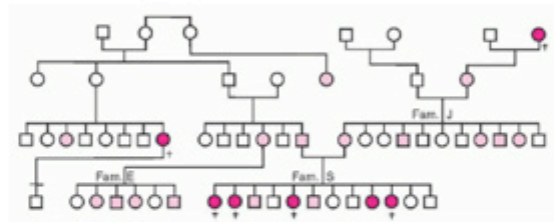


# La Malattia di von Willebrand e le altre malattie emorragiche congenite

Dott.ssa Rita Lombardo  
Divisione Clinicizzata di Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo,  
Centro di riferimento regionale per la prevenzione, diagnosi e cura delle  
malattie rare della coagulazione nel bambino e nell'adulto  
Azienda Ospedaliero – Universitaria "Policlinico – Vittorio Emanuele"  
CATANIA

## Erik Adolf von Willebrand (1870-1949)

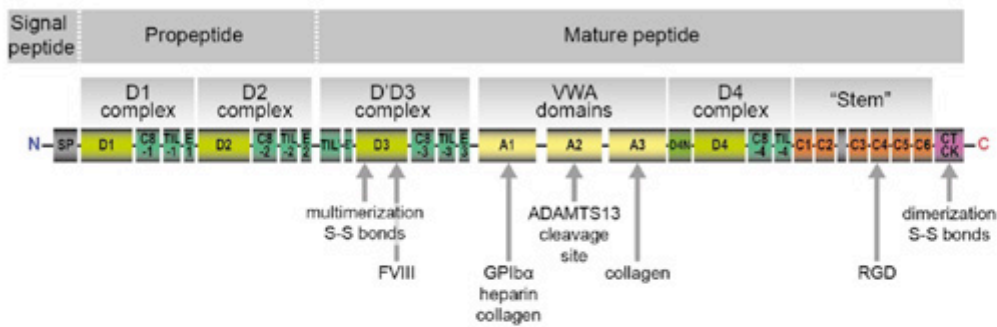


Pedigree of patients described by von Willebrand. Three families are emphasized: S, E, and J. Clinical details of bleeding events in these families have been reported. Open circles indicate female nonbleeders, open squares indicate male nonbleeders. Shaded circles and squares indicate female and male bleeders, respectively. Solid symbols indicate family members who experienced severe bleeding, and crosses indicate family members who experienced hemorrhagic deaths. (Modified from von Willebrand EA. Über hereditäre pseudohämophilie. Acta Med Scand 1931;76:521-550, with permission of the publisher.)

## Malattia di von Willebrand

- ▶ E' molto probabilmente la più comune tra le coagulopatie congenite (prevalenza 0,1-1%) 100-200 casi x milione di abitanti
- ▶ Trasmissione ereditaria di tipo autosomico dominante nella maggior parte dei casi, sia pure con penetranza spesso incompleta
- ▶ Le manifestazioni cliniche sono secondarie alla riduzione delle due fondamentali funzioni del fattore vW, a causa di mutazioni puntiformi e delezioni sul cromosoma 12 che ne determina un deficit quantitativo o qualitativo

## VWF struttura



- è una proteina adesiva a struttura multimerica che consiste di 52 esoni e 178 kb
- le subunità di base hanno peso molecolare (PM) di 250 kD e sono costituite da 2050 aminoacidi e hanno domini con zone specifiche di legame per il FVIII, la GP Ib/IX/V, il Collagene e la GPIIb/IIIa ( $\alpha$ IIb $\beta$ 3)
- il VWF circola sotto forma di multimeri composti da subunità legate all'estremità amino-terminale e hanno un PM che oscilla da 500 a 20.000 kD
- i siti di deposito del VWF (forme multimeriche ad elevato peso molecolare) sono nelle cellule endoteliali e negli alfa-granuli nelle piastrine



Il VWF interviene nell'emostasi primaria come proteina adesiva tramite legami con le glicoproteine della membrana piastrinica. L'interazione con il complesso glicoproteico GPIb/IX/V sulla membrana piastrinica porta all'adesione delle piastrine sulla matrice subendoteliale, esposta dopo la lesione dell'endotelio. Tale interazione con la GPIb/IX/V determina la superficializzazione della GPIIb/IIIa (αIIbβ3) che si lega al VWF, ma anche ad altre proteine adesive quali il fibrinogeno e la fibronectina; tale interazione rende l'adesione irreversibile. Il VWF è associato nel plasma al FVIII in un complesso stochiometrico che stabilizza il FVIII proteggendolo da una precoce proteolisi: il sito di legame con il FVIII è situato nei domini D<sup>1</sup>/D3. Nei siti di "storage", gli "ultra-large VWF multimers" subiscono l'azione di ADAMTS-13, metalloproteasi che con meccanismo fisiologico ne determina la scomparsa dal circolo. I domini funzionali del VWF sono: D<sup>1</sup>-D3 domains, siti di legame per FVIII, Eparina, P-selectina; A1 domain, unico sito di legame per GPIb ed inoltre Eparina e Collagene IV; A2 domain, sito di clivaggio per ADAMTS-13; A3 domain, sito di legame per il Collagene tipi I e III; C1 domain, sito di legame per l'Integrina αIIbβ3. I fattori che influenzano la concentrazione del VWF circolante sono: gruppo sanguigno AB0, gravidanza, stress, malattie sistemiche, estrogeni, ipertiroidismo, età. I soggetti con gruppo sanguigno 0 hanno livelli medi di VWF ridotti rispetto a quelli di gruppo non 0. Con il progredire dell'età si ha un progressivo incremento del VWF e ciò accade anche in gravidanza ed in corso di terapia con estrogeni. Malattie sistemiche, stress e ipertiroidismo stimolano l'incremento in circolo del VWF.

## Fattore von Willebrand

### localizzazione

plasma, granuli piastrine, cellule endotelio, matrice sottoendotelio

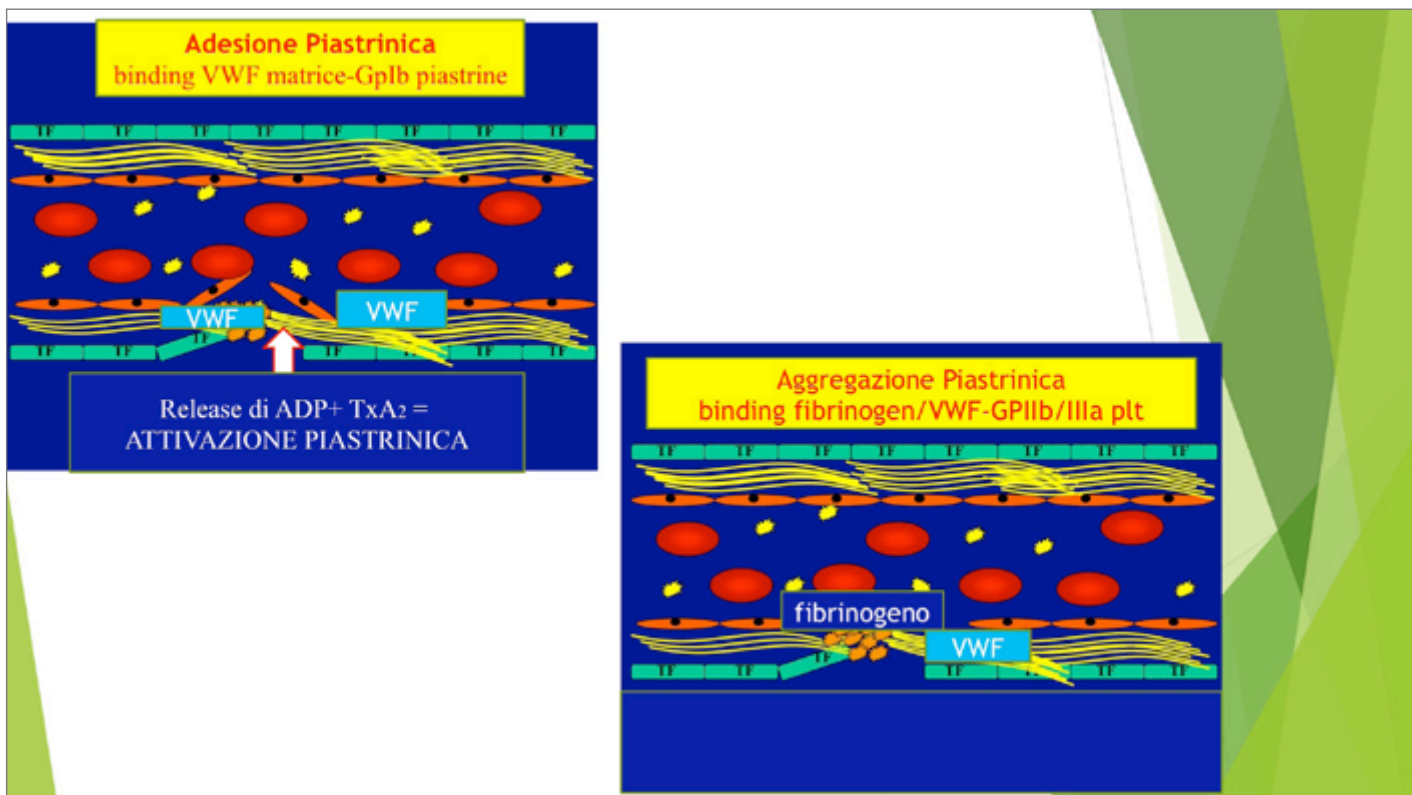
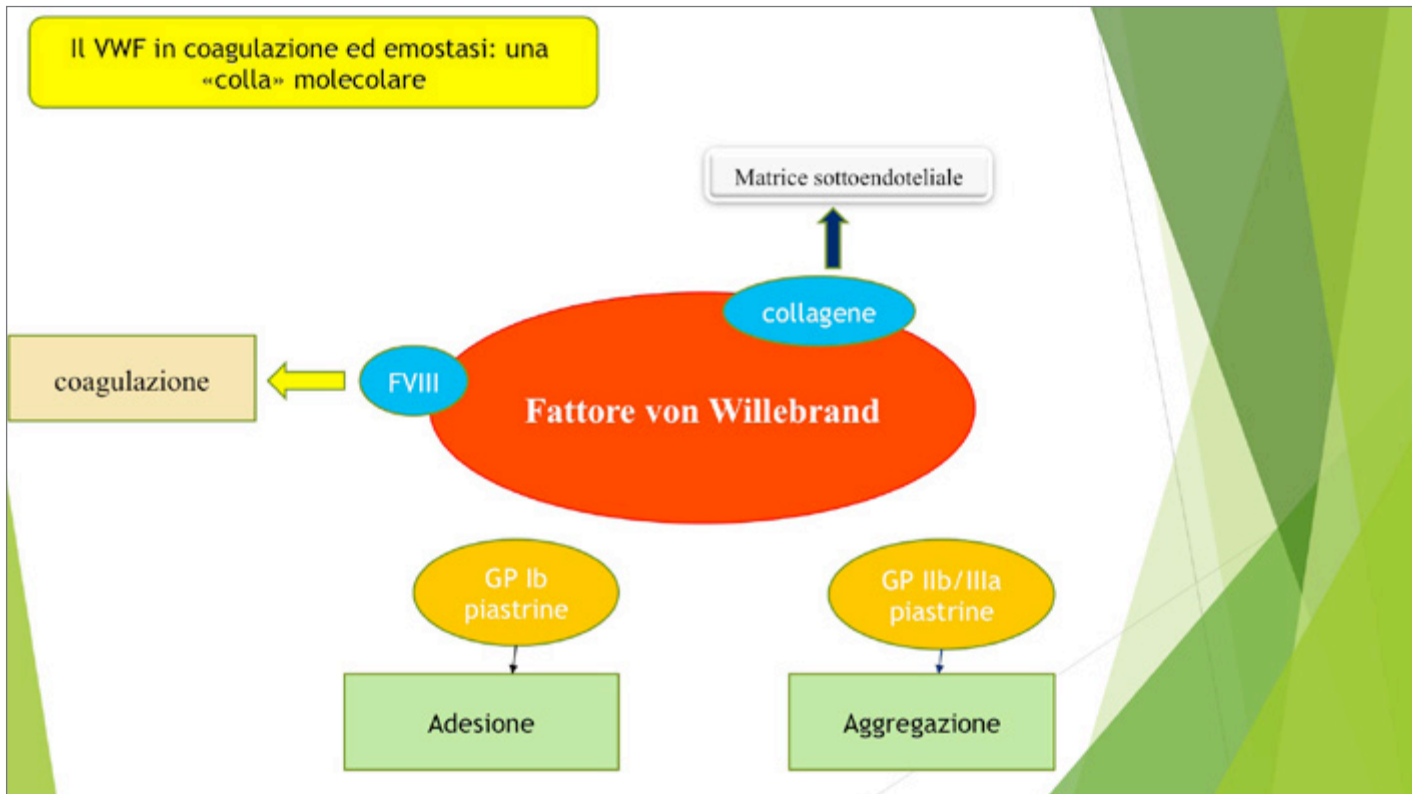
### secrezione

dalle cellule endoteliali

### funzione

adesione e aggregazione piastrinica

stabilizzazione FVIII circolante





### Classificazione della vWD

	FREQUENZA	ANTIGENE VWF	ATTIVITA' FVIII:C	EREDITARIETA'	
<u>Tipo 1 quantitativo</u>	60-80%	ridotto	ridotta	Autosomica dominante	1: PLT e VWF normali 2: PLT e VWF bassi TE normale o allungato
<u>Tipo 2 qualitativo</u>	7-30%	normale	ridotta	Autosomica dominante	2A: < multimeri alto/medio PM 2B: < multimeri alto PM 2N: < attività VWF (< legame FVIII) 2M: < attività VWF
<u>Tipo 3</u>	5-20%	0	0	Autosomica recessiva	Grave riduzione FVIII e VWF in circolo indosabile

### La Sindrome di von Willebrand Acquisita (AVWS)

è simile alla VWD congenita, essendo caratterizzata da un tempo di emorragia allungato e da bassi livelli di FVIII/VWF nel plasma.

A partire dalla descrizione originale di un caso associato a Lupus Eritematoso Sistemico sono stati riportati in letteratura circa 270 casi ed altri 186 casi sono stati arruolati nel registro internazionale per la AVWS. Questi sembrano essere associati principalmente a malattie linfo-mieloproliferative, a malattie immunologiche, neoplasie solide ed a malattie cardiovascolari. A differenza di quanto avviene con altri difetti emostatici acquisiti (es. deficienza di FVIII:C acquisita) in cui si è solitamente dimostrabile la presenza di un inibitore specifico dei fattori della coagulazione, la presenza di un inibitore al VWF è stata dimostrata solo in una netta minoranza dei casi (13 %) ed i meccanismi della deficienza di VWF rimangono spesso indeterminati.

## Aspetti clinici

- ▶ Nella maggior parte dei casi s. emorragica muco-cutanea di lieve entità (ecchimosi, epistassi, menometrorragia, petecchie)
- ▶ La malattia deve essere sospettata in presenza di s. emorragica in occasione di minimi traumi o a seguito di interventi chirurgici, non sono rare le emorragie al momento del menarca, del post-partum e a carico del tratto gastrointestinale
- ▶ In donne in età fertile è frequente la formazione di corpo luteo emorragico.  
Il livello di vW plasmatico può aumentare in corso di stress, gravidanza o dopo chirurgia (necessità di ripetere i tests diagnostici)
- ▶ Nei rari casi omozigoti o con doppia eterozigosi (tipo III) la s. emorragica è grave

## Diagnosi Laboratorio

- ▶ **TEMPO DI EMORRAGIA:** sempre allungato, tranne che nel tipo I (tipo più frequente), dove può essere normale
- ▶ **APTT:** allungato nella maggior parte dei pz.; può essere nella norma nei casi con malattia lieve e livelli plasmatici di FVIII:C normali
- ▶ **VWF:Ag:** test specifico e sensibile, che tuttavia in pz. con forme varianti (carenti dei polimeri ad elevato PM), può risultare nella norma.
- ▶ **AGGREGAZIONE PIASTRINICA INDOTTA DA RISTOCETINA (RIPA):** il test di Born che in questo caso valuta l'aggregazione piastrinica dopo l'aggiunta di ristocetina. E' alterato nel 60-70% dei casi (ridotto nel 2 A e aumentato nel 2 B)
- ▶ **DOSAGGIO DEL COFATTORE RISTOCETINICO (vWFR:Co):** è il test più sensibile e specifico. Valuta la capacità del vWF plasmatico di aggregare le piastrine in presenza di ristocetina, impiegando piastrine normali lavate (prive di vWF plasmatico); è sempre inferiore al normale con un rapporto VWF:RCO/Ag < 0,7

è necessario l'esecuzione del **GRUPPO SANGUIGNO** per poter porre la diagnosi soprattutto nelle forme lievi, con livelli borderline di VWF, data l'influenza del gruppo sanguigno sui livelli di VWF (più alto nei soggetti non-0 rispetto al gruppo 0).

## Terapia

- ▶ Nella maggior parte dei casi la terapia si rende necessaria in seguito a trauma importante, oppure in preparazione ad un intervento chirurgico
- ▶ La modalità di trattamento dipende dal tipo di malattia, dalla sua gravità e dalla clinica
- ▶ Lo scopo è quello di normalizzare il TE e il FVIII:C e incrementare il livello plasmatico di vWF, rimpiazzando le molecole di vWF funzionalmente inefficienti
- ▶ La DDAVP non è mai efficace nel Tipo 3 e tale trattamento risulta addirittura controindicato nel Tipo 2B. L'utilizzo dei concentrati è da preferire in caso di forme gravi, emorragie o interventi chirurgici maggiori, quando il trattamento va protratto oltre i cinque giorni, nonché quando la risposta alla DDAVP tende ad esaurirsi.

## Terapia e profilassi vWD

TIPO I e TIPO II a TERAPIA EMORRAGIE MINORI e PROFILASSI INTERVENTI CHIRURGICI	- DDAVP (MINIRIN) 0,3 mcg/Kg ev o sc. *60' prima di intervento. - Antifibrinolitici: Acido Tranexamico (TRANEX o UGUROL). Dose ev: 10 mg/Kg ogni 8 ore. Dose per os 25 mg/Kg ogni 8 ore.
TIPO IIb e TIPO III PROFILASSI INTERVENTI CHIRURGICI ED EMORRAGIE MINORI	- Fattore von Willebrand umano (WILFACTIN) da 40 a 60 UI/kg. In caso di intervento chirurgico, somministrare WILFACTIN 1 ora prima della procedura. - FVIII concentrati ricchi anche in Fattore von Willebrand (HAEMATE P, FANHDI): circa 25 UI/Kg ripetibili dopo 12 ore. EMORRAGIE
EMORRAGIE MAGGIORI	- Fattore von Willebrand umano (WILFACTIN) da 40 a 80 UI/kg - FVIII concentrati ricchi anche in Fattore von Willebrand (HAEMATE P, FANHDI): circa 50 UI/Kg ripetibili dopo 12 ore. - Concentrati piastrinici in caso di fallimento terapeutico.

## ....le altre malattie emorragiche rare

prevalenza nella popolazione generale molto più bassa rispetto alle Emofilie ed alla VWD, variabile da 1 caso/500.000 (ad es. carenza del Fattore VII) a 1 caso/2.000.000 ( ad es. carenza del Fattore II o del Fattore XIII)



## Tabella

Fattore carente	Incidenza nella popolazione generale	Cromosomi coinvolti	Tipo di ereditarietà
Fibrinogeno	1:1000.000	4	Autosomica recessiva
Protrombina (FII)	1:2000.000	11	Autosomica recessiva
Fattore V	1:1000.000	1	Autosomica recessiva
Fattore V + Fattore VIII	1:1000.000	18-2	Autosomica recessiva
Fattore VII	1:500.000	13	Autosomica recessiva
Fattore X	1:1000.000	13	Autosomica recessiva
Fattore XI	1:500.000/1000.000	4	Autosomica recessiva
Fattore XIII	1:2000.000	6 (subunità A) 1 (subunità B)	Autosomica recessiva

## Difetti congeniti del fibrinogeno (FBN)

Si tratta di alterazioni quantitative o qualitative della molecola del fibrinogeno (FBN). Il fibrinogeno è una glicoproteina esamerica di PM 340 kD, codificata da 3 geni FGA, FGB, FGG situati sul cromosoma 4. La sua emivita è di circa 4 giorni. I livelli plasmatici normali sono compresi tra 150 e 350 mg/dl. I livelli emostatici sono considerati quelli >50mg/dl. Si distinguono:

1) **A-IPO FIBRINOGENEMIA:** riduzione consensuale dell'attività e dell'antigene del fibrinogeno.

DEFICIT %	CARENZA FBN
< 20	GRAVE
20-50	MODERATA
>50	LIEVE

Tuttavia, più recentemente è stata proposta una classificazione differente dell'entità della carenza: grave, FBN non dosabile; moderata, livelli di FBN tra 10 e 100mg/dl; lieve, livelli di FBN > 100mg/dl

2) **DISFIBRINOGENEMIE, IPO-DISFIBRINOGENEMIE:** attività ridotta ed antigene normale o da attività ridotta ed antigene ridotto, ma sempre con rapporto attività/antigene <0,7.

La clinica nelle A-Ipofibrinogenemie è caratterizzata da sintomatologia variabile in rapporto all'entità del difetto. Nella A-fibrinogenemia si può verificare il paradosso di eventi trombotici arteriosi o venosi. Nelle Disfibrinogenemie la sintomatologia è variabile: vi può essere assenza sintomi nel 40-50% dei casi; sintomatologia emorragica nel 25-30%; si possono verificare eventi trombotici nel 20%.

## Difetti congeniti della Protrombina

- ▶ La Protrombina è una serin-proteasi vitamina K-dipendente a sintesi epatica con peso molecolare è circa 72 kD
- ▶ la sua sintesi è codificata da un gene situato sul cromosoma 11(p11.2);
- ▶ la sua emivita è di circa 3 giorni ed i livelli plasmatici efficaci per l'emostasi sono 20-30%.
- ▶ I difetti possono essere:
  - **Tipo I** (anche nota come **ipoprotrombinemia**, in cui attività ed antigene sono ridotti consensualmente)
  - **Tipo II** (anche nota come **disprotrombinemia**, in cui l'attività è ridotta e l'antigene è normale o ridotto, ma discrepante in plus rispetto all'attività, con rapporto attività/antigene <0,7).

DEFICIT %	CARENZA FII:C
< 1	GRAVE
1-10	MODERATO
> 10	LIEVE

La CLINICA varia in rapporto all'entità del difetto funzionale.

## CARENZA CONGENITA DEL FATTORE V

- ▶ è una proteina a sintesi epatica con struttura a catena singola (procoagulante inattivo), con PM di 330 kD
- ▶ è presente nel plasma, ma per un 20% anche negli  $\alpha$  granuli piastrinici
- ▶ la sintesi del FV è codificata da un gene situato sul braccio lungo del cromosoma 1(1q23)
- ▶ l'emivita è di 36 ore
- ▶ I livelli efficaci per l'emostasi sono >15% ;

DEFICIT	CARENZA FV:C
<1	GRAVE
1-<10	MODERATA
>10	LIEVE

(FV:C) <20% = stato di omozigosi (FV:C) >20% = stato di eterozigosi

La sintomatologia emorragica non sempre è correlata con l'entità del difetto;

livelli di FV:C <5% sono associati in genere a manifestazioni cliniche (emorragie mucose sono prevalenti)

## CARENZA CONGENITA COMBINATA FV-FVIII

- ▶ È un difetto combinato (F5F8D) ereditario dovuto non a mutazione contemporanea dei geni codificanti per la sintesi dei FV e FVIII, ma a quella di geni codificanti per proteine di trasporto intracellulare dei FV e FVIII che sono situati sui cromosomi 18 e 2
- ▶ L'ereditarietà è autosomica recessiva
- ▶ Livelli di attività coagulante dei 2 fattori tra il 5% e il 20% danno luogo a sintomi moderati/lievi.

DEFICIT %	CARENZA FV-FVIII
<20	GRAVE
20-40	MODERATA
>40	LIEVE

## CARENZA CONGENITA FVII

- ▶ Il FVII è una serin-proteasi a sintesi epatica, vitamina K-dipendente con PM di circa 50 kD
- ▶ Il gene codificante è situato sul braccio lungo del cromosoma 13
- ▶ L'emivita è 3-4 ore e i livelli efficaci per l'emostasi sono intorno al 20%

I tipi di difetto del FVII sono caratterizzati da:

- 1) attività ed antigene ridotti consensualmente, variante AG-;
- 2) attività ridotta, antigene normale, variante AG+;
- 3) attività ridotta, antigene ridotto ma discrepante in plus rispetto all'attività (attività/antigene <0,7), variante AGR.

- ▶ **CLINICA** : non sempre varia in rapporto all'entità del difetto funzionale. I sintomi emorragici possono essere mucosi, muscolari e, nelle forme gravi, possono manifestarsi anche a livello delle articolazioni.

## CARENZA CONGENITA FX

- ▶ è una serin-proteasi a sintesi epatica vitamina K-dipendente, con PM di circa 60kD
- ▶ Il gene codificante è situato sul cromosoma 13(q34-ter), a valle del gene del FVII: ciò può comportare l'eventualità di carenze combinate
- ▶ L'emivita è di 40 ore; i livelli efficaci per l'emostasi sono circa il 20%.

**Tipo I**, quando attività ed antigene sono ridotti consensualmente;

**Tipo II**, quando l'attività è ridotta, ma l'antigene è normale o borderline.

DEFICIT %	CARENZA FX:C
<10	GRAVE
10-40	MODERATO
>40	LIEVE

La carenza completa sembra incompatibile con la vita, tende a manifestare la sintomatologia più grave tra tutti i RBDs. Rispetto alle Emofilie, sono più frequenti i sintomi cutaneo-mucosi.

## CARENZA CONGENITA FXI

- ▶ è una serin-proteasi il cui zimogeno circola come omodimero, stabilizzato e complessato a HMWK (High Molecular Weight Kininogen); la sintesi è epatica, non vitamina K-dipendente; il PM è 160kD; i 2 monomeri sono legati da ponti disolfidici
- ▶ Il gene codificante è situato sul cromosoma 4(q35.2)
- ▶ L'ereditarietà è autosomica a penetranza variabile
- ▶ L'emivita è 40-70 ore

I livelli efficaci per l'emostasi possono essere variabili da paziente a paziente: in genere, per valori compresi tra il 20 ed il 65%, i pazienti rimangono asintomatici o manifestano basso rischio di complicanze emorragiche postoperatorie. Il difetto del FXI è nella maggior parte dei casi caratterizzato da attività ed antigene ridotti consensualmente; un 4% di mutazioni inducono livelli di attività significativamente più bassi dell'antigene. Per quanto riguarda la corrispondenza tra entità della carenza del Fattore XI coagulante (FXI:C) e manifestazioni cliniche, la distinzione dei fenotipi in base ai livelli di attività è più difficile che in altre coagulopatie. (in genere emorragie post operatorie)

DEFICIT %	CARENZA FXI:C
<15-20	GRAVE
>20	MODERATO
>20 <65	LIEVE



## CARENZA CONGENITA FXIII

- ▶ Detto anche fattore stabilizzante della fibrina, circola nel plasma come pro-transglutaminasi (FXIII-A2B2, struttura eterotetramerica) che viene convertita dalla trombina in FXIIIa
- ▶ il PM è 340 kD, è costituito da 731 aminoacidi ed è sintetizzato dai megacariociti, dai monociti; per il 50% è contenuto nelle piastrine (il FXIIIB, costituito da 641 aminoacidi, è sintetizzato nel fegato).
- ▶ Il gene codificante per la sub-unità A è situato sul cromosoma 6 (p24-25), mentre quello per la sub-unità B sul braccio lungo del cromosoma 1(q 31-32.1). La componente attiva nella stabilizzazione della fibrina è il FXIIIa
- ▶ L'emivita del FXIII è di 10-14 giorni

DEFICIT %	CARENZA FXIII:C
< 1	GRAVE
<30	MODERATA
>30	LIEVE

i livelli efficaci per l'emostasi sono 5-10% nella maggior parte dei casi.

Tipo 1 se dovuti a mutazioni nel gene del FXIIIB, <5% di tutti i casi

Tipo 2 se dovuti a mutazioni nel gene del FXIIIA, nella grande maggioranza dei casi.

**CLINICA:** sanguinamento ritardato dal moncone del cordone ombelicale; tardiva guarigione delle ferite; aborti ricorrenti. Si riscontra alta incidenza di emorragie cerebrali (25-30%), ematomi, emorragie post-chirurgiche e post-estrattive.

## DIAGNOSI

### CLINICA

(anamnesi familiare e personale di emorragie)

### LABORATORIO

(PT, aPTT, dosaggio FBN)

PT allungato: FVII  
aPTT : FXII, FXI, FIX, FVIII  
PT/aPTT: FII, FX, FV, FBN o combinato FV-FVIII, FVII-FX



## TERAPIA

- ▶ l'approccio terapeutico si basa sulla somministrazione del fattore carente in occasione di episodi emorragici od in profilassi per manovre invasive ed interventi chirurgici, in alcuni casi selezionati di carenze gravi e con grave tendenza emorragica od in seguito a sanguinamenti spontanei, si può anche instaurare una terapia di profilassi a lungo termine, come nelle Emofilie.
- ▶ Tuttavia, non per tutte le carenze rare è disponibile un concentrato commerciale plasma derivato o un prodotto ricombinante specifico. Per la carenza grave di FXIII è raccomandata la profilassi a vita con il concentrato specifico.

## APPROCCIO TERAPEUTICO

TIPO DI CARENZA	TERAPIA
FIBRINOGENO FXIII*	1. Concentrato specifico (FIBRINOGENO TIM 3 e FIBROGAMMIN P) 2. PFC 15 ml /Kg
FXI (EMOFILIA C)	1. DDAVP (MINIRIN) + ANTIFIBRINOLITICI (TRANEX o UGUROL) in pazienti con anamnesi silente, emorragia lieve e FXI > 15% 2. PFC in altre situazioni (15 ml/Kg)
FII o FX*	Concentrati Complesso Protrombinico (PROTROMPLEX o UMAN COMPLEX) 15U/Kg
FV	PFC 15 ml /Kg
FVII	1. Concentrati fattore VII (PROVERTIN TIM 3) 2. Fattore VII ricombinante (NOVOSEVEN)

Le MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE sono malattie rare riconosciute come tali dal Decreto del Ministero della Salute n° 279 del 18 Maggio 2001

**RARE SI  
MA  
SCONOSCIUTE  
NO !!!!!!**



**Grazie per  
l'attenzione.**