

# Investigation of patients with acquired von Willebrand disease

T. Vigh<sup>1</sup>; C. Flick<sup>2</sup>; I. Scharrer<sup>2</sup>; K. Lackner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, J. Gutenberg Universitätsklinik Mainz;

<sup>2</sup>III. Medizinische Klinik für Hämatologie und Onkologie, J. Gutenberg Universitätsklinik Mainz

Das erworbene von-Willebrand-Syndrom (aVWS) ist zwar eine seltene hämorrhagische Diathese, tritt aber bei myeloproliferativen Syndromen (MPS) häufig auf. Patienten mit einem aVWS zeigen keine persönliche und/oder familiäre Blutungsanamnese (1).

Zur Diagnostik des aVWS werden folgende Laborbefunde verwendet:

- Blutungszeit,
- PFA-100,
- aPTT,
- VWF:RCo,
- VWF:Ag,
- FVIII:C,
- VWF:RCo/VWF:Ag-Ratio.

Die aVWS-Subtypen lassen sich durch die VWF-Multimeranalyse als abnormales VWF-Multimermuster darstellen. PFA-100-Wert und VWF:RCo/VWF:Ag-Ratio zeigen in den meisten Fällen pathologische Werte. Klinisch fallen Blutungsneigungen auf, vor allem an den Schleimhäuten (z. B. Zahnfleischblutungen, Epistaxis, verstärkte Menstruation) sowie Hämatome.

## Patienten und Methoden

Wir haben Blut von 54 Patienten mit myeloproliferativen Syndromen untersucht.

- 44 Patienten mit essenzieller Thrombozythämie (ET),
- 9 Patienten mit Polycythämia vera (PV),
- 1 Patient mit idiopathischer Myelofibrose (IMF).

### Correspondence to:

T. Vigh  
Universitätsmedizin Mainz  
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin  
Langenbeck-Str. 1, 55131 Mainz  
E-mail: vigh@zentrallabor.klinik.uni-mainz.de

### Untersuchung von Patienten mit erworbenem von-Willebrand-Syndrom

Hämostaseologie 2009; 29 (Suppl 1): S58–S59

Hämostaseologie 4a/2009

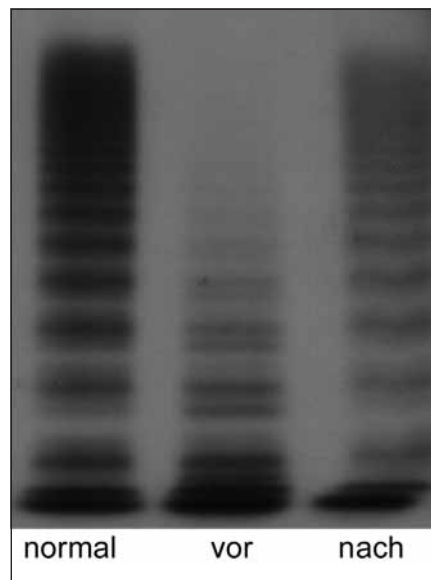


Abb. 1 VWF-Multimeranalyse bei aVWS: normales Muster sowie Muster vor und nach Behandlung

Folgende Laborwerte wurden bestimmt: FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo, PFA-100-ADP, PFA-100-Epinephrin, VWF:RCo/VWF:Ag-Ratio, VWF-Multimeranalyse (2), Leukozytenkonzentration, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, JAK2-V617F-Mutation (3).

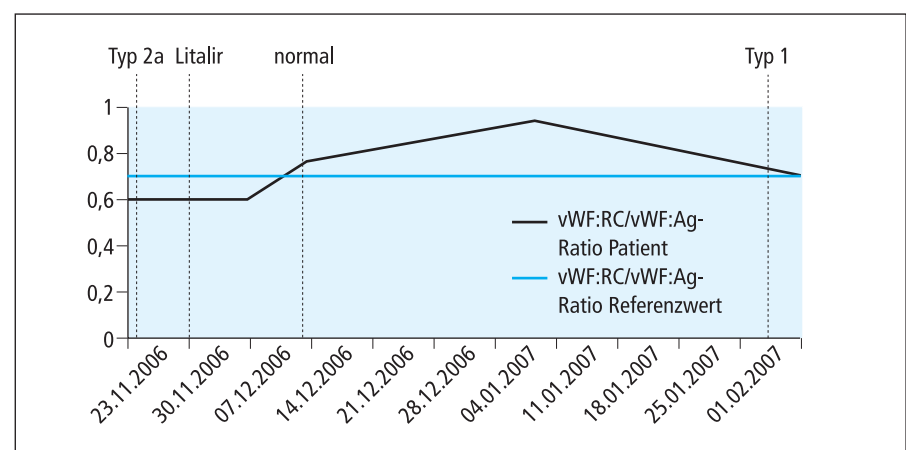


Abb. 2 Verlauf der VWF:RCo/VWF:Ag-Ratio während der Behandlung

## Ergebnisse

Bei 27/44 (61%) ET-Patienten und 8/9 (89%) PV-Patienten wurde die Diagnose aVWS gestellt.

## JAK2-Mutationsanalyse

Die JAK2-Mutationsanalyse wurde bei 7/8 PV-Patienten mit aVWS durchgeführt. Bei allen sieben Patienten (100%) wurde die JAK2-V617F-Mutation nachgewiesen.

Von den 27 ET-Patienten mit aVWS wurden 15 auf eine JAK2-Mutation untersucht: 8/15 Patienten waren JAK2-V617F-positiv (53%).

Bei dem IMF-Patienten mit aVWS konnte eine JAK2-Mutation nicht nachgewiesen werden.

## Kasuistik

Eine 61-jährige Patientin mit essenzieller Thrombozythämie (Erstdiagnose 12/2005) klagt über Zahnfleischblutungen und Spondanhämatome. Im November 2006 wurden die von-Willebrand-Parameter untersucht

und zeigten ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom vom Typ 2a.

Unter Litalir-Therapie (jeden 2. Tag eine Tablette) konnte ein Rückgang des aVWS innerhalb eines Monats beobachtet werden: VWF-Multimeranalyse (▶Abb. 1), VWF:RCo und VWF:RCo/VWF:Ag-Ratio hatten sich normalisiert (▶Abb. 2). Es bestand keine Blutungsneigung mehr.

## Diskussion

Das aVWS wurde bei einer Mehrzahl der Patienten mit myeloproliferativem Syndrom diagnostiziert. Blutungsneigungen, die meist als Komplikationen nach großen Operationen auftreten, könnten mittels regelmäßiger Erfassung der VWS-Parameter bei Patienten mit MPS und aVWS durch frühzeitige Therapie verhindert werden. Der beschriebene Fall ist ein Beispiel für den Rückgang einer hämorrhagischen Diathese bei adäquater Behandlung.

Nach unserer Kenntnis wurde ein Zusammenhang zwischen aVWS und JAK2-Mutati-

on bei MPS bisher nicht untersucht. In dieser Arbeit konnte keine Korrelation von JAK2-Mutationsstatus und aVWS gezeigt werden.

Aufgrund der hohen Prävalenz und der Möglichkeit durch frühe Diagnose unerwartete, z. T. letale Blutungen zu verhindern, empfehlen wir die routinemäßige Erhebung der VWS-Parameter bei Patienten mit myeloproliferativem Syndrom.

## Schlussfolgerung

Durch Bestimmung der genannten Laborparameter und Erhebung der Patienten- und Familienanamnese wurde bei 67% (36/54) der Patienten ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom diagnostiziert (27/44 ET, 8/9 PV, 1/1 OMF). Damit bestätigt sich die Hypothese, dass aVWS eine unterdiagnostizierte Erkrankung ist. Die beiden sensitivsten Laborparameter waren

- VWF:RCo/VWF:Ag-Ratio und
- VWF:RCo.

Dagegen zeigte die JAK2-V617F-Mutation bei unseren Patienten keine signifikante Korrelation zum aVWS.

Zurzeit kann nicht vorhergesagt werden, welche MPS-Patienten mit aVWS eine Blutungsneigung entwickeln. Nach erfolgreicher Behandlung des MPS ist das aVWS bei einigen Patienten nicht mehr nachweisbar. Es sollten dennoch weitere Kontrollen der Gerinnungsparameter erfolgen.

## Literatur

1. Augusto BF, Jacob HR, Bucciarelli P et al. Acquired von Willebrand Syndrome: Data from an International Registry. *Thromb Haemost* 2000; 84: 345–349.
2. Budde U et al. Subunit composition of plasma von Willebrand factor in patients with the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984; 68: 981–985.
3. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054–1061.