

# ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Antonio Cabacino Ibáñez  
R1 Hematología y hemoterapia

# DEFINICIÓN Y EPIEMIOLOGÍA

---

- Coagulopatía congénita
- Defecto cuantitativo o cualitativo
- Herencia AD
- Prevalencia 1 por 1000
- Afecta por igual ambos sexos y razas
- Clasificación Tipo 1, 2 y 3

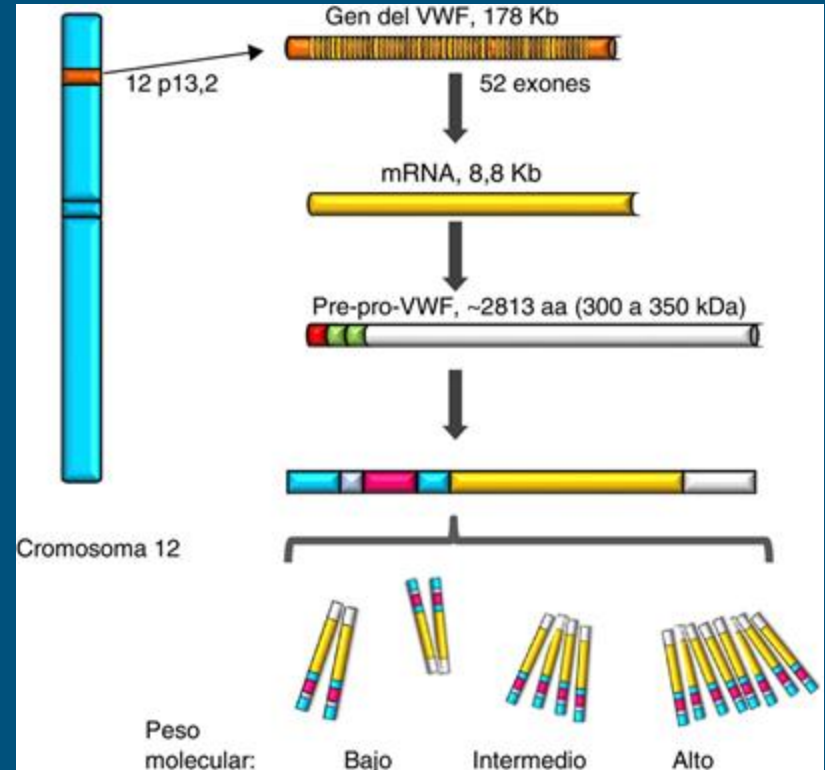
# FACTOR VON WILLEBRAND

---

- Glicoproteína sintetizada en el endotelio vascular y megacariocitos
- Cromosoma 12p13.2
- 85%-75% endotelio
- 25-15% megacariocitos.

# FACTOR VON WILLEBRAND

- Estructura primaria: un monómero
- Subunidades: pequeños, intermedios, grandes (HMWM) y extra grandes (ULMWM)
- Los (HMWM) mayor actividad funcional.



# FACTOR VON WILLEBRAND

---

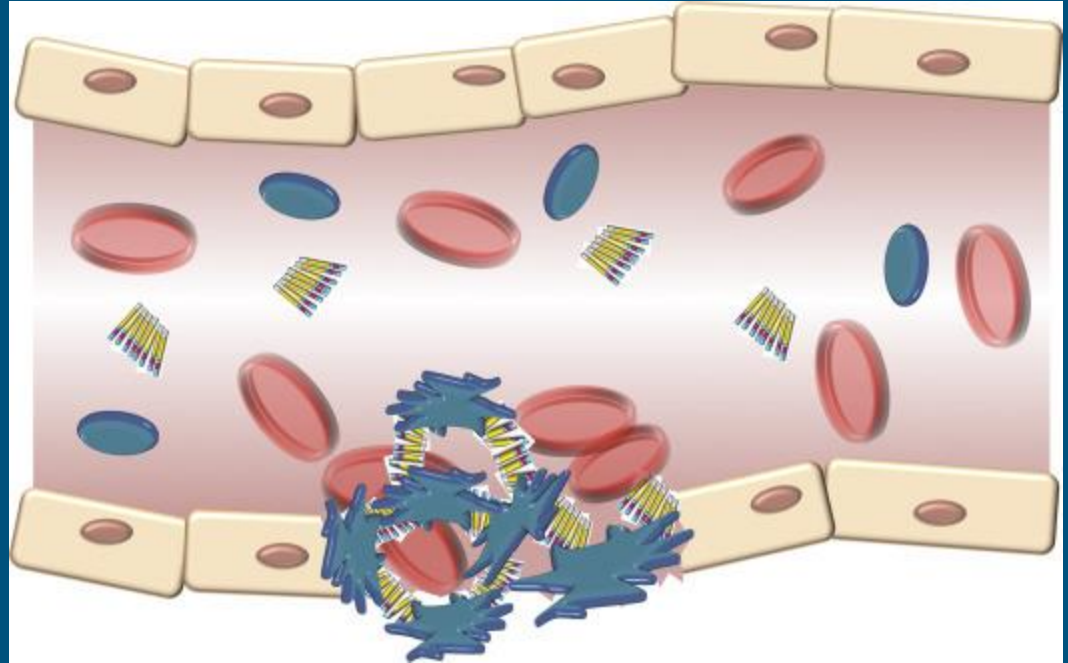
- Pre-pro-FVW
- Péptido señal del extremo aminoterminal
- Pro-VWF forma dímeros mediante puentes disulfuro (S-S)
- Se traslada al aparato de golgi
- Cuerpos de Weibel-Palade: Maduración, almacenamiento y secreción
- Gránulos Alfa: Plaquetas y megacariocitos
- Mecanismos de control: ADAMTS 13.

# FACTOR VON WILLEBRAND



# FACTOR VON WILLEBRAND

- Mediar la adhesión de las plaquetas al colágeno en el subendotelio vascular.
- Facilitar la agregación plaquetaria por medio de su unión al receptor GpIIb/IIIa
- Unirse al FVIII, para dar estabilidad y protegerlo de la degradación proteolítica



# ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 1

---

- Forma más común (cerca del 80%)
- Defecto parcial cuantitativo.
- Relación VWF:RCo/VWF:Ag ( $> 0.6$ )
- Autosómica dominante con expresión variable y penetrancia incompleta.
- Reducción leve o moderada del factor vW (0.45-0.05 UI/dl)
- Funcionalidad y rango de multímeros Normales
- FVIII se reduce (igualando a FvW)
- Síntomas
  - Epistaxis (60%),
  - Equimosis y hematomas (40%),
  - Menorragia (35%)
  - Hemorragia gingival (35%)
  - Hemorragia gastrointestinal (10%).



# ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 2

---

- Problema cualitativo del factor
- Se subdivide en 4 tipos: 2A, 2B, 2M, y 2N.

# EVW TIPO 2A

---

- Ausencia de formas con alto peso molecular
- Incapacidad sintética o aumento de degradación
- Relación VWF:RCo/VWF:Ag ( $< 0.6$ )
- Ausencia de multímeros de VWF de alto peso molecular
- Afectación de la RIPA

# EVW TIPO 2B

---

- Mutaciones en la región de unión Gplb
- Incrementan la capacidad de adherencia del VWF a plaquetas
- Trombocitopenia crónica leve
- Relación VWF:RCo/VWF:Ag < 0.6
- Déficit de multímeros de VWF de alto peso molecular
- Incremento en la RIPA

# PSEUDOE VW o EVW TIPO PLAQUETARIO

---

- AD
- Mutación en región GpIb plaquetario
- Mismos datos que EVW tipo 2B
- Diagnóstico diferencial
  - Aglutinación inducida por ristocetina a plaquetas lavadas del paciente y mezcladas con plasma normal
  - Análisis de los genes del VWF y de la GpIb

# EVW TIPO 2M

---

- Pérdida de función en región de unión Gplb
- Relación VWF:RCo/VWF:Ag < 0.6
- Diferencias con Tipo 2B
  - Ausencia de trombopenia
  - Multímeros en plasma normal

# EVW TIPO 2N

---

- Herencia AR
- Mutación que afecta a la unión FVW y FVIII
- FVIII:C Muy disminuido
- Mayoría de mutaciones en exones 18 y 20
- La más frecuente R854Q

# ENFERMEDAD VON WILLEBRAND TIPO 3

---

- Defecto cuantitativo total
- Herencia AR
- Relación VWF:RCo/VWF:Ag ( $< 0.05$ )
- FVIII:C 0.01 y 0.10 U/ml
- Ausencia de multímeros
- Hemorragias mucocutáneas recurrentes graves
- Hemorragias musculoesqueléticas y en tejidos blandos

# DIAGNÓSTICO

---

- Diagnóstico de laboratorio complejo.
- Específicas que evalúen la funcionalidad y las concentraciones del VWF y del FVIII.
- Pruebas básicas:
  - Tiempo de sangrado
  - Tiempo de tromboplastina parcial activada
  - Recuento de plaquetas
- Se requieren pruebas adicionales específicas



# DIAGNÓSTICO PRUEBAS DE 1º NIVEL

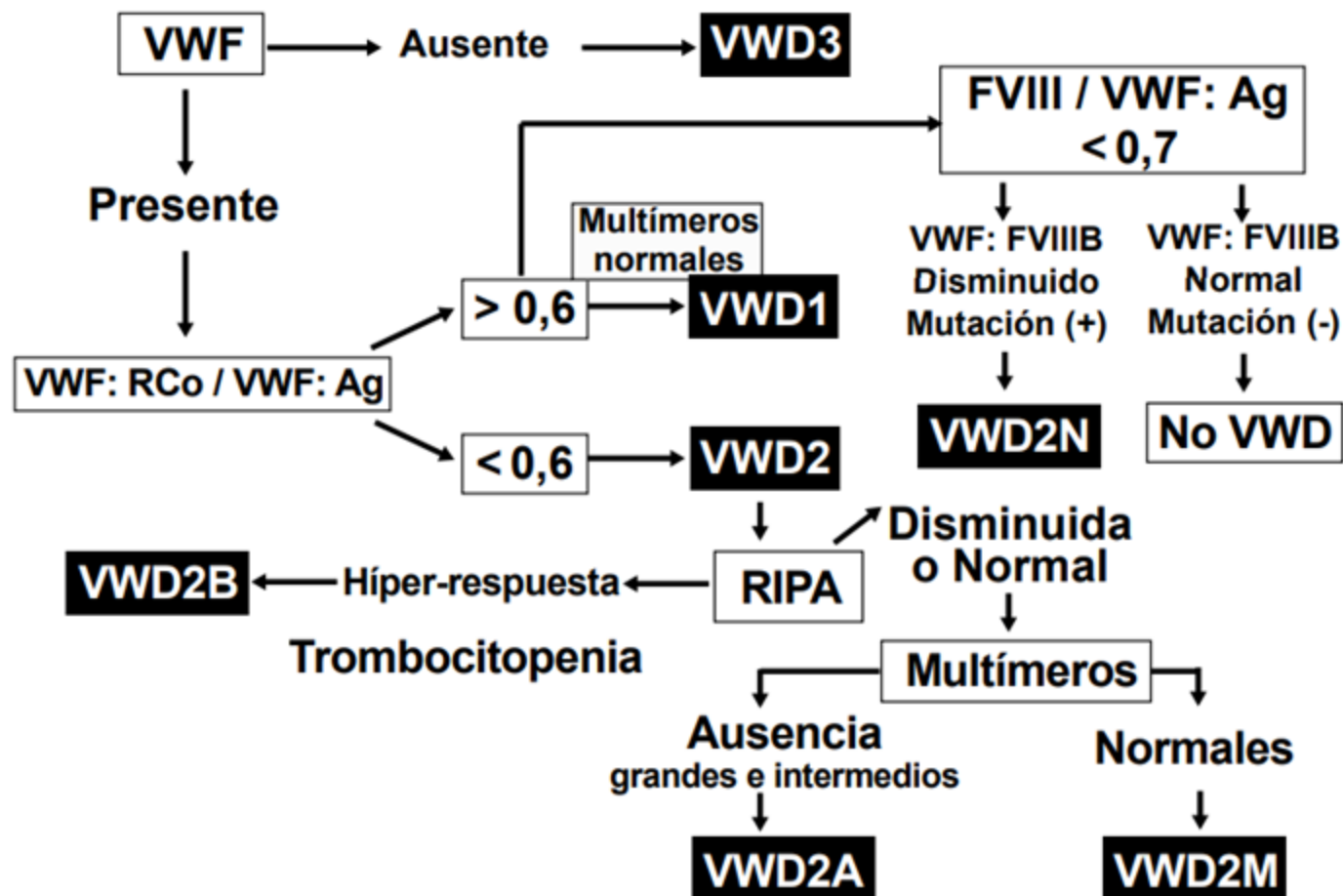
---

- Factor VIII: en pacientes con EVW 2A, 2B y 2M el factor VIII suele ser normal.
- FVW:Ag: Se determina mediante técnicas inmunológicas. El método de elección (ELISA)
- FVW:RCo:
  - Estándar para medir la actividad del VWF.
  - No muy sensible
  - No resulta confiable por debajo de 15U/dl.
  - Poco reproducible
- RIPA (agregación plaquetaria inducida por ristocetina):
  - Dos concentraciones de ristocetina, 1,2 mg/dl y 0,7 mg/dl.
  - Evalúa el VWF plasmático y la función de la Gplb.
  - La agregación con dosis bajas de ristocetina se utiliza para la detección de EVD2B

# DIAGNÓSTICO PRUEBAS DE 2º NIVEL

---

- Estudio de multímeros: electroforesis. Útil para los tipos 2A, 2B y 2M.
- FVW:CB: Puede resultar una alternativa para distinguir entre EVW2A y 2M utilizando el cociente VWF:CB/Ag
- FVW:FVIII: permite el diagnóstico del VWD2N para diferenciarlo de la hemofilia A. Poco reproducible.
- FVWpp: El cociente VWFpp/VWF:Ag  $>1$  permitiría identificar pacientes EVW1 con supervivencia acortada y también sería útil para el diagnóstico de EVW adquirido.
- Respuesta a la desmopresina:
- Estudio genético: útil para diferenciar entre los tipos 2



# TRATAMIENTO

---

## Desmopresina (DDAVP):

- Análogo sintético de la vasopresina
- Incrementa, de 2 a 5 veces, la liberación de FVW
- Su efecto es de corta duración, (6-8 h).
- Se puede administrar por vía intravenosa o intranasal.
- El control de la respuesta a la desmopresina se realiza a través de VWF:RCo y FVIII
- 80% de respuesta en EVW tipo 1, Poca respuesta en tipo 2, casi nula en tipo 3.
- Los efectos adversos: vasodilatación cutánea leve, hormigueo, calor, hiponatremia dilucional y trombosis arterial.
- Evitar en niños menores de 2 años y en adultos con enfermedad cardiovascular.
- La DDAVP afinidad 1000 veces mayor por los receptores de vasopresina tipo 2
- Segura en embarazadas.

# TRATAMIENTO

---

## Terapia sustitutiva:

- Pacientes que no responden a la desmopresina,
- Concentrados de factor VIII/VWF.
- Objetivo: normalizar las concentraciones de factor VIII y acortar o normalizar el tiempo de sangrado.
- Si hemorragia no cesa, administrar reemplazo adicional y evaluar otras causas de sangrado.
- Son el tratamiento de elección en la profilaxis de la cirugía mayor en enfermos moderados y graves y en casos de hemorragia intensa.
  - *Episodios de sangrado espontáneo:* dosis única de 20-60 IU/Kg, FVIII:C >30 U/dL hasta que el sangrado remita (2-4 días normalmente).
  - *Profilaxis cirugía mayor:* Dosis diaria recomendada de 50-60 IU/Kg, FVIII:C y VWF:RCo de 80-100 U/dL hasta pasadas 36 horas tras la intervención y después 50 U/dL durante los siguientes 5 a 10 días.
  - *Profilaxis cirugía menor:* dosis diaria de 30-60 IU/Kg, FVIII:C >30 U/dL hasta remisión.
  - *Extracciones dentales:* dosis única de 30 IU/Kg, FVIII: C >50 U/dL durante 12 horas.

# TRATAMIENTO

---

- *Antifibrinolíticos: ácido tranexámico.*
  - Agente antifibrinolítico al unirse a los sitios de unión de la lisina del plasminógeno.
  - Tratamiento del sangrado de las mucosas
  - combinación con desmopresina o concentrados que contengan VWF.
  - Se administra VO (dosis típica de 15-25 mg/kg tres veces al día), como enjuague bucal (dosis típica de 10 ml de solución al 5 % peso/volumen 4 veces al día) o IV (dosis típica de 15 mg/kg tres veces al día).
  - Efectos adversos: náuseas, vómitos y dolor abdominal.
  - Evitar en pacientes con hematuria tracto urinario superior y con antecedentes enfermedad trombótica
- *Concentrados de plaquetas:* utilizados en aquellos casos en los que el sangrado continúa aun habiendo utilizado la terapia de reposición.
- *Mujeres con menorragias:* ACO con progesterona y estrógeno
  - DIU de levonorgestrel
  - Casos graves, desmopresina o concentrados de FVW.

# TRATAMIENTO

---

## VWF recombinante

- Ovario de hámster chino
- No expuesto a ADAMTS13
- Hay un estudio en fase 3 que evalúa la eficacia y seguridad del rVWF.
- La eficacia hemostática fue excelente (96,9%)
- Una única infusión de rVWF se consideró un tratamiento adecuado (81,8 %)
- rVWF bien tolerado
- No signos clínicos de trombosis o microangiopatía.

# TRATAMIENTO

---

- En embarazadas
- Los niveles de factor de von Willebrand aumenta.
- En EVW tipo 2 no mejora el cuadro clínico.
- Concentrados de factor durante el parto si los niveles de FVIII o FVW < 50 UI/dl.
- Objetivo de la terapia, >100 UI/dl



# SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO

---

Defecto del VWF secundario a:

- Aumento del aclaramiento del FVW por anticuerpos,
- Inhibición de función por anticuerpos,
- Aumento de la proteólisis proteica
- Aumento adsorción.

Las principales causas son: síndromes linfoproliferativos (48%) o mieloproliferativos (15%), enfermedades cardiovasculares (21%) Enfermedades autoinmunes (2%) o menos frecuentemente, hipotiroidismo, uremia; en algunos casos no se detecta ningún desorden de base.

Diagnóstico complejo.

Desarrollan anticuerpos FVW infundido

GRACIAS

