

Il Morbo di von Willebrand

Inviato da Dr. Francesco Demartis
 giovedì 12 giugno 2008
 Ultimo aggiornamento venerdì 20 giugno 2008

Il morbo di von Willebrand è la più frequente patologia coagulativa ereditaria, interessando indifferentemente sia uomini che donne, con una prevalenza di circa un paziente ogni 100 abitanti.

Esistono varie forme di questa patologia, da forme molto lievi, (le più frequenti) a più severe, estremamente più rare (c.a. 1,5/milione di abitanti), che vengono classificate sia basandosi su indagini di laboratorio, che sulla loro espressione clinica.

La presentazione di due casi clinici può esser utile ad addentrarci in questa patologia

CASI CLINICI 1) P.N. è una bambina dodicenne pallida e simpatica, con gli occhiali, e qualche occhiaia di troppo. La madre la accompagna quasi controvoglia e le domande sul menarca (la prima mestruazione) la imbarazzano più che alla figliola. Per P.N. lo studio non eccelle da un po' di tempo a questa parte e tutto le sembra perdere interesse... Le origini della famiglia sono Venete e chiedo uno screening per individuare una delle forme di anemia genetica di cui la nostra Italia è ricca, la talassemia; a questa associo il bilancio marziale, lo studio del vonWillebrand, e intanto continuo il colloquio. La bambina è sempre stata la prima della classe, ma dal menarca in poi, si è applicata sempre meno, e poi ogni volta che torna dalla palestra (da fisica, come dice lei), ha del sangue dal naso che non le dà tregua. Fatti i test si riscontra un'anemia marcata con emoglobina a 8 g/dl, ed una positività al von Willebrand, che bene ha risposto alla terapia con DDAVP. La terapia con ferro ha fatto il resto, cancellando quelle piccole occhiaie, mentre siamo in attesa dei miglioramenti scolastici. 2) A.G. è una barista venticinquenne che lavora sulla Costa Romagnola; sportiva, vivace, riferisce di avere da tempo il problema che a fine serata lavorativa, specialmente in estate, si ritrova con il ginocchio destro indolenzito e gonfio. La sua ginecologa, vista la concomitanza di ciclo abbondante, la riferisce alla nostra attenzione per una valutazione. L'aspetto abbronzato nasconde bene la lieve anemia della Paziente, e l'esame obiettivo evidenzia niente di più che un ginocchio lievemente gonfio. La storia personale è però caratterizzata da vari piccoli episodi di epistassi, e da una stanchezza periodica, quest'ultima non in linea con il carattere brillante di A.G.. I test di laboratorio dimostrano un von Willebrand di tipo 1 con bassi livelli di vWAg e vWRcof, e l'ecocolordoppler del ginocchio destro evidenzia segni di ipertrofia sinoviale, probabilmente reattivo a gemizio intrarticolare. Diagnosi: Morbo di von Willebrand di Tipo 1 di grado moderato/severo.

La causa di questa patologia è un deficit od una alterazione di una proteina solubile del sangue, chiamata fattore di vonWillebrand, dal nome del suo scopritore, Erik A. vonWillebrand, che descrisse la sindrome nel 1926, studiando la sintomatologia emorragica cui era affetta una famiglia proveniente dalle isole Åland, in Svezia. Questa proteina interagisce con le piastrine, permettendone la loro normale funzionalità e funge da trasporto e protezione per un fattore della coagulazione, il Fattore VIII. Caratteristica della sindrome da lui scoperta era la presenza di sanguinamenti mucocutanei, un tempo di sanguinamento prolungato in presenza di una conta piastrinica normale e test coagulativi nella norma. Von Willebrand poté quindi distinguerla dalla emofilia e dalla tromboastenia di Glanzmann e la definì "pseudoemofilia ereditaria". Sarebbero stati necessari quasi 50 anni di studi e ricerche prima di poter purificare dal plasma la proteina addetta a queste funzioni, chiamata in suo onore "Fattore von Willebrand".

torna all'inizio **VON WILLEBRAND, CRONOLOGIA DI UNA SCOPERTA:** 1926: Descrizione della "Pseudoemofilia Ereditaria da parte di Erik A. von Willebrand"; 1959: I Blomback dimostrano che una frazione del plasma può accorciare il tempo di sanguinamento nei pazienti affetti da Morbo di von Willebrand 1963: Dimostrazione di deficit di adesività piastrinica nei pazienti affetti 1970: Purificazione del Fattore von Willebrand 1977: Introduzione della terapia con DDAVP 1985: Cloning del von Willebrand Factor Dna 1994: Classificazione attuale del von Willebrand torna all'inizio **QUANDO SOSPETTARE UN MORBO DI VON WILLEBRAND ?**

sono costituiti dalla facilità alle ecchimosi, da ematomi non proporzionali all'intensità del trauma, epistassi (sanguinamento dal naso), gengivorragie (sanguinamenti dalle gengive), mestruazioni abbondanti o prolungate, sanguinamenti gastroenterici (raramente). Importanti sintomi sono anche connessi a situazioni chirurgiche od odontoiatriche, quali estrazioni dentali, interventi chirurgici o parti con storia di sanguinamento prolungato, che talvolta richiedono apporto trasfusionale. E' assai frequente che giungano alla nostra osservazione pazienti con una lunga storia di perdite ematiche, spesso sottovalutate o mal interpretate, essendo i vari parametri emocoagulativi nella norma, la conta piastrinica in range ed il concetto non ancora diffuso che esista un fattore solubile nel plasma responsabile di un corretto funzionamento piastrinico. torna all'inizio **QUANTI TIPI DI VON WILLEBRAND ESISTONO ?**

essenzialmente tre categorie di Morbo di von Willebrand: Il Tipo 1, con un deficit quantitativo del fattore von Willebrand, caratterizzato però da una normale funzionalità, è la forma più frequente, costituendo l'ottanta per cento dei casi. Il Tipo 3, con la quasi assenza del fattore stesso e bassi livelli di Fattore VIII è la forma più rara, spesso associata ad un quadro clinico più severo, con sanguinamenti importanti che possono interessare tutte le sedi muco-cutanee oltre che le

articolazioni (emartri) . (La bambina danese che giunse all'osservazione di von Willebrand nel '26, morì in occasione del suo quarto ciclo mestruale di metrorragia). Riguardo la forma con un deficit qualitativo, il Tipo 2, è necessario suddividerlo a sua volta in quattro sottotipi, perchè in questo caso la proteina di von Willebrand presenta alterazioni qualitative in una delle sue porzioni. La classificazione risulta essenziale per la scelta terapeutica più appropriata, i sottotipi sono il 2A, il 2B, il 2M e il 2N, quest'ultimo conosciuto anche come vW Normandia. torna all'inizio

COME SI GIUNGE ALLA DIAGNOSI ? È necessaria la consulenza di un ematologo con esperienza in malattie rare della coagulazione, che abbia a disposizione un laboratorio dedicato a queste patologie. La somiglianza con altri quadri clinici è spesso assai sottile, si pensi alla diagnosi differenziale tra un Morbo di von Willebrand di Tipo 2N ed una Emofilia A, ed è solo la corretta interpretazione del test adeguato che permette una giusta terapia. torna

COME SI TRASMETTE ? È una patologia solitamente ereditaria, che viene trasmessa da uno o da entrambi i genitori ai propri discendenti, senza alcuna differenza di sesso. Si può anche presentare ex novo, in famiglie cioè in cui i geni del vWF dei genitori non sono alterati, ma lo sono nei figli, per una mutazione genica al momento del concepimento.

I vari tipi di vWD vengono trasmessi in maniera differente, rendendo così ragione della elevata incidenza di uno rispetto all'estrema rarità di altri. Le forme più frequenti, i tipi 1 e 2, (eccetto la variante 2N), sono trasmesse in maniera autosomica dominante, indipendentemente dai cromosomi sessuali, con una probabilità di trasmissione alla propria prole del 50%. (Avendo però cura di considerare questo assunto come una approssimazione fenotipica, in quanto di generazione in generazione l'espressione clinica della malattia può variare notevolmente). Un discorso a parte riguarda il tipo 3 e la variante 2N, patologie autosomiche recessive, in cui entrambi i genitori sono portatori del gene alterato, avendo quindi il 25% di probabilità di avere un figlio/a sano, il 25% di avere un figlio/a con vWD di tipo 3, ed il 50% di probabilità di avere un figlio/a con vWD lieve o moderato. torna all'inizio

ESISTONO FORME ACQUISITE ? Certo, sono estremamente rare, ma si possono riscontrare in condizioni di diminuita sintesi o in aumentato consumo del fattore stesso, in quadri quali: MGUS, Stenosi della valvola Aortica, in situazioni autoimmuni ed in alcune patologie ematologiche. La sintomatologia è la medesima delle forme congenite, la particolarità è che può recedere colla terapia causale della patologia sottostante. torna all'inizio

QUAL'E' IL MOMENTO MIGLIORE PER EFFETTUARE I TEST ?

Il Fattore di von Willebrand non ha sempre la stessa concentrazione nel medesimo individuo, ma varia anche notevolmente a seconda di particolari condizioni, ormonali o fisiche. È incrementato nel sangue durante un forte stress, dopo uno sforzo fisico prolungato o dopo una forte emozione (gioia o pianto); Per le donne variazioni di concentrazione si hanno anche durante la gravidanza, la somministrazione di pillola estroprogestinica, o della terapia ormonale sostitutiva. È quindi importante effettuare i test in condizioni in cui ci si possa attendere un nadir di livello ematico del vWF, quindi lontano dalle condizioni succitate, mentre per le donne in età fertile il periodo ideale per effettuare i test è in prima o seconda giornata del ciclo mestruale. torna all'inizio

DONNE E MORBO DI VON WILLEBRAND La particolarità di trasmissione di questa patologia, (è nell'ottanta per cento dei casi a trasmissione autosomica dominante) è che viene trasmessa al 50% della prole delle famiglie affette, interessando in egual modo uomini e donne. Risulta quindi che, tra le patologie emorragiche interessanti il sesso femminile, è di gran lunga la più frequente. La sintomatologia è spesso correlata con il tipo e la durata del ciclo mestruale, determinando questa patologia cicli mestruali abbondanti (cioè superiori a 80 ml/mese) e prolungati. Per quantificare tali perdite è bene utilizzare una metodica quale la Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC) che permette, tramite uno schema visivo, di valutare con buona approssimazione le perdite mestruali. Il riconoscimento di un ciclo abbondante vonWillebrand correlato è estremamente importante per il benessere della paziente, in quanto con la giusta terapia si può, nell'ottanta per cento dei casi, riportarlo a volumi più fisiologici, permettendo anche una correzione in tempi brevi della anemia marziale associata.

In età adolescenziale e nell'accrescimento il fabbisogno di ferro è già in se elevato, avere un bilancio costantemente negativo di questo metallo importantissimo determina un cospicuo sintomatologico quantomai vario e debilitante, che va certamente contrastato da un punto di vista causale. Anche il parto può essere accompagnato da perdite ematiche oltre la norma, benché nella maggior parte delle forme più frequenti (Tipo 1) l'organismo riesca a ben incrementare la sintesi di questo fattore durante la gravidanza, permettendo un parto normale. È però necessario un attento monitoraggio del post partum e del puerperio perchè nel 15-30% dei casi si può avere un calo improvviso del vWF e se non si instaura l'adatta terapia, si possono avere perdite ematiche importanti. torna all'inizio

PRECAUZIONI : Essendo questa una patologia in cui la componente piastrinica, per la mancanza del vWF, non compie al meglio la propria funzione, è bene non assumere farmaci, sostanze o erbe che possano interferire tramite altri meccanismi con la funzionalità piastrinica; Per esempio è bene non assumere acido acetilsalicilico, (la comune Aspirina) o altri antiinfiammatori non steroidei perchè essi stessi determinano un blocco irreversibile dell'attività aggregante per la durata della vita piastrinica, (7 giorni), così come è importante non associare antidepressivi inibitori della serotonina o i dicumarolici, se non sotto stretto controllo medico e con un approfondito studio del rapporto rischi/benefici, perchè tutti questi farmaci incrementano, e non di poco, la tendenza al sanguinamento. Sul fronte delle erbe è bene evitare il ginger, il ginkgo ed il ginseng, che si trovano spesso nella cucina cinese o in alcuni integratori occidentali, per il loro effetto antiaggregante. torna all'inizio

TERAPIA : Le forme più severe richiedono una terapia, se non in particolari condizioni, ad esempio prima di un intervento chirurgico o di una estrazione dentale; Un discorso a parte merita il sesso femminile, in cui durante il periodo fertile è necessario sovente prescrivere una terapia d'ausilio per i problemi legati al ciclo, o in vista di un parto. I presidi terapeutici per questa patologia sono numerosi, e variano a seconda del tipo, della espressione clinica e del momento fisiologico del paziente, possono essere distinti in :

Farmaci attualmente in commercio: Inibitori della fibrinolisi Desmopressina Plasmaderivati Estroprogestinici Farmaci di prossima commercializzazione Ricombinanti del FVIII associato a Ricombinante del vWf Ricombinante del solo vWf IL-11. Questi farmaci appartengono a tre grandi categorie: la prima, costituita dagli inibitori della fibrinolisi dalla desmopressina e dagli estroprogestinici, sono sostanze di sintesi, farmaci cioè che non hanno un'origine biologica; la seconda son farmaci di origine umana, i plasmaderivati; la terza, costituita dai ricombinanti

e dalle interleuchine son prodotti grazie a tecniche di ingegneria genetica. Per la scelta di ognuno di questi presidi è importante la consulenza con uno specialista ematologo, esperto in malattie della coagulazione, che possa eventualmente effettuare dei test personalizzati di efficacia in un ambiente protetto e con l'ausilio di dati laboratoristici. torna all'inizio