

DIAGNOSTIK DER VON WILLEBRAND ERKRANKUNG

Pierre-Yves Lovey, Reinhard Zenhäusern et Michèle Stalder, CONSILIA Sitten

EINLEITUNG

Die von Willebrand Erkrankung (vW) wird autosomal dominant vererbt und ist die häufigste hereditäre Ursache von Blutungen. Sie ist bedingt durch einen Mangel oder eine Anomalie des vW-Faktors, einem Glykoprotein von hohem Molekulargewicht, welches von Megakaryozyten oder Endothelzellen synthetisiert wird. Der vW-Faktor zirkuliert in Form von Multimeren und spielt eine wichtige Rolle in der primären Hämostase. Er erlaubt die Adhäsion der Thrombozyten an Läsionen der endothelialisierten Gefässwand und aktiviert deren Aggregation. Als Trägerprotein des Faktors VIII, welcher ungebunden eine verminderte Konzentration und eine kurze Halbwertszeit hat, ist der vW-Faktor ebenfalls an der Bildung des Fibringerinnsels beteiligt. Es gibt auch erworbene Formen der vW Erkrankung, die bei verschiedenen Krankheiten auftreten und unterschiedliche Ursachen haben.

KLINISCHE PRÄSENTATION

Obwohl die Krankheit häufig ist (bis zu 1 % der Bevölkerung), kommt es im Alltag nur bei einem Teil der Patienten zu signifikanten Blutungen, in der Regel in Form von Schleimhautblutungen, verlängerten Blutungen aus Hautwunden oder Tendenz zu Hämatomen. Die Einnahme von Aggregationshemmern kann eine Blutung auslösen. Im Rahmen von chirurgischen Eingriffen oder Zahnextraktionen kann es zu hämorrhagischen Komplikationen kommen.

Blutungen schwereren Grades (ähnlich wie bei der Hämophilie) können auftreten bei Patienten mit einer homozygoten Mutation oder einer doppelt heterozygoten Mutation des von Willebrand-Faktors (Typ 3), sowie auch bei der Variante 2N, bei der ein qualitativer Defekt der Bindungsstelle zu einer verminderten Affinität für Faktor VIII führt. Auf Grund der starken Verminderung des vW-Faktors (Typ 3) oder des Faktors VIII (Typ 2N und 3) manifestieren sich diese Blutungen früher im Leben, nicht selten in Weichteilen, Gelenken oder im Urogenitaltrakt.

KLASSIFIKATION

Die vW-Erkrankung wird in drei Phänotypen klassiert : Tabelle 1.

DIAGNOSTIK

Die Diagnose basiert auf der persönlichen Anamnese, der Familienanamnese und spezifischen Analysen :

Familiäre Blutungsanamnese : In der persönlichen Anamnese und Familienanamnese bestehen häufig Hinweise auf eine Blutungsneigung, insbesondere bei Zahnextraktionen, chirurgischen Interventionen oder bei Menstruationen. Nach Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika können massive Blutungen auftreten.

Labor : Fünf Laborteste werden zur Diagnose eingesetzt :

- Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT) : Kann verlängert oder normal sein, in Abhängigkeit von der Menge des Faktors VIII.
- vW-Faktor Antigen : Quantifizierung des von Willebrand-Faktors mittels Antikörper gegen von Willebrand-Faktor.
- vW-Faktor funktionell (Ristocetin Cofaktor, Rkf) : Bestimmung der Fähigkeit des vW-Faktors im Anwesenheit von Ristocetin sich an GP Ib der Thrombozyten zu binden (vermindert bei Mangel vW-

Faktor im Plasma).

- Faktor VIII : Vermindert bei den Typen 2N und 3, im unteren Normbereich bei den anderen Typen.
- Untersuchung der primären Hämostase mittels Platelet Function Analyzer (PFA-100) (2).

Die Diagnose leichter Formen der vW Erkrankung kann schwierig sein, einerseits auf Grund einer Erhöhung des Spiegels des vW-Faktors in speziellen physiologischen Situationen (adrenerge Stimulation, körperliche Anstrengung, Entzündungen, Schwangerschaft, Behandlung mit Östrogenen), andererseits auf Grund einer Grauzone der Spiegel bei Patienten mit vW Erkrankung und gesunden Personen. Personen mit der Blutgruppe O haben zudem einen 20 - 30 % tieferen Wert des vW-Faktors in Vergleich zu anderen Blutgruppen. Gelegentlich müssen die Analysen wiederholt werden. Sie müssen ebenfalls bei anderen Mitgliedern der Familie durchgeführt werden und die Resultate müssen unter Berücksichtigung der Blutgruppe interpretiert werden.

Zusätzliche Untersuchungen:

- Aggregation der Thrombozyten in Anwesenheit von Ristocetin (gestört bei anormalem vW-Faktor).
- Analyse der Multimere des vW-Faktors : Qualitative visuelle Untersuchung des Grössenspektrum und der Banden der Multimere,

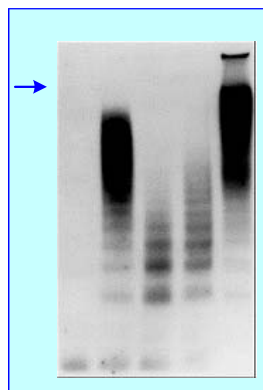


Abbildung 1:

Die Analyse der Multimere des Faktors vW erfolgt durch eine Plasma-Elektrophorese, gefolgt von einer Immundefixation. Das Multimer mit der grössten molekularen Masse findet sich auf der Höhe des Pfeils.

Migration 1 : vW Typ 3
Migration 2 : Normaler Plasma-Pool
Migration 3 : vW Typ 2A
Migration 4 : vW Typ 2B
Migration 5 : Extraktion der Plättchen des vW-Faktors

(Nach Rick, ME. Diagnosis and management of von Willebrand's syndrome. Med Clin North Am 1994; 78: 609)

REFERENZEN

- [1] Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. N Engl J Med 2004;351:683-94
- [2] Investigation de l'hémostase primaire *in vitro* par le Platelet Function Analyzer (PFA-100). Caduceus express, juin 2004

ANSPRECHPARTNER

Dr Pierre-Yves Lovey
Dr Michèle Stalder
Dr Reinhard Zenhäusern

pyves.lovey@consilia-sa.ch
michele.stalder@consilia-sa.ch
reinhard.zenhäusern@consilia-sa.ch

ANALYSENAUFTRAG UND TRANSPORT

CONSILIA Laboratorien und medizinische Beratung AG
Tel.: 0848 603 603

Typ	Phänotyp	Charakteristika
Typ 1 (70 %)	Partieller quantitativer Mangel	Kleinzeitige Verminderung (von 5 - 30 %) des vW-Faktors und Faktor VIII. Gleichmässige Verminderung des vW-Faktors funktionell (Rkf) und Antigen und vom Faktor VIII (kann normal sein).
Typ 2 (20 %)	Qualitativer Defekt des vW-Faktors	
2A (20 %)	Defekt der vom vW-Faktor abhängigen Plättchenfunktion, bedingt durch das Fehlen der grossen Multimere des vW-Faktors.	vW-Faktor funktionell (Rkf) häufig tiefer als vW-Faktor Antigen. Faktor VIII normal oder vermindert.
2B (5 %)	Fehlen der grossen Multimere des vW-Faktors in der Zirkulation, bedingt durch die höhere Affinität an den Plättchenrezeptor (GP Ib).	vW-Faktor funktionell (Rkf) kann tiefer sein als vW-Faktor Antigen. Faktor VIII normal oder vermindert.
2M (selten)	Funktionelles Defizit der Multimere des vW-Faktors (Verminderung der Bindung zu Plättchenrezeptor (GP Ib)).	vW-Faktor funktionell (Rkf) vermindert und vW-Faktor Antigen variabel vermindert. Faktor VIII normal oder vermindert.
2N (selten)	Defekt in Bereiche der Bindungsstelle des Faktors VIII, führt zu einem schnelleren Katabolismus von Faktor VIII.	vW-Faktor funktionell (Rkf) und Antigen normal. Faktor VIII vermindert.
Typ 3 (1-5 %)	Schwerer quantitativer Mangel	(Spiegel < 1 %) oder kompletter Mangel des vW-Faktors und mittelschwerer Mangel des Faktors VIII (1-10 %). vW-Faktor Antigen und funktionell (Rkf) sehr tief oder nicht messbar. Faktor VIII sehr tief.

Tabelle 1: Die drei Phänotypen der vW-Erkrankung