

Maladie de von Willebrand type 3 faussement diagnostiquée en hémophilie A modérée : à propos d'une observation

Von Willebrand disease type 3 falsely diagnosed as hemophilia A : a case report

D. Benlaldj, M.-A. Moueden et F. Seghier

Service d'Hémodiagnostic, C.H.U. d'Oran, Algérie

RESUME

La maladie de von Willebrand type 3 s'accompagne d'une diminution du taux du facteur VIIIc qui peut être confondu dans certaines situations avec une hémophilie A. Nous rapportons le cas d'un patient présentant une maladie de von Willebrand type 3 suivi et traité comme un hémophile A modéré durant toute son enfance.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 36-8

ABSTRACT

The von Willebrand disease type 3 can be confused with hemophilia A because a very low level of factor VIIIc, we will report the case of patient with von Willebrand disease type 3 treated as moderate hemophilia A.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 36-8

Key words : von Willebrand type 3, haemophilia A, factor VIIIc

INTRODUCTION

Le type 3 de la maladie de von Willebrand (MVW) est de transmission récessive, sa prévalence est estimée à 1 cas par million. Il est défini par un déficit quantitatif total en facteur von Willebrand (VWF) et s'accompagne d'une diminution du taux de FVIIIc le plus souvent < 10 %¹. Cliniquement, le type 3 de la MVW se rapproche de l'hémophilie A ce qui peut parfois entraîner des erreurs de diagnostic.

OBSERVATION

Un patient âgé de 22 ans (65 kg), issu de parents consanguins est adressé au Service d'Hémodiagnostic pour un dépistage et titrage des inhibiteurs anti FVIIIc dans le cadre du suivi biologique d'une hémophilie A modérée (taux de FVIIIc 2 %). Le traitement habituel du patient comprend des perfusions de facteur VIII plasmatique.

L'interrogatoire révèle la présence d'épistaxis (moins de 5 épisodes), des hématomes (2 épisodes) spontanés de la cuisse nécessitant une perfusion de FVIII plasmatique, 4 extractions dentaires dont 2 sont

hémorragiques nécessitant une perfusion de FVIII à l'âge de 12 ans, une hémarthrose du genou droit. De plus, on retrouve un épisode d'hémorragie gastro-intestinale (méléna). Le score hémorragique ISTH BAT est de 17.

On reprend le diagnostic du patient avec un bilan standard de coagulation, un temps de saignement par la méthode d'Ivy incision, dosage des FVIIIc et FIXC par méthode chromométrique en un seul temps, dosage du FVW : Ag (facteur von Willebrand antigène) par test ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) et dosage du FVW : Rco (facteur von Willebrand, cofacteur de la ristocétine) par test d'agrégation de plaquette lyophilisé sur lame (tableau). Le diagnostic de la maladie de von Willebrand de type 3 est posé.

DISCUSSION

Ce patient est atteint d'une maladie de von Willebrand type 3 avec un taux de FVIIIc de 2 % faussement diagnostiquée en hémophilie A modérée. Dans le type 3 de la MVW le score hémorragique varie de 1 à 35 avec une médiane de 19,5 ; le phénotype hémorragique dépend du taux de VWF et du taux de FVIIIc².

Tableau : Résultats des examens biologiques.		
Paramètres	Résultats	Valeurs normales
Temps de saignement	15 minutes	
Taux de Prothrombine (TP)	93 %	70 - 100 %
Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)	2,65	< 1,2
Fibrinogène	3,57 g/l	2 - 4g/l
Taux de plaquettes	254 g/l	150 - 400 g/l
FVIIIc	2 %	60 - 150 %
FIXc	82 %	60 - 150 %
FVW : Ag	00	60 - 150 %
FVW : Rco	00	50 - 150 %
Groupe sanguin	A rhésus positif	

Un cas similaire a été décrit en 2007, d'un adolescent de 15 ans souffrant d'une MVW type 3 faussement diagnostiquée en hémophilie A modérée avec un taux de FVIIIc de 2,4 %³. Un autre cas de MVW type 3 avec déficit sévère en FVIIIc a été décrit en 2009 ce qui démontre l'effet de l'absence de VWF sur le taux de facteur VIII⁴.

Les patients atteints du type 3 de la MVW ont un taux de VWF indétectable qui s'accompagne d'une diminution importante du taux de FVIIIc ce qui ressemble à une hémophilie A chez 37 des 1.027 hémophiles A inclus dans l'étude de recherche sur les inhibiteurs. On ne trouve aucune mutation du gène du facteur VIII, mais 4 de ces patients avaient des taux de facteur VWF Ag < 3 UI dl (-1) et des mutations compatibles avec un type 3 de la MVW⁵.

Un autre type de la MVW peut être confondu avec une hémophilie A est le type 2 N. En effet dans ce type de MVW, la seule anomalie biologique trouvée est une diminution de la liaison du FVIII au facteur von Willebrand (FVW : VIIIb), entraînant une diminution du taux plasmatique du FVIII. Si ces patients sont confondus avec des hémophiles A ils risquent d'être traités de façon insuffisante⁶.

Chez une famille d'hémophile A mineur, on trouve une diminution de la liaison du VWF au FVIII et donc le diagnostic de type 2 N de la MVW est posé ; chez cette famille la perfusion de concentré de facteur von Willebrand suffit pour corriger le taux de FVIII. La différence dans la prise en charge thérapeutique et le conseil génétique entre l'hémophile A et la MVW rend le dosage du VWF obligatoire à chaque fois qu'on trouve une diminution du taux de FVIIIc⁷.

La forme acquise de MVW est diagnostiquée chez des patients sans antécédents hémorragiques associés à différent type de pathologie, dans 48 % à 68 % des cas associés à des syndromes lympho-

prolifératif ou myéloprolifératif⁸. Dans la littérature on décrit le cas d'un hémophile sévère sous traitement intensif de FVIII recombinant chez qui on trouve une forte diminution du taux de FVW : Rco⁹. Ce n'est pas le cas de notre patient qui était traité à la demande avec du FVIII plasmatique et les tests étaient réalisés à distance du traitement.

Les erreurs de diagnostic de la maladie de von Willebrand sont souvent liées aux variations inter-laboratoire entraînant une mauvaise interprétation des tests (taux d'erreurs 9 %), le test le plus concerné par ces variations est le VWF Rco¹⁰.

CONCLUSION

Ces données soulignent que les patients diagnostiqués avec une hémophilie A exigent des évaluations du VWF afin de réaliser un diagnostic complet et une stratégie de traitement optimale⁵, particulièrement pour les hémophiles A modérés et mineurs.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Lillicrap D : von Willebrand Y : Disease : advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013 ; 2013 : 254-60
- de Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunschoten *et al.* : Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. EP Thromb Haemost 2012 ; 108 : 683-92
- Lee AC, Li CH, Wong LG : A case of von Willebrand disease type 3 misdiagnosed as hemophilia A. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2007 ; 45 : 950
- Mullah-Ali AM, Chan AK, Lillicrap D *et al.* : Undetected factor VIII in a patient with type 3 von Willebrand's disease mistaken as severe haemophilia A. Haemophilia 2009 ; 15 : 1258-61
- Boylan B, Rice AS, De Staercke C *et al.* : Evaluation of von Willebrand factor phenotypes and genotypes in Hemophilia A patients with and without identified F8 mutations. J Thromb Haemost 2015 ; 13 : 1036-42
- Gupta M, Lillicrap D, Stain AM *et al.* : Therapeutic consequences for misdiagnosis of type 2N von Willebrand disease. Pediatr Blood Cancer 2011 ; 57 : 1081-3
- Mazurier C, Gaucher C, Jorieux S *et al.* : Evidence for a von Willebrand factor defect in factor VIII binding in three members of a family previously misdiagnosed mild haemophilia A and haemophilia A carriers : consequences for therapy and genetic counselling. Br J Haematol 1990 ; 76 : 372-9
- Federici AB : Acquired von Willebrand syndrome : is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg ? J Thromb Haemost 6 : 565-8
- Rock G, Adamkiewicz T, Blanchette V *et al.* : Acquired von Willebrand factor deficiency during high-dose infusion of recombinant factor VIII. Br J Haematol 1996 ; 93 : 684-7
- Favaloro EJ, Bonar RA, Meiring *et al.* : Evaluating errors in the laboratory identification of von Willebrand disease in the real world. MThromb Res 2014 ; 134 : 393-403

Correspondance et tirés à part :

D. BENLALDJ
C.H.U. d'Oran
Service d'Hémodiologie
Boulevard Docteur Benzerdjeb
3100 Algérie
E-Mail : drissbenlaldj@yahoo.fr

Travail reçu le 1^{er} mars 2016 ; accepté dans sa version définitive
le 27 avril 2016.