

Enfermedad de von Willebrand (y sangrado mucocutáneo)

Dr. Patricio Rojas R.

Hematología UC

Septiembre 2015

Síntomas

- Epistaxis
 - Equímosis
 - Gingivorragia
 - Menorragias
 - Extracciones dentales
 - Sangrado Post-parto
 - Sangrado con heridas menores
 - Sangrado quirúrgico
 - Sangrado luego de aspirina
 - Necesidad de transfusión
 - Petequias
 - Sangrado GI
 - Sangrado Umbilical
 - Hemartrosis
 - Hematomas profundos
 - Hematuria
- Historia Familiar Sangrado:
- Familiar de 1^{er} grado
 - Familiar de 2^{ndo} grado
 - Familiar de 1^{er} y 2^{ndo} grado

Diagnóstico Diferencial Clínico

	Hemostasia Primaria	Hemostasia Secundaria
Petequias	Sí	No
Hemartrosis, hematomas	No	Sí
Equímosis	Sí	Sí
Hemorragia mucosa	Espontánea	Post-trauma
Hemorragia quirúrgica	Inmediata	Retardada

Trastornos de coagulación: Severidad, Dificultad Diagnóstica y frecuencia Relativa

← Prevalencia
← Severidad del Sangrado →
← Dificultad Diagnóstica →

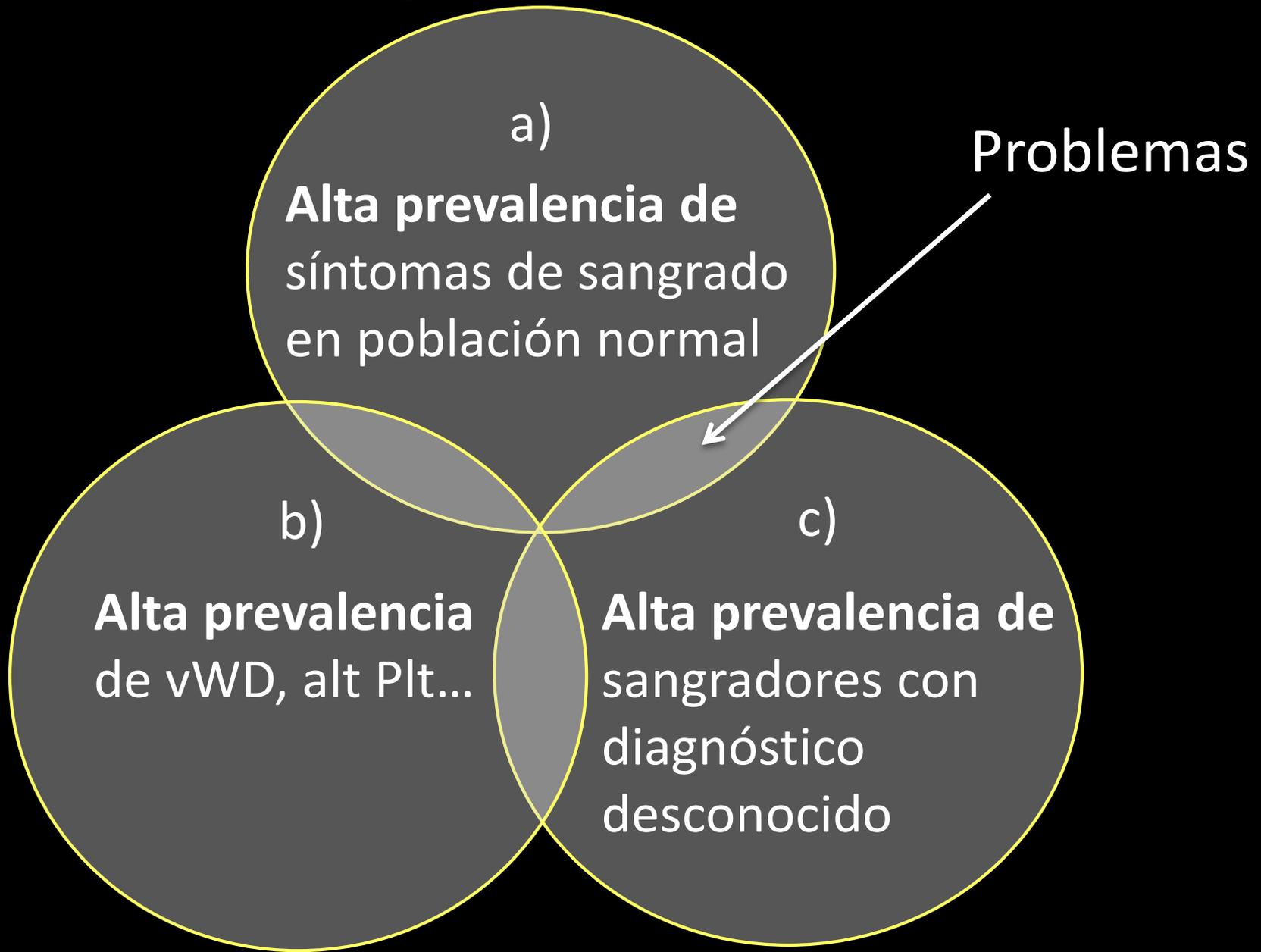
Glanzmann y Bernard-Soulier syndromes, variantes de vWD, hemofilias severas

vWD con FvW $\leq 15\%$

Mayoría de vWD tipo 1, defectos de secreción plaquetaria, deficiencia factores de coagulación

Sangrado de causa desconocida

Discernir del sangrado anormal vs el normal



Alta prevalencia de síntomas de sangrado en población normal

- Metanálisis de 12 estudios (~500 pac adultos)

(Mauer AC, J Thromb Haemost. 2011)

Menorragia	35%
Gingivorragia	28%
Epistaxis	23%
Equímosis fácil	20%

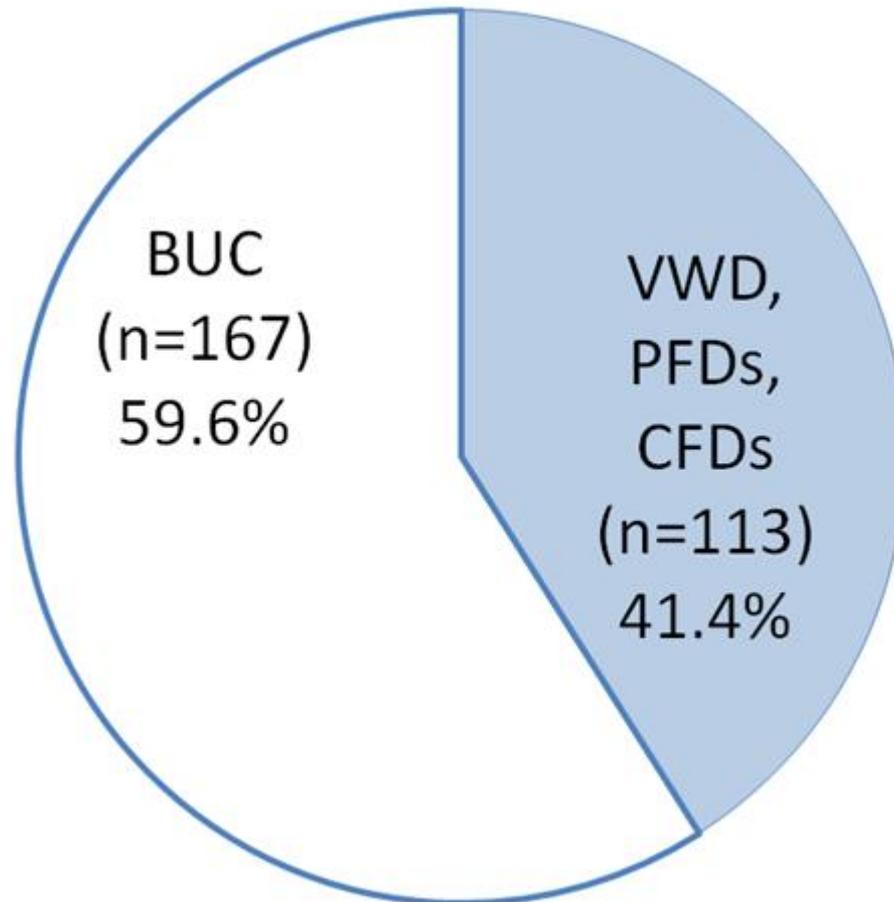
- En 299 sujetos sanos “auto clasificados” como no sangradores: 25% epistaxis anormal, 19% equímosis y 13% gingivorragia

(Quiroga T, Haematologica 2007).

Alta prevalencia de enf de vW, y alteración función Plaquetaria

- **vWD:** de 0.82% (*Rodeghiero F, Blood, 1987*) a 0.1% de la población (*Sadler JE, Thromb Haemost., 2000*).
- **Alt Plts:** frecuente, prevalencia exact desconocida. En pacientes con sangrado mucocutáneo, al menos tan frecuente como vWD (*Quiroga T, Haematologica, 2007*).

Alta prevalencia de paciente sin causa determinada de sangrado



Enf vW y las alt Plts tiene sitios y frecuencias similares de sangrado

Symptoms	VWD % (n=50)	PFDs % (n=65)	BUC % (n=167)	Controls % (n=299)
Menorrhagia	92 (25) ^a	91 (21)	88 (49)	0.3 (72)
Ecchymoses	68	83	78	19
Epistaxis	68	82	79	25
Cautery	22	26	26	1
Dental bleeding	83 (18)	68 (25)	59 (59)	0 (120)
Gum bleeding	48	60	53	13
Post-Partum bleeding	43 (7)	17 (6)	65 (17)	0 (8)
Minor injury bleeding	50	51	47	1
Surgical bleeding	38 (16)	67 (21)	44 (69)	0 (82)
Bleeding post aspirin	31 (16)	65(17)	27 (73)	0 (185)
Family history	88	89	84	51

Quiroga T, Haematologica 2007

: Values in parentheses reflect the number of individuals at risk.

La clínica del sangrado no es enfermedad específica

Symptoms	VWD % (n=50)	PFDs % (n=65)	BUC % (n=167)	Controls % (n=299)
Menorrhagia	92 (25) ^a	91 (21)	88 (49)	0.3 (72)
Ecchymoses	68	83	78	19
Epistaxis	68	82	79	25
Cautery	22	26	26	1
Dental bleeding	83 (18)	68 (25)	59 (59)	0 (120)
Gum bleeding	48	60	53	13
Post-Partum bleeding	43 (7)	17 (6)	65 (17)	0 (8)
Minor injury bleeding	50	51	47	1
Surgical bleeding	38 (16)	67 (21)	44 (69)	0 (82)
Bleeding post aspirin	31 (16)	65(17)	27 (73)	0 (185)
Family history	88	89	84	51

Quiroga T, Haematologica 2007

: Values in parentheses reflect the number of individuals at risk.

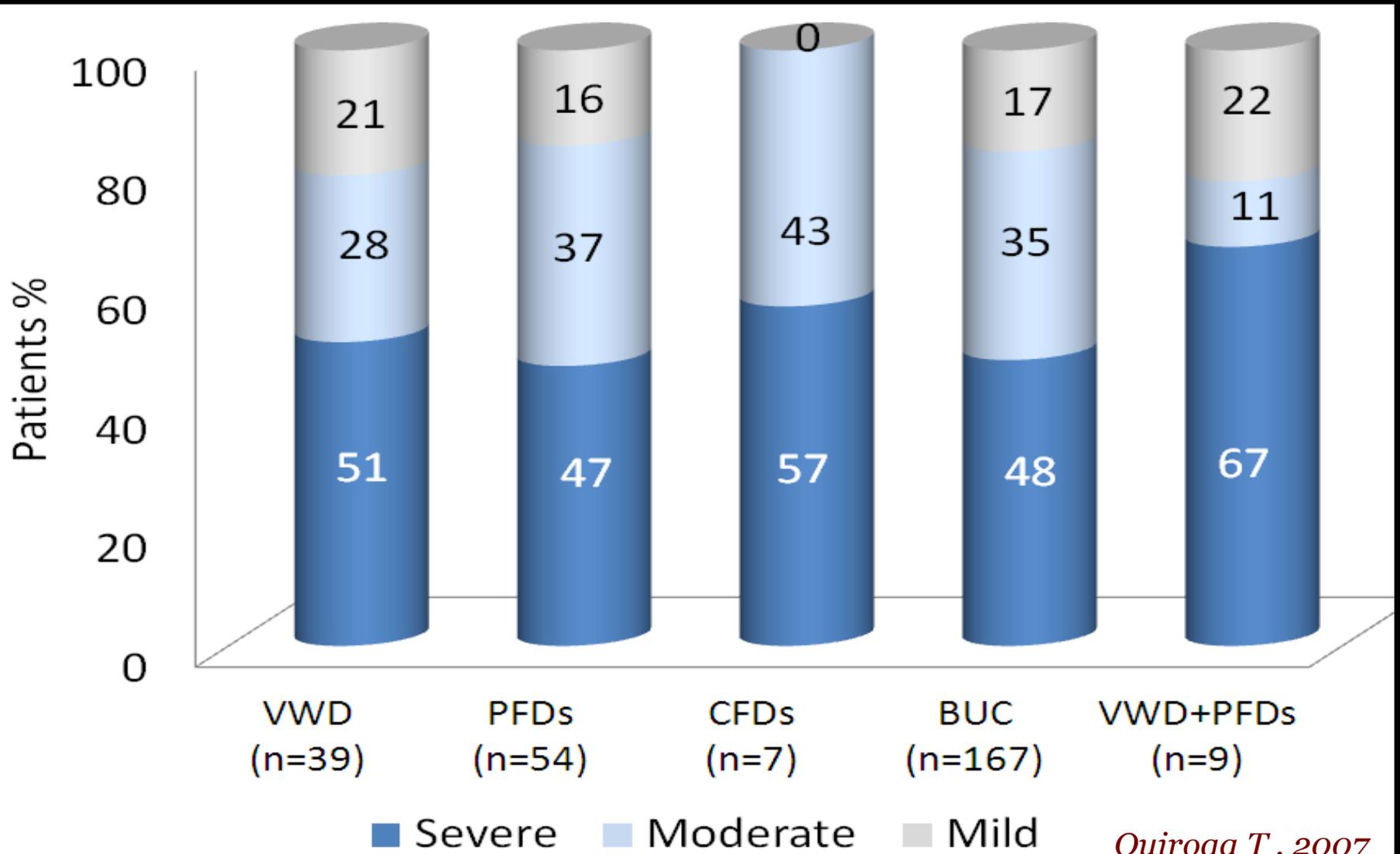
La clínica del sangrado no es enfermedad específica

Symptoms	VWD % (n=50)	PFDs % (n=65)	BUC % (n=167)	Controls % (n=299)
Menorrhagia	92 (25) ^a	91 (21)	88 (49)	0.3 (72)
Ecchymoses	68	83	78	19
Epistaxis	68	82	79	25
Cautery	22	26	26	1
Dental bleeding	83 (18)	68 (25)	59 (59)	0 (120)
Gum bleeding	48	60	53	13
Post-Partum bleeding	43 (7)	17 (6)	65 (17)	0 (8)
Minor injury bleeding	50	51	47	1
Surgical bleeding	38 (16)	67 (21)	44 (69)	0 (82)
Bleeding post aspirin	31 (16)	65(17)	27 (73)	0 (185)
Family history	88	89	84	51

Quiroga T, Haematologica 2007

: Values in parentheses reflect the number of individuals at risk.

Severidad de sangrado es similar para todas las enfermedades (n=280 pac)



Alta prevalencia de sangradores con diagnóstico desconocido

Study	Type of study	N	VWD	PFD	CFD	All tests normal
Parkin et al ⁵⁶	Prospective	93	6 (7)	17 (18)	NA	44 (47)
Quiroga et al ⁵⁷	Retrospective	589	110 (19)	23 (21)¶	66 (11)	324 (55)
Quiroga et al ⁴	Prospective	280§	50 (18)	65 (23)	11 (4)	167 (60)#
Podda et al ²⁸	Prospective*	128	7 (6)	12 (9)	28 (22)	63 (49)
Gupta et al ⁴⁴	Prospective	2800	94 (3)	312 (11)	166 (17)	1928 (69)
Agren et al ³³	Prospective†	586	59 (10)	143 (24)	25 (4)	336 (57)
Marcus et al ¹²	Prospective	104	30 (29)	12 (12)	NA	61 (59)
Tosetto et al ⁵⁸	Prospective‡	105	11 (10)	11 (10)	5 (5)	68 (65)

Enfermedad de von Willebrand

- Trastorno de la **hemostasia** → **disminución** cuantitativa o funcional del factor von Willebrand (**vWF**) → defecto en la **adhesión plaquetaria**
- **Amplio espectro** de presentación, lo más habitual es como sangrado mucocutáneo o perioperatorio
- Algunas series muestran que la forma hereditaria puede ser encontrada hasta en el 1% de la población

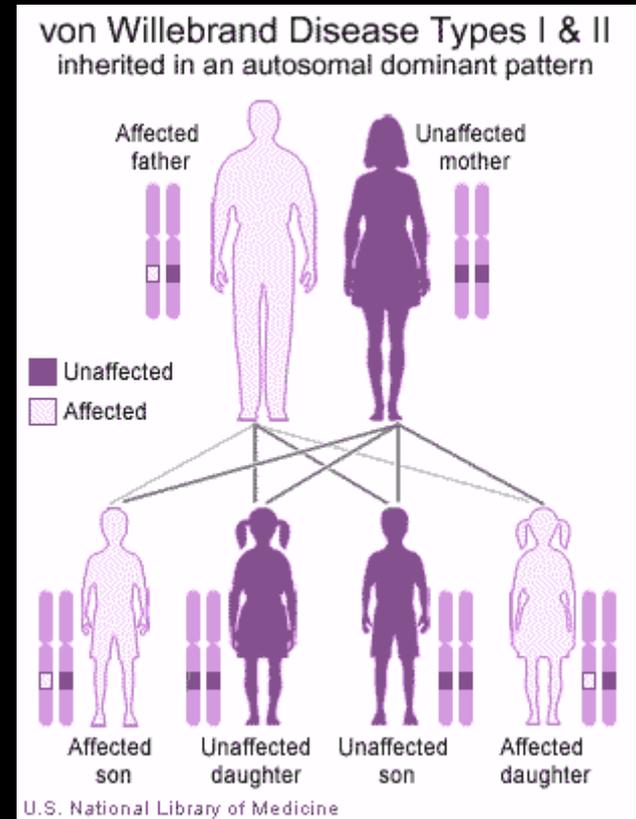
Epidemiología Enf vW

Prevalencia forma hereditaria ~ 1% de la población general

Prevalencia forma adquirida ~ 0.1% de la población general

Cerca del 21% de los individuos con estenosis aórtica tienen vWD adquirida

~1/3 de los pacientes con TE-PV tienen algún grado de vWD adquirida.

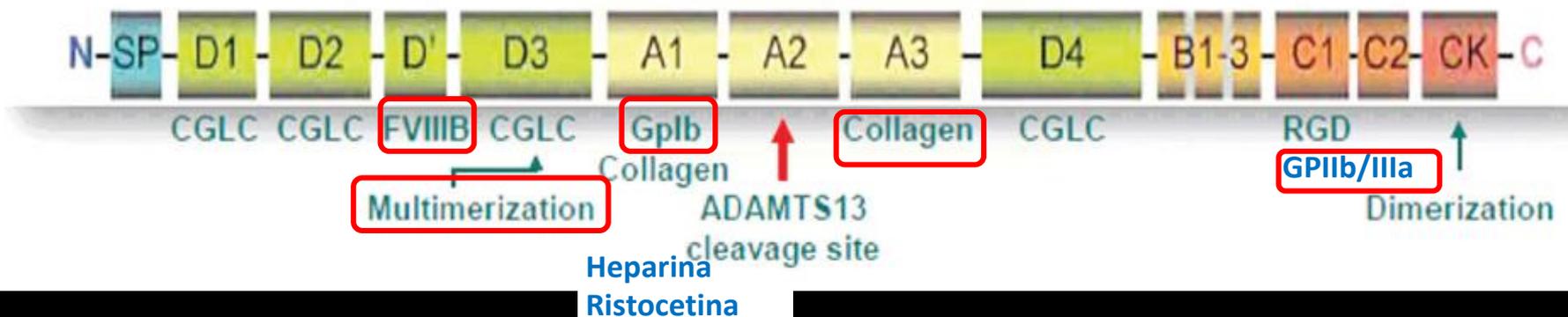


El Factor von Willebrand

Gen: en cromosoma 12p.

Proteína: dominios homólogos, 3xA, 3xB, 2xC y 4xD, propiedades diferentes (unión a colágeno, plaquetas, transporte FVIII, multimerización).

Sintetizado por cels endoteliales y megacariocitos,
→ procesos post transduccionales, dimerización y multimerización → formas muy largas (>20.000 kDa).



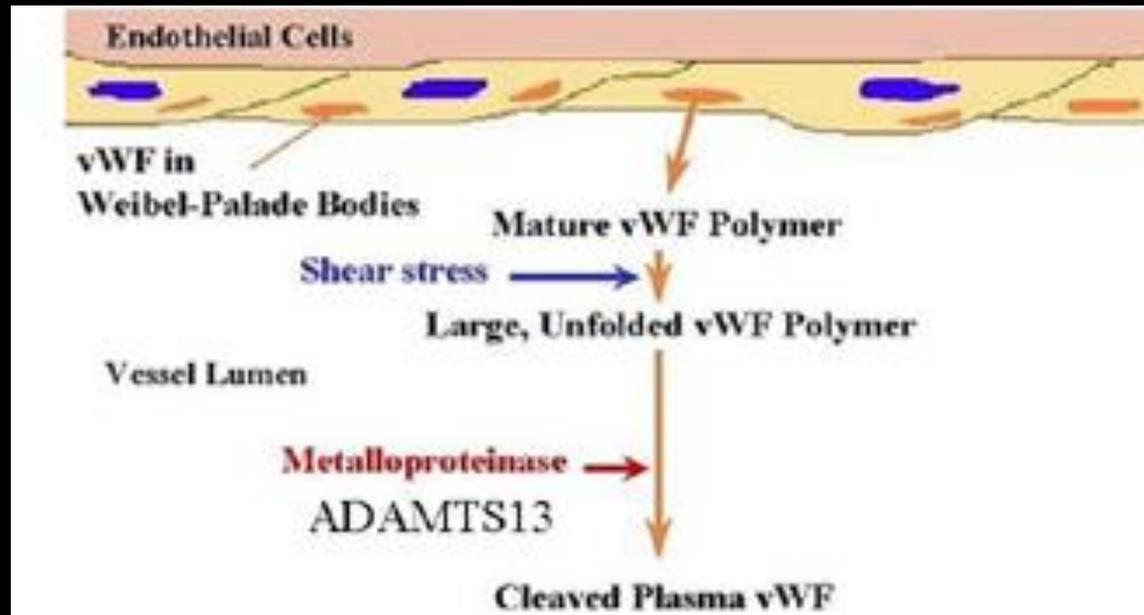
El Factor von Willebrand

Multímeros largos (10,000–20,000 kDa) **almacenamiento**:

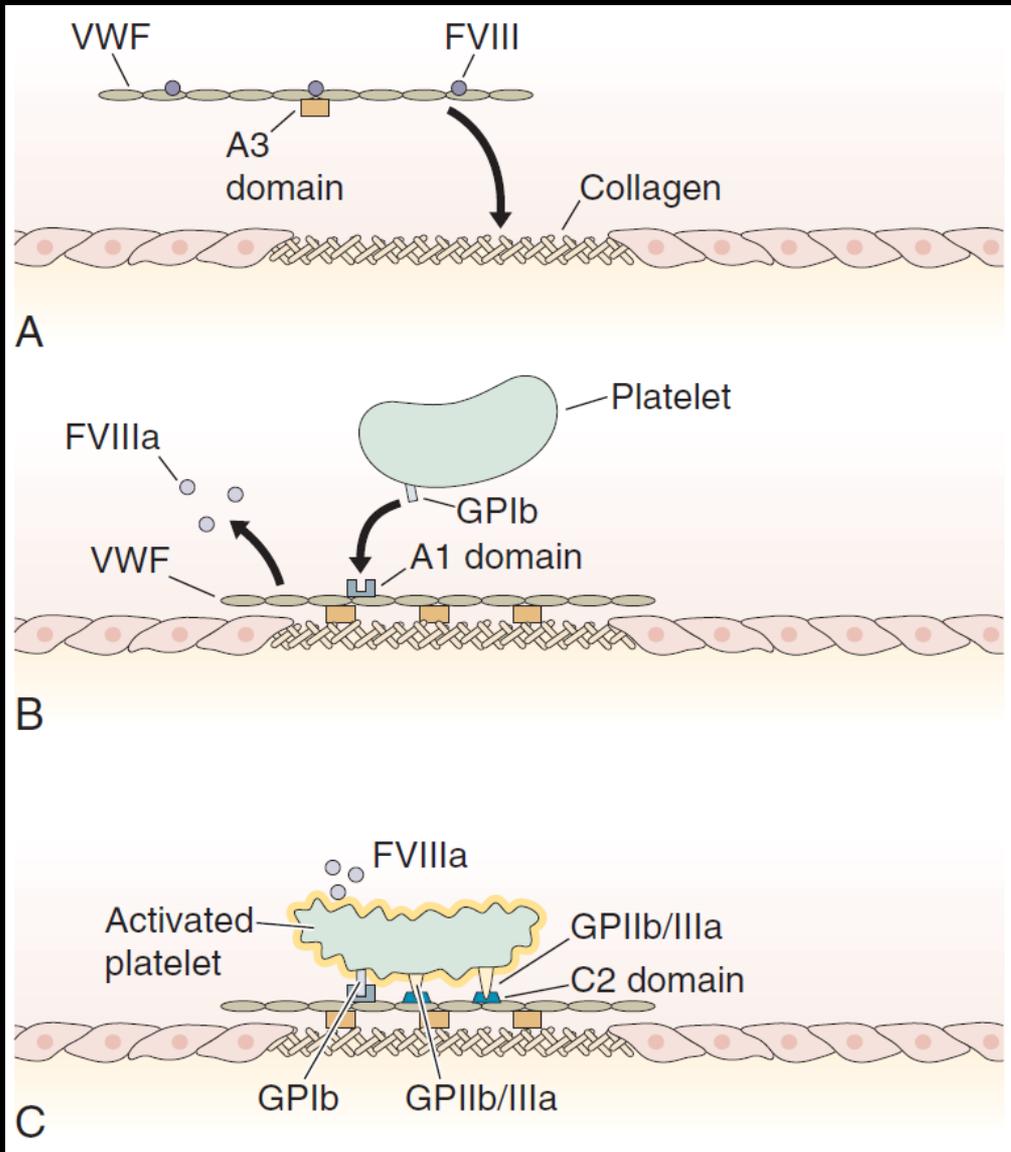
- Endotelio: gránulos citoplasma endotelial (cuerpos de Weibel-Palade)
- Plaquetas: gránulos- α

Secreción activa: Agonistas α -adrenergicos, trombina, fibrina, histamina, vasopresina. \rightarrow secreción de formas largas y funcionales de vWF

Multímeros \rightarrow **punte** subendotelio-plaquetas y plaquetas-plaquetas, posteriormente clivados por proteasas.



Fisiología Factor von Willebrand

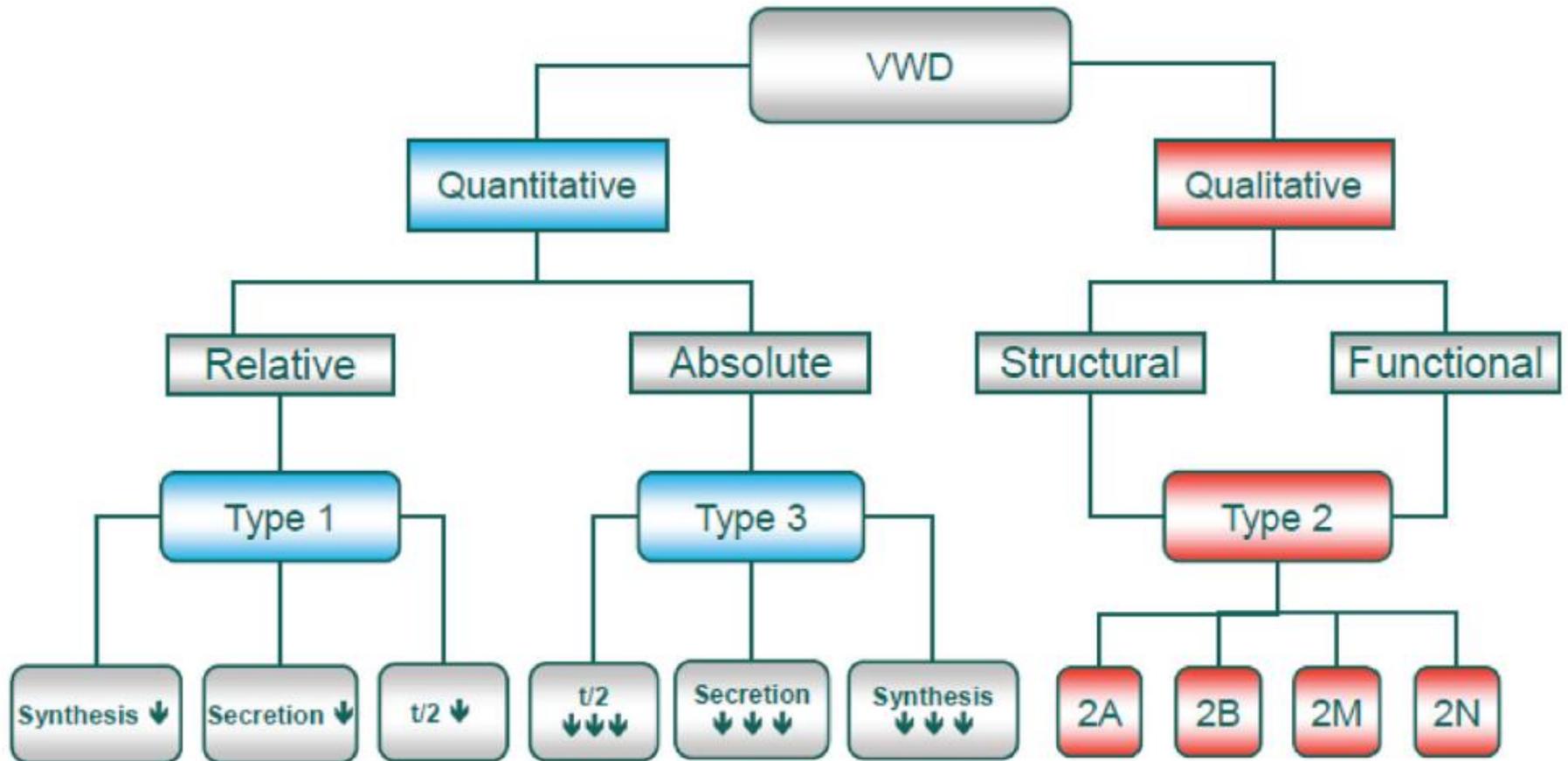


- vWF transporta al FVIII
- Se une al colágeno subendotelial
- Activa a la plaqueta y libera FVIII
- Grupo O tienen menos cantidad
- Grupo AB tienen más cantidad
- vWF es un reactante de fase aguda

Enfrentamiento Inicial

- Excluir desórdenes de base y hemofilia
- Cuadros severos son fáciles de diagnosticar
- Pedir hemograma con plaquetas, y evaluar su morfología.
Trombocitopenia en el tipo 2B.
- Recuento normal en los otros tipos.
- TP normal en VWD
- TTPa puede estar prolongado cuando disminuye el FVIII

SUBTIPOS



Estudio Específico

- Von Willebrand factor **antigen** (VWF:Ag) assay
- Factor **VIII** coagulant (FVIII:C) activity
- von Willebrand factor **ristocetin cofactor** (VWF:RCO) activity
- **Collagen** binding assay

- Multimer analysis
- Ristocetin-induced platelet aggregation (RIPA)

- Von Willebrand factor: factor VIII binding (VWF:FVIII B) assay

Estudio Específico

von Willebrand factor antigen (VWF:Ag) assay

ELISA o simil cauntitativo para medir niveles de proteína VWF en suero.

Rango normal: 40% to 200%

Hay variabilidad en rango de referencia.

Factor VIII coagulant (FVIII:C) activity

Ensayo de coagulación basado en TTPa para medir la porción de coagulación de FVIII

Son comunes los falsos negativos, y puede ser normal en algunos pacientes con vWD

Estudio Específico

Von Willebrand factor ristocetin cofactor (VWF:RCO) activity (Actividad del vWF)

Ensayo **Funcional**, mide capacidad de unión del VWF a GPIIb en presencia de ristocetina. Se mide agregación en varias diluciones de plasma en exceso de ristocetina (fija).

Resultados expresados en referencia al plasma standard.

Rango normal: 45% to 200% (UI/dL)

Sensible a la pérdida de multímeros de alto PM

Mucha variabilidad entre ensayos y entre rangos de referencia.

Estudio Específico

Multimer analysis

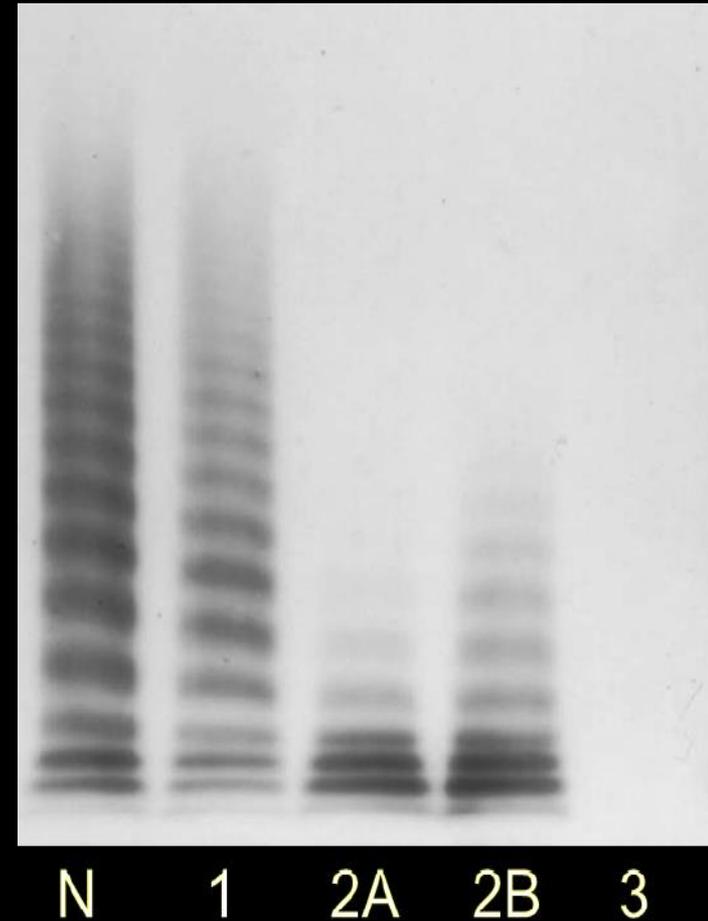
Sirve para identificar subtipo de vWD una vez que es diagnosticada.

Se hace una electroforesis, luego autoradiografía o análisis enzimático

Resultado Normal: series de bandas con 3 bandas para cada multímero

Collagen binding assay (VWF:CB)

Union de vWF a colageno depende de la cantidad de vWF y presencia de multímeros grandes.



Estudio Específico

Ristocetin-induced platelet aggregation (RIPA)

Similar al VWF:RCo pero en vez de plasma standard, se va incrementando la concentración de ristocetina.

Ayuda para distinguir tipo 2A y tipo 2M, del tipo 2B

Resultados pueden ser normales si el VWF:RCo >30 U/dL

von Willebrand factor: factor VIII binding (VWF:FVIII B)

assay

Menos usado. Mide unión de vWF y FVIII.

Unión anormal en vWD tipo 2N

Examen muy especializado y caro.

Estudio Específico



Pontificia Universidad Católica de Chile Red de Salud - Laboratorios Clínicos

ESTUDIO COMPLETO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND LABORATORIO HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Última Actualización: Marzo 2008
Revisado por: Sabine Belmont

CÓDIGO DE EXAMEN	:	1125
NOMBRE DEL EXAMEN	:	Estudio de von Willebrand. El código 1125 incluye: FVIII:C, FVW Antigénico, Cofactor Ristocetina, Prueba Unión de Factor von Willebrand a Colágeno.
LABORATORIO	:	Hemostasia y Trombosis.

Interferencias en el estudio

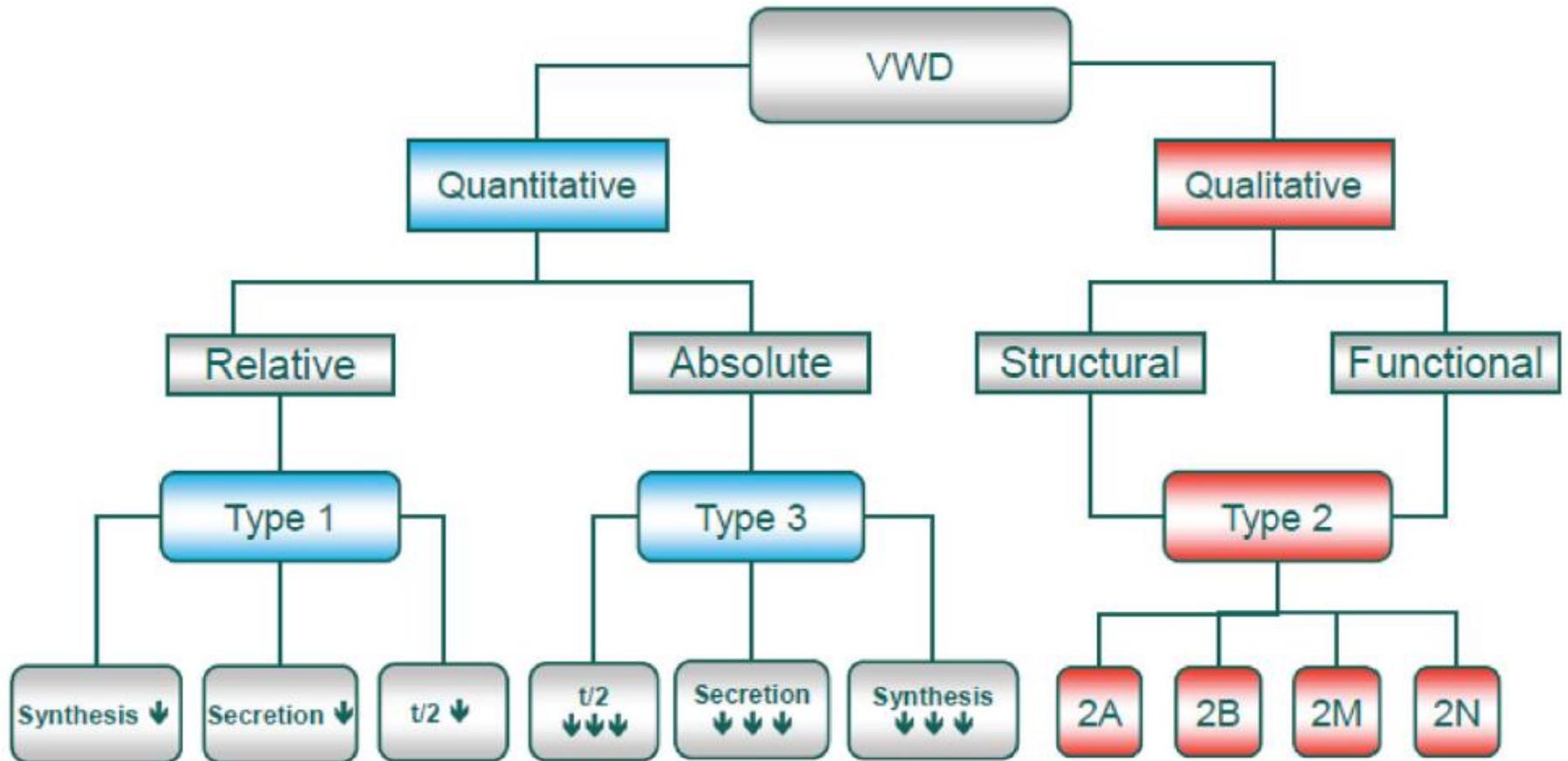
Disminuyen los resultados (pudiendo darse Falsos positivos)

- GRUPO SANGUINEO 0: tienen 25% MENOS DE FVIII y vWF
Que grupos A, B, AB
Necesario determinación del grupo sanguíneo

Elevan los resultados (pudiendo darse Falsos negativos)

- Embarazo
- Toma de anticonceptivos orales
- Enf. Hepática
- Edad, ejercicio y stress
- Niveles elevados de factor reumatoideo
- Muestras hemolizadas (se libera el ADP Intraeritrocitario)
- Muestras coaguladas

SUBTIPOS



SUBTIPOS: cuantitativos

Tipo 1: (autosómico dominante, penetrancia variable)

Forma más común y leve de la enfermedad [>80%].

Defecto: ↓ secreción de vWF, pero buena funcionalidad

Lab: a moderado deficit cuantitativo de vWF y déficit concordante de FVIII

Multímeros presentes. Sangrados leves.

Tipo 3 (ausencia de vWF): (autosómico recesivo) [raro]

Defecto: ausencia de vWF en Plaquetas y cel. endoteliales.

Lab: ↓↓↓↓VWF:Ag y FVIII:C

Sangrado severo. Sin respuesta a vasopresina. Clínica similar a hemofilia. ~10% de los pac. generan inhibidores vWF con las transfusiones reiteradas.

SUBTIPOS: cuantitativos

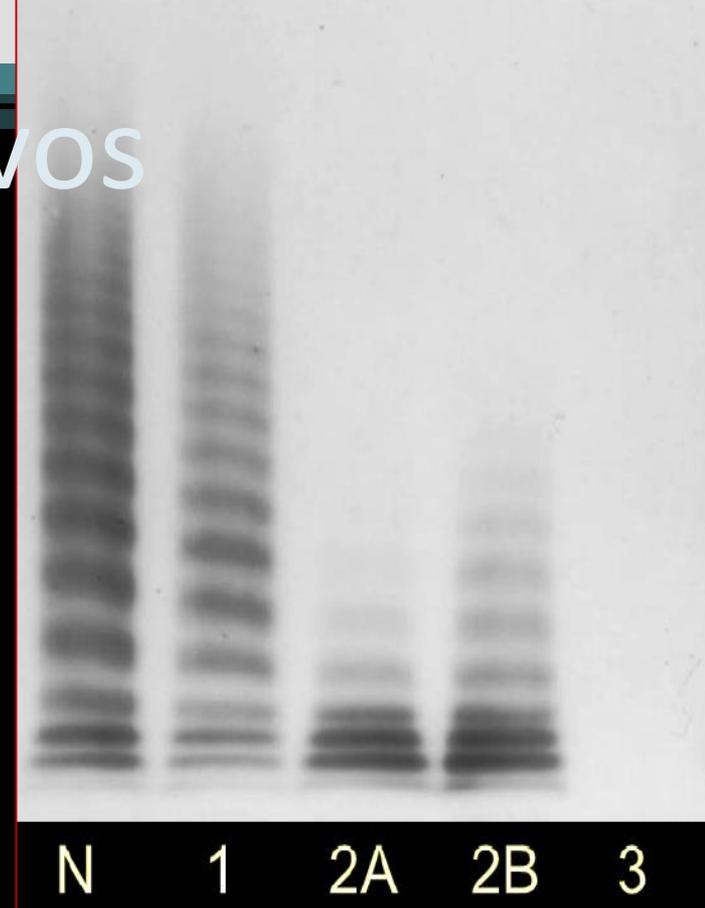
Tipo 2A: (autosómico dominante, mutaciones A2 y D1) [10-15%]
Problemas en ensamblaje o > degradación por ADAMST13
Defecto: ↓ interacción vWF-plaqueta
Lab: normal o leve ↓ vWF:Ag y FVIII:C.
↓↓↓ vWF:RCo.

Reducción Multímeros intermedios y grandes. Raro ↓ plt.

Tipo 2B: (autosómico dominante, mutaciones en A1) [~5%]
Defecto: ↑ unión de multímeros de vWF-Plaquetas x GPIb, clearance de Plt con vWD

Lab: **Reducción realtiva de multímeros grandes.**

Se asocia a trombocitopenia



SUBTIPOOS: cuantitativos

Tipo 2M: (autosómico dominante, mutación en A1) [raro]

Defecto: ↓ interacción vWF-plaqueta con cantidad normal de vWF y multímeros normales

Lab: normal VWF:Ag, FVIII:C, y análisis de multímeros.

↓vWF:RCo/vWF:Ag

Tipo 2N: (autosómico recesivo con mutación D' y D3)
[raro]

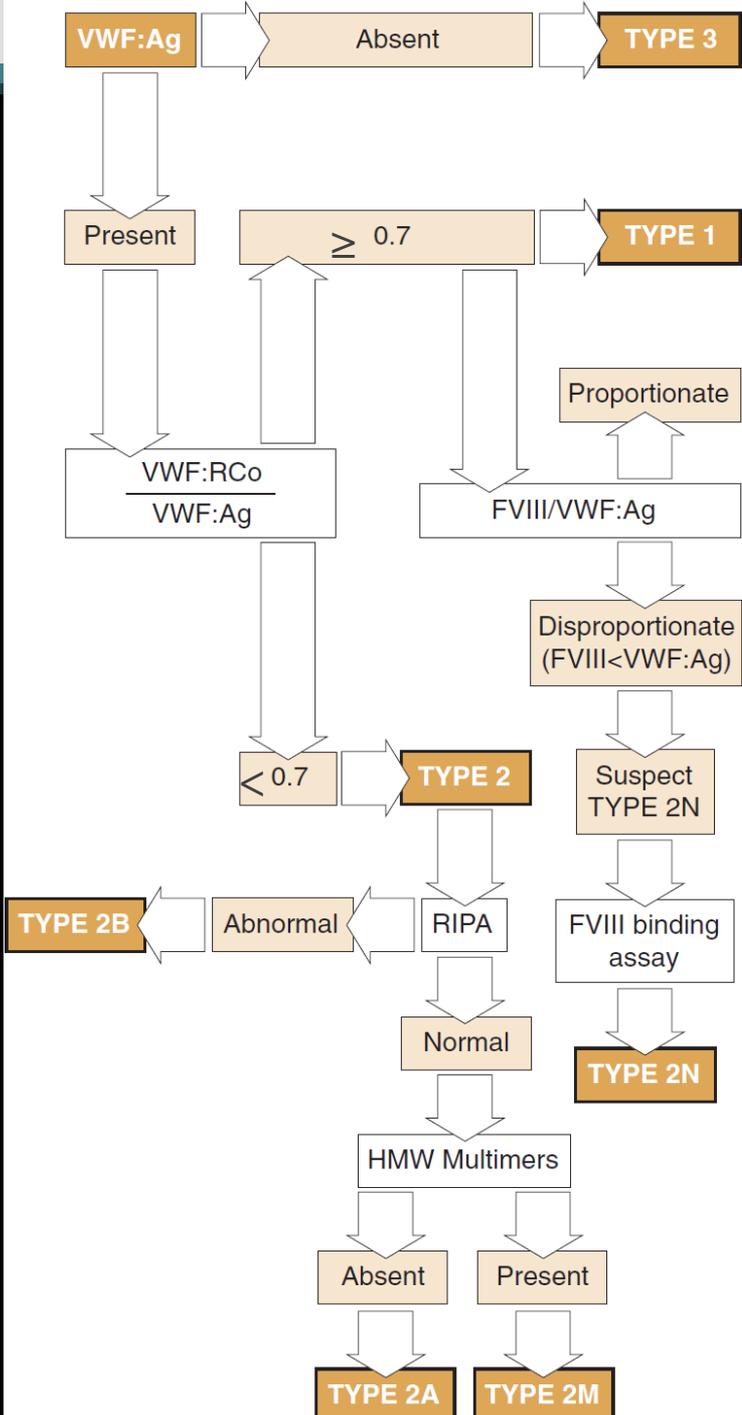
Defecto: ↓ afinidad de unión vWF para FVIII:C

Lab: ↓ ↓ ↓ FVIII:C v/s VWF:Ag

Laboratorios por subtipos

CONDITION	VWF:RCo (IU/dL)	VWF:Ag (IU/dL)	FVIII (IU/dL)	VWF:RCo/VWF:Ag Ratio	RIPA	VWF MULTIMERS
Type 1 VWD	<30	<30	↓ or Normal	>0.5-0.7	Often normal	Normal
Type 2A VWD	<30	<30-200	↓ or Normal	<0.5-0.7	↓ or Normal	↓ HMW
Type 2B VWD	<30	<30-200	↓ or Normal	Usually <0.5-0.7	↑ (Low dose)	↓ HMW
Type 2M VWD	<30	<30-200	↓ or Normal	<0.5-0.7	↓ or Normal	Normal or mild ↓ HMW
Type 2N VWD	30-200	30-200	↓↓	>0.5-0.7	Normal	Normal
Type 3 VWD	<3	<3	↓↓↓ (1-9)	NA	Absent	NA
Normal	50-200	50-200	Normal	>0.5-0.7	Normal	Normal

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



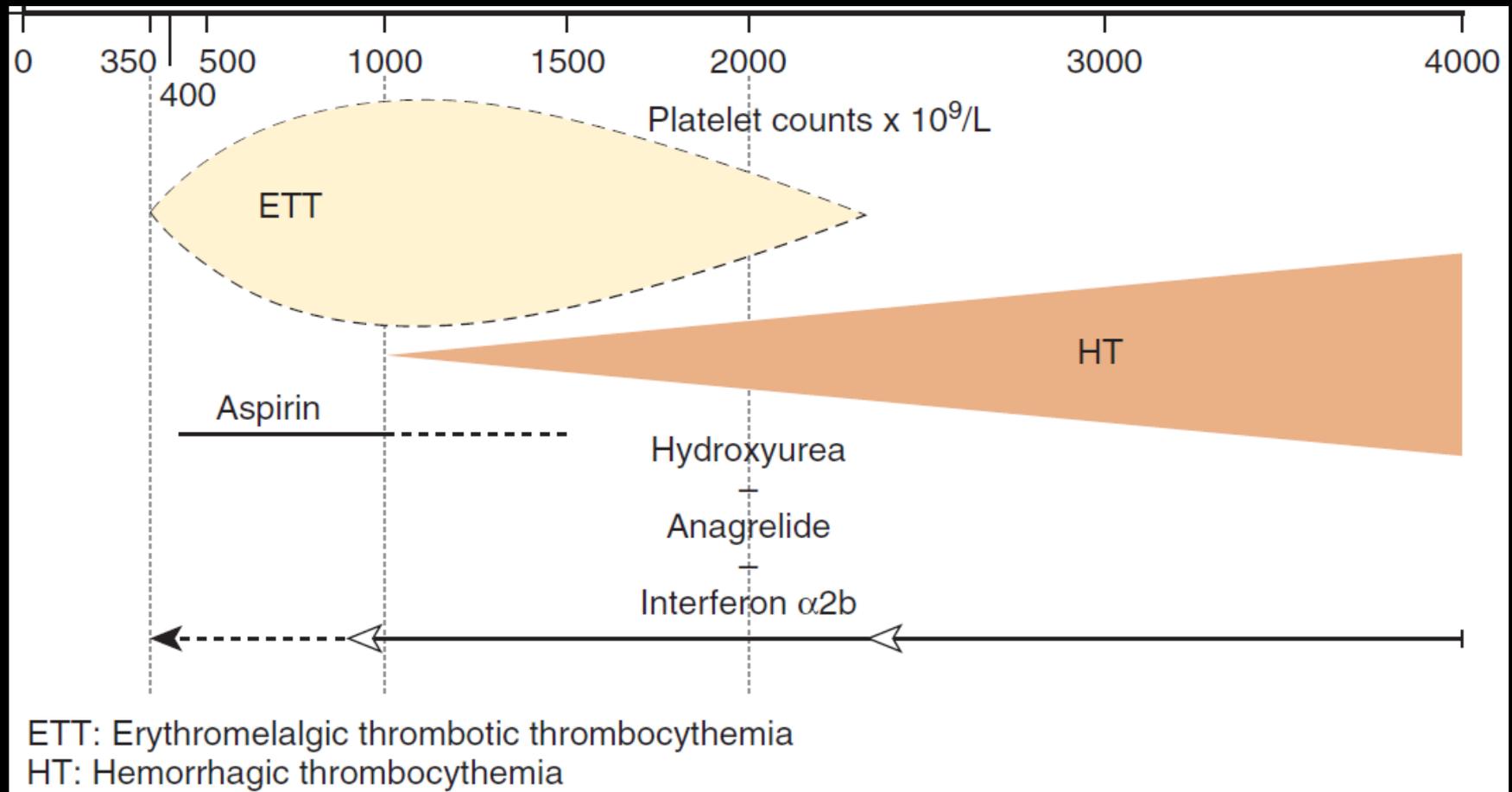
vWD Adquirido

TABLE 176-6 CAUSES OF ACQUIRED VON WILLEBRAND SYNDROME

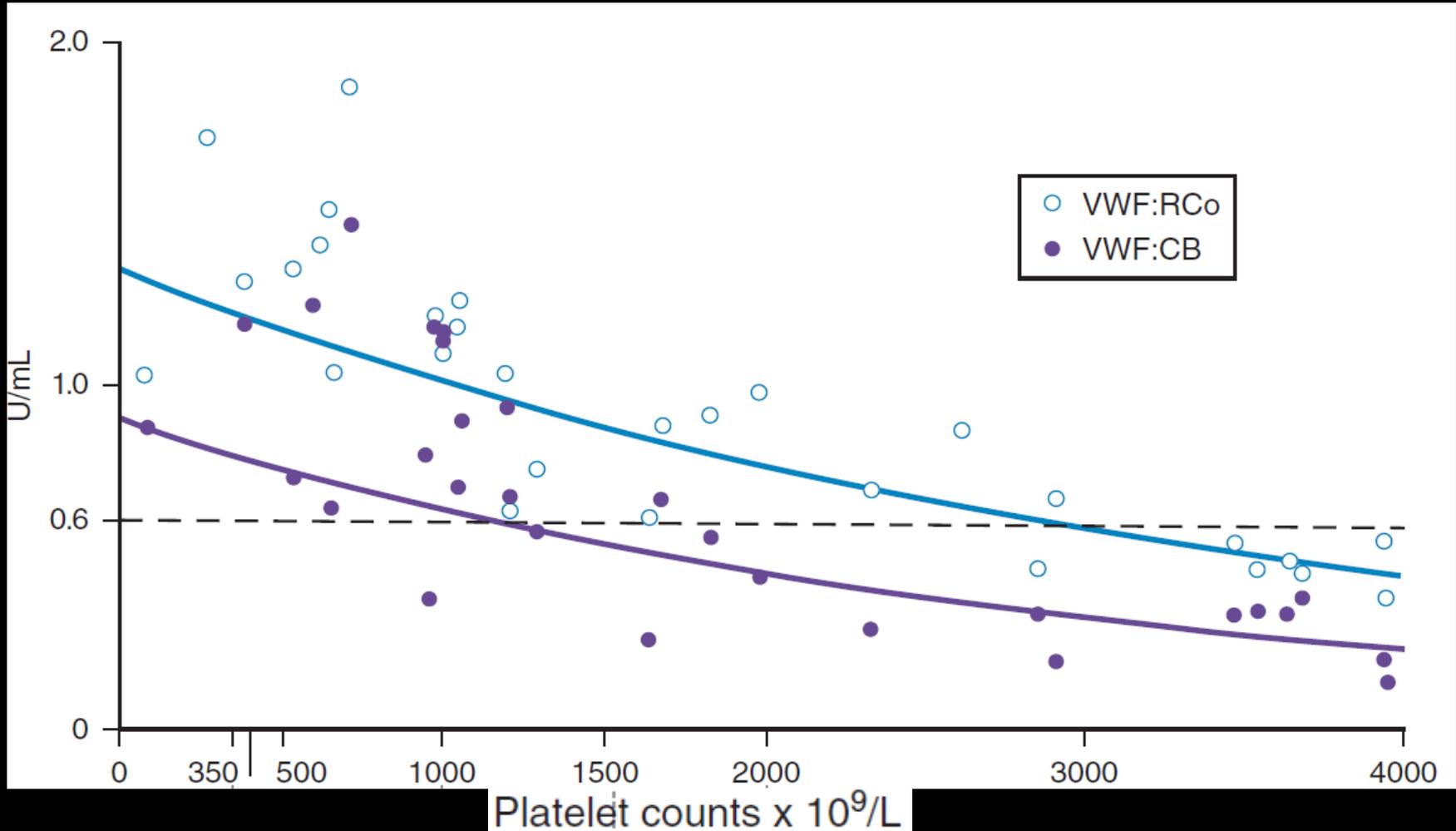
PATHOPHYSIOLOGIC CATEGORY*	DISEASE OR ASSOCIATION
Antibodies to VWF	Monoclonal gammopathies, lymphoproliferative disorders, or autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus
Shear-induced VWF conformational changes leading to increased proteolysis of VWF	Aortic valvular stenosis, ventricular septal defect, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, left ventricular assist device, or primary pulmonary hypertension
Markedly elevated blood platelet count	Essential thrombocythemia, polycythemia vera, myeloid metaplasia with myelofibrosis, or other myeloproliferative disorders
Removal of VWF from circulation by aberrant binding to tumor cells	Wilms' tumor and certain lymphoproliferative or plasma cell proliferative disorders
Decreased VWF synthesis	Hypothyroidism
Drugs associated with AVWS	Ciprofloxacin, valproic acid, hydroxyethyl starch or griseofulvin

*Pathophysiologic categories are listed in descending order of approximate prevalence. AVWS = acquired von Willebrand syndrome; VWF, von Willebrand factor.

Manifestaciones según recuento de plaquetas



Von Willebrand adquirido por Trombocitemia



Tratamiento General

Basarse en lo siguiente

- Tipo y subtipo de vWD
- Severidad de la enfermedad
- Niveles de vWF y FVIII
- Historia previa de sangrado y respuesta a tratamiento
- Presencias de inhibidores
- Riesgos de la terapia
- Necesidad de intervenciones quirúrgicas

TRATAMIENTO

Depende del tipo de EVW.

DDAVP (+ Ac Tranexámico)

FANDHI[®], Wilate[®] y Alphanate[®]: FVIII y vWF en cantidad variable.

Si no hay, se puede usar crioprecipitado que tiene vWF.

TRATAMIENTO

Tipo 1:

Desmopresina (DDAVP) muy efectiva, \uparrow vWF 2-5x.

Intervenciones qx menores: dosis única de DDAVP

Qx mayores: múltiples dosis de DDAVP y requieren respuesta monitorizada (VWF:Rco y FVIII:C $>$ 50 U/dL perioperatorio, FVIII:C $>$ 50 U/dL 7-10d post qx).

Evaluar retención hídrica y taquifilaxis.

Concentrado de FVIII (pureza intermedia, rico en **vWF**), ác.aminocapróico, o tranexámico si no responden a desmopresina o si está contraindicada.

Se prefieren los **antifibrinolíticos** para procedimientos menores.

TRATAMIENTO

Tipo 2A o 2M:

DDAVP puede ser efectiva pero hacer una prueba antes del episodio actual. (Efecto más transitorio por ↑ degradación, o vWF de mala calidad)

Si no responden a DDAVP, se puede dar **concentrado de FVIII de pureza intermedia**. Dentro de 12h del procedimiento, si VWF:RC₀ <20 U/dL.

Procedimientos menores: ác.aminocaproico o **tranexámico**. Antes de Qx mayor, tener FVIII:C >100 U/dL perioperatorio y >50 U/dL por 7-10 días post.

TRATAMIENTO

Tipo 2B:

Concentrado FVIII pureza intermedia, ác.aminocaproico, o **tranexámico**. Teóricamente DDAVP contraindicada por mayor riesgo de trombocitopenia, pero en procedimientos menores no sucedería.

Considerar también tx Plaquetas si Qx mayor (riesgo teórico).

Tipo 2N:

DDAVP aumenta FVIII a casi lo normal en la mayoría de los pacientes, pero con t1/2 menor. FVIII basal predice su respuesta. Considerar agregar ác.aminocaproico, o tranexámico para Qx menor.

Qx mayor requiere **DDAVP + Factor antihemofílico**. FVIII:C >100 U/dL perioperatorio y >50 U/dL por 7-10 días post

TRATAMIENTO

Tipo 3:

DDAVP no sirve. Qx menor tratada con **factor** antihemofílico. Se puede **agregar antifibrinolítico**

Requerirá muchas dosis. VWF:RCo y FVIII:C >100 U/dL perioperatorio y >50 U/dL por 7-10 días post

Si inhibidor, ↑ dosis si bien tolerado, si no → usar FVIII purificado o FVIIaR . Tx Plaquetas si no responde con los concentrados.

TRATAMIENTO

Table 14. Suggested Durations of VWF Replacement for Different Types of Surgical Procedures

Major surgery 7–14 days*	Minor surgery 1–5 days*	Other procedures, if uncomplicated, single VWF treatment
Cardiothoracic	Biopsy: breast, cervical	Cardiac catheterization
Cesarean section	Complicated dental extractions	Cataract surgery
Craniotomy	Gingival surgery	Endoscopy (without biopsy)
Hysterectomy	Central line placement	Liver biopsy
Open cholecystectomy	Laparoscopic procedures	Lacerations
Prostatectomy		Simple dental extractions

*Individual cases may need longer or shorter duration depending on the severity of VWD and the type of procedure.

TRATAMIENTO RESUMEN

Medication	Dose	Comments
Desmopressin (dDAVP)	IV: 0.3 µg/kg in 50 mL saline over 20 min.	Useful in most patients with type 1; variable in type 2;* Not useful in type 3.
	Nasal spray: weight >50 kg: 300 µg (1 spray in each nostril); <50 kg: 150 µg (1 spray in one nostril)	Patient should have therapeutic trial to measure response before use.
		May repeat dose after 12 hr and 24 hr. Tachyphylaxis and hyponatremia may occur; need to monitor patient.
VWF concentrates containing all VWF multimers	Major bleeding or surgery: Initial dose 40-60 ristocetin cofactor units per kg followed by 20-40 ristocetin cofactor units per kg q 12-24 hr to keep VWF level 50-100 IU/dL for 7-14 days.	Dose and duration based on clinical experience.
	Minor bleeding or surgery: Initial dose 30-60 ristocetin cofactor units per kg followed by 20-40 ristocetin cofactor units per kg q 12-48 hr to keep VWF level >30 IU/dL for 3-5 days.	
Antifibrinolytic agents:		Use alone or in conjunction with other therapy. Especially useful for mucosal bleeding (often for dental procedures).
Aminocaproic acid	25-50 mg/kg (maximum 5 g dose) 4 x daily by mouth	
Tranexamic acid	10 mg/kg 3 x daily IV	

TRATAMIENTO RESUMEN

vWD Treatment

<u>Type</u>	<u>Primary Therapy</u>	<u>Secondary Therapy</u>
<i>Type 1</i>	Desmopressin (DDAVP)	Factor Concentrate Cryoprecipitate
<i>Type 2A</i>	DDAVP	Factor Concentrate Cryoprecipitate
<i>Type 2B</i>	Factor Concentrate	Cryoprecipitate
<i>Type 3</i>	Factor Concentrate	Cryoprecipitate Platelet Transfusion

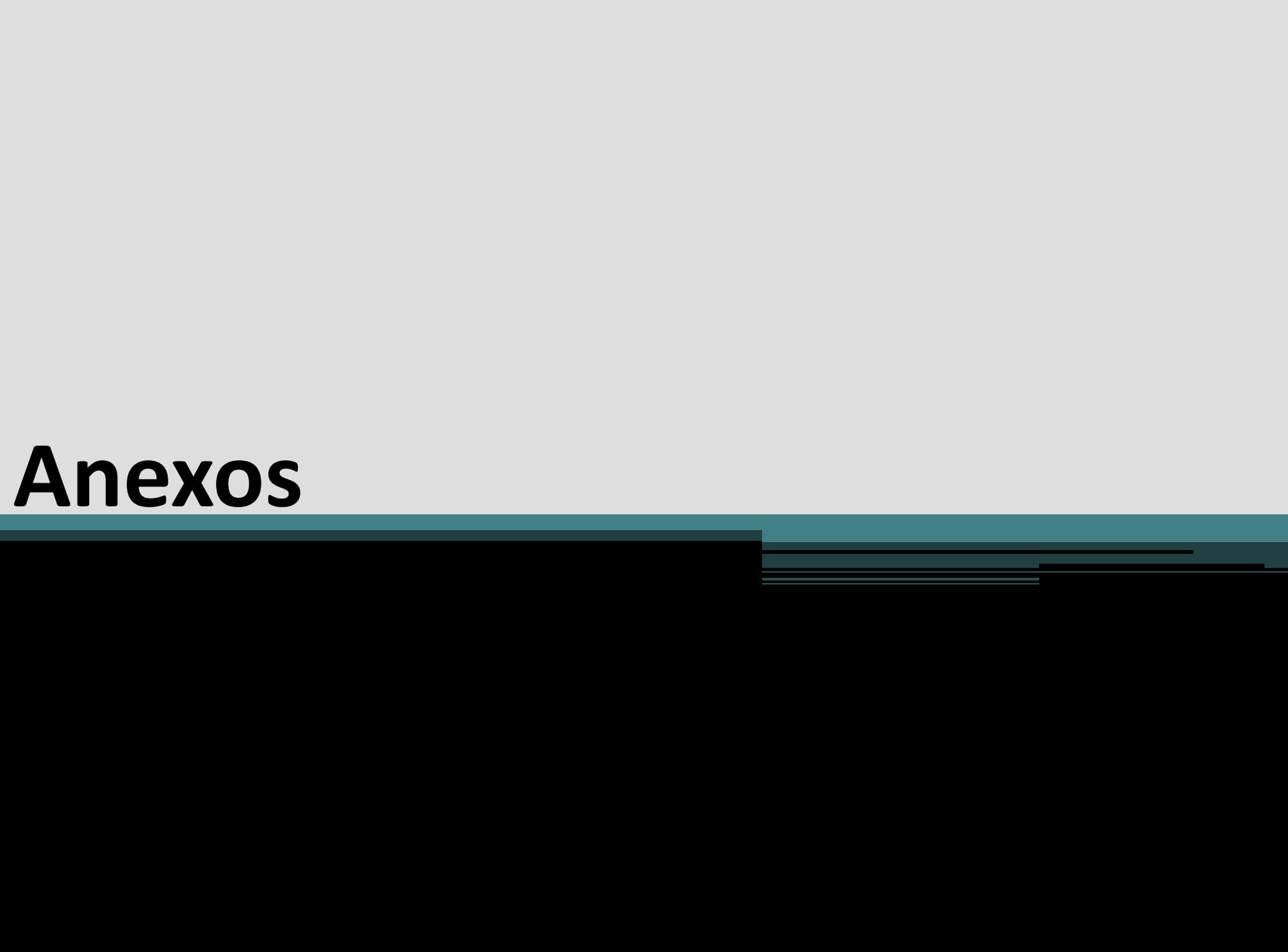
Enfermedad de von Willebrand (y sangrado mucocutáneo)

Dr. Patricio Rojas R.

Hematología UC

Septiembre 2015

Anexos

The image features a minimalist design with a white background. A prominent teal horizontal bar spans the width of the page. Below this bar, a large black rectangular area occupies the bottom half of the page. On the right side of the black area, there are several thin, horizontal white lines of varying lengths, creating a layered or stepped effect.

Defectos Hereditarios de la Función Plaquetaria

Defectos de adhesión

Intracorporales

Enfermedad de Bernard-Soulier

Extracorporales

Enfermedad de von Willebrand

Defectos de agregación

Enfermedad de Glanzmann

Defectos de secreción

Alteraciones del mecanismo secretor

Deficiencia granular

Defecto de la actividad procoagulante

Síndrome de Scott

Alteraciones Hereditarias de la Secreción Plaquetaria

- Alteraciones primarias de la secreción
 - Deficiencia de cicloxigenasa
 - Deficiencia de tromboxano sintetasa
 - Alteración de la movilización de calcio
 - Alteración de la liberación de ácido araquidónico
- Deficiencias granulares
 - Deficiencia de gránulos densos (“Storage Pool Disease”)
 - Deficiencia de gránulos alfa (S. Plaquetas Grises)
 - Deficiencia de gránulos densos y alfa
- Asociada a otras enfermedades congénitas
 - Hermansky-Pudlak, Chediak-Higashi, Ehlers-Danlos etc.

Anomalías Funcionales Adquiridas de las Plaquetas

- Asociadas a enfermedades sistémicas.
 - Uremia
 - Insuficiencia hepática.
 - Anticuerpos antiplaquetarios
 - Cirugía con circulación extracorpórea
 - Leucemias y mielodisplasias
 - Disproteinemias.
- Por drogas, alimentos, especies y vitaminas.

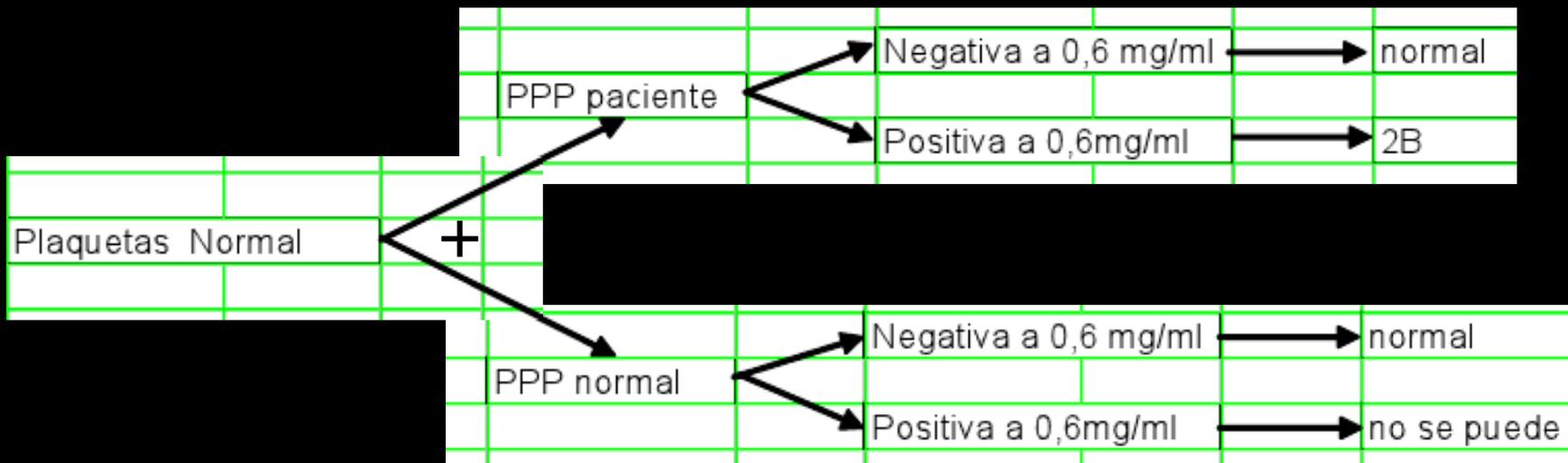
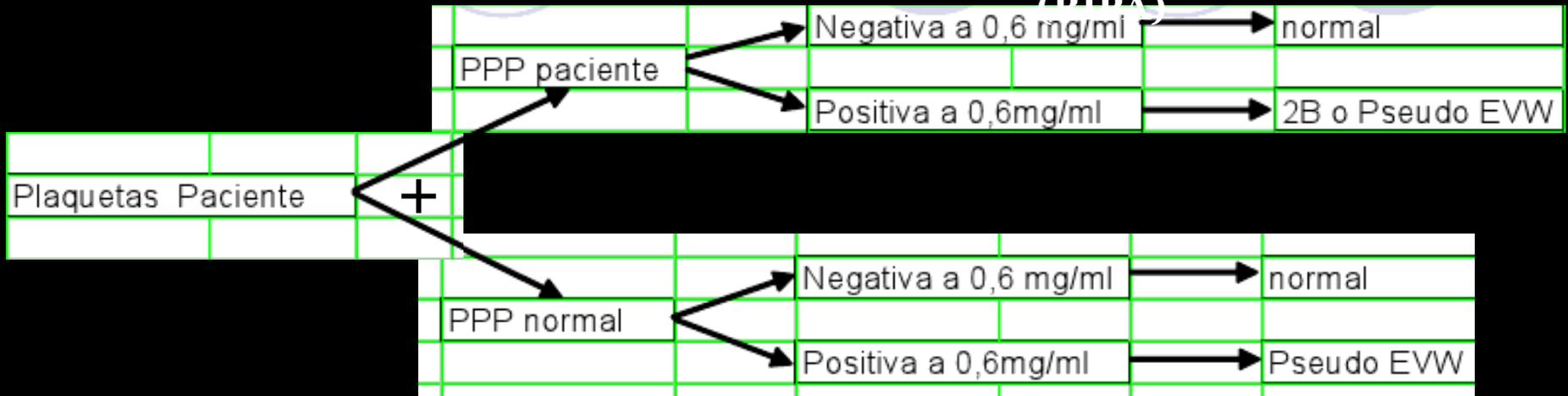
PSEUDO VWD O TIPO PLAQUETARIO

- Defecto en el receptor plaquetario GPIb, que se une a vWF en forma exagerada.
- DDX de vWD tipo 2B → multímeros grandes disminuidos y bajos niveles de vWF.
- Se debe tratar con plaquetas. Si el sangrado no cede con plaquetas normales se debe administrar vWF y FVIII

PSEUDO VWd

Resultado de aglutinación a
baja dosis de ristocetina

(RIPA)



PPP: Plasma pobre en
plaquetas