

سندروم فون ویلبراند اکتسابی

علی رجبی^۱، مینو احمدی نژاد^۲

چکیده

سابقه و هدف

بیماری فون ویلبراند شایع ترین اختلال ارثی خونریزی دهنده در دنیا است اما نوع اکتسابی بیماری که در زمینه برخی بیماری ها دیده می شود، فراوانی کمتری دارد. بیماری های زمینه ای و استفاده از وسایل کمکی قلبی-عروقی، اختلالات لنفوپرولیفراتیو و میلوپرولیفراتیو از شایع ترین بیماری های همراه با نوع اکتسابی هستند. باوجود شیوع کم، نوع اکتسابی یک اختلال خونریزی دهنده مهم از نظر بالینی می باشد.

مواد و روش ها

با توجه به اهمیت بالینی بیماری، در این نوشتار مروری با رجوع به پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Medline، Google Scholar و Scopus و استفاده از کلید واژه های مربوطه، ۱۱۰ مقاله مرتبط با نوع اکتسابی فون ویلبراند از زمان شناسایی بیماری تا زمان حاضر، در زمینه های تشخیص، یافته های بالینی و آزمایشگاهی بیماری بررسی و مرور شد.

یافته ها

یافته های بالینی و آزمایشگاهی در بیماری فون ویلبراند و نوع اکتسابی آن، اغلب شبیه به هم هستند و همین موضوع تشخیص بیماری را مشکل می کند. با این حال، انجام آزمون های غربالگری در بیماران همراه با اختلالات زمینه ای مرتبط با نوع اکتسابی قبل از مداخلات بالینی مانند جراحی که با خطر بالای خونریزی همراه هستند، تا حدود زیادی تشخیص بیماری را راحت تر می سازد. هم چنین یک جنبه کلیدی تمایز نوع اکتسابی و بیماری فون ویلبراند، رخداد این بیماری بدون وجود تاریخچه پیشین خونریزی در بیمار یا دیگر اعضای خانواده وی می باشد.

نتیجه گیری

بر اساس گزارش های منتشر شده، نوع اکتسابی به عنوان یک اختلال با شیوع کم در نظر گرفته شده ولی به نظر می رسد که شیوع واقعی آن نسبت به آن چیزی که قبلاً تصور می شد، به دلیل آگاهی و شناخت بیشتر متخصصین به ویژه هماتولوژیست ها و متخصصین قلب، دست کم در گروه های مشخصی از بیماران در حال افزایش است.

کلمات کلیدی: فاکتور فون ویلبراند، اختلالات خونریزی دهنده، بیماری فون ویلبراند

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۷

۱- PhD هماتولوژی و بانک خون - مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران

۲- مؤلف مسئول: متخصص آسیب شناسی بالینی - دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران - صندوق پستی:

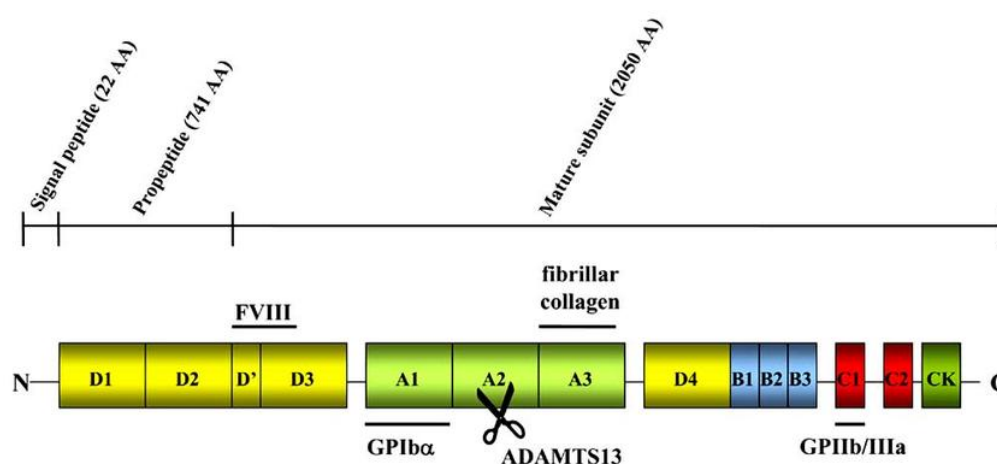
مقدمه

بیماری فون ویلبراند (von Willebrand's disease, vWD) نخستین بار در سال ۱۹۲۴ توسط محقق فنلاندی اریک آدولف فون ویلبراند در یک دختر ۵ ساله اهل فنلاند و سپس افراد زیادی از خانواده وی شناسایی و شرح داده شد. او مشخص کرد که این بیماری با هموفیلی تفاوت دارد به همین دلیل نام "هموفیلی کاذب ارثی" (hereditary pseudothrombophilia) را بر آن گذاشت. این بیماری به افتخار او نام گذاری گردید (۱). سپس نیم قرن پس از کشف بیماری، در سال ۱۹۷۱ عامل پلاسمایی اصلاح کننده بیماری توسط محقق آمریکایی تئودور زیمرمان (Theodore Zimmerman) شناسایی شد و به نام فاکتور فون ویلبراند (von Willebrand's factor, vWF) نام گذاری گردید (۲).

vWF بزرگترین پروتئین پلاسمایی و یکی از گلیکوپروتئین های فاز حاد است که توسط سلول های اندوتلیال، مگاکاریوسیت ها و بافت همبند زیر اندوتلیوم تولید می شود. هر مولکول vWF از چندین زیر واحد یکسان (مونومر) تشکیل شده است که در نهایت به صورت مولتی مرهایی حداکثر با ۴۰ مونومر و اندازه ۵۰۰ تا ۲۰۰۰۰ کیلو دالتون در گردش خون دیده می شود. این اختلاف اندازه به دلیل تعداد متغیر مونومرهای تشکیل دهنده آن

است. هر مونومر vWF دارای محل اتصال برای کلاژن و گلیکوپروتئین های پلاکتی GPIb و GPIIb/IIIa است (شکل ۱) (۳).

vWF نقش محوری در هموستاز اولیه (با واسطه پلاکت ها) و ثانویه (با واسطه فاکتورهای انعقادی) ایفا می کند. در هنگام آسیب عروقی و در محل ضایعه، برهمکنش های متعدد جایگاه های تکراری اتصالی در مولتی مرهای vWF با پروتئین های چسبنده زیراندوتلیوم (کلاژن) و نیز با گیرنده های سطح پلاکتی منجر به اتصال برگشت ناپذیر پلاکت ها با اندوتلیوم در معرض (exposed endothelium) می شود. با این کار، vWF به چسبندگی (adhesion) و تجمع (aggregation) پلاکت ها کمک می کند. هم چنین با اتصال به فاکتور ۸ انعقادی، آن را در گردش خون حمل کرده و به محل انعقاد خون می رساند. به علاوه، سبب پایداری و محافظت فاکتور ۸ و جلوگیری از تخریب آن می شود (۴، ۵). البته نقش فاکتور vWF محدود به پلاکت ها نیست و نشان داده شده که در فرایندهای زیستی مختلفی همانند پیام دهی سلولی (cellular signaling)، رگ زایی (angiogenesis) و التهاب نیز نقش دارد (۷).



شکل ۱: ساختار پروتئین vWF. این مولکول در ابتدا به عنوان یک pre-pro-vWF با یک پپتید نشانه ۲۲ اسید آمینه ای، یک پروپیتید ۷۴۱ اسید آمینه ای و زیر واحد بالغ ۲۰۵۰ اسید آمینه ای ساخته می شود. محل های اتصال اصلی که برای کارکرد هموستاتیک vWF مهم هستند، از جمله محل های اتصالی برای کلاژن، گلیکوپروتئین های پلاکتی GPIb و GPIIb/IIIa، فاکتور ۸ انعقادی به همراه محل برش آنزیم ADAMTS13 نشان داده شده است (۴).

آنزیم‌های پروتئولیتیک در تنظیم فیزیولوژیک اندازه vWF پلی‌مر نقش دارند. به طور مشخص، آنزیم متالوپروتئیناز ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13) مولتی‌مرهای بزرگ vWF را به محض ترشح به پلاسما به مولتی‌مرهای کوچکتر می‌شکند. محل شکست پروتئولیتیک vWF در ناحیه باند Tyr1605-Met1606 در دامین A2 قرار دارد (شکل ۱) (۸، ۹). این شکست پروتئولیتیک برای تسهیل اتصال vWF به سلول‌ها و پروتئین‌های مختلف لازم است. پروتئازهای یاد شده در پاتوژنز اختلالات هموستازی و ترومبوزی ارثی و اکتسابی نقش مهمی ایفا می‌کنند. به عنوان نمونه عدم حضور مولتی‌مرهای بزرگ که در تیپ ۲A بیماری و نیز در اختلالات میلوپرولیفراتیو به دلیل افزایش فعالیت ADAMTS13 دیده می‌شود، با تمایل به خونریزی همراه است و برعکس، وجود مولتی‌مرهای با اندازه فوق‌العاده بزرگ که در TTP (Thrombotic Hemolytic purpura) و HUS (Thrombocytopenic purpura) به دلیل فعالیت ضعیف یا عدم فعالیت ADAMTS13 دیده می‌شود، با افزایش خطر ترومبوز همراه است (۹-۱۱). همچنین لازم به ذکر است که فعالیت چسبندگی vWF به اندوتلیوم وابسته به اندازه مولتی‌مرها است. هر چه مولتی‌مرها بزرگتر باشند، (High molecular weight multimers, HMWMs) فعالیت اتصال آن‌ها به پلاکت‌ها و کلاژن بیشتر است. بنابراین از دست رفتن مولتی‌مرهای HMWM سبب از دست رفتن فعالیت هموستاتیک vWF می‌شود. به همین دلیل تنها مولتی‌مرهای بزرگتر فاکتور ویلبراند از نظر هموستاتیک فعال هستند (۱۲، ۱۰).

vWF در سلول‌های اندوتلیال و مگاکاریوسیت‌ها به عنوان یک پیش‌پروتئین (pre-pro-vWF) به طول ۲۸۱۳ نوکلئوتید به شکل مونومر ساخته می‌شود که دارای یک پپتید نشانه (signal peptide) با ۲۲ اسید آمینه، یک پروپپتید (vWF propeptide, vWFpp) (که قبلاً به نام آنتی‌ژن II فون ویلبراند خوانده می‌شد) با ۷۴۱ اسید آمینه و vWF بالغ با ۲۰۵۰ اسید آمینه می‌باشد (شکل ۱). پروپپتید و زیر واحد بالغ، مولکول pro-vWF متشکل از ۲۷۹۱ اسید آمینه و ۴

نوع دامنه تکراری (repeated domains) را تشکیل می‌دهند. پس از حذف پپتید نشانه از pre-pro-vWF، pro-vWF به شبکه آندوپلاسمی خشن منتقل می‌شود و در آن جا زیر واحدهای pro-vWF با تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی بین دامنه‌های CK غنی از سیستئین در انتهای کربوکسیل (C) مولکول به صورت دُم‌به‌دُم (tail-to-tail) تشکیل دایمر می‌دهند و سپس به دستگاه گلژی منتقل می‌شوند. در گلژی، دایمرهای متصل شده دُم‌به‌دُم با تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی سر به سر (head-to-head) بین دامنه‌های D3 غنی از سیستئین در انتهای آمینی (N) مولکول، مولتی‌مریزه شده و دستخوش تغییرات گسترده‌ی پس از ترجمه (post-translational modification) می‌شوند (شکل ۱). vWF نهایت به عنوان یک پروتئین بالغ در اجسام وایبل پالاد (Weibel-Palade bodies)، سلول‌های اندوتلیال، مگاکاریوسیت‌ها و پلاکت‌ها (گرانول‌های آلفا) بسته‌بندی، ذخیره و ترشح می‌گردد. سلول‌های اندوتلیال به طور اولیه vWF را ترشح می‌کنند، اما پلاکت‌ها تنها در هنگام تحریک شدن آن را رها می‌نمایند (۱۵-۱۳، ۴، ۳).

مانکوزو و همکارانش در سال ۱۹۸۹ گزارش کردند که ژن vWF دارای ۱۷۸ کیلوباز طول و ۵۲ اگزون می‌باشد. این ژن روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۲ قرار دارد. طول اگزون‌ها از ۴۰ تا ۱۳۷۹ جفت‌باز و ایترون‌ها از ۹۷ جفت‌باز تا تقریباً ۱۹/۹ کیلوباز متغیر هستند. پپتید نشانه و پروپپتید فاکتور فون ویلبراند توسط ۱۷ اگزون در تقریباً ۸۰ کیلو باز از DNA ژن vWF رمزگذاری می‌شوند در حالی که زیر واحد بالغ فاکتور فون ویلبراند و ناحیه غیر رمزکننده ۳' توسط ۳۵ اگزون در حدود ۱۰۰ کیلوباز باقی مانده رمزگذاری می‌شود (۱۶).

بیماری فون ویلبراند:

vWD شایع‌ترین اختلال خون‌ریزی دهنده ارثی با شیوع تقریبی از ۰/۶ تا ۱/۳ درصد (بر اساس مطالعات جمعیتی) و با میانگین ۱٪ در جمعیت عمومی می‌باشد، اما نوع علامتدار بیماری شیوع ۰/۰۱ درصد در جوامع انسانی دارد. این بیماری به علت اختلال کمی یا کیفی در vWF ایجاد می‌شود و به صورت اتوزومی به ارث می‌رسد (۱۷، ۵).

نشانه‌های بالینی بیماری به طور عمده دربرگیرنده خونریزی‌های پوستی-مخاطی خفیف تا متوسط و نیز خونریزی‌های غیر عادی پس از جراحی، تروما و یا حتی بریدگی‌های کوچک است. با این حال، بسته به نوع و شدت بیماری ممکن است از یک اکیموز (کبودی) ساده خود به خودی (easy bruising) بر روی دست و پای بیمار تا خون دماغ، خونریزی‌های لثه و در خانم‌ها افزایش خونریزی‌های قاعدگی از خفیف تا شدید (منوراژی) و یا افزایش خونریزی در حین و پس از زایمان را در برگیرد. خونریزی‌های شدیدتر و یا عمیق‌تر از جمله خونریزی‌های معده‌ای روده‌ای (دستگاه گوارش)، هماتوم‌ها و هماتروز، به جز در نوع شدید بیماری غیر معمول است. vWD هر دو جنس مذکر و مؤنث را به یک اندازه مبتلا می‌کند اما در خانم‌ها ممکن است به دلیل خونریزی‌های قاعدگی و بعد از زایمان شیوع بیشتری داشته باشد (۱۸، ۱۷).

به طور کلی تشخیص اولیه vWD بر اساس سابقه شخصی یا خانوادگی از کاهش vWF و شواهد آزمایشگاهی از اختلالات کمی یا کیفی vWF، فاکتور VIII و یا هر دو داده می‌شود. بیماران مبتلا، دارای سطوح کاهش یافته کارکردی vWF می‌باشند. به طور معمول vWD ممکن است در هنگام یک چالش هموستاتیک و یا به طور اتفاقی در طی آزمایش چکاپ آشکار شود و ممکن است با افزایش سن و مواجهه بیشتر با حوادث، نشانه‌های خونریزی بیشتر آشکار شود. دستورالعمل‌های جدید توصیه کرده‌اند که سطح vWF IU/dL ۳۰ به عنوان مرز جداساز (cutoff) برای شناسایی اختلال vWD در نظر گرفته شود و افراد دارای سطح vWF بالای ۳۰ و کمتر از ۵۰ نیز با دارا بودن نشانه‌های خونریزی جزو این گروه محسوب می‌شوند. این تغییر در دستورالعمل‌ها به طور برجسته‌ای تعداد افراد مبتلا به هر کدام از انواع بیماری را تغییر داده است (۲۴-۱۹).

بیماری فون ویلبراند به دو صورت ارثی و اکتسابی وجود دارد. شکل ارثی بیماری (vWD) می‌تواند هم به صورت اتوزوم غالب و هم مغلوب به ارث برسد و به چهار نوع کلی ۱، ۲، ۳ و پلاکتی دسته‌بندی می‌شود. انواع مختلف بیماری را می‌توان بر اساس ویژگی‌های فنوتیپی از هم افتراق داد (۲۶، ۲۵). در جدول انواع زیرگروه‌های ارثی

vWD با مشخصه‌های بالینی و آزمایشگاهی مربوطه ذکر شده است (جدول ۱).

نوع ۱ بیماری یک اختلال کمی است که با کمبود خفیف vWF (سطح آنتی‌ژنی vWF:Ag کمتر از IU/dL ۳۰)، خونریزی‌های پوستی مخاطی خفیف تا متوسط و گاهی خونریزی‌های شدیدتر پس از جراحی تظاهر می‌کند و حدود ۸۰٪-۶۰٪ (میانگین حدود ۷۰٪) موارد بیماری را در برمی‌گیرد. این اختلال می‌تواند به طور اتفاقی طی آزمایش روتین و یا اعمال جراحی خفیف (همانند کشیدن دندان، جراحی لثه و یا برداشتن لوزه) شناسایی گردد.

نوع ۲ بیماری با اختلال کیفی و متوسط vWF و خونریزی پوستی مخاطی خفیف تا متوسط همراه بوده و مسئول حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد کل بیماران vWD است. این نوع خود به چهار زیرنوع (subtype) ۲A، ۲B، ۲M و ۲N دسته‌بندی می‌شود.

نوع ۲A بیماری به طور معمول با خونریزی پوستی-مخاطی، نقص کارکرد پلاکتی وابسته به vWF و نبود مولتی‌مرهای متوسط و بزرگ vWF (HMWMs) به دلیل تجمع (assembly) ناقص مولتی‌مرها و افزایش حساسیت به شکست توسط ADAMTS13 مشخص می‌شود.

نوع ۲B به طور معمول با خونریزی پوستی-مخاطی، نقص کارکرد پلاکتی وابسته به vWF و ترومبوسیتوپنی که در بعضی شرایط خاص بدتر می‌شود تظاهر می‌کند. در این نوع، کمبود HMWMs ثانویه به نقایص کارکردی vWF به دلیل اتصال خود به خودی vWF به GPIIb پلاکت‌ها دیده می‌شود. این تمایل افزایش یافته vWF برای اتصال به پلاکت‌ها سبب پاکسازی کمپلکس‌های vWF-پلاکت توسط سیستم رتیکولاندوتلیال می‌گردد. یک نقص مشابه افزایش کارکرد (gain of function) در GPIIb پلاکتی نیز باعث vWD نوع پلاکتی می‌شود که با افزایش اتصال خودبه‌خود پلاکت‌ها به vWF در جریان خون و در نهایت پاکسازی مولکول‌های vWF می‌شود. نوع ۲M بیماری نیز با خونریزی پوستی-مخاطی، نقص کارکرد پلاکتی وابسته به vWF و نیز نقص اتصال کلاژن (collagen binding) و توزیع و تجمع طبیعی مولتی‌مرهای vWF بروز می‌کند.

در نوع ۲N بیماری، نقص در اتصال vWF به فاکتور ۸

انعقادی سبب تخریب سریع این فاکتور و در نتیجه سطوح پایین فاکتور ۸ می شود که می تواند سبب تظاهر بیشتر خونریزی به ویژه پس از جراحی شده و نشانه هایی شبیه هموفیلی خفیف تا متوسط A را تقلید کند.

نوع ۳ بیماری شدیدترین نوع بیماری بوده که در جوامع انسانی بسیار نادر است (کمتر از ۳ در هر میلیون نفر) و کمتر از ۱۰ درصد موارد vWD را تشکیل می دهد. نوع ۳ با خونریزی های شدید پوستی - مخاطی و اسکلتی - ماهیچه ای (musculoskeletal) و کمبود شدید vWF:Ag (کمتر از ۵ IU/dL) یا فقدان سطح آنتی ژنی vWF بروز می کند (جدول ۱ الف و ب) (۲۷، ۲۴، ۲۳، ۱۸، ۱۰، ۶، ۵).

بیماری فون ویلبراند اکتسابی:

بر خلاف نوع ارثی بیماری (vWD) که شایع ترین اختلال

ارثی خونریزی دهنده است، نوع اکتسابی بیماری (Acquired von Willebrand's Syndrome, AvWS) نادر می باشد، هرچند به نظر می رسد در بیشتر موارد، بیماری کم تشخیص داده شده (underdiagnosed) و یا به اشتباه به عنوان نوع ارثی (vWD) تشخیص داده می شود (misdiagnosed). در نتیجه شیوع آن غالباً کمتر از واقعیت تخمین زده می شود (underestimated). این موضوع احتمالاً به خاطر گستره وسیع ویژگی های بالینی و آزمایشگاهی بیماری است. با این حال بیماری فون ویلبراند اکتسابی از نظر بالینی یک اختلال خونریزی دهنده مهم است. مطالعه های مختلف گزارش شده بیانگر این موضوع هستند که احتمال ارجاع بیماران مبتلا به AvWS به متخصصین به ویژه هماتولوژیست ها و متخصصین قلب و در نتیجه شیوع بیماری نسبت به گذشته در حال افزایش است (۲۸، ۵).

جدول ۱- الف: انواع و زیر نوع های بیماری فون ویلبراند (vWD)، نحوه توارث و مشخصات بالینی بیماری

نوع بیماری فون ویلبراند (vWD)	نوع نقص	میانگین درصد شیوع در بیماران	زیر نوع بیماری (subtype)	نحوه توارث	علت زمینه بیماری	نوع و شدت خونریزی و نشانه های بالینی
نوع ۱	کمی	۶۰٪-۸۰٪ موارد	-	اتوزوم غالب	کاهش نسبی (خفیف) فاکتور ویلبراند (vWF)	به طور معمول بی علامت تا خونریزی خفیف تا متوسط پوستی مخاطی
نوع ۲	کیفی	۲۰٪-۳۰٪ موارد	۲A	اتوزوم غالب و مغلوب	کاهش تمایل اتصال vWF به gplb پلاکتی	خونریزی خفیف تا متوسط پوستی مخاطی
			۲B	اتوزوم غالب	افزایش تمایل اتصال vWF به gplb پلاکتی	خونریزی خفیف تا متوسط پوستی مخاطی
			۲M	اتوزوم غالب	کاهش تمایل اتصال vWF به پلاکت ها و کلاژن (collagen binding affinity)	خونریزی خفیف تا متوسط پوستی مخاطی
			۲N	اتوزوم مغلوب	نقص یا کاهش تمایل اتصال vWF به فاکتور ۸ انعقادی	خونریزی متوسط تا شدید به ویژه پس از جراحی که نشانه هایی شبیه هموفیلی A را نشان می دهد
نوع ۳	کمی	کمتر از ۱۰٪ موارد بیماری	-	اتوزوم مغلوب	کمبود شدید و یا فقدان کامل vWF ها	خونریزی های شدید پوستی مخاطی، اسکلتی، ماهیچه ای و مفصلی به ویژه پس از عمل جراحی

جدول ۱- ب: انواع و زیر نوع های بیماری فون ویلبراند (vWD) و یافته های آزمایشگاهی بیماری

یافته های آزمایشگاهی															نوع / زیر نوع بیماری
آزمون های تأییدی (conformative)				آزمون های تشخیصی (diagnostic)						آزمون های غربالگری (screening)					
الگوی مولتی مری vWF	آزمون RIPA دوز بالا (غلظت mg/m یا ۱ L بالاتر)	آزمون RIPA دوز پایین (غلظت mg/mL یا ۰/۵ پایینتر)	آزمون ارزیابی اتصال vWF به FVIII (نسبت اتصال FVIII به vWF)	نسبت vWF:CB/vWF:Ag	نسبت vWF:RCO/vWF:Ag	vWF:CB	vWF:Rco	vWF:Ag	سطح FVIII	PFA- 100 (Closure time, CT)	شمار ش پلاکت	PTT	PT		
طبیعی و یا کاهش با کاهش vWF	کاهش یافته یا طبیعی	عدم پاسخ (منفی)	طبیعی (بالای ۰/۶)	طبیعی (بالای ۰/۷)	طبیعی (بالای ۰/۷)	پایین (کمتر از ۴۰ IU/dL) و یا به طور اتفاقی طبیعی	پایین (کمتر از IU/dL ۳۰) و یا به طور اتفاقی طبیعی	کاهش خفیف تا متوسط (کمتر از IU/dL ۵۰)	طبیعی یا پایین	طولانی (افزایش یا CT) طبیعی (منفی یا عدم انسداد)	طبیعی	افزایش یا یافته طبیعی	طبیعی	۱	
از دست رفتن مولتی مری ی بزرگ HMWMs) (تا متوسط	کاهش یافته یا طبیعی	عدم پاسخ	طبیعی (بالای ۰/۶)	پایین (کمتر از ۰/۷)	پایین (کمتر از ۰/۷)	به شدت پایین (کمتر از ۱۵ IU/dL)	پایین (کمتر از IU/dL ۳۰)	طبیعی یا پایین	طبیعی یا پایین	طولانی یا طبیعی	طبیعی	افزایش یا یافته طبیعی	طبیعی	۲A	
فقر انتخابی HMWMها در برخی زیر تیپ ها	طبیعی	پاسخ (مثبت)	طبیعی (بالای ۰/۶)	پایین (کمتر از ۰/۷)	پایین (کمتر از ۰/۷)	پایین (کمتر از ۴۰ IU/dL)	پایین و یا به طور اتفاقی طبیعی	طبیعی یا پایین	طبیعی یا پایین	طولانی یا طبیعی	کاهش یافته یا طبیعی	افزایش یا یافته طبیعی	طبیعی	۲B	
الگوی انتشار طبیعی اما به همراه باندهای غیر طبیعی احتمالی	کاهش یافته یا طبیعی	عدم پاسخ	طبیعی (بالای ۰/۶)	پایین یا طبیعی	پایین یا طبیعی	طبیعی یا پایین	طبیعی یا پایین	طبیعی یا پایین	طبیعی با پایین	طولانی یا طبیعی	طبیعی	افزایش یا یافته طبیعی	طبیعی	۲M	
طبیعی	طبیعی	عدم پاسخ	پایین (کمتر از ۰/۶)	طبیعی (بالای ۰/۷)	طبیعی (بالای ۰/۷)	طبیعی یا پایین	طبیعی یا پایین	طبیعی یا پایین	به نسبت پایین	طبیعی	طبیعی	افزایش یا یافته طبیعی	طبیعی	۲N	
منفی (عدم وجود مولتی مری)	طبیعی	عدم پاسخ	پایین (کمتر از ۰/۶)	پایین (کمتر از ۰/۶)	پایین (کمتر از ۰/۶)	کاهش شدید (کمتر از ۵ IU/dL)	کاهش شدید (کمتر از ۵ IU/dL)	کاهش شدید (کمتر از ۵ IU/dL)	پایین (کمتر از IU/dL ۲۰)	طولانی یا طبیعی	طبیعی	افزایش یا یافته	طبیعی	۳	

vWD: بیماری فون ویلبراند، PT: زمان پروترومبین (Prothrombin Time)، PTT: زمان ترومبوپلاستین نسبی (Partial Thromboplastin Time)، PFA-100: سنجشگر کارکرد پلاکتی ۱۰۰ (Platelet Function Analyser-100)، vWF:Ag: سطح آنتی ژنی فاکتور فون ویلبراند (von Willebrand's Factor Antigen)، vWF:Rco: فعالیت کوفاکتوری ریتوستین فاکتور فون ویلبراند (von Willebrand's Factor Ristocetin Cofactor)، vWF:CB: فعالیت اتصال به کلاژن فاکتور فون ویلبراند (von Willebrand's Factor Collagen Binding)، RIPA: آگلوتیناسیون پلاکتی وابسته به ریتوستین (Ristocetin Induced Platelet Agglutination)، HMWMs: مولتی مرهای فاکتور فون ویلبراند با وزن مولکولی بالا (High Molecular Weight Multimers) - برگرفته از (۵، ۶، ۱۰، ۱۸، ۲۳، ۲۴، ۲۷).

acquired von Willebrand's disease، acquired von Willebrand's syndrome، acquired bleeding disorders، acquired blood coagulation disorders با استفاده از عملگرهای [AND] و [OR] جستجو انجام گردید. سپس با استفاده از همین کلید واژه ها و همراهی واژه Iran، وضعیت بیماری در ایران جستجو شد. با توجه به نادر بودن بیماری و کشف اولین مورد در سال ۱۹۶۸ میلادی، جستجو بدون محدودیت زمانی تا سال ۲۰۲۲ انجام شد. سپس مقالات جستجو شده با توجه به عنوان مقالات و بررسی چکیده ها پالایش گردید. در مرحله تدوین مطالب، ابتدا سرفصل های مورد نظر برای مطالعه انتخاب و با توجه به آن مقالات نهایی انتخاب گردید. در نهایت تعداد ۱۱۰ مقاله در این مطالعه مورد استفاده و استناد قرار گرفت.

یافته ها

۱- تاریخچه و اپیدمیولوژی بیماری:

۱-۱ تاریخچه:

اولین مورد AvWS در سال ۱۹۶۸ توسط جوزف سیمون در یک کودک مبتلا به بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) گزارش شد. تشخیص AvWS برای بیمار در سن ۱۳ سالگی داده شده بود و یک سال قبل از تشخیص، در سن ۱۲ سالگی شروع به خون دماغ (اپیستاکسی) مکرر کرده بود. سپس نشانه های خونریزی ناشی از ساییدگی کام سخت (abrasion of the hard palate) و پس از آن کبودی های خودبه خود (easy bruising) در بیمار واضح تر از قبل رخ می داد. در اواسط سن ۱۳ سالگی با کشیدن دندان، خونریزی طولانی به مدت سه روز و سپس بستری در بیمارستان با تزریق خون کامل و بستن حفره دندان (dental

AvWS به علت نقایص ساختاری یا کارکردی vWF ثانویه به اختلالات مختلف ایجاد می شود که بیماری های قلبی - عروقی و اختلالات لنفوپرولیفراتیو و میلوپرولیفراتیو از شایع ترین عوامل ایجاد بیماری محسوب می شوند. اختلالات دیگر مانند بیماری های ایمنولوژیک، دیگر بدخیمی ها، بیماری های خودایمن، اختلالات مختلف دیگر، و نیز برخی مداخلات درمانی مانند تجویز عوامل ضد تشنج و یا استفاده از دستگاه های پشتیبانی مکانیکی گردش خون (mechanical circulatory support, MCS) به ویژه در بیماران قلبی - عروقی از عوامل نادر ایجاد AvWS در بیماران محسوب می شوند (جدول ۱) (۲۹، ۳۰). با توجه به مقدمه ذکر شده و اهمیت تشخیص این بیماری و به دلیل مغفول ماندن این بیماری در بین متخصصین کشور و نیز جای خالی مطالعه جامعی در این زمینه، مقاله حاضر با هدف مرور جامعی بر بیماری یا سندروم فون ویلبراند اکتسابی نگارش شد تا متخصصین بالینی و آزمایشگاهی با دید بهتری به این بیماری نگاه کرده و موارد بالینی واقعی مرتبط با بیماری با سهولت بیشتری شناسایی و درمان گردند.

مواد و روش ها

در این نوشتار، به مروری بر بیماری فون ویلبراند اکتسابی، تاریخچه و یافته های بالینی و آزمایشگاهی و روش تشخیص بیماری می پردازیم. در تهیه منابع نوشتار، با رجوع به پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Medline، Scopus و Google Scholar، با توجه به کلید واژه های مربوط به بیماری فون ویلبراند بر اساس MeSH، و هم چنین استفاده از واژگان ترکیبی و تکی von Willebrand's disease، von Willebrand's factor deficiency، Willebrand's factor

شدند و بیمار تا این سن و زمان گزارش بیماری (سال ۱۹۶۸) بدون علامت باقی ماند (۳۱).

۱-۲ / اپیدمیولوژی و شیوع بیماری:

پس از گزارش نخست سیمون، اینگرام و همکاران در سال ۱۹۷۱ چهار مورد دیگر AvWS را گزارش کردند که یک مورد مبتلا به SLE بود و با درمان استروئیدی به سرعت بهبود یافت. در سه بیمار دیگر هرچند بررسی‌های متعددی انجام شد، اما هیچ علامتی از بیماری زمینه‌ای یافت نشده و با استروئیدها درمان نشدند (۳۲).

در مجموع از زمان شناسایی اولیه بیماری در سال ۱۹۶۸ تا سال ۱۹۹۹، تعداد ۲۶۶ مورد AvWS در ۱۱۶ مقاله گزارش شد که عمده این‌ها گزارش تک‌موردی بودند. سپس در یک بررسی گذشته‌نگر توسط جامعه بین‌المللی ترومبوز و هموستاز (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) در فاصله سال‌های ۱۹۹۸ و ۱۹۹۹ که در سال ۲۰۰۰ منتشر شد، ۱۸۶ مورد دیگر گزارش شد (۲۹). این گزارش جامع‌ترین مطالعه بین‌المللی تاکنون در مورد AvWS محسوب می‌شود.

در سال ۲۰۰۲، باده و همکاران نتایج مطالعه‌ای را گزارش کردند که در یک دوره بیش از ۲ سال، نمونه پلاسمای ۵۰۱۴ بیمار مبتلا به اختلالات خونریزی‌دهنده از بیش از ۸۰ بیمارستان و آزمایشگاه در سراسر آلمان به آزمایشگاهی در هامبورگ ارسال شده و ارزیابی‌های بعدی به منظور تشخیص vWD بر روی این نمونه‌ها انجام شد. در نهایت از میان این بیماران، ۱۸۷ مورد جدید AvWS گزارش شد (۳۳).

به دلیل نبود داده‌های آینده‌نگر بزرگ و یا مطالعه‌های اپیدمیولوژیک درباره AvWS تا به امروز، شیوع واقعی بیماری در جمعیت عمومی هنوز مشخص نشده و فقط یک تخمین تقریبی در دسترس ما است (۳۴). در کل، موارد گزارش شده AvWS تاکنون کمتر از ۱۰۰۰ مورد در سراسر دنیا بوده است. هم‌چنین از آن‌جا که موارد خفیف‌تر بیماری فقط در طی چالش‌های هموستاتیک تشخیص داده می‌شوند و نیز به دلیل عدم آگاهی پزشکان متخصص از این بیماری، این اختلال به درستی تشخیص داده نشده و

socket) همراه شد. خونریزی تا روز دهم بستری قطع نشد. مطالعه‌های آزمایشگاهی در آن زمان نشان داد که آزمون‌های زمان لخته‌گی (clotting time, CT)، زمان پروترومبین (prothrombin time, PT)، تعداد پلاکت‌ها، جمع شدن لخته (clot retraction) و مصرف پروترومبین (prothrombin consumption) طبیعی، و زمان ترومبوپلاستین نسبی (partial thromboplastin time, PTT) به طور قابل توجهی طولانی شده است.

تعداد گلبول‌های سفید در طول بستری از ۲۹۰۰ تا ۶۱۰۰ متغیر بود. بیمار یک ماه بعد در کلینیک هماتولوژی اطفال ویزیت شد و تشخیص بیماری فون ویلبراند بر اساس شرح حال بالا، زمان خونریزی (bleeding time, BT) طولانی، PTT غیرطبیعی و سطح فاکتور VIII انعقادی ۱۷٪ داده شد. والدین و شش خواهر و برادر او سالم بودند و هیچ سابقه خونریزی غیرعادی یا بیماری‌های خودایمنی نداشتند. بیمار نیز تا ۱۴ سالگی وضعیت بالینی مناسبی داشت، تا زمانی که اولین واکسن آبله را به او تزریق کردند. یک هفته پس از واکسیناسیون، با درد در شانه چپ و بزرگ و حساس شدن گره‌های لنفاوی زیر بغل سمت چپ و گرفتگی در محل واکسیناسیون (بازوی چپ) ویزیت شد. دو ماه بعد نشانه‌های قرمزی و پوسته‌پوسته شدن صورت، پیشانی، گوش‌ها و بینی، نشانه‌های اندامی از جمله گلو و لوفنفریت کلیوی و در نهایت مثبت شدن آزمون لوپوس (از جمله سلول‌های LE)، آنتی‌بادی‌های ضد هسته سرم و ضد انعقادهای گردشی دیده شد.

در نهایت تشخیص نهایی SLE با همراهی بیماری فون ویلبراند (AvWS) برای بیمار داده شده و درمان با کورتیکواستروئیدها از جمله پردنیزون و تزریق خون آغاز شد. بیمار رفته‌رفته در طی چند سال درمان و تا سن ۱۹ سالگی به طور نسبی بهبود یافت و به تدریج نشانه‌های بالینی و آزمون‌های آزمایشگاهی (هماتولوژیک و انعقادی) او از جمله بیماری فون ویلبراند و سلول‌های LE، طبیعی و ناپدید

شیوع آن کم تخمین زده می‌شود. تقریباً چیزی تا حدود ۴/۵ درصد بیماران که در آن‌ها تشخیص بیماری فون ویلبراند داده شده، ممکن است مبتلا به نوع اکتسابی بیماری باشند. با توجه به شیوع vWD در جوامع انسانی (حدود ۱٪)، تخمین زده می‌شود که در حال حاضر شیوع AvWS دامنه ای از ۰/۴ تا ۰/۱۳ درصد در جمعیت عمومی داشته باشد (۳۵، ۳۶، ۲۸). با این حال، شیوع آن در گروه‌های خاصی بیشتر است. به عنوان مثال، این بیماری تا ۲۰٪ از موارد بدخیمی‌ها و تا ۱۰۰٪ برخی از اعمال قلبی مانند دریچه‌های فلزی قلب (metallic cardiac valves) و اکسیژن‌رسانی غشایی برون‌پیکری (خارج از بدن) (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) گزارش شده است (۳۷-۴۰).

پلاکت‌ها و متصل‌شونده به کلاژن (collagen binding) و نیز اتوآنتی‌بادی‌های غیرمهارکننده می‌باشند. این آنتی‌بادی‌ها با vWF کمپلکس ایمنی تشکیل می‌دهند و منجر به پاکسازی سریع این مولکول از گردش خون می‌شوند. این ساز و کار بیشتر در AvWS مرتبط با گاموپاتی‌های مونوکلونال و بیماری‌های خودایمن دیده می‌شود.

۲-۲ جذب vWF به سطوح پلاکتی و نیز کلون‌های سلول‌های تغییرشکل یافته یا بدخیم مثل سلول‌های میلوما: در نتیجه جذب vWF به سطوح پلاکتی و سلول‌های بدخیم، احتباس HMWMها رخ می‌دهد. این ساز و کار در بیماران با اختلالات هماتولوژیک و نیز در ترومبوسیتوز واکنشی اثبات شده است.

۳-۱ دامنه سنی /بتلا:

بر اساس انتشار سنی اختلالات زمینه، AvWS می‌تواند در هر سنی از نوزادی تا کهنسالی (دامنه سنی ۲ تا ۹۶ سال) رخ دهد ولی تظاهر اولیه بیماری به طور معمول در بالغین و بیشتر در سنین دهه ۷ و ۸ زندگی (با میانگین سنی ابتلای ۶۲ سال) و بدون سابقه شخصی یا خانوادگی از تمایل به خون‌ریزی بروز می‌کند. به طور معمول بیماری در کودکان نادرتر از بزرگسالان است. با این حال در برخی مطالعه‌ها گزارش شده که AvWS در سنین کودکی به ویژه در کودکان مبتلا به نقایص قلبی ارثی می‌تواند یافته‌ی شایعی باشد (۲۹، ۳۰، ۳۷، ۴۱).

۳-۲ افزایش تخریب HMWMs:

به دلیل افزایش تنش برشی (shear stress) و متعاقب آن پروتئولیز vWF رخ می‌دهد. AvWS در نتیجه این ساز و کار در شرایط هموراژیک غیرطبیعی مانند ناهنجاری‌های شکلی قلبی - عروقی مثل تنگی دریچه آئورت و دستگاه‌های کمکی بطن چپ با جریان مداوم (Left Ventricular Assist Device, LVAD) توصیف شده است. شکست پروتئولیتیک vWF هم‌چنین در بیماران با پانکراتیت، سیروز کبدی، لوسمی و نیز تجویز یکسری داروهای خاص نیز توصیف شده است.

۲- ساز و کار بیماری‌زایی:

اختلالات زمینه‌ای که سبب ایجاد ناهنجاری‌های vWF و در نهایت بیماری AvWS می‌شوند، با چندین ساز و کار مختلف این کار را انجام می‌دهند (شکل ۲):

۴-۲ کاهش سنتز vWF:

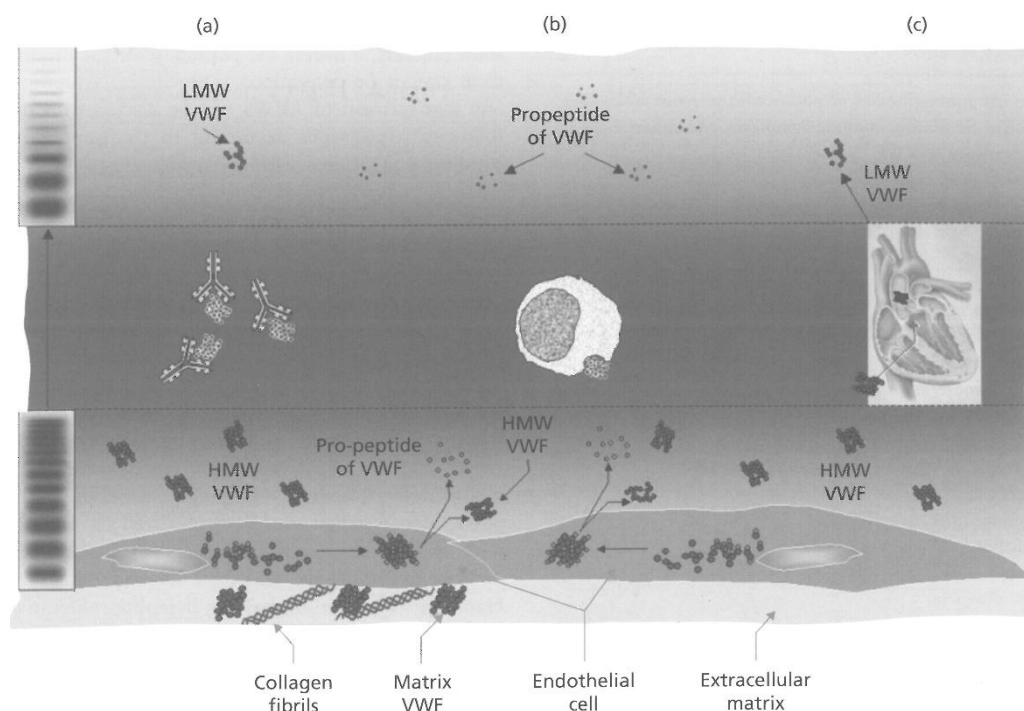
به نظر می‌رسد که در برخی اختلالات مانند هیپوتیروئیدی، AvWS در اثر کاهش سنتز vWF ایجاد می‌شود (۴۷-۴۲، ۳۰، ۲۸).

۳- علل ایجاد بیماری:

AvWS به طور معمول با یک اختلال زمینه‌ای مرتبط است که طیف زیادی از بیماری‌های مختلف را درگیر می‌کند. با این حال تعداد کمی از بیماری‌های مختلف، درصد زیادی از اختلالات مرتبط با AvWS را در بر می‌گیرند (جدول ۲) (۴۶).

۱-۲ پاکسازی (clearance) به واسطه کمپلکس اتوآنتی‌بادی با vWF:

اتوآنتی‌بادی‌های ضد vWF دربرگیرنده مهارکننده‌های جایگاه‌های کارکردی یا ساختاری مولکول همراه با تداخل در کارکرد آن از جمله اتوآنتی‌بادی‌های مداخله‌کننده با



شکل ۲: نمایش تصویری از سه سازوکار اصلی بیماری‌زایی که باعث AvWS می‌شوند (سازوکار چهارم نشان داده نشده). قسمت پایینی: بیوسنتز طبیعی vWF و رهاسازی از سلولهای اندوتلیال. قابل ذکر است که بعد از شکافت پروپیتید vWF و رهاسازی، همه‌ی HMWvWFها حضور دارند که در جریان خون به مقدار مساوی با vWFهای طبیعی دیده می‌شود. قسمت وسطی: سه سازوکار اصلی علت AvWS (a) اتوانتی‌بادی‌های اختصاصی و غیراختصاصی که vWF را غیرفعال می‌کنند. این اتوانتی‌بادی‌ها کمپلکس‌های ایمنی گردشی را با vWF تشکیل میدهند و توسط سلول‌های ایمنی حاوی Fc به همراه vWF پاکسازی می‌شوند. b: جذب vWF به کلون‌های سلول‌های بدخیم. c: از دست رفتن HMWvWFها تحت شرایط استرس فشاری بالا که در ناهنجاری‌های درجه قلبی رخ می‌دهد). قسمت بالایی: اثر این سه سازوکار بر روی ساختار vWF و کارکرد آن. در موارد حضور اتوانتی‌بادی‌ها (بخش a) همه‌ی vWF که به طور طبیعی از سلول‌های اندوتلیال ترشح شده از جریان خون حذف می‌شود و در نتیجه غلظت‌های پایین هر دو vWF و آنتی‌ژن، و سطوح طبیعی پروپیتید vWF را می‌توان دید. موقعی که کلون‌های سلول‌های بدخیم (بخش b) و شرایط تنش فشاری بالا (بخش c) سبب AvWS می‌شوند، حذف ترجیحی HMWvWFها رخ می‌دهد که سبب کاهش فعالیت vWF به همراه غلظت‌های به نسبت طبیعی vWF می‌شود (۳۴).

لنفوپرولیفراتیو را شایع‌ترین عامل AvWS معرفی کرده بود، اکثر منابع اختلالات قلبی عروقی را شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای در میان اختلالات متعدد مرتبط با AvWS گزارش نمودند (۳۷) (جدول ۲). تیده و همکاران نیز نشان دادند که در بین تمام بیماران مبتلا به AvWS، این بیماری در ۴۶٪ موارد با اختلالات قلبی عروقی در ارتباط بود (۳۰).

۳-۱/ اختلالات قلبی-عروقی:

در مطالعه‌های اخیر، AvWS و بیماری‌های قلبی - عروقی روند ارتباطی فزاینده‌ای را نشان می‌دهند (میزان

بر اساس مطالعه ۱۸۶ فرد مبتلا به AvWS در گزارش ثبتی ISTH، اختلالات لنفوپرولیفراتیو با ۴۸٪ و بیماری‌های قلبی - عروقی با ۲۱٪ موارد، شایع‌ترین عوامل ایجاد AvWS گزارش شدند. اختلالات لنفوپرولیفراتیو با ۱۵٪، دیگر نئوپلاسم‌ها با ۵٪ و بیماری‌های ایمونولوژیک (خودایمنی) با ۲٪ شیوع، از دیگر بیماری‌های شایع زمینه‌ای بودند (۲۹). در گزارش‌های مختلف بسته به جمعیت مورد مطالعه ممکن است میزان شیوع AvWS در بیماری‌های زمینه‌ای مختلف، آمار متفاوتی ذکر شود. به عنوان مثال علی‌رغم گزارش ISTH که اختلالات

جدول ۲: بیماری‌ها و دیگر علل مرتبط با AvWS. برای توضیحات کامل تر و منابع مورد استفاده به متن مراجعه کنید

بیماری های مرتبط با AvWS					
گاموپاتی مونوکلونال با اهمیت نامشخص (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)	اختلالات لنفو پرولیفراتیو	۳- بدخیمی ها	نارسایی های قلبی	بیماری های ساختاری قلب	۱- بیماری های قلبی عروقی
مولتیپل میلوما			نقص دیواره بین بطنی (ventricular septal defect)		
لنفوم غیر هوچکین			بیماری قلبی مادرزادی با جریان بالا (congenital heart disease with high flow state)		
لوسمی مزمن لنفوسیتی			تنگی انورت (aortic stenosis)		
بیماری ولدنشتروم			نارسایی یا افتادگی دریچه میترال (mitral valve regurgitation or prolapse)		
ترومبوسیتمی اساسی			اندوکاردیت		
پلی سیتمی ورا	اختلالات میولو پرولیفراتیو		دستگاه های کمکی بطنی (ventricular assist device, VAD)	دستگاه های مصنوعی بهبود کارکرد قلبی	
لوسمی مزمن میلو سیتی			دستگاه اکسیژن رسانی غشایی برون پیکری (extracorporeal membrane oxygenation device, ECMO)		
میلوفیبروز اولیه			دستگاه پشتیبانی مکانیکی گردش خون (mechanical circulatory support, MCS)		
تومور ویلمز			پروتز های دریچه ناکارآمد (dysfunctional valve prostheses)		
دیگر سرطان ها مثل کارسینوم سلولهای اروتلیال (urothelial cell carcinoma)	تومور های جامد		سندروم نونان (Noonan syndrome)	دیگر بیماری های مرتبط با اختلالات قلبی عروقی	
اسید والپروئیک (ضد تشنج)		لوپوس اریتماتوز سیستمیک	۲- اختلالات ایمنی		
نشاسته هیدروکسی اتیل	۴- داروها و مواد شیمیایی	دیگر اختلالات ایمنی			
انتی بیوتیک ها (مانند گریزئوفلوئین: ضد قارچ، سیپروفلوکساسین و سفالوسپورین "ضد باکتری)					
هیپوتیروئیدی	۵- دیگر اختلالات و علل نادر	دیگر اختلالات ایمنی			
انژیودیسپلازی دستگاه گوارش					
اورمی					
عفونت های ویروسی					

شیوع ۴۶٪-۴۰٪). این موضوع بیانگر آگاهی روزافزون متخصصین و جراحان قلب از علل و زمینه‌های ایجاد AvWS و در نتیجه ارجاع بیماران بیشتری برای تشخیص می‌باشد (۳۳، ۳۰).

علاوه بر بیماری‌های ساختاری قلب، با استفاده روزافزون از دستگاه‌های MCS برای نارسایی‌های قلبی، AvWS نیز به طور مکرر در بیماران استفاده کننده از این ابزارها دیده می‌شود. به همین علت، مشکلات خونریزی مرتبط با AvWS علت اصلی ناخوشی و مرگ و میر (morbidity and mortality) در این بیماران ذکر شده است (۳۷). افزون بر این، تشخیص AvWS در بیماران مبتلا به تنگی دریچه آئورت شدید تا ۷۹٪ و LVAD تا ۱۰۰٪ بیماران به همراه شیوع بالای خونریزی گزارش شده است (۴۸-۵۰). با این حال، تکرر خونریزی در این بیماران با سطح $vWF:Ag$ یا $vWF:RCo$ مرتبط نیست. لازم با افزایش تنش برشی در جریان خون سبب افزایش شکافت مولتی‌مرهای vWF و در نتیجه از دست دادن HMWMs می‌شوند.

در این بیماران به طور معمول، $vWF:RCo$ ، $vWF:Ag$ و $vWF:CB$ در سطح طبیعی هستند و یا حتی افزایش دارند. نسبت‌های $vWF:CB/Ag$ و $vWF:RCo/Ag$ اغلب اما نه همیشه، کاهش یافته هستند. در برخی بیماران، کاهش یا فقدان HMWMs تنها ناهنجاری آزمایشگاهی نشان‌دهنده AvWS است. بنابراین فقدان HMWMs به تنهایی می‌تواند یک فاکتور خطر خون‌ریزی در بیماران قلبی عروقی محسوب شود (۵۴-۵۲، ۴۸، ۳۹). علاوه بر بیماری‌های زمینه‌ای قلبی عروقی، AvWS در دیگر بیماری‌هایی که با اختلالات قلبی همراه هستند مانند سندروم نونان (Noonan syndrome) نیز گزارش شده است (۵۵، ۵۶).

۳-۲ بدخیمی‌ها:

۱-۲-۳ اختلالات لنفوپرولیفراتیو:

اختلالات مختلف لنفوپرولیفراتیو (LPDs، Lymphoproliferative) مسئول بخش قابل توجهی از موارد AvWS هم در گزارش‌های مختلف منتشر

به ذکر است که با افزایش تعداد بیماران نارسایی قلبی که به مدت طولانی در انتظار پیوند نگهداری می‌شوند، LVAD توجهات را در خصوص یک اختلال زمینه‌ای مهم مرتبط با AvWS به خود جلب کرده است (۵۱، ۲۸). با این حال هر چند که گزارش‌هایی در این زمینه به طور عمده روی تنگی دریچه آئورت و LVAD تمرکز کرده‌اند، اما باید یادآوری شود که دامنه گسترده‌ای از نقایص قلبی ارثی و اکتسابی در ارتباط با AvWS گزارش شده است، مانند پروتزهای دریچه ناکارآمد (dysfunctional valve prostheses)، اندوکاردیت و نقایص دیواره‌ای بطنی قلبی (septal defects) (۴۹، ۳۰، ۲۹).

بیماری‌های قلبی - عروقی مختلف مانند تنگی آئورت (aortic stenosis)، کاردیومیوپاتی انسدادی هیپرتروفیک (hypertrophic obstructive cardiomyopathy) و برخی از دیگر بیماری‌های ساختاری مادرزادی قلبی و نیز MCS، شده (۳۰٪) و هم در گزارش ثبتی ISTH (۴۸٪) است (۵۷، ۲۹). در یک مطالعه آینده‌نگر توسط موهری و همکاران، ۸ مورد از ۱۱۳ بیمار (۷٪) مبتلا به LPDs، با AvWS همراه بودند که در ۵۰٪ بیماران خونریزی بالینی اثبات شد (۵۸). در یک مطالعه دیگر توسط تیده و همکاران، ۱۱ مورد از ۳۵ بیمار AvWS مورد مطالعه (۳۱٪)، در نتیجه گاموپتی مونوکلونال از جمله میلوم متعدد (multiple myeloma) و ماکروگلوبولینمی ولدنشتروم (Waldenström's disease) بودند که قبل از تشخیص AvWS با خونریزی تظاهر کرده بودند (۳۰). البته باید یادآوری شود که خونریزی در نتیجه AvWS در LPDs به تنهایی رخ نمی‌دهد، مثلاً در بیماران مبتلا به بیماری ولدنشتروم یا IgM-MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)، خونریزی می‌تواند حاصل از افزایش ویسکوزیته خون باشد (۶۲-۵۹، ۳۰). دیگر اختلالات LPDs مانند لوسمی مزمن لنفوسیتی (chronic lymphocytic leukemia, CLL) و لنفوم غیر هوچکین (non-Hodgkin lymphoma, NHL) و دیگر لنفوم‌ها مثل لنفوم لنفوپلاسماستییک (Lymphoplasmacytic Lymphoma) و آمیلوئیدوز نیز با شیوع کمتری به عنوان عامل AvWS معرفی شده‌اند (۶۶-۶۳).

۲-۳-۲ نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو:

AvWS مرتبط با نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو (myeloproliferative neoplasia, MPNs) به طور اولیه در نتیجه جذب سطحی vWF به سلول‌های خونی تغییر شکل یافته به ویژه پلاکت‌ها حاصل می‌شود (۶۷، ۵۷). این موضوع در ترومبوسیتمی اساسی (essential thrombocythemia, ET) و پلی‌سیتمی ورا (polycythemia vera, PV chronic)، همچنین در لوسمی مزمن میلوئیدی (myelocytic leukemia, CML primary)، میلو فیبروز اولیه (myelofibrosis, PM) و برخی مواقع در لوسمی‌های حاد گزارش شده است (۶۸-۷۲). در میان MPNs، شیوع AvWS در ET شایع‌تر از بقیه گزارش شده است (۵۷). در مطالعه موهری و همکاران، AvWS در ۱۴ مورد از ۱۲۵ بیمار مبتلا به اختلالات MPN (۱۱٪) گزارش گردید (۵۸).

لازم به ذکر است که فاکتورهای خطر خونریزی در MPN به خوبی توصیف نشده است، اما بیشتر مطالعه‌ها گزارش کرده‌اند که شمارش پلاکتی بسیار بالا (بیشتر از $1500 \times 10^3/\mu L$) یک فاکتور خطر با اهمیت برای ایجاد خونریزی است (۷۳). در دو مطالعه گزارش شده توسط ون ژندرن و همکاران در سال ۱۹۹۴، از بین ۱۰۰ بیمار با ترومبوسیتمی هموراژیک، میانگین $\pm$ انحراف معیار شمارش پلاکتی $1070 \pm 2016/nL$ بود. بر همین اساس، یک ارتباط معکوس بین شمارش پلاکتی و نسبت $vWF:RCO/Ag$ یا $vWF:CB/Ag$ در بیماران MPN گزارش گردید (۲۸). با این حال، در مطالعه آینده‌نگر موهری و همکاران، شمارش پلاکت میانه (median) بیماران مبتلا به MPN و AvWS تنها $638/nL$ (با دامنه $120-1305/nL$) بود (۵۸). بنابراین این موضوع به نظر محتمل می‌رسد که عوامل خطر دیگر مثل نقایص کارکردی پلاکت‌ها نیز در خونریزی مشارکت دارند. با این حال، ارتباط بین شمارش پلاکتی، AvWS، نقایص کارکردی پلاکت‌ها و خطر خونریزی مستلزم مطالعه بیشتر است. بنابراین پیشنهاد می‌شود که بیماران خونریزی‌دهنده با MPN به منظور هر دو اختلال کارکردی پلاکتی و AvWS غربال شوند (۷۳، ۳۹).

۳-۳-۳ دیگر اختلالات مرتبط با AvWS:

اختلالات دیگر مرتبط با AvWS بسیار متعدد هستند ولی درصد کمی از علل ایجاد کننده بیماری را دربر می‌گیرند. هر چند نخستین گزارش AvWS در SLE گزارش شده است، اما اختلالات ایمنی و خود ایمن مثل - SLE، آرتریت روماتوئید، اختلالات بافت همبند مانند بیماری بافت همبند مختلط (mixed connective tissue disease) و نشانگان اهلرز-دنلوس (Ehlers-Danlos syndromes)، سندروم آنتی فسفولیپید (antiphospholipid syndrome)، حضور ضد انعقاد های شبه لوپوسی (lupus-like anticoagulants)، سندروم شوگرن (Sjogren's syndrome)، اسکروز منتشر (systemic sclerosis) یا اسکلرودرما (scleroderma)، اختلال استخوان‌زایی (Osteogenesis Imperfecta) و اختلال دومفصلی خوش‌خیم (Benign Joint Hypermobility Syndrome) با شیوع کمتری به عنوان عامل ایجاد AvWS گزارش شده‌اند (۸۳-۷۴، ۴۹).

به غیر از اختلالات LPDs و MPNs، بدخیمی‌های دیگر مانند تومور ویلمز، ماستوسیتوز منتشر (systemic mastocytosis)، اختلالات متابولیکی و ذخیره‌ای مانند هیپوتیروئیدی، اورمی، بیماری گوشه و آنژیودیسپلازی دستگاه گوارش با شیوع کمتری به عنوان عامل AvWS معرفی شده‌اند (۹۰-۸۴، ۳۳).

به علاوه برخی از داروها از قبیل اسید والپروئیک (ضد تشنج)، نشاسته هیدروکسی اتیل (به عنوان انبساط دهنده پلاسما در موارد شوک هیپوولمیک)، برخی آنتی‌بیوتیک‌ها مانند گریزئوفلوئین (ضد قارچ)، تتراسایکلین، سیپروفلوکساسین و سفالوسپورین (ضد باکتری)، عوامل ترومبوتیک و استفاده از آفت‌کش‌ها نیز به عنوان علت نادر AvWS گزارش شده‌اند (۹۳-۹۱).

۴- تشخیص بیماری:

دستیابی تشخیصی به AvWS به خاطر تظاهر بالینی متغیر و آزمون‌های مختلف مورد نیاز برای اثبات یا رد تشخیص آن چالش‌برانگیز و مشکل است و اساساً هیچ آزمون واحدی برای اثبات یا رد تشخیص بیماری در

دسترس نیست (۹۳، ۵۷، ۲۸). نشانه‌های بالینی خونریزی در بیماران AvWS به طور عمده همانند نوع ارثی از جمله خونریزی‌های پوستی - مخاطی می‌باشد ولی مشخص‌ترین یافته بالینی این است که بیماران به طور عمده تاریخچه خونریزی‌دهنده در خود یا خانواده خود ندارند. دیگر یافته‌های بالینی بستگی به نشانه‌های بیماری زمینه‌ای دارد (۹۳). در غیاب سابقه خانوادگی و یا فردی خونریزی، آزمون‌های تشخیصی برای AvWS همان آزمون‌های مورد استفاده برای تشخیص vWD ارثی هستند (۹۴).

باید به یاد داشت که یافته‌های اولیه آزمایشگاهی معمول که در بیماران فون ویلبراند دیده می‌شود، به طور کلی سبب افتراق نوع ارثی و اکتسابی (vWD و AvWS) نمی‌شود. بنابراین موقعی که یافته‌های آزمایشگاهی احتمال تشخیص بیماری فون ویلبراند را بدهند، به ویژه در حضور اختلالات زمینه مرتبط با AvWS، باید این بیماری مد نظر قرار گیرد. حتی اگر یک اختلال در میان اختلالات شناسایی شده مرتبط با AvWS نباشد، باید مورد بررسی بیشتر قرار گیرد چرا که ممکن است این اختلال جدید مرتبط با AvWS بوده و قبلاً شناسایی نشده باشد (۲۸).

با این حال، تشخیص افتراقی AvWS و vWD ارثی وابسته به نوع بیماری زمینه ایجادکننده AvWS است. مثلاً در بیماران MPDs، بررسی‌های بافت‌شناسی و گستره مغز استخوان می‌تواند کمک‌کننده باشد. در بیماران قلبی - عروقی، نشانه‌های خونریزی شک تشخیص را متوجه AvWS می‌کند، و یا در بیماران بدون سابقه یا نشانه‌هایی از بیماری‌های مرتبط با ایجاد AvWS می‌توان به دنبال سابقه مصرف دارو گشت (۹۵).

در واقع دو گروه اصلی از بیماران وجود دارند که در آن‌ها تشخیص AvWS باید مورد توجه باشد، یکی بیماران خونریزی‌دهنده که در آن‌ها آزمون‌های آزمایشگاهی بیانگر احتمال وجود اختلال مرتبط با vWF باشند و دوم، بیماران با اختلالات شناخته‌شده مرتبط با AvWS که به منظور اعمال جراحی و یا روش‌هایی که با خطر بالای خونریزی همراه هستند، مشاوره می‌گیرند (۲۸). متداول‌ترین آزمون‌های مورد استفاده در تشخیص و

افتراق نوع ارثی و اکتسابی بیماری فون ویلبراند از آزمون‌های اولیه و عمومی تشخیصی تا آزمون‌های تخصصی را در بر می‌گیرد.

۱-۴ آزمون‌های روتین و عمومی:

در واقع آزمون‌های اولیه مورد استفاده در تشخیص AvWS همان‌هایی هستند که برای vWD ارثی به کار می‌روند (۲۸). یک مطالعه گروهی انجام شده توسط تیده و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان داد که BT، PT و aPTT برای تشخیص AvWS مفید نیست (۳۰). آزمون‌های سنجش فاکتور ۸ انعقادی (FVIII:C)، آنتی ژن فون ویلبراند (vWF:Ag)، کوفاکتور ریتوستستین (vWF:RCO)، و فعالیت اتصال vWF به کلاژن (collagen binding capacity، vWF:CB) در برخی مواقع بیماری و اغلب در LPDs کاهش یافته هستند (۳۰، ۲۹).

نقص در هموستاز اولیه با طولانی شدن زمان خونریزی پوستی (BT) یا زمان انسداد (Closure time، CT) طولانی با استفاده از دستگاه PFA-100 مشخص می‌شود. سطح vWF:Ag پلاسمایی طبیعی یا با کاهش خفیف بوده که در تضاد با کاهش محسوس تر vWF:RCO و vWF:CB است. در واقع سنجش‌های فعالیت کیفی vWF (از جمله vWF:CB و vWF:RCO) اغلب خوانش پایین‌تر نسبت به سنجش کمی vWF:Ag دارند. در نتیجه نسبت vWF:RCO/vWF:Ag اغلب کمتر از ۰/۷ و شبیه به نوع ۲A vWD است. در زمانی که سطح FVIII:C نیز پایین باشد، aPTT نیز طولانی می‌شود (۹۶).

چندین شاخص (index) آزمایشگاهی، فعالیت، آنتی ژن و مونومرهای vWF را ارزیابی می‌کنند. ارزیابی vWF:Ag، مونومر vWF را صرف نظر از پلیمریزاسیون آن اندازه‌گیری می‌کند. vWF:RCO ظرفیت اتصال vWF را به گلیکوپروتئین Ib پلاکتی اندازه‌گیری می‌کند. بر خلاف آزمون‌های سنجش آنتی ژن، vWF:RCO تا حدودی به یکپارچگی مولتی‌مری vWF وابسته است. در شرایط طبیعی، vWF:RCO با vWF:Ag هم‌خوانی دارد و نسبت vWF:RCO/Ag نزدیک به ۱ است. در AvWS، نسبت کاهش یافته vWF:RCO/Ag بیانگر وجود آنتی‌بادی‌های مهارکننده، کاهش انتخابی و یا فقدان HMWMs می‌باشد.

۲-۴ پروپیتید vWF :

در مطالعه‌های گزارش شده که اندازه‌گیری سطوح پروپیتید vWF (vWF -PP) به دلیل این که به عنوان یک نشانگر بیوسنتز vWF مطرح است و افزایش پاکسازی vWF را از جریان خون منعکس می‌کند، تشخیص $AvWS$ را بهبود می‌بخشد. نسبت افزایش یافته vWF :PP/ vWF :Ag که در حالت عادی ۱:۱ است، بیانگر افزایش پاکسازی vWF از پلاسما است. با این حال، این افزایش در زیرگروهی از بیماران تیپ vWD I هم دیده می‌شود. بنابراین، اندازه‌گیری vWF :PP و نسبت vWF :PP/ vWF :Ag همیشه بین $AvWS$ و vWD تمایز قایل نمی‌شود و برای استفاده معمول در تشخیص افتراقی توصیه نمی‌شود. همچنین $AvWS$ اغلب با سنتز طبیعی ولی پاکسازی سریع vWF از گردش خون مشخص می‌شود، و در نتیجه سطوح پروپیتید اغلب طبیعی است (۱۰۱-۹۹، ۲۴، ۱۴).

۳-۴ سنجش‌های مولتی‌مری:

الکتروفورز مولتی‌مر vWF با اثبات نقص مولتی‌مری HMW به تشخیص $AvWS$ از نوع ۱ vWD کمک می‌کند (۱۰۲). فقدان یا کاهش HMW را می‌توان با استفاده از تراکم‌سنجی (densitometry) به طور کمی انجام داد. با این حال این روش‌ها مشکل و زمانبر بوده و در بسیاری از آزمایشگاه‌ها در دسترس نیستند و به علاوه این که هنوز استانداردسازی نشده‌اند. افزون بر این، متغیرهای پیش‌سنجه‌ای (preanalytical) می‌توانند سبب از دست رفتن کاذب HMW شوند (۱۰۳، ۲۸). طبق گزارش‌ها، استاندارد طلایی برای شناسایی ناهنجاری‌های ساختاری vWF ، سنجش مولتی‌مری با استفاده از جداسازی الکتروفورزی و رنگ‌آمیزی ایمنی (immunostaining) است (۹۷). موقعی که سنجش مولتی‌مری به درستی به کار رود، می‌تواند به عنوان یک ابزار حساس برای شناسایی ناهنجاری‌های ساختاری vWF مطرح باشد و الگوهای تیپیک اختصاصی به دست آمده برای اختلالات مختلف می‌تواند در افتراق $AvWS$ از vWD ارثی کمک‌کننده باشد (۳۳). کاهش HMW بعضی مواقع در بیماران با نتایج طبیعی RCO و CB و حتی نسبت‌های طبیعی

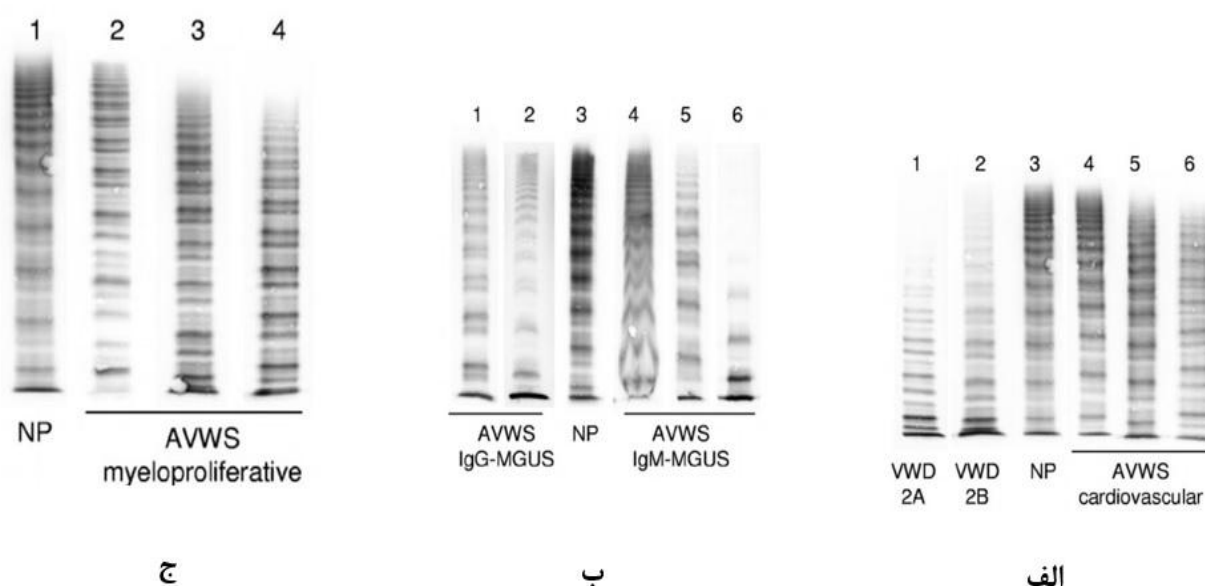
ظرفیت اتصال به کلاژن (vWF :CB)، اتصال vWF به گیرنده کلاژن پلاکتی را اندازه‌گیری می‌کند و با آنتی‌ژن vWF در ارتباط است. نسبت کاهش یافته vWF :CB/ Ag می‌تواند بیانگر کاهش انتخابی یا فقدان HMW باشد (۹۷، ۴۴). در مجموع، نسبت کاهش یافته vWF :RCO/ Ag یا vWF :CB/ Ag می‌تواند بیانگر اختلالات ساختاری یا کارکردی vWF باشد حتی اگر فعالیت کامل مولکول در محدوده طبیعی باشد (۳۰).

جامع‌ترین توصیفی که در مورد $AvWS$ در دسترس است، از گزارش ثبتی (رجیستری) بین‌المللی انجام شده توسط ISTH می‌باشد. در این مطالعه، ۱۸۶ بیمار بر اساس سه معیار زیر وارد مطالعه شدند:

۱- تاریخچه اکتسابی خونریزی ۲- مقادیر پایین vWF :RCO یا vWF :CB و ۳- نسبت‌های vWF :RCO/ Ag و vWF :CB/ Ag کمتر از ۰/۷ در مواردی که vWF :RCO و vWF :CB لب مرزی یا طبیعی هستند (۲۹). سپس در کمیته ISTH در سال ۲۰۰۸ معیارهای فوق به عنوان الگوریتم تشخیصی ضروری برای تشخیص $AvWS$ به کار گرفته شدند (۹۸).

در مجموع، الگوریتم‌های تشخیصی استفاده از سنجش فاکتور ۸ (FVIII:C)، vWF :Ag، vWF :RCO، و vWF :CB را پیشنهاد می‌کنند، اما حساسیت این سنجش‌ها و دیگر آزمون‌های آزمایشگاهی برای تشخیص $AvWS$ به خوبی مشخص نیست. به علاوه اطلاعات کمی درباره قابلیت آزمون‌های دیگر از جمله آزمون‌های تشخیصی بر بالین بیمار یا آزمون‌های نقطه مراقبت (point of care testing, POCT) از جمله PFA-100 در دسترس است. پیشنهاد شده که این آزمون به عنوان بخشی از ورک‌آپ تشخیصی بیماری انجام شود، اما نتایج متضادی درباره حساسیت آن گزارش شده است. نسبت کاهش یافته vWF :RCO/ Ag یا vWF :CB/ Ag می‌تواند بیانگر اختلالات ساختاری یا کارکردی vWF باشد حتی اگر فعالیت کامل مولکول در محدوده طبیعی باشد (۳۰).

لازم به یادآوری است که هیچ‌کدام از آزمون‌های عمومی ذکر شده در بالا تمایزی بین $AvWS$ و نوع ارثی vWD ایجاد نمی‌کنند.



شکل ۳: سنجش مولتی مری در بیماران فون ویلبراند ارثی و اکتسابی و مقایسه با نمونه پلاسمای طبیعی (normal plasma, NP). الف- مقایسه سنجش مولتی مری در AVWS به علت بیماری های قلبی عروقی با vWD نوع ۲A و ۲B. ب- AVWS به علت MGUS. ج- AVWS به علت MPDs (۲۸)

(residual) است. با این حال، مهارکننده ها به ندرت شناسایی می شوند و آنتی بادی هایی که به vWF متصل شده و پاکسازی پلاسمایی آن را بدون خنثی کردن فعالیت vWF تسریع می کنند، با این روش قابل شناسایی نیستند. سنجش های الایزا نیز به عنوان یک گزینه مطرح هستند اما هنوز به اندازه کافی استانداردسازی نشده اند (۹۹، ۱۰۵، ۹۹، ۶۴، ۵۷).

اتوآنتی بادی های آنتی-vWF در پاتوژنز برخی بیماران AVWS به ویژه مبتلایان به اختلالات لنفوپرولیفراتیو (LPDs) نقش دارند و شناسایی آنها یک ممیزه تشخیصی (pathognomonic) برای سازوکار اکتسابی کمبود vWF است. همچنین به نظر می رسد که حضور این اتوآنتی بادی ها با افزایش تمایل به خونریزی در بیماران همراه است. با این حال این آنتی بادی ها تنها در ۱۴ درصد موارد مشکوک به AVWS شناسایی شده اند و ویژگی های کارکردی متنوعی را نشان می دهند. همچنین به نظر می رسد حضور اتوAb ها با خونریزی شدیدتر همراه است (۳۰، ۵۸).

برخلاف هموفیلی اکتسابی که مهارکننده های فاکتور ۸

RCo/Ag و CB/Ag دیده می شود (۳۰). در شکل ۳ چند نمونه از سنجش مولتی مری به صورت شماتیک در بیماران vWD و AVWS با انتشار طبیعی مولتی مرهای vWF در نمونه پلاسمای طبیعی مقایسه شده است (شکل ۳).

۴-۴ سنجش اتوآنتی بادی ها:

بر خلاف هموفیلی اکتسابی، تعداد کمی از موارد AVWS با سازوکار اتوآنتی بادی بر ضد فعالیت vWF مرتبط با پلاکت مشخص می شوند. با این وجود، به نظر می رسد حضور آنتی بادی های نوترالیزان با تمایل شدیدتری به خونریزی همراه باشد و به همین دلیل غربال آنتی بادی باید در همه موارد AVWS انجام شود (۹۹، ۱۰۴، ۹۹، ۵۷، ۹۳).

متداول ترین روش مورد استفاده برای جستجوی فعالیت بازدارنده علیه vWF بر اساس مطالعات پلاسمای مخلوط (mixing studies) پلاسمای بیمار با پلاسمای معمولی و انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و به دنبال آن اندازه گیری vWF:RCo و vWF:CB اضافی

مثال در یک مطالعه، هیلمن و همکاران AvWS را در بیماران تحت MCS ارزیابی کردند، و تشخیص بیماری را بر مبنای سنجش مولتی مری بنا نهادند که HMWMs غایب بودند و نیز دست کم یکی از نسبت های کارکردی vWF کاهش یافته بود (۱۰۸). البته ترجیح این است که تمامی سنجش های مربوط به فاکتور فون ویلبراند از جمله vWF:CB، vWF:RCO، vWF:Ag و سنجش های مولتی مری در بیماران مشکوک به AvWS انجام شود.

لازم به ذکر است که نشانه های بالینی و آزمایشگاهی مرتبط با AvWS در اختلالات مختلف به طور معمول باعث ایجاد بیماری فون ویلبراند نوع ۲ می شود، هر چند در برخی بیماری ها و حالات مختلف، بیماری نوع ۱ و یا ۳ هم گزارش شده است (۱۰۹).

هم چنین باید به یاد داشت که اختلالات مرتبط با AvWS در جمعیت به نسبت معمول هستند. بنابراین انجام آزمون های غربالگری جمعیتی ضروری نیست و حتی می تواند منجر به کسب نتایج مثبت کاذب فراوان و در نتیجه درمان های غیر ضروری گردد. بنابراین انجام آزمون های تشخیصی در بیماران بی علامت، باید بر مبنای قضاوت بالینی پزشک هر بیمار باشد (۲۸).

۵- نشانه های بالینی و مدیریت درمان بیماری:

نشانه های بالینی در نوع ارثی و اکتسابی بیماری ویلبراند به طور عمده یکسان هستند. بنابراین انجام آزمون های غربالگری در بیماران دارای اختلالات زمینه ای مرتبط با AvWS قبل از جراحی مازور و دیگر مداخلات با خطر بالای خونریزی پیشنهاد می شود (۲۹).

نشانه های بالینی این بیماری همانند نوع ارثی، به طور عمده با خونریزی از مخاط (غشاهای موكوسی) مجاری معده ای روده ای (گوارشی) و ادراری تناسلی همراه است. به علاوه هماتوم های بافت نرم و خونریزی های پس از عمل جراحی نیز معمول هستند (۳۴). با این حال، شدت نشانه های بالینی در AvWS بستگی به شدت بیماری زمینه دارد و با درمان بیماری زمینه ای، این بیماری نیز از بین می رود. بنابراین پیش آگهی و نیز مدیریت درمان بیماری وابسته به پاتوفیزیولوژی زمینه مرتبط با بیماری است. با

عملاً همیشه عامل بیماری می باشند و با ارزیابی های آزمایشگاهی استاندارد قابل شناسایی هستند، تنها در تعداد کمی از بیماران AvWS می توان Ab های خنثی کننده یا نوترالیزان را با استفاده از ارزیابی های خنثی کننده یا vWF:CB، vWF:RCO، vWF:Ag یا RIPA و مطالعه های پلاسمای مخلوط شناسایی کرد. با این حال، این ارزیابی ها از نظر تکنیکی مشکل بوده و قادر به شناسایی آنتی بادی های غیرنوترالیزان مرتبط نیستند. بنابراین، شناسایی مهارکننده ها در درصد کمی از بیماران AvWS ضرورتاً به معنای عدم حضور اتوآنتی بادی ها نیست، بلکه ممکن است منعکس کننده حضور اتوAb های غیرنوترالیزان باشد که پاکسازی vWF را از جریان خون سرعت می بخشد بدون اینکه روی سنجش های کارکردی قابل اندازه گیری اثر مهارکنندگی داشته باشند (۱۰۷، ۱۰۶، ۵۷).

افزون بر اتوآنتی بادی ها، یافتن یک پروتئین مونوکلونال توسط الکتروفورز پروتئین های سرمی نیز برای تشخیص AvWS محل بحث است. هم چنین برخی مواقع مهارکننده ها با vWF کمپلکس های اشباع تشکیل میدهند و بنابراین مانع شناسایی خود می شوند، مگر این که با کمک حرارت یا دیگر روش های فیزیکی یا شیمیایی کمپلکس ها تجزیه شود. هم چنین یک روش الیزا معرفی شده که طیف وسیع تری از آنتی بادی های متصل شونده به vWF را شناسایی می کند. آنتی بادی ها غیرنوترالیزان متصل شونده به vWF در بیماران LPDs و نیز دیگر اختلالات زمینه ای گزارش شده و می توان آن ها را توسط ELISA شناسایی کرد هر چند هنوز هیچ ارزیابی استاندارد سازی شده ای برای شناسایی آن ها در دسترس نیست. لازم به ذکر است که vWF مشتق از پلاسما حاوی آنتی ژن گروه خونی ABO است و نباید به عنوان آنتی ژن برای شناسایی اتوAb ها در ELISA استفاده شود. به دلیل این که حضور ایزوآگلوتینین ها می تواند سبب نتایج مثبت کاذب گردد. با این حال، می توان برای رفع این نقیصه از vWF انسانی نوترکیب بیان شده در سلول های حیوانی کشت شده به عنوان ريجنت استفاده کرد (۱۰۵، ۳۰، ۲۸).

باید به خاطر داشت که تشخیص AvWS نیاز به تغییر در همه پارامترهای گفته شده در بالا ندارد. به عنوان

این حال، با وجود انجام مطالعه‌های متعدد در رابطه با پاتولوژی بیماری، همچنان مدیریت درمان در AvWS همانند تشخیص بیماری، به عنوان یک چالش برای متخصصین خون باقی مانده است. هیچ دستورالعمل مبتنی بر شواهدی برای مدیریت بیماری وجود ندارد. درمان بیماری‌های زمینه‌ای بسته به بیماری به وسیله کورتیکواستروئیدها، شیمی درمانی، سرکوبگرهای ایمنی، رادیوتراپی، جراحی و یا جایگزینی دریچه قلبی (vavle replacement) در بیماران نقص دریچه‌های قلبی می‌تواند منجر به بهبودی در گروهی از بیماران شوند، اما این درمان‌ها همیشه امکان‌پذیر و یا موفق نیستند. در مواردی که این درمان‌ها به سرعت مؤثر نباشد، درمان علامتی با هدف اصلاح کمبود vWF به کار می‌رود تا از خونریزی غیرطبیعی جلوگیری و یا آن را درمان کند. برخی از این گزینه‌های درمانی مانند دسموپرسین، کنسانتره‌های حاوی vWF، کنسانتره‌های فاکتور ۸ نو ترکیب (فاقد vWF)، فاکتور ۷ نو ترکیب فعال (rFVIIa)، IV-Ig و پلاسمافرز می‌توانند در این مواقع مؤثر باشند. به خاطر ساز و کارهای مختلف AvWS، اغلب بیش از یک رویکرد درمانی برای مدیریت خونریزی‌های حاد و یا به عنوان پیشگیری در هنگام استفاده از روش‌های تهاجمی در بیماران لازم است (۹۵، ۲۸، ۲۵، ۱۸).

بحث

ممکن است بر اساس شواهد تصور شود که بیماری فون ویلبراند اکتسابی یک اختلال ناشایع است، اما بهتر است گفته شود که AvWS در واقع یک بیماری است که در بیشتر موارد یا کم تشخیص داده شده (underdiagnosed) و یا به اشتباه به عنوان نوع ارثی شناسایی می‌شود (misdiagnosed). هر چند تشخیص AvWS و تمایز بین نوع ارثی و اکتسابی بیماری بحث‌برانگیز و دشوار است ولی تشخیص افتراقی AvWS از vWD ارثی به ویژه اشکال خفیف‌تر بیماری، با توجه به تفاوت در رویکرد درمانی مهم است. برای تشخیص نهایی AvWS، نیاز به یافته‌های مختلف بالینی و

آزمایشگاهی است و باید در مطالعه‌های جامع، همه اطلاعات از جمله ارزیابی بالینی و تاریخچه موارد گزارش شده و نیز نتایج آزمایشگاهی را در نظر گرفت (۵۷، ۳۳، ۳۰، ۲۹).

آزمون‌های آزمایشگاهی برای تشخیص AvWS و vWD ارثی یکسان هستند. بنابراین در حضور یک بیماری زمینه‌ای مرتبط با AvWS، زمانی که یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی بیمار پیشنهاد دهنده بیماری فون ویلبراند باشد، باید به ناچار تشخیص AvWS مد نظر قرار گیرد. همچنین گرفتن شرح حال از بیمار برای تشخیص AvWS مهم است.

باید دقت شود که اخذ تاریخچه با جزئیات و معاینه جسمی کافی باشد تا بیشتر اختلالات مرتبط تحت پوشش قرار گیرند. معاینات به ویژه در مورد بیماری‌های قلبی - عروقی مانند تنگی دریچه آئورت اهمیت زیادی دارند. به همین ترتیب بیشتر اختلالات هماتولوژیک، بدخیم و خودایمن باید به طور بالینی مشخص و غربال شوند. به علاوه الکتروفورز پروتئین سرمی و شمارش خون کامل (CBC) می‌تواند به ترتیب به غربال و شناسایی گاموپاتی‌های مونوکلونال و دیگر اختلالات هماتولوژیک کمک کنند (۱۱۰، ۲۸، ۲۴).

نتیجه‌گیری

با توجه به گستردگی بیماری‌های مرتبط با AvWS، لازم است هم متخصصین بالینی به ویژه هماتولوژیست‌ها و متخصصین قلب و هم متخصصین آزمایشگاه توجه ویژه‌ای به این بیماری داشته باشند تا موارد AvWS به درستی شناسایی و تشخیص داده شوند. بنابراین برای همه بیماران دارای یافته‌های آزمایشگاهی مرسوم، اختلالات فاکتور ویلبراند (vWF) به همراه تاریخچه منفی خونریزی پیشین در بیمار و یا سابقه خانوادگی وی، غربال برای اختلالات مرتبط با AvWS توصیه می‌شود. بنابراین تظاهر دیر هنگام حوادث خونریزی در یک زمینه با تاریخچه منفی خانوادگی باید شک را به سمت AvWS ببرد.

References:

- 1- von Willebrand EA. Hereditary pseudohaemophilia. *Haemophilia* 1999; 5(3): 223-31.
- 2- Kreuz W. von Willebrand's disease: from discovery to therapy - milestones in the last 25 years. *Haemophilia* 2008; 14: 1-2.
- 3- Goodeve AC. The genetic basis of von Willebrand disease. *Blood Rev* 2010; 24(3): 123-34.
- 4- De Meyer SF, De Maeyer B, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. von Willebrand Factor: Drug and Drug Target. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2009; 9(1): 9-20.
- 5- Leebeek FWG, Eikenboom CJ. von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2067-80.
- 6- Baronciani L, Peake I, Schneppenheim R, Goodeve A, Ahmadinejad M, Badiie Z, *et al.* Genotypes of European and Iranian patients with type 3 von Willebrand disease enrolled in 3WINTERS-IPS. *Blood Adv* 2021; 5(15): 2987-3001.
- 7- Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost* 2012; 10(12): 2428-37.
- 8- Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, *et al.* Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost* 2022; 20(7): 1589-98.
- 9- Lynch CJ, Cawte AD, Millar CM, Rueda D, Lane DA. A common mechanism by which type 2A von Willebrand disease mutations enhance ADAMTS13 proteolysis revealed with a von Willebrand factor A2 domain FRET construct. *PLoS One* 2017; 12(11): e0188405.
- 10- Stocksclaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high- molecular- weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(3): 206-16.
- 11- Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. *Blood* 2005; 106(1): 11-7.
- 12- Avdonin PP, Tsvetaeva NV, Goncharov NV, Rybakova EY, Trufanov SK, Tsitrina AA, Avdonin PV. Von Willebrand Factor in Health and Disease. *Biochem Moscow Suppl Ser A* 2021; 15: 201-18.
- 13- Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6: 217-46.
- 14- Pagliari MT, Rosendaal FR, Ahmadinejad M, Badiie Z, Baghaipour MR, Baronciani L, *et al.* von Willebrand factor propeptide and pathophysiological mechanisms in European and Iranian patients with type 3 von Willebrand disease enrolled in the 3WINTERS-IPS study. *J Thromb Haemost* 2022; 20(5): 1106-14.
- 15- Seidzadeh O, Ahmadinejad M, Homayoun S, Mannucci PM, Peyvandi F. von Willebrand disease combined with coagulation defects in Iran. *Blood Transfus* 2021; 19(5): 428-34.
- 16- Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, Worrall NK, Shelton-Inloes BB, Sorace JM, *et al.* Structure of the gene for human von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1989; 264(33): 19514-27.
- 17- Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. *J Thromb Haemost* 2010; 8(1): 213-6.
- 18- Leebeek FWG, Susen S. von Willebrand disease: Clinical conundrums. *Haemophilia* 2018; 24(6): 37-43.
- 19- Moonla C, Akkawat B, Kittikalayawong Y, Sukperm A, Meesanun M, Uaprasert N, *et al.* Bleeding Symptoms and von Willebrand Factor Levels: 30-Year Experience in a Tertiary Care Center. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 1-8.
- 20- Morgan G, Brighton S, Laffan M, Goudemand J, Franks B, Finnegan A. The Cost of von Willebrand Disease in Europe: The CVELL Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022; 28: 1-10.
- 21- Echahdi H, El Hasbaoui B, El Khorassani M, Agadr A, Khatlab M. von Willebrand's disease: case report and review of literature. *Pan Afr Med J* 2017; 27: 147.
- 22- Roberts JC, V H Flood VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol* 2015; 37(1): 11-7.
- 23- Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood* 2015; 125(13): 2029-37.
- 24- James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, *et al.* ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021; 5(1): 280-300.
- 25- Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Blood* 2017; 130(22): 2386-91.
- 26- Favaloro EJ. Diagnosing von Willebrand Disease: A Short History of Laboratory Milestones and Innovations, Plus Current Status, Challenges, and Solutions. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 551-70.
- 27- Seidi Zadeh O, Ahmadinejad M, Amooossein B, Homayoun S. Are Iranian patients with von Willebrand disease type 2N properly differentiated from hemophilia A and do they receive appropriate treatment? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2020; 31(6): 382-6.
- 28- Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117(25): 6777-85.
- 29- Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJJ, Mohri H, *et al.* Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000; 84(2): 345-9.
- 30- Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, Bohlmann K, Oortwijn B, Lenting P, *et al.* Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4): 569-76.
- 31- Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood* 1968; 31(6): 806-12.
- 32- Ingram GI, Kingston PJ, Leslie J, Bowie EJ. Four cases of acquired von Willebrand's syndrome. *Br J Haematol* 1971; 21(2): 189-99.
- 33- Budde U, Bergmann F, Michiels JJ. Acquired von Willebrand syndrome: experience from 2 years in a single laboratory compared with data from the

- literature and an international registry. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(2): 227-38.
- 34- Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 2006; 43(1, Suppl 1): S48-S58.
 - 35- Kumar S, Pruthi RK, William L, Nichols WL. Acquired von Willebrand's Syndrome: A Single Institution Experience. *Am J Hematol* 2003; 72(4): 243-7.
 - 36- Kumar S, Pruthi RK, Nichols W. Acquired von Willebrand disease. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(2): 181-7.
 - 37- Petricevic M, Knezevic J, Samoukovic G, Bradaric B, Safradin I, Mestrovic M, *et al.* Diagnosis and Management of Acquired von Willebrand Disease in Heart Disease: A Review of the Literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 68(3): 200-11.
 - 38- De Larochelière H, Puri R, Eikelboom JW, Rodés-Cabau J. Blood Disorders in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Review. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12(1): 1-11.
 - 39- Schlagenhauf A, Kalbhenn J, Geisen U, Beyersdorf F, Zieger B. Acquired von Willebrand Syndrome and Platelet Function Defects during Extracorporeal Life Support (Mechanical Circulatory Support). *Hamostaseologie* 2020; 40(2): 221-5.
 - 40- Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44(1): 20-9.
 - 41- Icheva V, Ebert J, Budde U, Wiegand G, Schober S, Engel J, *et al.* Perioperative diagnosis and impact of acquired von Willebrand syndrome in infants with congenital heart disease. *Blood* 2023; 141(1): 102-10.
 - 42- Shetty S, Kasatkar P, Ghosh K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: a concise review. *Eur J Haematol* 2011; 87: 99-106.
 - 43- Cuker A, Connors JM, Katz JT, Levy BD, Loscalzo J. Clinical problem-solving. A bloody mystery. *N Engl J Med* 2009; 361(19): 1887-94.
 - 44- Leebeek FWG. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. *Hemasphere* 2021; 5(6): e586.
 - 45- Ichinose A, Osaki T, Souri M, Favalaro EJ. A Review of Autoimmune Acquired von Willebrand Factor Deficiency in Japan. *Semin Thromb Hemost* 2022; 48(8): 911-25.
 - 46- Kasatkar P, Ghosh K, Shetty S. Acquired von Willebrand syndrome: A rare disorder of heterogeneous etiology. *J Postgrad Med* 2013; 59(2): 98-101.
 - 47- Denis CV, Susen S, Lenting PJ. von Willebrand disease: what does the future hold? *Blood* 2021; 137(17): 2299-306.
 - 48- Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, *et al.* Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 349(4): 343-9.
 - 49- Tanaka H, Nagai Y, Kuwabara C, Shimizu R, Umeki A, Yamamoto T. Acquired von Willebrand Syndrome due to Aortic Valve Stenosis in a Case with Antiphospholipid Antibody. *Intern Med* 2018; 57: 1641-4.
 - 50- Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Budde U, Slaughter MS, Haverich A, *et al.* Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 2010; 3(6): 675-81.
 - 51- Muslem R, Caliskan K, Leebeek FWG. Acquired coagulopathy in patients with left ventricular assist devices. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 429-40.
 - 52- Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, Benk C, Berchtold-Herz M, Schlensak C, *et al.* Nonsurgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(4): 679-84.
 - 53- Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, *et al.* Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(15): 1207-13.
 - 54- Horiuchi H, Doman T, Kokame K, Saiki Y, Matsumoto M. Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26(4): 303-14.
 - 55- Witt DR, McGillivray BC, Allanson JE, Hughes HE, Hathaway WE, Zipursky A, Hall JG. Bleeding diathesis in Noonan syndrome: a common association. *Am J Med Genet* 1988; 31(2): 305-17.
 - 56- Wiegand G, Hofbeck M, Zenker M, Budde U, Rauch R. Bleeding diathesis in Noonan syndrome: is acquired von Willebrand syndrome the clue? *Thromb Res* 2012; 130(5): e251-4.
 - 57- Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica* 2020; 105(8): 2032-7.
 - 58- Mohri H, Motomura S, Kanamori H, Matsuzaki M, Watanabe S, Maruta A, *et al.* Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 1998; 91(10): 3623-9.
 - 59- Dicke C, Schneppenheim S, Holstein K, Spath B, Bokemeyer C, Dittmer R, *et al.* Distinct mechanisms account for acquired von Willebrand syndrome in plasma cell dyscrasias. *Ann Hematol* 2016; 95(6): 945-57.
 - 60- Djunic I, Elezovic I, Ilic V, Tomin D, Suvajdzic-Vukovic N, Bila J, *et al.* Acquired von Willebrand syndrome in multiple myeloma. *Hematology* 2011; 16(4): 209-12.
 - 61- Shah CP, Delaune J, Mandernach MW. Acquired von Willebrand syndrome in association with multiple myeloma: remission after stem cell transplant. *BMJ Case Rep* 2021; 14(1): e239053.
 - 62- Mayne ES, Tait M, Jacobson BF, Pillay E, Louw SJ. Combination of acquired von Willebrand syndrome (AVWS) and Glanzmann thrombasthenia in monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS), a case report. *Thromb J* 2018; 16: 30.
 - 63- Innocenti I, Morelli F, Autore F, Tomasso A, Corbingi A, Bellesi S, *et al.* Remission of acquired von Willebrand syndrome in a patient with chronic lymphocytic leukemia treated with venetoclax. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(12): 3078-80.

- 64- Hegerova L, He F, Zantek ND, Vercellotti GM, Holtan SG, Reding MT. Reversal of acquired von Willebrand syndrome with allogeneic stem cell transplant for chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cells Mol Dis* 2019; 77: 109-12.
- 65- Wolfe Z, Lash B. Acquired von Willebrand Syndrome in IgM Monoclonal Gammopathy as the Presentation of Lymphoplasmacytic Lymphoma. *Case Rep Hematol* 2017; 2017: 9862620.
- 66- Qamar H, Lee A, Valentine K, Skeith L, Jimenez-Zepeda VH. Acquired von Willebrand Syndrome Associated to Secondary IgM MGUS Emerging after Autologous Stem Cell Transplantation for AL Amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9(1): e2017034.
- 67- Trotti C, Sant'Antonio E, Vanni D, Casetti IC, Borsani O, Pietra D, *et al.* Acquired von Willebrand syndrome in myeloproliferative neoplasms with extreme thrombocytosis. *Hematol Oncol* 2021; 39(4): 589-92.
- 68- Janjetovic S, Rolling CC, Budde U, Schneppenhem S, Schaffhausen P, Peters MC, *et al.* Evaluation of different diagnostic tools for detection of acquired von Willebrand syndrome in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Thromb Res* 2022; 218: 35-43.
- 69- Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S, Varon D, Lavie D, Kalish Y. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med* 2017; 41: 49-54.
- 70- Knöfler R, Lange BS, Paul F, Tiebel O, Suttorp M. Bleeding signs due to acquired von Willebrand syndrome at diagnosis of chronic myeloid leukaemia in children. *Br J Haematol* 2020; 188(5): 701-6.
- 71- Mital A, Prejzner W, Hellmann A. Acquired von Willebrand Syndrome During the Course of Myelofibrosis: Analysis of 32 Cases. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24(6): 1001-6.
- 72- Fukatsu M, Ohkawara H, Takahashi H, Mori H, Yaginuma M, Endo M, *et al.* A Case of Acquired von Willebrand Syndrome Complicated by Acute Myelomonocytic Leukemia. *Case Rep Oncol* 2021; 14(2): 1152-8.
- 73- Stein BL, Martin K. From Budd-Chiari syndrome to acquired von Willebrand syndrome: thrombosis and bleeding complications in the myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2019; 134(22): 1902-11.
- 74- Stufano S, Baronciani L, Biguzzi E, Cozzi G, Colpani P, Chisini M, Peyvandi F. Severe acquired von Willebrand syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *Haemophilia* 2019; 25(1): e30-e32.
- 75- Alam ST, Alexis K, Sridharan A, Strakhan M, Elrafei T, Gralla RJ, Reed LJ. Acquired Von Willebrand's Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Case Rep Hematol* 2014; 2014: 208597.
- 76- Cao XY, Li MT, Zhang X, Zhao Y, Zeng XF, Zhang FC, *et al.* Characteristics of Acquired Inhibitors to Factor VIII and Von Willebrand Factor Secondary to Systemic Lupus Erythematosus: Experiences From a Chinese Tertiary Medical Center. *J Clin Rheumatol* 2021; 27(5): 201-5.
- 77- Hernández-Gilsoul T, Atisha-Fregoso Y, Vargas-Ruiz AG, Rivero-Sigarroa E, Dominguez-Cherit G, Namendys-Silva SA. Pulmonary hypertension secondary to hyperviscosity in a patient with rheumatoid arthritis and acquired von Willebrand disease: a case report. *J Med Case Rep* 2013; 7: 232.
- 78- Yoshida H, Arai K, Wakashin M. Development of acquired von Willebrand's disease after mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1988; 85(3): 445-6.
- 79- Ott HW, Perkhofers S, Coucke PJ, de Paepe A, Spannag M. Identification of von Willebrand disease type 1 in a patient with Ehlers-Danlos syndrome classic type. *Haemophilia* 2016; 22(4): e309-11.
- 80- Jackson SC, Odiaman L, Card RT, van der Bom JG, Poon MC. Suspected collagen disorders in the bleeding disorder clinic: a case-control study. *Haemophilia* 2013; 19(2): 246-50.
- 81- Hanley D, Arkel YS, Lynch J, Kamiyama M. Acquired von Willebrand's syndrome in association with a lupus-like anticoagulant corrected by intravenous immunoglobulin. *Am J Hematol* 1994; 46(2): 141-6.
- 82- Pardos-Gea J, Martínez F, Abrisqueta P, Santamaría A, Bosch F. Acquired von Willebrand syndrome in a patient with small lymphocytic lymphoma and Sjögren's syndrome: which associated condition should be prioritized? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2019; 30(5): 239-42.
- 83- Korsten P, Wallbach M, Binder C. Type 2A von Willebrand disease and systemic sclerosis: Vonicog alfa reduced gastrointestinal bleeding. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4(7): 1230-4.
- 84- Baxter PA, Nuchtern JG, Guillerman RP, Mahoney DH, Teruya J, Chintagumpala M, Yee DL. Acquired von Willebrand syndrome and Wilms tumor: not always benign. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(3): 392-4.
- 85- Mital A, Prejzner W, Hellmann A. Acquired von Willebrand syndrome during systemic mastocytosis: an analysis of 21 cases. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128(7): 491-3.
- 86- Stuijver DJF, Piantanida E, van Zaane B, Galli L, Romualdi E, Tanda ML, *et al.* Acquired von Willebrand syndrome in patients with overt hypothyroidism: a prospective cohort study. *Haemophilia* 2014; 20(3): 326-32.
- 87- Flot C, Oliver I, Caron P, Savagner F, Tauber M, Claeysens S, Edouard T. Acquired von Willebrand's syndrome caused by primary hypothyroidism in a 5-year-old girl. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32(11): 1295-8.
- 88- Casonato A, Pontara E, Vertolli UP, Steffan A, Durante C, De Marco L, *et al.* Plasma and platelet von Willebrand factor abnormalities in patients with uremia: lack of correlation with uremic bleeding. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7(2): 81-6.
- 89- Mitrovic M, Elezovic I, Miljic P, Suvajdzic N. Acquired von Willebrand syndrome in patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2014; 52(4): 205-7.
- 90- Prochorec-Sobieszek M, Windyga J, Maryniak RK, Misiak A, Szczepanik A. Angiodysplasia as a cause of recurrent bleeding from the small bowel in patients with von Willebrand disease. Report of 4 patients. *Pol J Pathol* 2004; 55(4): 173-6.

- 91- Eberl W, Budde U, Bentele K, Christen HJ, Knapp R, Mey A, Schneppenheim R. Acquired von Willebrand syndrome as side effect of valproic acid therapy in children is rare. *Hamostaseologie* 2009; 29(2): 137-42.
- 92- Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Gruel Y. Acquired type I von Willebrand's disease associated with highly substituted hydroxyethyl starch. *N Engl J Med* 2001; 345(8): 622-3.
- 93- Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, van Vliet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14(2): 401-36.
- 94- Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? *J Thromb Haemost* 2008; 6(4): 565-8.
- 95- Magyari F, Kracsó B, Bedekovics J, Bereczky Z, Illés Á, Schlammadinger Á. Differential diagnostic and treatment difficulties in a patient with acquired von Willebrand syndrome. *Hematology* 2021; 26(1): 301-4.
- 96- Favalaro EJ, Facey D, Grispo L. Laboratory assessment of von Willebrand factor. Use of different assays can influence the diagnosis of von Willebrand's disease, dependent on differing sensitivity of sample preparation and differential recognition of high molecular weight VWF forms. *Am J Clin Pathol* 1995; 104(3): 264-71.
- 97- Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32(5): 514-21.
- 98- Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, *et al.* On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Scientific and Standardization Committee Communication. Scientific Report of the Registry on Acquired von Willebrand Syndrome: Recommendations for Diagnosis and Management. Posted on ISTH Website 2 November, 2000. Available from: http://www.med.unc.edu/isth/ssc/communications/von_willebrand/vwf.htm; accessed 30 January 2008.
- 99- Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, Castaman G, Rodeghiero F, Budde U, *et al.* MCMDM-1VWD Study Group. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. *Blood* 2013; 121(12): 2336-9.
- 100- Lee A, Sinclair G, Valentine K, James P, Poon MC. Acquired von Willebrand syndrome: von Willebrand factor propeptide to von Willebrand factor antigen ratio predicts remission status. *Blood* 2014; 124(5): e1-3.
- 101- van Genderen PJ, Boertjes RC, van Mourik JA. Quantitative analysis of von Willebrand factor and its propeptide in plasma in acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Haemost* 1998; 80(3): 495-8.
- 102- Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Blood Adv* 2019; 3(21): 3481-7.
- 103- Budde U, Schneppenheim R, Eikenboom J, Goodeve A, Will K, Drewke E, *et al.* Detailed von Willebrand factor multimer analysis in patients with von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease (MCMDM-1VWD). *J Thromb Haemost* 2008; 6(5): 762-71.
- 104- Michiels JJ, Berneman Z, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, Ulrich Budde U, van Vliet HHDM. Immune-mediated etiology of acquired von Willebrand syndrome in systemic lupus erythematosus and in benign monoclonal gammopathy: therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32(6): 577-88.
- 105- Siaka C, Rugeri L, Caron C, Goudemand J. A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2003; 9(3): 303-8.
- 106- van Genderen PJ, Vink T, Michiels JJ, van't Veer MB, Sixma JJ, van Vliet HH. Acquired von Willebrand disease caused by an autoantibody selectively inhibiting the binding of von Willebrand factor to collagen. *Blood* 1994; 84: 3378-84.
- 107- Mohri H, Tanabe J, Ohtsuka M, Yoshida M, Motomura S, Nishida S, *et al.* Acquired von Willebrand disease associated with multiple myeloma; characterization of an inhibitor to von Willebrand factor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6(6): 561-6.
- 108- Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Trummer G, Berchtold-Herz M, *et al.* Acquired Von Willebrand syndrome is an early-onset problem in ventricular assist device patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(6): 1328-33.
- 109- Sampson B, Anderson DR, Dugal M, Ing VW, Zayed E. Acquired type 2a von Willebrand's disease: response to immunoglobulin infusion. *Haemostasis* 1997; 27(6): 286-9.
- 110- Stufano F, Boscarino M, Bucciarelli P, Baronciani L, Maino A, Cozzi G, Peyvandi F. Evaluation of the Utility of von Willebrand Factor Propeptide in the Differential Diagnosis of von Willebrand Disease and Acquired von Willebrand Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45(1): 36-42.

Review Article

Acquired von Willebrand Syndrome

Rajabi A.¹, Ahmadinejad M.¹

¹Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Although von Willebrand's disease (vWD) is the most common hereditary bleeding disorder in the world, the acquired type of the disease (acquired von Willebrand's syndrome, AvWs) which is seen in some conditions, is less common. Cardiovascular diseases, use of cardiac assistive devices, lymphoproliferative and myeloproliferative disorders are among the most common disorders associated with AvWs. Despite its low prevalence, AvWS is known as a clinically important bleeding disorder.

Materials and Methods

Considering the importance of the disease, we aimed to investigate and review the disease condition, diagnostic pattern and its clinical and laboratory findings from the disease discovery to the present time by referring to 110 related articles in PubMed, Medline, Scopus and Google Scholar databases.

Results

Clinical and laboratory findings in AvWS and vWD are often similar. So, it can be difficult to distinguish between the two conditions. However, performing screening tests prior to any clinical interventions with a high risk of bleeding, such as surgery, in any individual with an AvWs-associated disorder can greatly facilitate the diagnosis of the disease. Furthermore, a distinction clue between AvWS and vWD is the late onset of AvWS without any previous family and personal history of bleeding.

Conclusions

According to published reports, AvWS has been considered as an uncommon disorder. But it seems that its actual prevalence is not rare and compared to what was previously thought, its prevalence is increasing at least in certain groups of patients, due to awareness of specialists especially hemaologists and cardiologists.

Key words: von Willebrand Factor, Hemorrhagic Disorders, von Willebrand Diseases

Received: 12 Dec 2022

Accepted: 26 Feb 2023

Correspondence: Ahmadinejad M., MD Pathologist. Associate professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82052200; Fax: (+9821) 8860155
E-mail: minoam@gmail.com