

EDITORIAL

LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

El problema hemorrágico que ha creado mayor confusión, a través de su evolución histórico-conceptual, ha sido la Enfermedad de von Willebrand. Erik von Willebrand denominó "Pseudohemofilia" al cuadro clínico expresado por manifestaciones hemorrágicas, algunas severas, presentado por un grupo familiar que habitaba el archipiélago Aland, situado en el golfo de Bothnia. El núcleo de origen nórdico-sueco tenía 10 siglos de asentamiento en las islas y como es comprensible que ocurra en poblaciones "cautivas", se había expandido por crecimiento endogámico.

Para esa época de 1962, solo eran reconocidas como entidades nosológicas: la Hemofilia (Otto, 1803; Hopff, 1828) la Púrpura Trombocitopénica, (Werlhoff, 1735; Denys, 1887) la Púrpura Reumática, (Shonley, 1829; Henoch, 1868) y la Tromboastenia descrita por Glanzmann en 1918.

La comprobación de un Tiempo de Sangría alargado y prueba del lazo positiva, con normalidad en el Tiempo de Coagulación, número de Plaquetas y Retracción del Coágulo, sugirieron al autor sueco, que estaba en presencia de una nueva entidad; pero no presintió que estaba descubriendo una enfermedad que con el transcurso del tiempo motivaría una gran discusión y controversia y en el mismo sentido a la que se le dedicaría un enorme esfuerzo en su investigación, no solo porque los factores involucrados representan el centro de la Hemostasia Primaria y el Mecanismo Intrínseco de la Coagulación, sino también porque la expresión clínica constituida por el déficit de los elementos en discusión, conocidos como Hemofilia A y Enfermedad de von Willebrand (vW) comprende las alteraciones hemorrágicas congénitas más frecuentes.

Para 1931 el investigador consigna 23 casos patológicos, de los 63 familiares del propósito inicial; ratifica que la enfermedad se transmite a través de un gen autosómico dominante y postula como mecanismo patogénico a "un disturbio de la función plaquetaria y alteraciones generales de la pared capilar" obviamente en un juicio ambiguo y abstracto. Pero no es mucho lo que se va a precisar y concretar en los decenios inmediatos y la anomalía va a ser cognotada y "rectificada" de acuerdo a los hallazgos proporcionados por las técnicas de la época; de esta manera los pacientes de las islas Aland son sometidos a estudio por el "trombómero capilar" (Jurgens, 1933) que pretendía medir función plaquetaria y al resultar "positivos" se propuso la denominación de "Trombocitopatía Constitucional". Sin embargo las demostraciones de disfunción plaquetaria no fueron muy convincentes y cuando Macfarlane en 1941, describe "distorción capilar del lecho ungueal" un hallazgo infrecuente e inespecífico, pero que es ratificado por otro grupo, conduce a Shulman a denotar el cuadro como Hemofilia Vascular o Angiohemofilia.

Las primeras evidencias acerca de un defecto plasmático, específicamente Factor VIII en von Willebrand fueron proporcionadas en 1953, por tres grupos que trabajaban independientemente; (Alexander, Larrieu y Quick) tal hallazgo inducía a señalar a una coagulopatía como la alteración clave, que adquirió visos de certeza cuando Nilsson y col. en 1956, realizaron la trascendental demostración, de que el Tiempo de Sangría se normalizaba y las tasas de Factor VIII coagulante se elevaban en sujetos con von Willebrand, a quienes se les infundía Fracción I de Cohn (Fibrinógeno y FVIII) obtenida de personas normales, y lo más inesperado, con la fracción I proveniente de Hemofílicos A. Al principio corrector se le llamó Factor von Willebrand, que por definición estaba ausente o muy descendido en los pacientes del archipiélago Aland y naturalmente los de otras latitudes con cuadro clínico similar, que desde entonces es conocido con el epónimo de su descubridor.

Razonablemente en la medida en que se incorporaban nuevas técnicas, se aclaraban algunos conceptos, pero definitivamente aún en los inicios de la década del 60 no se poseía una teoría coherente que dilucidara las características de FVIII y Factor von Willebrand, su interrelación, sitio de producción, bases genéticas, etc. La inclusión del concepto de "Antígeno" corrobora este comentario; Hoyer y Breckenridge en 1968 informa, que el 10% de los plasmas hemofílicos, inhiben al aloanticuerpo con características anti-FVIII y producidos en algunos hemofílicos A y se les clasificó como A+ por poseer CRM+ (Cross reacting material). Esto dió pie a especular que algunos hemofílicos se comportaban como una enfermedad molecular, al poder identificarse inmunológicamente y carecer de actividad. Los pacientes con von Willebrand al ser CRM-, se etiquetaron como

poseedores de un defecto cuantitativo, esta apreciación a la luz actual es incierta. En 1970 Bennett y Huens revisan este aspecto al lograr obtener antisueros xenogénicos en conejos con inyecciones de Factor VIII y utilizando el procedimiento de Inmunoensayo de Laurell, detectan el "Antígeno" naturalmente en personas normales y en los Hemofílicos, y descendido en pacientes con von Willebrand. En ese mismo año von Mourik logra la separación física de Factor VIII coagulante y FVIII Antígeno, mediante cromatografía con altas concentraciones de Sodio, consolidando la impresión de que el FVIII es un complejo conformado por una proteína necesaria para que se cumpla adecuadamente la fase intrínseca de la coagulación y otra fracción de mayor peso molecular vinculada a la eficiencia de la hemostasia primaria, por facilitar la adherencia de las plaquetas al sub-endotelio. Un aporte fundamental y que va a representar una piedra angular en el diagnóstico y el manejo conceptual lo proporciona Howard y Firkin al demostrar que al contrario de los normales, la Ristocetina no produce agregación en el plasma rico en plaquetas de los sujetos con von Willebrand; pero si ocurría con la adición de plasma normal; a la actividad contenida en el plasma capaz de agregar plaquetas lavadas en presencia de Ristocetina se le designó Co-factor Ristocetina. La purificación del Factor VIII Antígeno va a permitir el análisis electroforético que muestra en SDS-Agarosa (Fass y col. 1978), o en SDS-Agarosa-Acrilamida (Counts y col. 1978), las bandas del espectro que de acuerdo a la migración van a designarse como Multímeros de alto, mediano y pequeño peso molecular. En 1980 Hoyer y col. propugnan un procedimiento, donde el gel una vez realizada la electroforesis, se incuba con anti-FVIII marcado con 125 I y luego se auto-radiografía, lo que permite un análisis más detallado del patrón electroforético.

Hoy, ¿Cómo se concibe a la Enfermedad de von Willebrand?. ¿Cuál es su interrelación con el FVIII?

Como se consigna en la amplia revisión realizada por los Dres. María Ewald y Gilberto Vizcaíno, la Enfermedad de von Willebrand es sumamente heterogénea, con múltiples variantes que difieren según el modelo clínico, patrón hereditario, espectro electroforético, distribución del factor en plasma y plaquetas, comportamiento ante la infusión de DDAVP, etc. A pesar de esta complejidad a las variantes les une un elemento que es veraz: las manifestaciones clínicas de LOS MULTIMEROS DE ALTO PESO MOLECULAR, a nivel plasmático. Estos multímeros son los elementos que facilitan la adherencia plaquetaria, por lo tanto son los responsables del Tiempo de Sangría normal y en el mismo sentido son necesarios para que se suceda la agregación con Ristocetina. Las modificaciones pueden ser debidas a la participación de un solo gen (autosómico dominante para Tipo I y mayoría de II) o requerir la participación de los dos genes (autosómico

recesivo para IIC y III).

La disminución de los multímeros de alto peso, puede ser expresión de una depresión total como sucede en el tipo I o ser exclusivo, como en el tipo II.

A nivel clínico sigue teniendo vigencia la sospecha de Enfermedad de von Willebrand, en toda persona con manifestaciones hemorrágicas, predominantemente en mucosas (epistaxis, menometrorragia) con carácter familiar y patrón autosómico con un Tiempo de Sangría alargado efectuado con una de las modificaciones de Ivy, como insisten los autores de la presente revisión, con número normal de plaquetas y retracción del coágulo adecuada. La aplicación de los procedimientos referidos por los Drs. Ewald y Vizcaíno confirman el diagnóstico.

En relación a la interrelación, el criterio más lúcido acepta, que la única relación entre los Factores VIII coagulante y von Willebrand, radica en que este último le sirve de transporte y estabilización a la proteína coagulante. Cada uno es sintetizado bajo control de genes diferentes y el sitio de producción es distinto, en caso de FvW inobjetablemente se realiza en megacariocitos y endotelio; para FVIII coagulante, el hígado? y/u otro sitio no identificado.

En el clásico experimento de Nilsson, la Fracción I de hemofílicos contenía la suficiente cantidad de antígeno estabilizador, que permitía una mayor prolongación de la vida media del FVIII coagulante, que se sintetiza normalmente en von Willebrand, pero que se cataboliza rápidamente.

En resumen la Enfermedad de von Willebrand es una alteración hemorrágica relativamente frecuente, muy compleja desde el punto de vista básico, puede ser sospechada fácilmente y debe ser ratificada refiriendo al paciente a un centro donde exista un interés en el problema, como el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de LUZ.

Dr. Manuel León