



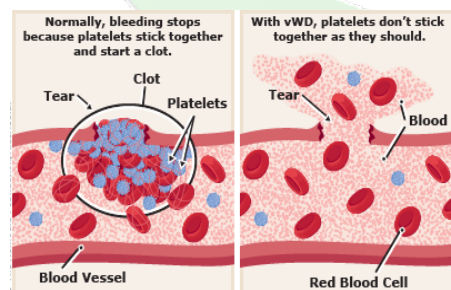
## بیماری وان ویلبراند یا فون ویلبراند (Von Willebrand Disease)

### مقدمه:

بیماری فون ویلبراند (vWD) شایعترین اختلال انعقادی ارثی است که شیوع تقریبی آن در جهان ۱٪ می باشد. در مبتلایان، مراحل لخته شدن خون بسیار آهسته بوده و در زمان جراحی موجب خون ریزی شدید می گردد.



فاکتور فون ویلبراند (vWF) به اجزای ماتریکس خارج سلولی، رسپتورهای پلاکتی و فاکتور انعقادی ۸ متصل می شود و از خونریزی بیشتر جلوگیری می کند، در نتیجه اگر این فاکتور فعالیت طبیعی نداشته باشد لخته خون به صورت کامل ایجاد نشده و خونریزی بلند مدت در مبتلایان را سبب می گردد.



ژن فاکتور فون ویلبراند (*VWF*) بر روی کروموزوم ۱۲ واقع شده ( $12p13$ ) و دارای ۵۲ اگزون می باشد که در سلول های اندوتلیال و مگاکاریوسیت بیان می شود. محصول اولیه ژن، شامل پروتئین ۲۸۱۳ اسید آمینه ای و پروتئین بالغ آن شامل ۲۰۵۰ اسید آمینه می باشد.

### بیماری دارای سه تیپ می باشد :

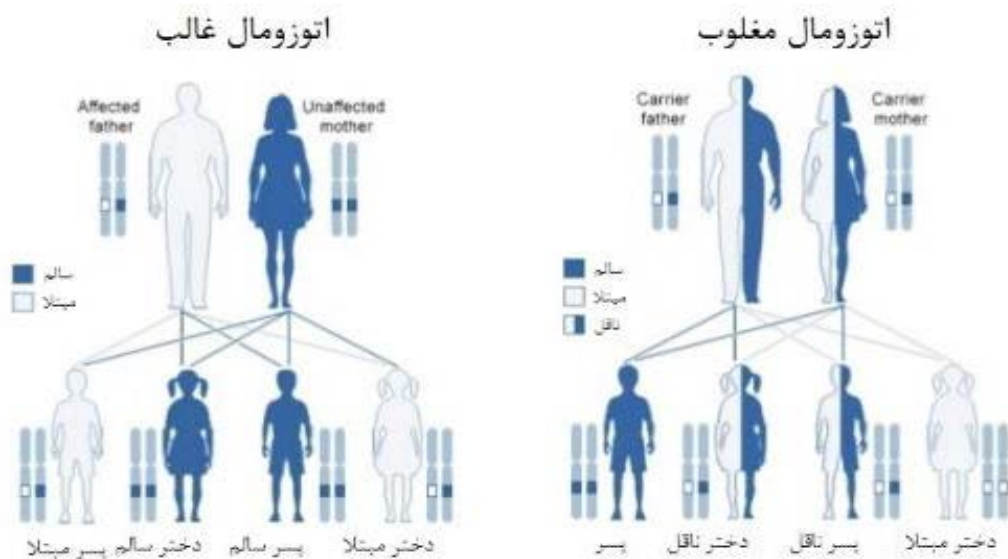
تیپ اول، فرم خفیف بیماری است و شامل ۷۵٪ مبتلایان می باشد. توارث آن اغلب بصورت اتوزومی غالب می باشد ولی انواع مغلوب نیز دیده شده اند. این تیپ بر اثر نقص نسبی در ژن *VWF* ایجاد می گردد. معمولا این افراد دچار خونریزی خفیف پوستی مخاطی می گردند.



تیپ دوم، فرم حد واسط بیماری می باشد و ۲۵٪ بیماران را شامل می شود. این تیپ دارای چهار زیر تیپ 2A، 2B، 2M و 2N می باشد. توارث بیماری در این افراد اتوزومی غالب بوده ولی تعداد کمی از بیماران نیز از الگوی مغلوب اتوزومی پیروی می کنند.

تیپ سوم بیماری فرم شدید و نادر بیماری است و که کمتر از ۰.۵٪ بیماران جزء این دسته محسوب می شوند. این فرم از بیماری از الگوی توارث مغلوب اتوزومی پیروی می کند. کاهش شدید یا فقدان فاکتور فون ویلبراند، سبب تظاهر بیماری در این تیپ می گردد. این افراد دچار

خونریزی شدید پوستی مخاطی و عضلانی هستند. غالباً به دلیل نوع وراثت و نیز شدت بیماری، مبتلایان به این تیپ جهت انجام آزمایشات پیش از تولد مراجعه می کنند.



### روش های تشخیصی:

در آزمایشات خونی، شمارش کامل سلولهای خونی می تواند طبیعی باشد، اما کم خونی میکروسیتیک یا کم شدن تعداد پلاکت در تعداد دفعات مشاهده می گردد. در مراحل بعدی تشخیص، جهت اطمینان از نوع بیماری به اندازه گیری سطح فاکتور وان ویلبراند و سنجش PT، PTT، BT و CT و نیز اندازه گیری سطح فاکتور هشت پرداخته می شود.



## تشخیص پیش از تولد:

در این مرکز تعیین توالی ژن VWF به عنوان روش مستقیم انجام می‌گیرد و از روش‌های غیر مستقیم شامل RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) و در صورت لزوم STR (Short Tandem Repeat) نیز برای تایید روش مستقیم استفاده می‌گردد. همچنین تکنیک‌های نسل جدید تعیین توالی یابی (NGS) نیز به خانواده‌ها پیشنهاد می‌گردد. پس از تشخیص ابتدایی، از هفته ۱۱ تا ۱۳ بارداری از جنین، نمونه CVS گرفته می‌شود. پس از استخراج DNA از نمونه جنین، با انجام تعیین توالی و استفاده از روش‌های غیر مستقیم، با توجه به شجره نامه خانواده و جوابهای حاصل از تستهای مولکولی، تشخیص قطعی درباره سلامت جنین در مورد این بیماری داده می‌شود.

## درمان:

مبتلایان جهت جلوگیری از خونریزی شدید باید سریعاً درمان را آغاز کنند. برای این افراد دو درمان اصلی وجود دارد؛ دسموپرسین (1-desamino-8-D-arginine-vasopressin) و فاکتورهای انعقادی کنسانتره که شامل VWF و FVIII می‌باشند.

تزریق داخل وریدی یا زیر جلدی دسموپرسین در اکثر مبتلایان به فون ویلبراند ۱ و برخی از مبتلایان به تیپ ۲، سبب آزاد شدن VWF و افزایش سه تا چهار برابری آن می‌شود. در واقع دسموپرسین درمان انتخابی برای بخش‌هایی که دچار خونریزی حاد شدند و یا برای پوشش خونریزی در حین عمل جراحی می‌باشد.

در افرادی که دسموپرسین کمک‌کننده نیست، خونریزی به کمک تزریق داخل وریدی داروی حاوی فاکتورهای انعقادی VWF و FVIII کنترل می‌گردد. این کنسانتره از خون‌های اهدایی تهیه می‌گردد. این روش برای مبتلایان به تیپ ۳ بیماری و برخی از انواع تیپ ۲ قابل استفاده می‌باشد.

همچنین روش‌های غیر مستقیم جهت جلوگیری از خونریزی همچون استفاده از مهارکننده‌های فیبرین و درمان هورمونی کمک‌کننده هستند.