

## Doença de von Willebrand

von Willebrand disease

**Cristina João\***

### Resumo

**A doença de von Willebrand é a doença congénita da hemostase mais frequente na humanidade, quer devido a alterações quantitativas do factor de von Willebrand, quer a alterações qualitativas do mesmo.**

**Este trabalho apresenta uma revisão actualizada da fisiopatologia e características clínicas desta doença, bem como da sua classificação. São ainda revistas a biosíntese, estrutura e funções do factor de von Willebrand, o modo de realizar o seu diagnóstico e as diversas opções terapêuticas são apresentadas.**

**O autor revê ainda a doença de von Willebrand adquirida e a pseudo-doença de von Willebrand.**

**Palavras chave: factor de von Willebrand, doença de von Willebrand adquirida, pseudo doença de von Willebrand, glicoproteínas da membrana plaquetária, ristocetina, desmopressina**

### Abstract

**Quantitative and qualitative abnormalities of von Willebrand factor (vWf) cause the most common congenital bleeding disorders in humans – von Willebrand disease (vWD). This review will provide an update of the pathophysiological and clinical features of this disease and will highlight the revised classification of vWD. The variability of laboratory findings in vWD is describe diagnosis of this condition as well as the treatment options are describe. An overview of the biosynthesis, biochemical structure and binding functions of vWf is also given.**

**The author includes a review on acquired von Willebrand disease and pseudo von Willebrand disease.**

**Key words: von Willebrand factor, von Willebrand disease, acquired von Willebrand disease, pseudo von Willebrand disease, platelet membrane**

\*Interna de Hematologia Clínica do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Lisboa

Recebido para publicação a 14.09.2000

## *glycoprotein, ristocetin, desmopressin.*

### Introdução

A doença de von Willebrand (DvW) é a doença hereditária da coagulação com maior prevalência, atingindo cerca de 1% da população geral<sup>1,2</sup> e manifesta-se clinicamente em cerca de 125 indivíduos por milhão (aproximadamente o dobro da prevalência da hemofilia A)<sup>3</sup>. O seu diagnóstico deve ser considerado sempre que surge um doente com história de hemorragias mucocutâneas repetidas, especialmente se associadas a um padrão familiar.

O presente trabalho tem como objectivo rever aspectos fundamentais da fisiopatologia, da classificação, diagnóstico e ainda da expressão clínica da doença. Apesar dos progressos feitos nos últimos anos no estudo dos mecanismos fisiopatológicos da doença de von Willebrand, a sintomatologia inespecífica e por vezes ligeira e a dificuldade de interpretação dos testes laboratoriais tornam o diagnóstico difícil.

Far-se-á também uma revisão das situações clínicas associadas ao aparecimento da síndrome de von Willebrand adquirido e dos seus mecanismos fisiopatológicos.

### História

A forma hereditária da (DvW) foi descrita pela primeira vez em 1926, por Eric von Willebrand, como “pseudo-hemofilia”, sendo uma discrasia hemorrágica encontrada em 24 de um total de 66 membros de uma família das ilhas Aaland (ilhas finlandesas entre o Mar Báltico e o Golfo de Bótria), sem predomínio de sexo<sup>4</sup>. Von Willebrand colocou a hipótese de se tratar de uma disfunção das plaquetas ou de uma alteração vascular. Mais tarde, nos anos 50, foi descrita nestes doentes a diminuição do factor VIII da coagulação. Uma década depois, através de estudos transfusionais em que se detectou encurtamento do tempo de coagulação destes doentes quando transfundidos com plasma fresco ou fracções de plasma<sup>1</sup>, tornou-se claro que a doença era devida a um défice de um factor plasmático, subsequentemente identificado por técnicas imunológicas e caracterizado quimicamente. A este factor denominou-se Factor de von Willebrand (FvW).

### Factor de von Willebrand

*Estrutura molecular.* O (FvW) é uma glicoproteína existente no plasma e nos grânulos a, citosol e membrana das plaquetas e constituída por uma série de oligómeros contendo um número variável de subunidades. Os múltiplos de maiores dimensões podem atingir comprimento de 1300 nm, o que faz do FvW a maior proteína solúvel conhecida<sup>5</sup>.

A sua concentração plasmática normal é cerca de 10 mg/ml, sem grande variação. Ao contrário da maioria dos factores da coagulação, o FvW adquire total actividade funcional durante a vida fetal<sup>5,6</sup>.

**Biossíntese e estrutura do FvW.** O FvW é sintetizado por células endoteliais e megacariócitos<sup>1,5,6</sup>. O gene que codifica o FvW está localizado no braço curto do cromossoma 12, tem 178 kb e contém 52 exões. O mRNA codifica um precursor com 2813 aminoácidos (aa) (prepro FvW) que consiste num péptido de sinal (SP) de 22 aa, um propéptido de 741 aa e uma subunidade madura de 2050 aa<sup>1,5</sup>.

Após remoção do péptido de sinal (SP), o proFvW forma dímeros que são depois agrupados em multímeros por ligações dissulfureto e modificados por glicosilação<sup>1</sup>. Estes fenómenos de clivagem endoproteolítica e multimerização ocorrem no aparelho trans Golgi. Após estes processos, o FvW tem destinos diferentes, conforme esteja a ser produzido pelas células endoteliais ou por megacariócitos. Assim, nas células endoteliais é armazenado em estruturas denominadas corpos de Weibel Palade ou segregado<sup>1,6</sup>. Nos megacariócitos, o FvW é armazenado nos grânulos  $\alpha$ <sup>1,6</sup>. O conteúdo destes grânulos e dos corpos de Weibel Palade é segregado em resposta a estímulos fisiológicos. De salientar que a clivagem do proFvW é necessária para o armazenamento. Desta forma, nas mutações em que há impedimento da clivagem, há também uma abolição do armazenamento<sup>5</sup>.

**Funções do factor de von Willebrand.** São conhecidas as seguintes funções do FvW:

1. medeia a adesão plaquetária a locais de lesão vascular, actuando como uma “ponte” entre os receptores na membrana das plaquetas (glicoproteína Ib e glicoproteína IIb/IIIa) e o subendotélio exposto, ou entre as plaquetas e as células endoteliais alteradas. A adesão plaquetária não é uma função exclusiva do FvW; outras proteínas adesivas podem mediar esta acção, dependendo das características do fluxo sanguíneo. No entanto, em condições de alta tensão tangencial na parede dos vasos (i.e. elevada tensão de cisalhamento) o FvW torna-se absolutamente necessário à hemóstase normal<sup>1,5</sup>.

2. tem uma acção primordial na formação do trombo plaquetário, mediando a aglutinação das plaquetas entre si.

3. protege o factor VIII da coagulação da degradação plasmática, impedindo a sua inactivação pela proteína C activada e a sua activação pelo factor X activado; além disso promove a associação entre as cadeias pesadas e leves deste factor<sup>5,6</sup>.

Os polímeros de maior peso molecular do FvW têm maior capacidade de promover a adesão plaquetária e a sua agregação<sup>5,7</sup> quando comparados com os polímeros de menor peso molecular.

O controlo da sua actividade é conseguido através de proteólise<sup>8,9,10</sup>.

**Interações do FvW com outras moléculas/receptores.** Na Fig. 1 podemos identificar vários domínios

cujas mutações alteram a ligação do FvW a outras moléculas. Muitos estudos têm sido publicados nesta área de modo a que a distribuição topográfica das mutações pelos diferentes domínios seja possível (ver base de dados de mutações pontuais, inserções, deleções e polimorfismos na doença de von Willebrand na Internet em <http://mmg2.im.med.umich.edu/vwf>).

**Ligação do FvW a receptores plaquetários.** O FvW liga-se às plaquetas através de duas glicoproteínas de superfície, a GPIb e a GPIIb/IIIa<sup>1,5,7</sup>. A ligação à GPIb não ocorre normalmente in vivo, até que a hemostase seja iniciada num local de lesão vascular<sup>5</sup>. A ligação de FvW ao subendotélio vascular exposto (colagénio) causa uma alteração espacial do domínio A1 que permite a interacção do FvW com a GPIb<sup>5,11</sup>. Em seguida a ligação do FvW à glicoproteína Ib promove um fluxo transmembranar de iões de cálcio, activando um segundo receptor de ligação às plaquetas, a glicoproteína IIb/IIIa<sup>5</sup>. Tal ocorre mesmo na ausência de agonistas exógenos como o ADP ou a trombina.

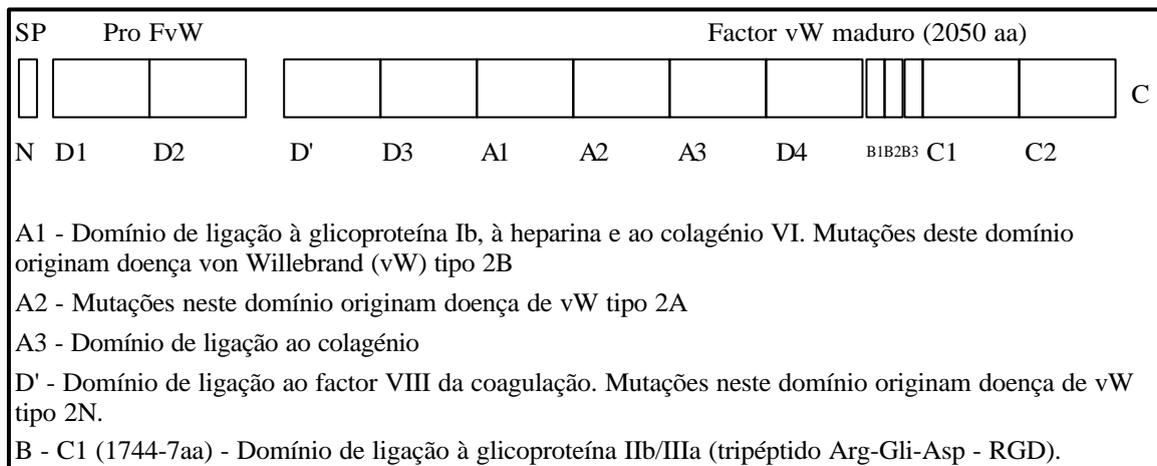
A ligação do FvW à GPIb pode, in vitro, ser induzida pela ristocetina, molécula com propriedades antibióticas que interage com sequências que ladeiam a ansa A1 da molécula do FvW. A capacidade da ristocetina induzir aglutinação das plaquetas numa determinada concentração, designa-se por Actividade do Cofactor da Ristocetina (RiCof)<sup>5</sup>. Tal acontece também com um derivado de um veneno de cobra, a botrocetina, embora nestes casos a ligação seja entre as plaquetas e resíduos diferentes do domínio A1 do FvW<sup>11</sup>.

Em condições de alta tensão de cisalhamento (*high shear stress*) a agregação das plaquetas deve-se à ligação do FvW a ambas as glicoproteínas Ib e IIb/IIIa; em condições de baixa tensão de cisalhamento, i.e., diminuição da tensão tangencial vascular, a agregação das plaquetas faz-se pela interacção do FvW com a GPIIb/IIIa e pela interacção plaquetária via fibrinogénio<sup>5,12</sup>. São os polímeros do FvW de maior tamanho que têm um papel crucial na adesão plaquetária em condições de alta tensão de cisalhamento vascular, condição esta existente na microcirculação. Assim se explica que em situações de ausência destes multímeros, onde se encontram os domínios de ligação à GPIb, ao colagénio e a integrinas como a GPIIb/IIIa<sup>13</sup>, ocorra hemorragia<sup>5,14</sup>.

**Ligação do FvW ao colagénio.** A ligação ao colagénio faz-se através dos domínios A1 e A3 da molécula de FvW<sup>5</sup>. Diferentes tipos de colagénio estabelecem diversas ligações ao FvW em diferentes condições de tensão tangencial vascular. O colagénio VI terá funções mais específicas na ligação ao FvW em condições de baixa tensão de cisalhamento<sup>15</sup>.

**Ligação do FvW à heparina.** A importância fisiológica desta ligação ainda não está totalmente definida<sup>5</sup>. A ligação é estabelecida por várias sequências não lineares

Figura 1



Esquema do precursor do factor de von Willebrand (prepro FvW)

da molécula de FvW, próximas do domínio de ligação à GpIb<sup>5</sup>.

**Ligação do FvW ao factor VIII da coagulação.**

O domínio D' permite a ligação do FvW ao FVIII da coagulação<sup>1,5,16</sup>. Esta ligação protege o FVIII de degradação proteolítica plasmática e promove a associação entre cadeias leves e pesadas do FVIII<sup>5,6</sup>.

**Clínica, classificação e diagnóstico da doença de von Willebrand**

**Clínica.** Nas formas ligeiras, o quadro clínico é inexistente ou dominado por hemorragias ligeiras cutâneas e/ou mucosas<sup>4</sup>. Por outro lado, nas formas severas, em que a quantidade plasmática de FVIII é baixa, podem existir hemartroses e hematomas intramusculares dissecantes graves<sup>4</sup>.

É importante ter presente que a ocorrência de petéquias é rara, sendo mais comuns as epistaxis (em cerca de 60% dos doentes), hemorragias gastrintestinais (em cerca de 10% dos doentes), menorragias (em cerca de 35 a 65% das mulheres afectadas), equimoses fáceis e hematomas (em cerca de 40% dos doentes) e gengivorragias (em cerca de 35% dos doentes)<sup>1,17</sup>. Pode também surgir angiodisplasia em vários locais, especialmente no tubo digestivo<sup>4</sup>. As hemorragias mucocutâneas são frequentes após traumatismos de vária ordem, como feridas (em cerca de 35% dos casos), pós-partum (25% dos casos) e pós-cirurgia (em cerca de 20% dos casos). Hemartroses espontâneas ocorrem apenas em doentes com formas severas de doença, como o tipo 3<sup>1,4</sup>.

As manifestações hemorrágicas tornam-se menos severas com a idade. A terapêutica estrogénica, que eleva os níveis de FVIII, e a gravidez, também diminuem a incidência de

hemorragias nestas doentes. Muitos outros factores influenciam ainda as manifestações clínicas da doença, como sejam o *stress*, os níveis de hormonas tiroideias, o grupo sanguíneo ABO, o grupo sanguíneo Lewis, etc<sup>1,4</sup>.

**Classificação.** Em 1994 o “Subcommittee on von Willebrand Factor of the International Society on Thrombosis and Haemostasis” publicou uma nova classificação da DvW que agrupa as várias formas da doença em 3 grupos distintos<sup>3,18</sup>:

DvW tipo 1 – Deve-se a um defeito quantitativo do FvW e compreende cerca de 80% dos casos da doença<sup>5</sup>. Transmite-se de forma autossómica dominante, sendo a expressividade da doença variável e a penetrância incompleta.

DvW tipo 2 – Deve-se a alterações qualitativas/funcionais do FvW e corresponde a 15 a 20% dos casos de DvW<sup>5</sup>. Pode transmitir-se de forma autossómica recessiva ou autossómica dominante.

Foram descritas numerosas mutações genéticas que dão origem a 4 variantes do tipo 2 da DvW: 2A, 2B, 2M e 2N.

O tipo 2A resulta de uma perda dos multímeros de peso molecular alto e intermédio, devida a uma alteração no transporte intracelular dos multímeros do FvW (mutações do tipo I) ou por alterações na degradação proteolítica do FvW (mutações do grupo II)<sup>11</sup>. Este tipo de mutações incide especialmente sobre o domínio A2 do FvW<sup>11</sup>.

O tipo 2B caracteriza-se por perda dos multímeros de alto peso molecular como consequência de uma maior afinidade do FvW para a GpIb, levando a um aumento do valor do RIPA (*ristocetin induced platelet aggregation*), i.e., aumenta a facilidade de ligação do FvW às plaquetas na presença de baixas concentrações de ristocetina<sup>5,11</sup>. Este “ganho” de função do FvW está paradoxalmente associado

a maior risco de hemorragia, pois os multímeros de maiores dimensões do FvW associam-se espontaneamente às plaquetas, e a GpIb deixa de estar livre para mediar a adesão plaquetária necessária em condições de lesão vascular<sup>11,14</sup>.

O tipo 2M é caracterizado por um padrão de multímeros do FvW normal mas com diminuição da afinidade de ligação à GpIb e, conseqüentemente, uma diminuição do RiCof e do RIPA<sup>5,11</sup>.

O tipo 2N (tipo Normandia) refere-se a todas as variantes em que existe diminuição da afinidade para o factor VIII da coagulação<sup>5,16</sup>. A quantificação do FvW e a RiCof são usualmente normais. Inicialmente, todos os casos descritos de DvW tipo 2N tinham um padrão multimérico normal. No entanto, foram recentemente descritas variantes do tipo 2N com alterações da distribuição multimérica do FvW, mantendo-se a diminuição da afinidade para o factor VIII da coagulação<sup>16</sup>. Por cursar com valores baixos de factor VIII da coagulação este tipo pode confundir-se com a hemofilia A.

DvW tipo 3 – Corresponde a uma forma grave de DvW caracterizada pela ausência do FvW. É a forma mais rara, atingindo cerca de 1 indivíduo em 1 milhão, e transmite-se de forma autossômica recessiva<sup>4,5</sup>.

De notar que nos tipos 1 e 3 de DvW o défice de FvW causa diminuição da adesão plaquetária e, conseqüentemente, as alterações da hemostase. Nas diversas variantes do tipo 2, são as alterações funcionais no FvW que provocam a diminuição da adesão plaquetária ou da adesão ao factor VIII.

Algumas disfunções plaquetárias podem mimetizar a DvW. Tal situação designa-se por DvW do tipo plaquetário ou pseudo DvW. Trata-se, em geral, de uma alteração da ligação do FvW às plaquetas causada por um defeito na própria GPIb. Têm sido descritos vários tipos de mutações na GpIb<sup>19</sup> capazes de provocar a doença que é herdada, mais frequentemente, de forma autossômica dominante<sup>4</sup> e causa trombocitopenia e diminuição do FvW e do FVIII. A diminuição dos dois factores explica-se pela aglutinação das plaquetas entre si através da GpIb e do FvW, com “consumo” deste e “arrastamento” do FVIII quando as plaquetas aglutinadas são retiradas da circulação<sup>4</sup>.

A pseudo DvW facilmente se confunde com a DvW tipo 2B, pois ambas têm um valor de aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA) aumentado, devido à ligação aumentada entre as plaquetas e o FvW. No caso de um resultado deste tipo, é sempre necessário averiguar se a hiperagregação plaquetária com baixas concentrações de ristocetina se deve a um defeito plaquetário (pseudo DvW) ou a um defeito no FvW com aumento da afinidade para a GpIb (DvW tipo 2B). O teste é feito juntando plaquetas do doente a plasma normal e observando o resultado. No caso de pseudo DvW, ocorre uma hiperagregação, ao contrário da DvW tipo 2B, em que as plaquetas do doente não

provocam agregação do plasma normal mas o plasma do doente é que provoca agregação de plaquetas normais na presença de ristocetina a baixas concentrações. É importante salientar que o valor do RIPA e RiCof só está aumentado na pseudo DvW quando se faz o teste anterior com plaquetas do doente, e que a maioria dos testes que medem o cofactor da ristocetina usam plaquetas normais fixadas, reflectindo apenas o nível plasmático do FvW e não avaliando qualquer defeito plaquetário<sup>4</sup>. Estão actualmente a ser desenvolvidos ensaios com anticorpos monoclonais que permitem um fácil diagnóstico da pseudo DvW<sup>4</sup>.

*Diagnóstico laboratorial.* É preciso ter presente que o diagnóstico laboratorial da DvW pode ser difícil<sup>20</sup> e que os resultados dos vários testes se correlacionam mal entre si e com a gravidade da situação clínica. Este facto exige frequentemente a repetição das análises se a suspeita clínica é grande e os resultados inconclusivos<sup>20</sup>.

Existem vários testes que se podem e devem utilizar no diagnóstico de DvW e na sua classificação. É possível agrupá-los em três níveis: testes de rastreio; testes específicos para o FvW, que permitem estabelecer o diagnóstico, e testes mais discriminativos que permitem de forma precisa caracterizar os diferentes subtipos da doença<sup>21</sup>.

Dentro do primeiro grupo, incluímos a determinação do tempo de hemorragia (TH), do tempo de protrombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial activado (APTT). O TP é normal e os valores do TH e do APTT podem estar aumentados ou normais. Estes são contudo testes pouco sensíveis no que diz respeito ao diagnóstico da DvW<sup>1,21</sup>.

Os testes que permitem estabelecer o diagnóstico de DvW incluem o doseamento do factor VIII plasmático, o doseamento do antigénio do FvW e a determinação do valor do cofactor da ristocetina e do valor da RIPA (aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina)<sup>1,4,21</sup>.

Para subclassificar a doença deve recorrer-se à electroforese do FvW, o que permite a análise dos diferentes multímeros<sup>1,4,21</sup>.

*Tempo de Hemorragia.* Embora importante na detecção inicial de muitos casos de DvW, é pouco útil na monitorização da resposta à terapêutica. O método de Ivy é o que se recomenda pela sua maior sensibilidade; de salientar que o ácido acetilsalicílico, mesmo em baixas doses, prolonga o tempo de hemorragia dos indivíduos normais, pelo que é importante excluir o uso deste fármaco para uma interpretação válida do teste.

*Doseamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial activado (APTT).* Na maioria dos doentes o APTT encontra-se prolongado. No entanto, em doentes com valores de FVIII normal ou quase normal, o APTT pode ser também normal. O TP está dentro dos valores normais na maioria dos casos<sup>1</sup>.

**Doseamento do Ag FVIII.** Aproximadamente 90% dos doentes com manifestações clínicas moderadas ou severas, tem níveis de FVIII diminuídos<sup>1</sup>. Se a clínica for ligeira, os níveis de FVIII estão geralmente dentro dos valores normais.

**Doseamento do Ag FvW plasmático.** Esta quantificação é feita por electroimunoensaio ou radioimunoensaio. Por electroimunoensaio pode usar-se a técnica de Laurell<sup>4</sup>, na qual se procede à imunoprecipitação do Ag vW num gel contendo anticorpo anti FvW. Se existirem alterações quantitativas do FvW, o resultado deste teste correlaciona-se com o valor do cofactor da ristocetina, embora continue a ser menos sensível e específico que este último<sup>1</sup>. Quando há apenas alterações qualitativas do FvW (por exemplo, alteração da distribuição multimérica) o doseamento do Ag vW plasmático é normal<sup>1</sup>.

Um grande número de factores pode alterar os níveis plasmáticos do Ag FvW, como o grupo sanguíneo ABO (os indivíduos do grupo O tem níveis de FvW plasmático mais baixos do que os AB), o grupo sanguíneo de Lewis, estrogénios, hormonas tiroideias, a idade e o stress<sup>1</sup>.

**Cofactor da ristocetina (RiCof).** Este teste, que mede a capacidade que o FvW plasmático tem de aglutinar plaquetas na presença da ristocetina, é o mais sensível e específico na detecção da DvW e tem um elevado grau de reprodutibilidade<sup>1</sup>.

Como já foi mencionado a botrocetina (veneno de cobra da espécie *Botrops*) também aglutina plaquetas na presença de FvW. Em geral as formas variantes da doença com diminuição dos multímeros de alto peso molecular têm maior actividade do cofactor com a botrocetina do que com a ristocetina<sup>1</sup>.

De notar que uma diminuição na razão entre o RiCof e o Ag FvW favorece o diagnóstico do tipo 2A, 2B ou 2M, em que existe uma deficiente ligação de FvW à GpIb. Se há diminuição da razão entre FVIII e o Ag FvW é de considerar o diagnóstico de DvW do tipo 2N<sup>21</sup>.

**Aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA).** Este teste difere do anterior pois avalia a capacidade de concentrações crescentes de ristocetina aglutinarem plaquetas, na presença de FvW. Assim, em doentes com alterações quantitativas de FvW (tipo 1), a aglutinação plaquetária pode ser normal se usarmos concentrações de ristocetina superiores a 1,2 mg/dl<sup>1</sup> e a RIPA está normal ou diminuída. Em variantes da doença como a 2B ou a pseudo DvW (em que existe maior afinidade do FvW para a GpIb ou vice-versa, respectivamente), as plaquetas aglutinam-se espontaneamente ou com concentrações de ristocetina apenas de 0,2 a 0,7 mg/dl<sup>1</sup> e a RIPA está aumentada. Em concentrações tão baixas o plasma normal rico em plaquetas não promove a aglutinação. Na variante 2A os valores de RiCof e da RIPA são ambos muito

baixos, face à inexistência de multímeros de alto peso molecular de FvW. É portanto necessário realizar os dois testes, RIPA e RiCof, no diagnóstico dos diversos subtipos de DvW.

**Electroforese do FvW em gel de agarose.** Esta técnica permite analisar os vários multímeros do FvW. Utiliza-se um lisado de plaquetas ou o FvW já separado para discriminar os vários multímeros com base no seu peso molecular. Estes são visualizados por técnicas de autorradiografia após incubação com anticorpos anti FvW marcado com<sup>125</sup>I ou por marcação com imunoperoxidase ou fosfatase alcalina<sup>1</sup>. A electroforese dos multímeros do FvW realiza-se apenas em laboratórios de referência.

Assim, em presença de um doente com história de hemorragias mucocutâneas frequentes, surgindo ou não após traumatismo, e após colheita de história pessoal e familiar detalhada, é importante pedir o doseamento de Ag FvW, FVIII, RiCof e de RIPA. Com estes dados é geralmente possível confirmar ou excluir o diagnóstico de DvW. Há que caracterizar, em seguida, o subtipo de DvW, para poder decidir qual a abordagem terapêutica mais adequada. Para isso, são de particular utilidade as razões entre RiCof e Ag FvW e entre FVIII e Ag FvW, bem como a análise multimérica do FvW.

De salientar que o subtipo 2N não pode ser diagnosticado através de testes laboratoriais específicos de rotina e que o tipo 2M inclui uma pequena percentagem de doentes que poderá manifestar alterações similares ao tipo 2A, apesar de ter uma análise multimérica normal e apenas uma afinidade do FvW para a GpIb diminuída<sup>4</sup>.

O diagnóstico pré-natal da DvW é já possível através de análise genética<sup>22</sup>.

### Terapêutica

Várias são as terapêuticas que se podem usar no tratamento da DvW. Por um lado podemos tentar substituir o factor em défice ou mesmo os multímeros em falta, por outro podemos tentar induzir a produção de FvW através do uso de substâncias como a desmopressina. Ambos os tipos de terapêuticas têm vantagens e desvantagens e a escolha do tipo de tratamento depende do subtipo da doença e do objectivo imediato da terapêutica. Independentemente do tipo de tratamento é muito importante transmitir a estes doentes medidas profilácticas que incluem aconselhamento da não ingestão de anti inflamatórios não esteroides, de recorrerem ao médico assistente sempre que lhe seja proposto realização de manobras invasivas, de evitarem desportos radicais e aconselhamento genético e estudo da família.

**Desmopressina** (1-desamino-8-D-arginina vasopressina, DDAVP). É um derivado da hormona antidiurética (HAD) no tratamento da hemofilia A, da doença de von Willebrand e noutras doenças da hemóstase associadas a

**Tabela 1**

Indicação estabelecida	Indicação possível	Indicação duvidosa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DvW tipo 1 com contagem plaquetária normal</li> <li>• DvW tipo 2N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DvW tipo 1 com trombocitopenia</li> <li>• DvW tipo 2A</li> <li>• DvW tipo 2B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DvW tipo 3</li> <li>• Pseudo DvW</li> </ul>

Indicações do uso da desmopressina

disfunções hepáticas e renais, defeitos congénitos ou adquiridos do funcionamento das plaquetas e outros<sup>23</sup>. A desmopressina induz um aumento dos níveis de factor VIII e FvW por actividade pós-traducional e leva à libertação de FvW dos locais de armazenamento intracelular. Não induz aumento da pressão arterial, vasoconstrição, contracção uterina ou gastro intestinal, sendo bem tolerada pelos doentes<sup>23</sup>. Para além disso, o uso da desmopressina não está associado a infecções virais e o produto é comercializado em várias formulações (e.v., subcutânea ou intranasal) com um custo relativamente baixo.

Nos doentes com o tipo 1 de doença existe um aumento em 2 a 3 vezes na actividade do FvW e do factor VIII e encurtamento do tempo de hemorragia 15 a 20 minutos após a administração endovenosa (e.v.) de DDAVP (0.2 a 0.3 µg/Kg de peso em 100 cc de soro fisiológico durante 30 minutos). As administrações cutâneas são realizadas com as mesmas doses que as e.v., mas cada injeção só deve ter no máximo 1,5 ml/local de picada, o que implica que cada tratamento seja de aproximadamente 4 injeções s.c. As administrações intranasais devem ser feitas com a solução de 1,5 mg/ml numa dose de 150 mg (75 mg por narina), o que equivale à dose de 0,2 µg/Kg de peso endovenosa. Devido ao risco de hiponatremia a administração de DDAVP só deve ser efectuada uma vez por dia e o doseamento de sódio deve ser vigiado diariamente se o tratamento for feito em dias consecutivos<sup>24</sup>.

O grau de indicação do uso de DDAVP varia com os tipos de doença de vW<sup>23,25</sup> (Tabela1)

É controverso o uso de DDAVP no tipo 2B de DvW e na pseudo DvW, pelo risco de potencial agregação plaquetária e, subsequentemente, trombocitopenia<sup>24,26</sup>. No entanto, existem referências a alguns doentes com estes tipos de DvW que responderam a DDAVP<sup>23</sup>. No caso do tipo 3 de DvW o uso da desmopressina não tem geralmente vantagens<sup>5,24</sup>, pois não existe FvW circulante ou intracelular capaz de ser libertado ou existe em níveis muito reduzidos; no entanto, foram já descritos casos de doentes com DvW severa, autossómica recessiva, que responderam à terapêutica com DDAVP<sup>27</sup>.

**Outras terapêuticas.** Na DvW pode ainda utilizar-se: concentrados pasteurizados e intermedicamente purificados de factor VIII (Humate-P) que contêm múltiplos de alto peso molecular de FvW. Os concentrados altamente purificados de factor VIII não contêm FvW, crioprecipitados, i.e., fracções de plasma que contêm factor VIII, FvW, fibrinogénio e fibronectina. Esta terapêutica acarreta riscos de infecção viral (como hepatites e HIV), devendo a sua utilização ser limitada a situações em que não estejam disponíveis concentrados plasmáticos contendo FvW<sup>1,4,5,25</sup>, agentes hormonais progestagénicos e outros, como agentes hemostáticos locais inibidores da fibrinólise ou concentrados de plaquetas.

Em resumo, as terapêuticas disponíveis e com melhor resposta para cada tipo de doença são as seguintes:

Tipo 1 de DvW – DDAVP

SubTipos 2 – humate P ou crioprecipitados

Tipo 3 – humate P ou crioprecipitados + DDAVP

Tipo plaquetário – concentrado de plaquetas

### Doença de von Willebrand adquirida

A doença de von Willebrand adquirida (DvWA) surge subitamente, não associada a história familiar ou pessoal anterior e afectando igualmente ambos os sexos. É uma situação rara<sup>28</sup> ao contrário da DvW congénita e está associada a diversas patologias<sup>29</sup>.

A primeira descrição de DvWA foi provavelmente reportada por Simone et al em 1968<sup>30</sup>, que descreveram um caso associado a lupus eritematoso disseminado. Desde então foram reportados já cerca de 200 casos<sup>29</sup>.

As manifestações clínicas são ligeiras a moderadas, caracterizando-se por hemorragias mucocutanêas (em particular epistaxis, gengivorragias e hemorragias gastrintestinais) e hemorragias secundárias a traumatismos e actos cirúrgicos<sup>29</sup>. No entanto, há casos em que a hemorragia é moderada a severa.

A DvWA surge associada a diversas patologias (Tabela2). A associação mais frequente é com gamapatias monoclonais de significado indeterminado<sup>28,29</sup>.

O controlo da DvWA depende da resolução da doença

**Tabela 2**

<p><b>Doenças linfóides</b> leucemias linfáticas crónicas linfomas não Hodgkin</p> <p><b>Gamapatias monoclonais</b> mieloma múltiplo macroglobulinemia MGUS</p> <p><b>Doenças mieloproliferativas</b> policitemia vera trombocitemia essencial Lleucemia mielóide crónica mielofibrose</p> <p><b>Tumores</b> tumor de Wilms tumor de Grawitz astrocitoma cancro gástrico cancro do pulmão hiperplasia prostática</p> <p><b>Doenças autoimunes</b> lupus eritematoso disseminado Doença mista do tecido conjuntivo esclerodermia doença de Sjögren doença enxerto contra hospedeiro</p>	<p><b>Doenças do tecido conjuntivo</b> angiodisplasia/telangiectasia doença de Ehlers-Dahlos</p> <p><b>Hemoglobinopatias</b> talassemias anemia das células falciformes anemia hemolítica</p> <p><b>Medicamentos</b> ciprofloxacina griseofulvina tetraciclina hidroxietil amido pesticidas ácido valpróico uso prolongado de factor VIII recombinado terapêutica trombolítica</p> <p><b>Stress mecânico</b> defeitos valvulares congénitos tensão tangencial vascular aumentada</p> <p><b>Doenças metabólicas/hormonais</b> hipotiroidismo diabetes <i>mellitus</i> doenças de acumulação de glicogénio uremia amiloidose</p>
--	--

Patologias associadas a DvWA (adaptada da referência 29)

de base. No entanto, não é possível prever quais os doentes que terão uma boa resposta ao tratamento da patologia de base e/ou à DDAVP<sup>31</sup>.

Existem várias hipóteses fisiopatológicas que explicam estas associações<sup>28,29</sup>. Dividem-se elas em dois grandes grupos: 1. DvWA induzida por auto anticorpos; 2. DvWA não induzida por anticorpos.

***DvWA induzida por anticorpos.***

Os anticorpos que inibem regiões, activos na molécula do FvW, denominam-se anticorpos neutralizadores. Aqueles que reagem com centros não funcionantes do FvW são designados anticorpos não neutralizadores<sup>14,29</sup>. A ligação destes anticorpos ao FvW resulta num catabolismo acelerado, com eliminação de múltímeros do FvW<sup>28</sup>.

Em cerca de 20% dos casos de DvWA associada a gamapatias monoclonais e/ou a doenças linfóides é possível demonstrar, in vitro, um inibidor do FvW<sup>29</sup>. Os anticorpos são maioritariamente IgG ou IgA<sup>28,29</sup> e associam-se frequentemente à existência de paraproteína, mas tal pode não acontecer<sup>29</sup>.

No caso da associação com angiodisplasia parece ser a inactivação funcional do FvW mediada por anticorpos o principal factor fisiopatológico da doença<sup>32</sup>.

***DvWA não induzida por anticorpos.***

Na ausência de anticorpos anti FvW vários mecanismos podem ser responsáveis pela DvWA:

1. diminuição da síntese de FvW
2. defeitos de libertação das reservas endoteliais

3. adsorção/absorção de FvW pelas células malignas
4. proteólise do FvW plasmático
5. precipitação do FvW

A diminuição da síntese do FvW pelas células endoteliais tem sido o mecanismo mais frequentemente incriminado na patogénese da DvWA associada a hipotireoidismo<sup>33</sup>.

A adsorção (adesão de uma proteína extracelular à superfície membranar de uma célula) e a absorção (incorporação de uma proteína extracelular dentro de uma célula) de FvW plasmático em células malignas parece ser um dos mecanismos que induz DvWA associada a doenças malignas. Este facto é facilitado pela expressão aberrante de glicoproteína Ib (CD42) à superfície de algumas células tumorais<sup>14,29,34</sup>.

Outro mecanismo que promove o desaparecimento do FvW plasmático é a sua proteólise, mecanismo muitas vezes presente em doenças mieloproliferativas<sup>29</sup>. Este mecanismo pode também estar implicado na DvWA após citorredução terapêutica, após tratamento antibiótico com ciprofloxacina e em casos de diabetes *mellitus* com mau controlo glicémico<sup>29</sup>.

A infusão de grandes concentrações de FVIII purificado (como nos casos de hemofilia A) pode levar a DvWA por depleção das reservas de FvW<sup>35</sup>.

#### *Diagnóstico de DvWA.*

Deve suspeitar-se de DvWA, ou incluir esta patologia no diagnóstico diferencial de doentes com história recente de hemorragias, na ausência de doença hemorrágica familiar ou congénita, especialmente se esses doentes têm outras patologias que se associam a DvWA (Tabela 2).

Nestes casos, deve iniciar-se a investigação laboratorial com um estudo da coagulação que inclua o tempo de hemorragia, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial activado e contagem de células do sangue periférico<sup>28,29</sup>. De notar que o tempo de hemorragia de Ivy é um teste com baixa sensibilidade e especificidade e de difícil padronização<sup>28</sup>, pelo que um valor normal não exclui a doença. Deve seguir-se a investigação laboratorial com doseamento de FVIII, RiCof, RIPA e doseamento do Ag FvW<sup>14,28,29</sup>. O Ag FvW pode estar normal ou ligeiramente diminuído enquanto a actividade funcional de FvW, dada pelo valor do RiCof e RIPA, está tipicamente diminuída ou mesmo ausente<sup>29</sup>. Uma análise da distribuição multimérica do FvW pode ser útil, especialmente em situações em que há valores do cofactor da ristocetina e do Ag FvW discordantes entre si, o que sugere diminuição dos múltiplos de maior peso molecular<sup>29</sup>. Este é o padrão mais comum na DvWA (tipo 2), podendo ocasionalmente surgir um padrão tipo 1<sup>29</sup>.

Em muitos casos não é possível a distinção laboratorial entre DvWA e DvW congénita<sup>28</sup>. No entanto, testes que quantificam os níveis de propéptidos de FvW permitem, na maioria das vezes, distinguir as duas formas, pois na primeira verifica-se um aumento compensatório de propéptido do FvW<sup>29</sup>.

Devido à frequente associação entre gamapatia monoclonal e DvWA, deve realizar-se uma electroforese de proteínas séricas e imunolectroforese em doentes com suspeita de DvWA<sup>28</sup>. Em casos de doenças linfoproliferativas pode fazer-se, por citometria de fluxo, análise de expressão aberrante de FvW ou GpIb à superfície dos linfócitos do sangue periférico<sup>28</sup>.

Deve tentar-se sempre a identificação de um anticorpo anti FvW. Para isso realizam-se testes chamados de mistura, em que se junta plasma do doente com plasma normal, com o objectivo de tentar corrigir os níveis de FvW e excluir a presença de um possível inibidor do FvW no plasma do doente. Estes testes têm, no entanto, problemas técnicos vários e o resultado é por vezes erróneo<sup>29</sup>.

#### *Tratamento da DvWA.*

Têm sido propostos e utilizados vários tipos de tratamento de acordo com a patologia à qual se associa a DvWA, apesar de sabido que o tratamento da DvWA é o tratamento da patologia de base. Estes tratamentos podem incluir tratamento do tumor primário com ressecção cirúrgica, quimioterapia ou radioterapia, substituição hormonal, reparação cirúrgica valvular, suspensão de fármacos, citorredução se existe trombocitose<sup>28,29,36</sup>. Pode ainda tentar-se uma terapêutica de substituição do FvW, através da infusão de concentrados de FvW/FVIII, de crioprecipitado, ou através de estimulação da libertação endotelial de FvW com DDAVP<sup>2,14,19</sup>. Muitas vezes os doentes tornam-se refractários a estas terapêuticas, havendo ainda a possibilidade de utilizar imunoglobulina humana intravenosa (IgIv)<sup>28,29,31,35,36,37</sup> ou imunossupressão com corticosteróides ou ciclofosfamida<sup>14,29,37</sup>. O tratamento com IgIv parece ter vantagens se usado de uma forma prolongada<sup>36</sup>, em casos de síndrome de von Willebrand adquirido associada a gamapatia monoclonal de significado indeterminado.

Ao contrário da DvW congénita, a DvWA é uma situação rara, com diagnóstico difícil e muitas vezes com terapêuticas cujos resultados são pouco satisfatórios. A associação com gamopatias monoclonais prevalece sobre as restantes associações e torna esta situação uma das etiologias a considerar no caso de hemorragias nestes doentes.

#### **Conclusão**

A DvW é uma patologia que, dada a sua prevalência, deve ser incluída no diagnóstico diferencial dos quadros clínicos que se apresentam com hemorragias mucocutâneas repetidas. É uma situação na maioria das vezes pouco grave, mas que deve ser acompanhada pelo médico, a fim de se prevenir situações potencialmente perigosas para o doente.

É importante que o clínico conheça os mecanismos implicados na fisiopatologia da doença, de modo a conduzir correctamente o processo diagnóstico e a escolher as terapêuticas que melhor se adaptam a cada subtipo da doença. De salientar que as propostas terapêuticas devem adequar-se ao estilo de vida do doente. Este deverá modificar as suas actividades de modo a evitar situações de risco de hemorragia.

## Bibliografia

1. Beutler et al. Williams Hematology, 5ª edição. Mc Graw Hill.
2. Rodeghiero F, Castman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's Disease. *Blood* 1987; 69(2): 454-459.
3. Sadler JE, Gralnick HR: Commentary: A New Classification for von Willebrand Disease. *Blood* 84(3): 676-679, 1994.
4. Lee R, et al. Wintrobe's Clinical Hematology 1999.
5. Perutelli P, Biglino P, Mori P. von Willebrand Factor: Biological Functions and Molecular Defects. *Pediatric Hematology and Oncology* 1997;14: 499-152.
6. Vlot AJ, Koppelman SJ, Meijers JCM, Damas C, van der Berg HM, Bouma BN, Sixma JJ, Willems GM. Kinetics of Factor VIII-von Willebrand Factor Association. *Blood* 1996;87(5): 1809-1816.
7. Federici AB, Bader R, Pagani S, Colibretti ML, De Marco L, Mannucci M. Binding of von Willebrand factor to glycoproteins Ib and IIb/IIIa complex: affinity is related to multimeric size. *Br J Haematol* 1989;73: 93-99.
8. Tsai HM. Physiologic Cleavage of von Willebrand Factor by a Plasma Protease Is Dependent on Its Conformation and Requires Calcium Ion. *Blood* 1996;87(10): 4235-4244.
9. Tsai HM, Sussman II, Nagel RL. Shear Stress Enhances the Proteolysis of von Willebrand Factor in Normal Plasma. *Blood* 1994;83(8): 2175-2179.
10. Furlan M, Robles R, Lamia B. Partial Purification and Characterization of a Protease from Human Plasma cleaving von Willebrand factor to Fragments Produced by in vivo Proteolysis. *Blood* 1996;87(10): 4223-4234.
11. Jenkins PV, Pasi KJ, Perkins SJ. Molecular Modeling of Ligand and Mutation Sites of the Type A Domains of Human von Willebrand Factor and their Relevance to von Willebrand's Disease. *Blood* 1998;91(6): 2032-2044.
12. Goto S, Salomon DR, Ikeda Y, Ruggeri ZM. Characterization of the Unique Mechanism Mediating the Shear-dependent Binding of Soluble von Willebrand Factor to Platelets. *J Biol Chem* 1995;270: 23352-23361.
13. Lankhof H, Damas C, Schiphorst ME, Ijsseldijk MJW, Bracke M, Sixma JJ, Vink T, Groot PG. Functional Studies on Platelet Adhesion With Recombinant von Willebrand Factor Type 2B Mutants R543Q and R543W Under Conditions of Flow. *Blood* 1997;89(8): 2766-2772.
14. Rinder MR, Richard RE, Rinder HM. Acquired von Willebrand's Disease: A Concise Review. *Am J Hematol* 1997;54: 139-145.
15. Ross JM, McIntire LV, Moake JL, Rand JH. Platelet adhesion and aggregation on human type VI collagen surfaces under physiological flow conditions. *Blood* 1995;85(7): 1826-1835.
16. Jorieux S, Gaucher C, Goudemand J, Mazurier C. A Novel mutation in the D3 Domain of von Willebrand Factor Markedly Decreases Its Ability to Bind factor VIII and Affects Its Multimerization. *Blood* 1998;92(12): 4663-4670.
17. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351: 485-489.
18. Sandler JE. A revised classification of von Willebrand disease For the Subcommittee on von Willebrand factor of the Scientific and Standardization Committee Society on Thrombosis and Haemostasis. *Trom. Haemostasis* 1994; 71: 520-525.
19. Moriki T, Murata M, Kitaguchi T, Anbo H, Handa M, Watanabe K, Takahashi H, Ikeda Y. Expression and Functional Characterization of an Abnormal Platelet Membrane Glycoprotein Iba (Met<sup>239</sup> @ Val) Reported in Patients With Platelet-Type von Willebrand Disease. *Blood* 1997;90(2): 698-705.
20. Abildgaard CF, Suzuki Z, Harrison J, Jefcoat K, Zimmerman TS. Serial Studies in von Willebrand's Disease: Variability Versus "Variants". *Blood* 1980;56(4): 712-716.
21. Veyradier A, Fressinaud E, Meyer D. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Clin Lab Res* 1998 ; 28(4): 201-210.
22. Goodeve AC. Laboratory methods for the genetic diagnosis of bleeding disorders. *Clin Lab Haematol* 1998;20(1): 3-19 .
23. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of Bleeding Disorders: The First 20 Years. *Blood* 1997;90(7): 2515-2525.
24. Hoffman et al. Hematology – Basic Principles and Practice. 3ª Edição. Churchill Livingstone.
25. P. M. Mannucci et al: Treatment of von Willebrand's Disease. *J Intern Med Suppl* 1997;740: 129-132.
26. Holmberg L, Nilsson IM, Borge L, Gunnarsson M, Sjorin E. Platelet Aggregation Induced By 5-Desamino-8-D-Arginine Vasopressin (DDAVP) in von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 1983;309: 816-821.
27. Castaman G, Lattuada A, Mannucci PM, Rodeghiero F. Factor VIII:C increases after desmopressin in a subgroup of patients with recessive severe von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1995;89(5): 147-151 .
28. Tefferi A, Nichols WL. Acquired von Willebrand Disease: Concise Review of Occurrence, Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Am J Med* 1997;103: 536-540.
29. Genderen PJJ, Michiels JJ. Acquired von Willebrand disease. *Baillière's Clinical Haematology* 1998;11(2): 319-330.
30. Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF. Acquired von Willebrand's syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Blood* 1968;31: 806-812.
31. Mohri H, Motomura S, Kanamori H, Matsuzaki M, Watanabe SI, Maruta A, Kodama F, Okubo T. Clinical Significance of Inhibitors in Acquired von Willebrand Syndrome. *Blood* 1998; 91(10): 3623-3629.
32. Inbal A, Bank I, Zivelin A, Varon D, Dardik R, Shapiro R, Rosenthal E, Shenkman B. Acquired von Willebrand disease in a patient with angiodysplasia resulting from immune-mediated clearance of von Willebrand factor. *Br J Haematol* 1997;96: 579-582.
33. Dalton RG, Savidge GF, Matthews KB, Dewar MS, Kernoff PB, Greaves M. Hypothyroidism as a cause of Acquired von Willebrand's Disease. *The Lancet* 1987 ; 2: 1007-1009.
34. Scrobahaci ML, Daniel MT, Levy Y, Marolleau JP, Brouet JC. Expression of GpIb on plasma cells in a patient with monoclonal IgG and acquired von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1993;84: 471-475.
35. Rock G, Adamkiewicz T, Blanchette V, Pson A, Sparling C. Acquired von Willebrand factor deficiency during high-dose infusion of recombinant factor VIII. *Br J Haematol* 1996; 93(3): 684-687.
36. Federici AB, Stabile F, Castaman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of Acquired von Willebrand Syndrome in Patients With Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance: Comparison of Three Different Therapeutic Approaches. *Blood* 1998; 92(8): 2707-2711.
37. Alhumood SA, Devine DV, Lawson L, Nantel SH, Carter CJ. Idiopathic immune-mediated Acquired von Willebrand's Disease in a patient with angiodysplasia: demonstration of an unusual inhibitor causing a functional defect and a rapid clearance of von Willebrand factor. *Am J Hematol* 1990; 60(2): 151-157.