

Perspectiva genealógica: identificación de la enfermedad de von Willebrand tipo 2N con la mutación homocigota R816W en el gen VWF

Genealogical insight: uncovering type 2N von Willebrand disease with homozygous R816W mutation in the VWF gene

Mónica Fernandes-Pineda*  y Juan C. Quesada

Department of Internal Medicine, Faculty of Health, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen

La enfermedad de von Willebrand subtipo 2N se caracteriza por una anomalía cualitativa en el von Willebrand factor (VWF), lo que conlleva una capacidad de unión reducida con el FVIII. Clínicamente, simula la presentación de la hemofilia A clásica y sigue un patrón de herencia autosómico recesivo. Mujer de 26 años en estudio por diátesis hemorrágica, asociado a sangrado uterino anormal. Las pruebas de laboratorio mostraron niveles normales de factor de von Willebrand y niveles bajos de factor VIII, sin presencia de inhibidores de este último. La secuenciación exómica identificó una mutación homocigota R816W en el gen VWF, estableciendo el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand tipo 2N. La enfermedad de von Willebrand tipo 2N sigue un patrón de herencia autosómico recesivo. En este caso, se identificó un grupo familiar, resaltando la importancia de los estudios genéticos en enfermedades raras. Lo que se evidenció con la detección de la mutación mediante secuenciación de nueva generación (NGS).

Palabras clave: Enfermedad de von Willebrand tipo 2N. Enfermedades huérfanas. Enfermedades hematológicas. Trastornos hemorrágicos.

Abstract

Subtype 2N of von Willebrand disease is marked by a qualitative anomaly in von Willebrand factor (VWF), leading to diminished binding capacity with FVIII. Clinically, it mirrors the presentation of classic hemophilia A and follows an autosomal recessive inheritance pattern. A 26-year-old woman was under study for bleeding diathesis, presenting with abnormal uterine bleeding. Laboratory tests showed normal levels of Von Willebrand factor and low factor VIII levels, with no presence of factor VIII inhibitors. Clinical exome sequencing revealed a homozygous R816W mutation in the VWF gene, leading to the diagnosis of von Willebrand disease type 2N. Von Willebrand disease is linked to an autosomal recessive inheritance pattern. In this instance, a familial cluster was pinpointed, underscoring the relevance of genetic examinations in rare diseases. This was exemplified by the detection of the mutation through next-generation sequencing.

Keywords: Type 2N von Willebrand disease. Orphan diseases. Hematologic diseases. Hemorrhagic disorders.

*Correspondencia:

Mónica Fernandes-Pineda

E-mail: monica.fernandes.pineda@gmail.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 11-03-2025

Date of acceptance: 27-07-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.M25000088

Disponible en internet: 10-12-2025

Sangre. 2025;44(3):94-97

www.revistasangre.com

Introducción

La diátesis hemorrágica hereditaria más prevalente, que sobreviene en 1 de cada 100 individuos, es comúnmente la enfermedad de von Willebrand, y se manifiesta principalmente como el subtipo 1¹. Este trastorno afecta tanto al factor VIII como al factor de von Willebrand². En 1926, Erik von Willebrand identificó un trastorno hemorrágico hereditario dentro de una familia, heredado por una mujer y caracterizado por niveles normales de factor VIII. Lo denominó “pseudohemofilia”, observando mejoría en esos pacientes tras la administración de factor VIII purificado³.

La forma hereditaria se clasifica además en tipos 1, 2 (subtipos 2A, 2B, 2M y 2N) y tipo 3⁴. El subtipo 2N (tipo 2 subtipo Normandía) se caracteriza por un trastorno cualitativo con factor de von Willebrand (FvW) anormal y afinidad reducida por FVIII, que clínicamente se asemeja a la hemofilia A clásica y presenta un patrón de herencia autosómico recesivo⁵. El presente caso clínico expone a una familia en la que un individuo recibió el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand 2N mediante secuenciación de nueva generación (NGS).

Caso clínico

Mujer de 26 años en observación por diátesis hemorrágica, con antecedentes de sangrado prolongado en extracciones dentales que requirieron hospitalización en una ocasión y de hemorragia uterina anormal. Ausencia de sangrado gingival ni hemartrosis. La puntuación obtenida en la herramienta de evaluación de sangrado ISTH/SSC fueron 4 puntos. Los padres eran consanguíneos, la madre asintomática y el padre con antecedentes hemorrágicos; la hermana también presentaba hemorragias uterinas anómalas (Fig. 1).

La evaluación inicial mostró un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado de 44,1 s (22-34 s), tiempo de protrombina normal de 9,6 s, biometría hemática normal y resultados negativos para VIH y hepatitis C. La actividad del FVIII (FVIII: C) fue de 2% con niveles normales de factor de von Willebrand en 87,3 UI/dl.

La paciente fue diagnosticada inicialmente de hemofilia A moderada. Bajo este diagnóstico, cursó un parto eutócico durante su primer embarazo, con administración de factor VIII (Immunate). No obstante, posteriormente presentó hemorragia uterina anormal, requiriendo

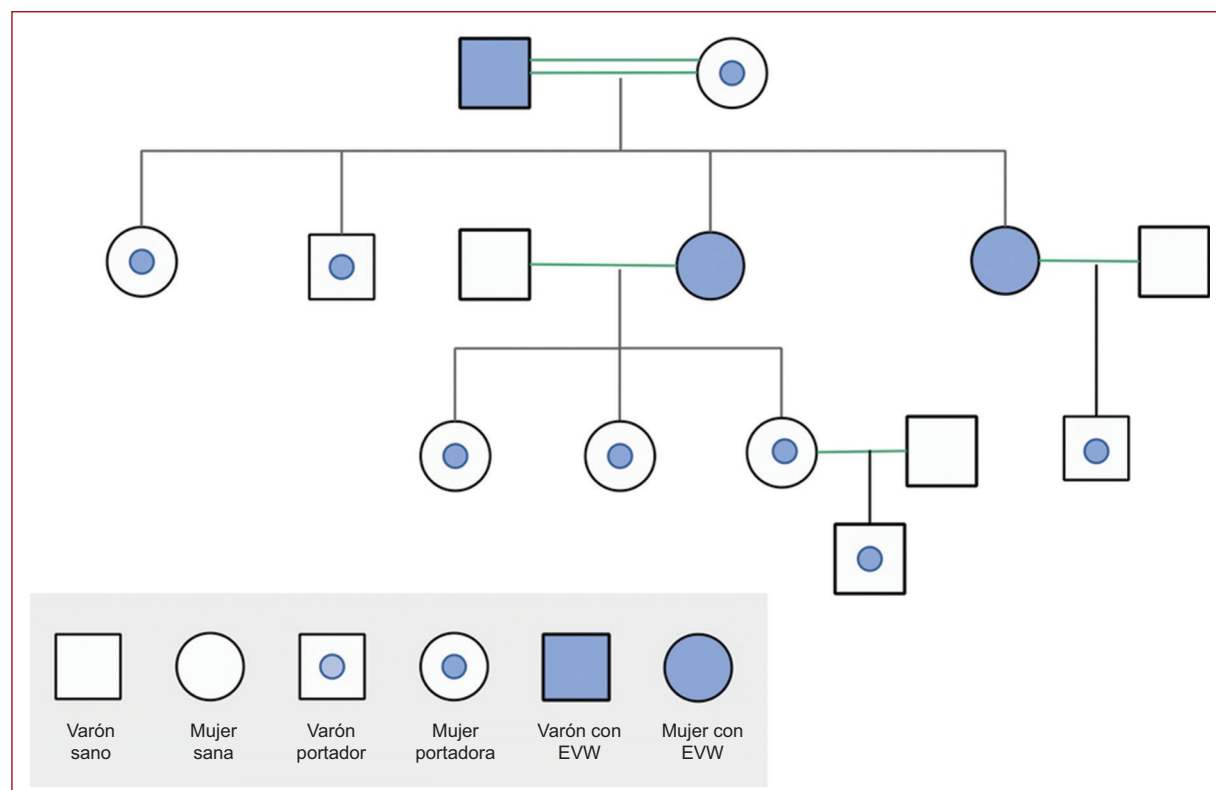


Figura 1. Mapeo genealógico. Usado para identificar y rastrear la enfermedad de von Willebrand tipo 2N (EVW) y sus portadores dentro de la línea familiar.

dosis adicionales de factor VIII, observándose una mejoría parcial.

Debido a las complicaciones, Hematología revaluó el diagnóstico inicial. Estudios adicionales mostraron antígeno de factor von Willebrand (FvW: Ag) de 66% y cofactor de ristocetina (FvW: RCo) de 8,9%. El análisis mutacional mediante secuenciación de nucleótidos de los exones 18-20 del gen VWF identificó una variante homocigota c.2446C>T en el exón 19 que produce la sustitución p.R816W, previamente descrita en asociación con enfermedad de von Willebrand tipo 2N⁶.

Esto condujo al diagnóstico de enfermedad de von Willebrand tipo 2N, confirmado mediante secuenciación genética, que identificó una mutación homocigota en el gen VWF. Los resultados de laboratorio, por su parte, mostraron niveles persistentemente bajos de FVIII frente a los niveles de antígeno de VWF. La paciente sigue bajo vigilancia en Hematología ante la posibilidad de nuevas complicaciones hemorrágicas.

Discusión

Si se tiene en cuenta su papel como transportador de la actividad coagulante del factor VIII, el VWF prolonga la vida media del factor VIII al prevenir su degradación. Como resultados, los pacientes pueden presentar baja actividad de FVIII y un defecto de adhesión en la función plaquetaria, lo cual acarrea la consiguiente tromboastenia⁷. Por lo general, la enfermedad de von Willebrand presenta un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable con afectación tanto de la hemostasia primaria como la secundaria, lo cual acarrea un tiempo de sangrado prolongado y un TTPa anómalo⁸. Los signos clínicos incluyen epistaxis, equimosis fácil, menorragia y hemorragia en los tractos gastrointestinal y genitourinario².

La enfermedad de von Willebrand tipo 2N es una rara patología asociada a herencia autosómica recesiva, que representa el 1-2% de los pacientes con EVW⁹. En su fisiopatología, las mutaciones en el dominio de unión al FVIII del VWF reducen la vida media del FVIII y generan un fenotipo similar a la deficiencia de FVIII. Existe un defecto funcional claro del VWF, limitado a su capacidad de unión al FVIII¹⁰.

Nuestra paciente fue tratada inicialmente como si padeciese hemofilia A moderada. Distinguir clínicamente entre los patrones de diátesis hemorrágica de la hemofilia A y la EVW tipo 2N puede ser muy difícil, lo cual plantea un dilema diagnóstico. Una prueba de unión VWF: FVIII < 80% ayuda a establecer el diagnóstico de EVW tipo 2N⁹. Para ilustrar mejor el

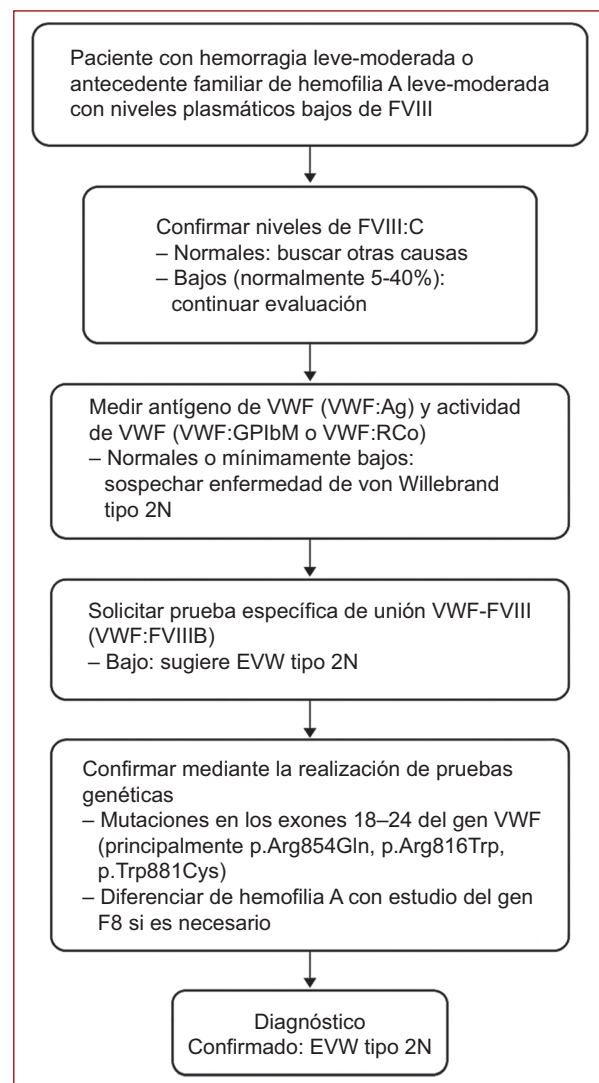


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para enfermedad de von Willebrand tipo 2N basado en las guías ISTH 2021.

abordaje diagnóstico recomendado para esta entidad, proponemos un algoritmo basado en las guías ISTH 2021 (Fig. 2)¹¹.

La paciente tiene antecedentes de episodios hemorrágicos menores, nunca ha recibido hemoderivados y no presenta contraindicaciones para desmopresina (DDAVP) (sin hipersensibilidad ni enfermedad cardíaca). Las opciones de tratamiento incluyen desmopresina (DDAVP) o concentrados de FVIII derivados de plasma de pureza intermedia, que conservan algo de VWF. No obstante, la terapia de reemplazo debe ser con concentrados plasmáticos de factor von Willebrand-factor VIII¹⁰.

Debido a la hemorragia posparto, la respuesta subóptima al FVIII recombinante y la ausencia de inhibidor contra FVIII, existía una fuerte sospecha clínica

de EVW tipo 2N. En casos como éste, en los que el diagnóstico hematológico sigue siendo incierto, se recomienda realizar una prueba genética¹¹. En particular, debe realizarse secuenciación dirigida de los exones del gen VWF y de otras variantes relacionadas con la coagulación, ya que esto puede revelar una mutación que afecte el dominio de unión al FVIII, como se identificó en esta paciente.

La mutación p.R816W ya había sido descrita previamente en una familia en 1991, mostrando el mismo fenotipo que imita la hemofilia A, y evidenciando una clara asociación entre diferentes mutaciones encontradas en pacientes con el fenotipo "Normandía"⁶.

Conclusiones

La enfermedad de von Willebrand se asocia a un patrón de herencia autosómico recesivo. Muchas mutaciones presentan penetrancia incompleta, lo cual dificulta atribuir su carácter patogénico. No obstante, en casos de homocigosidad, el mecanismo resulta más claro. En esta paciente se identificó un agrupamiento familiar de portadores, seguido de transmisión a la descendencia, lo cual pone de manifiesto la importancia de realizar estudios genéticos en enfermedades raras, tal y como demuestra la identificación de la mutación mediante NGS.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Du P, Bergamasco A, Moride Y, Truong Berthoz F, Özen G, Tzivelekis S. Von willebrand disease epidemiology, burden of illness and management: a systematic review. *J Blood Med.* 2023;14:189-208.
2. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's disease. *New Engl J Med.* 2016;375:2067-80.
3. Von Willebrand EA. Hereditar pseudohemofili. *Finska Lakarsällskapets Handl* 1926;67:7-112.
4. Mazurier C, Goudemand J, Hilbert L, Caron C, Fressinaud E, Meyer D. Type 2N von willebrand disease: clinical manifestations, pathophysiology, laboratory diagnosis and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:337-47.
5. Seidizadeh O, Peyvandi F, Mannucci PM. Von Willebrand disease type 2N: an update. *J Thromb Haemost.* 2021;19:909-16.
6. Gaucher C, Mercier B, Jorieux S, Oufkir D, Mazurier C. Identification of two point mutations in the von Willebrand factor gene of three families with the 'Normandy' variant of von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 1991;78:506-14.
7. James PD, Goodeve AC. Von Willebrand disease. *Genet Med.* 2011;13:365-76.
8. Weyand AC, Flood VH. Von willebrand disease: current status of diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35:1085-101.
9. Favaloro EJ, Mohammed S, Koutts J. Identification and prevalence of von Willebrand disease type 2N (Normandy) in Australia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20:706-14.
10. Mazurier C, Hilbert L. Type 2N von Willebrand disease. *Curr Hematol Rep.* 2005;4:350-8.
11. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5:301-25.