

Aktuelle Diagnose des von-Willebrand-Syndroms in 2016

A. B. Federici

Department of Oncology and Hematology-Oncology, University of Milan; Head of Hematology and Transfusion Medicine, L. Sacco University Hospital, Milan, Italien

▲ Das von-Willebrand-Syndrom (VWS) beruht auf einem quantitativen und/oder qualitativen Mangel an von-Willebrand-Faktor (VWF). Dabei handelt es sich um ein multimeres Glykoprotein, das von Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert wird und die Thrombozyten-Adhäsion bzw. -Aggregation vermittelt und Faktor VIII (FVIII) im Blutkreislauf stabilisiert. VWS wurde immer als häufigste angeborene Gerinnungsstörung angesehen, auch wenn seine Prävalenz je nach Art der Diagnostik beträchtlich variiert.

Obwohl die Erkrankung inzwischen in den meisten westlichen Ländern angemessen therapiert wird, bleibt die klinische und Labordiagnostik aufgrund der extremen Heterogenität der VWF-Defekte bei VWS-Patienten häufig problematisch. Die aktuelle Klassifikation von VWS schlägt sechs verschiedenen Typen vor: VWS1, VWS3, VWS2A, VWS2B, VWS2M, VWS2N.

Korrekte Klassifikation der verschiedenen Typen

VWS1 wird durch einen partiell quantitativen Defekt des VWF charakterisiert, während VWS3 durch die fast vollständige Abwesenheit von VWF in Plasma und Thrombozyten gekennzeichnet ist. VWS2A und VWS2B zeichnen sich hingegen durch einen vollständigen Mangel an VWF-Multimeren mit hohem Molekulargewicht im Plasma aus, und bei VWS2B gibt es zusätzlich eine erhöhte Affinität von VWF zu seinem Thrombozytenrezeptor, dem Glykoprotein Ib α (GpIb α). Qualitativ abnormale Varianten mit herabgesetzter thrombozytenabhängiger Funktion und normaler multimerer Struktur charakterisieren VWS2M. VWS2N zeigt hingegen eine vollständige Struktur der Multimere, der Defekt befindet sich in der N-terminalen Region von VWF, an der die Bindungsdomäne für FVIII lokalisiert ist.

Eine korrekte Klassifikation der verschiedenen Typen durch klinische und Laborparameter ist für die Therapie von VWS-Patienten wichtig. Drei Hauptkriterien werden für die korrekte VWS-Diagnose benötigt: a) positive Blutungsanamnese seit der Kindheit; b) reduzierte VWF-Aktivität im Plasma; c) Blutungsanamnese in der Familie mit autosomal dominanter oder rezessiver Vererbung. Klinische Symptome sind exzessive Schleimhaut- oder Hautblutungen mit verlängerter Sickerblutung nach Operationen. Bei Frauen können Menorrhagien die einzige Manifestation sein. Weichteilgewebe- und Gelenkblutungen kommen selten vor, außer bei Patienten mit VWD3, das sowohl durch eine nicht vorhandene oder minimale

VWF-Konzentrationen charakterisiert ist als auch durch eine geringe FVIII-Prokoagulant (FVIII:C)-Aktivität.

Erworbenes von-Willebrand-Syndrom

Beim erworbenen von-Willebrand-Syndrom (AVWS) handelt es sich um eine erworbene Blutungsneigung, über die erstmals 1968 berichtet wurde. Bei ihr finden sich die gleichen klinischen und Laborparameter wie beim vererbten VWS. Diese seltene Gerinnungsstörung kommt hauptsächlich bei Patienten mit zugrundeliegenden lymphoproliferativen, kardiovaskulären, myeloproliferativen oder immunologischen Erkrankungen vor. Abweichungen bei Konzentration, Struktur und Funktion des zirkulierenden VWF können jedoch bei vielen anderen klinischen Zuständen gefunden werden. Bei den Blutkrankheiten werden monoklonale Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) und essenzielle Thrombozythämien (ET) als die im Verhältnis häufigsten Zustände, die mit AVWS assoziiert sind, angesehen. Aber erworbene VWF-Defekte zeigen sich auch bei vielen anderen chronischen und akuten lympho- oder myeloproliferativen Erkrankungen.

In den meisten Fällen wird AVWS durch Blutungskomplikationen identifiziert: Faktisch sind mehr als 80 % der AVWS-Patienten aktive Bluter. Rezidivierende Blutungs-episoden treten in rund 20–33 % der AVWS-Patienten insbesondere nach großen Traumata und Operationen auf. Aufgrund der heterogenen AVWS-Mechanismen wird mehr als ein therapeutischer Ansatz benötigt, um Blutungen vorzubeugen oder zu behandeln. Bei Behandlung des Grundleidens kann eine Remission einiger AVWS-Formen erreicht werden. Zurzeit sind keine evidenzbasierten Empfehlungen erhältlich, da keine großen prospektiven Studien mit AVWS durchgeführt wurden.

Dieser Beitrag beruht auf einem Vortrag auf der 60. Jahrestagung der GTH vom 17.-20.02.2016 in Münster.

Korrespondenzadresse

Augusto B. Federici, MD
Department of Oncology and Hematology-Oncology
University of Milan
Head of Hematology and Transfusion Medicine
L. Sacco University Hospital
Via GB Grassi 74, 20154 Milan, Italien
E-Mail: augusto.federici@unimi.it

