

Nabyty zespół von Willebranda

Acquired von Willebrand syndrome

Andrzej Mital

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Nabyty zespół von Willebranda (AvWS) jest rzadką skazą krwotoczną o objawach klinicznych podobnych do występujących w postaci wrodzonej choroby von Willebranda. Zespół ten charakteryzuje się brakiem wcześniejszych objawów skazy, negatywnym wywiadem rodzinnym oraz występowaniem w późniejszym wieku. Najczęściej rozwija się w przebiegu innych schorzeń, takich jak choroby limfoproliferacyjne, mieloproliferacyjne, układu sercowo-naczyniowego, autoimmunologiczne, w niektórych nowotworach niehematologicznych oraz po zastosowaniu pewnych leków. Patogeneza tego zespołu jest złożona i nie została do końca poznana. Do niedoboru bądź zaburzeń aktywności czynnika von Willebranda (vWF) dochodzi wskutek obecności auto-przeciwciał skierowanych przeciwko vWF, adsorpcji czynnika na komórkach nowotworowych bądź w wyniku mechanicznego uszkodzenia lub proteolizy. Podstawą badań diagnostycznych są głównie pomiary stężenia i aktywności vWF w osoczu oraz analiza multimerów. Leczenie AvWS polega na terapii choroby współistniejącej oraz zapobieganiu krwawieniu lub jego zahamowaniu. Do najczęściej stosowanych w tym zespole leków hamujących krwawienie należą: desmopresyna, koncentraty zawierające vWF, rekombinowany aktywowany czynnik VII, dożylna immunoglobulina oraz — wspomagająco — leki antyfibrynolityczne. W niektórych wskazaniach wykonuje się plazmaferezę.

Słowa kluczowe: nabyty zespół von Willebranda, diagnostyka, leczenie

Hematologia 2011; 2, 4: 318–325

Abstract

Acquired von Willebrand syndrome (AvWS) is a rare hemorrhagic diathesis with clinical symptoms similar to those associated with the inherited form of von Willebrand disease. This syndrome is characterized by the lack of previous bleeding symptoms, negative familial history, and occurrence in a relatively older age. Most commonly, AvWS develops in the course of other conditions such as lymphoproliferative, myeloproliferative, cardiovascular and autoimmune disorders; additionally it can be associated with some non-hematological malignancies and use of certain drugs. Pathogenesis of von Willebrand syndrome is complex and not fully understood. Deficiency or impaired activity of von Willebrand factor (vWF) can result from the presence of specific antibodies against this factor, its adsorption onto the surfaces of neoplastic cells, mechanic injury or proteolysis. Diagnosis is based on the measurements of plasma concentration and activity of vWF, and multimeric analysis. Management of AvWS includes the therapy of underlying disease and the control or prevention of bleeding. Hemostatic drugs

that are most commonly prescribed in this syndrome include desmopressin, vWF concentrates, recombinant activated factor VII, intravenous immunoglobulin and adjunctive antifibrinolytic therapy. Additionally, plasmapheresis is required in some cases.

Key words: acquired von Willebrand syndrome, diagnosis, management

Hematologia 2011; 2, 4: 318–325

Wprowadzenie

Nabyty zespół von Willebranda (AvWS, *acquired von Willebrand syndrome*) jest rzadką skazą krwotoczną, w której objawy kliniczne i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych są podobne do występujących we wrodzonej postaci choroby von Willebranda. Cechami charakterystycznymi dla AvWS są brak wcześniejszych objawów skazy, występowanie w późniejszym wieku oraz negatywny wywiad rodzinny [1, 2]. Zespół ten występuje najczęściej w przebiegu innych chorób.

Epidemiologia

Po raz pierwszy chorobę opisano w 1968 roku u 7-letniego chłopca z toczniem rumieniowatym układowym [3]. W 2000 roku w międzynarodowym rejestrze ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) znalazło się 186 chorych, a dotychczas opisano ponad 300 przypadków pacjentów z AvWS [1, 4]. Według rejestru ISTH, AvWS najczęściej występuje w chorobach limfoproliferacyjnych (48% chorych wpisanych do rejestru), mieloproliferacyjnych (15%), układu sercowo-naczyniowego (21%), guzach litych (5%) oraz w schorzeniach autoimmunologicznych (2%) [4]. Łącznie nowotwory hematologiczne stanowią najliczniejszą grupę, w której jest obserwowany AvWS (63%). Spośród chorób limfoproliferacyjnych AvWS najczęściej występuje w gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) i szpiczaku plazmocytowym, a spośród nowotworów mieloproliferacyjnych — w nadpłytkowości samoistnej. Rzadziej opisywano AvWS w przebiegu niedoczynności tarczycy, mocznicy, po niektórych lekach oraz jako postać samoistną, bez towarzyszących chorób [4–6]. W tabeli 1 przedstawiono wykaz chorób, w których opisywano AvWS. W ostatnich latach znacznie wzrosła liczba opisów AvWS w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego, co zapewne zmieni przedstawiony wyżej udział procentowy poszczególnych jednostek chorobowych [4, 7–10]. Nabyty zespół von Willebranda może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej jest diagnozowany u dorosłych

ze średnią wieku 62 lata (zakres 2–96 lat) [2]. Częstość występowania AvWS jest trudna do oszacowania z powodu zbyt małej rozpoznawalności i błędnych rozpoznań.

Patogeneza

Patogeneza AvWS jest złożona i nie została do końca poznana. W większości przypadków AvWS synteza i uwalnianie czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*) do krwi przez megakariocyty i komórki śródbłónka przebiegają prawidłowo [11]. Wyjątek stanowią chorzy z niedoczynnością tarczycy, u których procesy te są zaburzone i stwierdza się zarówno obniżenie stężenia vWF (vWF:Ag), jak i jego aktywności (vWF:RCo) oraz oporność na desmopresynę (DDAVP, *desamino-D-arginine vasopressin*) [12–14].

W przypadku prawidłowej syntezy i uwalniania vWF jego obniżone wartości w AvWS wynikają z trzech głównych mechanizmów [1, 10, 15]:

- 1) powstania specyficznych i niespecyficznych autoprzeciwciał, które upośledzają funkcję i zwiększają klirens vWF;
- 2) adsorpcji vWF na komórkach nowotworowych, co zwiększa klirens vWF;
- 3) utraty wielkocząsteczkowych multimerów (HMW, *high molecular weight*) vWF wskutek działania wysokiego naprężenia ścinającego (*high shear stress*) lub proteolizy.

Dokładny mechanizm powstania AvWS często różni się w zależności od jednostki chorobowej, w przebiegu której wystąpił (tab. 2) [9, 10, 16]. W pierwszym mechanizmie, związanym z obecnością autoprzeciwciał, prawidłowo powstający vWF jest szybko usuwany z krążenia. Większość autoprzeciwciał to immunoglobuliny (Ig) klasy G (IgG), chociaż opisywano również obecność Ig innych klas [17]. Mogą one być skierowane przeciwko aktywnym domenom vWF odpowiedzialnym za wiązanie się z kolagenem i płytkami krwi, nie wiążą się natomiast z czynnikiem VIII [18–20]. Autoprzeciwciała, po związaniu się z domeną funkcyjną lub niefunkcyjną vWF, tworzą kompleksy immunologiczne, które są szybko usuwane z krążenia przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. W wyniku tego

Tabela 1. Choroby towarzyszące i przyczyny nabytego zespołu von Willebranda (na podstawie: [4, 9, 10])
Table 1. Disorders associated with acquired von Willebrand syndrome (adapted from [4, 9, 10])

Grupa chorób/przyczyn	Przykłady
Nowotwory układu chłonnego	Szpiczak plazmocytowy Gammapatia monoklonalna o nieustalonej przyczynie (MGUS) Makroglobulinemia Waldenströma Przewlekła białaczka limfocytowa Białaczka włochatokomórkowa Chłoniaki nieziarnicze Ostra białaczka limfoblastyczna
Nowotwory układu krwiotwórczego	Nadpłytkowość samoistna Czerwieńca prawdziwa Samoistne zwłóknienie szpiku Przewlekła białaczka szpikowa
Nowotwory niehematologiczne	Guz Wilmsa Rak/guzy lite Obwodowy guz neuroektodermalny
Choroby autoimmunologiczne/endokrynologiczne	Toczeń rumieniowaty układowy Inne choroby tkanki łącznej Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (<i>graft versus host disease</i>) Niedoczynność tarczycy
Choroby układu sercowo-naczyniowego (wrodzone, nabyte)	Defekty przegrody międzykomorowej Defekty przegrody międzyprzedsionkowej Zwężenie aorty Wypadanie płatków zastawki mitralnej Zapalenie wsierdzia Angiodysplazja Uogólniona miażdżycy
Leki i inne środki terapeutyczne:	
• antybiotyki	Ciprofloksacyna, gryzeofulwina, tetracyklina
• leki przeciwdrgawkowe	Kwas walproinowy
• środki zwiększające objętość osocza	Hydroksyetylowana skrobia (HES, <i>hydroxyethyl starch</i>)
• czynniki krzepnięcia	Rekombinowany czynnik VIII
Inne	Mocznica Infekcje (wirusowe, pasożytnicze) Cukrzyca Hemoglobinopatie Sarkoidoza Zespół Ehlersa-Danlosa Teleangiektazja Wrzodzące zapalenie jelita grubego Marskość wątroby Zespół Turnera Niedobór laktoferyny Zespół mielodysplastyczny

procesu zarówno aktywność, jak i stężenie vWF (vWF:RCo, vWF:Ag) są obniżone, natomiast stężenie propeptydu vWF (nazywanego również vWF:AgII) jest prawidłowe lub podwyższone [21].

Drugi mechanizm, związany z adsorpcją na komórkach nowotworowych i prowadzący do zwiększonego klirensu vWF, najczęściej jest opisywany w nowotworach układu chłonnego (szpiczak plazmocytowy, makroglobulinemia Waldenströma, chłoniaki, białaczka włochatokomórkowa) i raku nadnerczy.

Do potwierdzenia obecności vWF na komórkach nowotworowych służą metody immunologiczne (immunofluorescencja z użyciem przeciwciał przeciwko vWF) oraz cytometria przepływowa [22, 23]. Mechanizm ten występuje również w nowotworach układu krwiotwórczego. W wyniku adsorpcji HMW vWF na aktywowanych płytkach krwi u chorych z nadpłytkowością samoistną dochodzi do spadku ich stężenia w osoczu. Stwierdzono odwrotną zależność między liczbą płytek krwi a stężeniem HMW

Tabela 2. Patogeneza nabytego zespołu von Willebranda a choroba towarzysząca (na podstawie: [9, 10, 16])
Table 2. Pathogenic mechanisms of aquired von Willebrand syndrome and underlying disease (adapted from [9, 10, 16])

Mechanizm	Choroba towarzysząca
Obecność autooprzeciwciał	Nowotwory układu chłonnego Nowotwory niehematologiczne Choroby autoimmunologiczne
Adsorpcja na komórkach nowotworowych lub innych	Nowotwory układu chłonnego Nowotwory układu krwiotwórczego Nowotwory niehematologiczne Choroby układu sercowo-naczyniowego (wysokie napięcie ścinające) Leki — hydroksyetylowana skrobia (HES, <i>hydroxyethyl starch</i>)
Utrata wielkocząsteczkowych multimerów (uszkodzenie/proteoliza)	Nowotwory układu krwiotwórczego Nadmierne napięcie ścinające: <ul style="list-style-type: none"> • choroby układu sercowo-naczyniowego (wady serca, zapalenie wsierdza) • malformacje naczyniowe (choroba Oslera, zespół Kasabacha-Merritt) • miażdżyca • hemoglobinopatie Mocznica Leki — ciprofloksacyna
Obniżona synteza czynnika von Willebranda	Niedoczynność tarczycy

vWF w osoczu [24]. Adsorpcja HMW vWF zachodzi w wielu innych stanach, w których dochodzi do aktywacji płytek krwi. Przykładem mogą być pacjenci ze zwężeniem zastawki aorty, u których wysokie napięcie ścinające powoduje aktywację trombocytów, prowadząc do adsorpcji HMW vWF na ich powierzchni [25]. Innym przykładem, w którym dominuje omawiany mechanizm, jest podanie hydroksyetylowanej skrobii (HES, *hydroxyethyl starch*) i osadzanie się HMW vWF na jego makromolekułach [26].

Trzeci mechanizm wiąże się z utratą HMW vWF zarówno na drodze mechanicznej, jak i proteolizy. Przykładem mogą być chorzy ze zwężeniem zastawki aorty, u których dochodzi zarówno do mechanicznego uszkodzenia multimerów, jak i proteolizy przez metaloproteinazę ADAMTS-13 [27–29]. Przyczyną proteolizy HMW vWF w nadpłytkowości samoistnej mogą być uwalniane przez płytki krwi jony wapnia, które doprowadzają do aktywacji proteaz i elastaz. Dowodem na proteolizę u tych chorych jest obecność strawionych fragmentów HMW vWF [30]. Nadmierna nieprawidłowa proteoliza HMW vWF może zachodzić również w przypadku mocznicy, zapalenia trzustki, marskości wątroby, białaczki oraz po stosowaniu niektórych leków, na przykład ciprofloksacyny [31–33]. W przypadku AvWS, w których dominuje adsorpcja lub utrata HMW vWF, aktywność vWF (vWF:RCo) jest najczęściej obniżona przy relatywnie prawidłowym stężeniu vWF (vWF:Ag) [1].

Istnieją również inne, nie do końca wyjaśnione mechanizmy AvWS. Przykładem mogą być pacjenci

z guzem Wilmsa, u których nie stwierdza się autooprzeciwciał i adsorpcji, a za czynnik hamujący aktywność vWF uważa się wysokie stężenia kwasu hialuronowego, który jest produkowany przez komórki nerczaka płodowego [34, 35]. Bardzo często mechanizm AvWS w poszczególnych jednostkach chorobowych ma charakter złożony.

Diagnostyka

Wstępna diagnostyka AvWS jest podobna do prowadzonej we wrodzonej postaci choroby von Willebranda. Ważnymi czynnikami różnicującymi są: negatywny wywiad rodzinny, brak wcześniejszych objawów skazy krwotocznej i pojawienie się ich w późniejszym wieku. Wstępne badania laboratoryjne zazwyczaj nie pozwalają zróżnicować wrodzonej choroby i zespołu von Willebranda.

Bardzo ważne są wywiad i badania w kierunku chorób, w których najczęściej występuje AvWS. U wszystkich pacjentów z rozpoznaną chorobą von Willebranda, u których wywiad rodzinny jest negatywny, zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku schorzeń najczęściej towarzyszących AvWS [36]. W tabeli 3 przedstawiono podstawowe badania z zakresu hemostazy i diagnostyki chorób towarzyszących, służące do rozpoznania AvWS.

Badania koagulologiczne

Czas krwawienia oraz czas okluzji (aparatus PFA-100) są najczęściej przedłużone, co świadczy o defekcie w pierwotnej hemostazie [37]. Stężenie vWF

Tabela 3. Badania diagnostyczne w nabytym zespole von Willebranda

Table 3. Diagnostic tests in acquired von Willebrand syndrome

Układ hemostazy	Inne badania diagnostyczne
Czas krwawienia/APTT	Morfologia z rozmazem i liczbą płytek krwi
Czas okluzji (aparatus PFA-100)	Proteinogram
Aktywność vWF (vWF:RCo)	Immunofiksacja
Stężenie vWF (vWF:Ag)	TSH, trójiodotyronina, tyroksyna
Aktywność czynnika VIII (FVIII:C)	Badania przesiewowe w kierunku chorób autoimmunologicznych
Test wiązania vWF do kolagenu (vWF:CB, vWF collagen binding)	(badanie przesiewowe przeciwciał przeciwjądrowych — <i>Immunoblot</i> , ANA-Hep2, przeciw natywnemu DNA)
Agregacja płytek krwi pod wpływem rylocetyny	Badania w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego (ECHO serca, badania naczyniowe)
Współczynnik vWF:RCo/vWF:Ag	Badania w kierunku chorób nowotworowych układu krwiotwórczego (badania cytologiczne i histopatologiczne szpiku kostnego; badania genetyczne/molekularne
Współczynnik vWF:CB/vWF:Ag	— mutacja <i>JAK2</i> , <i>BCR/ABL</i> ; badania immunofenotypowe szpiku/
Analiza multimerów (osocze, płytki krwi)	/krwi obwodowej; badania biochemiczne: LDH, β_2 -mikroglobulina, fosfataza alkaliczna granulocytów; badania obrazowe:
Propeptyd vWF (vWFpp)	ultrasonografia, tomografia komputerowa; badanie histopatologiczne
Przeciwciała przeciwko vWF (anti-vWF Ab)	węzła chłonnego lub innej zmienionej chorobowo tkanki)
Badania genetyczne — sekwencjonowanie DNA	

APTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; vWF (von Willebrand factor) — czynnik von Willebranda; TSH (thyroid-stimulating hormone) — hormon tyreotropowy; LDH (dehydrogenase lactate) — dehydrogenaza mleczanowa

(vWF:Ag) i aktywność prokoagulacyjna czynnika VIII zwykle są prawidłowe lub nieznacznie obniżone. Znacznie wyraźniej obniżona jest aktywność czynnika vWF jako kofaktora ristocetyny (vWF:RCo) oraz zdolność przyłączania vWF do kolagenu (vWF:CB) [38]. Ocenia się również współczynniki vWF:RCo/vWF:Ag i vWF:CB/vWF:Ag, których iloraz jest najczęściej zmniejszony [39].

W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez Tiedego i wsp. [40] u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego i limfoproliferacyjnymi stwierdzono prawidłowe lub podwyższone wartości vWF:Ag, vWF:RCo, vWF:CB (wszyscy chorzy z grupy pierwszej i część z grupy drugiej), przy często nieprawidłowych współczynnikach, przy czym współczynnik vWF:CB/vWF:Ag był częściej nieprawidłowy niż vWF:RCo/vWF:Ag. Wskazuje to na dużą przydatność wykonywania testu wiązania vWF do kolagenu, który powinien być rutynowo stosowany w diagnostyce AvWS.

Ważnym badaniem, bardzo pomocnym w różnicowaniu między chorobą a zespołem von Willebranda, jest analiza multimerów vWF (elektroforeza i mniej dostępna densytometria) [41, 42]. Najczęściej stwierdza się utratę lub obniżony poziom HMW vWF [18]. Niedobory te mogą czasami wystąpić u pacjentów z prawidłowymi wartościami vWF:RCo, vWF:Ag, vWF:CB, jak również z prawidłowymi współczynnikami vWF:RCo/vWF:Ag, vWF:CB/vWF:Ag, dlatego analiza multimerów jest

zalecana w przypadku podejrzenia AvWS [8, 36, 40]. U pacjentów z rozpoznaniem AvWS najczęściej jest diagnozowana postać odpowiadająca typowi 2 choroby von Willebranda [18], ale w niektórych schorzeniach, w których dochodzi do zaburzenia syntezy vWF (niedoczynność tarczycy), będzie to typ 1 lub 3 [18, 43].

Oznaczenie propeptydu czynnika von Willebranda (vWFpp), nazywanego wcześniej vWF:AgII, służy ocenie biosyntezy vWF. W przypadku zmniejszonej produkcji vWF jego stężenie będzie obniżone, co można zaobserwować w typach 1 i 3 choroby von Willebranda oraz w AvWS w przebiegu niedoczynności tarczycy. Nasiloną syntezą vWFpp i względny wzrost jego stężenia w stosunku do vWF:Ag ma miejsce wtedy, gdy dochodzi do zwiększonego klirensu vWF, co występuje w AvWF, części przypadków typu 1 choroby von Willebranda oraz w przypadku obecności alloprzeciwciał w typie 3 choroby von Willebranda [44]. W związku z tym, że oznaczenie stosunku vWFpp/vWF:Ag nie zawsze jest rozstrzygające w różnicowaniu wrodzonej postaci choroby von Willebranda i AvWS, test ten nie jest obecnie rekomendowany do rutynowego stosowania [36].

Badanie w kierunku obecności autoprzeciwciał przeciwko vWF powinno być zawsze wykonane, ponieważ obecność inhibitora ma duże znaczenie kliniczne [1, 20]. Autoprzeciwciała odgrywają rolę w patogenezie AvWS tylko u części chorych, szczególnie u tych z rozpoznaniem schorzeń limfoproliferacyjnych.

feracyjnych [36]. Stwierdzenie ich obecności wiąże się z większą tendencją do ciężkich krwawień [20, 40]. Jednym z badań służących do wykrywania autoprzeciwciał jest test polegający na zmieszaniu osocza pobranego od chorego z prawidłowym osoczem (test mieszania/korekcji) i ocenie aktywności vWF po kilkugodzinnej inkubacji mieszaniny w temperaturze 37 °C. W przeciwieństwie do nabytej hemofilii, obecność przeciwciał neutralizujących jest wykrywana tylko u niewielkiej liczby pacjentów z AvWS. Obecność przeciwciał, które nie blokują funkcji vWF (nieneutralizujące), nie spowoduje obniżenia aktywności vWF w teście mieszania, natomiast spowoduje przyspieszony klirens vWF (usuwanie kompleksów antygen–przeciwciało przez układ siateczkowo-śródbłonkowy) [45]. Szczególnie przydatny do detekcji przeciwciał nieneutralizujących może być test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) [11, 40]. Badania, które mogą być pomocne w rozpoznaniu choroby podstawowej, w przebiegu której rozwinął się AvWS, przedstawiono w tabeli 3.

Leczenie

Istnieją trzy główne cele leczenia AvWS:

- 1) zatrzymanie aktywnego krwawienia;
- 2) zapobieganie krwawieniu w sytuacji wysokiego ryzyka krwotoku (np. w przypadku konieczności wykonania pilnej procedury inwazyjnej);
- 3) uzyskanie (jeśli to możliwe) remisji choroby podstawowej, w przebiegu której doszło do rozwoju AvWS [1, 36].

W przypadku braku objawów aktywnego krwawienia i możliwości odroczenia procedur o wysokim ryzyku krwotoku głównym celem jest wdrożenie leczenia choroby podstawowej. Uzyskanie remisji często wiąże się z ustąpieniem AvWS [46]. W schorzeniach autoimmunologicznych stosuje się głów-

nie glikokortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna), w nowotworach układu chłonnego — chemioterapię, immunochemioterapię, radioterapię i leki immunomodulujące. Efektywne leczenie chłoniaków i szpiczaka plazmocytozy prowadzi do remisji AvWS, która występuje u 35–70% pacjentów [20, 40]. W MGUS, która zwykle nie wymaga leczenia, jeśli pojawią się objawy skazy krwotocznej w przebiegu AvWS, stosuje się dożylnie preparaty immunoglobulin (w IgG-MGUS) lub plazmaferezę (w IgM-MGUS) [36].

Podstawą terapii nowotworów układu krwiotwórczego jest głównie stosowanie leków cytoredukcyjnych, inhibitorów kinazy tyrozynowej, a w przypadku progresji niekiedy rozważa się allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. W czerwienicy prawdziwej pomocne mogą być krwiopusty [36]. Ustąpienie AvWS opisywano również po chirurgicznym usunięciu nowotworu, operacjach kardiochirurgicznych (wymiana zastawki) czy substytucji tyroksyny w niedoczynności tarczycy [7, 47, 48]. Odstawienie preparatów, które mogą się przyczynić do rozwoju AvWS (ciprofloksacyna, gryzeofulwina, tetracyklina, kwas walproinowy, HES), również może spowodować remisję choroby [46]. Leki i procedury stosowane w leczeniu i zapobieganiu krwawieniom w AvWS przedstawiono w tabeli 4.

Skuteczność DDAVP może być ograniczona i przejściowa, szczególnie kiedy stwierdza się autoprzeciwciała przeciwko vWF i zwiększony klirens vWF [45]. Według rejestru ISTH całkowity odsetek pozytywnych odpowiedzi na DDAVP wynosił 32% i zależał od rodzaju choroby towarzyszącej. Najgorsze efekty obserwowano w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego (10%) i w nowotworach układu krwiotwórczego (21%), lepsze —

Tabela 4. Leki stosowane w leczeniu krwawień w nabytym zespole von Willebranda

Table 4. Therapeutic agents to manage bleeding in acquired von Willebrand syndrome

Lek/procedura	Dawkowanie/uwagi
Desmopresyna (<i>Minirin, Ferring</i>)	0,3 µg/kg mc. (rozpuścić w 100 ml 0,9-proc. NaCl)/wlew <i>i.v.</i> 30 minut; 1–2 razy/d.
Koncentraty zawierające vWF	30–100 j./kg mc./i.v. (częstość zależnie od aktywności vWF)
rFVIIa (<i>NovoSeven, Novo Nordisk</i>)	90 µg/kg mc./i.v. co 2–4 h
Immunoglobuliny (IVIG)	1 g/kg mc./i.v. przez 2 dni
Antyfibrynolityki — kwas traneksamowy (<i>Exacyl, Polfa Warszawa</i>)	20–25 mg/kg mc./p.o. lub <i>i.v.</i> co 8–12 h
Plazmafereza	Zamiast albumin należy wymiennie podawać FFP

vWF (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda; rFVIIa — rekombinowany aktywowany czynnik VII; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; mc. — masa ciała; FFP (*fresh frozen plasma*) — osocze świeżo mrożone

w chorobach autoimmunologicznych (33%), nowotworach układu chłonnego (44%) i nowotworach niehematologicznych (75%) [4, 36]. W związku z trudną do oszacowania farmakokinetyką vWF po zastosowaniu DDAVP w AvWS zaleca się monitorowanie vWF:Ag i vWF:RCo [36].

Zastosowanie osoczo pochodnych koncentratów zawierających vWF również wiąże się z ograniczoną skutecznością i skróceniem czasu działania, wynikającym z obecności autoprzeciwciał i zwiększonego klirensu. Okres półtrwania jest szczególnie krótki w MGUS i wtedy, gdy stwierdza się obecność inhibitora [21]. W celu ustalenia dawki i częstości podawania koncentratu zawierającego vWF konieczne są ocena kliniczna oraz monitorowanie aktywności i stężenia vWF [36].

Cennym lekiem w terapii powikłań krwotocznych w przebiegu AvWS może się okazać rekombinowany aktywowany czynnik VIIa (rFVIIa, *NovoSeven*), który z dużą skutecznością jest stosowany głównie w hemofilii powiklanej inhibitorem. Skuteczność tę wykazano również u pacjentów z chorobą von Willebranda, u których doszło do wytworzenia alloprzeciwciał przeciwko vWF [49, 50]. Zastosowanie rFVIIa należy rozważyć szczególnie u krwawiących pacjentów opornych na standardową terapię [51, 52].

Immunoglobuliny do stosowania dożylnego (IVIG) znalazły zastosowanie głównie w AvWS w przebiegu MGUS, ale tylko w postaci IgG, gdyż są nieskuteczne w postaci IgM. Według rejestru ISTH dość dobre efekty terapii obserwowano też w chorobach autoimmunologicznych, nowotworach układu chłonnego i w innych chorobach [4, 53–55]. Normalizacja aktywności vWF w osoczu występuje przeważnie po 24–48 godzinach od podania IVIG, dlatego u chorych krwawiących lub poddawanych inwazyjnym procedurom w pierwszych dniach leczenia konieczna może się okazać terapia łączona z innymi lekami (DDAVP, koncentraty zawierające vWF, rFVIIa). Ewentualne kolejne podania IVIG można powtarzać co 21 dni [1].

Plazmaferęzę stosuje się w celu eliminacji autoprzeciwciał i paraprotein. Jest ona skuteczna u około 20% pacjentów, głównie ze stwierdzoną gammopatią monoklonalną. Szczególnym wskazaniem jest MGUS-IgM, w której inne metody leczenia są mało skuteczne [56]. Aby zapobiec niedoborom fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia, podczas zabiegu plazmaferazy zamiast albumin należy przetaczać świeżo mrożone osocze. W razie powikłań krwotocznych należy podać koncentraty zawierające vWF lub DDAVP [36].

Leki immunosupresyjne i glikokortykoidy są stosowane w celu eliminacji i zablokowania działania autoprzeciwciał, głównie u pacjentów słabo reagujących na dotychczasowe leczenie. Ich zastosowanie może być ograniczone ze względu na liczne działania niepożądane i opóźniony efekt działania [10, 46].

Podsumowanie

Nabyty zespół von Willebranda jest rzadką nabytą skazą krwotoczną, występującą najczęściej w przebiegu innych towarzyszących schorzeń. Niestety, mimo występowania objawów klinicznych, często choroba ta pozostaje nierozpoznana. Wczesne postawienie diagnozy warunkuje wdrożenie odpowiedniej terapii i zapobiega poważnym powikłaniom krwotocznym. Poza leczeniem i profilaktyką krwawień w AvWS istotna jest terapia choroby współistniejącej. Uzyskanie remisji tej choroby bardzo często wiąże się z ustąpieniem objawów skazy krwotocznej.

Piśmiennictwo

1. Collins P., Budde U., Rand J.H. i wsp. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2008; 14 (supl. 3): 49–55.
2. Federici A.B. Acquired von Willebrand syndrome: an under- and misdiagnosed bleeding complication in patients with lympho- and myeloproliferative disorders. *Semin. Hematol.* 2006; 43: S48–S58.
3. Simone J.V., Cornet J.A., Abildgaard C.F. Acquired von Willebrand syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood* 1968; 31: 806–812.
4. Federici A.B., Rand J.H., Bucciarelli P. i wsp. Subcommittee on von Willebrand syndrome: data from International Registry. *Thromb. Haemost.* 2000; 6: 345–349.
5. Hanratty J.M., Cowan C.G. Acquired von Willebrand disease secondary to hypothyroidism: a rare cause for postextraction hemorrhage. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2010; 110: 337–340.
6. Manfredi E., Van Zanne B., Gerdes V.E.A. i wsp. Hypothyroidism and acquired von Willebrand syndrome: a systematic review. *Haemophilia* 2008; 14: 423–433.
7. Vincentelli A., Susen S., Le Toumeau T. i wsp. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 343–349.
8. Mayer A.L., Malehsa D., Bara C. i wsp. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3: 675–681.
9. Budde U., Schneppenheim R. von Willebrand factor and von Willebrand disease. *Rev. Clin. Exp. Hematol.* 2001; 5: 335–368.
10. Franchini M., Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 368–375.
11. Siaka C., Rugeri L., Caron C. i wsp. A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2003; 9: 303–308.
12. Bruggers C.S., McElligott K., Rallison M.L. Acquired von Willebrand in twins with autoimmune hypothyroidism: Response to desmopresin and L-thyroxine therapy. *J. Pediatr.* 1994; 125: 911–913.

13. Franchini M., De Gironcoli M., Lippi G. i wsp. Efficacy of desmopresin as surgical prophylaxis in patients with acquired von Willebrand disease undergoing thyroid surgery. *Haemophilia* 2002; 8: 142–144.
14. Federici A.B. Acquired von Willebrand syndrome: an under- and misdiagnosed bleeding complication in patients with lympho- and mieloproliferative disorders. *Semin. Hematol.* 2006; 43: S48–S58.
15. Tefferi A., Nichols W.L. Acquired von Willebrand disease: concise review of occurrence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *Am. J. Med.* 1997; 103: 536–540.
16. Veyradier A., Balian A., Wolf M. i wsp. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract. *Gastroenterol.* 2001; 120: 346–353.
17. Kumar S., Pruthi R.K., Nichols W.L. Acquired von Willebrand disease. *Mayo Clin. Proc.* 2002; 8: 142–144.
18. van Genderen P.J., Vink T., Michiels J.J. i wsp. Acquired von Willebrand disease caused by an autoantibody selectively inhibiting the binding of von Willebrand factor to collagen. *Blood* 1994; 84: 3378–3384.
19. Goudemand J., Samor B., Caron C. i wsp. Acquired type II von Willebrand disease: demonstration of a complexed inhibitor of the von Willebrand factor-platelet interaction and response to treatment. *Br. J. Haematol.* 1988; 68: 227–233.
20. Mohri H., Motomura S., Kanamori H. i wsp. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 1998; 91: 3623–3629.
21. Federici A.B., Stabile F., Castaman G. i wsp. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood* 1998; 92: 2707–2711.
22. Richard C., Cuadro M.A., Prieto M. Acquired von Willebrand disease myeloma secondary to adsorption of von Willebrand factor by plasma cells. *Am. J. Haematol.* 1990; 35: 114–117.
23. Scrobobaci M.L., Daniel M.T., Levy Y. i wsp. Expression of Gplb on plasma cell in patient with monoclonal IgG and acquired von Willebrand disease. *Br. J. Haematol.* 1993; 84: 471–475.
24. Budde U., van Genderen P.J. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin. Thromb. Haemost.* 1997; 23: 425–431.
25. O'Brien J.R., Etherington M.D. Heart valve stenosis and von Willebrand's factor multimers. *Lancet* 1992; 340: 616.
26. Strauss R.G., Stump D.C., Henriksen R.A. Hydroxyethyl starch accentuates von Willebrand disease. *Transfusion* 1985; 25: 235–237.
27. Gill J.C., Wilson A.D., Endres-Brooks J., Montgomery R.R. Loss of largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood* 1986; 67: 758–761.
28. Pareti F.I., Lattuada A., Bressi C. i wsp. Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation* 2000; 102: 1290–1295.
29. Sadler J.E. Aortic stenosis, von Willebrand factor and bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 323–325.
30. van Genderen P.J., Prins F.J., Lucas I.S. i wsp. Decreased half live time of plasma von Willebrand factor collagen binding activity in essential thrombocythemia: normalization after cytorreduction of the increased platelet count. *Br. J. Haematol.* 1997; 99: 832–836.
31. Castaman G.C., Rodeghiero F., Lattuada A. i wsp. Multimeric pattern of plasma and platelet von Willbrand factor is normal in uremic patients. *Am. J. Haematol.* 1993; 44: 266–269.
32. Castaman G.C., Lattudada A., Manucci P.M. i wsp. Characterization of two cases of acquired transitory von Willebrand syndrome with ciprofloxacin: evidence for heightend proteolysis of von Willebrand factor. *Am. J. Haematol.* 1995; 49: 83–86.
33. Federici A.B., Brkowitz S.D., Lattuda A. i wsp. Degradation of von Willebrand factor in patients with acquired clinical conditions in which there is heightened proteolysis. *Blood* 1993; 81: 720–725.
34. Michiels J.J., Schroyens W., Berneman Z. i wsp. Atypical variant of acquired von Willebrand syndrome in Wilms tumor: is hyaluronic acid secreted by nephroblastoma cells the cause? *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2001; 7: 102–107.
35. Bracey A.W., Wu A.H.B., Aceves J. Platelet dysfunction associated with Wilms tumor and hyaluronic acid. *Am. J. Hematol.* 1987; 24: 247–257.
36. Tiede A., Rand J.H., Budde U. i wsp. How to treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117: 6777–6785.
37. Mohri H. Acquired von Willebrand syndrome: its pathophysiology, laboratory features and management. *J. Thromb. Thrombolysis* 2003; 15: 141–149.
38. Favaloro E.J., Facey D., Grispo L. Laboratory assessment of von Willebrand factor. Use of different assay can influence the diagnosis of von Willebrand's disease, dependent on differing sensitivity of sample preparation and differential recognition of high molecular weight VWF forms. *Am. Clin. Pathol.* 1995; 104: 264–271.
39. Federici A.B., Budde U., Rand J.H. Acquired von Willebrand syndrome 2004. International registry. *Hämostaseologie* 2004; 24: 50–55.
40. Tiede A., Priesack J., Werwitzke S. i wsp. Diagnostic workup of patients with von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 569–576.
41. Budde U., Bergman F., Michiels J.J. Acquired von Willebrand syndrome: experience from 2 years in a single laboratory compared with data from the literature and an international registry. *Semin. Thromb. Hemost.* 2002; 28: 227–238.
42. Budde U., Schneppenheim R., Eikenboom J. i wsp. Detailed von Willebrand factor multimer analysis in patients with von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease (MCMDM-1VWD). *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 762–771.
43. Michiels J.J., Budde U., van der Planken M. i wsp. Acquired von Willebrand syndrome: clinical features, aethiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract. Res. Clin. Hematol.* 2001; 14: 401–436.
44. Haberichter S.L., Castaman G., Budde U. i wsp. Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMD-1VWD). *Blood* 2008; 111: 4979–4985.
45. Manucci P.M., Lombardi M., Bader R. Studies of the patophysiology of acquired von Willebrand disease in seven patients with lymphoproliferative disorders or benign monoclonal gammopathies. *Blood* 1984; 64: 614–621.
46. Sucker C., Michiels J., Zotz R. Causes, ethiology and diagnosis of acquired von Willebrand disease: a prospective diagnostic workup to establish the most effective therapeutic strategies. *Acta Haematol.* 2009; 121: 177–182.
47. Scott J.P., Montgomery R.R., Tubergen D.G. i wsp. Acquired von Willebrand disease in association with Wilms' tumor: regression after treatment. *Blood* 1987; 58: 247–257.
48. Dalton R.G., Savidge G.F., Matthews K.B. i wsp. Hypothyroidism as a case of acquired von Willebrand disease. *Lancet* 1987; 1: 1314.
49. Franchini M., Veneri D., Lippi G. The use of recombinant activated factor VII in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2006; 17: 615–619.
50. Sucker C., Scharf R.E., Zotz R.B. Use of recombinant factor VIIa in inherited and acquired von Willebrand disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2008; 15: 27–31.
51. Friederich P.W., Wever P.C., Biret E. i wsp. Successful treatment with recombinant factor VIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease. *Am. J. Hematol.* 2001; 66: 292–294.
52. Smaradottir A., Bona R. A case of acquired von Willebrand disease successfully treated with recombinant factor VIIa during thyroidectomy. *Thromb. Haemost.* 2004; 92: 666–667.
53. Michiels J.J., van Vliet H.H. Willebrand disease in monoclonal gammopathies: effectiveness of high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 1999; 5: 152–157.
54. Federici A.B. Use of intravenous immunoglobulin in patients with acquired von Willebrand syndrome. *Hum. Immunol.* 2005; 66: 422–430.
55. Delannoy A., Saille A.C. High-dose intravenous gammaglobulin for acquired von Willebrand disease. *Br. J. Haematol.* 1988; 70: 387.
56. Federici A.B. Therapeutic approaches to acquired von Willebrand disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2000; 84: 347–354.