Αγγειοδυσπλασία	Μείωση VWF:Ag και VWF:RCo, ώστε VWF:Ag/VWF:RCo<0,6 VWFpp φυσιολογικά ή αυξημένα Έλεγχος αυτοαντισωμάτων
Πρωτεολυτική διάσπαση/ καταστροφή VWF	Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα/λευχαιμία Καρδιαγγειακά νοσήματα Σπροφολοξασίνη Ουραιμία Παγκρεατίτιδα Ηπατική κίρρωση	Μειωμένο ή φυσιολογικό VWF:Ag Μείωση VWF:RCo Μείωση ΥΜΒΠ του VWF (ηλεκτροφόρηση)
Προσρόφηση VWF	Νεοπλάσματα Διάλυμα HES Καρδιαγγειακά νοσήματα	Μειωμένο ή φυσιολογικό VWF:Ag Μείωση VWF:RCo Αποκλίνουσα έκφραση GPIb ή GPIIb/IIIa (κυτταρομετρία ροής)
Μειωμένη σύνθεση VWF	Υποθυρεοειδισμός Βαλπροϊκό οξύ	Αναλογική μείωση VWF:Ag και VWF:RCo, ώστε VWF:Ag/VWF:RCo>0,6 Μειωμένος ή φυσιολογικός FVIII:C Μείωση VWFpp

HES: Hydroxyethyl starch (διάλυμα υδροξυαιθυλαμύλου), GP: Glycoprotein (γλυκοπρωτεΐνη), VWF: Von Willebrand factor (παράγοντας von Willebrand), VWF:Ag: VWF antigen (αντιγόνο VWF), VWF:RCo: VWF ristocetin cofactor (δραστικότητα VWF με προσθήκη ριστοσεΐνης), VWFpp: VWF propeptide (προπεπτίδιο VWF), FVIII:C: Factor VIII coagulant activity (δραστικότητα παράγοντα VIII), ΥΜΒΠ: Υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή

Αλληλεπίδραση του VWF και ειδικά των ΥΜΒΠ με την GPIIb των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων έχει παρατηρηθεί στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, όπου υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων και της συγκέντρωσης των πολυμερών του παράγοντα στο πλάσμα.<sup>35,36</sup> Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων μπορεί να παρατηρηθεί σε καρδιαγγειακά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από υψηλή τριβή διαχωρισμού (shear stress), όπως στη στένωση της αορτικής βαλβίδας. Η προσρόφηση του παράγοντα στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων μη νεοπλασματικών αιμοπεταλίων είναι ένας από τους μηχανισμούς ENVW στα νοσήματα αυτά.<sup>15</sup> Επί πλέον, τα ΥΜΒΠ του VWF προσροφώνται στα μεγάλα μόρια των διαλυμάτων HES, τα οποία χρησιμοποιούνται στην αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου.<sup>15,37</sup> Αν και η προσρόφηση του παράγοντα στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων αποτελεί βασικό μηχανισμό ENVW, στον όγκο του Wilms η μειωμένη δραστηριότητα του VWF σχετίζεται με την έκθεσή του στο υαλουρονικό οξύ, που παράγεται σε αυξημένες ποσότητες από τα κύτταρα του νεφροβλαστώματος.<sup>24,38</sup>

Η παθογένεια της ENVW στα καρδιαγγειακά νοσήματα συχνά σχετίζεται με την καταστροφή του παράγοντα κατά τη διέλευσή του από τις στενωμένες βαλβίδες, τις συσκευές υποστήριξης της κυκλοφορίας και της εξωσωματικής οξυγόνωσης. Η υψηλή τριβή διαχωρισμού που αναπτύσσεται κατά την επιτάχυνση του αίματος στη μηχανική αντλία οδηγεί σε δομικές μεταβολές του πολυμερούς μορίου του

VWF και στην αποκάλυψη των A2 περιοχών, όπου δρα η ADAMTs 13, επιτρέποντας την πρόωρη διάσπαση αυτών και την απώλεια των ΥΜΒΠ. Επί πλέον, η υψηλή τριβή διαχωρισμού οδηγεί σε αυξημένη διαθεσιμότητα της ADAMTs 13 και της πλασμίνης στην κυκλοφορία, γεγονός που προκαλεί πρωτεολυτική διάσπαση του παράγοντα και απώλεια των ΥΜΒΠ.<sup>2,34,39</sup> Αντίστοιχα, η αυξημένη γλοιότητα του αίματος στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα αυξάνει την τριβή διαχωρισμού και προκαλεί πρωτεόλυση του VWF. Στην ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση η πρωτεόλυση των ΥΜΒΠ πυροδοτείται από ιόντα ασβεστίου που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια και προκαλούν ενεργοποίηση πρωτεασών.<sup>15</sup> Πρωτεολυτική διάσπαση των ΥΜΒΠ έχει παρατηρηθεί σε σειρές ασθενών με ουραιμία, παγκρεατίτιδα, λευχαιμία, ηπατική κίρρωση και σε αυτούς υπό αγωγή με σπροφολοξασίνη.<sup>9,15,40</sup>

#### 4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΝΟΣΟΥ VON WILLEBRAND

Η αρχική προσέγγιση του ασθενούς με υποψία ENVW είναι όμοια με εκείνη της κληρονομικής νόσου. Το αρνητικό οικογενειακό και ατομικό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης, καθώς και η καθυστέρηση στην εκδήλωση των συμπτωμάτων στη διάρκεια της ζωής του ατόμου διαφοροποιούν την επίκτητη από την κληρονομική μορφή της νόσου.<sup>15</sup> Η εργαστηριακή διερεύνηση ξεκινά με τη γενική εξέταση αίματος



και τις κατατοπιστικές δοκιμασίες πήξης, όπως οι χρόνοι προθρομβίνης (prothrombin time, PT) και ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated thromboplastin time, APTT). Οι τιμές APTT μπορεί να είναι φυσιολογικές ή αυξημένες, ενώ δεν επηρεάζεται ο PT. Η γενική εξέταση αίματος πιθανόν να αναδείξει αναιμία, λόγω της απώλειας αίματος και ήπια θρομβοπενία σε περιπτώσεις με εικόνα όμοια με εκείνη του τύπου 2B της κληρονομικής νόσου.<sup>15,37</sup>

Η διερεύνηση των μεταβολών του VWF απαιτεί έναν συνδυασμό εργαστηριακών εξετάσεων. Οι δοκιμασίες πρώτης γραμμής περιλαμβάνουν τον ποσοτικό προσδιορισμό του παράγοντα (VWF antigen, VWF:Ag), την εκτίμηση της ικανότητας του παράγοντα να προσδέεται στην GPIIb με την προσθήκη ριστοσετίνης (VWF ristocetin cofactor, VWF:RCo), τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του FVIII (FVIII coagulant activity, FVIII:C) και τον προσδιορισμό του λόγου VWF:RCo/VWF:Ag. Οι φυσιολογικές τιμές του VWF παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση, με αποτέλεσμα να υπάρχει προβληματισμός ως προς το όριο κάτω από το οποίο τεκμηριώνεται η ανεπάρκειά του. Γενικά, προτείνεται το όριο των 50 IU/dL, ενώ μερικές ομάδες προτείνουν ως τιμή διαχωρισμού (cut-off) τις 30 IU/dL ή ακόμη και τις 20 IU/dL. Τιμές λόγου VWF:RCo/VWF:Ag <0,6 συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης νόσου von Willebrand τύπου 2 (2A, 2B, 2M) και υπαγορεύουν την ανάγκη για περαιτέρω επιβεβαιωτικές δοκιμασίες.<sup>7,41,42</sup>

Οι δοκιμασίες δεύτερης γραμμής περιλαμβάνουν την ανάλυση των πολυμερών του παράγοντα, την αξιολόγηση της πρόσδεσης στο κολλαγόνο (VWF collagen binding, VWF:CB), στα αιμοπετάλια (VWF platelet binding, VWF:PB) και στον FVIII (VWF-FVIII binding, VWF:FVIIIb), καθώς και τη δοκιμασία συσώρευσης των αιμοπεταλίων με χαμηλή δόση ριστοσετίνης (low dose ristocetin-induced platelet aggregation, LD-RIPA).<sup>7</sup> Ο προσδιορισμός των προπεπτιδίων του VWF (VWF propeptide, VWFpp) παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη βιοσύνθεσή του. Η μείωση των VWFpp παρατηρείται σε νόσο von Willebrand τύπου 1 και 3, ενώ αυξημένες τιμές προπεπτιδίων έναντι του VWF:Ag δεικνύουν αυξημένη κάθαρση του παράγοντα. Ο λόγος VWFpp/VWF:Ag είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ENVW λόγω μονοκλωνικής γαμμαπάθειας έναντι αυτού που παρατηρείται σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιοπάθεια.<sup>7</sup>

Ο γενετικός έλεγχος έχει περιορισμένη αξία στη διάγνωση της νόσου von Willebrand και πολύ περισσότερο στην επίκτητη μορφή αυτής, καθώς το γονίδιο του παράγοντα είναι μεγάλο και φυσιολογικές παραλλαγές αυτού ανευρίσκονται με αυξημένη συχνότητα. Επί πλέον, σε σημαντικό αριθμό ατόμων με κληρονομική νόσο δεν ανευρίσκονται μεταλλάξεις.<sup>37</sup>

Η μειωμένη σύνθεση ή η απελευθέρωση του VWF στον υποθυρεοειδισμό προκαλεί νόσο τύπου 1, που χαρακτηρίζεται από ήπια έως μέτρια, αλλά με αναλογική μείωση των τιμών VWF:Ag και VWF:RCo με λόγο VWF:Ag/VWF:RCo >0,6.<sup>22</sup> Ωστόσο, με εξαίρεση τον υποθυρεοειδισμό, στις περισσότερες περιπτώσεις η ENVW είναι τύπου 2 κατ'αντιστοιχία με την κληρονομική μορφή.<sup>37</sup> Η διαταραχή της πρωτογενούς αιμόστασης προκαλεί παράταση του χρόνου ροής, καθώς και του χρόνου σύγκλισης στον αναλυτή PFA-100 (platelet function analyser-100). Συνήθως, τα επίπεδα VWF:Ag και FVIII:C είναι φυσιολογικά ή ηπιώς μειωμένα, ενώ είναι εμφανής η μείωση των VWF:RCo και των VWF:CB, με συνέπεια τη μείωση των λόγων VWF:RCo/VWF:Ag και VWF:RCo/VWF:CB. Στην ENVW ανοσολογικής αρχής παρατηρείται μείωση των αντιγονικών και των λειτουργικών επιπέδων του VWF με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα VWFpp. Στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και στους περισσότερους με λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα παρατηρούνται φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα VWF:Ag, VWF:RCo, VWF:CB και συχνά παθολογικοί λόγοι VWF:RCo/VWF:CB, VWF:RCo/VWF:Ag.<sup>43</sup>

Ο έλεγχος αντισωμάτων έναντι του VWF είναι απαραίτητος σε όλες τις περιπτώσεις ENVW, καθ'ότι η παρουσία τους σχετίζεται με σοβαρές αιμορραγίες και δυσμενή πρόγνωση. Η διερεύνηση της παρουσίας αυτοαντισωμάτων στην ENVW είναι σύνθετη διαδικασία, καθώς ο VWF διαθέτει διάφορες λειτουργικές θέσεις σύνδεσης (αιμοπετάλια, FVIII, κολλαγόνο) έναντι των οποίων μπορεί να στραφούν πιθανά αντισώματα. Για τον λόγο αυτόν απαιτείται ένα σύνολο εξετάσεων για την αναγνώρισή τους, περιλαμβανομένων των VWF:RCo, VWF:CB και RIPA.<sup>44</sup> Η παρουσία αντισωμάτων έναντι λειτουργικών θέσεων του παράγοντα ελέγχεται με δοκιμασία μίξης πλάσματος ασθενούς με φυσιολογικό πλάσμα για 1–4 ώρες στους 37 °C και επακόλουθη μέτρηση της δραστηριότητας του VWF. Η παρουσία αντισωμάτων που δεν επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του παράγοντα, αλλά επάγουν την κάθαρσή του, ελέγχεται με την ενζυμική ανοσοδοκιμασία ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).<sup>43</sup>

Η προσρόφηση των ΥΜΒΠ του VWF σε νεοπλασματικά κύτταρα και η αυξημένη κάθαρσή τους, λόγω υψηλής τριβής διαχωρισμού, προκαλούν συνήθως φυσιολογική συγκέντρωση του VWF:Ag και χαμηλή VWF:RCo.<sup>16</sup> Η προσρόφηση του VWF στα καρκινικά κύτταρα μπορεί να επιβεβαιωθεί με ανοσοφθορισμό ή κυτταρομετρία ροής. Η τελευταία μπορεί να αναδείξει αποκλίνουσα έκφραση GPIIb ή GPIIb/IIIa στην επιφάνεια των κακοήθων κυττάρων.<sup>35</sup> Η ανάλυση των ΥΜΒΠ του VWF με ηλεκτροφόρηση και σπανιότερα με πυκνομετρία είναι χρήσιμη στις περιπτώσεις όπου η νόσος σχετίζεται με απώλεια των ΥΜΒΠ, όπως στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η ευαισθησία της εξέτασης ανέρχεται στο 86% και κρίνεται αναγκαία ακόμη και στις περιπτώσεις κατά τις

οποίες οι υπόλοιπες δοκιμασίες είναι φυσιολογικές.<sup>38,45-47</sup>

Δεδομένου ότι η διάγνωση της ENVW προϋποθέτει την ύπαρξη υποκείμενης νόσου, η λήψη ιατρικού ιστορικού, η κλινική εξέταση και οι εξετάσεις εντοπισμού υποκείμενης παθολογίας είναι αναγκαίες. Οι τελευταίες περιλαμβάνουν κατά περίπτωση βιοχημικό έλεγχο, απεικονιστικές δοκιμασίες, καθώς και ειδικές εξετάσεις, όπως ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων-ανοσοσφαιρινών, ανοσοκαθήλωση, ορολογικές δοκιμασίες, θυροειδικές ορμόνες, υπερηχογραφικό έλεγχο της καρδιάς και των αγγείων, εξέταση του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών, καθώς και βιοψία λεμφαδένων ή άλλων βλαβών για τη διάγνωση αιματολογικών και άλλων νεοπλασιών.<sup>15</sup> Στον πίνακα 2 συνοψίζονται τα βασικά διαγνωστικά ευρήματα στην ENVW σε συνδυασμό με το υποκείμενο νόσημα και τον παθογενετικό μηχανισμό.

## 5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΝΟΣΟ VON WILLEBRAND

Οι βασικοί άξονες της θεραπευτικής προσέγγισης της ENVW περιλαμβάνουν τον έλεγχο της αιμορραγίας, την προφύλαξη των ασθενών υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, όπως οι υποβληθέντες σε χειρουργική επέμβαση, και την αντιμετώπιση της υποκείμενης παθολογίας.<sup>38</sup> Επί απουσίας ενεργού αιμορραγίας, καθώς και σε περιπτώσεις εφικτής αναβολής επεμβάσεων υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, η θεραπεία της υποκείμενης νόσου ή η διακοπή του υπεύθυνου φαρμακευτικού παράγοντα αποτελούν προτεραιότητα.<sup>48</sup> Η αντιμετώπιση των νεοπλασματικών νοσημάτων με χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή χειρουργική εκτομή, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στον υποθυροειδισμό και η αποκατάσταση της καρδιαγγειακής βλάβης οδηγούν σε ύφεση της αιμοστατικής διαταραχής.<sup>11</sup> Η θεραπεία των λεμφωμάτων και του πολλαπλού μυελώματος οδηγεί σε πλήρη ύφεση της νόσου στο 35–70% των περιπτώσεων.<sup>43</sup>

Η δεσμοπρεσίνη (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP) αποτελεί δομικό ανάλογο της αντιδιουρητικής ορμόνης βαζοπρεσίνης και ασκεί την αιμοστατική της δράση μέσω απελευθέρωσης του VWF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>49</sup> Η δόση έναρξης είναι 0,3 μg/kg σωματικού βάρους σε 30 min ενδοφλέβιας έγχυσης 1 ή 2 φορές ημερησίως και ακολουθεί τιτλοποίηση της δόσης ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.<sup>50</sup> Η ανταπόκριση στη δεσμοπρεσίνη εξαρτάται από το υποκείμενο νόσημα και συνολικά υπολογίζεται στο 32%. Πτωχή ανταπόκριση παρατηρείται σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο (10%) και σε αυτούς με μυελούπερπλαστικά σύνδρομα (21%). Καλύτερη ανταπόκριση καταγράφεται σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα (33%), λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα (44%) και μη αιματολογικές κακοήθειες (75%).<sup>8,38</sup> Η χορήγηση δεσμοπρεσίνης

και συμπυκνωμένου VWF μπορεί να μειώσει τις αιμορραγικές εκδηλώσεις και τη χειρουργική απώλεια αίματος σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>11,49</sup> Η θεραπεία με θυροξίνη στον υποθυροειδισμό οδηγεί σε υποχώρηση των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων της ENVW. Ωστόσο, η δεσμοπρεσίνη χορηγείται προφυλακτικά πριν από τη βιοψία θυροειδούς ή άλλη επέμβαση στους ασθενείς αυτούς.<sup>38</sup> Η αποτελεσματικότητα της δεσμοπρεσίνης είναι δύσκολο να προβλεφθεί και φαίνεται να είναι περιορισμένη ειδικά σε ασθενείς με αυτοαντισώματα και αυξημένη κάθαρση του VWF. Για τον λόγο αυτόν συνιστάται έλεγχος των VWF:Ag και VWF:RCo στη διάρκεια της θεραπείας.<sup>38</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες της δεσμοπρεσίνης, όπως η υπερφόρτωση με υγρά, η υπονατρίαμια και οι επιληπτικές κρίσεις, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χορήγησή της σε καρδιαγγειακούς ασθενείς, σε παιδιά ηλικίας <2 ετών, σε ηλικιωμένους και στη σχετιζόμενη με το βαλπροϊκό οξύ ENVW.<sup>15</sup>

Η χορήγηση συμπυκνωμένων προϊόντων VWF και FVIII οδηγεί σε ταχεία αύξηση των επιπέδων τους στην κυκλοφορία. Ωστόσο, απαιτούνται υψηλές δόσεις προκειμένου να αντισταθμιστεί η ανασταλτική δράση των αυτοαντισωμάτων ή η αυξημένη κάθαρση του VWF. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των συμπυκνωμένων παραγόντων είναι βραχύς σε ασθενείς με ΜΓΑΣ και σε αυτούς με αναστολείς. Η δόση και η συχνότητα χορήγησής τους εξαρτάται από την κλινική ανταπόκριση, όπως αυτή καταγράφεται από τη μέτρηση των επιπέδων VWF:Ag και VWF:RCo.<sup>17</sup> Η ανταπόκριση στους συμπυκνωμένους παράγοντες VWF και FVIII ανέρχεται στο 37%.<sup>45</sup> Στους συμπαγείς όγκους η χορήγηση δεσμοπρεσίνης και συμπυκνωμένου παράγοντα VWF αποτελούν μια θεραπευτική επιλογή. Ωστόσο, ο χρόνος ημίσειας ζωής του VWF περιορίζεται, λόγω της προσρόφησής του στην επιφάνεια του όγκου.<sup>51</sup>

Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη, μειώνουν τη συγκέντρωση ή αναστέλλουν τα αυτοαντισώματα και χορηγούνται σε ασθενείς ανθεκτικούς σε άλλες θεραπείες. Σε σειρά 186 περιστατικών με ENVW η ανταπόκριση στην κορτιζόνη ήταν 19% και στα υπόλοιπα ανοσοκατασταλτικά 35%. Η αποτελεσματικότητα της ανοσοκαταστολής ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΜΓΑΣ και αυτοάνοσα νοσήματα. Βασικά μειονεκτήματα των εν λόγω παραγόντων είναι η καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης τους και οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη μακρόχρονη χορήγησή τους.<sup>45</sup>

Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (intravenous immunoglobulin, IVIg) δρα μέσω αναστολής των Fc υποδοχέων στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, περιορίζοντας την κάθαρση του παράγοντα ή τη δημιουργία άνοσων συμπλεγμάτων. Η συνολική ανταπόκριση στην IVIg υπολογίζεται στο 30–33%

και τείνει να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα, νεοπλασίες και αυτοάνοσα νοσήματα.<sup>17,45</sup> Οι ασθενείς με ENVW σε έδαφος IgG-MΓΑΣ, οι οποίοι παρακολουθούνται χωρίς θεραπεία της υποκείμενης νόσου, παρουσιάζουν ύφεση των αιμορραγικών εκδηλώσεων με τη λήψη IVIg.<sup>38</sup> Αποκατάσταση φυσιολογικών τιμών VWF:Ag και VWF:RCo παρατηρείται 24–48 ώρες από τη χορήγηση της ανοσοσφαιρίνης. Λόγω της καθυστέρησης στην έναρξη της δράσης, σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία και σε εκείνους που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, συνιστάται η σύγχρονη χορήγηση δεσμοπρεσίνης, συμπυκνωμένου παράγοντα VWF ή FVIII για άμεσο έλεγχο της αιμορραγικής διάθεσης. Η IVIg χορηγείται σε δόση 1 g/kg σωματικού βάρους για 2 ημέρες και μπορεί να επαναληφθεί κάθε 21 ημέρες.<sup>52</sup>

Το τρανεξαμικό οξύ (20–25 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 8–12 ώρες) έχει χρησιμοποιηθεί από του στόματος, ενδοφλεβίως ή τοπικά, ως συμπληρωματική αγωγή στη δεσμοπρεσίνη ή στον συμπυκνωμένο παράγοντα VWF, στη χειρουργική και σε περιπτώσεις με αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα. Επί πλέον, ως μονοθεραπεία μπορεί να περιορίσει ήπιες αιμορραγικές εκδηλώσεις.<sup>38,53</sup> Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας FVII (90 μg/kg σωματικού βάρους ενδοφλεβίως κάθε 2–4 ώρες), γνωστός από τη χρήση του σε αιμορροφιλικούς ασθενείς με αναστολείς, έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση των αιμορραγικών εκδηλώσεων, καθώς και σε ασθενείς ανθεκτικούς στις υπόλοιπες θεραπείες.<sup>16,54</sup> Άλλες θεραπευτικές επιλογές είναι η εξωσωματική ανοσοπροσρόφηση, ειδικά σε περιπτώσεις με υψηλό τίτλο αυτοαντισωμάτων, και η πλασμαφαίρεση.<sup>37</sup> Η πλασμαφαίρεση συνιστάται σε ασθενείς με μονοκλωνική γαμμαπάθεια ή σε αυτούς με πτωχή ανταπόκριση στις υπόλοιπες θεραπείες, με στόχο την απομάκρυνση των αυτοαντισωμάτων ή της παραπρωτεΐνης. Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα υπερέχει έναντι της λευκωματίνης, ως

διάλυμα αντικατάστασης στην πλασμαφαίρεση, λόγω αποφυγής της μείωσης των επιπέδων του ινωδογόνου και άλλων παραγόντων πήξης κατά τη διαδικασία. Η πλασμαφαίρεση είναι αποτελεσματική στο 20% των περιπτώσεων, ειδικά σε αυτές που σχετίζονται με IgM-παραπρωτεΐναιμιές.<sup>38,45,53</sup>

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ENVW αποτελεί αιμορραγική εκδήλωση μιας ποικιλίας νοσημάτων, η οποία μπορεί να περιπλέξει τη συνολική διαγνωστική και θεραπευτική διαχείριση των ασθενών. Η ταχεία κάθαρση, η κυτταρική προσρόφηση και η μηχανική ή πρωτεολυτική διάσπαση του VWF αποτελούν προτεινόμενους παθογενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι μπορεί να συνδυάζονται και να συνυπάρχουν. Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις αλλά και οι παθολογικές μεταβολές των VWF και FVIII συχνά αποκαθίστανται με τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της επίκτητης φύσης αυτών. Τα διαθέσιμα υποστηρικτικά μέτρα για την αντιμετώπιση σοβαρών αιμορραγιών ή την πρόληψη αυτών σε περιπτώσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου εφαρμόζονται εμπειρικά και κατά περίπτωση. Οι περισσότερες εργασίες είναι αναδρομικές και περιορίζονται σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση ή αφορούν σε παρουσιάσεις περιστατικών, γεγονός που δεν επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό της επίπτωσης της διαταραχής στα σχετιζόμενα νοσήματα. Επί πλέον, ζητήματα που αφορούν σε πιθανούς παράγοντες κινδύνου, καθώς και στη συσχέτιση της νόσου με τη βαρύτητα του υποκείμενου νοσήματος παραμένουν ανοικτά. Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες είναι απαραίτητες για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της εξέλιξης της συγκεκριμένης αιμοστατικής διαταραχής, επιτρέποντας τον σχεδιασμό διαγνωστικών αλγορίθμων, θεραπευτικών πρωτοκόλλων και προληπτικών μέτρων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

## ABSTRACT

### The diagnostic and therapeutic approach to acquired von Willebrand disease

V. KYRIAZI

Hematology Department, "Korgialenio-Mpenakio" – Hellenic Red Cross General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(5):631–639

Acquired von Willebrand syndrome (AVWS) is a hemorrhagic manifestation of a heterogeneous group of diseases in patients with a negative personal and family history of bleeding diathesis. Cardiovascular diseases, lymphoproliferative and myeloproliferative syndromes, autoimmune disorders, solid tumors, and various pharmaceuticals are the most commonly associated inductive factors. Its frequency is often underestimated, because of the mildness of the hemorrhagic events, and its diagnostic difficulty, requiring specialized laboratory tests. The pathophysiology involves a variety of biological mechanisms, even in the setting of the same pathological entity. The basic pathogenetic path-



ways include the inactivation of von Willebrand factor (VWF) by autoantibodies, increased clearance of VWF due to the development of immune complexes and high shear stress, and reduced VWF synthesis and release. AVWS usually combines laboratory and clinical findings similar to those in the type 2 form of the hereditary disease. Diagnosis requires a series of tests to assess the antigenic and functional VWF levels, the coagulation factor VIII, and the VWF high molecular weight polymers. Treatment of the underlying disorder leads to the reverse of the VWF alterations and regression of symptoms. Desmopressin and VWF concentrates are used, among other drugs, to control or prevent active hemorrhagic events in high-risk patients. This review summarizes the currently available data regarding the pathophysiology, laboratory investigation, and management of this hemostatic disorder.

**Key words:** Acquired von Willebrand syndrome, Diagnosis, Pathophysiology, Therapy

## Βιβλιογραφία

1. SPRINGER TA. Von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. *Blood* 2014, 124:1412–1425
2. HILAL T, MUDD J, DeLOUGHERY TG. Hemostatic complications associated with ventricular assist devices. *Res Pract Thromb Haemost* 2019, 3:589–598
3. RANDI AM, LAFFAN MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: Basic and applied issues. *J Thromb Haemost* 2017, 15:13–20
4. RYDZ N, GRABELL J, LILLICRAP D, JAMES PD. Changes in von Willebrand factor level and von Willebrand activity with age in type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia* 2015, 21:636–641
5. LEEBEEK FWG, EIKENBOOM JCJ. Von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 2016, 375:2067–2080
6. HASSAN S, QURESHI W, DONTIHIREDDY V, KURIAKOSE P. Congenital von Willebrand's disease and clinical hypothyroidism. *Haemophilia* 2013, 19:242–245
7. ROBERTS JC, FLOOD VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol* 2015, 37(Suppl 1):11–17
8. FEDERICI AB. Acquired von Willebrand syndrome: An underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 2006, 43(Suppl 1):S48–S58
9. SHETTY S, KASATKA P, GHOSH K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: A concise review. *Eur J Haematol* 2011, 87:99–106
10. SIMONE JV, CORNET JA, ABILDGAARD CF. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood* 1968, 31:806–812
11. CALLAGHAN MU, WONG TE, FEDERICI AB. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in childhood. *Blood* 2013, 122:2019–2022
12. CASONATO A, SPONGA S, PONTARA E, CATTINI MG, BASSO C, THIENE G ET AL. Von Willebrand factor abnormalities in aortic valve stenosis: Pathophysiology and impact on bleeding. *Thromb Haemost* 2011, 106:58–66
13. WIEGAND G, HOFBECK M, ZENKER M, BUDDE U, RAUCH R. Bleeding diathesis in Noonan syndrome: Is acquired von Willebrand syndrome the clue? *Thromb Res* 2012, 130:e251–e254
14. BLACKSHEAR JL. Heyde syndrome: Aortic stenosis and beyond. *Clin Geriatr Med* 2019, 35:369–379
15. MITAL A. Acquired von Willebrand syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2016, 25:1337–1344
16. FEDERICI AB. Acquired von Willebrand syndrome: Is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? *J Thromb Haemost* 2008, 6:565–568
17. LECHNER K, PABINGER I, OBERMEIER HL, KNOEBL P. Immune-mediated disorders causing bleeding or thrombosis in lymphoproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 2014, 40:359–370
18. MITAL A, PREJZNER W, BIENIASZEWSKA M, HELLMANN A. Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: A retrospective analysis of 170 consecutive patients. *Pol Arch Med Wewn* 2015, 125:914–920
19. MITAL A, PREJZNER W, HELLMANN A. Acquired von Willebrand syndrome during the course of myelofibrosis: Analysis of 32 cases. *Adv Clin Exp Med* 2015, 24:1001–1006
20. TEFFERI A, SMOCK KJ, DIVGI AB. Polycythemia vera-associated acquired von Willebrand syndrome despite near-normal platelet count. *Am J Hematol* 2010, 85:545
21. VESCOVI PP, FAVALORO EJ, LIPPI G, GAROFANO M, MONTAGNANA M, MANZATO F ET AL. The spectrum of coagulation abnormalities in thyroid disorders. *Semin Thromb Hemost* 2011, 37:7–10
22. FEDERICI AB. Acquired von Willebrand syndrome associated with hypothyroidism: A mild bleeding disorder to be further investigated. *Semin Thromb Hemost* 2011, 37:35–40
23. FRANCHINI M, ZUGNI C, VENERI D, GANDINI G, LIPPI G, MANZATO F ET AL. High prevalence of acquired von Willebrand's syndrome in patients with thyroid diseases undergoing thyroid surgery. *Haematologica* 2004, 89:1341–1346
24. FOSBURY E, SZYCHOT E, SLATER O, MATHIAS M, SIBSON K. An 11-year experience of acquired von Willebrand syndrome in children diagnosed with Wilm's tumour in a tertiary referral centre. *Pediatr Blood Cancer* 2016, 64:doi: 10.1002/pbc.26246
25. CLAUS PE, VAN HAUTE I, VERHOYE E, DEEREN D, MOREAU E. Diagnostic challenges in acquired von Willebrand syndrome: A complex case of prostate carcinoma associated-acquired von Willebrand syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2017, 43:101–104
26. DUMAS G, ROUSSEAU B, RODRIGUES MJ, TLEMSANI C, GOLDWASSER F. Acquired type II von Willebrand syndrome in locally advanced bladder cancer successfully treated with intravenous immunoglobulin and chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer* 2016, 14:e95–e97
27. AGRAWAL AK, GOLDEN C, MATSUNAGA A. Acquired von Wille-



- brand disease in an osteosarcoma patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011, 33:622–623
28. KASATKAR P, GHOSH K, SHETTY S. Acquired von Willebrand syndrome: A rare disorder of heterogeneous etiology. *J Postgrad Med* 2013, 59:98–101
  29. DI SABATINO A, AMBAGLIO C, ARONICO N, GHIDELLI N, LENTI MV, GAMBA G ET AL. Acquired von Willebrand syndrome in inflammatory bowel disease. *Haemophilia* 2017, 23:e231–e233
  30. DJAMIATUN K, VAN DER VEN AJAM, DE GROOT PG, FARADZ SMH, HAPSARI D, DOLMANS WM ET AL. Severe dengue is associated with consumption of von Willebrand factor and its cleaving enzyme ADAMTS-13. *PLoS Negl Trop Dis* 2012, 6:e1628
  31. KOENIG S, GERSTNER T, KELLER A, TEICH M, LONGIN E, DEMPFLER CE. High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: A prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008, 19:375–382
  32. DICKE C, SCHNEPPENHEIM S, HOLSTEIN K, SPATH B, BOKEMEYER C, DITTMER R ET AL. Distinct mechanisms account for acquired von Willebrand syndrome in plasma cell dyscrasias. *Ann Hematol* 2016, 95:945–957
  33. VAN GENDEREN PJ, VINK T, MICHIELS JJ, VAN 'T VEER MB, SIXMA JJ, VAN VLIET HH. Acquired von Willebrand disease caused by an autoantibody selectively inhibiting the binding of von Willebrand factor to collagen. *Blood* 1994, 84:3378–3384
  34. FRANCHINI M, LIPPI G. Acquired von Willebrand syndrome: An update. *Am J Hematol* 2007, 82:368–375
  35. SCROBOHACI ML, DANIEL MT, LEVYY, MAROLLEAU JP, BROUET JC. Expression of Gplb on plasma cells in a patient with monoclonal IgG and acquired von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1993, 84:471–475
  36. BUDDER U, VAN GENDEREN PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost* 1997, 23:425–431
  37. FRANCHINI M, LIPPI G, FAVALORO EJ. Etiology and diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010, 8:20–24
  38. TIEDE A, RAND JH, BUDDER U, GANSER A, FEDERICI AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011, 117:6777–6785
  39. RUTH A, MEADOR M, HUI R, LOFTIS L, TERUYA J. Acquired von Willebrand syndrome in pediatric extracorporeal membrane oxygenation patients: A single institution's experience. *Pediatr Crit Care Med* 2019, 20:980–985
  40. CASTAMAN G, LATTUADA A, MANNUCCI PM, RODEGHIERO F. Characterization of two cases of acquired transitory von Willebrand syndrome with ciprofloxacin: Evidence for heightened proteolysis of von Willebrand factor. *Am J Hematol* 1995, 49:83–86
  41. MOHAMMED S, FAVALORO EJ. Laboratory testing for von Willebrand factor ristocetin cofactor (VWF:RCo). *Methods Mol Biol* 2017, 1646:435–451
  42. FAVALORO EJ, MOHAMMED S, PATZKE J. Laboratory testing for von Willebrand factor antigen (VWF:Ag). *Methods Mol Biol* 2017, 1646:403–416
  43. TIEDE A, PRIESACK J, WERWITZKE S, BOHLMANN K, OORTWIJN B, LENTING P ET AL. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: A retrospective single-centre cohort study. *J Thromb Haemost* 2008, 6:569–576
  44. GUERIN V, RYMAN A, VELEZ F. Acquired von Willebrand disease: Potential contribution of the von Willebrand factor collagen-binding to the identification of functionally inhibiting autoantibodies to von Willebrand factor: A rebuttal. *J Thromb Haemost* 2008, 6:1051–1052
  45. FEDERICI AB, RAND JH, BUCCIARELLI P, BUDDER U, VAN GENDEREN PJ, MOHRI H ET AL. Acquired von Willebrand syndrome: Data from a international registry. *Thromb Haemost* 2000, 84:345–349
  46. MEYER AL, MALEHSA D, BARA C, BUDDER U, SLAUGHTER MS, HAVERICH A ET AL. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 2010, 3:675–681
  47. BERG D, LEOVICS E, KAI M, SPIELVOGEL D. The predicament of gastrointestinal bleeding in patients with a continuous-flow left ventricular assist device: Pathophysiology, evaluation and management. *Cardiol Rev* 2019, 27:222–229
  48. SUCKER C, MICHIELS JJ, ZOTZ RB. Causes, etiology and diagnosis of acquired von Willebrand disease: A prospective diagnostic workup to establish the most effective therapeutic strategies. *Acta Haematol* 2009, 121:177–182
  49. STEINLECHNER B, ZEIDLER P, BASE E, BIRKENBERG B, ANKERSMIT HJ, SPANNAGL M ET AL. Patients with severe aortic valve stenosis and impaired platelet function benefit from preoperative desmopressin infusion. *Ann Thorac Surg* 2011, 91:1420–1426
  50. CHARLEBOIS J, RIVARD GÉ, ST-LOUIS J. Management of acquired von Willbrand syndrome. *Transfus Apher Sci* 2018, 57:721–723
  51. BUDDER U, SCHEPPENHEIM S, DITTMER R. Treatment of the acquired von Willebrand syndrome. *Expert Rev Hematol* 2015, 8:799–818
  52. KANAKRY JA, GLADSTONE DE. Maintaining hemostasis in acquired von Willebrand syndrome: A review of intravenous immunoglobulin and the importance of rituximab dose scheduling. *Transfusion* 2013, 53:1730–1735
  53. FEDERICI AB, BUDDER U, CASTAMAN G, RAND JH, TIEDE A. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: A 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013, 39:191–201
  54. SMARADOTTIR A, BONA R. A case of acquired von Willebrand syndrome successfully treated with recombinant factor VIIa during thyroidectomy. *Thromb Haemost* 2004, 92:666–667
- Corresponding author:*
- V. Kyriazi, Department of Hematology, "Korgialenio-Mpenakio" – Hellenic Red Cross General Hospital, 2 Athanasaki street, 115 26 Athens, Greece  
e-mail: kyriazivasiliki@yahoo.com