

БОЛЕСТ НА ВИЛЕБРАНД

проф. г-р Тошко
Лисичков
СБАИХЗ ЕАД,
гр. София

Болезтта на Вилебранд е вродено, най-често наследствено нарушение на хемостазата поради липса или нарушена структура на фактора на Вилебранд (ФВ). В много страни това е най-честата вродена коагулопатия, като носители на патологичния ген са 1% от населението. Счита се, че общо има между 60 и 120 милиона с болест на Вилебранд.

Болезтта носи името на своя откривател *Erik Adolf von Willebrand*, който през 1926 г. описва заболяване, протичащо с повишена склонност към кръвоизливи при няколко фамилии на Ааландските острови. Той установява, че има значителна разлика в клиничните прояви в сравнение с хемофилията и го нарича „вродена псевдохемофилия“.

Описани са над 1200 различни мутации на гена на ФВ, които нарушават секрецията, клирънса, разграждането, асамблирането, мултимерното структуриране, свързването му с други протеини^[1,2]. Установени са и мутации в други гени, които могат също да модифицират активността на ФВ^[2]. Унаследява се по аутозомно доминантен тип с изключение на тип 3 и 2N.

Основните функции на фактора на Вилебранд са четири, като първите две спомагат за тромбоцитната адхезивност чрез свързването му със субендомелните структури на кръвоносните съдове и гликопротеинния комплекс GPIb/IX върху



фигура 1: Структура на фактора на Вилебранд

тромбоцитната мембрана. Чрез свързване с мембрания гликопротеинен комплекс, GPIIb/IIIa подпомага тромбоцитната агрегация при хипофибриногенемични състояния. ФВ е носител и протектор на фактор VIII от протеолитичните ензи-

ми в плазмата^[3].

Болезтта на Вилебранд е хетерогенно заболяване. В зависимост дали дефектът е количествен, или качествен и степента на изразеност, е разработена следната осъвременена класификация.

Класификация на болестта на Вилебранг

Тип 1 – частичен количествен дефицит на VWF

Тип 2 – качествено дефект на VWF

Тип 2A – намалена VWF-зависима тромбоцитна адхезивност и селективен дефицит на високомолекулните мултимери на VWF

Тип 2B – повишен афинитет към тромбоцитния GPIb

Тип 2M – намалена VWF-зависима тромбоцитна адхезивност, без селективен дефицит на високомолекулните мултимери

Тип 2N – значимо намален афинитет на VWF към фактор VIII

Тип 3 – практически пълно дефицит на VWF

Клинична, лабораторна и молекулярна характеристика на вариантите на болестта на Вилебранг

Тип 1 болест на Вилебранг

Съгласно ревизираната класификация на болестта на Вилебранг на ISTH тип 1 се характеризира с:

1. Частичен количествен дефицит на VWF.
2. Плазменният VWF може да съдържа мутантни субединици, но има нормална функционална активност.
3. Съотношението на големите мултимери не е значимо намалено.

Тип 1 е най-често срещаната форма на болест на Вилебранг – около 60-



ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОСТИКА НА VWD^[7]

	Tun 1	Tun 2A	Tun 2B	Tun 2M	Tun 2N	Tun 3
BK	N↑	N↑	N↑	N↑	N	↑
VWF:RCo	↓	↓	↓	↓	N↓	Липсва
FVIII:C	N↓	↓	N↓	↓	↓	Силно ↓
RIPA	N↓	N↓	↑	N↓	N	Липсва
Мултимерен анализ	Нормална мултимерна структура	Липса на големите мултимери	Липса на големите мултимери	Нормална мултимерна структура	Нормална мултимерна структура	Липсват

80% от болните. Унаследява се по автосомно-доминантен тип и макар че клиничните прояви са като на хетерозиготно състояние, има данни, че всъщност комплекс от генетични и придобити фактори модифицират фенотипната изява^[4]. Един от тези допълнителни фактори е кръвногруповата принадлежност към група 0. Установено е, че лицата от кръвна група 0 имат с 20-30% пониска концентрация на фактор VIII/VWF. Приемат се за тип 1 лица, при които активността на ФВФ е под 30% независимо дали имат кръвоизливи или не, или лица с активност между 30 и 50% и клинични данни за различен тип кръвоизливи^[5,6].

Съотношението между VWF:RCo и VWF:Ag е над 0.6. Мултимерната структура е нормална, но в 38% от случаите може да са налице и абнормални мултимери^[4]. Намалено е и нивото на фактор VIII. Агрегацията с индуктор ристоцетин е намалена (Табл. 1).

Клинични прояви

Основните клинични прояви са кожно-лигавични кръвоизливи – екхимози, епистаксиси, гингиворагии, менорагии, подкожни хематоми, кръвене от рани и след зъбни екстракции, както и след раждане и след опера-

тивни интервенции.

Клиничните прояви обикновено са леки и показват корелация с нивото на VWF и на фактор VIII. Поради спецификата на кръвоизливите клиничните прояви са по-изразени при жените.

Тип 2 болест на Вилебранг

Тип 2 болест на Вилебранг е хетерогенна група, причинена от структурни или функционални дефекти на VWF, изразяващи се в нарушения на тромбоцитната адхезивност или на свързване с коагулационния фактор VIII. Дели се на 4 подтипа, като три от тях са свързани с дефектно свързване на VWF с тромбоцитите или със субендомелните структури. От тип 2 са между 20 и 40% от болните с болест на Вилебранг. Спектърът мутации при тип 2 болест на Вилебранг включва дефекти, засягащи асамблирането на молекулата на VWF или определени негови функции.

Тип 2A. Нарушена е тромбоцитната адхезивност поради селективна редукция на високомолекулните мултимери.

Тип 2B. Също липсват високомоле-

кулните мултимери на VWF поради повишения му афинитет към тромбоцитния мембранен гликопротеин комплекс GPIb/IX. За разлика от другите типове болест на Вилебранг агрегацията на тромбоцитите с индуктор ристоцетин е хиперактивна, включително и с по-ниски от стандартната концентрации.

Тип 2M. Нарушена е тромбоцитната адхезивност, както при тип 2A, но високомолекулните мултимери не са намалени.

Тип 2 Vicenza се характеризира с намалени нива на активността и антигена на Вилебранг, повишена големина на мултимерите и ускорен клирънс^[8]. Клиничните прояви са леки и не корелират с ниското ниво на антигена на Вилебранг.

Тип 2 N (Normandy). Дължи се на мален афинитет на VWF към фактор VIII. Унаследява се по автосомно рецесивен тип, като болните са хомозиготи или в някои случаи двойни хетерозиготи^[9]. Нивото на фактор VIII е ниско, докато активността и антигена на Вилебранг, както и агрегацията с ристоцетин са нормални и това е причина за объркване с хемофилия А.

Типът унаследяване обаче е различен. Времето на полуживот на фактор VIII



НОВИНИ

Вместо 12 часа е 2 часа поради липса на протекия от фактора на Вилебранг! Останалите функции на фактора на Вилебранг са нормални^[9].

Клиничните прояви при тип 2 са подобни на тези при тип 1, но са по-тежко изразени. Освен това при този тип за разлика от тип 1 се срещат тежки гастроинтестинални кръвоизливи, дължащи се на ангиодисплазия.

Ангиодисплазията на червата е специфичен проблем на болестта на Вилебранг и по-точно на типове 2 и 3 и се свързва с липса на високомолекулни мултимери на VWF^[10]. Известно е, че VWF участва в ангиогенезата и очевидно ролята му при гастроинтестиналните кръвоизливи при ангиодисплазията не е само нарушената хемостаза^[10].

В лабораторната характеристика на тип 2 болест на Вилебранг доминират два основни показателя – съотношението на VWF:RCo – VWF:Ag е пог 0.6, което показва качествена дефект в част от синтезирания протеин и нарушения на мултимерната структура (тип 2A и тип 2B). Лабораторната характеристика е посочена на Табл. 1.

Тип 3 болест на Вилебранг

Тип 3 болест на Вилебранг се дължи на истински дефицит на фактор на Вилебранг. Унаследява се по аутозомно рецесивен тип. Болните са хомозиготи, а хетерозиготните носители на дефектния ген може да са клинично здрави или да имат леки хеморагични прояви. При болшинството болни се установява липсващо ниво на VWF:Ag и ниско ниво на

фактор VIII. Поради тази причина тип 3 се означава още като тежка форма на болест на Вилебранг.

Клиничните прояви в сравнение с останалите типове болест на Вилебранг са много по-изразени. Освен това може да се срещат и мускулни хематоми и хемартрози, което корелира с ниските нива на фактор VIII.

Лабораторно е характерно липсата на всички активности на фактора на Вилебранг и ниските нива на фактор VIII (Табл. 1).

Диагноза

Поради хетерогенността на болестта на Вилебранг, както по механизма на унаследяване и типа мутации, така и по клиничните прояви и резултатите от стандартните скриниращи хемостазни тестове, поставянето на точната диагноза е комплексен и труден процес, често изискващ неколкостепенни изследвания със съвременни специфични за това заболяване тестове. Стандартните скриниращи тестове най-често установяват удължено време на кръвене (препоръчително по стандартизираните техники на Ivy) при нормален брой на тромбоцитите и нормални стойности на ПВ и АПТВ.

За поставяне на диагнозата са необходими следните изследвания^[1,11-13]:

1. Активност на фактора на Вилебранг – ристоцетин кофакторна активност или колаген-свързваща активност (VWF:RCo или VWF:CB).
2. Антиген на Вилебранг (VWF:AG) и активност на фактор VIII.

За установяване типа болест

Защо РАКОВИТЕ КЛЕТКИ продължават да се делят въпреки лечението

Лекарствата за рак могат да спрат растежа на раковите клетки чрез бързо стартиране на сложна верига от генетични и клетъчни събития. Но често тази история е по-сложна, включваща лечения, които не работят толкова добре, колкото сме се надявали.

Ново изследване от лабораторията на д-р Джийн Кук, председател и професор в катедрата по биохимия и биофизика на Университета в Каролина, предполага, че определен ензим е от съществено значение за спиране на пролиферацията на раковите клетки, особено когато на пациентите се прилагат противоракови лекарства. Но функцията на този ензим не е еднаква при всички нас. Лабораторията на Кук също разбра интересни подробности за това как раковите клетки могат да избягат от терапията, предназначена да ги спре. Техните констатации са публикувани в *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Клетките могат да включват и изключват гените, за да контролират експресията на определени протеини. За да изолират и да разберат ролята, която разграждането на протеина играе при спирането на клетъчния растеж, изследователите за първи път третираха култивирани човешки клетки с палбоциклиб, лекарство за метастатичен рак на гърдата, което е насочено към клетъчната пролиферация. Изследователите откриха, че ензимът APC/C, който обикновено се насочва към протеини за разграждане, за да регулира клетъчния цикъл, помага за поддържане на положителните ефекти на палбоциклиб. Това откритие предполага, че лекарите биха могли да използват нивата на APC/C в раковите тумори, за да предвидят колко добре пациентите могат да реагират на палбоциклиб и други противоракови лекарства от същия клас.

на Вилебранг са необходими следните изследвания:

1. Изчисляване на отношението VWF:RCo:VWF:AG.
2. Мултимерен анализ на фактора на Вилебранг.
3. Агрегация (аглутинация) на тромбоцитите с индуктор ристоцетин в различни концентрации.
4. ДНК анализ (при подбрани пациенти, като например тип 2В или 2N).

Специализираните изследвания са във възможностите само на добре оборудвани хемостазни лаборатории.

Тъй като нивото на фактора на Вилебранг се влияе от редица допълнителни „странични“ фактори: възраст, стрес, възпалителни процеси, бременност, менструален цикъл при жените – хормоналната зависимост от естрогените при жени (най-високо ниво в края на естрогеновата фаза на менструалния цикъл), затова е препоръчително кръв за изследване да се взема в ранната фоликулинова фаза – около 6-7 ден от началото на цикъла.

Дискутабилно е обаче кое е истинското ниво на фактора на Вилебранг – най-ниското или най-високото (към 15 ден от началото на цикъла)! При по-леките форми може да се наложи изследванията да се повторят неколккратно, с оглед да се избегне случайното повлияване на временно действащи странични фактори.

Разработени са нови, по-прецизни тестове, без ристоцетин – VWF:GPIbM и VWF:GPIbR, с много по-висока чувствителност към ниските активности^[13].

Разработени са практически препоръки за диагностициране на заболяването при клинични и фамилни данни за хеморагични прояви^[1,2,13].

- Попълване на специфичен въпросник.
- Скринингови изследвания.
- Ако анамнестичните данни са сигурни – активност на VWF, и ако нивото му е под 40%, се прави пълният възможен комплекс от специфични тестове, вкл. агрегацията на тромбоцитите с различни концентрации ристоцетин.
- Изследват се и останалите членове на семейството с данни за кръвоизливи.
- Генетични анализи за сигурно потвърждаване на диагнозата, както и с оглед отгиференциране от лека форма на хемофилия А и носителство на хемофилна наследственост (при тип 2N).
- Евентуална пренатална диагностика при тип 3 болест на Вилебранг.

Лечение

Изборът на правилен терапевтичен подход зависи от типа и формата на болестта на Вилебранг, както и от вида и локализацията на кръвоизлива. Трябва да се има предвид и коморбидността и нейното лечение, полът на пациентите. По принцип лечебните възможности при кръвоизливи са:

- DDAVP (desmopressin).
- Коагулационни препарати, съдържащи комплекса фактор VIII/VWF.
- Антифибринолитици.
- Естрогенни препарати.

DDAVP (деамино-деаргинин вазонресин)

Може да се прилага венозно, подкожно или интраназално. При парентерално приложение дозата е 0.3 µg/kg и 300 µg като интраназален спрей. Максималната активност, като повишение на фактор VIII/VWF при венозно приложение, е след 30-60 минути, а при подкожно или интраназално приложение – след 90-120 минути. Подходящ е при тип 1 болест на Вилебранг, но поради вариабилност на повишението на VWF и на фактор VIII (средно 3.2 пъти и диапазон от 1.3 до 53.7 пъти) е препоръчително при всеки пациент предварително да се изпита ефектът му^[14]. Трябва да се има предвид, че след неколккратно приложение настъпва тахифилаксия, свързана с липса на терапевтичен ефект. При тип 2В е противопоказан, а при тип 3 няма клиничен ефект^[14].

Интраназалното и подкожното приложение е подходящо за домашно лечение на нетежки кръвоизливи – епистаксиси, менорагии, след зъбни екстракции и малки оперативни интервенции. При менорагии е подходяща комбинацията с антифибринолитици.

Приложението на DDAVP е противопоказано при лица със сърдечно-съдови заболявания, както и бременни жени със склонност към прееклампсия^[14].

Коагулационни препарати

Подходящи за приложение са тези вирусно инактивирани плазмени коагулационни препарати, които съдържат в пречистен и концентриран вид молекулярния комплекс VWF/фактор VIII при запазена мултимерна структура – Wilate, Fahndi, Hemate,

Voncento^[15]. Би трябвало да се прилагат при типове болест на Вилебранг и кръвоизливи, чието лечение не е възможно да се осъществи с приложение на DDAVP. Трябва да се има предвид, че при различните препарати съотношението между фактора на Вилебранг и фактор осем е различно: в Hemate и Voncento е 2.4:1, Wilate – 1:1, Fahndi – 1.2:1^[12,15]. Подходящи са за приложение при всички типове болест на Вилебранг, както и при кръвоизливи с всякаква локализация, тежест и продължителност. При продължително приложение обаче предимство имат тези с по-високо съотношение между двата фактора, тъй като кинетиката на фактор осем е по-бавна, продукцията на фактор осем е запазена и с повишаване на неговата концентрация се повишава и рискът от тромбози, особено при операции с продължителна имобилизация на пациентите^[11]. В зависимост от вида на кръвоизлива или оперативната интервенция се прилагат в дози между 20 и 60 U/kg в интервали от 24-48 часа.

За разлика от хемофилиите при болест на Вилебранг по-рядко се прилага профилактика с коагулационни препарати. Причините за това са по-лекото протичане, локализацията на кръвоизливите (кожно-лигавични), които не водят до сериозни дългосрочни усложнения, рисковете от трансмисивни инфекции при хемофилии в миналото и т.н. Подходящи за профилактичен подход са най-вече пациенти с тип 3 болест на Вилебранг, които получават ставни кръвоизливи, както и тип 2 и ангиодисплазия с чести рецидивиращи гастроинтестинални кръвоизливи, като определено клиничните резултати са много по-добри в сравнение с лечение на вече настъпили кръво-

изливи^[6,16-18].

Разработени са и плазмени и рекомбинантни коагулационни препарати, които съдържат само фактор на Вилебранг (Wilfactin, Vonvendi), като тяхното приложение в клиничната практика първо ще се прецизира^[12]. Основното им предимство е, че при продължително лечение не водят до много високи нива на фактор VIII, например при оперативни интервенции.

Антифибринолитична терапия

Прилага се за лечение на кръвоизливи, с подходяща за това локализация – гингиворагии, менорагии, след зъбни екстракции, гастроинтестинални кръвоизливи.

Естрогенови препарати

Естрогените може да повишат синтеза на VWF, поради което може да се прилагат в дози, подходящи за заместваща хормонална терапия. Приложението им може да бъде ефективно при всички типове болест на Вилебранг^[16]. При жени с тежки менструални кръвоизливи се препоръчва комбинация от естрогени и антифибринолитици – транексамова киселина вместо DDAVP^[14].

Лечение на болест на Вилебранг при бременност

По време на бременността нивата на VWF и фактор VIII прогресивно

се повишават, като болшинството от жените с тип 1 достигат до нормални нива още през третия триместър на бременността. Тези обаче, с по-ниски активности преди бременността, може да останат до края със субнормални нива, които трябва да се имат предвид. Поради тези причини е препоръчително приложението на плазмени коагулационни препарати, като стремежът е ако активността на VWF е под 50%, в началото на раждането да се прилага такава дозировка, която да поддържа нивото му над 50% по време и в продължение на 3 дни след раждането, а при оперативно родоразрешение – в продължение на 5 дни^[11]. ■

КНИГОПИС:

- Laffan M., J. Sathar, J. Johnsen: von Willebrand disease: diagnosis and treatment, treatment of women and genomic approach to diagnosis., *Haemophilia*, 27, 2021 (Suppl.3), 66-74.
- Corrales-Medina F., A. Federici, A. Srivastava et al.: A need to increase von Willebrand disease awareness: vwdtest.com – a global initiative to help address this gap., *Blood Reviews*, 58, 2023, 1-10
- Montgomery R., S. Haberichter: Von Willebrand factor structure and function., In: *Von Willebrand disease*, Ed. A. Federici et al., Wiley-Blackwell, Oxford, 2011, 30-48.
- Lillcrap D., F. Rodeghiero, I. Peake: Clinical, laboratory and molecular markers of type 1 von Willebrand disease, In: *Von Willebrand disease*, Ed. A. Federici et al., Wiley-Blackwell, Oxford, 2011, 127-136.
- James P., N. Connell, J. Di Pacia and al.: ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease., *Blood Advances*, 5, 2021, 1, 280-300.
- Editorial: The 2021 von Willebrand disease guidelines: clarity and controversy., *Haemophilia*, 28, 2022, 1-3.
- Favaloro E., I. Bodo, J. Israels: Von Willebrand disease and platelet disorders, *Haemophilia*, 20, 2014, (Suppl. 4), 59-64.
- Rick M., B. Konkle: Von Willebrand disease, In: *Consultative hemostasis and thrombosis*, Ed. Kitchen, Kessler, Konkle, Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2013, 90-102.
- Meyer D., E. Fressinaud, C. Mazurier: Clinical, laboratory and molecular markers of type 2 von Willebrand disease., In: *Von Willebrand disease*, Ed. A. Federici et al.: Wiley-Blackwell, Oxford, 2011, 137-147.
- Lavin M., S. O'Donnell: How I treat low von Willebrand factor., *Blood* 133, 2019, 8, 795-804.
- Ng C., D. Motto, J. Di Paola: Diagnostic approach to von Willebrand disease., *Blood*, 125, 2015, 2029-2037.
- Sharma R., V. Flood: Advances in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease., *Blood*, 130, 2017, 2386 – 2391.
- Castaman G., A. Hillarp, A. Goodeve: Laboratory aspects of von Willebrand disease: test repertoire and options for activity assays and genetic analysis., *Haemophilia*, 20, 2014, (Suppl. 4), 65-70.
- Connell N., V. Flood, R. Petersen et al.: ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease., *Blood Advances*, 5, 2021, 1, 301-325.
- T.Lissitchkov, E. Buevich, K. Kuliczowski et al.: Pharmacokinetics, efficacy and safety of plasma-derived VWF/FVIII concentrate (Voncento) for on demand and prophylactic treatment in patients with von Willebrand disease (SWIFT-VWD study), *Blood Coag. Fibrin*, 27, 2016, 1-11.
- Lee C., R. Kadir, P. Kouides: Women with von Willebrand disease., In: *Von Willebrand disease*, Ed. A. Federici et al., Wiley-Blackwell, Oxford, 2011, 174-185.
- Sidonio R., A. Boban, L. Dubey et al.: Efficacy and safety of prophylaxis with plasma-derived von Willebrand factor VIII concentrate in PTP with von Willebrand disease. *Blood*, 140, 2022, 8438-8439.
- Berntorp E.: Prophylaxis in von Willebrand disease., In: *Von Willebrand disease*, Ed. A. Federici et al., Wiley-Blackwell, Oxford, 2011, 207-213.