



Das von Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWJS)

Häufigste Ursache einer Blutungsneigung bei unauffälligen Werten von Quick, der Thrombozytenzahl und meist auch der aPTT ist das vWJS. Bei einer verlängerten Blutungszeit sollten dann das von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF:Ag), der Risto-cetin-Cofaktor (vWF:RCo), ggf. auch die Kollagenbindungskapazität (vWF: CBC) sowie der Gerinnungsfaktor VIII:c aus Citratplasma bestimmt werden. Die Therapie erfolgt mit Faktorenkonzentraten, ggf. mit Desmopressin.

Das **vWJS** zeigt eine individuell sehr unterschiedlich ausgeprägte Blutungsneigung und ist mit einer Prävalenz von 1% die häufigste hereditäre Bluterkrankheit bei Männern und Frauen. Bei autosomal dominantem Erbgang sind beide Geschlechter gleichermaßen betroffen, im Gegensatz zur Hämophilie A, die X-chromosomal rezessiv (fast) nur Männer betrifft.

Der **von-Willebrand-Faktor (vWF)** vermittelt bei der *primären Hämostase* die Adhäsion der Thrombozyten an das verletzte Subendothel, schützt aber auch bei der *plasmatischen Gerinnung* als Trägerprotein den Faktor VIII vor einem vorzeitigen Abbau durch aktiviertes Protein C. Der vWF wird im Gefäßendothel und den Thrombozyten gebildet und in multimerer Form in das Plasma abgegeben. Er stellt den großmolekularen Anteil von F VIII dar. Dagegen führt ein Mangel des niedermolekularen Anteils (F VIII:c) zur *Hämophilie A*.

Klinik:

Die Familienanamnese (weibliche und männliche Verwandte!) ergibt oft wertvolle Hinweise auf ein vWJS. Während sich eine Hämophilie durch Blutungen nach stumpfen Traumata bemerkbar macht, zeigt das vWJS Blutungskomplikationen nach Gefäßverletzungen wie bei Schnittwunden, Zahnextraktionen und operativen Eingriffen. Zusätzlich finden sich Organeinblutungen (Magen, Darm) und Schleimhautblutungen wie Nasenbluten oder vaginale Blutungen, verstärkt nach Einnahme von *Acetylsalicylsäure (ASS)*. Dagegen sind Gelenk- und Muskeleinblutungen weniger häufig. Die Einteilung des vWJS erfolgt in *Typ 1*, mit 80% klinisch die leichteste Form, in *Typ 2* und mehrere Subtypen von variablem Schweregrad und in den seltenen *Typ 3* als schwerste Form, welche auch mit einem deutlichen Abfall der F VIII:c-Aktivität einhergeht, da hierbei der vWF völlig fehlt und sowohl die primäre als auch die sekundäre Hämostase betroffen sind.

Diagnostik:

Bei den Globaltests macht sich ein vWJS durch eine *verlängerte Blutungszeit* (nach DUKE, subaqual nach MARX oder standardisiert) bemerkbar. Nur bei gleichzeitigem Mangel des niedermolekularen Anteils von F VIII ist die aPTT verlängert. Die Diagnose eines vWJS kann deshalb nur durch Spezialuntersuchungen aus Citratplasma (bei längerem Transportweg vorher *einfrühen!*) gestellt werden, wie die Messung des *vWF-Antigens* und der Kollagenbindungskapazität (vWJ:CBC) mittels ELISA, oder die Bestimmung des *Ristocetin-Cofaktors (vWF:RCo)* im Thrombozytenaggregationstest. Bei nachgewiesenem vWJS gelingt eine *Typisierung* durch die *Multimeranalyse* des vWF im Westernblot. Weitere *Thrombozyten-Funktionstests* können nur mit frisch gewonnenem Blut in Speziallaboratorien erfolgen.

Somit sollten *präoperativ* oder zur *Abklärung einer Blutungsneigung* als Basisdiagnostik die Globalteste Thromboplastinzeit (Quick-Test), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und Fibrinogen aus Citratplasma sowie die Thrombozytenzahl aus EDTA-Blut bestimmt werden. Bei v. a. vWJS eignet sich zur Abschätzung einer Blutungsgefährdung außer der Blutungszeit zunächst die Messung des vWF-Antigens, des Ristocetin-Cofaktors und des Faktors VIII:c.

Bewertung:

Eine genaue Typisierung sind für Therapie, Prophylaxe und genetische Beratung beim vWJS unerlässlich. Als Akutphaseprotein kann der vWF bei Infekten, rheumatischen und malignen Erkrankungen, bei Graviden und Neugeborenen erhöht sein und somit ein angeborenes vWJS überdecken. Erworbene Formen finden sich bei Autoimmunerkrankungen durch Antikörper gegen vWF, aber auch unter Valproat-Gabe.

Therapie:

Substituiert wird mit einem *F VIII:c-haltigen vWF-Konzentrat* wie Haemate bis zum Wundverschluss. Bei Typ I kann auch eine Therapie mit dem *Vasopressin-Analogon DDAVP* wie Desmopressin (z.B. Minirin, Nocutil oder Octostim) parenteral oder als Nasenspray erfolgen, welches vWF aus den Gefäßendothelien freisetzt, sofern noch körpereigene Restaktivitäten vorhanden sind.

Während einer *Schwangerschaft* besteht beim vWJS nur eine geringe Gefahr für Mutter und Kind; erst unmittelbar postnatal steigt das Blutungsrisiko durch sinkende F VIII-Aktivitäten. In diesen Fällen kann die Gabe von Faktorenkonzentraten erforderlich werden.

Literatur:

1. Bruhn HD: Hämorrhagische Diathesen, sowie: *Schneppenheim R*: von Willebrand-Faktor (vWF), in: Thomas L: Labor und Diagnose, 7. Aufl. 2008, TH-Books Verlags-gesellschaft Ffm.
2. Kemkes-Matthes B, Oehler G: Blutgerinnung und Thrombose, 2. Aufl. 1998, Thieme-Verlag Stuttgart

Ansprechpartner

Passau:

Dr. med. C. Engelschalk

Dr. med. Dr. rer. nat. E. Schnaith

Tel.: 0851-959300

Deggendorf:

Dr. med. Dipl.-Chem. J. Bayerl

Dr. med. B. Wiegel

Tel.: 0991-370950

MVZ Dr. Schubach und Kollegen

Wörth 15, 94034 Passau

www.labor-schubach.de