



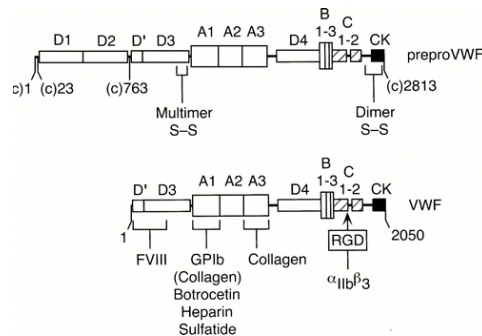
Malattia di Von Willebrand

Dott. Jacopo Agnelli Giacchello

CRR Malattie Trombotiche ed Emorragiche dell'Adulto
AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette

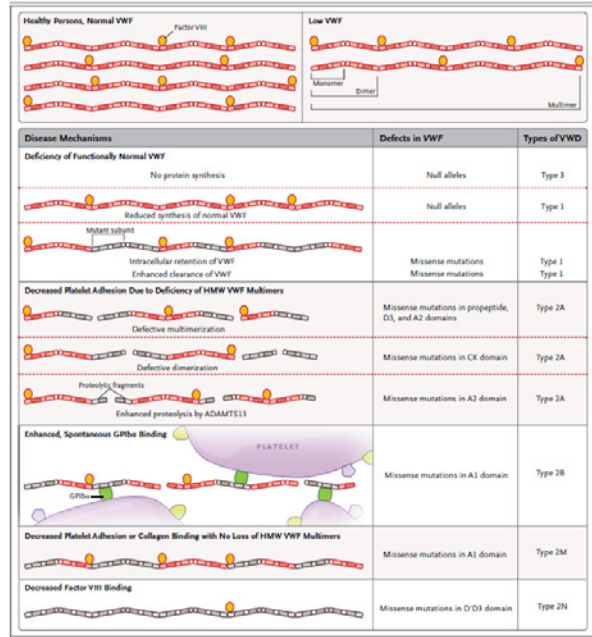
Fattore di Von Willebrand

- Grande glicoproteina a struttura multimerica (500kDa a 10000kDa)
- Presente nel plasma, nelle piastrine e nel subendotelio
- Sintesi in cellule endoteliali e piastrine
- Gene sul cromosoma 12



Ruolo del Fattore di Von Willebrand nell'Emostasi

- Trasporto/stabilizzazione del FVIII in circolo



Longo et al, NEJM 2016

Ruolo del Fattore di Von Willebrand nell'Emostasi

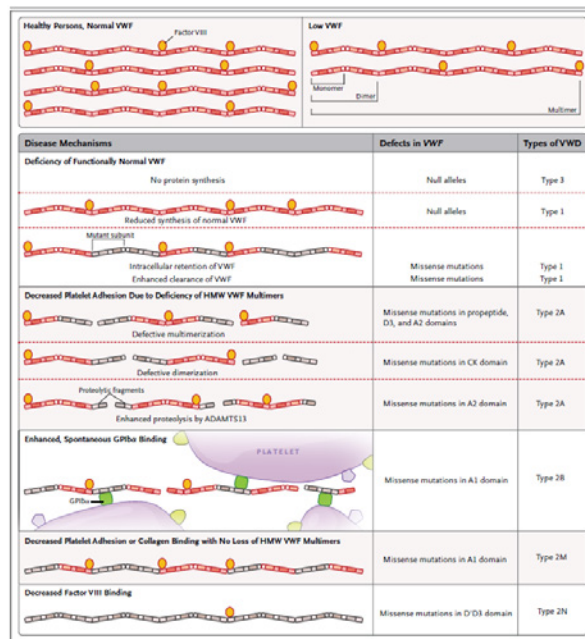
- Trasporto/stabilizzazione del FVIII in circolo
- Proteina Adesiva con capacità di legame con piastrine e cellule endoteliali
 - In situazioni di stress incrementa da un lato la presenza delle forme ad alto p.m. che è potenzialmente trombogenica e dall'altro la suscettibilità alla proteolisi (mediata dalla metalloproteasi ADAMTS13) che controlla tale rischio.
 - L'equilibrio fra questi due opposti fenomeni rappresenta un sistema di controllo sulla formazione del coagulo e della sua crescita.



Longo et al, NEJM 2016

Ruolo del Fattore di Von Willebrand nell'Emostasi

- Trasporto/stabilizzazione del FVIII in circolo
- Proteina Adesiva con capacità di legare con piastrine e cellule endoteliali
 - In situazioni di stress incrementa da un lato la presenza delle forme ad alto p.m. che è potenzialmente trombogena e dall'altro la suscettibilità alla proteolisi (mediata dalla metalloproteasi ADAMTS13) che controlla tale rischio.
 - L'equilibrio fra questi due opposti fenomeni rappresenta un sistema di controllo sulla formazione del coagulo e della sua crescita.
- **La carenza quantitativa del vWf o l'alterazione qualitativa è responsabile della diatesi emorragica**



Longo et al, NEJM 2016

Sospetto diagnostico

- Malattia rara, prevalenza: 1:10.000
- Ereditarietà Autosomica D/R
- Disordine emorragico congenito più comune
- Anamnesi familiare
- Anamnesi personale

→ BLEEDING SCORE

Bleeding Score

Strumento Utile per valutare la diatesi emorragica in maniera sistematica e oggettiva

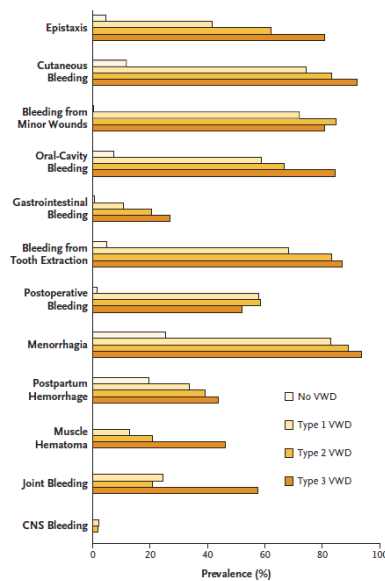
Basato sull'anamnesi e sintomatologia del paziente

Disponibile on line (ISTH tool)

Table 1. Bleeding score

Bleeding site	SCORE			
	0	1	2	3
Epistaxis	Nil/nil - 1-2 days - less than 10 minutes	Consultation only	Packing or cauterization or antibiotics	Blood transfusion or replacement Prolonged or recurrent (over 2 weeks)
Cutaneous	Nil/nil - 10 bruises in 10 sites or 10-15 bruised areas	Consultation only	Extensive	Spontaneous hematomas requiring blood transfusion
Bleeding from minor wounds	Nil/nil - 1-2 days - more than 10 minutes	Consultation only	Surgical hemostasis or antibiotics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	Nil/nil - Present	Consultation only	Surgical hemostasis or antibiotics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
GI bleeding	Nil/nil - Present (not associated with liver, renal, hepatic, splenic, angiomas)	Consultation only	Surgical hemostasis, antibiotics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Hematoma	Nil/nil - Present (non-traumatic)	Consultation only	Surgical hemostasis, iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Tooth extraction	Nil/nil or - Prolonged in 20% of all procedures, no intervention**	Reported in 20% of all procedures, no intervention**	Resolving or packing	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Surgery	Nil/nil or - Prolonged in 20% of all procedures, no intervention**	Reported in 20% of all procedures, no intervention**	Surgical hemostasis or antibiotics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	Nil/nil - Consultation only - Heavy periods - Menstrual pain - Clots and flooding - 10-15 days bleed**	Consultation only - 1 day or less - 1-2 days - Heavy periods - Menstrual pain - Clots and flooding - 10-15 days bleed**	- Heavy periods - Heavy periods with anemia - Heavy periods and 12 months - Heavy periods and 12 months	- Acute menorrhagia requiring hospital admission and transfusion - Recurrent blood transfusion, replacement therapy or desmopressin - Heavy periods in 6 months or emergency admission or hospitalization
Postpartum hemorrhage	Nil/nil or - 1 day or less - 1-2 days - 10-15 days bleed**	Consultation only - Iron therapy or antibiotics	- Resolving blood transfusion, replacement therapy, desmopressin - Resolving blood transfusion, replacement therapy, desmopressin - Resolving blood transfusion, replacement therapy, desmopressin	- All procedures requiring critical care or admission to intensive care unit - Hospitalization, intensive care unit admission, or intensive care admission
Muscle hematomas	None - 10-15 days bleed**	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, resolving desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or desmopressin
Hemifurrows	None - 10-15 days bleed**	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, resolving desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or desmopressin
Oral bleeding*	None - 10-15 days bleed**	Spontaneous, no therapy	Spontaneous, resolving desmopressin or replacement therapy	Spontaneous, resolving desmopressin or replacement therapy
Other bleeding*	Nil/nil - Present - Consultation only	Surgical hemostasis, antibiotics	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin

Manifestazioni cliniche



Longo et al, NEJM 2016

Diagnosi

Emocromo con formula

- Conta piastrinica nella norma

Coagulazione di primo livello:

- PTr (normale)
- aPTTr (spesso allungato)

Diagnosi

- In caso di aPTTr allungato sono necessari i seguenti approfondimenti diagnostici:
 - Dosaggio dei fattori della via intrinseca (XII, XI, IX e VIII).
 - Presenza di LAC, ACA e Ab anti Beta2GPI.
 - PFA100 (nel VWD spesso allungato ad entrambi gli agonisti).

Diagnosi

→ Esami di laboratorio di II livello per la diagnosi di VWD:

- **VWF:Ag** (Utile per evidenziare difetti Quantitativi; Es:VWD tipo 3)
- **VWF:Rco** (Utile per evidenziare difetti Qualitativi)
- **VWF Rco/Ag** (diagnosi differenziale tra Tipo 1 e Tipo 2)

VWD: i sottotipi.

Low VWF: livelli di Rco compresi tra 30 e 50 U/dL e diatesi emorragica (da valutare ABO)

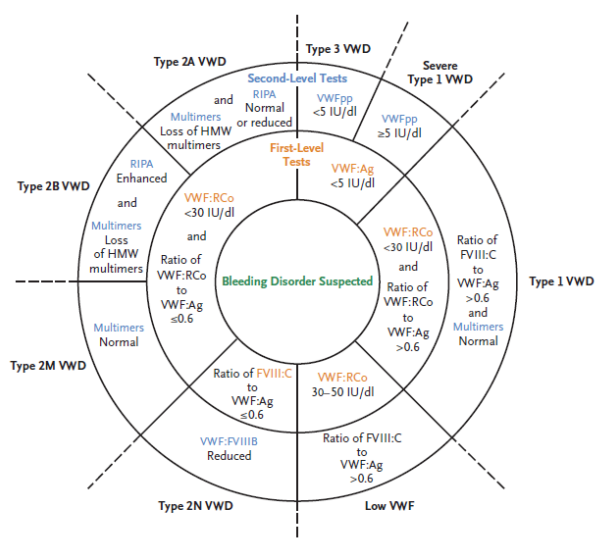
VWD Tipo3: VWF:Ag assente

VWD Tipo 1: rapporto RCo/Ag > 0.6.

VWD Tipo 2: Rapporto Rco/Ag ≤ 0.6. Per diagnosticare i vari sottotipi sono necessarie analisi dei PM dei multimeri di VWF e RIPA

- Tipo 2A → Perdita dei multimeri ad alto PM con RIPA normale/ridotto
- Tipo 2B → Perdita dei multimeri ad alto PM con RIPA aumentato
- Tipo 2M → Presenza dei multimeri ad alto PM con RIPA ridotto.

VWD Tipo 2N: rapporto RCo/Ag > 0.6 con bassa affinità del VWF per FVIII



Longo et al, NEJM 2016

Criticità

- La diagnosi della malattia di Willebrand è impegnativa sotto diversi punti di vista:
- **DIAGNOSTICO**: clinica eterogenea, talvolta non evidente. Fenotipo emorragico variabile
- **LABORATORISTICO**: tecniche di laboratorio non comuni che necessitano di esperienza per ottenere risultati affidabili (LABORATORIO DEDICATO)
- **CLINICO**: medici con esperienza nella gestione della malattia e nell'interpretazione dei risultati

Terapia

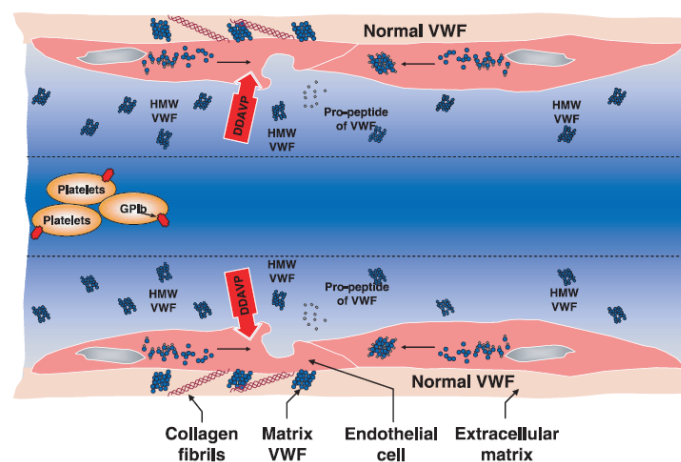
- **On-demand**
 - Desmopressina
 - Concentrato FVIII/VWF emoderivato
- **Profilassi**
 - Riservata ai pazienti con fenotipo emorragico più marcato

The use of desmopressin in von Willebrand disease: the experience of the first 30 years (1977–2007)

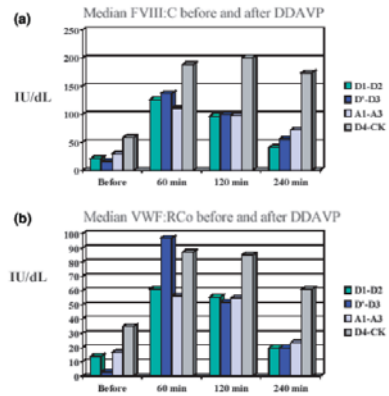
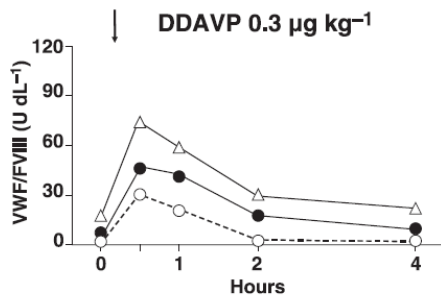
A. B. FEDERICI

Angelo Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Centre, Department of Medicine and Medical Specialities, IRCCS Maggiore Policlinico Hospital, Mangiagalli and Regina Elena Foundation, and University of Milan, Milan, Italy

DESMOPRESSINA- Perché si utilizza?



Federici et al, Haemophilia 2008



- Massimo effetto nelle prime 2 ore dalla somministrazione (effetto per 6-8 ore)
- Non sempre efficace → necessario test alla Desmopressina alla diagnosi di tutti VWD.
- Effetti collaterali: ipertensione (effetto antidiuretico) e flushing

Federici et al, Haemophilia 2008

Terapia sostitutiva

- Emoderivati contenenti FVIII/VWF in diverse concentrazioni
 - Più spesso utilizzati on demand


Indication for VWF-Factor VIII or VWF Concentrate ^a	Dose [†] IU/kg	Target Levels for VWF-Ristocetin Cofactor Activity and Factor VIII Activity [‡] IU/dl	Duration of Treatment days
Bleeding			
Mild to moderate	20–40	Peak, >50–80 on day 1; trough, >30 after day 1	1–3
Severe	50	Peak, >100 on day 1; trough, >50 after day 1	7–10
Intervention			
Dental extraction	25	Peak, >50 on day 1	1
Minor surgery	30–60	Peak, >50–80 on day 1; trough, >30 after day 1	1–5
Major surgery	50–60	Peak, >100 on day 1; trough >50 after day 1	7–10
Delivery	40–50	Peak >100 on day 1; trough, >50 after day 1	3–4

Longo et al, NEJM 2016

Terapia sostitutiva

- Emoderivati contenenti FVIII/VWF in diverse concentrazioni
- Più spesso utilizzati on demand

MONITORAGGIO LABORATORISTICO PER AGGIUSTAMENTI DELLA DOSE



Indication for Use ^a or VWF Concentrate ^b	Dose ^c	Target Level for VWF:RCo ^d and Factor VIII Activity ^e	Duration of Treatment ^f
Bleeding			
Mild to moderate	20–40	Peak, >50–80 on day 1; trough, >30 after day 1	1–3
Severe	50	Peak, >100 on day 1; trough, >50 after day 1	7–10
Intervention			
Dental extraction	25	Peak, >50 on day 1	1
Minor surgery	30–60	Peak, >50–80 on day 1; trough, >30 after day 1	1–5
Major surgery	50–60	Peak, >100 on day 1; trough >50 after day 1	7–10
Delivery	40–50	Peak >100 on day 1; trough, >50 after day 1	3–4

Longo et al, NEJM 2016

Profilassi del sanguinamento

- Poco utilizzata, indicata nei paziente con fenotipo emorragico marcato (più spesso di tipo 3)

→ 50 UI/Kg 2-3 volte/settimana

Da valutare eventualmente utilizzo di farmaci a basso contenuto di FVIII

Gravidanza e VWD

- Incremento di VWF:RCo 2-3 volte rispetto al basale
- Spesso non necessaria terapia sostitutiva

Gravidanza e VWD

- Incremento di VWF:RCo 2-3 volte rispetto al basale
- Spesso non necessaria terapia sostitutiva
- Necessaria rivalutazione nel III trimestre:
 - Profilassi dell'emorragia post-partum se VWF:Rco < 50%

Attività del Nostro Centro

- totale pazienti: **281**
- nuove diagnosi/anno: **15**

- Attività di Day Hospital
- Ambulatorio dedicato
- Interventi chirurgici
- Terapia del sanguinamento Acuto

Conclusioni

- Diagnosi complessa
- Farmaci ad alto costo
- Gestione/prevenzione del sanguinamento
- Gestione delle comorbidità con aumentato rischio emorragico

→ Necessaria esperienza clinica e laboratoristica per la gestione del malato