

# La Malattia di von Willebrand

Dr. R. Kobelt, 2006

## Cause

- ▶ La mancanza o la diminuita funzione del fattore von Willebrand in seguito ad una mutazione nel gene responsabile per la formazione di questo fattore.
- ▶ Il gene non si trova su di un cromosoma sessuale, bensì sul 12. cromosoma. La malattia tocca di conseguenza entrambi i sessi in maniera uguale. La trasmissione avviene di solito in maniera dominante (un genitore malato può trasmetterlo al 50% della propria prole), ma con una penetranza variabile (non tutte le persone con lo stesso difetto genetico presentano gli stessi sintomi). I tipi 3 ed alcuni tipi 2 sono trasmessi in forma recessiva (entrambi i genitori sono portatori, 25% della prole è malata, quando ricevono dai due genitori entrambi i geni mutati).

## Il fattore von Willebrand e le sue funzioni biologiche

È una grossa proteina che è composta di diverse migliaia di pezzi simili. Essa circola nel sangue, ma è presente anche all'interno dei trombociti e nelle pareti dei vasi sanguigni.

## Ha due funzioni principali:

- ▶ «controlla» le pareti vascolari alla ricerca di difetti e vi s'incolla dove ne trova. In questo posto vengono in seguito bloccati i trombociti circolanti ed attivati, quindi a praticare la loro funzione di chiusura provvisoria del difetto.
- ▶ Il fattore vW trasporta il fattore VIII nel sangue e lo protegge così da un'eliminazione rapida

## Sintomi principali della malattia di von Willebrand

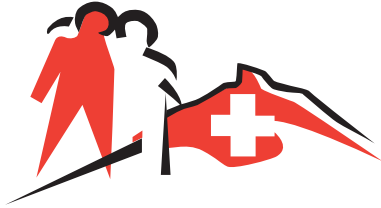
- ▶ Sanguinamenti delle mucose (dovuti soprattutto da una funzione diminuita del fattore vW): sangue da naso, mestruazioni abbondanti, sanguinamenti gastro-intestinali, ecc.
- ▶ Sanguinamenti di tipo «emofilico» (dovuti soprattutto ad una diminuzione del tasso di fattore VIII): sanguinamenti articolari e muscolari, ecc.

## Classificazione

- ▶ **Tipo 1:** produzione ridotta del normale fattore vW. Questo tipo è il difetto della coagulazione più frequente in assoluto, del quale soffre fino ad 1% della popolazione e che spesso può essere presente anche nei pazienti emofilici quale ulteriore problema.

**Tipo 2:** disturbo della funzione del fattore vW

**Tipo 3:** più o meno mancanza completa del fattore vW



## MvW tipo 1

Le cause di questo variante molto frequente (70%) possono essere svariate mutazioni genetiche.

Sintomi: sangue da naso, dalla bocca ed altre mucose, nelle donne spesso mestruazioni abbondanti, ematomi frequenti, sanguinamenti tardivi dopo operazioni o ferite.

Esami di laboratorio: sono spesso difficili da interpretare, dato che risultati normali e patologici spesso si sovrappongono ed i tassi del fattore possono variare in caso di differenti stress. Le misurazioni devono spesso essere ripetute più volte. Il tasso di fattore vW dipende dal gruppo sanguigno, le persone di gruppo 0 hanno un tasso in media del 25% inferiore! Gli esami effettuati sono fra gli altri una formula sanguigna completa, aPTT, Quick, vWF: RiCo (funzione del fattore vW) e vWF:Ag (presenza della proteina), gruppo sanguigno, FVIII, ed eventualmente il tempo di sanguinamento.

## MvW tipo 2

Il fattore vW normale ha dei punti d'aggancio per:

- ▶ Tessuto libero rilasciato dai vasi sanguigni (due punti d'aggancio di breve e lunga durata)
- ▶ Trombocita
- ▶ Fattore VIII
- ▶ Il legame fra le singole parti di fattore vW

Mutazioni in uno o più di questi punti portano ad un disturbo di questo tipo, dove di solito si riscontra una discrepanza fra l'attività misurata (RiCo) e la quantità di proteina presente (Ag).

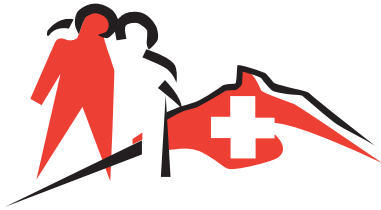
## MvW tipo 2A

- ▶ Variante più frequente di questo tipo. Mancano i grossi multimeri, cioè gli aggregati con molti elementi di base del fattore vW. Conseguente importante diminuzione della funzione e tipico aspetto all'elettroforesi (messa in evidenza dei multimeri). Dato che le catene lunghe mancano i trombociti non possono essere praticamente legati, cosa che comporta il sanguinamento. La trasmissione avviene per via autosomale dominante (un genitore malato può trasmettere il difetto al 50% della propria prole di entrambi i sessi).

## MvW tipo 2B

- ▶ Legame eccessivo dei grossi multimeri con i trombociti (quindi una funzione accentuata del fattore vW!), che comporta una scomparsa di entrambi dalla circolazione; nel sangue restano i multimeri piccoli con una funzione limitata. In alcuni casi ci può essere una diminuzione del numero dei trombociti (in caso di stress, infezioni, gravidanza o dopo Octostim®, DDAVP, Minirin®). Spesso importante tendenza al sanguinamento se paragonato con la relativa minima diminuzione dei valori di laboratorio.

Al laboratorio come per il tipo 1 e 2A, tipica è un'augmentata sensibilità nel test RIPA (aggregazione trombocitaria ristocetina-indotta) dove può essere misurata una capacità di legame aumentata (che altrimenti è riscontrate solo in rare patologie dei trombociti). Tipici sono anche dei valori a volte bassi dei trombociti.



### MvW tipo 2M (= multimeri)

- ▶ I multimeri sono presenti, il legame con i trombociti o il tessuto connettivo dei vasi sanguigni è però diminuito. Al laboratorio risultati simili come nel tipo 2A, ma con una normale ripartizione dei multimeri.

### MvW Tipo 2N (= Normandie, origine del primo paziente descritto)

- ▶ Il fattore vW presenta dei multimeri normali e funziona in maniera adeguata. Non può però legare il fattore VIII, che di conseguenza è eliminato in fretta nel sangue ed è quindi presente in quantità ridotta, in parte al di sotto del 10%. Le persone colpite possono quindi essere valutate come emofilici A lievi.

La trasmissione avviene in forma autosomale recessiva (entrambi i genitori sono portatori, 25% della prole è a rischio di ammalarsi, dato che ereditano i geni malati da entrambi i genitori).

Al laboratorio si misura la capacità legante del fattore VIII. Con l'aumento delle possibilità d'investigazione, più persone potranno essere diagnosticate, eventualmente alcune persone che fino ad ora erano state valutate come emofilici lievi o portatrici. La diagnosi precisa è importante per le conseguenze terapeutiche e la definizione del modo di trasmissione.

### MvW tipo 3

- ▶ Assenza più o meno completa del fattore vW con conseguente diminuzione del FVIII nel sangue. Sono presenti contemporaneamente un problema di adesione dei trombociti («incollarsi alla lesione») con delle emorragie delle mucose, e un disturbo della coagulazione plasmatica con emorragie di tipo emofilico.  
Al laboratorio il vWF:Ag ed il vWF:RiCo sono fortemente diminuiti, così come il fattore VIII. Nessun multimero presente.  
La trasmissione avviene in forma autosomale recessiva, i genitori possono, ma non devono, presentare dei sintomi simili ad una MvW tipo 1. Nella famiglia possono quindi essere presenti diverse forme della malattia!

### La terapia della MvW

A dipendenza della gravità può variare. Spesso è sufficiente una terapia al bisogno, nel tipo 3 è eventualmente necessaria una terapia continua.

Valgono le stesse linee di base come nell'emofilia: divieto di somministrare diversi antidolorifici, regole di trattamento, sanguinamenti delle mucose e altre emorragie necessitano delle stesse cure di base come nell'emofilia.

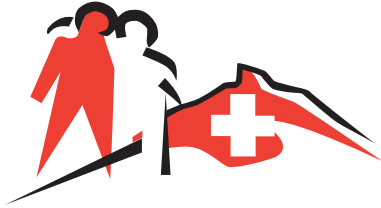
- ▶ **DDAVP** (Octostim®)

Adatto per le forme lievi (soprattutto il tipo 1 ed a volte alcune forme del tipo 2). L'efficacia deve essere precedentemente dimostrata e scompare transitoriamente dopo una terapia

Nel tipo 2B il medicamento porta spesso ad una diminuzione dei trombociti ed è per questo controindicato

Gli effetti secondari ne impediscono l'uso ambulatoriale nei bambini al di sotto dei 5 anni. Dopo la sua somministrazione, l'assunzione di liquidi può avvenire unicamente quando la funzione renale è ripresa (diuresi).

Il medicamento deve essere somministrato assieme con acido tranexamico (Cyklokapron®)



► **Fattori coagulanti**

Bisogna correggere contemporaneamente il tempo di sanguinamento prolungato (fattore vW) come pure la carenza in fattore VIII.

Storicamente: FFP (plasma fresco congelato) oppure crioprecipitato.

Attualmente: situazione non ottimale! Spesso sono sufficienti dei prodotti che contengono fattore VIII, per altre emorragie sono necessari prodotti che contengono fattore vW. Purtroppo questa proteina soffre dei vari processi di fabbricazione, così che in nessun preparato la ripartizione dei multimeri è ottimale. Di conseguenza il tempo di sanguinamento spesso non si corregge completamente.

Un nuovo prodotto di fattore vW ricombinante è in fase di preparazione. Deve però ancora dimostrare la sua efficacia. Non può innalzare subito il tasso di fattore VIII e quindi inizialmente deve essere combinato con la somministrazione di un preparato di fattore VIII.

In situazioni particolari può essere necessario combinare la somministrazione di preparati coagulanti con il DDAVP o di concentrati di trombociti (contenuto di vWF nei trombociti!)

La misurazione dell'efficacia di una terapia sostitutiva nei pazienti di un determinato preparato non è ancora definitivamente chiarita, dato che l'efficacia non è linearmente correlata a nessuno dei parametri fin'ora misurabili.