

# Enfermedad de Von Willebrand

Sandra Quintana-González\*

La enfermedad de von Willebrand fue identificada en 1926 por Erik von Willebrand en las Islas Aland sobre las costas de Finlandia, quien describió una enfermedad hemorrágica grave distinta de la hemofilia por la herencia autosómica, con predominio de hemorragia mucocutánea y tiempo de hemorragia prolongado.<sup>1</sup> En 1957, se informó que el defecto podía ser corregido por un factor plasmático diferente al factor VIII (FVIII) denominándose factor de von Willebrand (FvW).<sup>2</sup> La purificación del FvW y el subsecuente desarrollo de reactivos serológicos y técnicas electroforéticas especializadas han permitido conocer la heterogenicidad del FvW.<sup>3-5</sup> El conocer la secuencia de aminoácidos del FvW y la clonación molecular de su cDNA ha facilitado el descubrimiento de la diversidad de defectos moleculares que son responsables para algunos tipos de Enfermedad de von Willebrand (EvW) y ser la base para la nueva clasificación de la EvW establecida por la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis en 1994<sup>6</sup> (Cuadro I).

El FvW es una glucoproteína de alto peso molecular que es sintetizado y almacenado en megacariocitos y células endoteliales. La estructura del FvW está compuesta de un polipéptido de 270 kD con una subunidad que comprende 2,050 residuos

de aminoácidos, cada subunidad contiene sitios de unión para la colágena y para las glicoproteínas (Gp) Ib y GpIb/IIIa (Figura 1) en vasos sanguíneos intactos el FvW no interactúa con los receptores de plaquetas, cuando el vaso se daña expone el subendotelio y se une el FvW, esta interacción induce un cambio conformacional en el FvW que expone los sitios de unión para que la GpIb de las plaquetas se una al FvW y se lleve a cabo el mecanismo de adhesión plaquetaria. El FvW se adhiere a la colágena fibrilar tipo I, III y VI de la pared vascular, pero también a otros componentes del subendotelio,<sup>7</sup> por otro lado, en superficies con "high shear stress" se ha demostrado la activación del sitio de unión de la GpIb/IIIa sobre la membrana plaquetaria esta activación es capaz de unir plaquetas (agregación) por medio del FvW, fibrinógeno, vitronectina y otras proteínas que contengan la secuencia Arg-Gly-Asp. Adicionalmente, el FvW funciona como el acarreador esencial del FVIII permitiendo la estabilidad de este factor en la circulación.

Los defectos en la molécula del FvW da origen a cualquiera de las variedades de la EvW, la cual constituye la enfermedad hereditaria más común con una prevalencia de 1% en la población general, es causada por mutaciones en el locus del FvW.

Cuadro I. Clasificación de la Enfermedad de von Willebrand (EvW)

Tipo	Características	Tipo Previo
1	Deficiencia cuantitativa parcial del FvW I plaquetas normales I plaquetas bajas IA I-1, I-2, I-3 IIA	I
2A	Variantes cualitativas con disminución de la función plaquetaria asociada con la pérdida de multímeros de FvW de alto peso molecular	IIA-1, IIA-2, IIA-3 IB I plaquetas discordantes II C hasta II-I
2M	Variantes cualitativas con disminución de la función plaquetaria pero preservación de multímeros de alto peso molecular	B Vicenza IC ID
2B	Variantes cualitativas con aumento de la afinidad a las plaquetas por el complejo GpIb/IX	II B I New York Malmö
2N	Variantes cualitativas con disminución de la unión al FVIII	Normandy
3	Ausencia total del FvW con marcada disminución del FVIII	III

\* Banco central de Sangre, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. México.

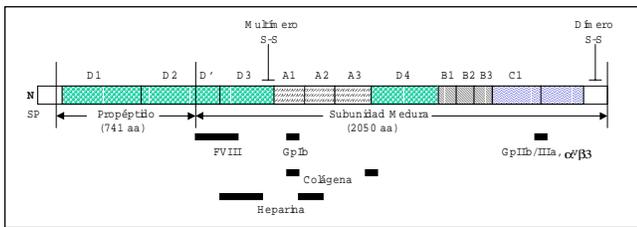


Figura 1 Estructura del Pro-FvW. En la figura se señala la organización de los dominios del FvW. Estos dominios son definidos y agrupados de acuerdo a su homología interna. Las barras negras indican la localización de los sitios de unión. La secuencia en el dominio C1 interviene en la unión de la GpIIb/IIIa, pero el estado funcional del dominio D2 permanece desconocida. La unión S-S indica la localización de los puentes disulfuro involucradas en la dimerización y multimerización

## Diagnóstico

Los pacientes con EvW manifiestan síntomas hemorrágicos que son típicos de defectos de hemostasia primaria. La enfermedad debe sospecharse en cualquier paciente con historia de hemorragia mucocutánea (epistaxis, metrorragias, gingivorragias, etc.) y postoperatoria, especialmente si la historia familiar sugiere un patrón de herencia autosómica. Los pacientes con EvW tipo 3 presentan hemorragias que semejan la hemofilia; hemartrosis, hemorragias musculares, etc. (defectos de hemostasia secundaria).

La interpretación de los valores de laboratorio del FvW es frecuentemente difícil dado que el diagnóstico se establece con la imagen global de todas las pruebas de hemostasia. Por regla general, no hay un valor de corte aceptado en donde el paciente pueda ser clasificado como EvW en forma definitiva. Existen además variaciones importantes de los niveles del FvW plasmático en el mismo paciente, variables como el ejercicio, el tabaquismo, enfermedad subyacente, fármacos (ejemplo los anticonceptivos orales) y el embarazo pueden modificar los niveles del FvW. Debido a la variabilidad biológica de la EvW el diagnóstico resulta difícil y únicamente logra establecerse después de varias determinaciones de las pruebas de hemostasia. Por lo tanto, con la variabilidad del FvW un solo valor normal no excluye la EvW en el paciente sintomático, al igual, valores anormales deben confirmarse y repetir las pruebas posteriormente.<sup>8</sup> En el cuadro II se describen las pruebas de laboratorio empleadas para los pacientes con sospecha de EvW. En las pruebas de escrutinio la cuenta de plaquetas (CP) es usualmente normal, la

trombocitopenia leve puede ocurrir en pacientes con tipo 2B, el tiempo de hemorragia (TH) usualmente esta prolongado, pero puede estar normal en pacientes con formas leves de la enfermedad como ocurre en el tipo 1. El tiempo de protrombina (TP) es normal y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede estar prolongado de acuerdo a la concentración del FVIII. El FvW: Antigénico (FvW:Ag) y el cofactor de ristocetina (FvW:RiCof) son las pruebas básicas para la EvW, estudios adicionales como la agregación plaquetaria inducida por Ristocetina (RIPA) y el estudio de los multímeros permiten caracterizar a la EvW para un tratamiento apropiado (Cuadro III)

**FvW:Ag.-** Varias pruebas inmunológicas miden la concentración del FvW:Ag en plasma; Inmuno-electroforesis, ELISA, inmunoradiométricas y radioinmunoanálisis. El nivel plasmático del FvW:Ag es aproximadamente de 10 g/ml. El FvW:Ag no se detecta en la EvW tipo 3 y se encuentra disminuído en la EvW tipo 1, bajo o normal en la EvW tipo 2.

**FvW: RiCof.-** Mide la interacción del FvW con la GpIb/IX y es un método que mide la función del FvW, por esta razón la prueba de FvW:RiCof es también conocida como actividad del FvW. Se basa en la propiedad del antibiótico ristocetina para adherirse a las plaquetas en presencia del FvW. Esta prueba es la piedra angular en el diagnóstico de la EvW. En pacientes con una estructura normal del FvW (EvW tipo 1) el valor del FvW:RiCof es similar al FvW:Ag, los niveles del FvW:RiCof son más bajos que los del FvW:Ag en el tipo 2 de la EvW. La actividad normal del FvW es de 50-150% o 50-150 UI/dL.

Cuadro II. Pruebas de laboratorio de la EvW	
Pruebas para establecer el diagnóstico	Pruebas para establecer el tipo de EvW
<input type="checkbox"/> Tiempo de hemorragia <input type="checkbox"/> TTPa (colágena y FVIII) <input type="checkbox"/> FvW:RiCof <input type="checkbox"/> FvW:Ag <input type="checkbox"/> FVIII:C <input type="checkbox"/> Analizador de la función plaquetaria (PFA) <input type="checkbox"/> Grupo sanguíneo ABO	<input type="checkbox"/> Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) <input type="checkbox"/> Pruebas de unión al FvW <input type="checkbox"/> Multímeros del FvW <input type="checkbox"/> Pruebas de FvW plaquetario <input type="checkbox"/> Análisis de DNA

**Cuadro III. Hallazgos de laboratorio en los tipos de la EvW**

Tipo	FVIII	FvW:Ag	FvW:Rcof	RIPA	Patrón Multimérico (plasma)
1	↓	↓	↓	↓ o normal	Todos los tamaños presentes
2A	↓	↓	↓↓	↓	Ausencia de multímeros de tamaño intermedio y grandes
2B	↓ o normal	Normal o ↓	↓↓	↓	Ausencia de grandes multímeros
2M	↓ o normal	↓	↓↓	↓ o normal	Todos los tamaños presentes
2N	↓↓	Normal	Normal	Normal	Todos los tamaños presentes
3	↓↓	No detectado	No detectado	↓↓	Ausencia total del FvW

FVIII:C.- Estos valores están muy bajos (1-5%) en los pacientes con el tipo 3, en pacientes con tipo 1 o 2 el FVIII puede estar normal o discretamente disminuido.

Analizador de la Función Plaquetaria (PFA).- Mide la capacidad de las plaquetas para obstruir una apertura en una membrana biológicamente activa bajo condiciones de alto flujo (5,000-6,000/s). La membrana está cubierta con colágena, ADP o epinefrina. El sistema PFA es una prueba de escrutinio para la EvW, es sensible y específica y es más sensible que el TH (88% vs 65%).<sup>9</sup> El PFA se encuentra prolongado en todos los subtipos de EvW excepto el tipo 2N en el que se encuentra normal. Por otro lado, el PFA monitoriza los efectos del tratamiento con concentrados de FVIII/FvW o desmopresina (DDAVP).

Para un diagnóstico correcto de los pacientes con EvW son necesarias las pruebas adicionales para definir los subtipos:

Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA).- Esta prueba se mide por la mezcla en el agregómetro de diferentes concentraciones de ristocetina y plasma rico en plaquetas (PRP) del paciente. La mayoría de los subtipos de EvW tiene disminución en la respuesta a la ristocetina, excepto en los pacientes con tipo 2B los cuales se caracterizan por un aumento en la respuesta a la ristocetina, esto se debe a una mayor afinidad del FvW a la GpIb/IX.

Análisis de los Multímeros del FvW en plasma.- Con gel de agarosa de alta resolución pueden identificarse los tipos 1, 2 y 3 de la EvW (Cuadro III)

FvW plaquetario.- El FvW plaquetario juega un papel importante en la hemostasia primaria, porque es liberado de los alfa gránulos directamente al sitio del daño vascular, basándose en esta medición se ha logrado subclasificar a la EvW tipo 1 en

tres subtipos Tipo 1 “plaquetas normales” con un contenido normal de FvW y funcionalmente normal; tipo 1 “plaquetas bajas” con bajas concentraciones de FvW funcionalmente normal; tipo 1 “plaquetas discordantes” con concentración normal de FvW disfuncional.<sup>10</sup> Varios reportes enfatizan la importancia de la medición cuantitativa y cualitativa del FvW plaquetario, particularmente porque el FvW plaquetario correlaciona mejor con el TH más que el FvW plasmático.<sup>11</sup>

Prueba de unión al FVIII.- Las mediciones de la afinidad del FvW al FVIII, permite diferenciar la EvW tipo 2N de la hemofilia A leve o moderada.

Análisis de DNA.- La identificación de las mutaciones del FvW por PCR y la digestión de enzimas de restricción de estas regiones pueden ser realizadas para identificar con mejor precisión estas mutaciones y clasificar así la EvW e identificar el diagnóstico definitivo del subtipo de EvW.

De acuerdo a la caracterización de la EvW, tenemos las siguientes variedades:

Tipo 1: Es la forma más común (70% de los casos) que se caracteriza por disminución cuantitativa del FvW el cual es funcionalmente normal y representa un grupo muy heterogéneo de enfermedades, la mayoría de los tipos I no se logra explicar su defecto molecular, clásicamente, el tipo I se hereda en forma autosómica dominante, pero existen algunas excepciones.<sup>12</sup> La EvW tipo 1 se caracteriza por hemorragias leves a moderadas, TH normal o discretamente prolongado y niveles bajos de FvW:Ag, FvW:RiCof y FVIII, con multímeros presentes. Se tienen muchas dificultades para establecer los criterios diagnósticos estrictos en esta enfermedad, un diagnóstico definitivo requiere niveles bajos del FvW en más de una ocasión (usando grupos sanguíneos ajustados al rango normal), historia de hemorragia e historia familiar

positiva, sin uno de los dos últimos criterios el diagnóstico debe considerarse como "probable".<sup>13</sup> Los valores bajos del FvW:Ag y FvW:RiCof son difíciles de evaluar porque entre otros factores los niveles dependen del grupo ABO y el nivel de FvW:Ag esta disminuído aproximadamente en 25% en personas con grupo sanguíneo "0" comparado con los otros grupos, en estos casos los pacientes compatibles con el tipo 1 son considerados cuando los niveles de FvW:Ag y FvW:RiCof se encuentran 2DS más abajo y ajustarlo de acuerdo al grupo sanguíneo.

Tipo 2: Se refiere a deficiencias cualitativas del factor de von Willebrand. No existen datos sobre la incidencia correcta de esta enfermedad, sin embargo, se estima que de todos los tipos de EvW del 20-30% pertenecen al tipo 2. El tipo 2 es muy heterogéneo e incluye a 4 subtipos; 2A, 2B, 2M y 2N.

2A. – Se hereda en forma autosómica dominante, las mutaciones se presentan en el dominio A2 que interfiere con el ensamblaje y el transporte intracelular de los grandes multímeros. Estos pacientes son identificados por niveles bajos o normales del FvW:Ag y marcadamente disminuídos los niveles de FvW:RiCof, con un patrón multimérico anormal caracterizado por pérdida de los multímeros de alto peso molecular y un aumento en la intensidad de los multímeros de bajo peso molecular. El sitio de multimerización se localiza actualmente en los dominios D3-A1 así que el mecanismo detallado de las mutaciones A2 permanece sin explicación. Otras mutaciones localizadas en el dominio A2 se asocian con una elevada sensibilización de los multímeros a la proteólisis en la circulación. Otros pacientes presentan un tipo recesivo de la enfermedad con mutaciones en el dominio D2, que son compatibles con el papel propuesto del propéptido en la unión del puente de disulfuro el cual es necesario para el proceso de multimerización.<sup>14</sup>

2B. – Se caracteriza por un aumento de la afinidad del FvW por la GPIb de las plaquetas, se detecta por la agregación plaquetaria a bajas concentraciones de ristocetina. Al igual que otros subtipos de la EvW también es muy heterogénea en los niveles de FvW:Ag, el patrón multimérico se reporta con deficiencia de los multímeros de alto peso molecular y algunas veces trombocitopenia. Las mutaciones están localizadas en el dominio

A1, la mayoría en la región N-terminal del asa de unión del puente disulfuro. Se hereda en forma autosómica dominante.

2M (Multímero).- La unión a plaquetas se encuentra afectada pero el patrón multimérico es normal. Las mutaciones que se observan en este subtipo están localizadas en la región del exon 28 igual que en el tipo 2B, las mutaciones en este subtipo inactivan el sitio de unión para la unión a plaquetas o colágena. Los resultados de laboratorio son similares al subtipo 2A, pero el patrón multimérico las diferencia (Figura 2).

2N (Normandy).- En este subtipo existe disminución de la afinidad por el factor VIII, todas las mutaciones se localizan en la región N-terminal de la subunidad madura la cual contiene el sitio de unión del FVIII, en el dominio D', aunque algunos casos son encontrados en el dominio D3. La enfermedad se hereda en forma recesiva. La función plaquetaria se encuentra normal, los niveles de FvW:Ag y FvW:RiCof son normales, la estructura multimérica es normal, pero los niveles de FVIII se encuentran disminuídos, la hemorragia en estos pacientes es causada principalmente por la disminución del FVIII:C y debe de diferenciarse de la hemofilia clásica leve. (Figura 2)

Tipo 3: La EvW tipo 3 es la variedad que originalmente informó en 1926 Erick von Willebrand y se define como la ausencia de FvW:Ag circulante, niveles disminuidos de FVIII:C (1-5%), se hereda en forma autosómica recesiva y es la forma más severa de la EvW. La prevalencia se estima en 1:1,000 000 de sujetos. Las hemorragias son caracterizadas no sólo por hemorragia mucocutánea sino también por hemartrosis y hematomas como las que se observan en pacientes con hemofilia. Las mutaciones se han encontrado en el exon 18, algunos casos del Tipo 3 resultan de deleciones completas o parciales del gene del FvW, estos pacientes tienen predisposición para desarrollar aloanticuerpos (5-8%) por la presencia de deleciones, por lo tanto, es importante evaluar el riesgo del desarrollo de inhibidores.<sup>15</sup>

En México, se llevo a cabo un estudio con la finalidad de confirmar el diagnóstico y clasificar a pacientes con sospecha de EvW mediante el análisis del patrón multimérico, estudiándose un total de 30 pacientes de los cuales 19 tuvieron tipo 1, 8 del tipo 2 y 3 la variedad tipo 3.<sup>16</sup>

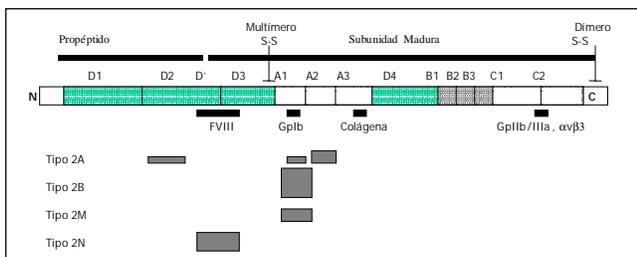


Figura 2 Localización de las mutaciones de la EvW tipo 2

Muchas de las mutaciones las cuales causan diferentes formas de EvW se han identificado y correlacionan sus efectos sobre la estructura y función del FvW. Por otro lado, otras enfermedades pueden estar relacionadas a defectos cuantitativos o cualitativos en el FvW, como la EvW adquirida<sup>17</sup> y la púrpura trombocitopénica trombótica recurrente,<sup>18</sup> el FvW se ha asociado también con la trombosis arterial además como un marcador plasmático de la activación endotelial en algunas enfermedades vasculares crónicas como las angiopatías en los pacientes con diabetes mellitus.<sup>19</sup>

Cuadro IV. Medidas terapéuticas en la EvW		
Tipo de EvW	Tratamiento de Elección	Tratamiento Secundario
1	Desmopresina (DDAVP)	Concentrado de FVIII-FvW Crioprecipitados Estrógenos Antifibrinolíticos
2A, 2M	Desmopresina (DDAVP)	Concentrado de FVIII-FvW Crioprecipitados
2B	Concentrado de FVIII-FvW	Desmopresina (DDAVP)????? Crioprecipitados
2N	Concentrado de FVIII-FvW	Desmopresina (DDAVP)
3	Concentrados de FVIII-FvW	Transfusión de plaquetas Crioprecipitados

## Tratamiento

La elección del tratamiento depende del subtipo de la EvW y la naturaleza de la diátesis hemorrágica (Cuadro IV). A pesar de la alta prevalencia de la EvW, existen pocos estudios bien controlados sobre la duración e intensidad del tratamiento, los niveles de FVIII deben tener un nivel hemostático

adecuado de 30 UI/dL y el objetivo principal es corregir los defectos de la hemostasia primaria; corregir el TH e incrementar los niveles de FvW:RiCof a 50 UI/dL son los parámetros más importantes, en el caso de la EvW tipo 3 en el cual el comportamiento es semejante a la hemofilia y tienen hemorragia por defectos de hemostasia secundaria los niveles del FVIII debe estar entre 30-50 UI/dL dependiendo del sitio de la hemorragia. Hay dos tratamientos de elección en la EvW; la desmopresina (DDAVP) y la terapia transfusional con productos sanguíneos.

## Referencias

1. **Von Willebrand EA.** Hereditär pseudohemofili. Finska Läkarsällskapetets Handl 1926;68:87-112.
2. **Nilsson IM, Blombäck M, Jorpes E, Blombäck B, Johansson SA.** Von Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction 1-0. Acta Med Scand 1957;159:179-88.
3. **Holmberg L, Nilsson IM.** Genetic variants of von Willebrand's disease. Br Med J 1972;3:317-20.
4. **Hoyer LW, Shainoff JR.** Factor VIII-related protein circulates in normal human plasma as high molecular weight multimers. Blood 1980;55:1056-59.
5. **Ruggeri ZM, Pareti FI, Manucci PM.** Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease. N Engl J Med 1980;302:1047-51.
6. **Sadler JE.** A revised classification of von Willebrand disease. Thromb Haemost 1994; 71:520-25.
7. **De Groot PG, Ottenhof-Rovers M, van Mourik JA, Sixma JJ.** Evidence that primary binding site of von Willebrand factor that mediates platelet adhesion on subendothelium is not collagen. J Clin Invest 1988;82:65-73.
8. **Blömbäck M, Erenoth P, Andersson O, Anvret M.** On laboratory problems in diagnosing mild von Willebrand disease. Am J Hematol 1992;40:117-20.
9. **Cattaneo M, Federici AB, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Stabile F, Bucciarelli P.** Evaluation of the PFA-100 system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with Willebrand disease. Thromb Haemost 1999;82:35-39.
10. **Manucci PM, Lombardi R, Bader R.** Heterogeneity of type 1 von Willebrand disease: evidence for a subgroup with abnormal von Willebrand factor. Blood 1985;66:796-802.
11. **Gralnick HR, Rick ME, McKeown LP.** Platelet von Willebrand factor. An important determinant of the bleeding time in type I von Willebrand disease. Blood 1986;68:58-61.
12. **Sadler JE, Matsushita T, Dong Z, Tuley EA, Westfield LA.** Molecular mechanism and classification of von Willebrand disease. Thromb Haemost 1995;74:161-6.

13. **Battle J, Torea J, Rendal E, Fernández MFL.** The problem of diagnosing von Willebrand disease. *J Intern Med* 1997;242:121-8.
14. **Eikenboom JCJ, Reitsma PH, Peerlinck KMJ, Briet E.** Recessive inheritance of von Willebrand's disease type 1. *Lancet* 1993;341:982-6.
15. **Federici AB, Mannucci PM.** Diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999;5:28-37.
16. **Martínez Murillo C y Viveros ME.** Enfermedad de von Willebrand. En: *Manual de Hemostasia y Trombosis*. Martínez Murillo C y Quintana GS. Editorial Prado México, 1996.
17. **Tefferi A, Nichols WL.** Acquired von Willebrand disease: concise review of occurrence, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Am J Med* 1997;103:536-40.
18. **Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Laemmle B.** Deficient activity of von Willebrand factor-cleaved protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997;89:3097-103.
19. **Stehouwer CD, Fischer HR, van Kuijk AW, Polak BC, Donker AJ.** Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995;44:561-4.