

## DOENÇA DE VON WILLEBRAND TIPO 1 GRAVE EM CÃO DA RAÇA SÃO BERNARDO – APRESENTAÇÃO CLÍNICA E PERFIL DE HEMOSTASIA

Magnus Larruscaim Dalmolin<sup>1</sup>  
Camila Serina Lasta<sup>2</sup>  
Luciana de Almeida Lacerda<sup>2</sup>  
Vanessa Camargo<sup>2</sup>  
Mariana Loner Coutinho<sup>1</sup>  
Itabajara da Silva Vaz Junior<sup>3</sup>

### RESUMO

A doença de von Willebrand (DvW) resulta de uma deficiência quantitativa e/ou qualitativa do fator de von Willebrand (FvW). É classificada como um defeito extrínseco à plaqueta, em que a falha da resposta hemostática é atribuída à deficiência de um fator plasmático necessário para a função plaquetária normal. Este estudo visa descrever de maneira sistemática o diagnóstico da doença de (DvW) tipo 1 exemplificada em um relato de caso de um cão atendido em hospital veterinário de ensino devido a uma intensa epistaxe bilateral.

**Palavras-chave:** canino, doença congênita, fator VIII, hemorragia, transfusão sanguínea.

### TYPE 1 VON WILLEBRAND DISEASE IN ST. BERNARD DOG - CLINICAL PRESENTATION AND HEMOSTASIS PROFILE

#### ABSTRACT

The von Willebrand disease (vWD) results from a quantitative and / or qualitative deficiency of von Willebrand factor (vWF). It is classified as a platelet- extrinsic defect, wherein the hemostatic response failure is attributed to deficiency of a plasma factor required for normal platelet function. This study aims to describe systematically the diagnosis of vWD type 1 exemplified in a case report of a dog treated at a veterinary teaching hospital due to intense bilateral epistaxis.

**Keywords:** canine, congenital disease, factor VIII, bleeding, blood transfusion.

### ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND DE TIPO 1 EN UN PERRO DE LA RAZA DE SAN BERNARDO - PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EL PERFIL DE LA HEMOSTASIA

#### RESUMEN

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es el resultado de una deficiencia cuantitativa y/o cualitativa del factor de von Willebrand (FvW). Esta clasificado como un defecto extrínseco de las plaquetas, donde el fallo de respuesta hemostática se atribuye a la deficiencia de un factor del plasma necesario para la función normal de las plaquetas. Este estudio tiene como objetivo describir sistemáticamente el diagnóstico de la EvW tipo 1, tomando como ejemplo

<sup>1</sup> Centro de Biotecnologia Imunologia, Clínica Veterinária e Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

<sup>2</sup> Faculdade de Veterinária, Clínica Veterinária Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

<sup>3</sup> Centro de Biotecnologia Imunologia e Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Avenida Bento Gonçalves, 9090, Porto Alegre 91540-000, RS, Contato principal para correspondência.

el reporte de un caso de un perro que presenta intensa epistaxis bilateral tratado en el hospital veterinario.

**Palabras clave:** canino, enfermedad congénita, factor VIII, sangrado, transfusión de sangre.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Um canino, fêmea, da raça São Bernardo, seis meses de idade foi atendido em Hospital Veterinário com epistaxe bilateral contínua (Figura 1), apatia, hiporexia e melena. Ao exame clínico observaram-se mucosas hipocoradas, desidratação de 8%, taquicardia (148 bpm), hipertermia (40,5°C), apatia, dispneia grave, estertores e condição corporal magra. Uma amostra de sangue com anticoagulante ácido etilenodiamino tetracético dipotássico (EDTA K2, BD Brasil, São Paulo, Brasil) foi colhida para hemograma e teste de compatibilidade sanguínea e outra em anticoagulante citrato de sódio 3,2% (BD Brasil, São Paulo, Brasil) para testes de coagulação.



Figura 1: Epistaxe contínua em cão com doença de von Willebrand tipo 1.

A avaliação laboratorial demonstrou anemia macrocítica e hipocrômica grave (hematócrito de 13% e hemoglobina de 3,7 g/L), leucocitose neutrofílica e hipoproteinemia; TP, TTPA e contagem de plaquetas dentro dos valores normais para a espécie (Tabela 1). O tempo de sangramento da mucosa bucal (TSMB) foi determinado conforme Sato e colaboradores (1), e apresentou-se prolongado (17 minutos). Uma alíquota de plasma em citrato de sódio 3,8% foi armazenada a -70°C para a determinação do antígeno FvW (Ag:FvW) e da atividade coagulante do fator VIII (FVIII:C). Após prova de compatibilidade pelo método da hemaglutinação em tubo de ensaio (2), foram administrados 15mL/kg de concentrado de hemácias para correção da anemia. Para promover a hemostasia, plasma fresco congelado foi administrado na dose de 15mL/kg, porém o paciente apresentou piora do quadro respiratório e veio a óbito após 18 horas da internação.

O Ag:FvW e FVIII:C do paciente foram determinados em relação a um pool de plasma canino normal. Para a produção do pool, foram colhidos sangue em anticoagulante citrato de sódio 3,8% de 24 cães clinicamente saudáveis. O pool foi produzido adicionando-se volumes iguais de cada plasma, separado em alíquotas e armazenado a -70°C até o momento das análises. Esta amostra foi considerada com 100% de FvW e de FVIII:C. O Ag:FvW foi determinado por ELISA (3), e a mensuração do FVIII:C foi realizada conforme previamente descrito (4), em analisador semiautomático SStart® (Diagnóstica Stago). O paciente apresentou um valor de 4% de Ag:FvW e 43% de FVIII:C.

Tabela 1. Resultados dos exames de hemostasia do paciente.

Exame	Resultado	Valor de referência*
TP (s) #	7	< 10
TTPA (s) #	17	10 – 20
TSMB (s)	1020	128 – 186
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	318	200 – 500
Concentração do Ag:FvW (%)§	4	< 50: deficiente 50 – 70: suspeito > 70: livre
Atividade do FVIII (%)§	43	60 – 140

\* (9); # Metodologia: coagulação; § Metodologia: ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay);

§ Metodologia: TTPA modificado com plasma deficiente em FVIII.

A doença de von Willebrand (DvW) resulta de uma deficiência quantitativa e/ou qualitativa do fator de von Willebrand (FvW). O FvW é uma glicoproteína plasmática multimérica que possui importantes funções no processo da hemostasia (5). Após injúria vascular, o FvW liga-se ao colágeno subendotelial e passa por mudanças estruturais que facilitam a sua interação com a glicoproteína de membrana plaquetária Ib, permitindo a adesão das plaquetas ao local de hemorragia. O FvW também participa da agregação plaquetária pela interação com as proteínas de membrana plaquetária IIb/IIIa. Devido a sua relação com o fator VIII (o FvW interage com o fator VIII, estabilizando o mesmo), em alguns pacientes a DvW está associada a uma deficiência plasmática de fator VIII (6). É a doença hemorrágica hereditária mais comum em cães, e afeta mais de 50 raças, sendo transmitida como uma herança autossômica (7). É classificada em três tipos, de acordo com sua patofisiologia: DvW tipo 1 (deficiência parcial do FvW), tipo 2 (deficiência qualitativa do FvW) e tipo 3 (deficiência absoluta do FvW). Os três tipos já foram identificados em cães, sendo o tipo 1 de maior ocorrência (8-10).

A DvW se manifesta com sinais clínicos típicos de um transtorno de hemostasia primária, com hemorragias principalmente nas superfícies mucosas – gengivorragia, epistaxe, melena, hematúria e hemorragia uterina. Algumas vezes, hemorragia prolongada após cirurgia ou trauma pode ser o primeiro sinal apresentado (9). Outras manifestações clínicas observadas na DvW incluem claudicação, hemorragia intracraniana e cicatrização deficiente (10).

Testes de triagem como contagem de plaquetas, TP e TTPA normais em paciente jovem com histórico de sangramento sugerem distúrbio de função plaquetária (11,12). Neste caso, a contagem de plaquetas e o perfil de coagulação do paciente apresentavam-se normais, indicando que o distúrbio hemorrágico não estava ligado a coagulopatia ou trombocitopenia. Uma característica importante da DvW é o prolongamento do TSMB. O resultado deste exame demonstrou um valor muito prolongado (17 minutos), mas como este teste pode estar alterado na DvW e também em casos de trombocitopatias, exames confirmatórios são necessários para o diagnóstico definitivo. Além disso, deve-se ter cautela ao interpretar o TSMB em pacientes anêmicos, pois a desmarginalização das plaquetas pode induzir um prolongamento do resultado do teste (1).

As principais complicações da DvW são as hemorragias, que dependendo da intensidade e do local podem levar a anemias graves, hipóxia tecidual, hipovolemia, hipoproteinemia ou comprometimento de sistemas como SNC ou urinário, por exemplo (9). A severa redução do hematócrito e das proteínas plasmáticas neste caso demonstra a extensão da hemorragia, que quando externa leva a uma perda importante de proteínas e ferro (13). Anemias hemorrágicas são classicamente regenerativas, e apresentam-se inicialmente macrocíticas e hipocrômicas, pois os depósitos de ferros são geralmente suficientes. Quando

a perda sanguínea não é controlada, com o tempo a anemia pode se apresentar normocítica e normocrômica e mais tarde microcítica e hipocrômica - quando os estoques de ferro são depletados, diminuindo assim a capacidade de regeneração eritróide, pois para cada mililitro de sangue perdido, perde-se 0,5 mg de ferro (14).

O paciente apresentava epistaxe bilateral contínua, sem traumatismo aparente ao exame clínico. A severidade, o tipo de anemia (macrocítica e hipocrômica) e a hipoproteïnemia refletem um processo agudo com duração de mais de 3 dias, o tempo mínimo para se observar uma resposta regenerativa na anemia hemorrágica (13). O aspecto das fezes indicava hemorragia gastrointestinal concomitante, o que contribui para a perda externa de ferro e proteínas.

A manifestação clínica da DvW é variável e depende de diversos fatores. A extensão da deficiência e o tipo de DvW são as variáveis mais importantes para determinar a probabilidade e a severidade da hemorragia. Como regra geral, quanto menor a concentração de FvW maior a probabilidade de hemorragia (8,10). No presente caso, a baixa quantidade de FvW (4%) foi determinante para a ocorrência de sangramentos severos. O resultado do Ag:FvW demonstrou que o paciente apresentava uma deficiência do tipo I, a forma mais comum da doença, caracterizada por uma deficiência quantitativa parcial grave na concentração da proteína, com funções normais dos múltímeros.

O FVIII é uma proteína de coagulação essencial para a fase de propagação da hemostasia (6). É sintetizado no fígado e no sistema retículo-endotelial e uma parcela é armazenada associada ao fator de von Willebrand nos corpúsculos de Weibel-Palade nas células endoteliais e nos grânulos  $\alpha$  plaquetários. A ligação ao FvW aumenta a estabilidade plasmática e intracelular do FVIII, o que faz com que em alguns pacientes a deficiência do FvW seja associada a baixos níveis circulantes de FVIII, o que pode resultar em leve prolongamento do TTPA (11). Apesar do resultado de FVIII:C (43%) do paciente apresentar-se abaixo dos valores de referência, não foi observado um prolongamento no TTPA, pois isto só ocorre quando algum fator de coagulação está abaixo de 30% (10). Estes resultados demonstram que a redução dos níveis de FvW afetou a estabilidade do FVIII:C do cão, mas não o suficiente para induzir um prolongamento do TTPA.

De acordo com o quadro clínico respiratório e com os achados hematológicos foi iniciado tratamento para infecção pulmonar concomitante. O quadro respiratório, associado à anemia contribuiu para a gravidade da hipóxia do paciente, e provavelmente este fato levou o mesmo ao óbito. Ainda, aspiração de sangue pode ter contribuído para o colapso respiratório.

O tratamento da DvW é paliativo, e o objetivo central é a prevenção ou o controle da hemorragia. O produto de escolha para prevenir ou cessar a hemorragia é o crioprecipitado, uma forma concentrada de FvW e FVIII. Este hemocomponente fornece grandes quantidades destes fatores em um pequeno volume, e está associado a menores efeitos colaterais. Além disso, também é mais efetivo para aumentar a concentração do Ag:FvW e encurtar o TSMB (10). Plasma fresco ou plasma fresco congelado são boas alternativas ao crioprecipitado, mas estão associados a uma maior ocorrência de reações transfusionais não hemolíticas (15). A desmopressina, um medicamento que induz a liberação do FvW armazenado nas células endoteliais também pode ser utilizada em pacientes com DvW tipo 1. No entanto, os melhores resultados são alcançados com a infusão de produtos plasmáticos que contenham elevadas concentrações de FvW (12,15). No caso desse paciente, optou-se pela administração de plasma fresco congelado devido à indisponibilidade de crioprecipitado no dia da internação.

Conclui-se que doenças hereditárias devem constar no diagnóstico diferencial de pacientes jovens com distúrbios hemostáticos. Testes de triagem como contagem de plaquetas, TP e TTPA normais em paciente jovem com histórico de sangramento sugerem distúrbio de função plaquetária. A determinação do Ag:FvW é um teste essencial para pacientes com histórico de diátese hemorrágica sem coagulopatia e/ou trombocitopenia e

pode ser conclusivo para o diagnóstico de DvW. Diagnóstico precoce, intervenção terapêutica adequada e reposição de FvW são essenciais para o controle da DvW. Com base nos achados clínicos e exames laboratoriais o paciente foi diagnosticado com DvW tipo I.

## APOIO E FINANCIAMENTO

Agências CNPq e CAPES.

## REFERÊNCIAS

1. Sato I, Anderson GA, Parry BW. An interobserver and intraobserver study of buccal mucosal bleeding time in Greyhounds. *Res Vet Sci.* 2000;68:41-5.
2. Wardrop KJ. Clinical blood typing and crossmatching. In: Weiss DJ, Wardrop KJ. *Schalm's veterinary hematology.* 6a ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2010. p.1101-5.
3. Dalmolin ML. Avaliação da hemostasia em cães: fator de Von Willebrand e tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada [dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
4. Mischke R. Optimization of coagulometric tests that incorporate human plasma for determination of coagulation factor activities in canine plasma. *Am J Vet Res.* 2001;62:625-9.
5. Sadler JE. New concepts in Von Willebrand disease. *Annu Rev Med.* 2005;56:173-85.
6. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg and Crit Care.* 2009;19:3-10.
7. Riehl J, Okura M, Mignot E, Nishino S. Inheritance of von Willebrand's disease in a colony of Doberman Pinschers. *Am J Vet Res.* 2000;61:115-20.
8. Johnstone I. Bleeding disorders in dogs: inherited disorders. In *Pract.* 2002;24:2.
9. Brooks MB, Catalfamo JL. von Willebrand Disease. In: Weiss DJ, Wardrop KJ. *Schalm's Veterinary hematology.* 6th ed. Ames: Wiley-Blackwel; 2010. p.612-8.
10. Stokol T, Trepanier L, Parry BW, Finnin BC. Pharmacokinetics of von Willebrand factor and factor VIII in canine von Willebrand disease and haemophilia A. *Res Vet Sci.* 1997;63:23-7.
11. Barr JW, McMichael M. Inherited disorders of hemostasis in dogs and cats. *Top Companion Anim Med.* 2012; 27:53-8.
12. Brooks MB, Catalfamo JL. Current diagnostic trends in coagulation disorders among dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013;43:1349.
13. Naigamwalla DZ, Webb JA, Giger U. Iron deficiency anemia. *Can Vet J.* 2012;53:250-6.

14. Mills J. Anemia. In: Day MJ, Kohn B. Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine. 2a ed. Gloucester: BSAVA; 2012. p.31-44.
15. Gibson G, Abrams-Ogg ACG. Canine transfusion medicine. In: Day MJ, Kohn B. Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine. 2a ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2012. p.289-307.

**Recebido em: 31/06/2016**

**Aceito em: 13/01/2017**