



## FACHINFORMATION

# VON-WILLEBRAND-SYNDROM

Das von Willebrand-Syndrom (vWS) ist die häufigste erbliche Blutgerinnungsstörung mit einem Auftreten bei bis zu 1% der Bevölkerung. Das vWS kann aber auch im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen, z. B. dem Lymphoproliferativen Syndrom, kardiovaskulären Erkrankungen, dem Myeloproliferativen Syndrom und Neoplasien, erworben werden. Im Kindesalter spielen kardiale Shunt-Vitien und eine Valproinsäuretherapie eine Rolle.

Der von Willebrand-Faktor (vWF) ist ein adhäsives Glykoprotein, das an der primären und sekundären Hämostase beteiligt ist. Es fördert die Adhäsion von Thrombozyten an das verletzte Subendothel und ist ebenfalls

an der Thrombozytenaggregation beteiligt. Zusätzlich hat er als Trägerprotein für FVIII eine wichtige protektive Rolle. Im Blut wird vWF mit einer Halbwertszeit von 5-9 Stunden durch die Metalloproteinase ADAMTS13 (vWF-Cleaving-Protease) schnell abgebaut. ADAMTS13 zerlegt die Multimere in immer kleinere Multimere wodurch die Größe dieser Multimere reguliert wird.

Klinische Anzeichen für das vWS sind u. a. lang andauerndes Nachbluten, Nasenbluten oder häufige „blaue“ Flecken, mit unterschiedlichen Ausprägungen in Abhängigkeit des jeweiligen Haupttypes (Typ 1-3).

	Häufigkeit	v. Willebrand-Faktor	Symptome
Typ 1	ca. 80 – 85 %	v. Willebrand-Faktor liegt im Blut in geringerer Menge als normal vor	leicht
Typ 2 (A, B, M, N)	ca. 15 – 20 %	v. Willebrand-Faktor genügend vorhanden, aber nicht ausreichend funktionsfähig	leicht bis mittelschwer
Typ 3	0,5 – 1,5 %	kein v. Willebrand-Faktor vorhanden	schwer

Tabelle 1: Von-Willebrand Typen



## FACHINFORMATION

Das vWS wird in drei Haupttypen unterteilt. (siehe Tabelle) Typ 1 umfasst lediglich quantitative Defekte des VWF. Typ 2 ist sehr heterogen, da hier sämtliche qualitative Defekte des vWF eingeschlossen sind; daher wird dieser Typ in die Subtypen 2A (Untergruppen IIA, IIC, IID und IIE), 2B, 2M und 2N aufgeteilt. Typ 3 ist durch völliges Fehlen des VWF im Plasma und in den Thrombozyten charakterisiert. Für die Erkrankung gibt es den häufigeren autosomal-dominant (Typ 1 und 2, Ausnahme Untergruppe 2A/IIC) sowie einen autosomal-rezessiven (Typ 3) Erbgang, mit jeweils variabler Penetranz.

### Typ 1

Petechien, Gelenk- oder Gastrointestinalblutungen werden beim vWS-Typ 1 selten beobachtet. Insbesondere nach operativen Eingriffen (Zahnextraktion, HNO-OP) kommt es zu verstärkten Nachblutungen im Schleimhautbereich. Alle vWS-Laborparameter, vWF:Ag- sowie vWF:CBA-Werte, sind gleichermaßen erniedrigt, der Quotient vWF:CBA/vWF:Antigen sowie die Multimeranalysen sind normal.

### Typ 2

vWS-Typ 2 ähnelt klinisch dem leichteren Typ 1, allerdings treten fast ausnahmslos Blutungskomplikationen nach Operationen auf. Es werden verschiedene Subtypen beschrieben:

### Typ 2A

Typ 2A ist durch das Fehlen der großen Multimere mit einer Vielzahl von genetischen Defiziten (verminderte Resistenz gegen ADAMTS13) charakterisiert; erniedrigte Ratio der funktionellen Aktivität zur Konzentration.

### Typ 2B

Typ 2B ist durch ein Defizit der großen Multimere mit verstärkter Thrombozyten-Agglutination bereits durch geringe Konzentrationen des Antibiotikums Ristocetin im plättchenreichen Plasma charakterisiert. Beim Typ 2B finden sich oftmals ausgeprägte Thrombozytopenien, die zu einer Verwechslung mit einer Immunthrombozytopenie führen können.

### Typ 2M

Typ 2M zeigt zwar eine Präsenz aller Multimere, aber dazu eine verminderte Affinität an die Thrombozyten mit funktionellem Defekt in der primären Hämostase. Man findet eine erniedrigte Ratio der Ristocetin-Cofaktoraktivität zur vWF-Antigen bei normaler Ratio von vWF:CBA/vWF-Antigen.

### Typ 2N

Das vWS Typ Normandie (vWS 2N) ist eine besondere Form, die oftmals nur schwer von einer Hämophilie (*Pseudohämophilie A*) unterschieden werden kann. Hierbei ist lediglich die FVIII-Bindung des vWF gestört. Es resultiert ein verminderter FVIII. Da sämtliche anderen Parameter, einschließlich der



## FACHINFORMATION

Konzentration des vWF, normal sein können, ist dieser Typ von einer Hämophilie A nur durch den sog. F VIII-Bindungsassay abzugrenzen. In Einzelfällen kann der FVIII bei diesen Patienten auch im Bereich von 1% und damit im Bereich der schweren Hämophilie liegen.

### Typ 3

Beim sehr seltenen vWS-Typ 3 werden in der Regel über massive Blutungskomplikationen mit Petechien, Gelenk- oder Gastrointestinalblutungen berichtet. Faktor VIII ist deutlich vermindert, vWF:Ag und vWF:CBA sind kaum mehr nachweisbar.

### Laboruntersuchungen und Befundkonstellationen

Faktor VIII und der vWF verhalten sich entsprechend einem Akutphaseprotein; insofern steigen beide bei Entzündungen an, wodurch der Nachweis leichterer Formen in der frühen postoperativen und posttraumatischen Phase (bei Kindern auch nach der Punktion) sowie bei chronisch entzündlichen Erkrankungen erschwert wird. Als Probenmaterial für die Screeningtests werden ca. 10 ml Citratblut benötigt.

### Konzentration des v. Willebrand-Faktor-Proteins (vWF:Ag)

Die Menge des vWF:Ag wird immunologisch bestimmt. Dieser Messwert erlaubt keine Aussage über die Funktionsfähigkeit des vWF:Ag, ist aber

für die Unterscheidung zwischen erniedrigtem und normalem, aber funktionsuntüchtigem vWF:Ag erforderlich.

*Normbereich: Neugeborene: Erwachsene 50-160 %,*

### Aktivität des v. Willebrand-Faktors (Kollagen-Bindeassay, vWF:CBA)

Die Kollagenbindungs-Aktivität umfasst die Bindung der großen Multimere an Kollagen (verletzte Gefäßstelle) und stellt somit am ehesten die biologische Aktivität des vWF dar. Der Test ist mittlerweile ausreichend standardisiert und automatisiert.

*Normbereich: 40-250 %*

### Quotient vWF:CBA/vWF:Antigen

Der Quotient vWF:CBA/vWF:Antigen erlaubt eine Aussage über die vWF-Funktionsfähigkeit; damit ist ein vWS Typ 2A und 2B meist zuverlässig zu diagnostizieren; hier können die absoluten vWF:Ag- und vWF:CBA-Aktivitäten erhöht sein und nur der Quotient den entscheidenden Hinweis geben.

Der Grenzwert liegt bei 0,8, d. h. mindesten 80% des vWF:Ag sollten kollagenbindend sein. Niedrigere Werte sind verdächtig und sollten mittels Multimerenanalyse abgeklärt werden.

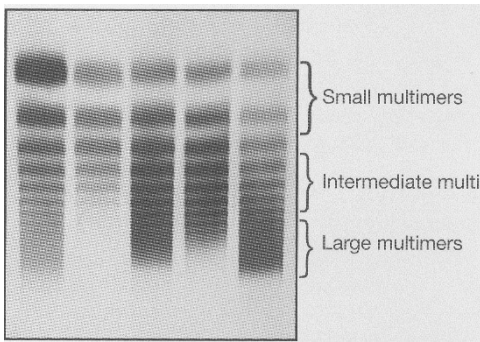
*Normbereich: größer 0,8*

### Multimerenanalyse



## FACHINFORMATION

Die Multimerenanalyse des v. Willebrand-Faktors wird elektrophoretisch bestimmt. Das sich dabei ergebende Bandenmuster lässt sofort die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der großen Multimere erkennen, wobei die ersten 1-5 Banden den kleinen, die nächsten 6-10 Banden den mittelgroßen und die Banden >10 den großen Multimeren entsprechen.



Multimerenanalyse

### **Aktivität des v. Willebrand-Faktors** (Ristocetin-Cofaktor, vWF:RCF)

Ristocetin ist ein Antibiotikum, das die Aggregation von Blutplättchen in Anwesenheit des vWF auslöst, wobei die größten Multimere am meisten zu diesem Effekt beitragen. Die Fähigkeit des vWF, zusammen mit Ristocetin diesen Effekt zu bewirken, wird als Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (vWF:RCF) bezeichnet. Der Test zur Bestimmung der Ristocetin-Cofaktor-Aktivität liefert oft schwer reproduzierbare Ergebnisse, ist jedoch unerlässlich für die Diagnose des Typs 2M.

*Normbereich: 50-150 %*

### **Quotient vWF:RCF/vWF:Antigen**

Beim vWS vom Typ 2M (s. oben) ist dieser Quotient relevant.

*Normbereich: größer 0,8*

### **Ristocetin-induzierten Thrombozytenaggregation (RIPA)**

Die Messung der Ristocetin-induzierten Thrombozytenaggregation (RIPA) dient insbesondere zur Erfassung von vWF-Varianten mit erhöhter Affinität zum vW-Rezeptor der Thrombozyten (in erster Linie Typ 2B).

### **Faktor VIII-Bindungskapazität**

Die Bestimmung der Faktor VIII-Bindungskapazität ist insbesondere bei einem speziellen Verdacht auf ein v. Willebrand-Syndrom vom Typ 2N (der phänotypisch als Hämophilie A erscheint) angezeigt.

### **Molekulargenetische Mutationsanalyse**

Schließlich besteht auch die Möglichkeit für eine molekulargenetische Mutationsanalyse des vWF-Erbgutes zur Untersuchung von Gendefekten mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

### **Minirin®-Test**

Minirin mobilisiert präsynthetisierten von Willebrand-Faktor aus den Endothelzellen, wobei sich die Wirkung bei wiederholter Gabe erschöpft. Der Minirin-Test wird diagnostisch durchgeführt, um den Typ eines vWS fest zu legen.



## FACHINFORMATION

Bei einem Typ-1 steigt vWF sowohl quantitativ (vWF:Antigen) wie auch funktionell (z.B. vWF:CBA) an. Bei einem Typ-3 erfolgt hingegen kein Anstieg. Bei einem Typ 2 kommt es zu einer Verschärfung des Ungleichgewichts zwischen den quantitativen und funktionellen Untersuchungen. Bei Typ 2b ist dieser Test kontraindiziert, da es zu einem Thrombozytenabfall kommen kann.