

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Arlette Ruiz de Sáez.

Centro Nacional de Hemofilia. Banco Metropolitano de Sangre. Caracas, Venezuela

La Enfermedad de von Willebrand (EvW) es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente. Es causada por un defecto cuantitativo o cualitativo del Factor von Willebrand (FVW), proteína multimérica, de gran tamaño, codificada por un gen ubicado en el cromosoma 12. El FVW es sintetizado en células del endotelio vascular y en los megacariocitos; es esencial para la formación del tapón plaquetario y cumple dos importantes funciones. 1.- Interviene en la hemostasia primaria permitiendo la adhesión plaquetaria, uniendo las plaquetas al sitio de la lesión vascular 2.- Transporta y estabiliza al FVIII, formando un complejo no covalente.

Prevalencia:

Estudios epidemiológicos realizados en Italia y USA describieron una prevalencia cercana al 1% de las poblaciones estudiadas, aun cuando la relevancia clínica de estos hallazgos no se ha confirmado. Basados en los datos aportados por los registros de pacientes con coagulopatías, la prevalencia de casos sintomáticos o que pueden requerir tratamiento se estima entre 30 a 100 casos por millón.

Clasificación de la EVW

Tipo 1: Deficiencia cuantitativa leve o moderada de FVW, incluye el Tipo 1 Vincenza

Tipo 2: Defectos cualitativos

Tipo 2A: Disminución de las funciones dependientes de plaquetas, asociada con ausencia selectiva de los multímeros de alto e intermedio PM

Tipo 2B: Aumento de la afinidad por la GPIb plaquetaria

Tipo 2M: Disminución de las funciones dependientes de plaqueta con presencia de multímeros de alto PM normales.

Tipo 2N: Disminución marcada de la afinidad por FVIII

Tipo 3: Deficiencia cuantitativa, virtualmente completa, de FVW

Herencia

Autosómica dominante: EvW 1, EvW 2A, 2B, 2M:

Autosómica recesiva: EvW 3: homocigoto o doble heterocigoto. EvW: 2N y , EW2A

EVW Tipo 3:

Es la forma grave de la enfermedad, con una prevalencia de 1/500 000 a 1 por millón de habitantes, que puede ser mayor en poblaciones con alta frecuencia de matrimonios consanguíneos. Generalmente los padres son heterocigotos, asintomáticos y tienen niveles de FVW/FVIII ~ 50 U/dL.

Se caracteriza por niveles de FVW muy bajos o indetectables, deficiencia de FVIII generalmente <10 U/dL. Algunos pacientes pueden desarrollar aloanticuerpos lo cual hace muy difícil el tratamiento de los episodios hemorrágicos.

Generalmente se presenta por la presencia mutaciones "nulas", deleciones, inserciones, mutaciones "nonsense" o de tipo puntuales que involucran la remoción de un residuo de cisteína que afecta la biosíntesis de tal manera que el FVW no es secretado al plasma.

EVW Tipo 2

Tipo 2 A: Se caracteriza por la pérdida de la función dependiente de plaquetas con presencia de patrón de multímeros anormal, ausencia o disminución de los multímeros de peso molecular alto (APM) e intermedio, esenciales para permitir la adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial. La mayoría de los pacientes tienen mutaciones en los dominios A2, D2, A1 y en la región C terminal. Se distinguen dos mecanismos fisiopatológicos diferentes:

Grupo 1: los multímeros de mayor tamaño son retenidos en la célula resultando en la formación anormal de dímeros y multímeros.

Grupo 2: los multímeros se secretan al plasma pero la proteína es más susceptible a la degradación por la enzima ADAMTS-13.

Tipo 2M: La unión del FVW a la GP Ib es defectuosa y esto se refleja en un FVW: RCo disminuido. A diferencia del tipo 2 A, los pacientes tienen los multímeros de FVW normales. A nivel molecular se encuentran mutaciones puntuales en el dominio A1.

Tipo 2B: Representa el 5 a 8 % de los pacientes. Es frecuente el hallazgo de trombocitopenia, plaquetas gigantes y agregados plaquetarios "in vitro" o "in vivo". La trombocitopenia puede ser persistente o variable y empeorar con condiciones de "estrés" como el embarazo, infecciones, uso de DDAVP o cirugías. Por clínica y laboratorio se confunde con el Pseudo VW de origen plaquetario. Generalmente se encuentra disminución de multímeros de APM pero se han descrito variantes con patrón de multímeros normal. El defecto, tipo ganancia de función, explica la mayor afinidad de los grandes multímeros a las plaquetas, se ubica en el sitio de unión a la GP Ib y es producido por mutaciones puntuales en el dominio A1.

Tipo 2N: Fenotípicamente semeja a la hemofilia A leve. Caracterizada por FVIII disminuido usualmente en valores entre 10 a 40 U/dL con niveles de FVWAG y FVWRCo normales. Se han descrito mutaciones en los dominios D1 a D3 que modulan el sitio de unión del FVW al FVIII. Los pacientes pueden ser homocigotos o doble heterocigotos. La mutación en codón 854 es la más frecuente y cursa con niveles de FVIII ~ 20 U/dL, mientras que mutaciones en codón 816 o 791 tienen niveles ~ 10 U/dL.

EVW Tipo 1

Explica el 60 a 80% de los casos. Se caracteriza por la deficiencia leve a moderada del FVW, afecta a todos los multímeros pero con distribución normal. Se describe disminución proporcional de FVW y FVIII con valores de 5 a 30 U/dL. El diagnóstico en ocasiones es difícil por la variabilidad clínica y de laboratorio. Los niveles de FVW entre 30 y 50 U/dL pudieran implicar riesgo de sangrado y no asociarse a un defecto en el gen del FVW. El diagnóstico de EvW se complica por la existencia de individuos asintomáticos con niveles menores a 50 U/dL en la población general y otros con tendencia a presentar sangrado leve con niveles de FVW normales. Recientemente se incluye en este tipo el FvW tipo 1 Vicenza caracterizado por media vida más corta y presencia de multímeros de mayor PM.

Diagnóstico

Debe tomar en consideración los siguientes aspectos:

- 1.- Historia personal de sangrado muco-cutáneo excesivo
- 2.- Evaluación de laboratorio que demuestre un defecto cuantitativo o cualitativo del FVW
- 3.- Historia familiar de sangrado excesivo

Bibliografía

- 1.- Federici A, Canciani MT: Haematologica, 2009; 94(5): 610-615
- 2.- Castaman, G et al. Haemophilia 2010; 16:Suppl. 5: 67-73
- 3.- Mannucci PM, et al. Blood Transfus 2009; 7:117-126
- 4.- Nichols WL et al. Haemophilia, 2008; 14(2) 171-232
- 5.- Rodeguiero F et al. Blood. 2009, 114(6) 1158-1165

6.- Sadler et al. J Thromb Haemostas. 2006; 4: 2103