

Choroba von Willebranda — teoria i praktyka

von Willebrand disease — from theory to clinical practice

Malmö (Szwecja), 14–16 kwietnia 2010 roku

Lucyna Malendowicz

Oddział Wewnętrzny i Hematologii Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu

W dniach 14–16 kwietnia 2010 roku firma OCTAPHARMA zorganizowała w Malmö (Szwecja) szkolenie *von Willebrand disease — from theory to clinical practice*. Wzięli w nim udział lekarze z wielu europejskich krajów: z Białorusi, Bośni i Hercegowiny, Chorwacji, Czech, Danii, Francji, Niemiec, Portugalii, Rosji, Rumunii, Serbii, Słowenii, Szwecji. Autorka jako jedyna reprezentowała Polskę.

Wykładowcami byli między innymi: Erik Berntorp (Szwecja), Augusto Federici (Włochy), Anne Goodeve (Wielka Brytania), Reinhard Schneppenheim (Niemcy).

Wykłady dotyczyły fizjologii krzepnięcia, klasyfikacji, diagnostyki, podłoża molekularnego i leczenia choroby von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*). Przedstawiono jej aspekty pediatryczne i ginekologiczne, a także omówiono nabyty zespół von Willebranda oraz dyskutowano przypadki kliniczne.

Wykłady rozpoczęto krótkim rysem historycznym: 80 lat temu (1926 r.) Erik von Willebrand przedstawił opis „choroby krwotocznej” u członków rodziny z wyspy Föglö z Archipelagu Wysp Alandzkich. Pierwszą opisaną pacjentką z tej rodziny była 5-letnia Hjördis, u której występowały zagrażające życiu krwawienia z nosa, po ekstrakcjach zębów, krwawienie do stawu skokowego. W wieku 14 lat wykrwawiła się na śmierć podczas miesiączki. Erik von Willebrand zbadał 66 członków tej rodziny i u 23 osób odkrył objawy skazy krwotocznej. Stwierdził, że obserwowane przez niego schorzenie to nieznaną odmianę hemofilii, na którą chorują przedstawiciele obu płci i nazwał ją dziedziczną pseudohemofilią.

Autorkę szczególnie zainteresowało zagadnienie nabytego zespołu von Willebranda przedstawione przez prof. Augusto B. Federici (Włochy). Naby-

ty zespół von Willebranda (AVWS, *acquired von Willebrand syndrome*) jest bardzo rzadkim zaburzeniem krzepnięcia, w którym występują cechy choroby von Willebranda: wydłużony czas krwawienia, zaburzenia aktywności czynnika von Willebranda, ale w odróżnieniu od samej choroby objawy występują w późniejszym wieku, a wywiad rodzinny w kierunku skaz krwotocznych jest negatywny.

Pierwsze doniesienia na temat AVWS ukazały się w 1968 roku. W 1998 roku przedstawiono problem występowania AVWS w schorzeniach hematologicznych — analizowano 260 pacjentów, u 25 (9,6%) z nich rozpoznano go w:

- przewlekłej białaczce szpikowej (8/57, 14%),
- czerwienicy prawdziwej (3/37, 8%),
- nadpłytkowości samoistnej (3/31, 10%),
- szpiczaku mnogim (3/42, 7%),
- przewlekłej białaczce limfocytowej (3/14, 21%),
- chłoniakach nieziarnicznych (1/51, 2%),
- ostrej białaczce limfoblastycznej (1/6, 16%),
- ostrej białaczce szpikowej (3/23, 13%).

W latach 1968–1999 roku opisano 266 przypadków AVWS, a 188 z nich zareportowano w Międzynarodowym Rejestrze AVWS: 48% w chorobach limfoproliferacyjnych, 21% w chorobach układu sercowo-naczyniowego, 15% w chorobach mieloproliferacyjnych, 5% w guzach litych, 2% w zaburzeniach immunologicznych, 9% w innych schorzeniach.

Nabyty zespół von Willebranda w chorobach sercowo-naczyniowych (39/186, 21%) może wystąpić w stenozie aortalnej — 7 (4%), angiodyspłazji — 4 (2%), wadach aortalnych — 4 (2%), inne — 24 (13%).

Charakterystyka pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi z nabytym zespołem von Willebranda:

- wiek — 57–68 lat,
- płeć — 57% mężczyzn,
- występowanie krwawień — u 75%,
- średni czas krwawienia — 14 minut,
- wartość średnia vWF:RCo/Ag (współczynnik) — 0,47,
- średnia aktywność FVIII — 28%,
- przeciwciała anty FVIII/vWF — 0.

W 2000 roku doniesiono o zwiększonej proteolizie vWF u pacjentów ze stenozą aortalną. Zaobserwowano całkowitą remisję AVWS w tej wadzie po jej kardiochirurgicznym skorygowaniu. W 2003 roku wykazano, że u 67–92% pacjentów ze stenozą aortalną występuje AVWS podobny do typu 2A VWD.

Diagnostyka nabytego zespołu von Willebranda

1. Dokładne zebranie wywiadu rodzinnego.
2. Badania laboratoryjne:
 - vWF:RCo (obniżony),
 - vWF:Ag (wynik w normie),
 - vWF:RCo/vWF:Ag (obniżony),
 - cz. VIII (u 60% chorych obniżony),
 - analiza multimerów (u 83% chorych występują nieprawidłowości),
 - poszukiwanie przeciwciał anty FVIII/vWF.

Leczenie nabytego zespołu von Willebranda

1. Leczenie choroby podstawowej: chemo-, radioterapia, leczenie chirurgiczne, na przykład: guz Wilmsa, gruczolakoraki, wady zastawkowe serca.
2. Postępowanie w ostrych krwawieniach: DDAVP (dezamino-D-argininowazopresyna), koncentraty vWF/FVIII, immunoglobuliny *i.v.*, plazmafereza, leczenie immunosupresyjne, r-czynnik VIIa (rFVIIa).

Profesor Federici przedstawił postępowanie terapeutyczne pacjentów z AVWS związanym z gammopatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu, stosowano: DDAVP, koncentraty vWF/FVIII, wysokie dawki immunoglobulin (1 g/kg mc. przez 2 kolejne dni), – rVIIa 90 µg/kg (bolus) + 17,5 µg/kg/h przez 6 dni.

Szkolenie trwało 3 dni. Drugiego dnia zamknięto lotnisko w Kopenhadze z powodu chmury pyłów znad islandzkiego wulkanu. Wkrótce zamknięto prawie wszystkie lotniska w Europie. Trzeci dzień wykładów i ćwiczeń upłynął w dość nerwowej atmosferze — uczestnicy, przy pomocy przedstawicieli firmy OCTAPHARMA organizowali powrót do domu.