

## Spotkanie na Wyspach Alandzkich poświęcone chorobie von Willebranda

Expert meeting on von Willebrand disease on Aland Islands

Anna Klukowska

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



**Rycina 1.** Dom państwa Hjördis — pierwszej zbadanej rodziny z chorobą von Willebranda. Na fotografii znajduje się też wnuk Eryka von Willebranda (dziewiąty od lewej)

**Figure 1.** Hjördis family house — first diagnosed family with von Willebrand disease. Grandson of Eric von Willebrand is on the photo (ninth from left side)

W dniach 22–25 września 2010 roku odbyło się spotkanie poświęcone chorobie von Willebranda (vWD, *von Willebrand disease*), którego organizatorem naukowym był profesor Erik Berntorp, kierownik Kliniki Zaburzeń Krzepnięcia Uniwersyteckiego Szpitala w Malmö. Zaproszono 38 naukowców zajmujących się badaniami i leczeniem chorych na vWD z 18 krajów. Celem spotkania było zaprezentowanie aktualnych wyników badań naukowych w zakresie biochemii, diagnostyki, kliniki i leczenia

choroby oraz oceny współczesnych zaleceń dotyczących leczenia z propozycją ich uaktualnienia i ewentualnego utworzenia grupy ekspertów do opracowania rekomendacji dla choroby vWD.

Konferencja została zorganizowana nieprzypadkowo na fińskich Wyspach Alandzkich, bo właśnie tam, a dokładnie na wyspie Fögljö, mieszkała rodzina prezentująca objawy skazy krwotocznej, opisana w 1926 roku przez helsińskiego lekarza, profesora Erika von Willebranda (ryc. 1). Profesor von

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Anna Klukowska, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM, ul. Marszałkowska 24, 00–576 Warszawa, e-mail: [aklukowska@poczta.onet.pl](mailto:aklukowska@poczta.onet.pl)

Willebrand użył nazwy „wrodzona pseudohemofilia”, dla odróżnienia opisanej przez siebie choroby, której objawy w postaci ciężkich krwawień z błon śluzowych nosa, jamy ustnej, przewodu pokarmowego prezentowali zarówno chłopcy, jak i dziewczęta (te również krwawienia z dróg rodnych) w odróżnieniu od hemofilii występującej u płci męskiej. Wszyscy uczestnicy konferencji otrzymali angielskie tłumaczenie tej oryginalnej publikacji z 1926 roku. Pierwszą pacjentką hospitalizowaną przez Willebranda w 1924 roku była Hjördis S., wówczas 5-letnia dziewczynka, u której od pierwszego roku życia obserwowano nadmierne siniaczenie się, poważne krwawienia z nosa, krwawienie z rozciętej wargi, które doprowadziło prawie do utraty przytomności wskutek wtórnej niedokrwistości, krwawienia z dziąseł i do stawu skokowego po skręceniu stopy. Była jedną z 11 dzieci, przy czym wówczas tylko troje nie miało objawów skazy krwotocznej, a troje już nie żyło w wyniku ciężkich krwawień z przewodu pokarmowego lub języka. Hjördis zmarła w wieku 14 lat z powodu ciężkiego krwawienia miesięczkowego, czwartego w jej życiu. Na cmentarzu parafialnym uczestnicy spotkania odwiedzili grób Hjördis oraz członków jej rodziny. Wcześniej mieli okazję zobaczyć dom rodzinny dziewczynki, przed którym została wykonana pamiątkowa fotografia wszystkich uczestników tegorocznego spotkania.

Niedaleko tych miejsc wysłuchano niezwykle go wykładu wnuka profesora Erika von Willebranda, również lekarza, Otto Lindberga, poznając wszechstronne zainteresowania sławnego przodka oraz oglądając piękne zdjęcia rodzinne. Wspaniała wykład historyczny miała tam profesor Margareta Blombäck z Instytutu Karolińska w Sztokholmie, której prace badawcze prowadzone od około 1955 roku w zespole z mężem Birgerem Blombäck i Ingą Marią Nilsson z ośrodka w Malmö, późniejszym profesorem i kierownikiem, miały ogromne znaczenie w zakresie diagnostyki i leczenia vWD. Już w 1956 roku uzyskana przez małżeństwo naukowców w ośrodku sztokholmskim z osocza frakcja I-0 bogata w czynnik VIII i fibrynogen uratowała życie krwawiącej z dróg rodnych młodej dziewczynie, pacjentce Ingi Marii Nilsson.

Naukowe podróże na Wyspy Alandzkie szwedzkich naukowców odbyły się w 1957, 1977 i 1992. Pierwsza konferencja, którą nazwano Sympozjum Nordyckim odbyła się w Mariehamn na wyspach w 1998 roku i jej wspomnienie zostało opublikowane w *Haemophilia* w 1999 (numer 5 [supl. 2]: 1–6) przez Berntorp i wsp., a wykłady tematyczne innych uczestników, w formie artykułów poglądowych, zamieszczono w dalszej części tego suplementu.

Organizowana w tym roku konferencja jest drugą z kolei i pokazuje ogromny postęp, jaki dokonał się w ostatnim pięćdziesięcioleciu. Niezwykle wysoki poziom wykładów zapewniały tak wspaniałe nazwiska badaczy, jak Bob Montgomery, Erik Berntorp, David Lilicrap, Anne Goodeve, Ian Peake, Ulrich Budde, Reinhard Schneppenheim, Augusto Federici oraz wielu nie mniej ważnych w badaniach z różnych dziedzin poznawania vWD, do których należy Jerzy Windyga z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie — jego wykład dotyczył badań farmakokinetyki czynnika vW. Wykłady rozpoczęły się już na promie ze Sztokholmu do Mariehamn. Przez 3 kolejne dni odbywały się w ośrodku wypoczynkowym nad Morzem Bałtyckim niedaleko miasta Geta, daleko od jakiegokolwiek asfaltowej drogi, w głębi lasu, jednak nie miały nic wspólnego z wypoczynkiem ze względu na bardzo obszerny, niezwykle interesujący program. Malowniczy krajobraz można było podziwiać z tarasu jedynie w czasie przerw na kawę, które były z resztą wypełnione ciekawymi rozmowami, nierzadko dotyczącymi tematyki wykładów. Byli tam rzeczywiście ludzie pasjonujący się tematami związanymi z vWD. Atmosfera spotkań okazała się wspaniała, kameralna, serdeczna. Miałam poczucie, że dzieje się coś niezwykłego, uczestniczę w historycznym wydarzeniu. Mam wrażenie, że inni uczestnicy konferencji mieli podobne odczucia, bo wymiana mailowa wrażeń, pozdrowień i podziękowań organizatorom trwała przez kilka następnych dni po powrocie. Podziękowania skierowane były zarówno do Erika Berntorpa, jak i do firmy Octapharma, która była sponsorem spotkania i organizatorem logistycznym.

Wykłady dotyczyły chyba wszystkich ważnych tematów w vWD, a więc diagnostyki, klasyfikacji, badań genetycznych, leczenia obejmującego zabiegi chirurgiczne i profilaktykę krwawień, problemów ginekologicznych chorych kobiet, inhibitorów w vWD oraz wytycznych postępowania w różnych krajach.

Choroba von Willebranda wykazuje heterogeniczność w badaniach laboratoryjnych i fenotypie klinicznym i wobec nieprecyzyjności testów badających strukturę i funkcję czynnika vW oraz wpływu na fenotyp choroby takich czynników, jak: hormony, grupa krwi, stres oraz nowotwory klasyfikacja oparta na badaniach molekularnych, łącząc fenotyp choroby z genotypem, może prowadzić do dokładniejszego rozpoznania i indywidualnych strategii leczniczych.

W typie 1 vWD mutacje w obrębie genu czynnika vW znaleziono u około 70% chorych i prawdo-

podobnie mutacje w innych genach mających wpływ na biosyntezę i przetwarzanie czynnika vW powodują obniżenie jego stężenia.

W typie 3 stwierdza się w genie czynnika vW duże lub małe delecje, małe insercje, mutacje nonsensowne i mutacje chybione (*missense*).

W typie 2A zidentyfikowano ponad 50 mutacji. Spotyka się dużą różnorodność ekspresji i penetracji. Mutacje chybione w tym typie choroby są obecne w domenach D2, A1 i A2 genu czynnika vW. W grupie 2 typu 2A choroby wszystkie multimery są syntezowane i wydzielane do osocza, jednak białko czynnika vW jest bardziej wrażliwe na przedwczesną degradację przez enzym odpowiedzialny za rozszczepianie czynnika vW, ADAMTS13 w miejscu fizjologicznej proteolizy w domenie A2. Ta grupa występuje częściej niż grupa 1, w której największe multimery są zatrzymane w komórkach syntezujących czynnik vW.

Typ 2M jest spowodowany mutacjami chybiowymi w domenie A1, większość w eksonie 28 genu czynnika vW. Chorzy mają prawidłową budowę multimeryczną czynnika vW, lecz multimery są nieprawidłowe jakościowo.

W typie 2B różne chybione mutacje są odpowiedzialne za chorobę, zlokalizowane w domenie A1, w eksonie 28, ale w innych obszarach niż w typie 2M. Nieprawidłowa budowa miejsca wiążącego glikoproteinę Ib płytek jest odpowiedzialna za zwiększone powinowactwo wielkich multimerów do płytek w krążeniu.

Typ 2N choroby vW charakteryzuje się obniżonym stężeniem czynnika VIII spowodowanym zwiększonym klirensiem niezwiązanego czynnika VIII. Przyczyną jest recesywna mutacja w domenach D' do D3 wpływająca na miejsce wiążące czynnik vW do czynnika VIII, powodująca obniżenie lub całkowity brak wiązania czynnika VIII. Opisanych ponad 20 różnych mutacji w tym typie znajduje się między 18 a 25 eksonem. W tym regionie jest kodowane miejsce czynnika vW wiążące czynnik VIII.

W celu rozpoznania choroby wykonywane są różne badania laboratoryjne. Do podstawowych należy aktywność czynnika vW mierzona jako kofaktor ristocetyny (vWF:RCo). Jeżeli vWF:RCo jest prawidłowy, nie ma potrzeby wykonywania innych badań. Osoba badana jest zdrowa. Jeżeli aktywność jest obniżona, wykonuje się inne badania, takie jak antygen czynnika vW (vWF:Ag), badanie wiązania czynnika vW do kolagenu (vWF:CB), aktywność koagulacyjną czynnika VIII oraz badanie multimerów metodą elektroforezy w żelu agarowym. W celu ilościowego badania czynnika vW wykonuje się testy ELISA, badanie immunologiczne lateksowe (LIA, *line immunoassay*) oraz funkcjonalny test aktywności czynnika vW zalecany dla określenia zawartości czynnika vW w koncentraty czynników krzepnięcia krwi. W badaniu vWF:CB ważny jest typ i źródło kolagenu. Zaleca się kombinację kolagen typu I i III.

Rozważając problemy kliniczne vWD, dyskutowano na temat problemów ginekologiczno-położni- cych kobiet. Oznaczenie stężenia ferrytyny jest zalecane w ocenie niedokrwistości u kobiet z vWD jako jej wczesny marker. W typie 2 i 3 choroby vW koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik vW jest zalecany przed porodem oraz przez 4–5 dni po porodzie siłami natury oraz przez 7 dni po cięciu cesarskim.

Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik vW zaleca się w ciężkiej postaci choroby u pacjentów z krwawieniami do stawów, z przewodu pokarmowego oraz u dzieci z poważnymi krwawieniami z nosa doprowadzającymi do niedokrwistości. Jest to profilaktyka wtórna.

Podjęto decyzję, że podsumowanie merytoryczne spotkania zostanie opublikowane jako końcowy wynik dyskusji prowadzonych podczas konferencji.

Kolejna konferencja jest planowana w 2012 roku.