

Joanna ZDZIARSKA
Aleksander B. SKOTNICKI

Katedra i Klinika Hematologii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego,
Kraków
Kierownik:
Prof. dr hab. Aleksander B. Skotnicki

Słowa kluczowe:

- skazy krwotoczne
- hemofilia
- choroba von Willebranda

Key words:

- bleeding disorders
- hemophilia
- von Willebrand disease

Choroba von Willebranda i hemofilia – czy zawsze są to choroby wrodzone?

Choroba von Willebranda oraz hemofilia A należą do wrodzonych skaz krwotocznych związanych z niedoborem lub dysfunkcją obecnych w osoczu czynników krzepnięcia. Obraz kliniczny tych schorzeń obejmuje szerokie spektrum krwawień, w tym krwawienia zagrażające zdrowiu i życiu pacjentów. Łagodne postaci tych schorzeń objawiają się niejednokrotnie późno w ciągu życia i są wciąż rozpoznawane zbyt rzadko. Dodatkowych trudności diagnostycznych w przypadku łagodnej choroby von Willebranda przysparza fakt, że rozpoznanie tego schorzenia wymaga zastosowania specjalistycznych badań koagulologicznych, dostępnych w wybranych laboratoriach w Polsce. Choroba von Willebranda oraz hemofilia są schorzeniami o podłożu genetycznym. Ich leczenie przyczynowe jest na obecnym etapie wiedzy niemożliwe. Istnieją jednak możliwości skutecznej, nowoczesnej terapii substytucyjnej, która pozwala zapobiec poważnym powikłaniom, niepełnosprawności, jak również poprawić jakość życia pacjentów i ich funkcjonowanie w społeczeństwie. W rzadkich przypadkach obie te choroby mogą mieć charakter nabyty. Są wówczas wywołane nieprawidłową reakcją układu immunologicznego wobec własnych białek organizmu. Nabyta hemofilia bywa groźnym dla życia powikłaniem porodu i porodu, podczas gdy nabyta choroba von Willebranda może być przyczyną krwawień u pacjentów cierpiących na choroby limfoproliferacyjne lub nowotworowe.

Von Willebrand disease and hemophilia – are they always inherited?

Von Willebrand disease and hemophilia A are inherited bleeding disorders resulting from deficiency or dysfunction of plasma clotting factors. The clinical picture of these disorders comprises a variety of bleeding symptoms, including life threatening hemorrhages. Mild bleeding disorders often manifest late in life and are still underdiagnosed. Additional diagnostic difficulties with mild von Willebrand disease are caused by the fact that the diagnosis requires specific coagulological tests, available only in selected laboratories in Poland. Von Willebrand disease and hemophilia A are genetic disorders. Causative treatment is not available so far. Modern, effective substitution therapy makes it possible to prevent severe complications, disability as well as to improve patients' quality of life and their social functioning. In rare cases both these disorders can have an acquired nature. The underlying cause is an abnormal reaction of the immunological system, directed against the body's own proteins. Acquired hemophilia can be a life threatening complication of delivery and puerperium; whereas acquired von Willebrand disease can cause bleeding episodes in patients suffering from lymphoproliferative disorders or neoplasms.

Choroba von Willebranda

Czynnik *von Willebranda* wyróżnia się spośród innych białek biorących udział w procesie krzepnięcia krwi, pełni bowiem w organizmie dwójaką rolę: uczestniczy zarówno w hemostazie pierwotnej, jak i wtórnej. Pośrednicząc w agregacji płytek krwi wspomaga mechanizmy hemostazy płytkowej i przyczynia się do wzmocnienia czopu płytkowego (hemostaza pierwotna). Ponad-

to pełni rolę ochronną wobec czynnika VIII krzepnięcia: przedłuża jego okres półtrwania, uczestnicząc tym samym w krzepnięciu osoczym (hemostaza wtórna). Niedobór czynnika *von Willebranda* jest więc skazą krwotoczną o mieszanym charakterze: płytkowo-osoczym [1,2].

Choroba *von Willebranda* została po raz pierwszy opisana w 1926 r. i jest najczęstszą wrodzoną skazą krwotoczną. Na podstawie dużych badań populacyjnych stwierdzono, że mutacje genu czynnika *von Willebranda* występują u ok. 1-2% populacji [1,3]. Choroba jest jednak rozpoznawana zbyt rzadko, więc trudno określić jej rzeczywistą częstość.

W większości przypadków podejrzenie tego schorzenia wy-suwa się późno, w dorosłym wieku, niejednokrotnie dopiero po przebyciu poważnego epizodu krwotocznego.

Gen czynnika *von Willebranda* jest zlokalizowany na chromosomie 12. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny, w większości przypadków dominująco (typ 3 i niektóre podtypy typu 2

Adres do korespondencji:

Joanna Zdziarska
Katedra i Klinika Hematologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17
Tel. 012-424-76-00
e-mail: joannaz@patio.strefa.pl

dziedziczają się recesywnie). Ekspresja i penetracja zmutowanego genu jest zmienna, co sprawia, że obraz kliniczny tej choroby jest bardzo zróżnicowany, nawet w obrębie tej samej rodziny.

Diagnostyka choroby *von Willebranda* jest trudna. Rozpoznanie i diagnostyka różnicowa opiera się w głównej mierze na obrazie klinicznym oraz specjalistycznych badaniach koagulologicznych. Ogromne znaczenie ma dokładne zebranie ukierunkowanego wywiadu chorobowego ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju i charakteru krwawień, początku dolegliwości, przebiegów zabiegów chirurgicznych i ekstrakcji zębów, wywiadu ginekologicznego u kobiet, jak również wywiadu rodzinnego. Wraz z rozwojem metod laboratoryjnych stało się możliwe dokładne określenie typu i podtypu choroby, jednak specjalistyczne oznaczenia są dostępne jedynie w nielicznych ośrodkach w Polsce. Wsuwając na podstawie obrazu klinicznego podejrzenie choroby *von Willebranda* lub innej wrodzonej skazy krwotocznej należy po wykonaniu wstępnych badań (aPTT, PT, liczba płytek krwi, czas krwawienia) skierować pacjenta do jednego z ośrodków referencyjnych w celu potwierdzenia rozpoznania. Należy przy tym pamiętać, że prawidłowe wyniki wymienionych badań przesiewowych nie wykluczają skazy krwotocznej, w szczególności choroby *von Willebranda*, zaburzeń czynności płytek krwi, skaz naczyńowych, łagodnych niedoborów niektórych czynników krzepnięcia, jak również głębokiego niedoboru czynnika XIII.

Wyróżniamy trzy typy choroby *von Willebranda*: najczęstszy z nich to typ pierwszy (ok. 60-80% chorych), w którym mamy do czynienia ze zmniejszeniem aktywności i stężenia czynnika *von Willebranda* w osoczu. Typ 2 (ok. 10-30% chorych) odznacza się produkcją dysfunkcyjnego czynnika *von Willebranda*, a najrzadszy typ 3 (ciężki, 1-5% chorych) to prawie całkowity brak tego białka w osoczu [3]. W obrębie typu 2 wyróżnia się kilka podtypów, w zależności od rodzaju zaburzeń czynnościowych w obrębie cząsteczki czynnika *von Willebranda* (2A, 2B, 2M, 2N).

W obrazie klinicznym choroby dominują krwawienia śluzówkowo-skórne. Najczęściej dochodzi do krwawień z nosa, z dziąseł, z przewodu pokarmowego, pacjenci skarżą się również na skłonność do siniaczenia i przedłużone krwawienia po skaleczeniach. Ekstrakcje zębów oraz zabiegi chirurgiczne wiążą się z nadmiernymi, nierzadko trudnymi do opanowania krwotokami. U kobiet obserwuje się obfite, długie krwawienia miesięczne, może dochodzić również do krwotoków w okresie połogu. W czasie ciąży u pacjentek z łagodnym typem choroby zazwyczaj nie dochodzi do powikłań krwotocznych, ponieważ poziom czynnika VIII oraz czynnika *von Willebranda* w 2. i 3. trymestrze ciąży fizjologicznie rośnie. U pacjentów z chorobą *von Willebranda* rzadko występują krwawienia typowe dla skaz osoczkowych (krwawienia dostawowe, krwawienia opóźnione), pojawiają się one jedynie u chorych z ciężkimi postaciami schorzenia (typ 3). U pacjentów z nieprawidłowo leczoną lub nierozpoznaną chorobą *von Willebranda* często występuje przewlekła niedokrwistość z niedoboru żelaza. W większości przypadków typu 1 i części przypadków typu 2 choroba ma łagodny przebieg i może ujawnić się dopiero w wieku dorosłym, po zabiegu chirurgicznym albo ekstrakcji zęba.

Lekiem z wyboru w leczeniu łagodnych postaci choroby *von Willebranda* jest desmopresyna w postaci dożyłnej, podskórnej lub donosowej (w Polsce: preparat Minirin i.v., podawany w dawce 0,3 µg/kg m. c. we wlewie trwającym ok. 30-60 minut). Doustne podawanie tego leku nie przynosi efektu klinicznego. Desmopresyna (analog wazopresyny) powoduje wyrzut czynnika *von Willebranda* oraz czynnika VIII z magazynów tkankowych, pozwalając na przejściowe znormalizowanie parametrów hemostatycznych u pacjentów typem 1 i części pacjentów z typem 2 choroby *von Willebranda* [2]. W leczeniu wspomagającym krwawień śluzówkowych bardzo skuteczne są leki antyfibrynolityczne (krwas traneksamowy – Exacyl p.o. lub i.v., kwas ε-aminokapronowy p.o.). [1].

W przypadku pacjentów z ciężką postacią choroby *von Willebranda*, osób, u których desmopresyna jest nieskuteczna lub przeciwwskazana (poważne nadciśnienie, niestabilna choroba wieńcowa), jak również po kilku dniach efektywnego stosowania desmopresyny, gdy zasoby tkankowe czynników wyczerpują się, konieczne staje się wdrożenie leczenia substytucyjnego. Źródłem czynnika *von Willebranda* są osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII bogate w czynnik *von Willebranda* (lek z wyboru przy niemożności zastosowania desmopresyny), krioprecypitat oraz osocze świeże mrożone (FFP). [3] Wszystkie te preparaty są w Pol-

sce dystrybuowane przez Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Osocze świeże mrożone można podać JEDY-NIE przy braku dostępności koncentratów oraz krioprecypitatu, w warunkach ratowania zdrowia lub życia. W pozostałych przypadkach jego zastosowanie jest błędem. W przeciwieństwie do FFP i krioprecypitatu, koncentraty czynników są poddane procedurom inaktywacji wirusów, co znacznie zwiększa ich bezpieczeństwo. W przypadku zabiegów chirurgicznych lub krwawień zagrażających życiu leczenie należy monitorować za pomocą odpowiednich oznaczeń laboratoryjnych, ustalając w zależności od wyników dawki leków i odstępy między kolejnymi dawkami [1,3].

Nabyta choroba *von Willebranda*

W niezwykle rzadkich przypadkach choroba *von Willebranda* może zostać rozpoznana u osoby, u której w przeszłości nie występowały żadne objawy krwotoczne i która nie jest genetycznie obciążona tą skazą krwotoczną. Zazwyczaj towarzyszy wówczas innym schorzeniom. Nabyta choroba *von Willebranda* może rozwijać się na podłożu immunologicznym, gdy jej przyczyną są przeciwciała skierowane przeciw różnym domenom czynnika *von Willebranda* lub przeciwciała przyspieszające eliminację tego białka z krwiobiegu [2,4]. Możliwy jest również mechanizm nieimmunologiczny, np. absorpcja czynnika *von Willebranda* na komórkach nowotworowych lub nieprawidłowych funkcjonalnie płytkach krwi, albo zmniejszenie jego produkcji towarzyszące zaburzeniom czynności tarczycy. [2] Choroba dotyczy głównie osób po 40 r.ż. U dużej części z nich stwierdza się choroby limfoproliferacyjne (przewlekłą białaczkę limfatyczną, białaczki limfoblastyczne, chłoniaki niezziarnicze) lub szpiczaka mnogiego. U podłoża tego schorzenia mogą również leżeć inne stany patologiczne, takie jak: nadpłytkowość, choroby autoimmunologiczne (toczeń układowy, sklerodermia), nowotwory (guz *Wilmsa* i inne), wrodzone wady zastawkowe serca (ciężka stenoza aortalna), czy niedoczynność tarczycy [4].

Częstość tego schorzenia może w rzeczywistości być większa niż się sądzi, ponieważ w praktyce klinicznej zbyt rzadko wykonuje się odpowiednie oznaczenia laboratoryjne u pacjentów z objawami nabytej skazy krwotocznej. Ponadto w niektórych przypadkach błędnie rozpoznaje się wrodzoną postać tej choroby. [4]

Nabyta choroba *von Willebranda* objawia się nagłą tendencją do krwawień, głównie śluzówkowych, które mogą mieć poważny przebieg. W leczeniu stosuje się desmopresynę, koncentraty czynnika VIII bogate w czynnik *von Willebranda*, czasem krioprecypitat. W literaturze opisywano przypadki skutecznego zastosowania dożylnych immunoglobulin, plazmaferezy lub rekombinowanego aktywnego czynnika VIIa [2,5,6]. Oczywiście bardzo istotne znaczenie ma leczenie choroby podstawowej, w wyniku którego może dojść do spontanicznej remisji zaburzeń krzepnięcia [4].

Hemofilia

Najbardziej znaną i najczęstszą wrodzoną osoczkową skazą krwotoczną jest hemofilia A, czyli niedobór czynnika VIII krzepnięcia. Czynniki VIII oraz czynnik IX, którego deficyt jest przyczyną rzadszej hemofilii B, są elementami tzw. szlaku wewnątrzprzewodnego krzepnięcia, niezbędnymi do generacji wystarczającej ilości trombiny, która przekształca fibrynogen w nierozpuszczalną fibrynę. Oba te czynniki nie biorą udziału w hemostazie pierwotnej (zależnej od naczyń krwionośnych i płytek krwi), dlatego obraz kliniczny skaz osoczkowych jest inny niż w przypadku zaburzeń naczyńowych i płytkowych, w tym choroby *von Willebranda*. U pacjentów chorych na hemofilię dochodzi do krwawień po ekstrakcjach zębów, po zabiegach chirurgicznych i urazach, przy czym krwotoki te często mają charakter opóźniony. Czas krwawienia (np. po pobraniu krwi lub niewielkim zranieniu skóry) jest prawidłowy. Typowe dla tej choroby są krwawienia dostawowe (również samoistne, niebędące skutkiem urazu), domięśniowe oraz z przewodu pokarmowego.

Hemofilia jest znacznie rzadsza od choroby *von Willebranda*, a jej częstość wynosi w Polsce 1:12300 mieszkańców [7]. Hemofilia A i B mają podłoże genetyczne i dziedziczą się w sposób związany z płcią. Wyróżniamy trzy typy hemofilii: ciężki (aktywność odpowiedniego czynnika w osoczu < 1%), umiarkowany (1-5%) oraz łagodny (5-40%) [8]. Pacjenci z ciężką postacią hemofilii cierpią z powodu licznych, samoistnych krwawień do dużych stawów, prowadzących do zaawansowanej artropatii, niepełno-

sprawności, jak również konieczności przeprowadzania kosztownych zabiegów ortopedycznych (synwektomia, artrodeza, endoprotezowanie stawów). U pacjentów z łagodną hemofilią do krwawień dochodzi jedynie w wyniku urazów lub po operacjach chirurgicznych. Kobiety, które są nosicielkami hemofilii A lub B, również mogą doświadczać podobnych objawów, jak pacjenci z łagodną hemofilią, ponieważ stężenie deficytowego czynnika może być u niektórych z nich niższe od dolnej granicy normy (średnio wynosi ono 50%). Niektóre nosicielki hemofilii wymagają więc zabezpieczenia hematologicznego przed operacjami, ekstrakcjami zębów oraz w okresie okołoporodowym [1].

Nie jest na razie możliwe przyczynowe leczenie hemofilii. Objawowe leczenie chorych z łagodną hemofilią A, podobnie jak większości pacjentów z chorobą *von Willebranda*, polega na podawaniu desmopresyny (Minirin i.v.). Ważną rolę odgrywają tu również leki antyfibrynolityczne, zwłaszcza w przypadku krwawień po ekstrakcjach zęba oraz krwawień z nosa. W przypadku umiarkowanej i ciężkiej hemofilii A konieczne jest dożylne podawanie koncentratów czynnika VIII. Krioprecypitat oraz osocze świeżo mrożone są metodami leczenia stosowanymi w przeszłości, gdy nie były dostępne odpowiednie koncentraty, znacznie mniej od nich skutecznymi i mniej bezpiecznymi. Wytwarzane z osocza koncentraty czynnika VIII są poddawane licznym procedurom inaktywacji wirusów, niemniej jednak najpełniejsze bezpieczeństwo zapewniają pacjentom jedynie preparaty rekombinowane, wytwarzane metodami inżynierii genetycznej. W Polsce wciąż stosuje się jedynie koncentraty osoczo pochodne. Pacjenci z hemofilią B są leczeni koncentratami czynnika IX (w Polsce osoczo pochodnymi, na świecie również rekombinowanymi). Desmopresyna jest u nich nieskuteczna.

Podstawą leczenia ciężkiej hemofilii A i B jest tzw. leczenie domowe. Jedynie stała, łatwa dostępność koncentratu odpowiedniego czynnika krzepnięcia pozwala na wczesne leczenie wylewów krwawych i zapobieganie najgroźniejszym powikłaniom, niepełnosprawności, absencji w pracy i w szkole. Pacjenci samodzielnie podają sobie lek tuż po wystąpieniu pierwszych objawów krwawienia, dzięki czemu w większości przypadków udaje się uniknąć pełnoobjawowych wylewów dostawowych. Mogą również zastosować preparat przed aktywnością, która zwykle powoduje krwawienia (np. wysiłkiem fizycznym, zajęciami w-f). Taki typ leczenia jest nazywany „leczeniem na żądanie”. Naturalną, stosowaną w większości krajów Europy zachodniej metodą zapobiegania wylewom jest profilaktyka, czyli regularne podawanie deficytowego czynnika krzepnięcia kilka razy w tygodniu. W Polsce profilaktyka koncentratami czynnika VIII i IX jest obecnie niedostępna z powodu niewystarczającego zaopatrzenia kraju w te preparaty.

U części pacjentów, głównie z ciężką hemofilią A, leczenie substytucyjne prowadzi do poważnego powikłania, jakim jest pojawienie się przeciwciał przeciw brakującemu czynnikowi krzepnięcia (tzw. inhibitora czynnika krzepnięcia). Pojawieniu się inhibitora nie towarzyszą żadne objawy kliniczne. Standardowe leczenie staje się jednak nieskuteczne i zwykle konieczne jest stosowanie tzw. „preparatów omijających”: rekombinowanego czynnika VIIa lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny, co znacznie utrudnia leczenie i zwiększa jego koszt. Przed zabiegami operacyjnymi oraz w przypadku osłabienia odpowiedzi na dotychczas stosowane leczenie należy wykonać badanie w kierunku inhibitora czynnika VIII/IX [1,8]. Większość dorosłych pacjentów z hemofilią jest ponadto zarażona wi-

rusem zapalenia wątroby typu C, niektórzy również wirusem B. Jest to wynikiem kontaktu z preparatami osoczo pochodnymi (FFP, krioprecypitat) w przeszłości, zanim wprowadzone zostały rutynowe badania przesiewowe dawców krwi.

Nabyta hemofilia

Nabyty niedobór czynnika VIII występuje bardzo rzadko, lecz może objawiać się poważnymi, groźnymi dla życia krwawieniami (umieralność kształtuje się na poziomie 6-22%) [1]. Pojawiają się one u osoby, która nie cierpiała w przeszłości na zaburzenia krzepliwości krwi, a w jej rodzinie nie występowały skazy krwotoczne. W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii najczęściej dochodzi tu do powstawania rozległych, spontanicznych lub pourazowych krwawików podskórnych oraz do silnych krwawień śluzówkowych. [1,9]. U podłoża tego schorzenia leżą autoprzeciwciała skierowane przeciw czynnikowi VIII, które neutralizują aktywność biologiczną tego białka. Nabyta hemofilia może pojawić się u osób chorujących na pewne określone choroby, choć w części (około połowie) przypadków nie udaje się wykryć takiego związku. Do stanów sprzyjających zachorowaniu na tę chorobę zaliczamy: toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, inne choroby autoimmunologiczne, nowotwory (zwykle pochodzenia nabłonkowego lub limfoproliferacje) [1]. Stwierdzając nabytą hemofilię należy więc poszukiwać schorzenia podstawowego, ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów. Nabyta hemofilia może również pojawiać się u kobiet w okresie poporodowym (nawet kilka miesięcy po rozwiązaniu), choć w takich przypadkach czasem ustępuje samoistnie.

W leczeniu doraźnym (w celu zahamowania krwotoku) w niektórych przypadkach można podawać desmopresynę lub duże dawki koncentratu czynnika VIII (monitorując aktywność czynnika VIII w osoczu). Skuteczny może okazać się wieprzowy czynnik VIII (aktualnie niedostępny w Polsce). W większości przypadków konieczne staje się zastosowanie koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny lub rekombinowanego czynnego czynnika VIIa. Efekt plazmaferezy jako metody usunięcia krążących przeciwciał jest niestety krótkotrwały [8]. Długofalowym celem leczenia jest trwała eliminacja inhibitora czynnika VIII, co można osiągnąć stosując leki immunosupresyjne (głównie prednizon i cyklofosfamid).

Piśmiennictwo

1. Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK. Textbook of Hemophilia. Blackwell Publishing, Oxford 2005.
2. Michelson AD. Platelets. New York: Academic Press/Elsevier Science, 2002.
3. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. N Engl J Med. 2004; 351: 683-694.
4. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand disease. Mayo Clinic Proceedings. 2002; 77: 181-187.
5. Franchini M, Veneri D, Lippi G. The use of recombinant activated factor VII in congenital and acquired von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006; 17: 615-619.
6. Lipkind HS, Kurtis JD, Powrie R, Carpenter MW. Acquired von Willebrand disease: management of labor and delivery with intravenous dexamethasone, continuous factor concentrate, and immunoglobulin infusion. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 2067-2070.
7. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, Juszyński A, Wozniak D, Strzelecki O, Szczepanik AB. Haemophilia in Poland. Haemophilia. 2006; 12: 52-57.
8. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003; 361: 1801-1809.
9. Buczma A, Windyga J. Hemofilia nabyta. Pol Arch Med Wewn, 2007; 117: 227-233.