



Doença de von Willebrand: dificuldades no diagnóstico

Luisa Aires de Sousa, Anabela Ferrão, Anabela Morais

Clínica Universitária de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Resumo

A doença de von Willebrand (DvW), provocada por uma alteração quantitativa ou qualitativa do factor de von Willebrand (fvW), é a causa hereditária de hemorragia mais frequente. Existem três tipos principais, que condicionam uma maior ou menor gravidade do quadro clínico.

Com o objectivo de ilustrar as dificuldades no diagnóstico e algumas particularidades da evolução na DvW, são apresentados e discutidos três casos clínicos. O primeiro é um caso de DvW tipo 1 associado a disfunção plaquetária, que pode cursar com a DvW e em que os resultados normais dos testes de coagulação dificultaram o diagnóstico. No segundo, um caso de DvW tipo 2B, as manifestações clínicas iniciais consistiram em discrasia cutâneo-mucosa associada a trombocitopenia isolada, seguidas por um período assintomático prolongado, vindo depois a manifestar-se menorragia de controlo difícil. Por último, um caso de DvW tipo 3 com manifestação hemorrágica grave, relacionada com níveis plasmáticos muito baixos de fvW.

A suspeita diagnóstica da DvW baseia-se na história clínica e a confirmação laboratorial nem sempre é fácil, em especial na DvW tipo 1. Os testes de coagulação (APTT e TP) são normais na grande maioria dos casos podendo, contudo, haver um prolongamento variável do APTT. Os testes de hemostase primária (TH, PFA-100) estão geralmente alterados, mas não são específicos nem sensíveis para deficiências ligeiras do fvW. O diagnóstico laboratorial da DvW assenta num painel de testes, que inclui: doseamento do antigénio do fvW; actividade do cofactor da ristocetina; factor VIII; análise multimérica do fvW.

Palavras-chave: Doença de von Willebrand; factor de von Willebrand; factor de coagulação VIII; menorragia; trombocitopenia; desmopressina.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):158-61

von Willebrand disease: diagnostic difficulties

Abstract

von Willebrand's disease (vWD) is due to a quantitative or qualitative defect in von Willebrand factor (vWf) and it is the

most common congenital bleeding disorder. vWD is classified into three main phenotypes which determine, to a large degree, the severity of clinical manifestations.

Exemplifying the diagnostic difficulties and some particularities in the course of vWD, we present three cases. The first one is a case of type 1 vWD with platelet dysfunction in which the coagulation tests results have made the diagnosis more difficult. In the second case, type 2B vWD, the initial clinical manifestations, petechiae and mucosal bleeding with isolated thrombocytopenia, followed by a prolonged asymptomatic period and then menorrhagia beginning at menarche, show some particularities of the disease. The last case, type 3 vWD had severe hemorrhage related to very low vWf levels.

The diagnosis of vWD is suggested by the clinical history and the laboratory diagnosis isn't always easy, especially in the case of vWD type 1. Coagulation tests (PT, aPTT) are typically normal or the aPTT may be variably prolonged. Tests of primary haemostasis (the PFA-100) usually are abnormal, but aren't neither specific nor sensitive for small deficiencies of vWf. The specific laboratory diagnosis of vWD is established by a panel of tests: levels of vWf antigen and factor VIII, ristocetin cofactor activity and vWf multimeric analysis. Owing to the limited sensitivity, specificity and reproducibility of these tests, none of them alone suffices to make a diagnosis and false negative results are frequently encountered.

Key words: von Willebrand's disease (vWD); von Willebrand factor (vWf); coagulation factor VIII (fVIII); menorrhagia; thrombocytopenia; desmopressin.

Acta Pediatr Port 2006;37(4):158-61

Introdução

A doença de von Willebrand (DvW), causada por uma alteração quantitativa ou qualitativa do factor de von Willebrand (fvW), é a causa hereditária de hemorragia mais frequente. Apresenta uma prevalência de 2 a 3%, afecta ambos os sexos e todas as raças e etnias¹⁻⁴. O fvW é uma proteína multimérica do plasma, com duas funções principais na hemostase: formação do trombo plaquetário e transporte do factor de coagula-

Correspondência:

Luisa Aires de Sousa
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1699 Lisboa, Portugal
E-mail: luisa-a-s@sapo.pt

Recebido: 01.03.2005
Aceite: 11.05.2006

ção VIII (fVIII), estabilizando-o e prolongando a sua vida na circulação². Consequentemente, surgem na DvW alterações quer na formação do trombo plaquetário, quer na formação do coágulo de fibrina, estas últimas relacionadas com o defeito secundário do fVIII. As manifestações clínicas principais da DvW – hemorragias das mucosas, como epistaxis ou menorragia (típicas das trombocitopatias) e hemorragia prolongada após intervenções cirúrgicas (típica das coagulopatias) – ilustram bem o defeito “duplo” da hemostase que caracteriza esta doença.

Existem três tipos principais da DvW, que condicionam uma maior ou menor gravidade do quadro clínico já referido: tipo 1, o mais frequente, caracterizado por uma diminuição parcial da quantidade de fvW e factor VIII; tipo 2, devido a alterações funcionais do fvW, por sua vez dividido em quatro subtipos (2A, 2B, 2M e 2N) e tipo 3, o mais raro, em que o fvW é quase inexistente e o factor VIII apresenta diminuição marcada^{1,3,7,8}.

Casos Clínicos

Serão apresentados três casos de Doença de von Willebrand, seguidos na instituição de filiação dos autores e que ilustram alguns aspectos da dificuldade de diagnóstico, bem como particularidades da evolução desta doença.

Caso clínico I. Jovem do sexo feminino, 17 anos de idade, caucasiana, sem antecedentes pessoais ou familiares a assinalar, referenciada à Consulta de Hematologia por trombocitopenia. Referia equimoses frequentes e espontâneas, sobretudo a nível dos membros, epistaxis esporádica e menorragia, com cerca de seis meses de evolução. Do exame objectivo salientava-se bom estado geral, equimoses dispersas (em maior número nos membros), sem evidência de hemorragia activa e sem adenomegalias nem organomegalias. Dos resultados dos exames complementares de diagnóstico que tinha realizado até à data, destacavam-se: trombocitopenia (com valores na ordem de 80.000/ μ L), tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial activado (APTT) normais. O estudo da DvW, incluindo doseamento do antigénio do fvW, actividade do cofactor da ristocetina e nível do factor VIII, tinha apresentado resultados dentro da normalidade. O mielograma e a biópsia osteo-medular também não tinham revelado alterações. Decidiu-se repetir o hemograma (com plaquetas 134.000/ μ L, sem outras alterações), as provas de coagulação (mantinha TP e APTT normais) e o doseamento do factor de von Willebrand:antigénio (fvW:Ag), que não revelou alterações. O doseamento do fibrinogénio apresentou resultado dentro da normalidade. A pesquisa de anticorpos anti-fosfolípidos, ANA e anti-DNAs foi negativa. Perante a persistência das alterações referidas, optou-se por repetir o estudo completo da DvW (que foi efectuado em três ocasiões diferentes) e realizar um estudo plaquetário. O primeiro revelou: fvW:Ag 51%; fvW:Func. (CoRistocetina) 60%; factor VIII 49%; análise multimérica do fvW normal. O segundo documentou: PFA-100 > 300 (N: 96-170); quantificação de glicoproteínas plaquetárias normal; agregações plaquetárias normais, com libertação de ATP diminuída. Em várias determinações, não foi confirmada a existência de trombocitopenia (plaquetas 140.000/ μ L).

Caso clínico II. Adolescente de 12 anos, sexo feminino, caucasiana, com antecedentes de discrasia cutâneo-mucosa (petéquias e equimoses a nível dos membros e epistaxis) manifestada inicialmente aos 18 meses. Na altura, a avaliação laboratorial revelou trombocitopenia isolada (plaquetas 25.000/ μ L), com testes de coagulação (TP e APTT) normais. Aos 3 anos de idade, pela persistência da trombocitopenia sem resposta à terapêutica médica (com corticóides), foi proposta a realização de esplenectomia. Na avaliação laboratorial pré-operatória, foi detectado um prolongamento do APTT (razão doente/controlo 1.5), cuja investigação resultou na confirmação do diagnóstico de DvW tipo 2B (níveis diminuídos de: antigénio do fvW, actividade do cofactor da ristocetina, factor VIII e CBA - *von Willebrand factor collagen-binding assay*; análise multimérica do fvW compatível com DvW tipo 2B). Esteve sempre bem, sem quaisquer intercorrências, até à idade da menarca. Nesta altura, iniciou queixas de menometrorragias de controlo muito difícil, que motivaram dois internamentos, o primeiro dos quais um mês após a menarca, com necessidade de transfusão de concentrado eritrocitário e tendo também iniciado terapêutica hormonal (estro-progestativa). No dia seguinte à alta hospitalar, recorreu novamente ao Serviço de Urgência, por agravamento da menorragia. Da avaliação laboratorial realizada na admissão, salienta-se a presença de anemia grave (Hb = 4,6 g/dL), com necessidade de suporte transfusional diário (concentrados eritrocitário e de fVIII e fvW). Por grande dificuldade no controlo da hemorragia, houve necessidade de alterar duas vezes a terapêutica hormonal, registando-se melhoria apenas a partir do sétimo dia de internamento.

Caso clínico III. Adolescente de 15 anos, sexo feminino, cigana, com antecedentes pessoais de episódio de hemorragia abundante por lesão traumática do freio da língua aos 6 meses de idade, de cuja investigação resultou o diagnóstico de DvW tipo 3 (fVIII 20%, fvW < 5%, CoRistocetina < 5%, CBA < 5%; prolongamento do APTT e do PFA-100) e com necessidade, na altura, de transfusão de fVIII/fvW. Foi pela primeira vez observada na consulta de Hematologia aos 10 anos. Apresentava então um bom desenvolvimento estatura-ponderal, não tinha voltado a ter quaisquer complicações hemorrágicas, ou outras, nem necessidade de administração de fVIII/fvW. Aos 13 anos, foi internada pelo Serviço de Urgência com um quadro clínico de abdómen agudo, por hemoperitoneu. Dos exames complementares de diagnóstico então realizados, salientam-se a ecografia abdominal e a tomografia computadorizada abdomino-pélvica, que revelaram a presença de um quisto hemorrágico do ovário esquerdo. Foi feita administração de fVIII/fvW diário e instituída terapêutica hormonal estro-progestativa. Observou-se melhoria do quadro clínico ao 4º dia de internamento, embora a involução do quisto tenha sido mais demorada, com necessidade de manter a terapêutica hormonal durante três meses.

Discussão

A suspeita diagnóstica de DvW baseia-se na história clínica e a confirmação laboratorial nem sempre é fácil. O diagnóstico

laboratorial da DvW assenta num painel de testes que inclui: doseamento do antigénio do fvW; actividade do cofactor da ristocetina; factor VIII; análise multimérica do fvW. A sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade de qualquer um destes testes quando realizados isoladamente é limitada e não permite afirmar ou refutar o diagnóstico ².

O primeiro caso clínico apresentado, um caso de DvW tipo 1 (antecedentes pessoais de hemorragia, diminuição dos níveis de fvW:Ag, actividade do fvW e fVIII em três ocasiões distintas; análise multimérica do fvW normal), exemplifica algumas das dificuldades que podem surgir no diagnóstico da DvW. Por um lado, o facto dos testes de coagulação (APTT e TP) serem normais, como sucede na grande maioria dos casos de DvW tipo 1 (podendo, contudo, haver um prolongamento variável do APTT, consoante o grau de diminuição do factor VIII). Por outro lado, trata-se de um caso de DvW tipo 1 associada a disfunção plaquetária discreta (traduzida pela diminuição da libertação de ATP, com agregações plaquetárias normais) que, por vezes, cursa com a DvW. A existência de trombocitopenia não foi confirmada. É sabido que, embora os testes de hemostase primária (TH, PFA-100) estejam geralmente alterados na DvW tipo 1, não são específicos nem sensíveis para deficiências ligeiras do fvW. São também frequentes os valores normais nos resultados do painel de testes utilizados para o diagnóstico da DvW, decorrentes de elevação do nível sérico do fvW, que pode ser provocada quer por actividades fisiológicas (exercício físico, estados de *stress*), quer por fármacos (por exemplo, contraceptivos orais). No primeiro caso clínico, o carácter flutuante dos níveis do fvW que caracteriza algumas formas da doença, justifica os valores normais que tinham sido detectados nos doseamentos anteriores e ilustra, uma vez mais, a necessidade de repetição dos testes para se estabelecer o diagnóstico de DvW ⁹⁻¹¹.

No segundo caso clínico, um caso de DvW tipo 2B, também houve inicialmente dificuldade no diagnóstico, relacionada com a trombocitopenia isolada e a normalidade dos testes de coagulação. É sabido que a DvW tipo 2B pode cursar com trombocitopenia crónica fazendo, assim, diagnóstico diferencial com a Púrpura Trombocitopénica Imune (PTI). No segundo caso clínico, depois de um período assintomático prolongado, é na idade da menarca que a doença se volta a manifestar, sob a forma de menorragia de controlo difícil. Esta evolução é frequente na DvW, cuja prevalência se encontra aumentada em mulheres com menorragia, constituindo a causa subjacente num número significativo destes casos ⁵. É reconhecido actualmente que 20% das raparigas com menorragia iniciada na menarca têm doença hemorrágica subjacente ³. É, pois, importante ter um elevado nível de suspeição perante estas manifestações, evitando assim o aparecimento de complicações (nomeadamente anemia crónica, com repercussões na qualidade de vida e no rendimento escolar) e a morbilidade provocada pela menstruação, nestas doentes ⁶.

No terceiro caso clínico (DvW tipo 3) sobressai a forma de apresentação que, como é sabido, corresponde aos quadros mais graves da doença, com uma tendência hemorrágica moderada a grave, relacionada com os níveis plasmáticos muito baixos de fvW característicos deste tipo. No caso apresentado, apesar da manifestação inaugural de hemorragia

grave, também se registou, à semelhança do anterior, um período assintomático prolongado, até ao reaparecimento das manifestações clínicas na puberdade.

Tanto no segundo como no terceiro caso clínico, houve necessidade de recorrer à terapêutica hormonal, como adjuvante da administração de concentrados de factor VIII e fvW. A terapêutica hormonal na DvW, com preparados estro-progestativos, tem como objectivo tornar o endométrio menos susceptível à hemorragia, na altura da menstruação ^{2,11}. É amplamente reconhecido que a utilização de anti-concepcionais orais contendo estrogénio e progesterona é útil para diminuir a gravidade da menorragia em mulheres com DvW, incluindo casos graves de DvW tipo 3. Como já foi referido, os estrogénios também provocam um aumento do nível sérico do fvW. Contudo, por se tratar de um efeito muito variável e imprevisível, não tem utilidade terapêutica ¹¹.

Conclusão

A doença de von Willebrand é a causa hereditária de hemorragia mais frequente, caracterizada por quadros clínicos de maior ou menor gravidade, consoante o tipo em questão. O terceiro caso clínico evidencia a forma de apresentação mais grave e rara, característica da DvW tipo 3 e correspondente a níveis séricos de fvW quase indoseáveis, com diminuição marcada do factor VIII.

No segundo caso clínico, destaca-se a menorragia de controlo difícil como manifestação da DvW. É muito importante a existência de um alto nível de suspeição perante casos de menorragia, entre os quais a prevalência da doença de von Willebrand se encontra aumentada.

A confirmação laboratorial do diagnóstico nem sempre é fácil, em particular na doença de von Willebrand tipo 1. À semelhança do que sucedeu no primeiro caso clínico, as alterações dos testes de coagulação podem ser inexistentes, os testes de hemostase primária não são específicos nem sensíveis para deficiências ligeiras do factor de von Willebrand e os resultados dos testes específicos apresentam valores normais num número significativo de casos.

Agradecimento

As autoras agradecem à Dra. Sara Morais, do Serviço de Hematologia Clínica, Sector de Trombose e Hemostase, pela colaboração prestada na realização de exames para avaliação diagnóstica complementar dos casos clínicos apresentados.

Referências

1. Lanzkowsky P: Hemostasis. In: Lanzkowsky P: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 3ª ed., Academic Press, 2000, San Diego, CA. p. 287-331.
2. Mannucci PM: Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004;351:683-94.
3. Allen GA, Glader B: Approach to the bleeding child. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:1239-56.

4. Werner EJ: von Willebrand Disease in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 1996;23:683-707.
5. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA: von Willebrand Disease in Women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004;111:734-40.
6. Kouides PA: Obstetric and gynaecological aspects of von Willebrand disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:381-99.
7. Meyer D, Fressinaud E, Hilbert L, Ribba AS, Lavergne JM, Mazurier C: Type 2 von Willebrand disease causing defective von Willebrand factor-dependent platelet function. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:349-64.
8. Eikenboom JC: Congenital von Willebrand disease type 3: clinical manifestations, pathophysiology and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:365-79.
9. JJ Michiels (Guest Editor): von Willebrand Factor and von Willebrand Disease. *Clinical Haematology. Best Practice and Research*, 2001.
10. Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D: Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan and Oski's: *Hematology of Infancy and Childhood*, 6^a ed., Saunders, 2003, Philadelphia. cap. 41.
11. Mishra DK, Chaturvedi A, Sharma A: von Willebrand Disease: A clinico-haematological spectrum. *MJAFI* 2004;60:337-41.
12. Mannucci P: How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001;97:1915-9.