

БОЛЕСТ НА VON WILLEBRAND

ICD-10 code: D68.0 Болест на von Willebrand

Orpha code:

903 Болест на von Willebrand
166078 Болест на von Willebrand тип 1
166081 Болест на von Willebrand тип 2
166084 Болест на von Willebrand тип 2A
166087 Болест на von Willebrand тип 2B
166090 Болест на von Willebrand тип 2M
166093 Болест на von Willebrand тип 2N
166096 Болест на von Willebrand тип 3

OMIM code: 613554

Определение на заболяването

Болестта на von Willebrand (БВ) е най-честото заболяване от групата на вродените нарушения на кръвосъсирване и се дължи на липса или нарушена структура на фактора на von Willebrand (ФВ). Засяга двата пола и не зависи от расова принадлежност и етнос. Обикновено се унаследява по автозомно-доминантен начин, но са описани и случаи на автозомно-рецесивна и X-свързана форма.

Дефицитът или дисфункцията на ФВ резултира в дефектна първична хемостаза, следствие на отсъствие или абнормна тромбоцитна адхезия, както и в намаляване на циркулиращия фактор VIII. В зависимост от вида на дефекта на ФВ, БВ се класифицира в три типа – Тип 1, Тип 2 с четири подтипа (Тип 2A, Тип 2B, Тип 2M и Тип 2N) и Тип 3.

Заболяването се характеризира с фамилна анамнеза за абнормно кървене и различни по вид и тежест кръвоизливи. Клиничната изява на Тип 2A, Тип 2B и Тип 2M наподобява тази на Тип 1 и се характеризира предимно с кожно-лигавично кървене. За разлика от тях, фенотипа на кървене при децата с Тип 2N се доближава по-вече до този на лека и средна хемофилия. Тип 3 се среща много рядко и клинично се проявява както с кожно-лигавично кървене, така и с кръвоизливи в меки тъкани, мускули и стави.

При лечението на БВ се използват три стратегии: повишаване на плазмената концентрация на ФВ чрез стимулиране освобождаването му от ендогенните депа на организма с дезмопресин, заместително въвеждане на ФВ чрез високопречистени плазмени концентрати, съдържащи ФВ и използване на агенти, които стимулират хемостазата и по-бързото заздравяване на рани.

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Няма точни данни за заболяването в България. Според данни, съобщавани в презентации на национални форуми, броят на пациентите с БВ е около 90, а по данни на НЗОК, годишния брой на реимбурсираните здравноосигурени лица за 2014 г. с БВ е 28. Предполага се, че цифрата е по-малка поради факта, че от една страна съществуват болни с лек фенотип на кървене, които не получават лечение от НЗОК и от друга – има пациенти в клинични проучвания, които също не получават лечение от НЗОК. Регистрираните новозабоделели с БВ през последните години са около 1-2 нови случая за година.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Болестта на Вилебранд е най-честото наследствено нарушение на кръвосъсирването с честота 1 на 100 – 10 000. Клинично изявените форми, изискващи лечение са около 1/1000, от които 75% са Тип 1 VWD и 20% Тип 2 VWD. Тип 3 VWD се среща много рядко.

Критерии за диагностициране на заболяването

Болестта на Вилебранд се дължи на липса или нарушена структура на ФВ. Факторът на Вилебранд е голям мултимерен гликопротеин, който се синтезира в мегакариоцитите и ендотелните клетки и играе две важни роли в хомеостазата: от една страна големите мултимери се свързват с тромбоцитния гликопротеин Ib (GPIb), което води до активиране и прикрепване на тромбоцитите към увредения ендотел и от друга – протеина на ФВ е носещата и стабилизираща съставка на молекулата на фактор VIII (FVIII), предпазвайки го от разрушаване и елиминиране от плазмата.

Болестта на Вилебранд се класифицира в три типа.

Тип 1 се среща приблизително в 75% от случаите и се дължи на частичен дефицит на нормално функциониращ ФВ. Клиничната картина се представя с кожно-лигавично кървене, включващо епистаксис, насинявания и менорагия или продължително кървене след хирургична интервенция. Тежестта на кървене корелира с нивото на ФВ.

Тип 2 се характеризира с функционални дефекти на ФВ и се разделя на 4 подтипа – 2А, 2В, 2М и 2N:

При Тип 2А в молекулата на ФВ липсват големите (високомолекулни) мултимери и страда неговата тромбоцитно-зависима функция. Това може да се дължи или на невъзможност да се синтезират от организма или да се разграждат на по-късен етап до по-ниско молекулни единици.

При Тип 2В липсват най-големите мултимери поради повишен афинитет към тромбоцитните мембрани (GPIb). В резултат на това често се появява и умерено намаление на броя на тромбоцитите поради изразена спонтанна агрегация.

Тип 2М има характеристика на Тип 2В, но мултимерната структура на ФВ е нормална и липсват характерните за Тип 2В тромбоцитни агрегати и тромбоцитопения.

При Тип 2N фактора на Вилебранд има намален афинитет към фактор VIII, поради което нивото на фактор VIII е намалено.

Клиничната изява на Тип 2А, Тип 2В и Тип 2М наподобява тази на Тип 1 и се характеризира предимно с кожно-лигавично кървене. За разлика от тях, фенотипа на кървене при децата с Тип 2N се доближава по-вече до този на лека и средна хемофилия. По правило кръвоизливите при възрастни с Тип 2 са по-тежко изразени в сравнение с Тип 1.

Тип 3 се среща много рядко и се дължи на почти пълна липса на ФВ (<5%). Нивото на фактор VIII също е ниско и рядко надвишава 10%. Клинично се проявява както с кожно-лигавично кървене, така и с кръвоизливи в меки тъкани, мускули и стави.

Фенотипа на кървене при БВ е различен. В повечето случаи кървенето е леко и се провокира локално. Болестта на Вилебранд не е причина за по-често кървене, а за по-продължително. За типични прояви се приемат кожно-лигавичните кръвоизливи като епистаксис, кървене от венците при миене на зъби, екхимози и менорагия при жените. По-рядко може да се наблюдава кървене след прорязване на зъби или от други места на устната кухина, хранопровод, стомах, тънки и дебели черва, пикочо-полова и дихателна система. Кръвоизливи настъпват и при малки порезни рани, както и под формата на подкожни и тъканни хематоми при травми. Болестта може да се прояви и с тежки кръвоизливи след зъбни екстракции, адено- и тонзилектомия, други оперативни интервенции или след раждане. При Тип 3 клиничната картина може да наподобява хемофилия с прояви на мускулно кървене и хемартрози. За БВ трябва да се мисли и при пациенти с кървене от тромбоцитопеничен тип и фамилен анамнез за хеморагична диатеза.

Важна част от диагностичния процес е да се проучи дали при останалите членове на семейството са наблюдавани ситуации на “по-нетипично” или на “по-продължително” кървене, провеждане на хистеректомия поради маточно кръвотечение, по-продължително кървене след бръснене и др. При голяма част от случаите, диагнозата БВ се поставя първо при дете от семейството и след това се доказва при родител, брат, сестра или друг родственик чрез скринингово изследване.

Тъй като ФВ е острофазов реагент и нивото му се покачва по време на бременност и след хирургична намеса, това може да повлияе върху симптомите при пациенти с лека форма на БВ. Поради това, резултатите от хемостазиологичните изследвания трябва да бъдат внимателно интерпретирани при стресови ситуации, например след раждане или тежки оперативни интервенции. Дори и стреса при вземане на кръв може да повиши нивото на ФВ, което може да затрудни потвърждаването на диагнозата при повторно изследване. Новородените след вагинално раждане също имат повишени нива на ФВ, което допълнително затруднява диагностицирането в неонаталния период. Нивата на ФВ могат да бъдат до 25% по-ниски при индивиди с кръвна група О, което повишава трудността при различаване на болни от здрави хора с по-ниско ниво на ФВ.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Скрининговото изследване няма особена стойност за поставяне на диагноза БВ. Кръвната картина може да докаже желязодефицитна анемия, ако има значителна загуба на кръв, но тя е неспецифична. При пациенти с рядката форма на Тип 2В може да има лека тромбоцитопения. Ако нивото на ФВ е достатъчно ниско, активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) може да бъде удължено поради намалена концентрация на фактор VIII, но това не е чувствителен и специфичен метод. Изследването на тромбоцитната функция чрез PFA-100 е по-полезен скринингов тест за БВ. Чувствителността на това изследване за идентифициране на пациенти с БВ е много висока, но методът не е специфичен. Понастоящем за диагностика на БВ се използват 4 специфични теста:

1. Коагулантна активност на фактор VIII (FVIIIc): функционално изследване на коагулантната

активност на фактор VIII.

2. Антиген на ФВ (Von Willebrand factor antigen, VWF:Ag): изследва се количеството на протеина на ФВ без да се прави оценка на неговата функционална активност. Изследването се осъществява чрез количествена имуноелектрофореза или (Laurell assay) или чрез ензим-свързан имуносорбентен анализ.

3. Активност на ФВ (Von Willebrand factor activity, VWF:RCo): ристоцетина предизвиква свързване на ФВ с GPIb рецептора на формалин-фиксиран тромбоцити. Наклонът на кривата на тромбоцитната аглутинация корелира с нивото на плазмения ФВ.

4. Мултимерен анализ на ФВ (Multimeric analysis): използва се агароза-гел-електрофореза за идентифициране на количествени или качествени аномалии на мултимера. Най-често срещания Тип 1 на БВ има нормален мултимерен анализ.

Дори след получаване на резултатите от гореспоменатите тестове, може да има затруднения при определяне на това, дали едно дете има БВ или не, особено при леки случаи. За разлика от хемофилията, при БВ не са ясно дефинирани нивата на VWF:Ag или VWF:RCo, които разграничават нормалните пациенти от тези с БВ. С изключение на пациентите с категорично установени ниски нива на ФВ (<30%), при всички останали случаи диагнозата трябва да се извършва след консултация с хематолог.

Диференциалната диагноза включва хемофилия А и В и други коагулационни нарушения, водещи до удължаване на времето за съсирване.

Алгоритми за лечение на заболяването

При лечението на БВ се използват три стратегии: повишаване на плазмената концентрация на ФВ чрез стимулиране освобождаването му от ендогенните депа на организма с дезмопресин, заместително въвеждане на ФВ чрез високопречистени плазмени концентрати, съдържащи ФВ и използване на агенти, които стимулират хемостазата и по-бързото заздравяване на рани. Пациентите и семействата трябва да бъдат съветвани да избягват аспирин, нестероидни противовъзпалителни средства и други инхибиращи тромбоцитната функция медикаменти. За децата се препоръчва да носят гривни MedicAlert и да бъде осигурена лесно достъпна информация (в училище, лекарския кабинет, центъра по хемофилия, дома), посочваща диагнозата и уточняваща лечението при наличието на кръвоизлив.

1. Лечение с Desmopressin (DDAVP)

- Венозно (0.3 mcg/kg) или интраназално (150 mcg или едно впръскване за пациенти под 50 kg и 300 mcg или две впръсквания за пациенти над 50 kg).
- При започване на лечение с DDAVP се препоръчва предварителна оценка на терапевтичния ефект чрез изследване на VWF:RCo и активността на FVIII преди и един час след приложение на DDAVP. Може да се обсъди допълнително тестване на 2^н-4^н час след приложение на DDAVP.
- По-голямата част от пациентите с Тип 1 VWD отговарят на лечението с DDAVP, макар че в случаите на VWF:RCo <10 IU/dl и активност на FVIII < 20 IU/dl е по-малко вероятно да имат сигнификантен клиничен отговор.
- При пациенти с Тип 2 VWD се препоръчва DDAVP да се прилага с повишено внимание или да не се прилага. При Тип 2 VWD, DDAVP ще увеличи концентрацията на VWF, но дисфункцията му ще остане непроменена и при Тип 2B може да резултира в транзиторна тромбоцитопения.
- Страничните ефекти включват зачервяване на лицето, транзиторна хипер- или хипотония, главоболие, абдоминален дискомфорт и задържане на течности.
- При малки деца и пациенти с висок риск от хипонатриемия и гърч трябва да се обсъжда алтернативно лечение.
- За да се избегне тахифилаксия, лечението с DDAVP обикновено се прекъсва след приложение на 2 или 3 дневни дози.
- DDAVP не се препоръчва при деца под 4-годишна възраст.

2. Лечение с лекарствени препарати, съдържащи VWF

- лекарствени препарати в България, съдържащи VWF (FVIII/VWF), с терапевтични показания за VWD: *Wilate*[®], *Immunate*[®]
- дозирането и режимите на приложение при различните локализации и тежест на кръвоизливи са както при хемофилия А.

Обобщена таблица за лечение на VWD с DDAVP и концентрати FVIII/VWF

Тип на VWD	Лечение на първи избор	Алтернативно и допълващо лечение
Тип 1	DDAVP	антифибринолитици, естрогени, FVIII/ VWF концентрат

Тип 2A	FVIII/ VWF концентрат	DDAVP
Тип 2B	FVIII/ VWF концентрат	
Тип 2M	FVIII/ VWF концентрат	
Тип 2N	DDAVP	
Тип 3	FVIII/ VWF концентрат	DDAVP, тромбоцитен концентрат

3. Профилактика при пациенти с БВ

- Продължителна профилактика се обсъжда при пациенти с рецидивиращи ставни или тежки лигавично-кожни кръвоизливи, които не могат да бъдат адекватно контролирани от друго лечение.

4. Особенности при лечението на леки кръвоизливи и при профилактика на леки хирургични интервенции

- Леки кръвоизливи могат да бъдат лекувани с интравенозен или интраназален DDAVP.
- Ако отговорът към DDAVP е неадекватен, трябва да се използва концентрат FVIII/VWF.
- При малки хирургични интервенции профилактиката трябва да достигне нива на VWF:RCo и FVIII ≥ 30 IU/dl (за предпочитане ≥ 50 IU/dl) за 1-5 дни.
- Комбинирането на DDAVP с антифибринолитици се приема за ефективна комбинация при орална хирургия на пациенти с БВ с лек или среден фенотип на кървене.

5. Особенности при лечението на тежки кръвоизливи и при профилактика на големи хирургични интервенции

- Всички терапевтични планове трябва да бъдат базирани върху обективни лабораторни детерминанти, оценяващи нивата на активност на VWF:RCo и FVIII преди и след приложение на DDAVP или концентрат на FVIII/VWF.
- При тежки кръвоизливи (интракраниални, ретроперитонеални) или при профилактика на големи хирургични интервенции, началните нива на активност на VWF:RCo и FVIII трябва да бъдат ≥ 100 IU/dl и да бъдат поддържани над ≥ 50 IU/dl поне 7-10 дена.
- При всички пациенти, получаващи концентрат на FVIII/VWF, клиницистите трябва да извършват оценка на тромботичен риск и да представят подходяща стратегия за превенция на тромбоза.
- За намаляване на риска от периперативна тромбоза, нивата на VWF:RCo не трябва да надхвърлят 200 IU/dl и активността на FVIII не трябва да надхвърля 250 IU/dl.

6. VWD при жени

- Хормонални контрацептиви са първа линия терапия при менорагия при подрастващи или възрастни жени, които не предвиждат бременност.
- При раждане на дете, при жените трябва да бъдат постигнати нива на VWF:RCo и FVIII поне 50 IU/dl преди раждане, като тези нива трябва да бъдат поддържани 3-5 дни с последващо наблюдение за късно кървене.
- Приложението на DDAVP преди раждане е противопоказано. Може да се приложи след клампиране на пъпната връв в стандартна доза.
- Антифибринолитици не се препоръчват в следродовия период поради риск от тромбози.

Алгоритми за проследяване на заболяването

При пациенти, провеждащи профилактика и редовно лечение “при нужда”, прогнозата е отлична с продължителност на живота, съвместима с останалата популация. Най-честите и сериозни усложнения са в резултат от рецидивиращото ставно кървене при пациенти с Тип 3 с развитие на инвалидизиращи артрити, познати в литературата като хронична хемофилна артропатия. Сериозно усложнение на мускулните хематоми е образуване на хемофилни псевдотумори (кръвни кисти).

Проследяването на заболяването се провежда в специализирани центрове от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на основното заболяване и на неговите усложнения. В екипите са включени хематолог, хепатолог, ортопед, физиотерапевт, генетик, психолог и социален работник. Специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост.

Алгоритъмът на проследяване е разработен от Работна група по хемофилия към БМСХ и е включен към Изискванията на НЗОК за провеждане на лечение на пациенти с вродени коагулопатии в извънболничната помощ.

Показатели и изследвания	Исходни стойности при започване на лечение	+ 3 м.*	+ 6 м.*	+ 12 м.*	Клинични показания *
Телесна маса (кг)	х		х		
Ръст (см)					
Оценка на ставен статус	х		х		х
Документирано ниво на дефицитния коагулационен фактор	х				
Изследване на инхибитори (Bethesda)	х	х**	х***		х
ПКК (хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, тромбоцити)	х		х		
ALAT, ASAT	х				х
Анти-HCV антитела, HBsAg, HIV	х			х	х
Образни изследвания (рентген, КТ, МРТ, ехография) на таргетни зони					х
Ксерокопии от дневника на пациента с хемофилия			х		х

* + 3 м. - извършват се на всеки 3 месеца за пациенти на профилактика до достигане на 50 експозиционни дни; + 6 м. - извършват се на всеки 6 месеца; + 12 м. - извършват се на всеки 12 месеца; клинични показания - извършват се по клинични показания

** само за пациенти на профилактика до достигане на 50 експозиционни дни

*** само за пациенти на профилактика след достигане на 50 експозиционни дни

само за пациенти на лечение „при необходимост“ до достигане на 50 експозиционни дни.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Пациентите със ставни кръвоизливи се нуждаят от специфична рехабилитация на опорно-ставната система, която трябва да бъде провеждана от специалисти с опит при рехабилитацията на хемофилна артропатия.

Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната болест, съпътстващите усложнения и необходимостта от непрекъснато заместително лечение и да намери сили да организира и поддържа нормален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност постоянни лекари и психолог да водят лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Добре лекуваните пациенти могат да упражняват по-голямата част от познатите професии и рядко се срещат непреодолими трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължителна.

Библиография:

1. Калева В. Център за комплексно лечение на хемофилия и таласемия в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна. Първа научно-практическа конференция на БЛС 2014 г. Несебър, 1-2.11.2014
2. *Вродени коагулопатии*. Методични указания за диагностициране, лечение и проследяване на пациенти със заболявания на кръвта и кръвотворните органи. БНДКТХ, версия 2, 2011 (www.bsctth.med-bg.info)
3. Rick ME, Konkle BA. Von Willebrand disease. In Consultative Hemostasis and Thrombosis. 3th ed. 2013: 90-102

4. Breakey VR, Carcao M. Von Willebrand Disease in Children. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. Ed V. Blanchette et al. KARGER, 2013:79-89
5. Laffan MA, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology* 2014;167:453-465
6. 2012* Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of von Willebrand Disease. ASH
7. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. Von Willebrand disease: evidence based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute Expert Panel report. *Haemophilia* 14:171–232, 2008
8. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2012
9. Giangrande P, et al. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 2014; 12 (Suppl. 3): 525-530.
10. Colvin BT et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14:361-374
11. O'Mahoni B, et al. Haemophilia care in Europe – survey of 35 countries. *Haemophilia* 2013;1-9