

Nabyty zespół von Willebranda współistniejący z łagodną postacią mastocytozy układowej

Alan Majeranowski¹, Andrzej Mital¹, Janusz Zawilski², Michał Czarnogórski¹, Aleksandra Janowiak-Majeranowska³

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Centrum Diagnostyczno-Lecnicze InterLab w Poznaniu

³Katedra i Klinika Otolaryngologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Majeranowski A, Mital A, Zawilski J et al. Acquired von Willebrand syndrome associated with indolent systemic mastocytosis. *J Transf Med* 2020; 13 (2): 151–152. DOI: 10.5603/JTM.2020.0005.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Przedstawiono opis przypadku nabytego zespołu von Willebranda współistniejącego z łagodną postacią mastocytozy układowej. Mastocytozę układową można uznać za chorobę modelową dla rozwoju nabytego zespołu von Willebranda. W pracy omówiono patofizjologię tej jednostki chorobowej oraz strategię postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Słowa kluczowe: nabyty zespół von Willebranda, mastocytoza układowa, skaza krwotoczna

J. Transf. Med. 2020; 13: 149–150

Wstęp

Nabyty zespół von Willebranda jest skazą krwotoczną dającą objawy kliniczne podobne do objawów charakterystycznych dla dziedzicznej choroby von Willebranda. Wyróżnia się on brakiem wcześniejszych objawów skazy krwotocznej, negatywnym wywiadem rodzinnym oraz tym, że jest rozpoznawany u osób w starszym wieku. Współistnieje on z innymi schorzeniami: zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, chorobami autoimmunologicznymi oraz nowotworami mieloproliferacyjnymi i limfoproliferacyjnymi. Ponadto może współistnieć z nowotworami niehematologicznymi oraz mieć związek z przyjmowaniem niektórych leków. Patogeneza zespołu von Willebranda jest złożona. Niedobór czynnika von Willebranda lub upośledzenie jego aktywności może wynikać z obecności swoistych przeciwciał przeciwko temu czynnikowi, z jego adsorpcji na powierzchni komórek nowotworowych, uszkodzeń mechanicznych lub proteolizy.

Mastocytoza jest chorobą nowotworową charakteryzującą się patologiczną proliferacją i na-

ciekiem komórek tłuszczowych w tkankach. Komórki tłuszczowe mają tendencję do degranulacji i uwalniania specyficznych mediatorów i cytokin — interleukin, proteoglikanów, histaminy i proteazy, które wywołują objawy kliniczne choroby [1–3].

Opis przypadku

W 2009 roku u 45-letniej kobiety zdiagnozowano łagodną postać mastocytozy układowej (ISM, *indolent systemic mastocytosis*). Pacjentka spełniała wszystkie 3 małe kryteria rozpoznania: istnienie mutacji w kodonie 816 genu *KIT*, stwierdzenie KIT+, CD25+ mastocytów oraz stężenie tryptazy w surowicy (20–25 ng/ml). Nie spełniała jednak kryterium dużego, tj. występowania w szpiku wielogniskowych zbitych nacieków zawierających > 15 mastocytów w pojedynczym nacieku. W przypadku pacjentki stwierdzono 10 mastocytów w pojedynczym nacieku. Objawy kliniczne miały charakter zarówno skórny, jak i systemowy. Obejmowały: pokrzywkę pigmentową, napadowe zaczerwienienie skóry (*flushing*), zespół jelita drażliwego, bóle stawowo-kostne i zmęczenie.

Adres do korespondencji: lek. Alan Majeranowski, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, a.majeranowski@gumed.edu.pl

W wyniku podawania standardowych dawek kwasu ibandronowego, alendronowego, węgla wapnia, alfacalcydolu, feksofenadyny, montelukastu i ranitydyny osiągnięto pozytywny efekt kliniczny i biochemiczny — poziom tryptazy spadł poniżej 20 ng/ml.

Podczas kolejnej wizyty w 2012 roku pacjentka zgłosiła objawy skazy krwotocznej, które pojawiły się pierwszy raz w 2011 roku — krwawienie z nosa, menorrhagię i obecność wybroczyn na skórze. W wywiadzie rodzinnym nie stwierdzono koagulopatii.

Testy laboratoryjne przeprowadzone w 2012 roku wykazały obniżony poziom fibrynogenu — 1,41 g/L (1,80–3,50) i czynnika VII — 49% (50–200%). Na podstawie tych wyników u pacjentki rozpoznano hipofibrynogenię i hipoprokonwertynię.

W okresie 2012–2014 pacjentka pozostawała pod obserwacją, stężenie tryptazy utrzymywało się na poziomie poniżej 20 ng/ml. Krwawienie z nosa i menorrhagia utrzymywały się. W 2014 roku postanowiono rozszerzyć zakres diagnostyki w kierunku skaz krwotocznych. Wyniki analizy laboratoryjnej wykazały obniżone stężenie vWF (vWF: Ag) — 45% (50–160%), obniżoną aktywność vWF jako kofaktora ristocetyny (vWF: RCo) — 43% (60–170%) oraz obniżoną zdolność wiązania kolagenu (vWF: CB) — 47% (55–140%). Na podstawie tych wyników rozpoznano nabyty zespół von Willebranda (AVWS, *acquired von Willebrand syndrome*).

Dyskusja

Podsumowując, można uznać mastocytozę układową za chorobę modelową dla rozwoju nabytego zespołu von Willebranda. Obniżone stężenie vWF można tłumaczyć:

- utratą wielkocząsteczkowych multimerów vWF, spowodowaną ich ekspozycją na enzymy proteolityczne, uwalniane podczas degranulacji komórek tucznych: tryptazę, chymazę i karboksypeptydazę A3;
- adsorpcją vWF na nowotworowych komórkach tucznych, co prowadzi do jego wzmożonego usuwania z krążenia [4].

Uwzględniając powyższe, należy uznać, że etiologia AVWS jest zawsze wieloczynnikowa,

a pacjenci z rozpoznaniem mastocytozy wymagają poszerzonej diagnostyki w kierunku AVWS.

Z możliwością wystąpienia AVWS należy się liczyć zawsze, kiedy u pacjenta pojawiają się objawy skazy krwotocznej, a badania laboratoryjne sugerują chorobę von Willebranda. Jest to szczególnie istotne w przypadku chorób typowo współwystępujących z AVWS. W przypadku każdego pacjenta z takimi zaburzeniami zaleca się badania w kierunku AVWS, jak również rutynowo przed każdą poważną interwencją chirurgiczną lub zabiegiem obciążonym wysokim ryzykiem krwawienia. Należy pamiętać, że u niektórych osób leczenie choroby podstawowej za pomocą leków immunosupresyjnych, zabiegów chirurgicznych lub chemioterapii może doprowadzić do remisji AVWS. Działania w kierunku zapobiegania krwawieniom oraz leczenia epizodów krwawienia powinny polegać na stosowaniu koncentratów czynnika VIII zawierających VWF, desmopresyny i kwasu traneksamowego. Efekty leczenia będą jednak zależały przede wszystkim od przebiegu leczenia choroby podstawowej [4–7].

Piśmiennictwo

1. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008; 112(4): 946–956, doi: [10.1182/blood-2007-11-078097](https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-078097), indexed in Pubmed: [18684881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684881/).
2. Dahlin JS, Hallgren J. Mast cell progenitors: origin, development and migration to tissues. *Mol Immunol*. 2015; 63(1): 9–17, doi: [10.1016/j.molimm.2014.01.018](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.01.018), indexed in Pubmed: [24598075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24598075/).
3. Federici A. Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Semin Hematol*. 2006; 43: S48–S58, doi: [10.1053/j.seminhematol.2005.11.003](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2005.11.003).
4. Mital A. Acquired von Willebrand Syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25 (6): 1337–1344.
5. Collins P, Budde U, Rand JH, et al. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia*. 2008; 14 Suppl 3: 49–55, doi: [10.1111/j.1365-2516.2008.01745.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01745.x), indexed in Pubmed: [18510522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18510522/).
6. Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thrombosis Research*. 2012; 130: S2–S6, doi: [10.1016/s0049-3848\(13\)70003-3](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(13)70003-3).
7. Mital A, Prejzner W, Hellmann A. Acquired von Willebrand syndrome during systemic mastocytosis: an analysis of 21 cases. *Pol Arch Intern Med*. 2018; 128(7-8): 491–493, doi: [10.20452/pamw.4295](https://doi.org/10.20452/pamw.4295), indexed in Pubmed: [30057374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057374/).