

Enfermedad de von Willebrand adquirida

Acquired von Willebrand syndrome

Chuliber, Fernando

Hospital Italiano de Buenos Aires

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar



**TROMBOSIS Y
HEMOSTASIA:
COAGULOPATÍA EN
ONCOHEMATOLOGÍA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 89-94
Noviembre 2022

Palabras claves: enfermedad de von willebrand,
enfermedad de von willebrand adquirida,
trastornos hemorrágicos.

Keywords: von willebrand disease,
acquired von willebrand síndrome,
bleeding disorders.

Introducción

La enfermedad de von willebrand adquirida (del inglés AVWS) es un desorden hemorrágico secundario a la disminución en los niveles o la alteración en la función del factor de von willebrand (VWF). Se la reconoce como una entidad rara, aunque su prevalencia no se ha estimado con exactitud, y se estima que existe un marcado sub-diagnóstico⁽¹⁾. Estudios reportaron que la variante adquirida representa el 22% de las entidades hemorrágicas con von willebrand bajo, lo que indicaría que la enfermedad de von willebrand (del inglés VWD) congénita tiene una prevalencia mayor⁽²⁾.

La AVWS es heterogénea en los mecanismos fisiopatológicos, y en las enfermedades que pueden ocasionarla. Las enfermedades subyacentes determinan el tipo de mecanismo fisiopatológico desencadenante. Las causas cardiológicas son las más fre-

cuentes. Entre ellas se destacan la estenosis aórtica y los dispositivos de asistencia ventricular. Este grupo de causas tiene mecanismos fisiopatológicos particulares. Fundamentalmente producen proteólisis del VWF debido a las fuerzas de cizallamiento circulatoria (proteólisis mecánica) o por el aumento de la actividad de ADAMTS13⁽³⁾. Las linfoproliferativas son las enfermedades oncohematológicas más frecuentemente asociadas con AVWS. El mayor número de casos reportados están asociados a leucemia linfática crónica (LLC), mieloma múltiple, enfermedad de Waldenstrom, linfomas y amiloidosis AL. El principal mecanismo subyacente es la formación de anticuerpos con capacidad de neutralizar epitopes funcionales de la molécula de VWF o incrementar su depuración por la formación de inmunocomplejos. Además, también se reportó la anormal expresión del receptor Ib de células malignas con incremento

de la unión al VWF y su consecuente reducción en la circulación, y la adsorción a paraproteínas. Otro grupo reconocible de causas de AVWS son las enfermedades mieloproliferativas. En ellas, la adsorción de los multímeros de alto peso molecular (del inglés HMW) del VWF es el principal mecanismo fisiopatológico implicado, aunque se postulan otros, como la proteólisis por hiperviscosidad. La asociación más fuerte se encontró con los casos de trombocitemia esencial y trombocitosis extrema (>1 millón de plaquetas/mm³), aunque no es infrecuente detectar AVWS con un recuento de plaquetas menor o en otras neoplasias mieloproliferativas⁽⁴⁾.

Las manifestaciones hemorrágicas de la variante adquirida no suelen diferir de las desarrolladas en el von willebrand congénito. La expresión clínica suele ser variable, con un espectro desde casos asintomáticos solamente con expresión analítica hasta pacientes con manifestaciones hemorrágicas severas con riesgo de vida. De manera característica, la AVWS se diagnostica en pacientes sin historia personal o familiar de sangrado. Además, habitualmente se detecta en una edad más avanzada comparado con la forma congénita. Pero el pilar orientador más relevante en su diferenciación con la forma congénita es la existencia de causas subyacentes⁽⁵⁾.

A continuación, se presentarán dos casos clínicos de AVWS secundarios a enfermedades oncohematológicas con el objetivo de mostrar las dificultades diagnósticas y terapéuticas que suelen ocurrir en este grupo de enfermedades.

Caso clínico 1

El primer caso se trata de un hombre de 61 años con antecedentes de hipertensión arterial, depresión mayor y litiasis renal. En contexto de un análisis de rutina se detectó linfocitosis de 20.000 / mm³ sin citopenias asociadas. Al examen físico presentaba adenomegalias móviles axilares y cervicales bilaterales. En paciente no tenía síntomas B. La citometría de flujo de sangre periférica confirmó el diagnóstico de LLC B típica. Los estadios de la enfermedad eran Binet A y RAI 1. Inicialmente, no había criterios para iniciar tratamiento.

Luego de unos meses de diagnosticada la LLC el paciente consulta a la guardia externa por gingivorragia espontánea. Ante el antecedente de LLC se sospecha AVWS. El laboratorio confirma el diagnóstico presuntivo: VWF:Ag de 20 %, VWF:RCo de

5% y FVIII de 33%. El resto de los parámetros de la coagulación no mostraban alteraciones. Se realizó terapia hemostática local y se indicó meprednisona 1 mg/kg/día.

Unos días después el paciente ingresó a Unidad de Terapia Intermedia (UTIM) por sangrado mayor por enterorragia con alto requerimiento de soporte transfusional. El paciente no refirió historia de sangrado en su ingreso. En el laboratorio inicial el paciente tenía una hemoglobina de 4 g/dL y adecuada respuesta reticulocitaria. El paciente persistía con parámetros de AVWS: VWF:Ag de 28 %, VWF:RCo de 16% y FVIII de 31%. Al ingreso estaba recibiendo 0,5 mg/kg/día de meprednisona. Se inició aporte de concentrado de FVIII/VWF y ácido tranexámico 1 gramo cada 8 horas como terapia hemostática. Además, se indicó inmunoglobulina G endovenosa (IGEV) 1 g/kg por dos días. La VEDA reveló pequeñas erosiones en la segunda porción del duodeno y en dos VCC realizadas no se detectó sangrado activo. Ante la sospecha de sangrado por angiodisplasias se realizó un centellograma con glóbulos rojos marcados que mostró actividad (pérdida hemática) en la unión ileocecal y en colon ascendente. Se confirmaron las angiodisplasias en yeyuno, íleon y colon ascendente y el sangrado se controló finalmente con terapias con adrenalina y clipado realizados mediante enteroscopia. Respecto al control de la AVWS, el paciente no presentó mejoría de los parámetros con la IGEV por lo que a los 7 días de administrado esa terapia se inició rituximab 375 mg/m² por 4 dosis. Finalmente, se otorgó el alta con buen estado general, hemoglobina en ascenso, pero sin mejoría de los parámetros analíticos de AVWD.

En los controles ambulatorios el paciente no presentó nuevos episodios de sangrados y no tuvo mejoría de los niveles de VWF:Ag, VWF:RCo ni de FVIII luego de completar las 4 dosis de rituximab. Al interrogatorio exhaustivo se detectó un posible fenotipo sangrador del paciente previo al diagnóstico de LLC, ya que manifestó sangrado excesivo con requerimiento de puntos hemostáticos en dos de las tres exodoncias a los que fue sometido, y presentó un hematoma subcutáneo extenso luego de un traumatismo de mediana intensidad. El score ISTH-BAT era de 4 puntos (fenotipo previo al diagnóstico de LLC). El paciente no había tenido cirugías mayores. El paciente negaba tener familiares con fenotipo sangrador o con diagnóstico de diátesis hemorrágicas. Se

realizó estudio de antígeno y cofactor en la hija (sin fenotipo sangrador) con resultados normales. En el paciente se completaron estudios: ensayo de mezcla con plasma normal en donde se logra la corrección de los parámetros y RIPA sin detectarse hiperagregación.

El paciente ingresó nuevamente en UTIM por otro episodio de sangrado mayor por enterorragia con una hemoglobina de 5,3 g/dL. Permanecía con valores de VWF:Ag y VWF:RCo similares a los previamente mencionados. Se inició nuevamente terapia con concentrado de FVIII/VWF en dosis crecientes y ácido tranexámico, y se administró otro curso de IGEV. La VCC reveló angiodisplasias colónicas que fueron tratadas con plasma argón. Ante la persistencia del sangrado, evidenciada por la caída de hemoglobina a pesar de las transfusiones de glóbulos rojos, se realizaron una endocápsula y una enteroscopia, que mostraron restos hemáticos frescos, sin poder hallar el sitio de sangrado. A continuación, se decidió administrar dosis altas de concentrado de FVIII/VWF en infusión continua y el paciente fue sometido a una laparotomía exploradora y una nueva enteroscopia. Finalmente se pudo detectar un sitio de sangrado activo en napa a 75 cm del ángulo de Treitz y se colocaron dos clips metálicos con cese del sangrado. El paciente evolucionó favorablemente con control del sangrado. Luego de la suspensión de la administración de los factores, los parámetros de VWF:Ag, VWF:RCo y FVIII volvieron a los niveles bajos habituales.

En el seguimiento ambulatorio el paciente desarrolló criterios de tratamiento de la LLC: marcado crecimiento de las adenomegalias cervicales con síntomas locales y astenia marcada. Debido a presentar delección hemicigota de p53 se inició Obinutuzumab-Venetoclax. Luego de dos ciclos no tuvo episodios de sangrado, aunque tampoco se observó mejoría de los parámetros analíticos de AVWS. Ante la duda del tipo de enfermedad de von willebrand, adquirida versus congénita, el paciente fue derivado para realizar el estudio genético. Al momento del reporte del caso, aún no contamos con el resultado del mismo.

Caso Clínico 2

Se presenta el caso de una mujer de 66 años con antecedentes de insuficiencia renal no dialítica, hipertensión arterial y estenosis de ambas arterias renales

con requerimiento de stent y doble antiagregación. En un estudio de rutina se detectó poliglobulia marcada y trombocitosis leve: hematocrito de 60%, hemoglobina de 19,7 g/dL, leucocitos de 9.800/mm³ y recuento de plaquetas de 540.000/mm³. Se confirmó la enfermedad mieloproliferativa Phi negativa, con la detección de JAK2 V617F en sangre periférica y la biopsia de médula ósea con marcada hiperplasia eritroide, sin fibrosis y 1% de C.D. 34. La paciente no presentaba esplenomegalia. Se inició tratamiento con hidroxiurea y sangrías.

En los controles ambulatorios se detectó progresión de la enfermedad: recuento de plaquetas de 1 millón/mm³ y esplenomegalia de 180 mm. En la nueva biopsia de médula ósea se observaba F.M 2, celularidad del 90%, sin aumento del porcentaje de C.D 34.

En ese contexto, se solicitaron estudios de von willebrand, y se confirmó el diagnóstico de AVWS adquirido: VWF:Ag 119 %, VWF:RCo 8% y FVIII 110%. La paciente no presentaba manifestaciones hemorrágicas ni tenía historia de sangrado espontáneos ni ante los múltiples desafíos hemostáticos a los que había sido sometida.

La paciente continuó con progresión hasta la mielofibrosis (F.M. 3 en una nueva biopsia de médula ósea). El recuento de plaquetas descendió a 400.000/mm³ y desarrolló anemia severa, con requerimiento de altas dosis de EPO y danazol. Además por progresión de la esplenomegalia sintomática se inició ruxolitinib. A pesar del descenso del recuento de plaquetas, no mejoraron los parámetros de AVWS y no se obtuvo respuesta con cursos cortos de meprednisona ni con IGEV.

La enfermedad avanzó hasta la fase acelerada con un recuento de blastos en sangre periférica del 10%. Por dicho motivo, se realizó un trasplante alogénico de médula ósea no relacionado 11/12. En la preparación del mismo, se utilizó concentrado de FVIII/VWF en dos momentos: previo a un procedimiento de exodoncias múltiples (asociado a ácido tranexámico) y a la colocación de un catéter venoso central transitorio. En ambos casos la paciente no presentó sangrado excesivo. El acondicionamiento utilizado para el trasplante fue Fludarabina/melfalán/timoglobulina.

A pesar de el alto riesgo de sangrado por el AVWS y el estado de Trasplante alogénico (plaquetopenia severa, mucositis, entre otros factores), la paciente

no presentó complicaciones hemorrágicas mayores. Sólo en el día +7 tuvo una manifestación hemorrágica: epistaxis anterior en la que se administró concentrado de FVIII/VWF, ácido tranexámico y transfusión de plaquetas (cada 12 horas).

En el día +30 la paciente presentaba quimerismo del donante 100% y en el día 40 se repitieron los parámetros de von willebrand con niveles de VWF:Ag, VWF:RCo y FVIII mayores a 100%. El AVWS había remitido con el trasplante de médula ósea.

Discusión

Una de las principales dificultades en la comprensión y el manejo del AVWS es la escasa evidencia de calidad que se ha publicado sobre el tema. Existe un registro internacional de la enfermedad, conducido por la ISTH, pero que no tiene reportes en los últimos 20 años. Ese registro mostró que el patrón clínico de la forma adquirida es similar a la congénita: el sangrado mucocutáneo. Resulta importante destacar que, en ese registro, el 28% de los pacientes no tenían manifestaciones hemorrágicas⁽⁶⁾. Este es un aspecto interesante de la AVW: muchos casos sólo tienen alteraciones analíticas sin impacto clínico. En un estudio unicéntrico, el 55% y el 49% de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) y de policitemia vera (PV), respectivamente, tenían diagnóstico de AVWS. Sin embargo, sólo el 12,5 % de los pacientes con TE habían experimentado un sangrado mayor⁽⁷⁾. En alrededor de un tercio de los casos la AVWS fue diagnosticada en pacientes con un recuento de plaquetas menor a 1 millón/mm³. Como vimos en el caso 2, la detección de AVWS en los pacientes con enfermedad mieloproliferativa tiene utilidad clínica aún en los pacientes asintomáticos, ya que permite evitar complicaciones ante los desafíos hemostáticos. Por otro lado, es importante no limitar el estudio a los pacientes con trombocitosis extrema. Como vimos en el caso clínico, la paciente persistió con AVWS aún con el descenso del recuento plaquetario, pero lo revirtió con el TALO.

Los estudios diagnósticos de primer nivel no difieren en las variantes adquiridas y congénitas de la enfermedad de von willebrand. Habitualmente, los pacientes con AVWS tiene una relación VWF:RCo/VWF:Ag menor a 0,7. En la discriminación de ambas variantes, como se mencionó en la introducción, la presencia de entidades subyacentes y la ausencia de historia de sangrado son pilares esenciales. Sin

embargo, como se planteó en el primer caso clínico, en ocasiones poder discriminar entre ambas formas es complejo. Es recomendable realizar un esfuerzo para ello ya que resulta imprescindible para definir la terapéutica. No es sencillo demostrar la presencia de anticuerpos Anti-VWF. Los ensayos de mezcla con plasma normal pueden ser útiles en la detección de anticuerpos de tipo neutralizantes. Sin embargo, la sensibilidad es baja en los AVWS, debido a que muchos anticuerpos tienen mecanismo de depuración del VWF⁽¹⁾. En estos casos, podría utilizar la detección de los anticuerpos por ELISA, aunque las pruebas tienen una muy baja disponibilidad en Argentina.

La determinación de los propéptidos del VWF fue postulado hace unos años como una herramienta valiosa para discernir entre una forma congénita y adquirida de enfermedad de von Willebrand. Sin embargo, actualmente su rol es secundario en esta instancia. Los propéptidos suelen aumentar cuando existe incremento en la depuración de los VWF, como en algunos casos de AVWS⁽⁸⁾. Sin embargo, también pueden aumentar en ciertas formas congénitas: VWD Vicenza o algunos subtipos del 2A. El descenso de los propéptidos puede sugerir que la causa del AVWS se debe a menor síntesis del factor, como se observa muy infrecuentemente en el hipotiroidismo. La prueba de multímeros aporta información, aunque no suele ser decisiva. En general, en los pacientes con AVWS se observa una disminución de los multímeros de HMW. Ello permite la diferenciación con el VWD tipo 1, aunque no con algunas variantes del tipo 2.

Finalmente, en pacientes seleccionados es necesario recurrir a los estudios genéticos para diferenciar las formas adquiridas y congénitas, aunque son pruebas habitualmente no disponibles en la práctica clínica. De forma práctica, el riguroso interrogatorio respecto a los antecedentes familiares de sangrados tiene una vital importancia, como así también, el estudio sistemático de los familiares de primer grado con las pruebas de primer nivel diagnóstico de VWD.

El abordaje terapéutico de los pacientes con AVWS no es sencillo, debido a la baja tasa de respuesta terapéutica de la mayoría de los agentes empleados. Los principales objetivos del tratamiento son controlar el sangrado o prevenir la aparición del mismo, y la remisión de la AVWS.

La desmopresina, terapia angular en la mayoría de los casos de VWD, tiene una baja eficacia en la variante adquirida de la enfermedad. En el registro de la ISTH la tasa de respuesta fue sólo del 32%, con variaciones según la entidad asociada (10% en enfermedades cardiovasculares y 44% en linfoproliferativos ⁽⁶⁾. Debido a la edad avanzada de la mayoría de los pacientes con AVWS, es importante considerar los posibles eventos adversos cardiovasculares de la desmopresina. La administración de concentrados de VWF es otra de las terapias que pueden emplearse. La dosis habitual es de 30 a 100 UI VWF/kg. Es necesario monitorear los niveles para dirigir al terapia, escalando la dosis y/o la frecuencia de administración, ya que la presencia de inhibidor neutralizante, anticuerpo de depuración o proteólisis mecánica, puede provocar un acortamiento de la vida media plasmática del factor administrado y afectar su eficacia⁽⁸⁾. Los antifibrinolíticos son drogas ampliamente disponibles que es posible utilizar principalmente en los sangrados de tipo mucosos.

Como vimos en el caso 1, existe una asociación entre la enfermedad de von willebrand y las angiодисplasias. Los multímeros de von willebrand intervienen en la regulación de la angiogenesis, y se

postula que la pérdida de los multímeros HMW favorecería al desarrollo de malformaciones vasculares⁽⁹⁾. Por este motivo, en los pacientes con AVWS y sangrado por angiодисplasias, además de la terapia hemostática farmacológica, es de vital importancia realizar medidas hemostáticas locales endoscópicas.

El principal recurso terapéutico para obtener la remisión de la AVWS es el control de la enfermedad de base, aunque en ocasiones esto no es posible o se requiere de un tiempo prolongado para lograrlo. En esos casos, distintas medidas pueden emplearse. Una de ellas es la infusión de IGEV. La eficacia varía según la enfermedad subyacente, con mejores tasas de respuesta en los pacientes con gammopatías monoclonales Ig G o anticuerpos neutralizantes o de depuración, comparado con las otras etiologías. En una pequeña serie de 17 pacientes con AVWS (el 88% secundarios a enfermedad linfoproliferativa) tratados con IGEV la tasa de respuesta completa fue del 65%. La mayoría respondieron en las primeras 48 horas⁽¹⁰⁾. En los casos asociados a neoplasias linfoproliferativas B, se han publicado reportes con la utilización de corticoides o rituximab, pero sin resultados alentadores⁽¹¹⁾. El recambio plasmático por plasmaféresis, es una alternativa limitada a los

Tabla 1. Principales opciones terapéuticas en enfermedad de von Willebrand adquirida

Terapias	Dosis	Consideraciones
Desmopresina	0,3 ug/kilogramo. Endovenoso	Baja tasa de respuesta. Realizar prueba previo a indicación. Precaución por eventos adversos cardiovasculares
Concentrado de VWF	30 a 100 UI/kg	Posible reducción de la duración del efecto Ajustar dosis y periodicidad según niveles plasmáticos.
Antifibrinolíticos Ácido tranexámico Ácido epsilonamino-caproico	500-1000 mg/c 8 h 25-50 mg/kg/dosis/c 4-6h	En sangrado menor En combinación con otras terapias hemostáticas
Inmunoglobulina G EV	1 gramo/kg Día 1 y 2	Tasa de respuesta variable según la entidad subyacente
Corticoides	Variable	Baja tasa de respuesta
Rituximab	375 mg/m ² semanal x 4 dosis	Baja tasa de respuesta Lento inicio de acción
Recambio plasmático por plasmaféresis	-	En entidades con Ig M

pacientes con AVWS asociados a Ig M que puede brindar una rápida respuesta terapéutica⁽⁸⁾. En la tabla 1 se resumen las principales opciones de tratamiento.

Conclusiones

La AVWS es una enfermedad rara, aunque probablemente subdiagnosticada. Hasta al momento no contamos con evidencia de calidad para guiar el

manejo de estos pacientes. Las terapéuticas tienen una tasa de respuesta poco satisfactorias. Debido a esto, es recomendable realizar abordajes individualizados.

Agradecimientos: Analía Sánchez Luceros, Georgina Bendek, Alberto Giménez Conca, Marta Martinuzzo, Marina Sol López, Verónica Privitera, Maximiliano Villagra Iturre, Susana Viñuales, Diana Penschasky.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica* 2020; 105:2032-37
2. Budde U, Scheppenheim S, Dittmer R. Treatment of the acquired von Willebrand syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2015; 8:799-818
3. Shetty S, Kasatkar P, Ghosh K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: a concise review. *Eur J Haematol* 2011; 87:99-106
4. Langer AL, Connell NT. Acquired von Willebrand Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021; 35:1103-16
5. Franchini M, Lippi G. Recent acquisitions in acquired and congenital von Willebrand disorders. *Clin Chim Acta* 2007; 377:62-69
6. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, y col. Subcommittee on von Willebrand Factor. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost.* 2000; 84:345-9
7. Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S, Varon D, Lavie D, Kalish Y. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med.* 2017; 41:49-54
8. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117:6777-85
9. Salinas Laval J, Triantafilo N, Zúñiga P. Asociación entre enfermedad de von Willebrand y angiodisplasia: ¿casualidad o causalidad? *Rev Med Chil.* 2020; 148:1475-1480.
10. Bertolino J, Ibrahim M, Seguíer J, y col. Intravenous immunoglobulin in patients with acquired Von Willebrand syndrome: A single referral centre experience. *Haemophilia* 2019; 25:e42-e45.
11. Grimaldi D, Bartolucci P, Gouault-Heilmann M, Martin-Toutain I, Khellaf M, Godeau B. Rituximab failure in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)-associated acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Haemost.* 2008; 99:782-3



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.