

مرض فون ويلبراند: مقدمة لطبيب الرعاية الأولية

ديفيد ليليكراي

قسم علم الأمراض والطب الجزيئي
جامعة كوينز، كينجستون، كندا

بولا جيمس

قسم الطب
جامعة كوينز، كينجستون، كندا



WFH

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOFILIE
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

تم النشر بواسطة الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH), 2009

حقوق الطبع والنشر © لعام 2009 محفوظة لصالح الاتحاد العالمي للهيموفيليا

يشجع الاتحاد العالمي للهيموفيليا إعادة توزيع منشوراته للأغراض التثقيفية من خلال المؤسسات غير الربحية المعنية بمرض الهيموفيليا. للحصول على إذن بإعادة طباعة هذا المنشور أو إعادة توزيعه أو ترجمته، يُرجى الاتصال بقسم «البرامج والتثقيف» على العنوان التالي.

يمكن الوصول إلى هذا المنشور على موقع الاتحاد العالمي للهيموفيليا عبر الموقع الإلكتروني eLearning.wfh.org. وتتوفر أيضًا نسخ إضافية لدى الاتحاد العالمي للهيموفيليا على العنوان التالي:

World Federation of Hemophilia

1425, boul.René-Lévesque O. Suite 1200

Montréal, Québec H3G 1T7 CANADA

رقم الهاتف: (514) 875-7944

رقم الفاكس: (514) 875-8916

البريد الإلكتروني: wfh@wfh.org

الموقع الإلكتروني: www.wfh.org

eLearning.wfh.org

تهدف سلسلة علاج الهيموفيليا إلى توفير معلومات عامة عن علاج الهيموفيليا والسيطرة عليه. لا يشارك الاتحاد العالمي للهيموفيليا في ممارسة مهنة الطب ولا يوصي تحت أي ظرف من الظروف بمعالجة خاصة لأفراد معينين. تخضع جداول الجرعات وأنظمة العلاج الأخرى للمراجعة باستمرار لمعرفة الآثار الجانبية الجديدة. ولا يقدم الاتحاد العالمي للهيموفيليا أي إقرارات، صريحة كانت أو ضمنية، تفيد بأن جرعات الدواء أو توصيات العلاج الأخرى الواردة في هذا المنشور صحيحة. ولهذه الأسباب، يوصى بشدة أن يسعى الأفراد إلى الحصول على استشارة من طبيب استشاري و/أو الرجوع إلى التعليمات الإرشادية المطبوعة التي تقدمها الشركة المنتجة للدواء قبل استخدام أي من الأدوية المشار إليها في هذه الدراسة.

لا تمثل التصريحات والآراء الواردة هنا بالضرورة آراء الاتحاد العالمي للهيموفيليا أو سياساته أو توصياته هو أو مجلس إدارته أو موظفيه.

محرر سلسلة علاج الهيموفيليا:

دكتور جوني ماهانجو

فهرس الموضوعات

1	مقدمة
1	تاريخ مرض فون ويلبراند
1	ما مرض فون ويلبراند؟
1	علم الأوبئة
1	جينات عامل فون ويلبراند
2	بروتين عامل فون ويلبراند
2	الوظائف البيولوجية لعامل فون ويلبراند
2	أنواع مرض فون ويلبراند
2	النوع 1 من مرض فون ويلبراند
2	النوع 3 من مرض فون ويلبراند
2	النوع 2 من مرض فون ويلبراند
3	تشخيص مرض فون ويلبراند
3	أعراض مرض فون ويلبراند
4	تاريخ العائلة
4	الفحوصات المختبرية
5	الوقاية والعلاج من النزيف
5	العلاجات المساعدة
6	العلاج المعزز للعوامل
6	الحمل ومرض فون ويلبراند
7	المراجع

مرض فون ويلبراند: مقدمة لطبيب الرعاية الأولية

ديفيد ليليكراي و بولا جيمس

مقدمة

وظهرت الطبيعة المتميزة لعامل فون ويلبراند تمامًا من خلال تحديد خصائص جين عامل فون ويلبراند في عام 1985 بواسطة أربع مجموعات مستقلة من الباحثين. وأدى هذا الاكتشاف لاحقًا إلى تحسين فهم الأسس الوراثية لمرض فون ويلبراند وإمكانية تطوير طرق علاجية جديدة لهذه الحالة.

ما مرض فون ويلبراند؟

مرض فون ويلبراند هو اضطراب النزيف الوراثي الأكثر شيوعًا في البشر. والسمة الرئيسية لجميع أنواع مرض فون ويلبراند هي انخفاض كمية عامل فون ويلبراند أو وجود أشكال غير طبيعية من عامل فون ويلبراند في الدورة الدموية.

علم الأوبئة

ينتشر مرض فون ويلبراند في جميع أنحاء العالم، وهو شائع أيضًا في أنواع أخرى من الحيوانات بما في ذلك الكلاب والخنازير. ويختلف انتشاره بين البشر باختلاف النهج المتبع لتحديد التشخيص. في دراستين وبائيتين استباقيتين كبيرتين، تبين أن ما يصل إلى 1% من السكان وأغلبهم من الأطفال قد ظهرت عليهم العلامات والأعراض المختبرية لمرض فون ويلبراند [2، 3]. وفي المقابل، تشير التقديرات إلى أن انتشار أشد أنواع هذا المرض (النوع 3 من مرض فون ويلبراند) في العديد من البلدان المختلفة يتراوح بين 1 و3 أفراد لكل مليون [4].

يبدو أن معدل انتشار مرض فون ويلبراند الذي تظهر أعراضه لأطباء الرعاية الأولية مشابهة لأعراض النزيف هو حوالي 1 لكل 1000. وتوضح جميع الدراسات التي أجريت على مرض فون ويلبراند أن معدل انتشاره لدى السيدات ضعف معدل انتشاره لدى الرجال تقريبًا، ويُحتمل أن يكون ذلك بسبب غزارة الطمث لدى السيدات.

جينات عامل فون ويلبراند

يحمل شفرة عامل فون ويلبراند جين على الكروموسوم البشري رقم 12. لذا، فإن حالة عامل فون ويلبراند لدى كل فرد تمثل الناتج المشترك من نسخ جينات عامل فون ويلبراند الموروثة من الأم والأب. الجين كبير جدًا (178 كيلوباز) ومعقد (52 إكسون)، وهذا ما يجعل التحليل الجيني الجزيئي معقدًا.

يُعد مرض فون ويلبراند (VWD) أكثر أنواع اضطرابات النزيف شيوعًا، فهو يصيب ما يصل إلى 1% من سكان العالم. ولأن أعراض هذا المرض غالبًا ما تكون خفيفة، فإن الغالبية العظمى من المرضى تظل من دون تشخيص. وقد تكون نوبات النزيف حادة، في جميع أنواع مرض فون ويلبراند وقد تتطلب علاجًا، ولا سيما أثناء الجراحة أو علاج الأسنان أو بعدها.

يتسم تشخيص مرض فون ويلبراند بالتحديد ويجب إجراؤه بواسطة أطباء متخصصين في علاج اضطرابات النزيف. ورغم ذلك، يمكن أن يؤدي طبيب الرعاية الأولية دورًا في التعرف على علامات مرض فون ويلبراند وأعراضه وإحالة المرضى إلى القسم المناسب.

تاريخ مرض فون ويلبراند

في عام 1926، نشر الدكتور إريك فون ويلبراند، وهو طبيب فنلندي، أول مخطوطة تصف اضطراب النزيف الوراثي مع بعض العلامات التي تميزه عن مرض الهيموفيليا [1]. ويُعرف هذا الاضطراب الآن باسم مكشفه.

بدأت دراسات الدكتور فون ويلبراند بإجراء تقييم لعائلة تعيش في جزيرة فوغلو بأرخبيل جزر آلاند في بحر البلطيق. نزلت السيدات التي لفتت النظر إلى المرض في هذه العائلة حتى الموت بسبب نزيف الحيض في سن المراهقة، وتوفي أيضًا أربعة أفراد من العائلة نتيجة لنزيف حاد. وفي هذه الدراسات الأولية، لاحظ الدكتور فون ويلبراند أن المرضى كانوا ينزفون لفترة طويلة على الرغم من وجود عدد طبيعي من الصفائح الدموية، وكشف عن النمط الصبغي الجسدي السائد لانتقال مشكلة النزيف.

خلال فترة الخمسينيات وأوائل الستينيات، أصبح من الواضح أن هذه الحالة كانت مرتبطة أيضًا بانخفاض مستوى نشاط العامل الثامن (FVIII)، وأنه يمكن استبدال هذا النقص من خلال نقل البلازما أو أجزاء البلازما إلى الدم. أحرزت مجموعتان من الباحثين تقدمًا كبيرًا في عام 1971، فقد كشف الباحثون لأول مرة باستخدام فحوصات مناعية، أن العامل الثامن وعامل فون ويلبراند (VWF) كانا بروتينين مختلفين. وكان هذا الاكتشاف مصحوبًا بإستراتيجية مختبرية جديدة لتقييم وظيفة الصفائح الدموية في هذه الحالة.

بروتين عامل فون ويلبراند

يتكون عامل فون ويلبراند في نوعين من الخلايا، البطانة الوعائية والخلايا كبيرة النواة. يشتمل عامل بروتين فون ويلبراند الذي يُفرَز على 2050 وحدة فرعية متكررة من الأحماض الأمينية التي تعالج في بوليمرات كبيرة (متعددة القسيمات) من البروتين. تحتوي كل هذه الوحدات الفرعية على مواضع ربط للكولاجين (في المصفوفة الموجودة تحت البطانة)، العامل الثامن، والصفائح الدموية (مستقبلات البروتينات السكرية GPIIb/IIIa و GPIb). إن التنظيم الطبيعي لحجم البروتين متعدد القسيمات لعامل فون ويلبراند والمحافظة على مواضع الربط المختلفة في الوحدة الفرعية لعامل فون ويلبراند من الأمور المهمة للوظيفة الفيزيائية لعامل فون ويلبراند.

النوع 1 من مرض فون ويلبراند

هذا هو النوع الأكثر شيوعاً من مرض فون ويلبراند، ويشكل ما يقرب من 80% من جميع الحالات. وتنتقل الحالة كصفة صبغية جسدية سائدة مع انتفاذ ناقص للجين. يتميز النوع 1 للمرض بانخفاض طفيف إلى متوسط (0,05 - 0,50 وحدة/مل) في مستويات بلازما عامل فون ويلبراند. يؤدي عامل فون ويلبراند وظيفته بصورة طبيعية وينخفض مستوى البلازما لنشاط تخثر العامل الثامن (FVIII:C) ليتناسب مع مستوى عامل فون ويلبراند. يعاني المرضى مجموعة متنوعة من أعراض النزيف المخاطي الجلدي التي ترتبط شدتها عادة بمستوى نقص عامل فون ويلبراند.

النوع 3 من مرض فون ويلبراند

ينتشر النوع 3 من المرض بين 1 إلى 3 لكل مليون في معظم الفئات السكانية، ورغم هذا يكون معدل انتشاره أعلى بكثير في المناطق التي يتكرر فيها زواج الأقارب. تورث الحالة كصفة صبغية جسدية متنحية، حيث يظهر على معظم أولياء الأمور من مرضى النوع 3 أعراض نزيف قليلة، إن وجدت. في النوع 3 من المرض، تكون مستويات عامل فون ويلبراند دائماً أقل من 0,05 وحدة/مل وغالباً ما تكون غير قابلة للكشف. ينخفض مستوى البلازما في نشاط تخثر العامل الثامن إلى ما بين 0,01 و 0,10 وحدة/مل. يعاني هؤلاء المرضى من نزيف مخاطي جلدي حاد ومتكرر، بالإضافة إلى نزيف متكرر في الأنسجة الرخوة والعضلات الهيكلية. وإذا كان العلاج غير مناسب بمرور الوقت، فسيحدث تلف مزمن في العضلات الهيكلية وقد يحتاج مرضى النوع 3 إلى جراحة لاستبدال المفصل في منتصف العمر.

النوع 2 من مرض فون ويلبراند

يحدد التصنيف الحالي لمرض فون ويلبراند أربعة أنواع فرعية مختلفة من مرض فون ويلبراند: الأنواع 2A و 2B و 2M و 2N من المرض. وتتشابه المظاهر السريرية للأنواع الفرعية الأربعة التابعة للنوع 2 من مرض فون ويلبراند مع مظاهر النوع 1 من المرض.

النوع 2A

من مرض فون ويلبراند تمثل هذه الحالة فقدان الوظيفة المستندة إلى الصفائح الدموية في عامل فون ويلبراند بسبب عدم وجود أشكال البروتين ذات الوزن الجزيئي المرتفع.

النوع 2B

من مرض فون ويلبراند يمثل هذا النوع الفرعي من مرض فون ويلبراند سمة وراثية كلاسيكية لطفرة كسب الوظيفة. تعمل طفرات النوع 2B من مرض فون ويلبراند على تعزيز ارتباط عامل فون ويلبراند بمستقبلات الصفائح الدموية للبروتين السكري Ib وتؤدي إلى تفاعلات تلقائية للصفائح الدموية الخاصة بعامل فون ويلبراند في الدورة الدموية، وهي ظاهرة لا تحدث مع عامل فون ويلبراند العادي. ونتيجة للتفاعلات غير الطبيعية للصفائح الدموية، غالباً ما يعاني هؤلاء المرضى من نقص طفيف/متوسط في الصفائح الدموية (انخفاض عدد الصفائح الدموية).

بعد التكوين، يفرَز عامل فون ويلبراند إما في البلازما أو الأنسجة تحت البطانة، أو يخزّن في العضيات السيتوبلازمية في البطانة (أجسام وييل بالاد) والصفائح الدموية (حبيبات ألفا). ويمكن إطلاق عامل فون ويلبراند من مواضع التخزين هذه استجابة لمجموعة متنوعة من المحفزات الفسيولوجية والدوائية.

الوظائف البيولوجية لعامل فون ويلبراند

على النقيض من معظم عوامل التخثر الأخرى، فإن عامل فون ويلبراند يعمل كبروتين لاصق عند وقف النزيف ويرتبط بالعديد من الجزيئات التي تشكل عناصر مهمة لعملية وقف النزيف (الشكل 1).

يرتبط عامل فون ويلبراند بما يلي:

1. الصفائح الدموية وتحت البطانة لتعزيز التئام الصفائح الدموية.
2. الصفائح الدموية النشطة لتعزيز تراكم الصفائح الدموية.
3. العامل الثامن للوقاية من التدرّك المبكر لهذا العامل المساعد على التخثر.

الشكل 1

دور عامل فون ويلبراند في وقف النزيف

- يتوسط التئام الصفائح الدموية بجدار الأوعية الدموية
- يشارك في تراكم الصفائح الدموية
- يحمل البروتين للعامل الثامن

أنواع مرض فون ويلبراند

نشرت الجمعية الدولية للتخثر ووقف النزيف مؤخراً توصياتها الرسمية المتعلقة بتصنيف مرض فون ويلبراند في عام 2006 [5]. وفي هذا التصنيف، تميز مرض فون ويلبراند إما بالكمية (النوع 1 والنوع 3) أو بالنوعية (النوع 2) (الشكل 2).

أعراض مرض فون ويلبراند

يعتمد التقييم السريري لمرض فون ويلبراند بدرجة كبيرة على معرفة التاريخ الشخصي الموضوعي للنزيف المخاطي الجلدي الحاد (الشكل 4). إن كثيراً من أعراض النزيف التي تظهر عند الإصابة بمرض فون ويلبراند تحدث أيضاً بشكل متكرر للأشخاص العاديين. وعلى الرغم من أن التاريخ السريري القياسي قد يحدد المرضى الذين يعانون من النزعة إلى النزيف الحاد، فإن الاستبيانات الموجزة والجديرة بالثقة نسبياً بشأن تسجيل معدلات النزيف متاحة الآن ويمكن أن تسهل عملية تحديد «النزيف السريري» وتصنيفه [6، 7].

فيما يلي الأعراض الأكثر شيوعاً التي يعاني منها مرضى فون ويلبراند:

- نزيف الأنف المتكرر
- نزيف الجروح لفترة طويلة
- الإصابة بالكدمات بسهولة
- نزيف اللثة
- غزارة الطمث
- نزيف لفترة طويلة بعد العمليات الجراحية
- نزيف حاد أو لفترة طويلة بعد الولادة

الشكل 4

أعراض تشخيص مرض فون ويلبراند

- الإصابة بالكدمات بسهولة
- نزيف الجروح لفترة طويلة
- نزيف الأنف
- النزيف من اللثة
- غزارة الطمث
- نزيف ما بعد علاج الأسنان
- نزيف ما بعد الجراحة
- نزيف حاد بعد الولادة
- ورم دموي في العضلات (النوع 3 من مرض فون ويلبراند)
- النزيف في المفاصل (النوع 3 من مرض فون ويلبراند)

في بعض السيدات المصابات بمرض فون ويلبراند، قد يكون الطمث هو المظهر الوحيد للنزيف. ولذلك من المهم إجراء تقييم مفصل لتاريخ الحيض للمريضة بشكل خاص [8].

غالبًا ما يتم تسجيل النزيف الحاد والذي يستمر لفترة طويلة بعد إجراء العمليات الجراحية في منطقة الفم مثل استئصال اللوزتين وخلع ضرس العقل. وفي المقابل، نادرًا ما تصادف نزيفًا في الأنسجة الرخوة، وأورامًا دموية في العضلات ونزيفًا في المفاصل عند مرضى فون ويلبراند، إلا في النوع 3 الحاد من المرض، حيث يتوافق انخفاض مستويات العامل الثامن مع مستويات عامل فون ويلبراند غير القابلة للكشف.

النوع 2M

من مرض فون ويلبراند يمثل هذا النوع الفرعي من مرض فون ويلبراند فقدان الوظيفة المعادلة لنوع 2 من المرض.

النوع 2N

من مرض فون ويلبراند يورث النوع 2N من مرض فون ويلبراند كصفة صبغية جسدية متنحية ناتجة عن حدوث طفرات في موضع ربط العامل الثامن.

الشكل 2

تصنيف مرض فون ويلبراند

المبادئ التوجيهية للجمعية الدولية للتخثر ووقف النزيف عام 2006 [5]:

النوع 1 نقص طفيف/معتدل لعامل فون ويلبراند العادي النوعي
النوع 2 الطفرات النوعية

النوع 2A: انخفاض الوظيفة المستندة إلى الصفائح الدموية مع قسيمات متعددة غير طبيعية

النوع 2B: زيادة الإنجذاب لربط الصفائح الدموية

النوع 2M: انخفاض الوظيفة المستندة إلى الصفائح الدموية مع قسيمات متعددة طبيعية

النوع 2N: انخفاض مستوى ربط العامل الثامن

النوع 3 نقص حاد في عامل فون ويلبراند

تشخيص مرض فون ويلبراند

يتطلب تشخيص مرض فون ويلبراند الانتباه إلى ثلاثة عناصر سريرية ومختبرية (الشكل 3): التاريخ الشخصي للنزيف المخاطي الجلدي الحاد والتاريخ العائلي للنزيف الحاد وتقييم مختبري يتوافق مع عيب كمي و/أو نوعي في عامل فون ويلبراند.

الشكل 3

معايير التشخيص لمرض فون ويلبراند

1. التاريخ الشخصي للنزيف المخاطي الجلدي الحاد
2. فحوصات مختبرية لعملية وقف النزيف تتوافق مع مرض فون ويلبراند
3. التاريخ العائلي للنزيف الحاد

الشكل 6

الفحوصات المختبرية لمرض فون ويلبراند

الغرض	الفحص
قياس النشاط الوظيفي للعامل الثامن	نشاط تخثر العامل الثامن (FVIII:C)
قياس مقدار عامل فون ويلبراند	مستضد عامل فون ويلبراند (VWF:Ag)
قياس النشاط الوظيفي لعامل فون ويلبراند	العامل المساعد للريستوستيتين و/أو نشاط ترابط الكولاجين (عامل فون ويلبراند: العامل المساعد للريستوستيتين و/أو عامل فون ويلبراند: ترابط الكولاجين)
توفير تصور لكيفية تعدد قسيمات المونومر لعامل فون ويلبراند (مرتبط بالسلاسل)	عامل فون ويلبراند متعدد القسيمات
قياس مدى حساسية عامل فون ويلبراند للريستوستيتين (مفيد في تشخيص النوع 2B من مرض فون ويلبراند)	تراكم الصفائح الدموية التي يسببها الريستوستيتين (RIPA)

ينبغي أن يعرف أطباء الرعاية الأولية الحقائق التالية بشأن الفحوصات المختبرية لمرض فون ويلبراند:

- يُعد كل من عامل فون ويلبراند والعامل الثامن بروتينات المرحلة الحادة لذا يمكن أن تتغير مستويات البلازما فيهما بدرجة كبيرة مع عدد من المتغيرات البيئية بما في ذلك في حالات الإجهاد وفترات ممارسة التمارين الرياضية ووقت الدورة الشهرية والعلاج الهرموني والحمل.
- يمكن أن تؤثر العوامل الوراثية، بما في ذلك فصيلة الدم ABO، بدرجة كبيرة في مستويات بلازما عامل فون ويلبراند والعامل الثامن.
- لقد ثبت أنه من الصعب التوحيد بين المختبرات لإجراء بعض فحوصات مرض فون ويلبراند (عامل فون ويلبراند: العامل المساعد للريستوستيتين وفحص عامل فون ويلبراند متعدد القسيمات).

غالبًا ما يكون تفسير النتائج المختبرية المشاركة في إجراء تشخيص مرض فون ويلبراند صعبًا للغاية (الشكل 7). لتجنب التشخيص الخاطئ، يُنصح بشدة أن يقوم الأطباء المتخصصون في مجال الرعاية السريرية لمرض فون ويلبراند بإجراء هذا العنصر من الخوارزمية التشخيصية.

ويبقى دور جهاز تحليل وظائف الصفائح الدموية، PFA-100®، في تشخيص مرض فون ويلبراند غير محسوم. بصفة عامة، ينبغي عدم إجراء الفحص في وقت النزيف لتشخيص مرض فون ويلبراند. ومع ذلك، قد تكون هناك استثناءات جغرافية لهذه التوصية. وذلك عند عدم توفر فحوصات محددة لمرض فون ويلبراند (على سبيل المثال،

ولأن النزعة إلى النزيف في مرض فون ويلبراند طفيفة نسبيًا لدى العديد من المرضى وتؤدي فقط إلى إثارة مشاكل أثناء عملية وقف النزيف (أي أثناء الجراحة أو الصدمات)، فقد لا يكون هناك تاريخ سريري واضح لمشاكل النزيف التلقائي. وقد ينطبق هذا بصفة خاصة على الأطفال الصغار والذكور الذين ربما لم يواجهوا مشاكل أثناء عمليات وقف النزيف من قبل.

في المرضى الذين يعانون من النوع الحاد من مرض فون ويلبراند (النوع 3)، تحدث الأعراض المطابقة للهِيموفيليا، مثل نزيف المفاصل والأورام الدموية في العضلات، نتيجة انخفاض مستويات العامل الثامن بالتزامن.

تاريخ العائلة

معظم حالات مرض فون ويلبراند وراثية، لذا غالبًا ما يوجد دليل على وجود تاريخ عائلي للنزيف الحاد (الشكل 5). ومع ذلك، فإن هذه المشكلة معقدة لأن بعض أشكال المرض تُظهر صورة ناقصة لأعراض النزيف. وفي معظم الحالات، يورث المرض كصفة سائدة. وفي المقابل، يُظهر النوع 3 الحاد من المرض نمطًا وراثيًا متنحيًا في أولياء الأمور الذين لا تظهر عليهم عادة أعراضًا سريرية.

الشكل 5

أنماط الوراثة لمرض فون ويلبراند

النوع 1 من مرض فون ويلبراند	صفة صبغيّة جسدية سائدة 70% انتفاذ تقريبًا
النوع 2 من مرض فون ويلبراند	2A و 2B و 2M - صفة صبغيّة جسدية سائدة 2N - صفة صبغيّة جسدية متنحية
النوع 3 من مرض فون ويلبراند	صفة صبغيّة جسدية متنحية

يتعين على أطباء الرعاية الأولية الذين يرون أن المرضى لديهم تاريخ يتوافق مع مرض فون ويلبراند ما يلي:

- إحالة المريض إلى مركز به أطباء متخصصون في السيطرة على اضطرابات النزيف.
- تجنب إجراء فحوصات مرض فون ويلبراند في المختبرات التي ليست لديها خبرة في تقييم مستويات عامل فون ويلبراند والعامل الثامن ووظيفتهما.

الفحوصات المختبرية

في مختبر التخثر، تتضمن المكونات الأساسية لتشخيص مرض فون ويلبراند القياسات الكمية والنوعية لعامل فون ويلبراند والعامل الثامن (الشكل 6).

الشكل 7

النتائج المخبرية الشائعة المرتبطة بأنواع مختلفة من مرض فون ويلبراند

النوع 2N	النوع 2M	النوع 2B	النوع 2A	النوع 3	النوع 1	
طبيعي أو ↓	↓	↓	↓	غير موجود (0,05 > وحدة/مل)	↓ أو ↓ ↓	عامل فون ويلبراند: مستضد
طبيعي أو ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓ أو ↓ ↓ ↓	غير موجود (0,05 > وحدة/مل)	↓ أو ↓ ↓	عامل فون ويلبراند: العامل المساعد للريستوسيتين
↓ ↓ ↓ أو ↓ ↓ ↓	طبيعي أو ↓	طبيعي أو ↓	طبيعي أو ↓	0,10 - 0,01 وحدة/مل	طبيعي أو ↓	FVIII:C
0,6 <	0,6 >	0,6 >	0,6 >	غير مفيد	0,6 <	نسبة عامل فون ويلبراند: العامل المساعد للريستوسيتين / عامل فون ويلبراند: مستضد
طبيعي	طبيعي	انخفاض كبير في الوزن الجزيئي للعوامل متعددة القسيمات	انخفاض كبير (وربما متوسط) في الوزن الجزيئي للعوامل متعددة القسيمات	غير موجود	طبيعي	متعدد القسيمات

↓: انخفاض طفيف ↓ ↓: انخفاض متوسط ↓ ↓ ↓: انخفاض حاد

الفبرين مثل حمض الترانيكساميك وحمض إبسيلون أمينوكابرويك ووضع مستحضرات وقف النزيف الموضعية مثل لاصق الفبرين على الأماكن المكشوفة من النزيف. بالنسبة إلى السيدات المصابات بغزارة الطمث، غالبًا ما تتحسن الحالة الصحية بدرجة كبيرة عند تناول العلاج الهرموني في شكل موانع الحمل المركبة (التي تعمل، جزئيًا على الأقل، بواسطة مكون الأستروجين الذي يرفع مستويات عامل فون ويلبراند والعامل الثامن) أو الأنظمة الموجودة داخل الرحم التي تحتوي على هرمون البروجسترون (مثل Mirena®). بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي استبدال مخزون الحديد عند الأفراد الذين يعانون من نقص الحديد إلى تحسين الحالة الصحية.

في بعض مناطق الدول النامية)، قد يساعد انخفاض العامل الثامن مع النزيف لفترة طويلة على تحديد المرضى المصابين بالنوع 3 من مرض فون ويلبراند.

بالإضافة إلى حالات وقف النزيف غير الطبيعية، قد يعاني مرضى فون ويلبراند، وخاصة السيدات المصابات بغزارة الطمث، من مظاهر فقدان الدم المزمن فضلاً عن فقر الدم بسبب نقص الحديد أو نقص الحديد من دون فقر الدم.

الوقاية والعلاج من النزيف

الشكل 8

علاجات مساعدة لمرض فون ويلبراند
عوامل مضادات حل الفبرين - حمض الترانيكساميك - حمض إبسيلون أمينوكابرويك
لاصق الفبرين
هرمون الأستروجين

بصفة عامة، يمكن تقسيم علاج مرض فون ويلبراند إلى نوعين: العلاجات المساعدة التي تهدف إلى توفير فائدة غير مباشرة لوقف النزيف، والعلاجات التي تزيد من مستويات بلازما عامل فون ويلبراند والعامل الثامن [9].

العلاجات المساعدة

يمكن استخدام عدد من العلاجات المساعدة ذات الفائدة الكبيرة في علاج مرض فون ويلبراند، وخاصة في بعض الظروف مثل إجراء العمليات الجراحية البسيطة وعلاج الأسنان وعلاج غزارة الطمث (الشكل 8). تشمل هذه التدخلات استخدام عوامل مضادات حل

العلاج المعزز للعوامل

إلى انخفاض الاستجابات (حوالي 70% من الزيادات الأولية في عامل فون ويلبراند والعامل الثامن).

تركيز عامل فون ويلبراند والعامل الثامن في حالات المرضى المصابين بمرض فون ويلبراند عندما يكون الديدوموبريسين غير فعال أو ممنوع الاستعمال، أو في الحالات المتوقع فيها ارتفاع نسبة خطر النزيف الحاد أو عندما تكون فترة دعم وقف النزيف المطلوبة أكثر من 2 - 3 أيام، يمكن استعادة مستويات عامل فون ويلبراند والعامل الثامن عن طريق حقن تركيزات هذه البروتينات المشتقة من البلازما. بالإضافة إلى أن عدم القدرة على تعطيل فيروس الرسابة البردية (منتج الدم السابق المفضل لمرض فون ويلبراند)، والافتقار إلى أي تركيز مؤتلف ومرخص لعامل فون ويلبراند أدى إلى الاستخدام المكثف للعديد من منتجات عامل فون ويلبراند/العامل الثامن المشتقة من البلازما.

زيادة مستويات عامل فون ويلبراند والعامل الثامن بدرجة كبيرة عند مرضى فون ويلبراند، تم استخدام طريقتين على نطاق واسع: حقن الديدوموبريسين عن طريق الوريد أو الأنف والتسريب الوريدي لتركيزات عامل فون ويلبراند/العامل الثامن المشتقة من البلازما (الشكل 8).

الديدوموبريسين

الديدوموبريسين (1-deamino-8-D-arginine vasopressin [DDAVP]) هو النظير الصناعي للهرمون المضاد لإدرار البول الذي يسمى فاسوبريسين. لدينا الآن أكثر من 25 عامًا من الخبرة في مجال الرعاية السريرية باستخدام الديدوموبريسين في علاج مرض فون ويلبراند، وقد تم استخدام جميع الطرق اللازمة للحقن الوريدي وتحت الجلد وعبر الأنف على نطاق واسع [10]. من المهم أن نلاحظ أن جرعة وقف النزيف من الديدوموبريسين أعلى من الجرعة المستخدمة للسيطرة على سلس البول.

الشكل 9

إستراتيجيات زيادة مستويات عامل فون ويلبراند

1. إخراج مخزون عامل فون ويلبراند الأساسي حقن الديدوموبريسين (DDAVP - عبر الوريد (IV)، تحت الجلد (SC)، عبر الأنف (IN))

2. حقن تركيز عامل فون ويلبراند تركيزات عامل فون ويلبراند/العامل الثامن المشتقة من البلازما

عبر الوريد (IV)

تحت الجلد (SC)

عبر الأنف (IN)

تم تحديد الآثار الجانبية للديدوموبريسين جيدًا، وفي الغالبية العظمى من الحالات، تكون عابرة وطفيفة بطبيعتها. وتظهر أعراض مثل عدم الانتظام الخفيف في دقات القلب والصداع واحمرار الوجه. ولأن بعض المرضى يشعرون بالدوار بعد الحقن، فمن الأفضل حقن العامل أثناء الجلوس أو الاستلقاء. وبسبب تأثيره الخفيف المضاد لإدرار البول، ينبغي أن يقتصر تناول السوائل على الكميات البديلة فقط خلال 24 ساعة بعد الحقن. لحسن الحظ، من النادر حدوث نوبات زيادة مفرطة للسوائل ونقص الصوديوم الحاد في الدم (الذي يمكن أن يتسبب في حدوث نوبات)، وغالبًا ما تحدث للمرضى صغار السن أو الأطفال بعد الولادة. يستخدم الديدوموبريسين بنجاح وأمان للوقاية من النزيف في بداية الحمل.

يؤدي الديدوموبريسين دورًا في الوقاية من نوبات النزيف أو علاجها عند بعض المرضى المصابين بمرض فون ويلبراند من النوع 1 و2A و2M و2N. ولكنه ليس فعالاً مع المرضى المصابين بالمرض من النوع 3، وقد يؤدي إلى تفاقم نقص الصفائح الدموية التي تظهر غالبًا عند المرضى المصابين بمرض فون ويلبراند من النوع 2B.

الحمل ومرض فون ويلبراند

يشكل الحمل عند السيدات المصابات بمرض فون ويلبراند صعوبة طبية من الناحية السريرية تستحق مناقشة قصيرة. ولأن عامل فون ويلبراند عبارة عن مادة متفاعلة في مرحلة حادة، فإن تكوين البروتين يزيد طوال فترة الحمل ويصل إلى مستويات أقل من 3,0 وحدة/مل عند الولادة في حالة المرأة الطبيعية. وعلى الرغم من أن المستويات لا تزيد بالقدر نفسه في الحالات الطبيعية، فإنه في النوع 1 من مرض فون ويلبراند غالبًا ما ترتفع مستويات البروتين إلى المعدل الطبيعي. لضمان التحضير الأمثل للولادة، ينبغي قياس مستويات عامل فون ويلبراند والعامل الثامن في الربع الثالث من الحمل للتحضير للتخدير النصفي المحتمل والولادة بسلا. بعد الولادة، تنخفض مستويات عامل فون ويلبراند بسرعة، ويجب تحذير جميع السيدات المصابات بمرض فون ويلبراند من احتمال الإصابة بنزيف ثانوي حاد بعد الولادة بحوالي

14-5 يومًا. 

يحدث أقصى تأثير لوقف النزيف بعد تناول الجرعة القياسية من الديدوموبريسين (0,3 مكج/كجم) بحوالي نصف ساعة أو ساعة، مع زيادة متوسط عامل فون ويلبراند والعامل الثامن من 3 إلى 5 أضعاف على قيم خط الأساس. ولكن مع مراعاة الطبيعة غير المتوقعة نسبيًا لاستجابة الديدوموبريسين، ينبغي أن يخضع جميع المصابين بمرض فون ويلبراند لتجربة علاجية بالحقن لتقييم مستوى الاستجابة الفردية. إذا تم تسجيل فائدة مبدئية كافية لوقف النزيف (زيادة قدرها أقل من 3 أضعاف عامل فون ويلبراند: العامل المساعد للريستوستيتين وعامل فون ويلبراند: مستضد إلى مستويات أقل من 0,30 وحدة/مل)، فيمكن استخدام طريقة العلاج هذه للوقاية من النزيف المرتبط بالعمليات الجراحية البسيطة وعلاج الأسنان، وعلاج نزيف الحيض الحاد. إذا كانت هناك حاجة لتكرار حقن الديدوموبريسين، فلا ينبغي أن يحدث ذلك يوميًا، وفي حالة حدوث ذلك، من المرجح أن تؤدي العلاجات اللاحقة

المراجع

1. von Willebrand EA. Hereditar pseudohefiofli. *Finska Lakarsallskapets Handl* 1926; 67:7-112.
2. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69:454-459.
3. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Schults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. *J Pediatr* 1993; 123:893-898.
4. Bloom AL. von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66:743-751.
5. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2103-2114.
6. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1:157-166.
7. Bowman M, Mundell G, Grabell J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2008; DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03182.x.
8. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Pollard D, Lee CA. Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1999; 5:40-48.
9. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97:1915-1919.
10. Mannucci PM. Desmopressin: A nontransfusional hemostatic agent. *Annu Rev Med* 1990; 41:55-64.

