



Νόσος von Willebrand

Βακαλοπούλου Σοφία

Αναπλ. Καθηγήτρια Αιματολογίας

**Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης**



Ασθενής 1

- Ασθενής, 17 ετών, προσέρχεται στα ΕΙ για διερεύνηση σιδηροπενικής αναιμίας
- Ht: 23%, Hb: 7,11g/dl, MCV: 71fl, MCH: 23,5pg
- **Κύριο σύμπτωμα: μηνορραγία.**
Έμμηνη ρύση η οποία απαιτεί 8 – 10 σερβιέτες ημερησίως και διαρκεί 10 ημέρες
- **Οικογενειακό ιστορικό:**
 - Μητέρα με έμμηνη ρύση διάρκειας 5 – 6 ημερών η οποία όμως απαιτεί ~ 20 σερβιέτες ημερησίως
 - Θεία και γιαγιά από τη πλευρά της μητέρας υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή λόγω μηνορραγιών

Ασθενής 2

- Άνδρας, 56 ετών, προσέρχεται στα ΕΙ για ουλορραγία
- Το πρόβλημα της ουλορραγίας παρατηρείται από την παιδική ηλικία με εξάρσεις και υφέσεις
- Εντονότερο τους τελευταίους 3 μήνες (έναρξη λήψης αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων λόγω στεφανιαίας νόσου)
- Αναφέρει αρκετά επεισόδια με μέλαινες κενώσεις στο παρελθόν





Νόσος von Willebrand (vWD)



Νόσος von Willebrand

Είναι η συχνότερη κληρονομική διαταραχή
του αιμοστατικού μηχανισμού

Συχνότητα

- vWD στο γενικό πληθυσμό: ~1%

Νόσος von Willebrand



Erik Adolf von Willebrand
(1870–1949)

*Von Willebrand EA.

Hereditär pseudohefiofil.

Finska Läkarsällskapetets Handl.

1926;67:7–112.

Νόσος von Willebrand

- Αιμορραγική διαταραχή σε πολλά μέλη της ίδιας οικογένειας από το Föglö των νησιών Åland.
- Η πρώτη περίπτωση αφορούσε ένα κορίτσι, 5 ετών, με αιμορραγικά συμπτώματα, όπως και τα περισσότερα από τα 11 αδέρφια της.
- Το κορίτσι απεβίωσε, λόγω αιμορραγίας, κατά την 4^η έμμηνη ρύση.
- Πριν από αυτήν απεβίωσαν 4 αδελφές της από ρινορραγία, τραυματισμό ή γαστρεντερική αιμορραγία
 - Αυτοσωματικός κυρίαρχος χαρακτήρας κληρονομικότητας
 - Διαταραχή λειτουργικότητας αιμοπεταλίων
 - Η διαταραχή βρίσκεται στο πλάσμα





Παράγοντας von Willebrand (vWf)

- 1971: ανακάλυψη του vWf και διάκριση της vWD από την αιμορροφιλία A

Zimmerman TS, et al. *J Clin Invest*, 1971

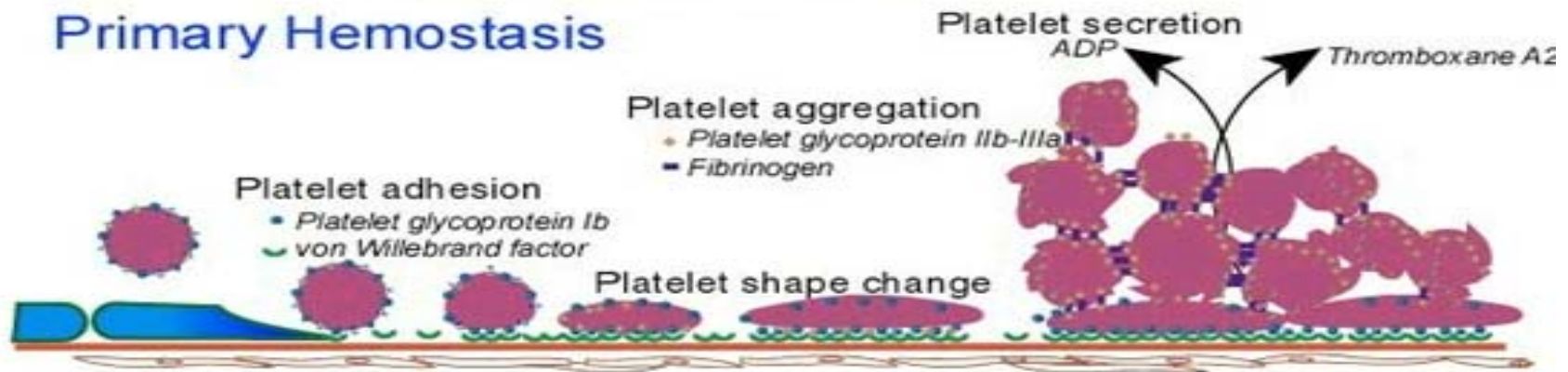
- 1985: μοριακή ταυτοποίηση του γονιδίου

Ginsburg D, et al. Science, 1985

Αιμόσταση

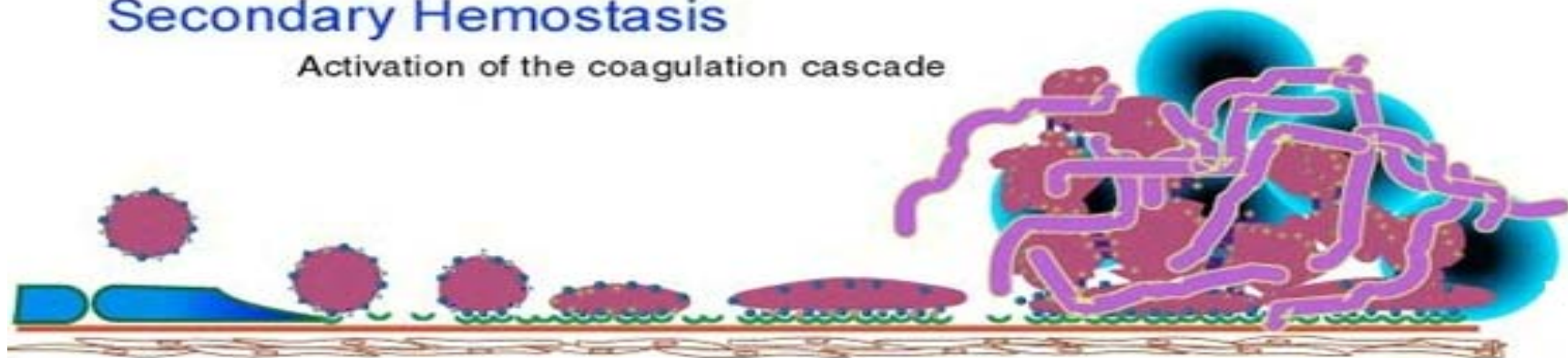
Formation of a Hemostatic Plug

Primary Hemostasis



Secondary Hemostasis

Activation of the coagulation cascade



Παράγοντας von Willebrand

■ Προσκόλληση αιμοπεταλίων

Μοριακή γέφυρα μεταξύ του υποδοχέα GPIb των αιμοπεταλίων και του αγγειακού τοιχώματος

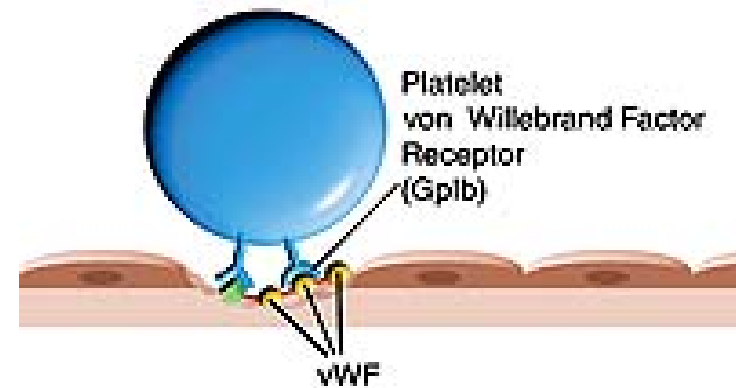


προσκόλληση αιμοπεταλίων στα σημεία της αγγειακής βλάβης ειδικά στις αρτηρίες

(υψηλή διατμητική τάση $> 500 - 1000 \text{ s}^{-1}$)

■ Συσσώρευση αιμοπεταλίων

Μέσω των υποδοχέων GPIIb/IIIa γειτονικών αιμοπεταλίων

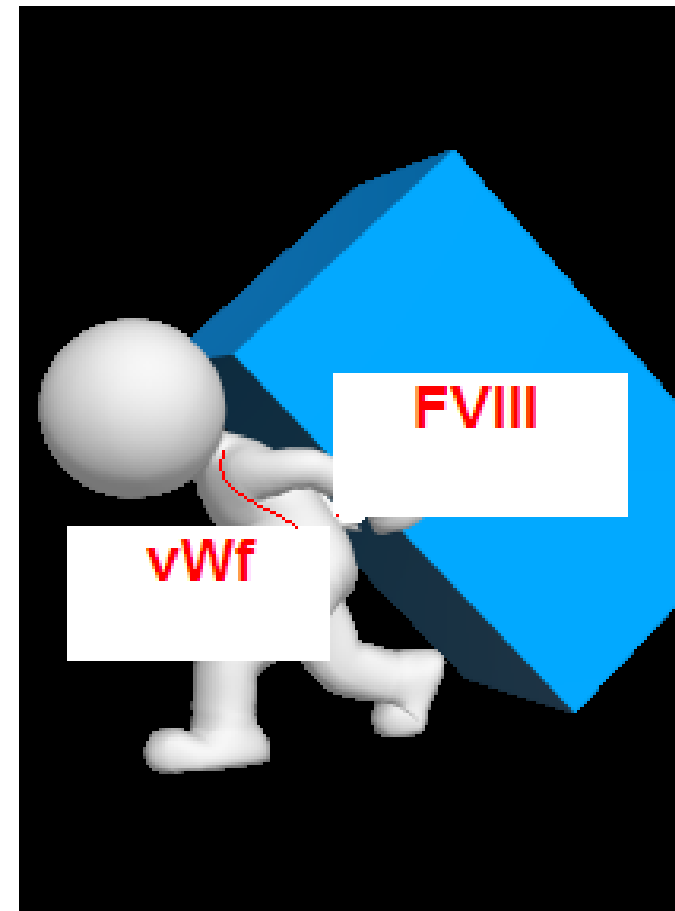


Παράγοντας von Willebrand

Μεταφορέας του FVIII



- Προστασία από την κάθαρση
- Διατήρηση σταθερών επιπέδων FVIII στο πλάσμα
- Πενταπλάσια ημιπερίοδος ζωής FVIII

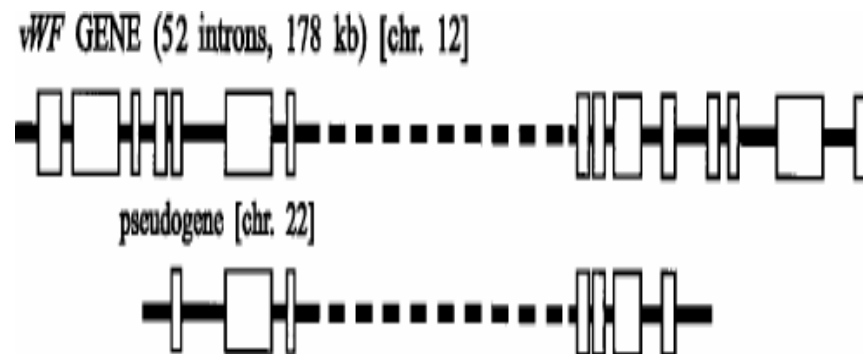
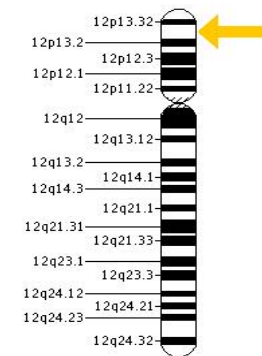


Παράγοντας von Willebrand Βιολογία

Γονίδιο vWF

Στο βραχύ σκέλος του
χρωμοσώματος 12
(12p13.3)

- 178 kb
- 52 εξώνια



Παράγοντας von Willebrand

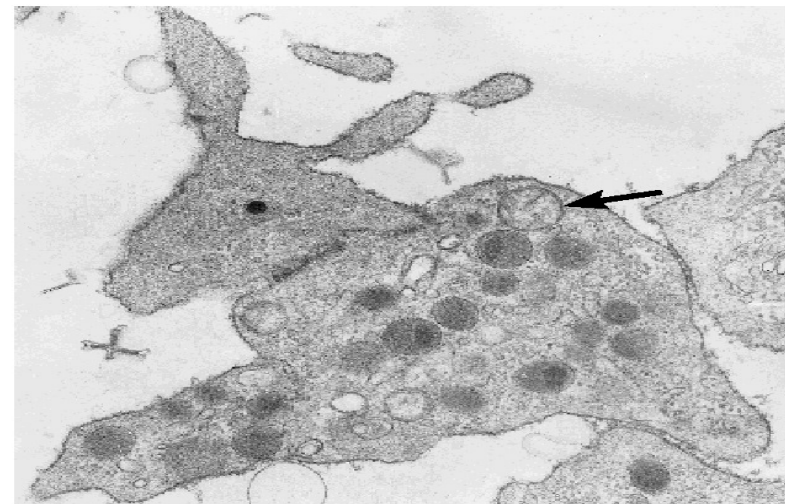
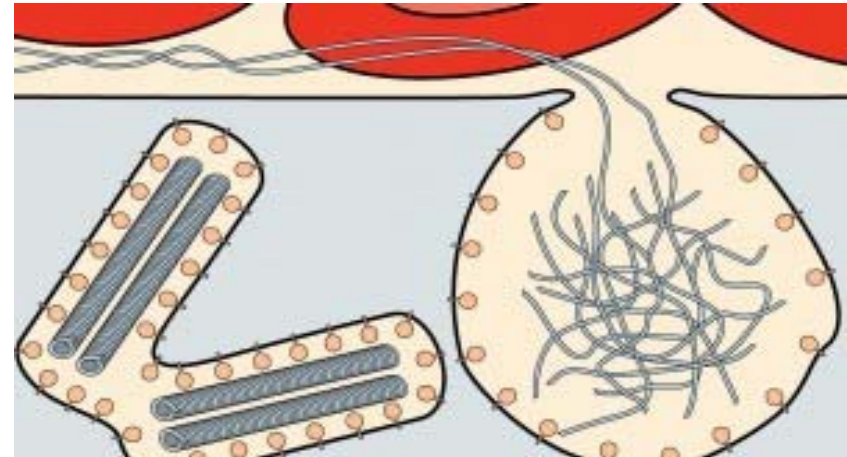
Σύνθεση

Παραγωγή

- Ενδοθηλιακά κύτταρα
(σωμάτια Weibel – Palade)
- Μεγακαρουκύτταρα
(α –κοκκία των αιμοπεταλίων)

Μορφές vWf

- Ενδοκυττάριος vWF
- Διαλυτός στο πλάσμα με τη μορφή ετερογενών πολυμερών
- vWF της βασικής μεμβράνης

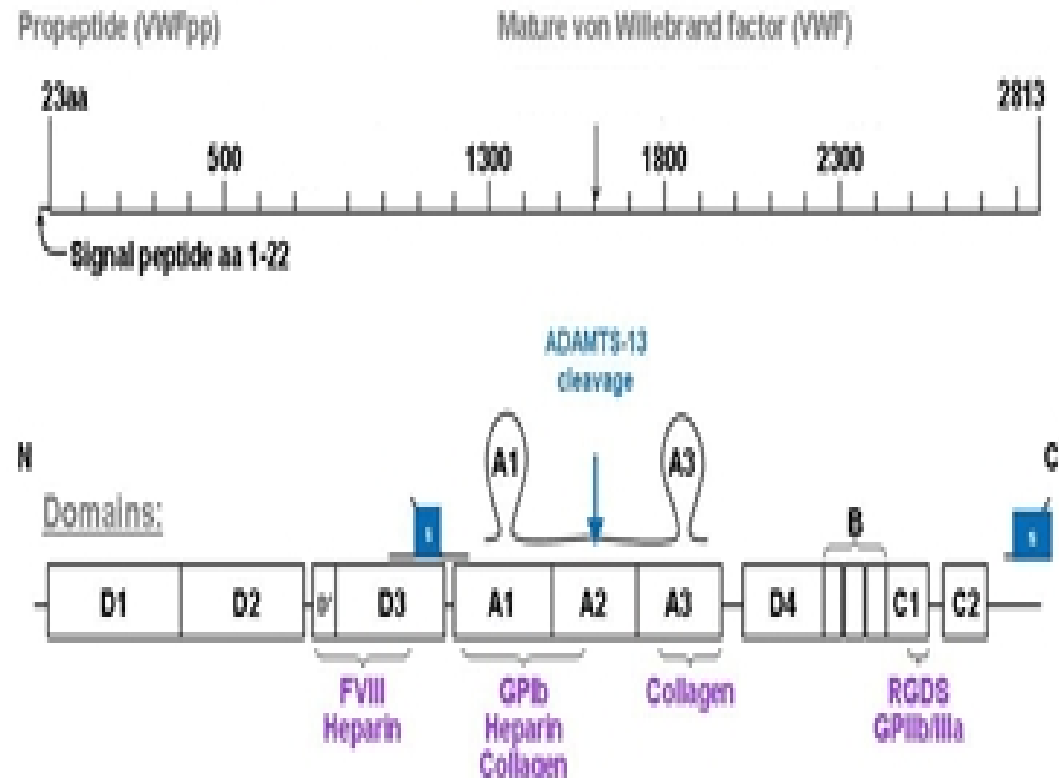


Παράγοντας von Willebrand Σύνθεση

Αρχικό μόριο (pre – pro vWF)

Περιλαμβάνει:

- **Σηματοδοτικό πεπτίδιο**
22 αμινοξέων
- **Προδρομικό πεπτίδιο**
(προπεπτίδιο – vWFpp)
741 αμινοξέων
- **Ωριμο πεπτίδιο**
2050 αμινοξέων



Παράγοντας von Willebrand

Σύνθεση

Με την απόσπαση του σηματοδοτικού πεπτιδίου ο vWf μετατοπίζεται στο



Ενδοπλασματικό δίκτυο

- Τα μόρια του vWf σχηματίζουν διμερή (~ 500 kDa)

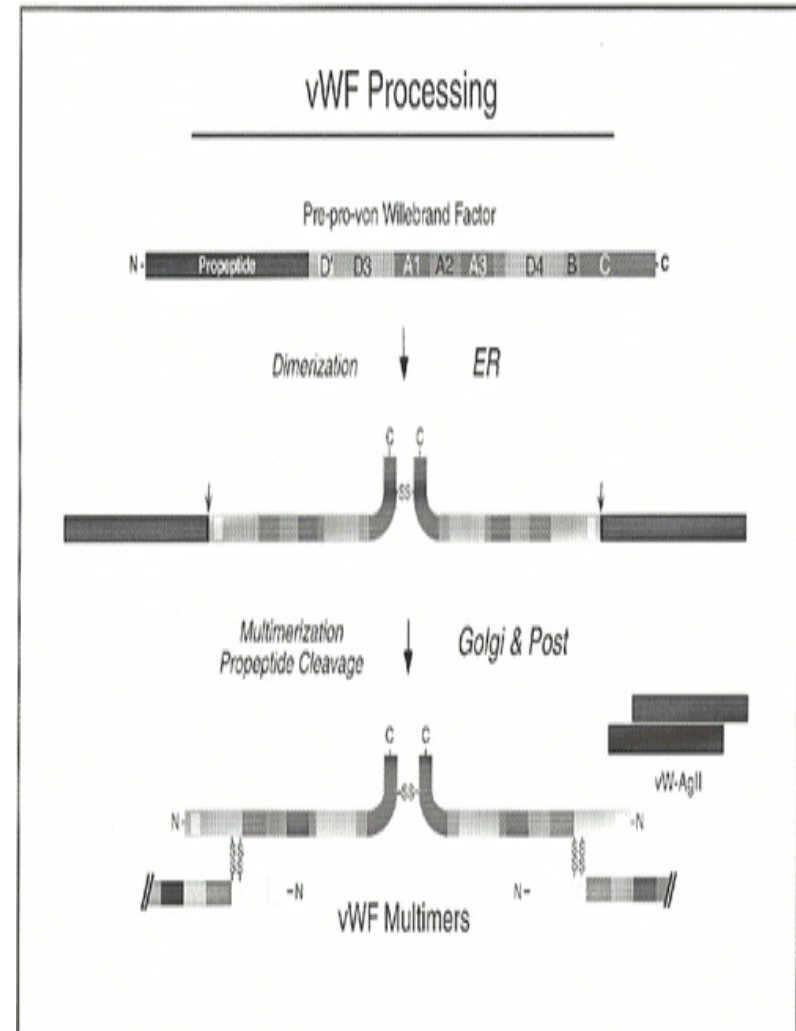


Συσκευή Golgi

- Τα διμερή του vWf πολυμερίζονται

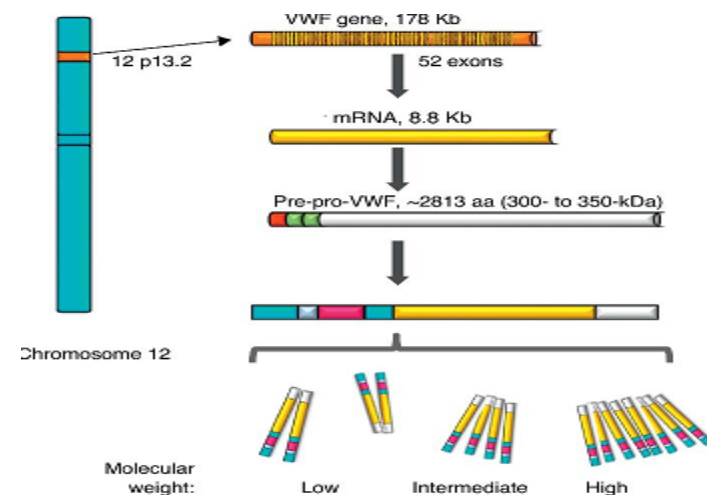
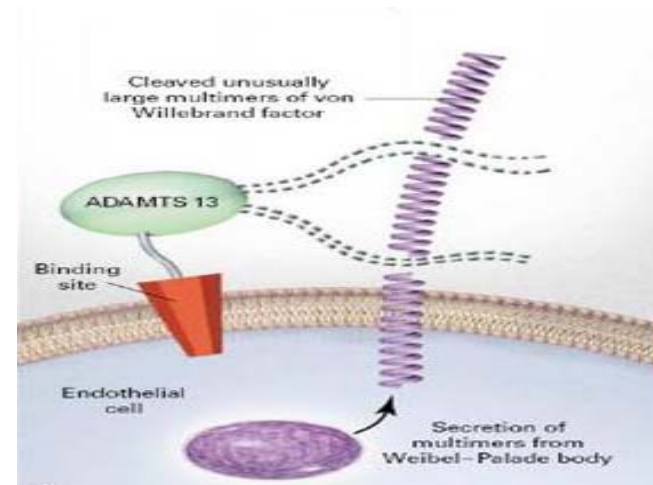


Μεγάλα πολυμερή (ULvWf)
(~ 20.000 kDa)



Παράγοντας von Willebrand

- Ο vWf του πλάσματος προέρχεται αποκλειστικά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα
- 95% εκκρίνεται στο πλάσμα αμέσως μετά την σύνθεσή του, ενώ το υπόλοιπο αποθηκεύεται στα κοκκία των ενδοθηλιακών κυττάρων
- Εκλύεται μετά από διέγερση του ενδοθηλίου από διάφορους αγωνιστές (θρομβίνη, ισταμίνη, οιστρογόνα, επινεφρίνη, προστακυκλίνη, DDAVP)
- Ο vWf από τα α –κοκκία των αιμοπεταλίων εκλύεται μόνο μετά από διέγερσή τους
- Διασπάται από τη μεταλλοπρωτεάση ADAMTS 13 σε πολυμερή μεγάλου, μεσαίου και μικρού μοριακού βάρους





Παράγοντας von Willebrand

**Η λειτουργικότητα των πολυμερών του vWF
εξαρτάται σημαντικά από το μέγεθός τους**

Τα μεγαλύτερα πολυμερή (ULvWF), πριν τη διάσπασή τους, διαθέτουν αυξημένες αιμοστατικές και θρομβογόνες ιδιότητες, δεδομένου ότι διαθέτουν πολλαπλές θέσεις σύνδεσης και αλληλεπίδρασης με τα στοιχεία του αγγειακού ενδοθηλίου και τα αιμοπετάλια

Παράγοντας von Willebrand

Σύνδεση παράγοντα von Willebrand με τα αιμοπετάλια

Απουσία της ADAMTS 13



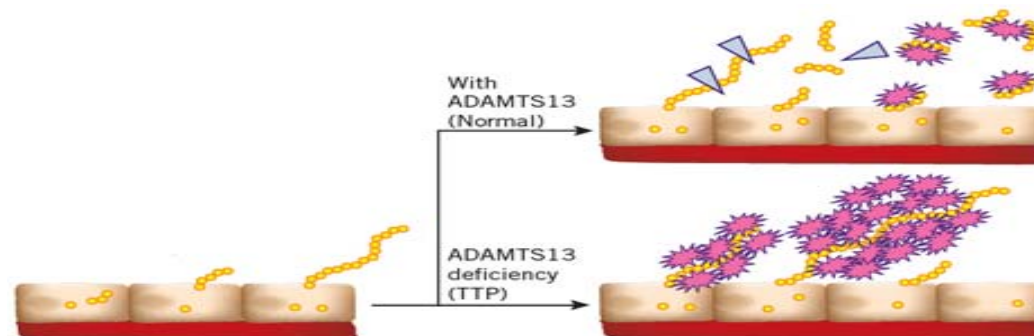
↑ συσσώρευση αιμοπεταλίων σε συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης



Αιμοπεταλιακοί θρόμβοι, ειδικά στα μικρά αρτηριόλια



Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

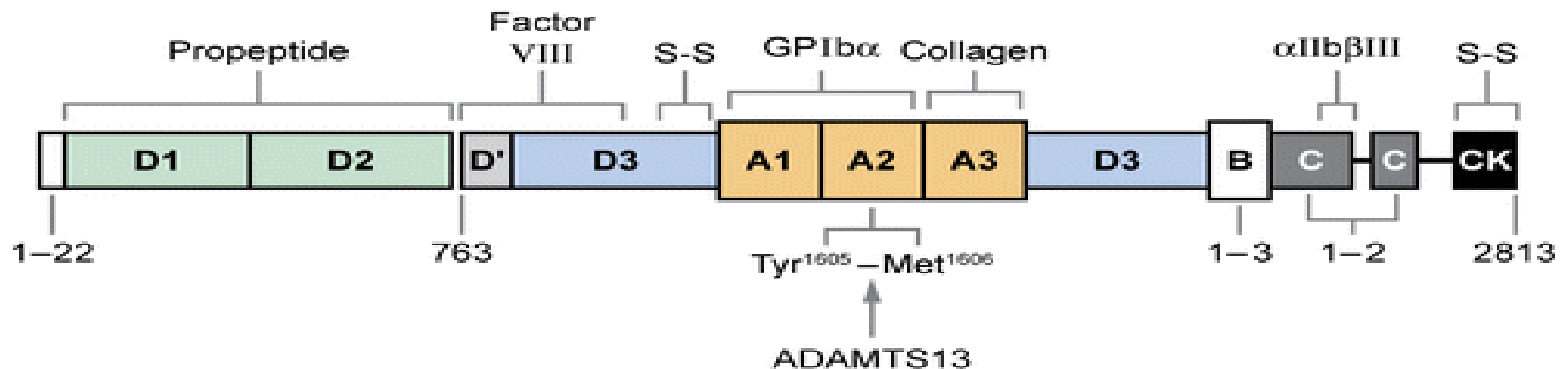


Παράγοντας von Willebrand

vWF

- 2050 αμινοξέα + Προπεπτίδιο
- Τέσσερις τύπους επαναλαμβανόμενων περιοχών καθεμία από τις οποίες έχει ειδικές λειτουργικές ιδιότητες και προσφέρει θέσεις πρόσδεσης σε διαφορετικά πρωτεϊνικά μόρια
 - τρεις περιοχές A
 - τρεις B
 - δύο C
 - τέσσερις περιοχές D

D1-D2-D'-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2





Παράγοντας von Willebrand

- Περιεκτικότητα στο πλάσμα ~100 U/dl
- Ημιπερίοδος ζωής ~ 12 ώρες

Τα επίπεδα vWF / FVIII αυξάνουν σε:

- ↑ Άσκηση
- ↑ Καταστάσεις stress
- ↑ Φλεγμονές
- ↑ Υπερθυρεοειδισμός
- ↑ Υψηλά επίπεδα οιστρογόνων / προγεστερόνης
 - Κύηση
 - Αντισυλληπτικά
- ↑ Ομάδα αίματος A και B
- ↓ Ομάδα αίματος O (επίπεδα vWF 25 – 30% χαμηλότερα)
- ↑ Μαύρη φυλή
- Μεγάλη ηλικία
- Χαμηλότερα επίπεδα vWF στις γυναίκες: 1η – 4η ημέρα έμμηνης ρύσης



Νόσος von Willebrand



Νόσος von Willebrand

- Κληρονομική ή επίκτητη διαταραχή του vWF



ποσοτική διαταραχή



ποιοτική διαταραχή



Αιμορραγική διάθεση
(νόσος von Willebrand)

Νόσος von Willebrand

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

ISTH (Sadler, 2006)

Τύπος	Κληρονομικότητα	Συχνότητα	Διαταραχή	Αιμορραγική διάθεση
Τύπος 1	Αυτοσωματικός κυρίαρχος	70 – 80%	Ποσοτική διαταραχή vWf	Ήπια-μέτρια
Τύπος 2A	Αυτοσωματικός κυρίαρχος ή υπολειπόμενος	15%	Ποιοτική διαταραχή vWf	Συνήθως μέτρια
Τύπος 2B	Αυτοσωματικός κυρίαρχος	5%	Ποιοτική διαταραχή vWf	Συνήθως μέτρια
Τύπος 2M	Αυτοσωματικός κυρίαρχος ή υπολειπόμενος	Σπάνιος	Ποιοτική διαταραχή vWf	Συνήθως μέτρια
Τύπος 2N	Αυτοσωματικός υπολειπόμενος	Σπάνιος	Ποιοτική διαταραχή vWf	Συνήθως μέτρια
Τύπος 3	Αυτοσωματικός υπολειπόμενος	Σπάνιος 1/1.000.000	Ποσοτική διαταραχή vWf	Βαριά



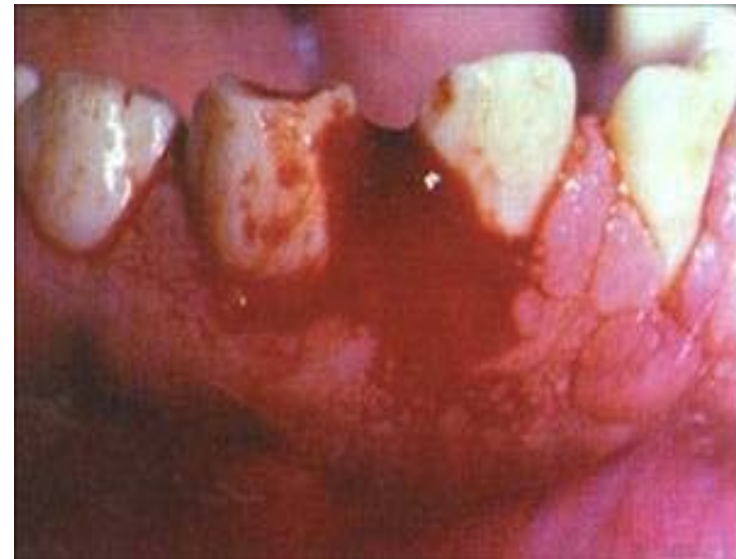
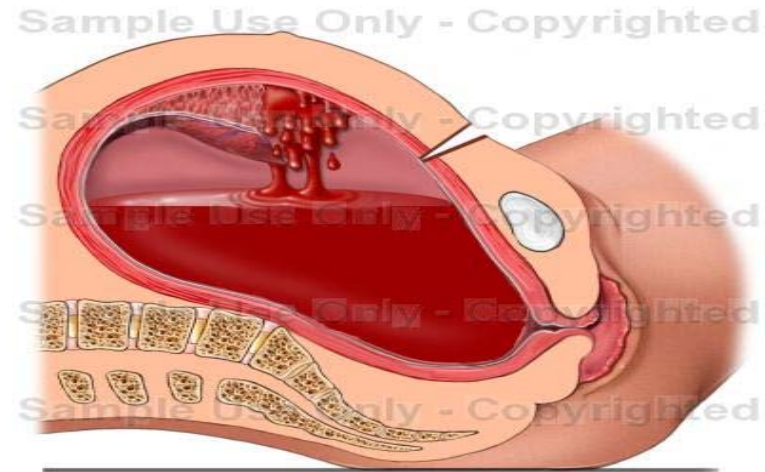
Νόσος von Willebrand

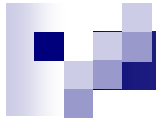
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Νόσος von Willebrand

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Ήπια σε νόσο τύπου 1 και 2N
- Σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις στους τύπους 2M, 2A, 2B και 3
- Επιστάξεις
- Ουλορραγίες
- Αιμορραγίες ΓΕΣ
- Μηνορραγίες
- Αιμορραγία μετά τραυματισμό, εξαγωγή δοντιών ή χειρουργικές επεμβάσεις
- Αιματώματα, αίμαρθρα (τύπος 3)





Νόσος von Willebrand

ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Νόσος von Willebrand

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ιστορικό – Ερωτηματολόγιο

Έχει ο ασθενής ή μέλος της οικογένειάς του ;

1. Αυτόματες επιστάξεις ή ρινορραγίες που διαρκούν >10min ή χρειάζονται ιατρική παρέμβαση
2. Εκχυμώσεις αυτόματες ή μετά από ελάχιστο τραυματισμό
3. Αιμορραγίες στοματικής κοιλότητας
4. Αιμορραγικές κενώσεις χωρίς ανατομική βλάβη (έλκος, πολύποδας)
5. Παρατεταμένη ή υποτροπιάζουσα αιμορραγία μετά εξαγωγή δοντιών
6. Παρατεταμένη ή υποτροπιάζουσα αιμορραγία μετά από τραυματισμό ή μετά από χειρουργική επέμβαση
7. Σοβαρή μηνορραγία
8. Αιμορραγία μετά τον τοκετό
9. Αιματώματα
10. Αίμαρθρα
11. Αιμορραγία ΚΝΣ



Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

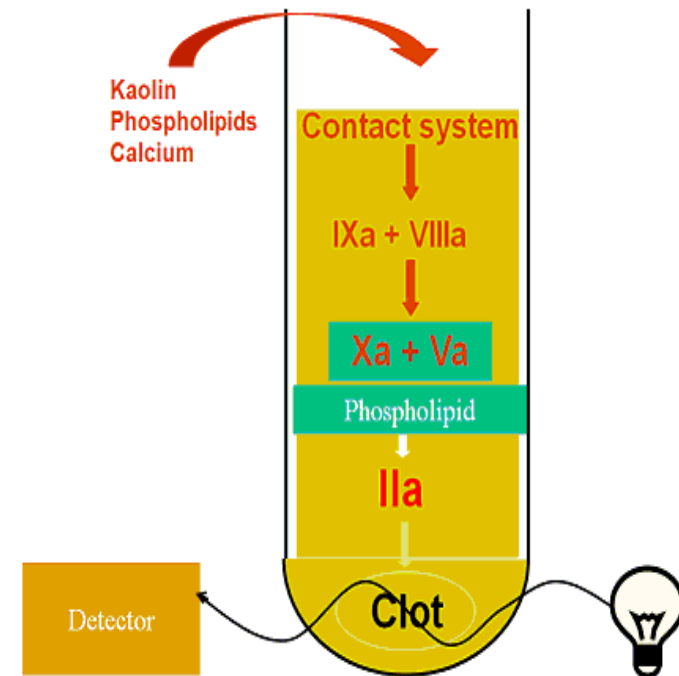
- aPTT
- Χρόνος ροής
- Μελέτη με αναλυτή λειτουργικότητας αιμοπεταλίων (PFA-100)
- Αντιγονικά επίπεδα vWF (vWF:Ag)
- Δραστικότητα συμππράγοντα ριστοσεΐνης (vWf :RCo)
- Επίπεδα παράγοντα VIII
- Συγκόλληση αιμοπεταλίων με ριστοσεΐνη (RIPA)
- Ανάλυση πολυμερών vWf
- Μέτρηση σύνδεσης vWf με το κολλαγόνο (vWf:CB)
- Μέτρηση σύνδεσης vWf με FVIII (vWf:FVIII B)
- Ανάλυση της αλληλουχίας του DNA

Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

aPTT

- Παράταση aPTT λόγω χαμηλών επιπέδων FVIII
 - * ΠΡΟΣΟΧΗ *
- Τα φυσιολογικά επίπεδα του FVIII δεν αποκλείουν τη διάγνωση της νόσου von Willebrand

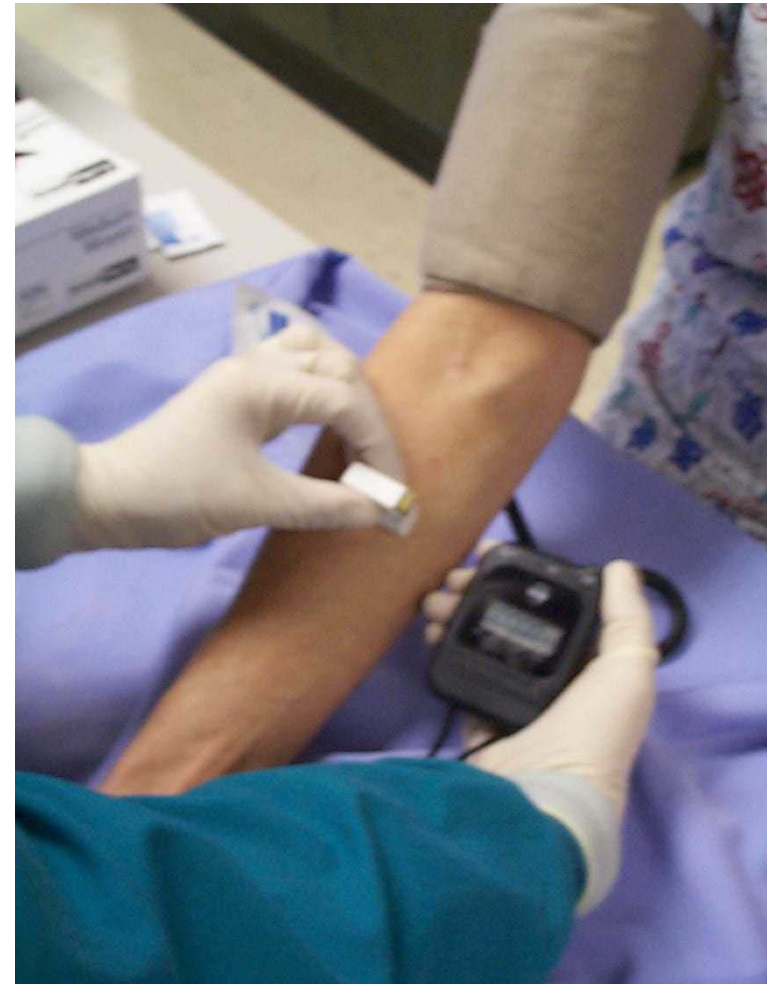


Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Χρόνος ροής

- Ελέγχει τη αρχική φάση της αιμόστασης:
 - αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το αγγειακό τοίχωμα
 - σχηματισμός αιμοπεταλιακής πλάκας
- Μη ειδική εξέταση
- Παράταση χρόνου ροής
 - vWD
 - ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές αιμοπεταλίων
 - διαταραχές αγγειακού τοιχώματος



Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μελέτη με αναλυτή λειτουργικότητας αιμοπεταλίων (PFA-100)

- Χρησιμοποιείται ολικό αίμα
- Χρόνος σύγκλισης (closure time) παρατεταμένος σε:
 - διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων
 - vWD

Είναι εξέταση περισσότερο ευαίσθητη του χρόνου ροής





Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αντιγονικά επίπεδα vWF (vWF:Ag)

- Ανοσοενzymική μέθοδο ELISA
- Ποσοτική ανοσοηλεκτροφόρηση (μέθοδος Laurell)
- Ανοσοθολοσιμετρική μέθοδο

Προσδιορίζουν τη **συνολική ποσότητα του vWf** και όχι τη λειτουργικότητά του



Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Δραστικότητα συμπαράγοντα ριστοσεΐνης (vWf :RCo)

- Λειτουργική μέθοδος
- Προσδιορίζει την ικανότητα αλληλεπίδρασης των πολυμερών υψηλού ΜΒ του vWf με τον υποδοχέα GPIb των αιμοπετάλιων in vitro
- Στηρίζεται στο γεγονός ότι τα αιμοπετάλια δεν συσσωρεύονται παρουσία του αντιβιοτικού ριστοσεΐνη παρά μόνο μετά την προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος (vWf)
- Η ριστοσεΐνη συνδέεται με τον vWF, προκαλεί δομικές μεταβολές του μορίου και διευκολύνει τη σύνδεσή του με τον υποδοχέα GPIb των αιμοπεταλίων
- Λόγος: $vWf :RCo / vWf Ag < 0.6$ σημαίνει δυσλειτουργικό μόριο vWf (δ.δ. τύπων 1 και 2)

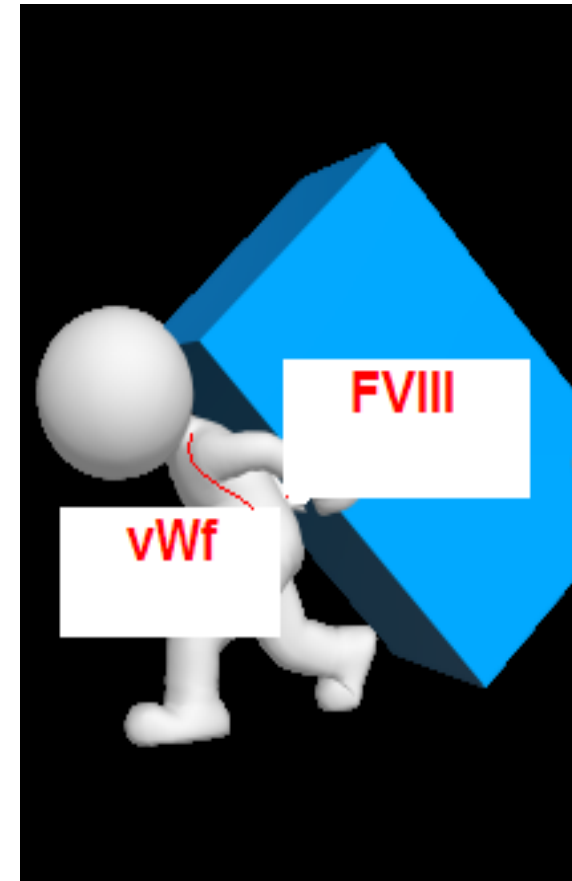
Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Επίπεδα παράγοντα VIII

Ο vWf είναι μεταφορέας του FVIII και η ημιπερίοδος ζωής του FVIII ρυθμίζεται από την παρουσία του vWf

- Χαμηλά επίπεδα vWf στο πλάσμα → σχετικά χαμηλά επίπεδα FVIII → παράταση aPTT
- Σε φυσιολογικά άτομα τα επίπεδα FVIII και vWf:Ag είναι περίπου ίδια (FVIII /vWf:Ag=1)





Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μέτρηση σύνδεσης vWf με το κολλαγόνο (vWf:CB)

- Μέθοδο ELIZA
- Προσδιορίζεται in vitro η ικανότητα σύνδεσης του vWf (πολυμερή υψηλού MB) με το κολλαγόνο τύπου I και III
- Η vWf:CB είναι μέθοδος το ίδιο ευαίσθητη με την vWf:RCο στη διάγνωση της απώλειας των πολυμερών υψηλού MB
- Κατάλληλη για τη διάκριση μεταξύ των τύπων 1 και 2A



Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για την **αρχική διερεύνηση** της νόσου von Willebrand αρκεί η μέτρηση:

- vWf: Ag
- vWf activity (ικανότητα του vWf να συνδέεται με τα αιμοπετάλια ή το κολλαγόνο – vWf:Rco ή vWf:CB -)
- FVIII

Για τη **διάκριση των υποτύπων** της νόσου χρειάζονται:

- Η ανάλυση πολυμερών
- Η συγκόλληση των αιμοπεταλίων με ριστοσετίνη (RIPA)
- Η μέτρηση της σύνδεσης του vWf με τον FVIII (vWf:FVIII B)

Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ανάλυση πολυμερών vWf

Ηλεκτροφόρηση πλάσματος σε gel
αγαρόζης

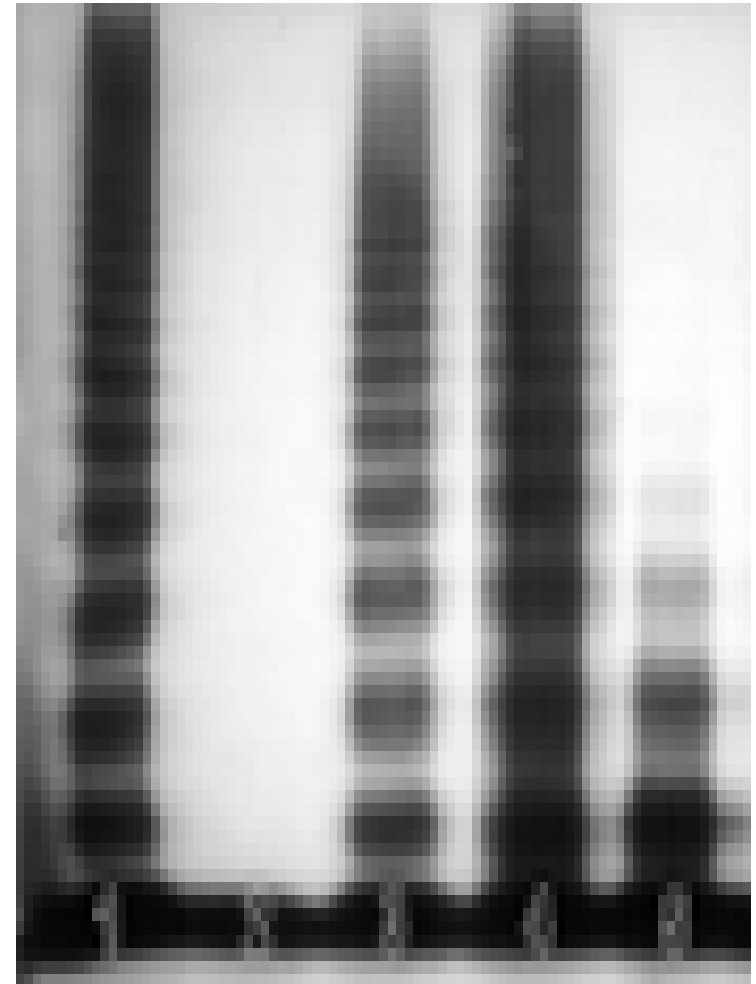


Επώαση με ραδιοσημασμένο αντίσωμα
έναντι του vWf



Λήψη αυτοραδιογραφίας

- Είναι εξέταση απαραίτητη για τη διάκριση των υποτύπων της νόσου

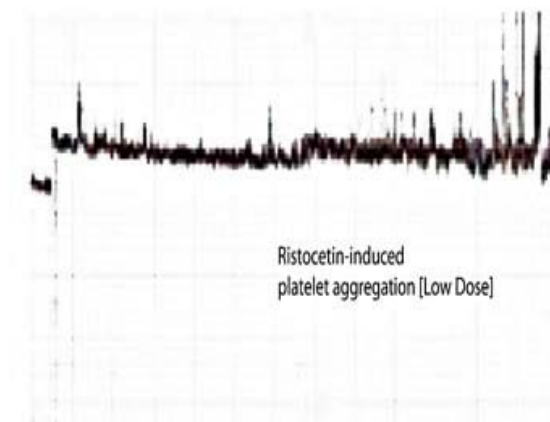
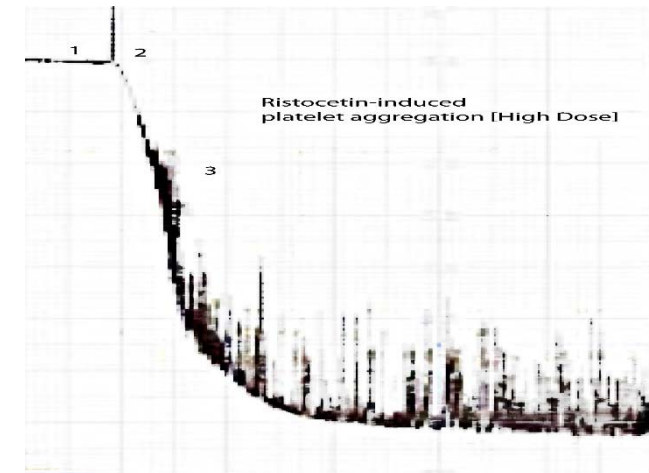


Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συγκόλληση αιμοπεταλίων με ριστοσετίνη (RIPA)

- Συγκολλητινόμετρο
- Επίδραση δύο διαφορετικών συγκεντρώσεων ριστοσετίνης σε πλάσμα ασθενούς πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP)
- Συσσώρευση αιμοπεταλίων του φυσιολογικού PRP παρατηρείται σε υψηλές συγκεντρώσεις ριστοσετίνης αλλά όχι σε χαμηλές (0,5 – 0,7mg/ml)
- Συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε χαμηλές συγκεντρώσεις ριστοσετίνης παρατηρείται στον τύπο 2B





Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μέτρηση σύνδεσης vWf με FVIII (vWf:FVIII)

- Μέθοδος ELISA
- Προσδιορίζεται in vitro η ικανότητα σύνδεσης του vWF με τον FVIII
- Με την vWf:FVIII γίνεται δ.δ. μεταξύ τύπου 2N της vWD και αιμορροφιλίας



Νόσος von Willebrand

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

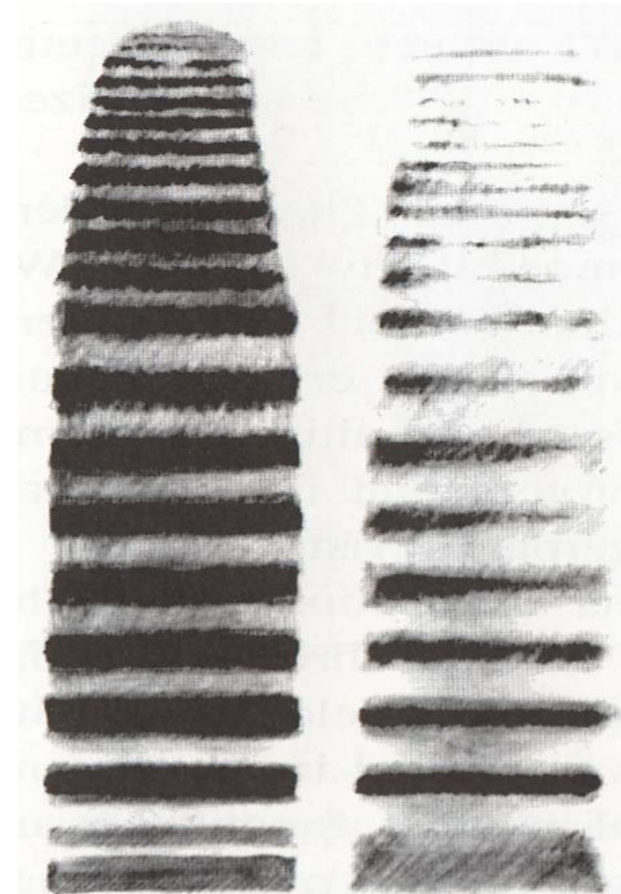
Ανάλυση της αλληλουχίας του DNA

Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 1

- 65 - 80% των ασθενών με vWD
- Μερική ποσοτική έλλειψη του vWf με παρουσία όλων των πολυμερών του παράγοντα αλλά σε μειωμένη ποσότητα
- vWf :Ag και vWf :RCo μειώνονται ανάλογα
(vWf :RCo / vWf :Ag >0.6)





Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 1

Φαινοτυπική ετερογένεια η οποία οφείλεται στα διαφορετικά επίπεδα vWf και εξαρτάται από το είδος της γενετικής διαταραχής

Παθογενετικοί μηχανισμοί

- α) Μειωμένη σύνθεση και έκκριση vWf
- β) Αυξημένη κάθαρση vWf

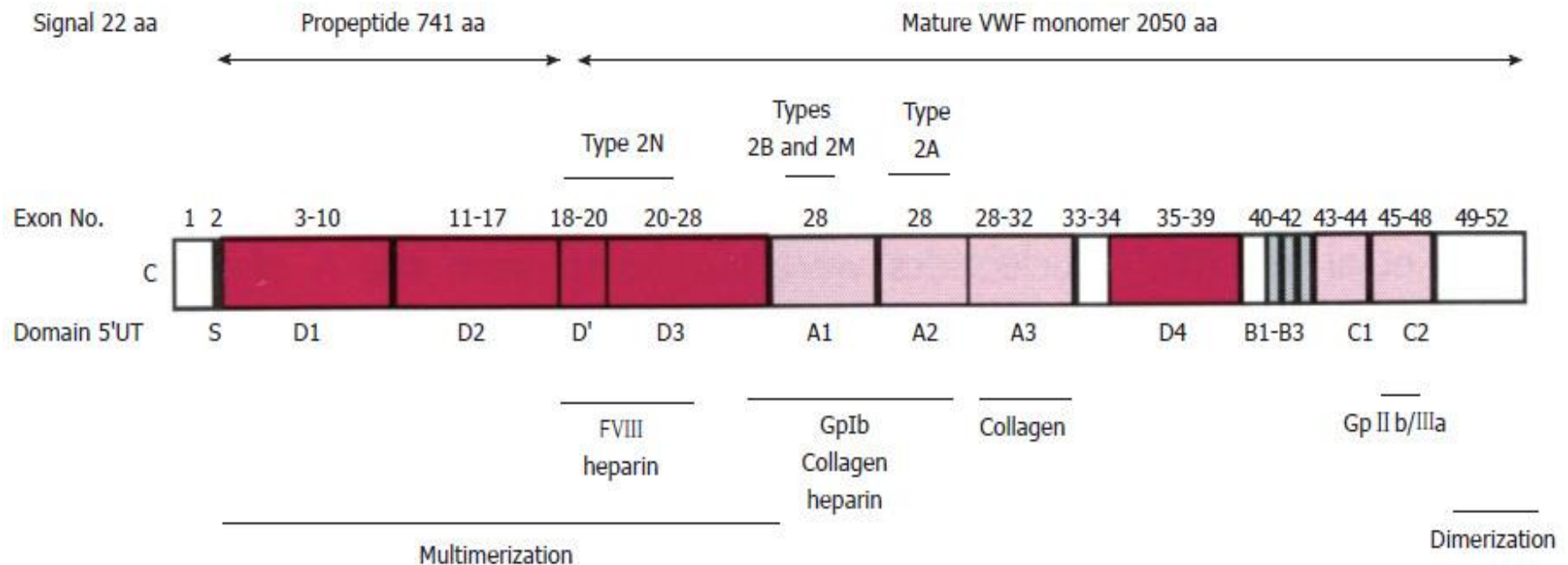
Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 1: Μειωμένη σύνθεση και έκκριση vWf

Οφείλεται σε μεταλλάξεις στις περιοχές D1, D2, D3

- **Μετάλλαξη Y1584C**



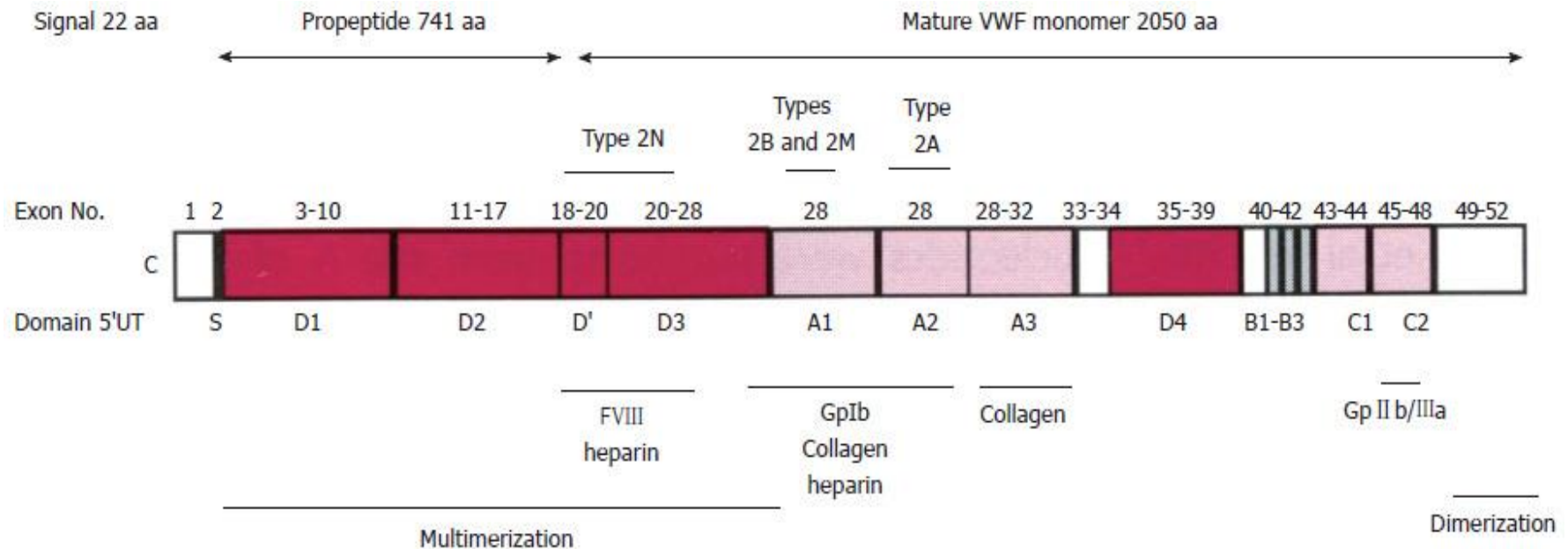
Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 1: Αυξημένη κάθαρση vWf

Οφείλεται σε μεταλλάξεις στις περιοχές D3, A1, D4

■ Μετάλλαξη R1205H (Vicenza)





Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 1

Γενετική ανάλυση

Μεταλλάξεις ανιχνεύονται σε 65% των ασθενών (90% στους τύπους 2,3)

- >100 μεταλλάξεις στο γονίδιο του vWf



Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΟΣΟΥ

Χαμηλά επίπεδα vWf:Ag, vWf:RCo, FVIII

- $vWf:RCo < 30\%$ (cutoff) \rightarrow οριστική διάγνωση vWD
- $vWf:RCo < 30\%$ \rightarrow πιθανότητα ανίχνευσης μετάλλαξης στο γονίδιο του vWf

Νόσος von Willebrand

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΗΠΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Χαμηλά επίπεδα vWf:Ag, vWf:RCo, FVIII

- Ασθενείς με vWf:RCo: 30 - 50% και αιμορραγικό ιστορικό →
 - Η κατάσταση αναφέρεται ως «χαμηλά επίπεδα του vWf» και **ΟΧΙ** ως vWD
 - Πιθανή συνύπαρξη άλλης διαταραχής (διαταραχή λειτουργικότητας αιμοπεταλίων) με χαμηλά επίπεδα vWf
 - Οι «ασθενείς» με επίπεδα vWf:RCo: 30 – 50 % πρέπει να αναθεωρηθούν
- Να αποφεύγεται με προσοχή η «άσκοπη» διάγνωση νόσου von Willebrand και ο «χαρακτηρισμός» των φορέων οριακών επιπέδων vWf ως «ασθενών»
(Laffan, 2014)





Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2

- 7 – 35 % των ασθενών με vWD
- Η ποσότητα του vWf είναι σχεδόν φυσιολογική αλλά δεν λειτουργεί φυσιολογικά
- Συνήθως παρατηρείται απουσία πολυμερών υψηλού MB
- Μεταλλάξεις στο γονίδιο vWf που κωδικοποιούν τις θέσεις σύνδεσης με:
 - FVIII
 - Υποδοχείς αιμοπεταλίων
 - Κολλαγόνο

Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

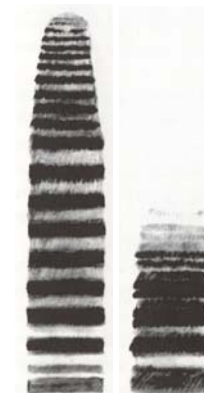
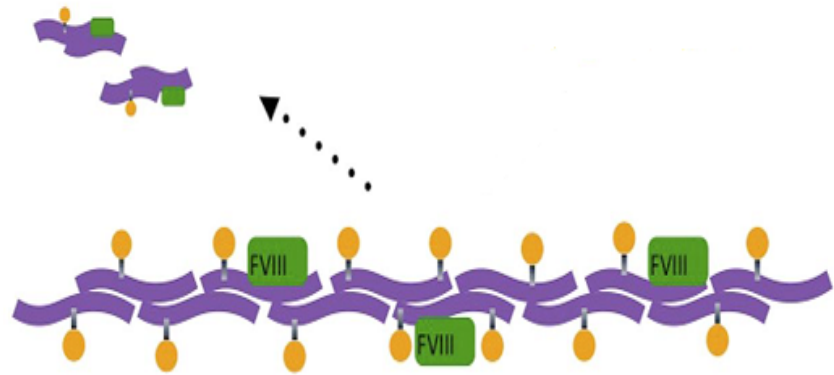
Τύπος 2A

- 15 – 20% των περιπτώσεων vWD

Χαρακτηρίζεται από:

- μειωμένη προσκόλληση αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα
- απώλεια των πολυμερών μέσου και υψηλού MB
- χαμηλά επίπεδα vWf:Ag
- δυσανάλογη πτώση vWf:RCo (vWf:RCo / vWfAg <0.6)

VWD Type 2A
Decreased platelet binding
Loss of HMW

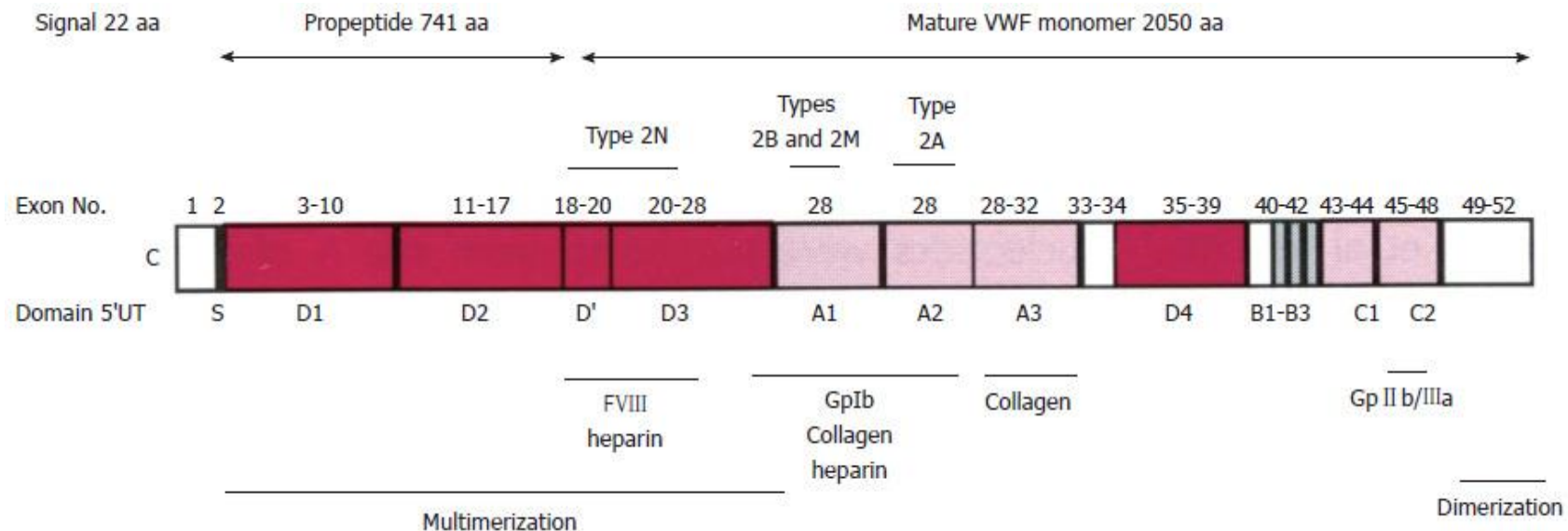


Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2A

- Κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα
- 80 δυσυνθετικές (missense) μεταλλάξεις στις περιοχές:
 - A2
 - D3 και D1D2
 - CK



Νόσος von Willebrand

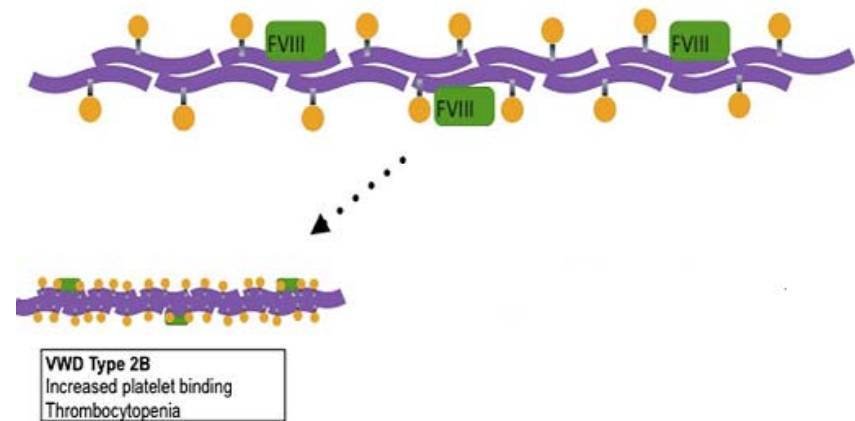
ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2B

5- 10% των περιπτώσεων vWD

Χαρακτηρίζεται από:

- Αυξημένη σύνδεση vWf με τα αιμοπετάλια → τα συσσωματώματα απομακρύνονται από την κυκλοφορία → θρομβοπενία
- Επιδείνωση θρομβοπενίας σε:
 - stress
 - φλεγμονή
 - τραύμα
 - κύηση
 - χορήγηση DDAVP

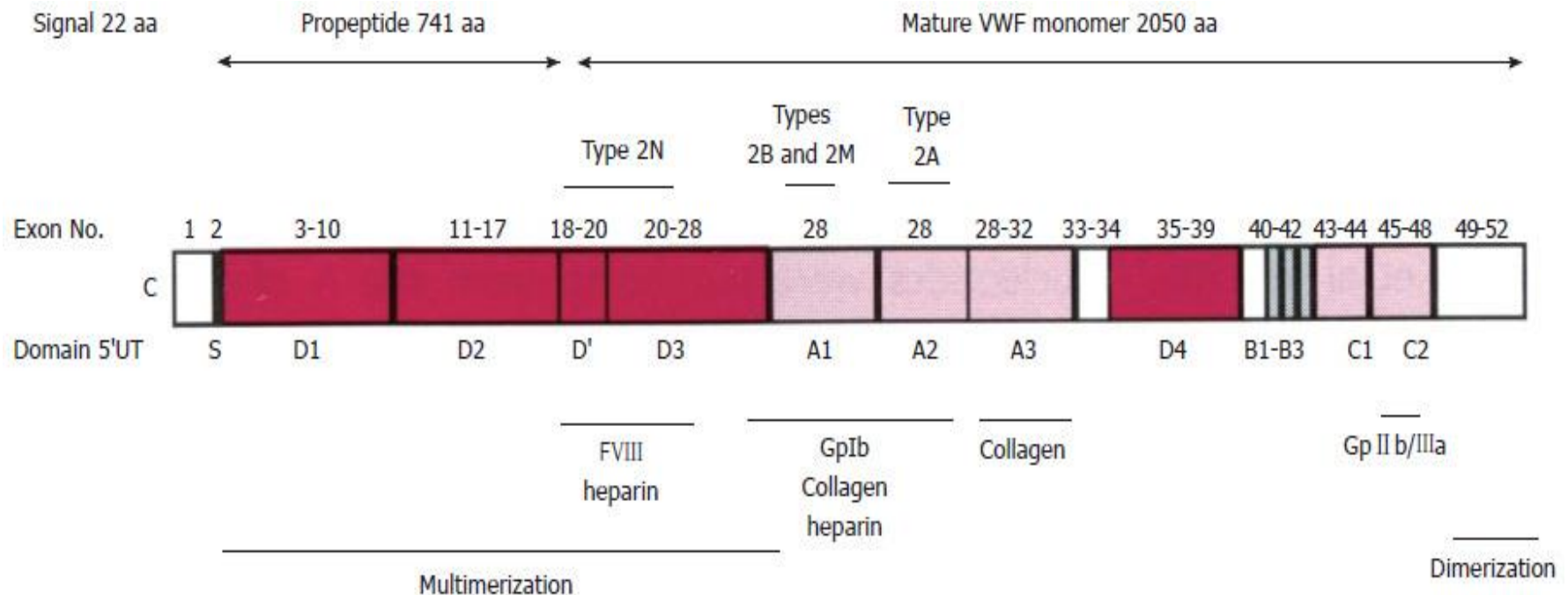


Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2B

- Κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα
- 30 δυσυνθετικές (missense) μεταλλάξεις στην περιοχή A1 – εξώνιο 28 - (περιοχή σύνδεσης GPIb αιμοπεταλίων)

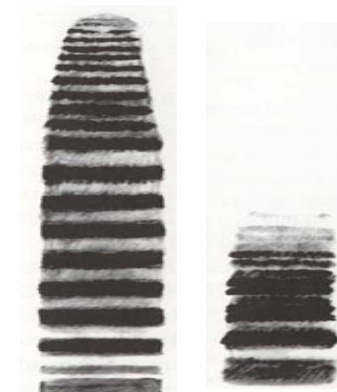
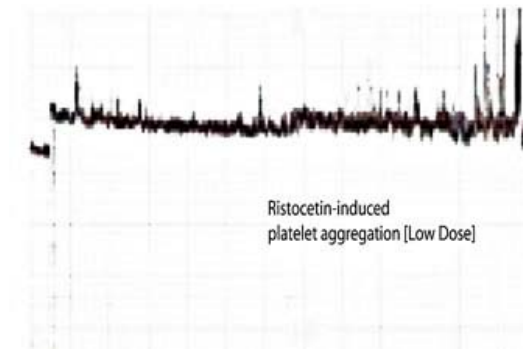


Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2B

- Χαμηλά επίπεδα vWf:Ag
- Δυσανάλογη πτώση vWf:RCo
(vWF:RCo / vWfAg <0.6)
- Θρομβοπενία
- Αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε μικρές συγκεντρώσεις ριστοσετίνης (RIPA)
- Απουσία των πολυμερών υψηλού MB



Νόσος von Willebrand

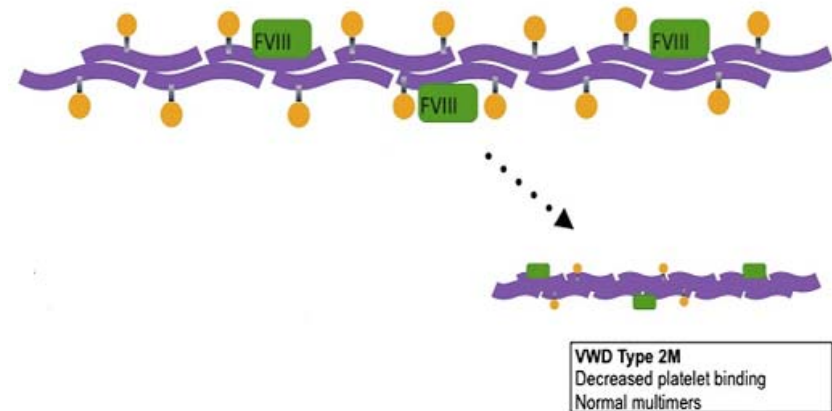
ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2M

- 3 – 5% των περιπτώσεων vWD
- Χαρακτηρίζεται από μειωμένη σύνδεση του vWF με:
 - Υποδοχέα GPIb των αιμοπεταλίων
 - Ινίδια κολλαγόνου



Διαταραχή της προσκόλλησης και συσώρευσης των αιμοπεταλίων

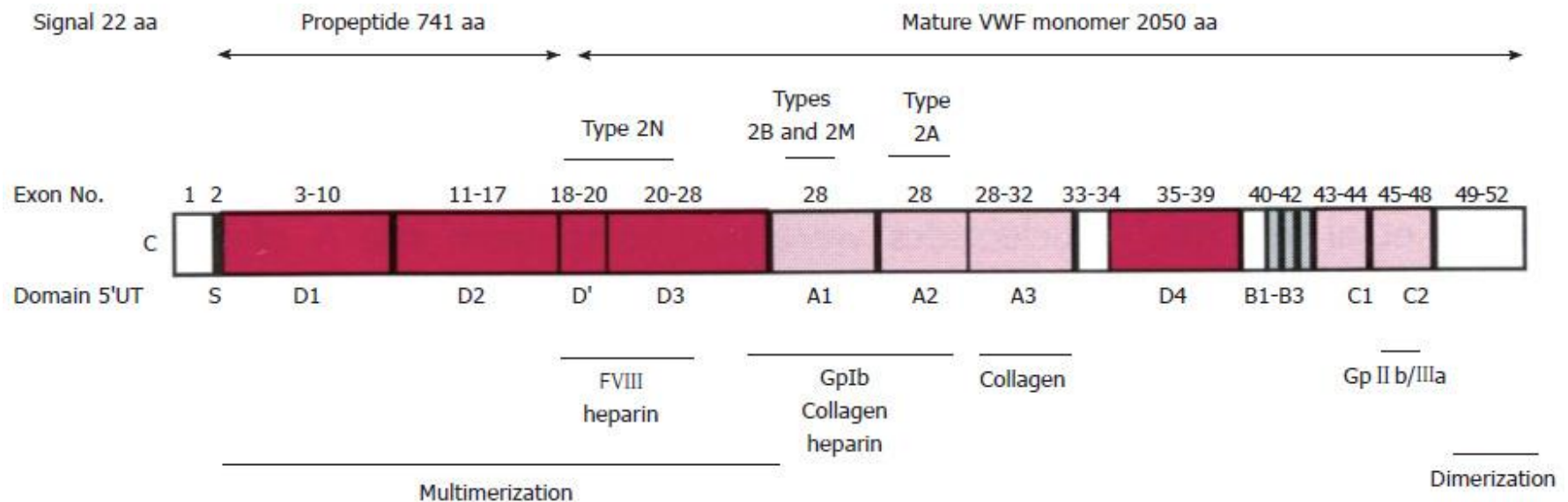


Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2M

- Κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα
- 23 δυσυνθετικές (missense) μεταλλάξεις εντοπίζονται στις περιοχές:
 - A1 (περιοχή σύνδεσης με τον υποδοχέα GPIb των αιμοπεταλίων)
 - A1 και A3 (περιοχές σύνδεσης με το κολλαγόνο)

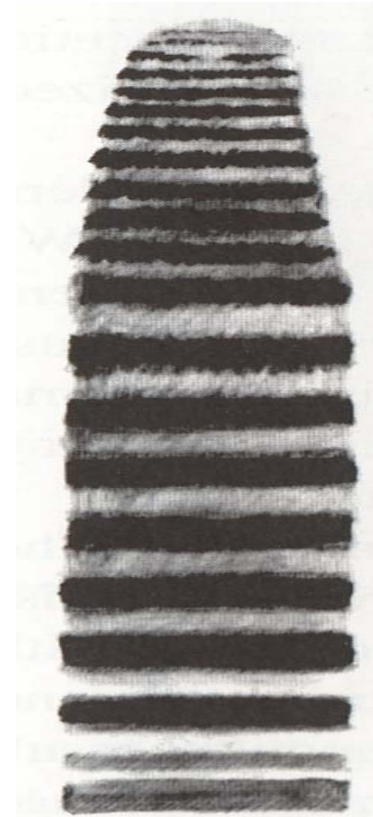


Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2M

- Χαμηλά επίπεδα vWf:Ag
- Δυσανάλογη πτώση vWf:RCo
(vWf:RCo / vWfAg <0.6)
- Μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων στη ριστοσετίνη (RIPA)
- Παρουσία όλων των πολυμερών vWf

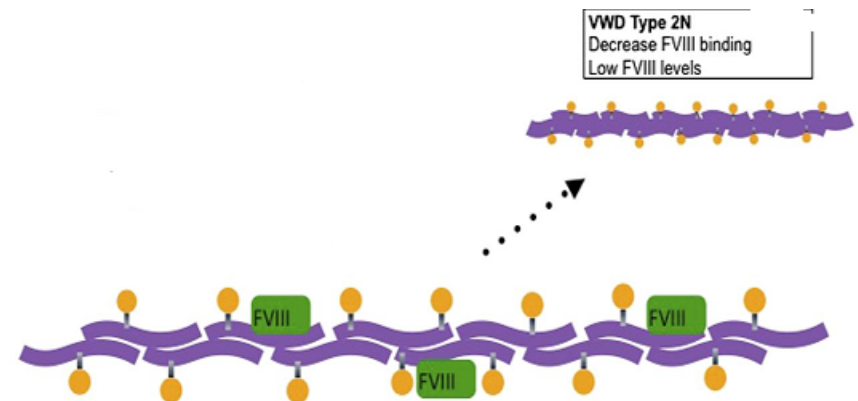


Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2N (Normandy)

- 3 – 5% των περιπτώσεων vWD
- Στον τύπο 2N ο vWf συνδέεται φυσιολογικά με τα αιμοπετάλια
- Τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται φυσιολογικά στο σημείο της αγγειακής βλάβης
- Ο vWf δεν συνδέεται με τον FVIII → αυξημένη πρωτεόλυση FVIII → χαμηλά επίπεδα FVIII

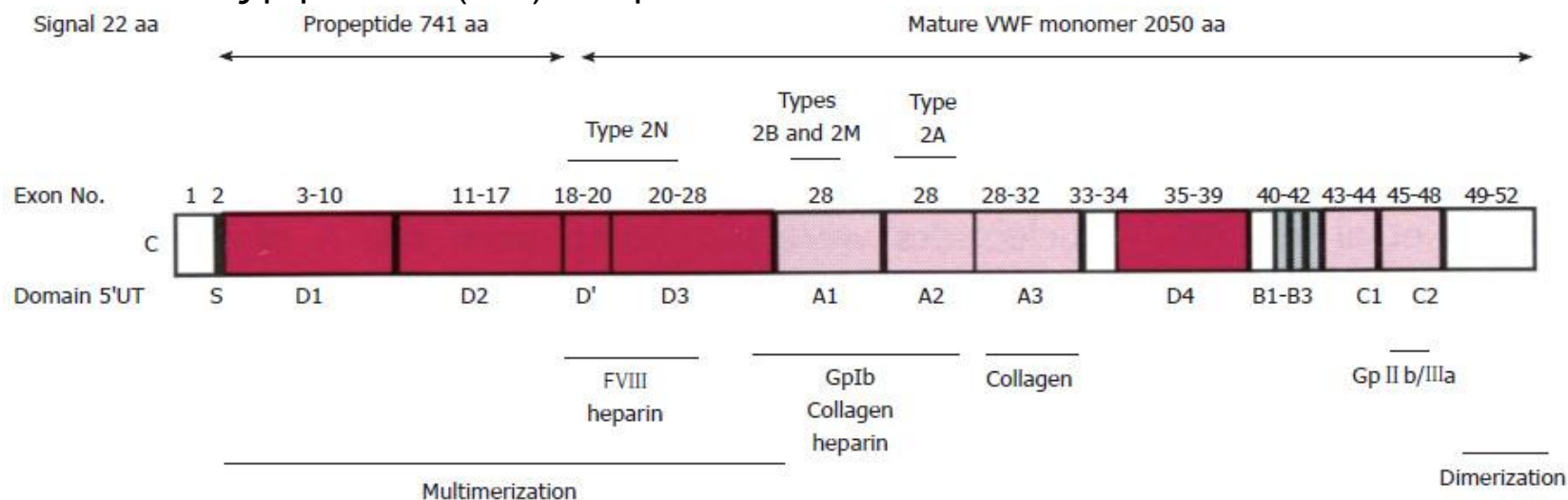


Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2N (Normandy)

- Κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα
- 50 δυσυνθετικές (missense) μεταλλάξεις εντοπίζονται στα εξώνια 17 – 25 των περιοχών D', D3 του γονιδίου που κωδικοποιεί την περιοχή σύνδεσής του με τον FVIII
 - ομοζυγώτες δύο όμοιων μεταλλαγμένων 2N αλληλίων
 - σύνθετοι ετεροζυγώτες δύο διαφορετικών 2N αλληλίων ή ενός 2N αλληλίου και ενός μηδενικού (null) αλληλίου

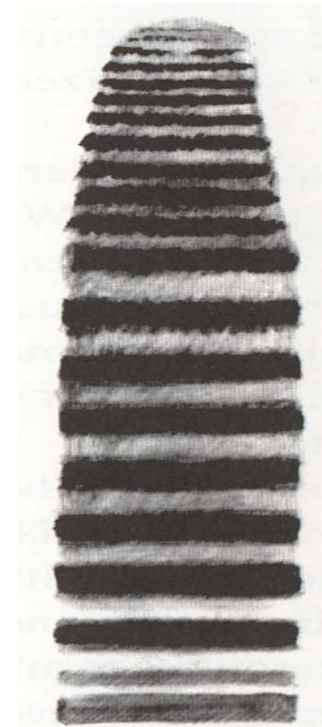


Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 2N

- Κλινικές εκδηλώσεις παρόμοιες με της μέτριας ή ήπιας αιμορροφιλίας
- Επίπεδα FVIII <10 U/dL
- Επίπεδα vWf:Ag, vWf:RCo, RIPA, ανάλυση πολυμερών: εντός φυσιολογικών ορίων
- Διαφορική διάγνωση από τη αιμορροφιλία:
 - μελέτη της σύνδεσης του vWf – FVIII (vWf:FVIII B)
 - γονιδιακή ανάλυση (μεταλλάξεις στο γονίδιο του vWf και όχι του FVIII)



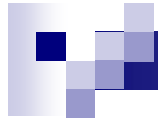


Νόσος von Willebrand

ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τύπος 3

- Συχνότητα: 1 - 2 /1.000.000 (6 /1.000.000 σε χώρες με αιμομικτικούς γάμους)
- Χαρακτηρίζεται από:
 - Μη ανιχνεύσιμα επίπεδα vWf:Ag (<0,01 – 0,05U/ml)
 - Δεν παρατηρείται συσσώρευση αιμοπεταλίων στη ριστοσετίνη (RIPA)
 - Απουσία πολυμερών vWf
 - Επίπεδα FVIII <10 U/dL
- Αιμορραγικές εκδηλώσεις αιμορροφιλίας με συνήθεις τις αιμορραγίες από το δέρμα και τους βλεννογόνους
- Κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα



Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ



Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα της νόσου

Ενδείξεις θεραπείας:

- Αιμορραγικές εκδηλώσεις, αυτόματες ή μετά τραυματισμό
- Πρόληψη της αιμορραγίας σε χειρουργικές επεμβάσεις, εξαγωγές δοντιών ή τοκετούς

Θεραπευτικές στρατηγικές:

- Ενδογενής θεραπεία υποκατάστασης
- Αλλογενής θεραπεία υποκατάστασης
- Υποστηρικτική θεραπεία



Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υποστηρικτική θεραπεία

Αντινωδολυτικά φάρμακα

- Αναστέλλουν τη λύση των νεοσχηματισμένων θρόμβων δεσμεύοντας τις θέσεις σύνδεσης του πλασμινογόνου στην ινική
- Αποτελεσματικά στις αιμορραγίες από τους βλεννογόνους (αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα)

Τρανεξαμικό οξύ (15 - 25mg/kg X 3/d)

Χορήγηση:

- ενδοφλέβια, per os ή τοπικά ως στοματικό διάλυμα, μόνο ή σε συνδυασμό με DDAVP ή συμπυκνωμένο vWf
- **Αντενδείκνυνται:**
- Σε αιμορραγίες ουροποιητικού
- Σε ασθενείς με θρόμβωση ή ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων

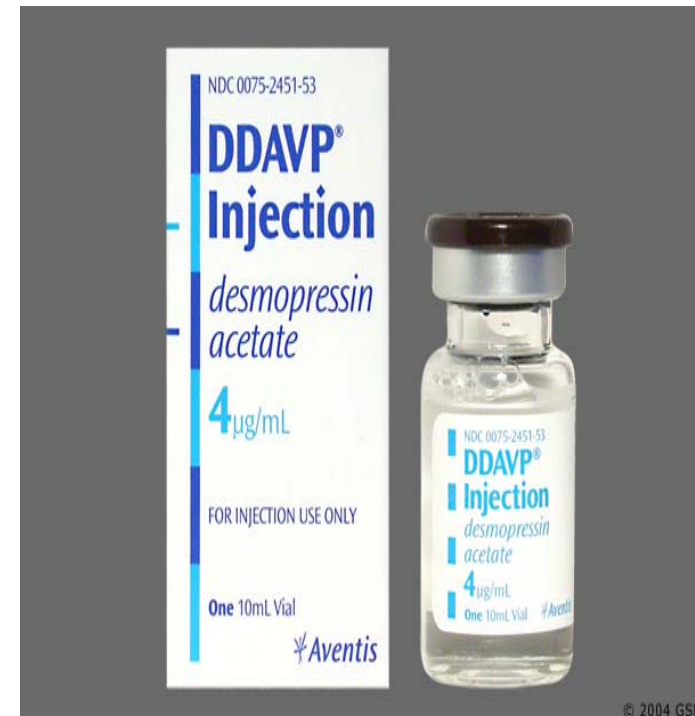
Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενδογενής θεραπεία υποκατάστασης

Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP)

- Συνθετικό ανάλογο της βασοπρεσσίνης
- Προκαλεί έκκριση vWf και FVIII από τα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Φθινό φάρμακο
- Δεν ενέχει τον κίνδυνο μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων





Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενδογενής θεραπεία υποκατάστασης

Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP)

■ Διατίθεται σε:

- ενέσιμη μορφή (4μg/ml)
- ενδορρινικό σκεύασμα (1.5mg/mL)

■ Χορηγείται:

- ΕΦ: 0,3μg/kg (σε 100 ml φυσιολογικού ορού σε 20 λεπτά) → 2 – 5πλάσια αύξηση vWF και FVIII μετά από 30΄
- ΥΔ: 0,3μg/kg (3 – 4 υποδόριες ενέσεις) → μέγιστα επίπεδα vWF μετά 1.5 – 2 ώρες
- Ενδορινικά με spray, 150μg σε κάθε ρουθούνι (300μg) → μέγιστα επίπεδα μετά 1.5 ώρες



Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενδογενής θεραπεία υποκατάστασης

Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP)

- Μεσοδιάστημα 12 - 24 ωρών ανάμεσα στις δύο δόσεις
- Δεν πρέπει να χορηγείται περισσότερο από 3 – 5 ημέρες (εξάντληση αποθεμάτων των ενδοθηλιακών κυττάρων)



Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενδογενής θεραπεία υποκατάστασης

Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP)

Ενδείξεις χορήγησης: τύποι 1, 2A, 2M, 2N

Αντενδείξεις χορήγησης:

- vWD τύπου 2B (επιδείνωση θρομβοπενίας)
- Παιδιά < 2 ετών
- Ηλικιωμένα άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα

Ανεπιθύμητες ενέργειες του DDAVP:

- Κεφαλαλγία, ζάλη
- Ερυθρότητα του προσώπου
- Ταχυκαρδία και υπόταση
- Ναυτία, έμετοι
- Κατακράτηση υγρών (σύσταση για λήψη 1lit υγρών το επόμενο 24ωρο)
- Υπονατριαιμία, σπασμοί
- Παράδοξη επίταση της αιμορραγίας (↑ tPA)
- Έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, φλεβοθρομβώσεις (ηλικιωμένα άτομα)



Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αλλογενής θεραπεία υποκατάστασης

- Πλάσμα ή κρυοϊζημα
- Σκευάσματα συμπυκνωμένων παραγώγων πλάσματος που περιέχουν vWf ή FVIII + vWf
- Ανασυνδυασμένος παράγοντας vWf (FDA: 12/2015)



Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αλλογενής θεραπεία υποκατάστασης

Σκευάσματα συμπυκνωμένου vWf/FVIII ή vWf:

- Παρασκευάζονται από ανθρώπινο πλάσμα
- Ειδική επεξεργασία με μεθόδους αδρανοποίησης ιών
- Περιέχουν βιολογικά ενεργό vWf (πολυμερή υψηλού MB)
- Ένδειξη χορήγησης του συμπυκνωμένου vWf/FVIII είναι η νόσος:
 - τύπου 3
 - τύπου 2B
 - τύπου 1 ή 2 η οποία δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση DDAVP

Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μικρές αιμορραγίες:

- Διατήρηση επιπέδων vWf:RCo > 30 U/dl για 2 – 3 ημέρες



- Transamine \pm DDAVP
- Transamine \pm συμπυκνωμένος vWf (\pm FVIII) (μη απάντηση στο DDAVP)

Μείζονες αιμορραγίες:

- Διατήρηση επιπέδων vWf/FVIII αρχικά ≥ 100 U/dl και στη συνέχεια ≥ 50 U/dl για 7 – 10 ημέρες



- Transamine \pm συμπυκνωμένος vWf (\pm FVIII)

Επείγουσες αιμορραγίες χωρίς διαθέσιμο συμπυκνωμένο vWf:

- Φρεσκοκατεψυγμένο πλάσμα (FFP)
- Κρυσταλλικό κρυοπλάσμα
 - Μία μονάδα κρυοπλάσματος (~10ml) περιέχει 100 U FVIII και vWf
 - 1 – 2 μονάδες κρυοπλάσματος /10kg βάρους σώματος

Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χειρουργικές επεμβάσεις





Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χειρουργικές επεμβάσεις

Ασθενείς που ανταποκρίνονται στο DDAVP

Μικρές χειρουργικές επεμβάσεις

- DDAVP και επανάληψη μετά 8 ή 12 ώρες.

Εξαγωγή δοντιών

- Μια ενδοφλέβια ή υποδόρια ένεση DDAVP
- Τρανεξαμικό οξύ (15-25mg/kgX3/24ωρο) για 5–7 ημέρες
- Στοματικές πλύσεις με διάλυμα 5% τρανεξαμικού οξέος (ανά 6ωρο) για 5 – 7 ημέρες



Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χειρουργικές επεμβάσεις

Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στο DDAVP

Μικρές χειρουργικές επεμβάσεις

- Συμπυκνωμένος vWf/FVIII
 - αρχική δόση 30 - 60U/kg →
 - 20 - 40U/kg ανά 12 – 48 ώρες
(επίπεδα vWf και FVIII >50 U/dl για 3 – 5 ημέρες)

Εξαγωγή δοντιών

- Συμπυκνωμένος vWf/FVIII
 - 30U/kg
(επίπεδα vWF και FVIII >50U/dl για >12 ώρες)



Νόσος von Willebrand

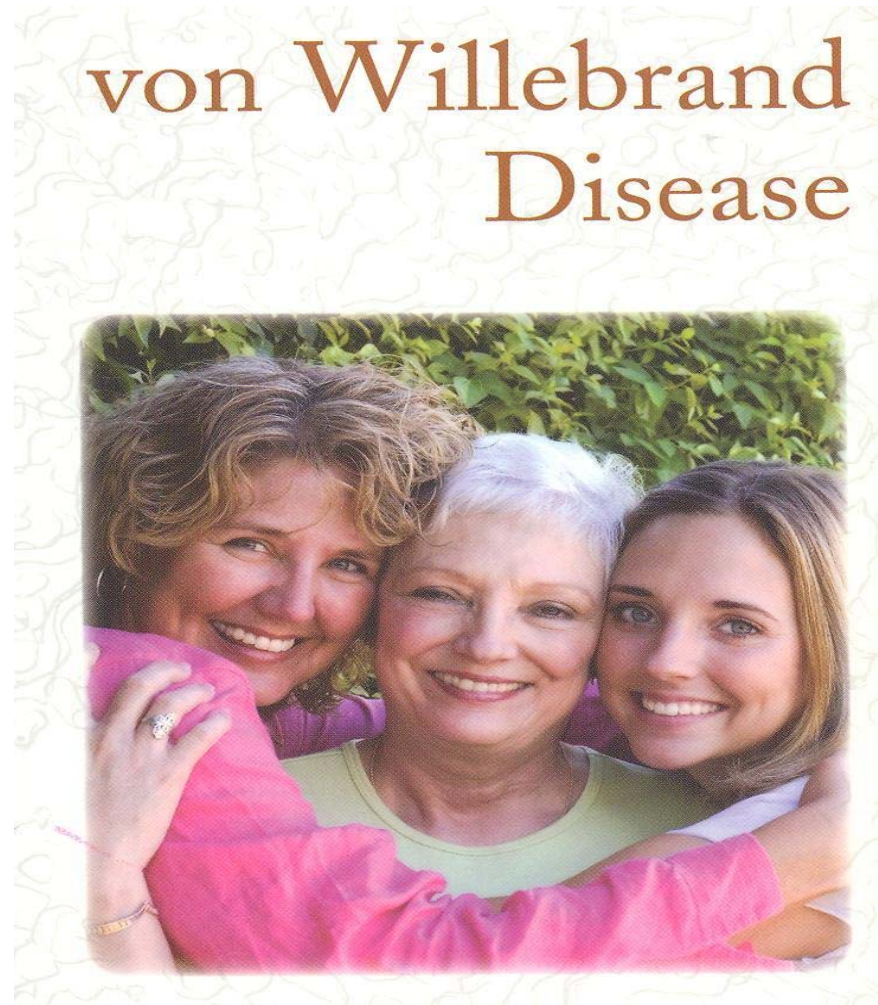
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις/ αιμορραγίες

- Συμπυκνωμένος vWf/FVIII
 - αρχική δόση δόσεις 40 - 60U/kg και στη συνέχεια
 - 20 - 40U/kg ανά 8 – 24 ώρες(επίπεδα vWF και FVIII αρχικά ≥ 100 U/dl για 36 ώρες και στη συνέχεια ≥ 50 U/dl για 7 – 14 ημέρες)

Νόσος von Willebrand

Γυναικολογική αιμορραγία



Νόσος von Willebrand

Γυναικολογική αιμορραγία

ΕΜΜΗΝΗ ΡΥΣΗ

- Μηνορραγία σε 80 –90% των γυναικών με vWD
- >80mL απώλεια αίματος σε κάθε κύκλο
- Πήγματα >2,5cm
- Ανάγκη αλλαγής συχνότερα από μία σερβιέτα ή ταμπόν / ώρα
- Διάρκεια > 7-10 ημερών
- Σιδηροπενική αναιμία





Νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Γυναικολογική αιμορραγία

- **Τρανεξαμικό οξύ**
 - 15 - 25mg/kg/8ωρο ή 1 gr/6ωρο για 4 – 5 ημέρες
- **Ενδορινική ή υποδόρια χορήγηση DDAVP**
 - ανά 12 ή 24 ώρες για 3 ημέρες
 - Αποτελεσματικό σε 85% περίπου των περιπτώσεων
- **Συμπυκνωμένος vWf/FVIII**
 - Σε βαριά vWD ή νόσο τύπου 3



Νόσος von Willebrand

Γυναικολογική αιμορραγία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αντισυλληπτικά φάρμακα

- Διαδερμικά patch
- Ενδομήτριοι δακτύλιοι
 - μειώνουν τη αιμορραγία
 - πιθανόν να αυξάνουν τα επίπεδα vWf και FVIII
- Νεότερα αντισυλληπτικά φάρμακα (οιστρογόνα/προγεστερόνη)
 - ΟΧΙ σε νεαρές γυναίκες
 - ΟΧΙ σε γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν
- Ενδομήτριες συσκευές που απελευθερώνουν προγεστερόνης (levonorgestrel) (Mirena)
 - ΟΧΙ σε νεαρές γυναίκες.

Νόσος von Willebrand

Κύηση και τοκετός





Νόσος von Willebrand

Κύηση και τοκετός

Τα επίπεδα vWf και FVIII:

- Αρχίζουν να αυξάνουν στο 2ο τρίμηνο της κύησης
 - Διπλάσια επίπεδα στο τέλος του 3ου τριμήνου
 - Πτώση στα φυσιολογικά επίπεδα μια εβδομάδα μετά τον τοκετό
- ΠΡΟΣΟΧΗ:** Καθυστερημένη αιμορραγία 2 – 3 εβδομάδες μετά τον
ΤΟΚΕΤΟ

Κίνδυνο αιμορραγίας

- Σε νόσο τύπου 1 και επίπεδα vWf και FVIII <50 U/dL
- Σε ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας
- Σε νόσο τύπου 2 ή 3
- Επίπεδα vWf και FVIII >50 U/dL είναι ασφαλή για [επισκληρίδια αναισθησία](#) στη νόσο τύπου 1
- Να αποφεύγεται σε νόσο τύπου 2 και 3



Νόσος von Willebrand

Κύηση και τοκετός

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

DDAVP

- Σχετικά ασφαλές στην κύηση αλλά προκαλεί σοβαρή υπονατριαιμία στον τοκετό

Συμπυκνωμένος vWf/FVIII

- Σε τιμές vWf:RCo <50 U/dL
- Στόχος: επίπεδα vWF και FVIII είναι >50 - 100 U/dL στον τοκετό και τις πρώτες ημέρες της λοχείας
- Με επίπεδα vWf >50 U/dl και αριθμό αιμοπεταλίων > 50. 10⁹/l μπορεί να γίνει ασφαλώς φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή



Νόσος von Willebrand

Προφυλακτική θεραπεία

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

vWD τύπου 3

- Συχνά αίμαθρα
- Συχνές αιμορραγίες ΓΕΣ
- Σοβαρές ρινορραγίες

vWD τύπου 1 ή 2

- Αιμορραγίες λόγω αγγειοδυσπλασιών



Νόσος von Willebrand

Αντισώματα κατά του vWf

- Αφορούν αποκλειστικά ασθενείς με vWD τύπου 3
- 5 – 10% των ασθενών
 - Μεγάλες ελλείψεις στο γονίδιο του vWf
 - Επανειλημμένες μεταγγίσεις με vWf και FVIII, κρυοϊζήματα ή πλάσμα
- Οι ανασταλτές είναι συνήθως IgG πολυκλωνικά αντισώματα
- Οι ασθενείς παρουσιάζουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις στη χορήγηση συμπυκνωμένου vWf



Νόσος von Willebrand

Αντισώματα κατά του vWf

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Υψηλές δόσεις ανασυνδυσμένου FVIII
- Για θεραπευτικά επίπεδα FVIII στο πλάσμα (40 - 60 U/dL) → FVIII 700 – 900 U/kg/24ωρο σε συνεχή έγχυση ή ανά 4ωρο
- Ανασυνδυσμένος ενεργοποιημένος FVII (rVIIa) σε συνεχή έγχυση (20μg/kg/ώρα) ή σε bolus έγχυση (90μg/kg/4ωρο)
- Αντιπινωδολυτικά φάρμακα (τρανεξαμικό οξύ)
- Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων

Ασθενής 3

- Ασθενής ηλικίας 52 ετών προσήλθε με αιμορραγία ανώτερου πεπτικού
- Ιστορικό:
 - Εγχείρηση ομφαλοκήλης (1976)
 - Εγχείρηση κίρσοκήλης (1985) → Χωρίς ιδιαίτερη αιμορραγία
 - Τραυματισμός σε τροχαίο (1989)
- Χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης
- Από το 2006 επανειλημμένα επεισόδια γαστρορραγίας, σιδηροπενική αναιμία

Εργαστηριακός έλεγχος:

- INR= 1,0
- aPTT=34''/51,4''
- vWFAg: 3%, vWF:RCo: 2,9%
- FVIII: 8,7%

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: νόσος von Willebrand



Ασθενής 3

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Χορήγηση συμπυκνωμένου vWf/FVIII χωρίς επακόλουθη αύξηση των επιπέδων vWf

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πιθανή επίκτητη νόσος von Willebrand

Επίκτητη νόσος von Willebrand

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα	Πολλαπλούν μυέλωμα, MGUS , μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, CLL, ALL, NHL, HCL
Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα	Αληθής πολυκυτταραιμία, ιδ. θρομβοκυτταραιμία , μυελοϊνωση, CML
Άλλα νεοπλάσματα	Όγκος Wilms, όγκοι συμπαγών οργάνων
Αυτοάνοσα νοσήματα	ΣΕΛ, GVHD
Ενδοκρινικά νοσήματα	Υποθυροειδισμός
Καρδιοαγγειακά νοσήματα	Ανωμαλίες μεσοκολπικού/μεσοκοιλιακού διαφράγματος, στένωση αορτικής βαλβίδας
Φάρμακα	Αντιβιοτικά, αντιεπιληπτικά
Άλλα νοσήματα	Λοιμώξεις (ιοί, παράσιτα), ΣΔ, ελκώδης κολίτιδα, κίρρωση, MDS, αιμοσφαιρινοπάθειες, ουραιμία



Επίκτητη νόσος von Willebrand

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

- Συχνότητα 0,04%
- Αντιπροσωπεύει το 5% των περιπτώσεων της νόσου

Οφείλεται σε:

- Ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων του vWf
- Απορρόφηση του vWf από κακοήθη κύτταρα ή αιμοπετάλια
 - Ιδ. θρομβοκυτταραιμία
- Αυξημένη πρωτεόλυση των υψηλού μοριακού MB πολυμερών vWf
 - στένωση αορτικής βαλβίδας
- Μειωμένη σύνθεση του vWf
 - υποθυρεοειδισμός



Επίκτητη νόσος von Willebrand

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Αιμορραγικές εκδηλώσεις παρόμοιες με αυτές της κληρονομικής νόσου Willebrand
- Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις παρατηρούνται σε άτομα χωρίς ατομικό και οικογενειακό αιμορραγικό ιστορικό

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Εργαστηριακή εικόνα συνήθως παρόμοια με αυτή της κληρονομικής νόσου Willebrand τύπου 2



Επίκτητη νόσος von Willebrand

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία είναι δύσκολη λόγω της ετερογένειας των παθογενετικών μηχανισμών

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ:

- Θεραπεία βασικής νόσου
- Αντιμετώπιση ενεργού αιμορραγίας
- Πρόληψη αιμορραγίας σε χειρουργική επέμβαση
 - DDAVP (μικρή αποτελεσματικότητα)
 - Συμπυκνωμένος vWf (30 – 100 U/kg βσ)
 - Novoseven® (rFVIIa)
 - IVIG (1gr/kg ημερησίως για 2 ημέρες / 3 εβδομάδες)
 - Αντιπινωδολυτικά φάρμακα (τρανεξαμικό οξύ)
 - Πλασμαφαίρεση (μείωση αυτοαντισωμάτων, παραπρωτεϊνών)
 - Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα



Επίκτητη νόσος von Willebrand

Ασθενής 3

- Εργαστηριακός, ενδοσκοπικός και απεικονιστικός έλεγχος δεν απέδειξε ενεργό νεοπλασματικό ή ανοσολογικό νόσημα
- Ανοσοσφαιρίνες: IgA=75 mg/dl (82 – 453)
 IgG=788 mg/dl (751 – 1560)
 IgM=41 mg/dl (46 – 304)
- Ανοσοκαθήλωση: μονοκλωνικό κλάσμα IgGκ
- Μυελόγραμμα: πλασματοκύτταρα 5%

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: μονοκλωνική γαμμαπάθεια (MGUS)

Επίκτητη νόσος von Willebrand

Ασθενής 3

ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

- Test DDAVP: μικρή ανταπόκριση
- Χορήγηση IVIG (1gr/kg/ημερησίως X2 ημέρες)



Αύξηση των επιπέδων του vWF σε φυσιολογικά επίπεδα



Έλεγχος της αιμορραγίας

Επίκτητη νόσος von Willebrand

