

Avances en el síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida: aspectos más novedosos

J. BATLLE, A. PÉREZ-RODRÍGUEZ, J. COSTA PINTO, E. LOURÉS FRAGA,
Á. RODRÍGUEZ TRILLO, M.F. LÓPEZ-FERNÁNDEZ

Servicio de Hematología y Hemoterapia. INIBIC. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
Departamento de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela

Introducción

Las situaciones clínicas que se pueden asociar a un cuadro de hemofilia adquirida son múltiples, tales como enfermedades autoinmunes, posparto, fármacos, entre otros. A pesar de ello, esta diátesis hemorrágica tiene un mecanismo común: el desarrollo de anticuerpos anti-factor VIII⁽¹⁾. El síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida (SVWA) se considera una entidad poco frecuente aunque probablemente numerosos casos pasen inadvertidos, ya que en general sus formas leves se manifiestan clínicamente sólo cuando acontece un desafío al sistema hemostático⁽²⁻³⁾. Se caracteriza por alteraciones del FVW que condicionan una clínica hemorrágica en pacientes sin historia personal previa o familiar de alteración del FVW. El SVWA se

asocia a un grupo muy heterogéneo de enfermedades, pero en contraposición a la hemofilia adquirida, el mecanismo patogénico puede ser muy diferente. En las Tablas 1A y 1B se señalan las principales entidades nosológicas asociadas a SVWA. A diferencia de la enfermedad de von Willebrand (EVW) congénita⁽⁹⁾, y exceptuando los casos relacionados con hipotiroidismo, la síntesis del FVW suele ser normal, con un rápido aclaramiento de la proteína⁽²⁻³⁾. Existe un Registro Internacional que recoge pacientes con SVWA⁽²⁾.

Si bien el desarrollo de autoanticuerpos anti-FVW específicos puede ser la causa en algunos casos (14% de los pacientes con este síndrome), otros mecanismos, como el aclaramiento acelerado del FVW por degradación proteolítica exacerbada o la adsorción

Tabla 1A. Principales entidades asociadas a SVWA (I)

<i>Hemopatías clonales</i>
1. Gammapatía monoclonal
1.1. Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)
1.2. Mieloma múltiple
1.3. Macroglobulinemia de Waldenström
2. Enfermedades linfoproliferativas
2.1. Leucemia linfática crónica
2.2. Linfoma no Hodgkin
2.3. Tricoleucemia
3. Síndromes mieloproliferativos crónicos
3.1. Trombocitemia esencial
3.2. Policitemia vera
3.3. Leucemia mieloide crónica
4. Leucemias agudas
4.1. Leucemia mieloide aguda
4.2. Leucemia mielomonocítica
4.3. Leucemia linfoblástica
<i>Neoplasias</i>
1. Nefroblastoma (tumor de Wilms)
2. Adenocarcinomas de estómago
3. Carcinoma córtico-adrenal
4. Tumor neuroectodérmico

Tabla 1B. Principales entidades asociadas a SVWA (II)

<i>Enfermedades autoinmunes</i>
1. Lupus eritematoso sistémico
2. Esclerodermia
3. Enfermedad mixta del tejido conectivo
4. Enfermedad injerto contra huésped
<i>Enfermedades cardiovasculares</i>
1. Estenosis aórtica
2. Prolapso mitral
3. Defectos septales congénitos
4. Defectos cardíacos congénitos
5. Angiodisplasia gastrointestinal
6. Fuga prótesis mitral
<i>Trastornos inducidos por fármacos</i>
1. Anticonvulsivantes
2. Antibióticos (ciprofloxacino, griseofulvina)
3. Expansores plasmáticos (HES)
<i>Otras entidades nosológicas</i>
1. Uremia
2. Infección vírica por virus de Epstein-Barr
3. Síndrome de Ehlers-Danlos
4. Hidatidosis
5. Talasemia
6. Deficiencia de lactoferrina

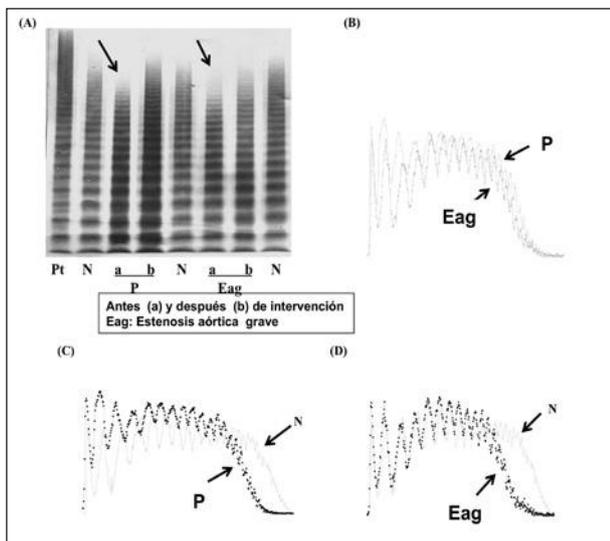


Figura 1. SVWA en estenosis aórtica grave y en fuga de prótesis mitral (A) Análisis multimérico en gel de agarosa SDS de baja resolución en lisado plaquetar (Pt), plasma normal (N), fuga prótesis mitral (P) (a y b: antes y después de la reparación), estenosis aórtica grave (a y b: antes y después de la corrección). Las flechas indican la pérdida de multímeros de alto peso molecular del FVV antes de las reparaciones de estos defectos y su normalización tras la reparación de estos defectos (B, C y D). Comparaciones densitométricas de los patrones multiméricos anteriores (13).

Tabla 2. Principales mecanismos patogénicos en SVWA

1. Adsorción del FVV por células tumorales
2. Degradación proteolítica del FVV
3. Anticuerpos anti-FVV
4. Complejos inmunes circulantes
5. Déficit de síntesis y/o liberación del FVV
6. Aclaramiento acelerado del FVV por macrófagos

de esta proteína por células tumorales, son los responsables de esta alteración. También se ha invocado la posible existencia de anticuerpos no específicos, que unidos al FVV favorecen su retirada a través de células portadoras de receptores Fc de las inmunoglobulinas (Igs). En la Tabla 2 se señalan los principales mecanismos patogénicos en el SVWA⁽²⁻⁸⁾. De hecho, aunque en muchos casos se sospecha el mecanismo subyacente, en realidad éste sigue siendo un verdadero misterio. Es más, en muchos casos la relación causal entre el SVWA y la enfermedad acompañante se demuestra por la resolución de la alteración de la hemostasia al tratar con éxito el proceso acompañante.

Con el objeto de poner un poco de luz en esta situación clínica francamente heterogénea, se han propuesto algunos algoritmos diagnóstico^(2,6). Hay que señalar que existe cierta controversia en relación con estos criterios, especialmente en el SVWA asociado

a problemas cardiovasculares. Consideramos que es importante distinguir entre alteraciones adquiridas del FVV y el SVWA propiamente dicho. En este último debe estar presente la clínica hemorrágica.

Desórdenes cardiovasculares

Las primeras descripciones de SVWA asociadas a problemas cardiovasculares se hicieron en defectos congénitos cardíacos en los que se observaba una pérdida de multímeros de alto peso molecular del FVV⁽²⁻⁸⁾. Con posterioridad se han descrito tanto en problemas congénitos como adquiridos⁽¹⁰⁻¹²⁾. En este grupo de entidades tal vez sea la estenosis aórtica asociada a angiodisplasia digestiva (síndrome de Heyde) la causa más estudiada⁽¹¹⁾. También se ha observado con motivo de la implantación de sistemas ventriculares asistidos en espera de trasplante cardíaco⁽¹²⁾. En estos casos el mecanismo invocado es el de proteólisis del FVV por el ADAMTS13 en presencia de un alto estrés circulatorio consecuencia del problema valvular o cardíaco^(10,12), pero también se ha considerado la posibilidad de que otras enzimas puedan participar en la génesis del SVWA en estas situaciones, como por ejemplo la acción de enzimas fibrinolíticas tipo plasmina⁽⁸⁾. El SVWA remite con la corrección del problema valvular o cardíaco.

Recientemente hemos podido demostrar que cuando se produce una fuga en la prótesis valvular mitral se produce un SVWA muy similar al descrito en la estenosis aórtica⁽¹³⁾. Pensamos que también en esta situación la modificación del estado reológico de la circulación debe favorecer la degradación prematura del FVV, especialmente de los multímeros de gran tamaño. Esta alteración adquirida remite con la corrección de la fuga valvular (Figura 1). En estas situaciones es muy probable también que una lesión local, como por ejemplo la angiodisplasia, pueda favorecer la clínica hemorrágica propiciada por el SVWA.

Síndromes linfoproliferativos

Después de los desórdenes cardiovasculares es el grupo más frecuentemente asociado a SVWA⁽²⁻⁸⁾. Se ha observado en la gammapatía monoclonal (GM) de significado incierto (GMSI) del tipo IgG, IgM y más raramente IgA, así como en mieloma múltiple^(2-8,14-16). También se ha descrito asociado a la macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no Hodgkin, leucemia linfática crónica y tricoleucemia.

En estas entidades el principal mecanismo patogénico guarda relación con autoanticuerpos capaces de neutralizar al FVV o anticuerpos no neutralizantes

Tabla 3. Principales características de los cuatro pacientes con gammopatía monoclonal (GM) y SVWA

Paciente (género)	P1 (M)	P2 (M)	P3 (M)	P4 (V)
Edad	67	81	60	70
Componente monoclonal (mg/dL)	1.500	1.100	500	400
Diagnóstico	Mieloma	Mieloma	GMSI	GMSI
Clínica hemo.	Leve	Leve	Grave	Grave
Fenotipo FVW/FVIII	Leve	Grave	Grave	Grave
Anticuerpos circulantes anti-FVW	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Respuesta DDAVP	Buena	Intermedia	Pobre	n.e.
Respuesta FVW exógeno	n.e.	Pobre	n.e.	Pobre
Respuesta concentrado Igs IV	n.e.	Pobre	n.e.	Buena
Mecanismo probable	Adsorción células tumorales	Adsorción células tumorales	?	?

M: mujer; V: varón; n.d.: no detectables; n.e.: respuesta no evaluada

Tabla 4. Respuesta al DDAVP en los pacientes descritos con GM

Paciente P1							
Parámetro	Basal	30'	1h	2h	4h	Rango normal	
TTPA (s)						28-35	
FVIII:C (UI/dL)	31	175	219	150	58	50-160	
FVW:Ag plasma (UI/dL)	40	146	162	120	52	55-170	
FVW:CB (UI/dL)	40	134	162	157	62	50-185	
T.H. (min)						<9	
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)						150-350	
FVW:RCo (UI/dL)	n.d.	73	65	51	8	50-158	
TO PFA100 C/ADP (s)	> 300	70	101	191	> 300	46-111	
TO PFA100 C/Epi (s)	> 300	92	298	> 300	> 300	85-171	
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	177					150-350	
Paciente P2							
Parámetro	Basal	30'	1 h	2 h	4 h	Rango normal	
TTPA (s)						28-35	
FVIII:C (UI/dL)	26,6	154	138	190	81	54-155	
FVIII:Cr (UI/dL)	18	194	174	116	28	54-155	
FVW:Ag plasma (UI/dL)	9,7	71	67	56	8	41-156	
FVW:CB (UI/dL)	5,4	81	96	41	6	72-102	
FVW: RCo (UI/dL)	n.d.	73	65	51	8	50-158	
TO PFA100 C/ADP (s)	> 300	70	101	191	> 300	46-111	
TO PFA100 C/Epi (s)	> 300	92	298	> 300	> 300	85-171	
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	177					150-350	
Paciente P3							
Parámetro	Basal 1	Basal 2	30'	1 h	2 h	4 h	Rango normal
TTPA (s)	50						28-35
FVIII:C (UI/dL)	18	6	14	8	6	6	50-160
FVW:Ag plasma (UI/dL)	16	10	14	16	10	10	55-170
FVW plaquetar (x/10 ¹¹ pt)	50						30-67
FVW: RCo (UI/dL)	6	n.d.	32	16	n.d.	n.d.	50-185
T.H. (min)	> 20	> 20				> 20	< 9
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	190	216	214	220	219	240	150-350

n.d.: no detectable

que pueden formar complejos inmunes acelerando el aclaramiento del FVW circulante endógeno liberado de los depósitos, o el exógeno infundido. También se ha descrito algún caso de adsorción del FVW por células tumorales, lo que se traduce en una reducción de los niveles del FVW plasmático.

A lo largo del tiempo hemos tenido ocasión de estudiar cuatro pacientes con GM y SVWA. En las Tablas 3 y 4 y Figuras 2-9 se muestran los principales datos de estos pacientes. Dos de ellos cumplían criterios de mieloma y han recibido tratamiento en este sentido. En la primera paciente (P1) la respuesta al acetato de desmopresina (DDAVP) era buena (Figura 2), y se demostró mediante técnica de inmunofluorescencia positividad para el FVW en las células plasmáticas tumorales (Figura 3)⁽¹⁵⁾. Se comprobó que el SVWA se corrigió con el tratamiento administrado para la enfermedad clonal. La progresión posterior del mieloma se acompañó de la reaparición de la diátesis hemorrágica y el SVWA, lo cual demostraba la relación causal entre ambos. En una segunda paciente (P2), mediante citometría de flujo, se demostró positividad para el FVW en las células plasmáticas. La paciente se encuentra actualmente recibiendo tratamiento para su enfermedad de base. En ella la respuesta al DDAVP mostraba un rápido aclaramiento del FVW endógeno liberado (Figura 4). La respuesta a concentrados de FVW y FVIII así como a la administración de Igs. endovenosas (Igs. IV) era francamente limitada (Figura 5).

De otro lado estudiamos dos pacientes con GMSI asociada a SVWA (Figuras 6-9). En estos casos curiosamente la gravedad hemorrágica fue muy superior a la observada en los pacientes asociados a mieloma. En una de ellas (P3) la respuesta al DDAVP era muy pobre, mostrando un patrón multimérico alterado, tanto en

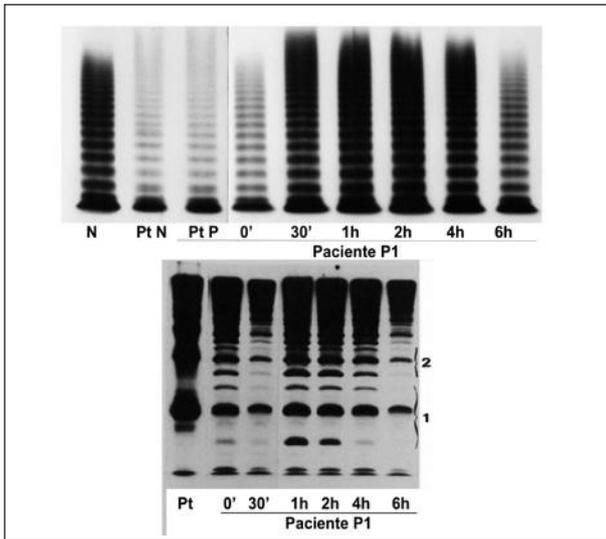


Figura 2. Análisis multimérico del FVW en geles de baja y alta resolución en paciente P1 en condiciones basales y tras la administración de DDAVP. Se aprecia un descenso global del FVW pero con una buena respuesta al DDAVP (15).

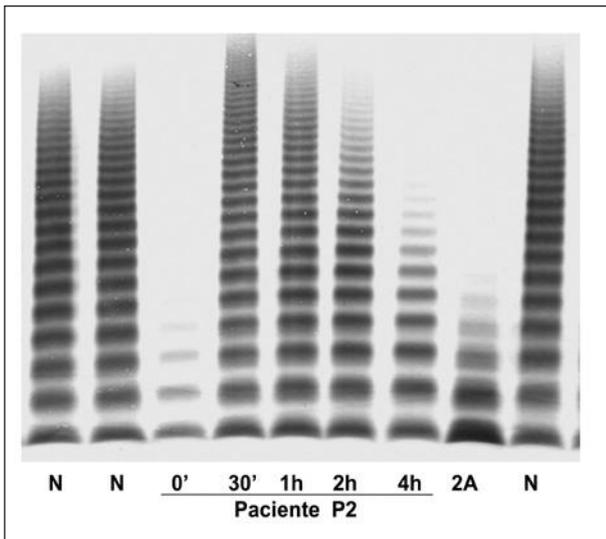


Figura 4. Análisis multimérico del FVW en gel de baja resolución en condiciones basales y tras la administración de DDAVP al paciente P2. Se observa una respuesta inicial aparentemente buena pero con escasa duración del FVW liberado al plasma. Se incluyen para comparación plasmas de sujeto normal (N) y de paciente con EVW 2A (2A).

condiciones basales como tras el DDAVP (Figura 6) (16). En otro de estos casos (P4) se constató un rápido aclaramiento del FVW exógeno administrado (Figura 7). Además se viene observando una completa corrección del SVWA en respuesta a la administración de concentrado de Igs. IV, pero con una duración de aproximadamente 15-20 días (Figura 8). El tratamiento con anticuerpos anti-CD20 (4 dosis semanales de 325 µg/kg) no se ha acompañado de efecto al-

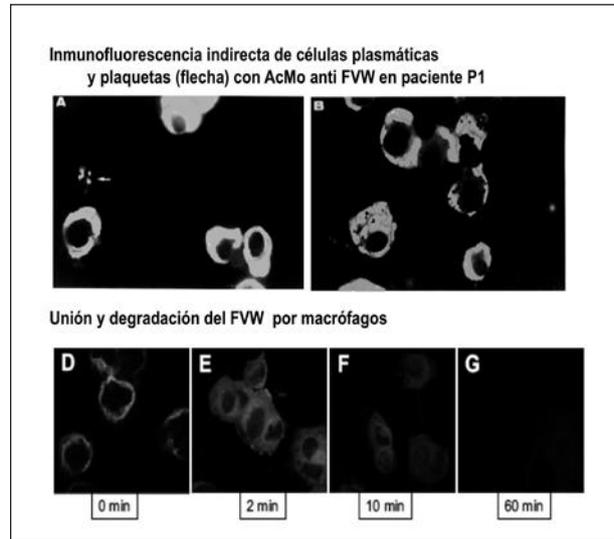


Figura 3. Inmunofluorescencia positiva con anti-FVW en plasmocitos en paciente P1. Comparación con la positividad en macrófagos en modelo experimental murino. Se observa positividad para el FVW en los plasmocitos tumorales. La imagen es muy similar a la observada en el modelo murino deficiente en FVW al que se le infunde FVW humano; en este caso la positividad aparece en los macrófagos murinos (15,17).

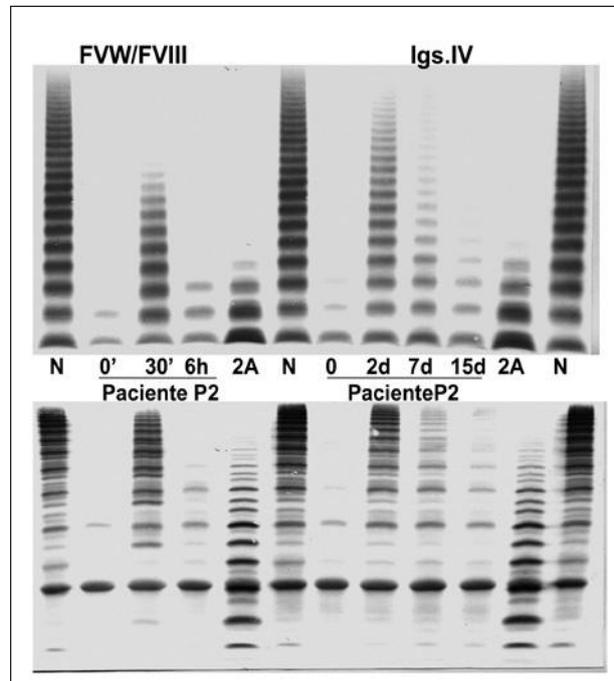


Figura 5. Análisis multimérico del FVW en geles de baja y alta resolución, en condiciones basales y tras la administración de concentrado de FVW y FVIII (FVW/FVIII), y también de concentrados de Igs. IV al paciente P2. Puede comprobarse una notable pobre respuesta a ambos tipos de concentrados. Se incluyen para comparación plasmas de sujeto normal (N) y de paciente con EVW 2A (2A).

guno con respecto al SVWA (Figura 9). Analizado el plasma de este paciente empleando FVW plasmático

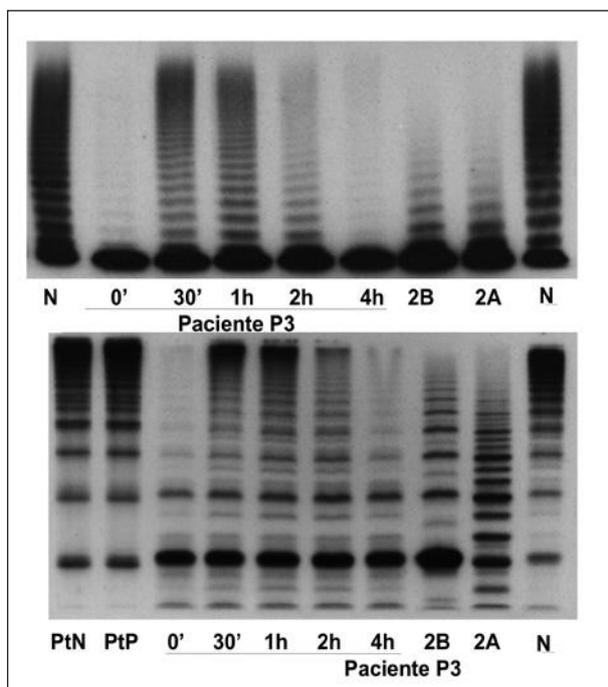


Figura 6. Análisis multimérico del FVW en geles de baja y alta resolución en paciente P3 en condiciones basales y tras la administración de DDAVP. Se observa una deficiencia muy importante del FVW y alteración del primer multímero con incremento de la proporción relativa de la banda central. Tras el DDAVP la respuesta es muy limitada y poco duradera (16). Se incluyen para comparación plasmas de sujeto normal y de pacientes con EVW 2A y 2B.

y también FVW recombinante (estudio realizado por Katalin Varady, Baxter Biosciences, Viena) se descartó claramente la existencia de anticuerpos específicos circulantes frente a esta proteína.

El resultado obtenido en la investigación de anticuerpos anti-FVW empleando FVW de origen plasmático también ha sido negativo en los otros tres pacientes con GM.

Otra hipótesis planteada se basa en la acción beneficiosa de las dosis altas de concentrados de Igs. IV, observada especialmente en uno de los pacientes con GMSI. En este sentido se ha invocado un mecanismo mediatizado por anticuerpos, que sería inhibido por los anticuerpos antiidiotipo presente en dichos concentrados de Igs. IV. Si así fuera, la ubicación de estos anticuerpos sigue sin conocerse. Se podría especular que pudieran circular unidos a células, o encontrarse en células de tejidos (como las tumorales) que captan y retiran rápidamente el FVW circulante. Obviamente el descenso del FVIII debe ser secundario al del FVW.

Nueva hipótesis. Así como se ha avanzado en el conocimiento del mecanismo de aclaramiento del FVIII, el correspondiente al FVW era un misterio hasta hace pocos años. Un estudio experimental

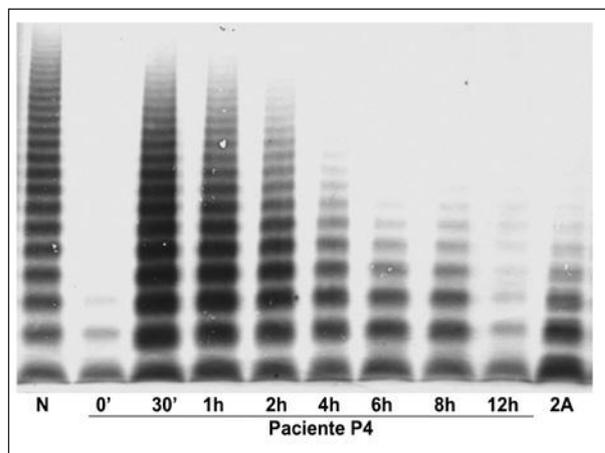


Figura 7. Análisis multimérico del FVW en gel de baja resolución en paciente P4 en condiciones basales y tras la administración de concentrado de FVW y FVIII. Puede apreciarse una marcada deficiencia basal de FVW. Tras la administración del concentrado el FVW exógeno experimenta un rápido aclaramiento de esta proteína siendo más rápido en los multímeros de mayor tamaño. Se incluyen para comparación plasmas de sujeto normal (N) y de paciente con EVW 2A (2A).

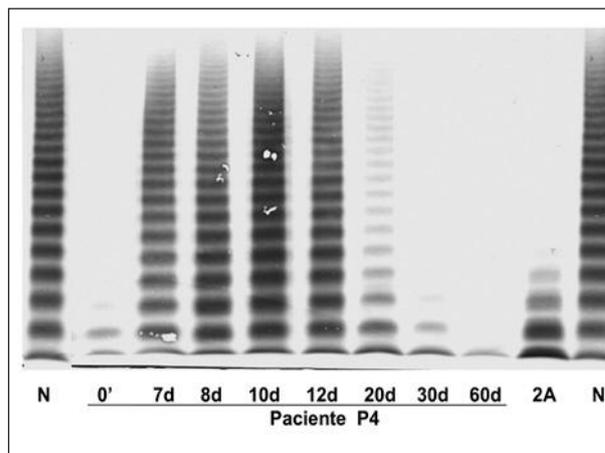


Figura 8. Análisis multimérico del FVW en gel de baja resolución en paciente P4 en condiciones basales y tras la administración de concentrado de Igs. IV. Se observa una corrección del FVW tras la administración de una dosis de Igs. IV con un pico de efecto máximo alrededor de 10 días con descenso posterior progresivo, con un retorno a la situación basal a los 20 días de su administración. Se incluyen para comparación plasmas de sujeto normal (N) y de paciente con EVW 2A (2A).

realizado en un modelo murino ha podido demostrar una sorprendente vía celular de eliminación del FVW, el cual es retirado del plasma preferentemente por los macrófagos (Figura 3), y no por receptores de lipoproteína del tipo receptores limpiadores ("scavenger") localizados principalmente en hepatocitos, células renales y endoteliales⁽¹⁷⁾. Ello sugiere que el FVW, como molécula gigante, se aclara preferentemente a través de una vía celular, más conocida por

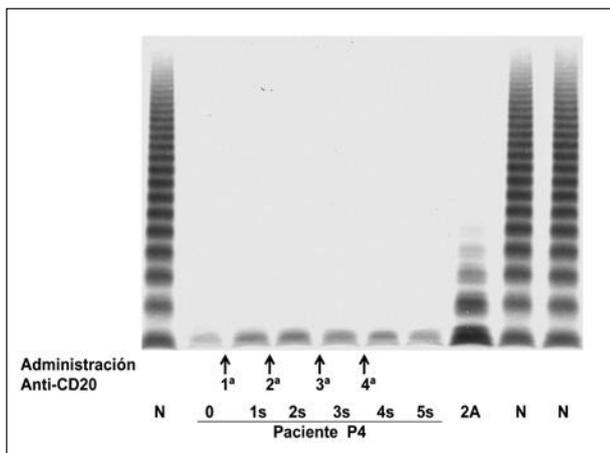


Figura 9. Análisis multimérico del FVW en gel de baja resolución en condiciones basales y tras la administración de 4 dosis de anti-CD20 (375 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$) al paciente P4. No se observa cambio significativo alguno tras su administración. Las flechas indican el momento de la administración de este agente. Se incluyen para comparación plasmas de sujeto normal (N) y de paciente con EVW 2A (2A).

su papel removedor de células deterioradas o no deseables, que por la vía de los receptores de limpieza, dedicados a la retirada de las proteínas de la coagulación, sustancias extrañas y materiales de desecho presentes en el organismo.

Es más, parece que, como demuestra este estudio, el FVIII comparte con el FVW esta dinámica ya que la administración de este FVIII con FVW se traduce en la aparición de ambos en los macrófagos. Es de gran interés la demostración, en este estudio al que hacemos referencia, de que la administración/incubación con gadolinio previene esta incorporación a los macrófagos.

Teniendo en cuenta esta última visión, otra explicación posible en nuestro caso sería la del bloqueo de los receptores Fc de los macrófagos, retrasando el aclaramiento del FVW. Hay que recordar que es precisamente este mecanismo de acción el primero que se invocó en el efecto terapéutico de las dosis altas de Igs. IV en los primeros tratamientos clínicos, como es el caso de la trombocitopenia inmune primaria (PTI).

Sin embargo, esta segunda hipótesis no explica, en los casos que exponemos, qué es lo que desencadena ese “apetito voraz” de los macrófagos por el FVW motivando su aclaramiento exacerbado. No debe ser problema inherente al FVW endógeno, ya que cuando se le administra concentrado de FVW exógeno también se produce su rápida retirada de la circulación. No obstante, el FVW parece ser reconocido como extraño por el sistema inmune y retirado a través de un mecanismo no dependiente de anticuerpos.

El conocimiento de los mecanismos de retirada de

la circulación del FVIII y del FVW es de sumo interés, ya que permitiría desarrollar estrategias farmacológicas que disminuyeran dicho aclaramiento (equivalentes al efecto del gadolinio), lo que podría suponer un acercamiento terapéutico en estos pacientes. Asimismo podrían permitir el desarrollo de nuevas estrategias en la prolongación de la vida media de estas proteínas empleadas en el tratamiento de la hemofilia y de la EVW.

Además, el mejor conocimiento de estos mecanismos podría permitir entender mejor por qué el FVW aumenta durante el embarazo o, por el contrario, por qué disminuye en algunos pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 1.

Se ha visto al FVW como la proteína consorte del FVIII a la cual corteja, une y protege de la degradación proteolítica prematura, acompañándola al lugar de activación de lesión vascular, en el contexto de una verdadera “fiesta hemostática”. El descubrimiento de esta nueva vía celular de eliminación del FVW nos enseña cómo esta proteína abandona esta “interesante fiesta hemostática”, de la misma forma que plantea posibles trucos para lograr una permanencia más prolongada del FVIII y de su proteína consorte, el FVW.

Síndromes mieloproliferativos

En estos síndromes es bien conocido que pueden ocurrir complicaciones tromboticas pero también hemorrágicas⁽²⁻³⁾. La diátesis hemorrágica puede ser debida a un SVWA pero en otros casos guarda relación con disfunciones plaquetares. En los síndromes mielodisplásicos (SMP) asociados a SVWA la diátesis hemorrágica suele ser menos grave que en los SVWA asociados a problemas inmunes. Sin embargo, hemos observado algún paciente con hemorragia digestiva grave que precisó transfusión sanguínea. Muy probablemente en estos casos podía existir una causa local (angi displasia o similar) además del SVWA⁽¹⁸⁾. Dentro de estos síndromes la trombocitemia esencial es la que con mayor frecuencia se asocia a SVWA^(2-3,18) comparativamente a la policitemia vera o leucemia mieloide crónica, aunque algunos estudios han señalado una frecuencia importante en la policitemia vera. Con respecto al tipo de alteración del FVW, en un estudio se señaló que un 26,7% mostraban un patrón de tipo 1, y el 73,3% un tipo 2.

Se han propuesto diferentes mecanismos: 1. Proteolización del FVW, favorecido por la liberación de enzimas celulares a partir de los elementos formes tumorales, o bien por acción del ADAMTS13 propiciada por alteraciones reológicas inducidas por los elevados recuentos celulares presentes en estos síndromes. 2. Unión del FVW plasmático a receptores

plaquetares Ib. 3. Mucho menos frecuentemente, mecanismos inmunes. 4. En SMP portadores de mutaciones somáticas adquiridas tipo V617F en el gen JAK2, un aumento de actividad kinasa se ha relacionado con mayor activación plaquetar agravando tanto la tendencia hemorrágica como trombótica⁽⁸⁾.

Enfermedades autoinmunes

La primera entidad en la que se describió un SVWA fue el lupus eritematoso sistémico en el año 1968 consecuencia del desarrollo de autoanticuerpos. También se ha descrito en otras enfermedades autoinmunes como por ejemplo la esclerodermia, y se ha observado en algún caso de reacción injerto contra huésped⁽²⁻⁸⁾. La diana de estos anticuerpos pueden ser epítopes del FVW tanto funcionales como no funcionales.

Hipotiroidismo

Aproximadamente un 7-8% de los SVWA descritos tiene esta etiología, siendo la diátesis hemorrágica leve o moderada, predominando el patrón tipo 1. Se considera que el mecanismo subyacente es el de un defecto de síntesis o de liberación del FVW⁽²⁻⁸⁾.

Neoplasias

El tumor de Wilms fue la primera neoplasia descrita asociada a un SVWA. Con posterioridad se ha descrito este fenómeno asociado a otros tumores tales como carcinoma, tumores neuroectodérmicos y sarcoma de Ewing⁽²⁻⁸⁾. Nuevamente se han propuesto varias hipótesis pero destacando la adsorción del FVW por las células tumorales como mecanismo probable causal del SVWA, aunque también se ha apuntado la posible degradación inducida por sustancias tales como el ácido hialurónico segregado por las células del nefroblastoma del tumor de Wilms⁽⁸⁾.

SVWA inducido por fármacos

Se ha observado SVWA asociado a tratamiento con diversos fármacos, tales como el ácido valproico, griseofulvina, ciprofloxacino, tetraciclinas, la administración de hidroxietilalmidón, pesticidas y agentes trombolíticos, así como en algún caso tras la administración de dosis altas de concen-

trado de FVIII recombinante⁽²⁻⁸⁾. El mecanismo causal es desconocido, aunque se piensa que difiere según el producto asociado (proteolización, aumento del aclaramiento del FVW). Se comprueba la remisión del SVWA tras la retirada de estos productos.

Otras causas

También se ha descrito SVWA asociado a otros procesos tales como telangiectasia, infección por virus de Epstein-Barr, beta-talasemia⁽²⁻⁸⁾, pero en muchos casos se desconoce si realmente estos procesos son causales del primero o simplemente coinciden en un paciente y en un momento dado.

Manejo terapéutico

En la Figura 10 se presenta un diagrama de flujo con el planteamiento terapéutico del SVWA. Se admite que en general el tratamiento del problema asociado suele corregir el SVWA y, por ello, en la medida de lo posible, debe constituir el primer acercamiento⁽²⁻⁸⁾. Cuando ello no es posible o la clínica hemorrágica es importante, se pueden emplear el acetato de desmopresina y/o concentrado de Igs. IV^(2-8,19,20). En casos de refractariedad a estos tratamientos, se ha observado en algún caso la efectividad del factor VII activo recombinante⁽²¹⁾.

Conclusiones

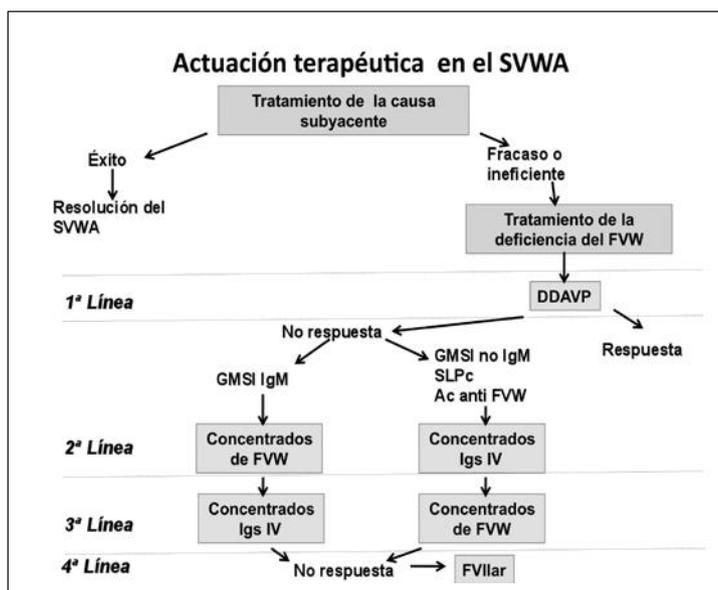


Figura 10. Diagrama de flujo del tratamiento del SVWA. Se contemplan cuatro niveles o líneas de tratamiento en base a la respuesta que se vaya observando en un paciente concreto. Esquema modificado del de Veyradier⁽⁶⁾. Igs.IV.: concentrados de inmunoglobulinas a dosis altas por vía endovenosa. FVIIar: factor VII activo recombinante.

1. El SVWA es francamente heterogéneo y de etiología múltiple.

2. Es un proceso raro aunque es muy probable que las formas leves y moderadas pasen desapercibidas, por lo que debe pensarse en él ante una diátesis hemorrágica no justificada.

3. Se deberían distinguir las alteraciones adquiridas del FVW del SVWA, estando presente manifestaciones hemorrágicas en este último.

4. Dada la escasa experiencia en este campo, es muy conveniente reunir estos casos en el registro internacional y/o nacional.

5. El tratamiento con éxito de la enfermedad o proceso subyacente se sigue muy frecuentemente de la corrección del SVWA.

6. Existen diversas líneas de tratamiento a emplear secuencialmente de acuerdo con la respuesta que se vaya obteniendo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado merced al Proyecto del Fondo de Investigación Sanitaria, F.I.S. Carlos III, Ministerio de Sanidad, Spain (FIS PI# 07/0229) y de la Consellería de Innovación e Industria, Xunta de Galicia (INCITE08ENA916107ES, INCITE09E1R916138ES, IN845B-2010/188). Deseamos expresar nuestro sincero agradecimiento a la Dra. Katalin Varady (Baxter Biosciences, Viena) por la investigación de anticuerpos anti-FVW empleando FVW recombinante en uno de nuestros pacientes con SVWA). Asimismo, agradecemos las ayudas de Baxter Biosciences España, Novo Nordisk y Pfizer.

Referencias bibliográficas

- Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: Diagnosis, etiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev.* 2011; 10:311-6.
- Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, et al Subcommittee on von Willebrand Factor. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000; 84:345-9.
- Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? *J Thromb Haemost.* 2008; 6:565-8.
- Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome associated with hypothyroidism: a mild bleeding disorder to be further investigated. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37:35-40.
- Franchini M, Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am J Hematol* 2007; 82: 368-75.
- Veyradier A, Jenkins CS, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost.* 2000; 84:175-82.
- Budde U, Bergmann F, Michiels JJ. Acquired von Willebrand syndrome: experience from 2 years in a single laboratory compared with data from the literature and an international registry. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 227-38.
- Shetty S, Kasatkar P, Ghosh K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: a concise review. *Eur J Haematol* 2011 (en prensa).
- Battle J, Pérez Rodríguez A, López Fernández MF. Classification of von Willebrand disease. En: *Von Willebrand disease: Basic and clinical aspects.* Ed. A Federici, C Lee, E Berntorp, D Lillicrap, B Montgomery. Wiley-Blackwell, London 2011. pp:74-85.
- Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003; 349:343-349.
- Massyn MW, Khan SA. Heyde syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis. *Age Ageing.* 2009; 38:267-70
- Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Benk C, Berchtold-Herz M, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with ventricular assist device or total artificial heart. *Thromb Haemost.* 2010; 103:962-7.
- Pérez-Rodríguez, Costa Pinto J, Lourés E, Rodríguez-Trillo A, Cuenca J, Battle J et al. Acquired von willebrand syndrome in mitral valve prosthesis leak. *J Throm Haemost* 2011 (abstract).
- Mohri H, Tanabe J, Ohtsuka M, Yoshida M, Motomura S, Nishida S, et al. Acquired von Willebrand disease associated with multiple myeloma of an inhibitor to von Willebrand factor. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995; 6:561-6.
- Richard C, Cuadrado MA, Prieto M, Battle J, Lopez Fernandez MF, Rodriguez Salazar ML et al. Acquired von Willebrand disease in multiple myeloma secondary to adsorption of von Willebrand factor by plasma cells. *Am J Hematol.* 1990; 35: 114-7.
- Lopez-Fernandez MF, Lopez-Berges C, Martin R, Nieto J, del Rio F, Lopez-Borrasca A et al. Unique multimeric pattern of von Willebrand factor in a patient with a benign monoclonal gammopathy. *Scand J Haematol.* 1986; 36: 302-8.
- van Schooten CJ, Shahbazi S, Groot E, Oortwijn BD, van den Berg HM, Denis CV et al. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo. *Blood* 2008; 112:1704-12.
- Lopez-Fernandez MF, Lopez-Berges C, Martin R, Pardo A, Ramos FJ, Battle J. Abnormal structure of von Willebrand factor in myeloproliferative syndrome is associated to either thrombotic or bleeding diathesis. *Thromb Haemost.* 1987; 58: 753-7.
- van Genderen PJ, Michiels JJ, Bakker JJ, van 't Veer MB. Effectiveness of high-dose intravenous gamma globulin therapy in acquired von Willebrand's disease. *Vox Sang.* 1994;67:14-7.
- 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;92:2707-11.
- Friederich PW, Wever PC, Briët E, Doorenbos CJ, Levi M. Successful treatment with recombinant factor VIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease. *Am J Hematol.* 2001; 66:292-4.