

ROLUL FACTORULUI VON WILLEBRAND ÎN BOALA HEPATICĂ CRONICĂ

Daniela BURUIANĂ, Adela ȚURCANU

Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).05)

Rezumat

Pacienții cu boală hepatică cronică avansată prezintă modificări în toate fazele hemostazei. Dovezile clinice sugerează o legătură între boala hepatică și modificările factorului von Willebrand (VWF), fiind coroborate cu date mecanistice emergente care arată un rol negativ al VWF în progresia bolii hepatice. Nivelurile ridicate de VWF accelerează formarea trombilor intrahepatici și, prin urmare, pot fi un factor determinant al progresiei bolii. Prezenta analiză se concentrează pe dovezile clinice și experimentale care susțin o legătură între funcția VWF și progresia bolilor hepatice cronice. A fost efectuată o căutare bibliografică cuprinzătoare cu utilizarea bazelor de date PubMed, Scopus și Web of Science pentru articole publicate până la data de 1 iunie 2025. Termenii de căutare au inclus următoarele combinații: „factor von Willebrand”, „boală hepatică”, „ciroză”, „tromboză venoasă portală”. Dezechilibrul VWF/ADAMTS13 corelează cu severitatea bolii hepatice și cu prognosticul slab în boala hepatică. Factorul von Willebrand este un biomarker neinvaziv promițător al disfuncției endoteliale și al progresiei bolii hepatice, dar și o țintă nouă terapeutică.

Cuvinte-cheie: factor von Willebrand, boală hepatică, ciroză, tromboză venoasă portală

Summary

The role of Von Willebrand factor in chronic liver disease

Patients with advanced chronic liver disease present alterations in all phases of hemostasis. Clinical evidence suggests a link between liver disease and changes in von Willebrand factor (VWF) which is supported by emerging mechanistic data showing a negative role of VWF in liver disease progression. Elevated VWF levels accelerate intrahepatic thrombus formation and therefore may be a determinant of disease progression. This review focuses on the clinical and experimental evidence supporting a link between VWF function and the progression of chronic liver disease. A comprehensive bibliographic search was performed using the PubMed, Scopus, and Web of Science databases for articles published up to June 1, 2025. Search terms included combinations of: “von Willebrand factor”, “liver disease”, “cirrhosis”, “portal vein thrombosis”. VWF/ADAMTS13 imbalance correlates with severity of liver disease and poor prognosis in liver disease. Von Willebrand factor is a promising noninvasive biomarker of endothelial dysfunction and liver disease progression, as well as a novel therapeutic target.

Keywords: von Willebrand factor, liver disease, cirrhosis, portal vein thrombosis

Резюме

Роль фактора Виллебранда при хронических заболеваниях печени

У пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием печени наблюдаются изменения на всех фазах гемостаза. Клинические данные свидетельствуют о связи между заболеванием печени и изменениями фактора Виллебранда (VWF), что подтверждается новыми механистическими данными, показывающими неблагоприятную роль VWF в прогрессировании заболевания печени. Повышенные уровни VWF ускоряют образование внутриспеченочных тромбов и, следовательно, могут быть определяющим фактором прогрессирования заболевания. В этом обзоре основное внимание уделяется клиническим и экспериментальным данным, подтверждающим связь между функцией VWF и прогрессированием хронического заболевания печени. Был проведен комплексный библиографический поиск с использованием баз данных PubMed, Scopus и Web of Science для статей, опубликованных до 1 июня 2025 года. Поисковые термины включали комбинации: «фактор Виллебранда», «заболевание печени», «цирроз», «тромбоз воротной вены». Дисбаланс VWF/ADAMTS13 коррелирует с тяжестью заболевания печени и плохим прогнозом при заболевании печени. Фактор Виллебранда является перспективным неинвазивным биомаркером эндотелиальной дисфункции и прогрессирования заболевания печени, а также новой терапевтической мишенью.

Ключевые слова: фактор Виллебранда, заболевание печени, цирроз, тромбоз воротной вены

Introducere

Boala hepatică cronică avansată implică dereglări ale hemostazei, fiind explicată de mecanisme fiziopatologice complexe. Balanța fragilă între factorii atât procoagulanți, cât și anticoagulanți este o caracteristică definitorie a hemostazei în cadrul cirozei hepatice [1]. Modificările concomitente ale căilor pro- și anti-hemostatice duc la o stare hemostatică „reechilibrată” la pacienții cu boli hepatice. Funcționarea fiziologică a sistemului de hemostază este bazată pe o activitate echilibrată între procesul de coagulare și cel de fibrinoliză. În cazul unei patologii hepatice decompensate acest echilibru, în mod paradoxal, are tendința să se mențină, totuși, fiind fragil. Concomitent sunt prezente condiții ce

ar favoriza un eveniment hemoragic prin prezența trombocitopeniei, scăderea sintezei mai multor factori de coagulare, dar în același timp sunt detectate condiții procoagulante manifestate prin creșterea nivelului factorului von Willebrand, reducerea sintezei anticoagulanților de către hepatocite [2].

Aspectele fiziopatologice sunt complexe, fiind explicate de mai mulți factori precum hipertensiunea portală, coagulopatiile, supresia măduvei osoase și alterările în factorii de creștere precum trombopoietina, eritropoietina, factorul de stimulare a granulocitelor, hiperfibrinoliza [3]. Odată cu progresarea cirozei are rol perturbarea funcției de sinteză a ficatului. În acest sens, descreșterea factorilor cu statut procoagulant este însoțită de scăderea sintezei și a factorilor anticoagulanți. Creșterea factorului VIII, factorilor VIIa și IX, dar și nivelurile scăzute ale proteinei C, proteinei S, ale antitrombinei sunt o dovadă a dereglărilor prohemostatice. Reducerea fibrinogenului, deficiența vitaminei K și a factorilor II, V, VII, IX, X, XI relevă tendința antihemostatică la pacienții cirofici [1,4].

Trombocitopenia, nivelurile crescute de prostaciclina și oxid nitric, precum și alterarea funcției plachetare sunt markeri ai afectării hemostazei primare. Printre mecanismele fiziopatologice care explică trombocitopenia sunt sechestrarea splenică, sinteza redusă de trombopoietină, distrugerea de către sistemul reticuloendotelial, supresia de către măduva osoasă [1, 5]. Un studiu de cohortă realizat pe 213 pacienți aflați în stadiu compensat de ciroză hepatică a raportat trombocitopenia drept dereglarea cea mai frecventă a homeostazei, fiind urmată de leucopenie și anemie [6].

Tendința pacienților cu ciroză hepatică spre complicații hemoragice a fost o idee principală pentru un timp îndelungat. Actualmente o importanță deosebită se conferă și evenimentelor trombotice, fiind evidențiat faptul că prevalența complicațiilor trombotice este mai crescută în stadiul decompensat al cirozei [1].

Hipertensiunea portală, injuria renală acută, precum și asocierea unor infecții sistemice, grad sever al anemiei sunt câțiva dintre factorii de risc în cadrul bolii hepatice cronice avansate care pot influența echilibrul fragil al hemostazei [7]. Printre multitudinea de factori care prezintă impact negativ asupra acestui echilibru al hemostazei la pacienții cu boala hepatică avansată se prezintă asocierea infecțiilor bacteriene. Grupul de cercetători din Unitatea de Medicină Internă și Boli Trombotice și Hemoragice, Departamentul de Medicină al Spitalului Universitar Padova, Italia a analizat ipoteza conform căreia infecțiile amplifică riscul dezvoltării modificărilor hemostazei la pacienții cu ciroză de-

compensată [8]. Rezultatele cercetării hemostazei la 80 de pacienți cu ciroză decompensată, divizați în două loturi echidistante, în funcție de prezența sau absența complicațiilor infecțioase, au fost obținute prin studierea agregării plachetare, a factorilor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, fibrinogenului, proteinelor C, S, antitrombinei, care au demonstrat rezultate demne de interes. Asocierea infecțiilor bacteriene a favorizat o agregare trombocitară redusă și o scădere semnificativă a nivelului proteinelor C, S, antitrombinei, ceea ce a dezechilibrat hemostaza și a crescut riscul atât de sângerare, cât și de tromboză [8].

Dezechilibrul VWF/ADAMTS13 în progresia bolii hepatice

S-a observat creșterea factorului von Willebrand însoțită de descreșterea enzimei ADAMTS13 care se produce în mod compensator. Nivelul ridicat de factor von Willebrand în cadrul bolii hepatice cronice avansate evidențiază afectarea endotelială și clearance-ul scăzut al glicoproteinei la nivel de ficat și rinichi [9, 10]. Creșterea concentrației VWF influențează asupra nivelurilor crescute de factor VIII, ținând cont de rolul protector al VWF în prevenirea degradării factorului VIII [9, 10]. Complicațiile trombotice se pot dezvolta atât la nivel de circulație splanhnică, cât și la nivel de sistem venos periferic profund [7].

Studiile au demonstrat că nivelurile crescute ale factorului von Willebrand și nivelurile scăzute de ADAMTS13 au fost asociate cu o severitate mai mare a bolii și cu rezultate mai slabe în cazul bolilor hepatice, cum ar fi necesitatea transplantului hepatic sau decesul. Acest dezechilibru devine deosebit de pronunțat în timpul tranziției de la ciroza stabilă la decompensare sau cu complicații precum hipertensiunea portală, sugerând un rol al VWF și ADAMTS13 în progresia bolii. Nivelurile crescute ale VWF sunt asociate cu boala hepatică avansată și complicațiile acesteia, inclusiv varice esofagiene, ascită și hipertensiune portală. Mai mult, VWF a fost identificat ca un predictor independent al decompensării hepatice, carcinomului hepatocelular (HCC) și mortalității la pacienții cirofici. În paralel, se observă niveluri sever reduse de ADAMTS13 la persoanele cu boală hepatică cronică avansată, comparativ cu cele cu forme mai ușoare. Supraviețuirea este semnificativ mai mică la pacienții cirofici cu deficit moderat până la sever de ADAMTS13, iar activitatea ADAMTS13 este semnificativ diminuată la pacienții cu HCC. Nivelurile crescute ale VWF și activitatea redusă a ADAMTS13 sunt în mod clar asociate cu severitatea bolii hepatice și cu prognosticul slab, mecanismele care stau la baza acestora rămân incomplet înțelese. O complicație frecvent observată în bolile hepatice este tromboza venei porte (TVP), care devine mai

frecventă pe măsură ce boala hepatică avansează, afectând aproximativ 15-25% dintre pacienții care așteaptă un transplant hepatic. Tromboza, în general, este un factor major care contribuie la morbiditatea în bolile hepatice cronice. Atât creșterea VWF, cât și scăderea nivelurilor de ADAMTS13 au fost legate de dezvoltarea TVP la pacienții cu boli hepatice [11]. Constatările autopsiei susțin în continuare o componentă trombotică, dezvăluind prezența microtrombilor în unul sau mai multe organe la mulți indivizi cu boli hepatice. Dovezile din studiile experimentale și un studiu clinic randomizat indică faptul că terapia anticoagulantă poate încetini progresia bolii hepatice. Deși acest beneficiu este atribuit parțial reducerii formării trombilor intrahepatici, dovezile mecanice directe rămân limitate și pot fi implicate și alte căi. Un mecanism propus se concentrează pe dezechilibrul dintre VWF și ADAMTS13, ceea ce poate duce la hiperagregabilitate plachetară. Cercetările grupului Lisman au demonstrat o creștere a aderenței și agregării plachetare dependente de VWF în plasma pacienților cu ALI/ALF și boală hepatică cronică, comparativ cu grupul sănătos de control [9]. Acest lucru a condus la ipoteza că activitatea dereglată a VWF poate promova progresia bolii hepatice prin stimularea formării de microtrombi bogăți în trombocite în ficat. Acest concept, cunoscut sub numele de extincție parenchimatooasă, sugerează că ischemia localizată cauzată de acești microtrombi duce la pierderea țesutului și fibroză, determinând astfel progresia bolii [12].

Factorul von Willebrand – un biomarker cu rol predictiv în hipertensiunea portală

Analiza legăturii dintre severitatea cirozei, anumiți markeri ai inflamației și factorul von Willebrand a fost evaluată în cadrul unui studiu de cohortă care a inclus 71 de pacienți aflați la tratament în staționar cu diagnosticul de ciroză hepatică și hipertensiune portală. Rezultatele studiului au demonstrat corelația semnificativă între concentrația de VWF și scorul MELD ($p=0.0057$), scorul Child-Turcotte-Pugh ($p=0.0045$), dar și anumiți markeri inflamatori precum D-dimerii ($p=0.0232$) și nivelurile feritinei ($p=0.0278$) [13]. A fost evidențiată ideea că disfuncția endotelială joacă un rol major nu doar în patogeneza cirozei hepatice și a hipertensiunii portale, ci și în prognosticul acestora [14], fapt pentru care actualmente se acordă atenție deosebită concentrației de VWF. Circulația hiperdinamică este explicată atât de majorarea presiunii intrahepatice, cât și de producerea crescută a oxidului nitric în urma lezării endoteliului vascular [14].

Așadar, favorizarea unui statut hipercoagulant ce poate avea drept consecință formarea trombilor

în microcirculația hepatică și o eventuală ocluzie vasculară subliniază importanța concentrației ridicate de VWF [15]. Acțiunea țintită a VWF asupra circulației portale este raportată în cadrul studiului cercetătorilor Praktijnjo M., Trebicka J., Carnevale R. În cadrul studiului 20 de pacienți cirofici au fost supuși procedurii de șuntare transjugulară portosistemică intrahepatică (TIPS). Rezultatele cercetării au evidențiat o asociere semnificativă între concentrația VWF și de lipopolizaharide. Astfel, prin promovarea eliberării de VWF, lipopolizaharidele participă la perturbarea integrității endoteliale și promovează hipercoagulabilitatea în circulația portală [16].

Astfel, pe lângă rolul predictiv în apariția și progresia hipertensiunii portale, acest biomarker poate sugera date referitoare la inflamația sistemică sau la nivelul de endotoxemie și, prin urmare, și de translocare bacteriană [17].

VWF – ținta unor noi strategii terapeutice

Blocarea interacțiunii dintre VWF și trombocite reduce aderența trombocitelor la endoteliu și activarea plachetară ulterioară mediată de VWF. Prin urmare, blocarea interacțiunii VWF-trombocite pare a fi o țintă atractivă pentru reducerea funcției VWF în bolile hepatice. Din cauza limitărilor medicamentelor antiplachetare utilizate în prezent, inclusiv din cauza riscului crescut de sângerare, au apărut o varietate de noi strategii care vizează funcția VWF, reducând formarea trombilor fără efecte majore asupra hemostazei. În ultimul deceniu au fost dezvoltate mai multe strategii farmacologice care vizează interacțiunea VWF-trombocite, fiecare dintre ele prezentând efecte antitrombotice cu o creștere minimă a riscului de sângerare [18]. În același timp, scorul Padua permite o evaluare predictivă a riscurilor de tromboză venoasă profundă/tromboembolism pulmonar, orientând și asupra strategiilor profilactice [7, 19].

Concluzii

Factorul von Willebrand (VWF) joacă un rol central în hemostază, dar și ca mediator al disfuncției endoteliale, biomarker predictiv pentru riscul protrombotic (în special în dezechilibru cu ADAMTS13), precum și pentru rezultatele clinice în timp, cum sunt carcinomul hepatocelular, transplantul hepatic sau decesul. Factorul VWF este un biomarker neinvaziv promițător al disfuncției endoteliale și al progresiei bolii hepatice, dar și o țintă nouă terapeutică.

Bibliografie

1. FIERRO-ANGULO, O.M., GONZALEZ-REGUEIRO, J.A., PEREIRA-GARCIA, A., et al. Hematological abnormalities in liver cirrhosis. In: *World J Hepatol*, 2024; nr.16(9), pp. 1229-1244. doi: 10.4254/wjh.v16.i9.1229.
2. NORTHUP, P.G., GARCIA-PAGAN, J.C. GARCIA-TSAO, G. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Hepatology*, 2021, nr. 73, pp. 366-413. doi: 10.1002/hep.31646.
3. LINGAS, E.C. Hematological Abnormalities in Cirrhosis: A Narrative Review. In: *Cureus*, 2023, nr. 15, pp. e39239. PMID: 37337504. doi: 10.7759/cureus.39239
4. ZERMATTEN, M.G., FRAGA, M., MORADPOUR, D., et al. Hemostatic Alterations in Patients with Cirrhosis: From Primary Hemostasis to Fibrinolysis. In: *Hepatology* 2020, nr. 71, pp. 2135-2148. PMID: 32090357. doi: 10.1002/hep.31201
5. RAUBER, P., LAMMERT, F., GROTEMEYER, K., APPENRODT, B. Immature platelet fraction and thrombopoietin in patients with liver cirrhosis: A cohort study. In: *PLoS One*, 2018, nr. 13, pp. e0192271. PMID: 29438423 doi: 10.1371/journal.pone.0192271
6. QAMAR, A.A., GRACE, N.D., GROSZMANN, R.J., et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. In: *Hepatology*, 2008, nr. 47(1), pp. 153-9. doi: 10.1002/hep.21941.
7. RAUTOU, P.E., CALDWELL, S.H., VILLA, E. Bleeding and Thrombotic Complications in Patients with Cirrhosis: A State-of-the-Art Appraisal. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, nr. 21(8), pp. 2110-2123. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.016.
8. ZANETTO, A., CAMPELLO, E., BULATO, C. et al. Global hemostatic profiling in patients with decompensated cirrhosis and bacterial infections. In: *JHEP Reports*, 2022, nr. 4(7), pp. 100493. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100493.
9. LISMAN, T., BONGERS, T.N., ADELMEIJER, J., et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. In: *Hepatology*, 2006, nr. 44, pp. 53-61. PMID: 16799972. doi: 10.1002/hep.21231.
10. TRIPODI, A., MANNUCCI, P.M. The coagulopathy of chronic liver disease. In: *N Engl J Med*, 2011, nr. 365, pp. 147-156. PMID: 21751907 doi: 10.1056/NEJMra1011170.
11. HUGENHOLTZ, G.C., ADELMEIJER, J., MEIJERS, J.C., et al. An imbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. In: *Hepatology*, 2013, nr. 58, pp. 752-61. doi: 10.1002/hep.26372.
12. ANSTEE, Q.M., WRIGHT, M., GOLDIN, R., THURSZ, M.R. Parenchymal extinction: coagulation and hepatic fibrogenesis. In: *Clin Liver Dis*, 2009, nr. 13, pp. 117-26. doi: 10.1016/j.cld.2008.09.013.
13. CURAKOVA-RISTOVSKA, E., GENADIEVA-DIMITROVA, M. Prognostic value of von-Willebrand factor in patients with liver cirrhosis and its relation to other prognostic indicators. In: *World J Hepatol*, 2022, nr. 14(4), pp. 812-826. doi: 10.4254/wjh.v14.i4.812.
14. IWAKIRI, Y., GROSZMANN, R.J. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. In: *J Hepatol*, 2007, nr. 46, pp. 927-934. doi: 10.1016/j.jhep.2007.02.006.
15. WANNHOFF, A., MÜLLER, O.J., FRIEDRICH, K., et al. Effects of increased von Willebrand factor levels on primary hemostasis in thrombocytopenic patients with liver cirrhosis. In: *PLOS One*, 2014, nr. 9, pp. e112583. doi: 10.1371/journal.pone.0112583.
16. PRAKTIKNJO, M., TREBICKA, J., CARNEVALE, R., PASTORI, D., et al. Von Willebrand and Factor VIII Portosystemic Circulation Gradient in Cirrhosis: Implications for Portal Vein Thrombosis. In: *Clinical and Translational Gastroenterology*, 2020, nr. 11(2), pp. e00123. doi: 10.14309/ctg.0000000000000123.
17. ELHENCE, A., SHALIMAR. Von Willebrand Factor as a Biomarker for Liver Disease - An Update. In: *J Clin Exp Hepatol*, 2023, nr. 13(6), pp. 1047-1060. doi: 10.1016/j.jceh.2023.05.016.
18. SCULLY, M., CATALAND, S.R., PEYVANDI, F., et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. In: *N Engl J Med*, 2019, nr. 380, pp. 335-46. doi: 10.1056/NEJMoa1806311.
19. MOOREHEAD, K.J., JEFFRES, M.N., MUELLER, S.W. A retrospective cohort analysis of pharmacologic VTE prophylaxis and Padua prediction score in hospitalized patients with chronic liver disease. In: *J Pharm Pract*, 2017, nr. 30, pp. 58-63. doi: 10.1177/0897190015611570.

Autor corespondent:

Daniela Buruiană, medic rezident, anul II,
Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel. +37369993384,
email: dana.bur28@gmail.com