خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۲۰ شماره ۲ تابستان ۱۴۰۲ (۱۷۷-۱۵۵)

مقاله مروری

سندروم فون‌ویلبراند اکتسابی

علی رجبی[۱]، مینو احمدی‌نژاد[۲]

چکیده

سابقه و هدف

بیماری فون‌ویلبراند شایع‌ترین اختلال ارثی خون‌ریزی دهنده در دنیا است اما نوع اکتسابی بیماری که در زمینه برخی بیماری‌ها دیده می‌شود، فراوانی کمتری دارد. بیماری‌های زمینه‌ای و استفاده از وسایل کمکی قلبی-عروقی، اختلالات لنفوپرولیفراتیو و میلوپرولیفراتیو از شایع‌ترین بیماری‌های همراه با نوع اکتسابی هستند. باوجود شیوع کم، نوع اکتسابی یک اختلال خون‌ریزی‌دهنده مهم از نظر بالینی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

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

یافته‌ها

یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در بیماری فون‌ویبلبراند و نوع اکتسابی آن، اغلب شبیه به هم هستند و همین موضوع تشخیص بیماری را مشکل می‌کند. با این حال، انجام آزمون‌های غربالگری در بیماران همراه با اختلالات زمینه‌ای مرتبط با نوع اکتسابی قبل از مداخلات بالینی مانند جراحی که با خطر بالای خونریزی همراه هستند، تا حدود زیادی تشخیص بیماری را راحت‌تر می‌سازد. هم‌چنین یک جنبه کلیدی تمایز نوع اکتسابی و بیماری فون‌ویلبراند، رخداد این بیماری بدون وجود تاریخچه پیشین خونریزی در بیمار یا دیگر اعضای خانواده وی می‌باشد.

نتیجه گیری

بر اساس گزارش‌های منتشر شده، نوع اکتسابی به عنوان یک اختلال با شیوع کم در نظر گرفته شده ولی به نظر می‌رسد که شیوع واقعی آن نسبت به آن چیزی که قبلاً تصور می‌شد، به دلیل آگاهی و شناخت بیشتر متخصصین به ویژه هماتولوژیست‌ها و متخصصین قلب، دست‌کم در گروه‌های مشخصی از بیماران در حال افزایش است.

کلمات کلیدی: فاکتور فون‌ویلبراند، اختلالات خونریزی‌دهنده، بیماری فون‌ویلبراند

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۷

۱- PhD هماتولوژی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۲- مؤلف مسئول: متخصص آسیب‌شناسی بالینی ـ دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۴۶۶۵-۱۱۵۷

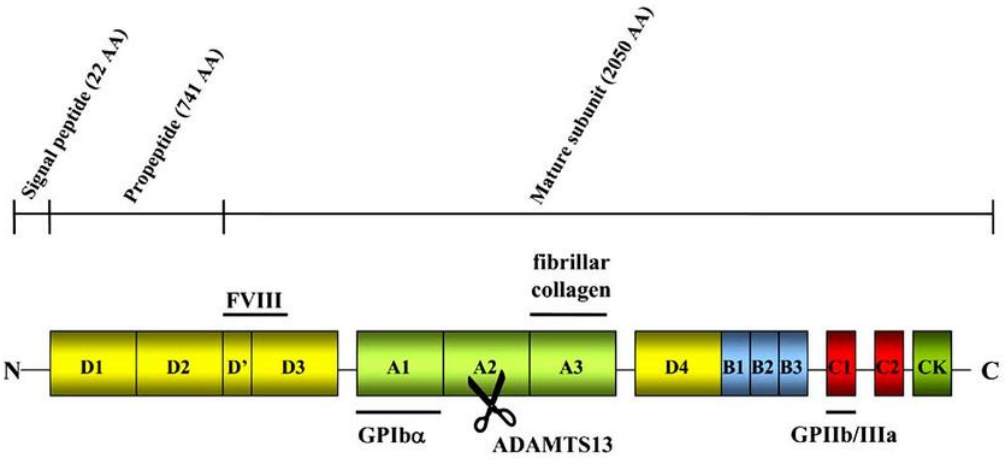
[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

مقدمه

بیماری فون‌ویلبراند(von Willebrand's disease, vWD) نخستین بار در سال ۱۹۲۴ توسط محقق فنلاندی اریک آدولف فون‌ویلبراند 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 pseudohemophilia) را بر آن گذاشت. این بیماری به افتخار او نام‌گذاری گردید(۱). سپس نیم قرن پس از کشف بیماری، در سال ۱۹۷۱ عامل پلاسمایی اصلاح‌کننده بیماری توسط محقق آمریکایی تئودور زیمرمان (Theodore Zimmerman) شناسایی شد و به نام فاکتور فون‌ویلبراند (*von Willebrand's factor, vWF*) نام‌گذاری گردید(۲).

vWF بزرگترین پروتئین پلاسمایی و یکی از گلیکوپروتئین‌های فاز حاد است که توسط سلول‌های اندوتلیال، مگاکاریوسیت‌ها و بافت همبند زیر اندوتلیوم تولید می‌شود. هر مولکول vWF از چندین زیر واحد یکسان(مونومر) تشکیل شده است که در نهایت به صورت مولتی‌مرهایی حداکثر با ۴۰ مونومر و اندازه ۵۰۰ تا ۲۰۰۰۰ کیلودالتون در گردش خون دیده می‌شود. این اختلاف اندازه به دلیل تعداد متغیر مونومرهای تشکیل‌دهنده آن است. هر مونومر *vWF* دارای محل اتصال برای کلاژن و گلیکوپروتئین‌های پلاکتی GPIb و GPIIb/IIIa است(شکل ۱)(۳).

vWF نقش محوری در هموستاز اولیه(با واسطه پلاکت‌ها) و ثانویه(با واسطه فاکتورهای انعقادی) ایفا می‌کند. در هنگام آسیب عروقی و در محل ضایعه، برهمکنش‌های متعدد جایگاه‌های تکراری اتصالی در مولتی‌مرهای *vWF* با پروتئین‌های چسبنده زیراندوتلیوم (کلاژن) و نیز با گیرنده‌های سطح پلاکتی منجر به اتصال برگشت‌ناپذیر پلاکت‌ها با اندوتلیوم در معرض(exposed endothelium) می‌شود. با این کار، *vWF* به چسبندگی (adhesion) و تجمع(aggregation) پلاکت‌ها کمک می‌کند. هم چنین با اتصال به فاکتور ۸ انعقادی، آن را در گردش خون حمل کرده و به محل انعقاد خون می‌رساند. به علاوه، سبب پایدارسازی و محافظت فاکتور ۸ و جلوگیری از تخریب آن می‌شود(۶، ۵). البته نقش فاکتور *vWF* محدود به پلاکت‌ها نیست و نشان داده شده که در فرایندهای زیستی مختلفی همانند پیام‌دهی سلولی (cellular signaling)، رگ‌زایی(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 آمینه‌ای، یک پروپپتید ۷۴۱ اسید آمینه‌ای و زیر واحد بالغ ۲۰۵۰ اسید آمینه‌ای ساخته می‌شود. محل‌های اتصال اصلی که برای کارکرد هموستاتیک *vWF* مهم هستند، از جمله محل‌های اتصالی برای کلاژن، گلیکوپروتئین‌های پلاکتی GPIb و GPIIb/IIIa، فاکتور ۸ انعقادی به همراه محل برش آنزیم ADAMTS13 نشان داده شده است(۴).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

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)(۹، ۸). 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 Thrombocytopenic purpura) و HUS (Hemolytic Uremic Syndrome) به دلیل فعالیت ضعیف یا عدم فعالیت ADAMTS13 دیده می‌شود، با افزایش خطر ترومبوز همراه است(۱۱-۹). 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 اتصالی 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 اسیدآمینه، یک پروپپتید (*vWF propeptide, vWFpp*)(که قبلاً به نام آنتی‌ژن II فون‌ویلبراند خوانده می‌شد) با ۷۴۱ اسیدآمینه و *vWF* بالغ با ۲۰۵۰ اسیدآمینه می‌باشد(شکل ۱). پروپپتید و زیر واحد بالغ، مولکول pro-vWF متشکل از ۲۷۹۱ اسیدآمینه 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 متصل‌شده دُم‌به‌دُم با تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی سربه‌سر(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* در نهایت به عنوان یک پروتئین بالغ در اجسام وایبل‌پالادِ سلول‌های اندوتلیال(Weibel-Palade bodies)، 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 درسال 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 اینترون‌ها از ۹۷ جفت‌باز تا تقریباً ۱۹/۹ کیلوباز متغیر هستند. پپتید نشانه و پروپپتید فاکتور فون‌ویلبراند توسط ۱۷ اگزون در تقریباً ۸۰ کیلو باز از DNA ژن *vWF* رمزگذاری می‌شوند در حالی که زیرواحد بالغ فاکتور فون‌ویلبراند و ناحیه غیررمزکننده ′۳ توسط ۳۵ اگزون در حدود ۱۰۰ کیلوباز باقی‌مانده رمزگذاری می‌شود(۱۶).

بیماری فون‌ویلبراند:

vWD شایع‌ترین اختلال خون‌ریزی‌دهنده 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 کمّی یا کیفی در *vWF* ایجاد می‌شود و به صورت اتوزومی به ارث می‌رسد(۱۷، ۵).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

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 کاهش‌یافته 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* ۳۰ IU/dL 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 فون‌ویلبراند 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 انوع زیرگروه‌های ارثی vWD با مشخصه‌های بالینی و آزمایشگاهی مربوطه ذکر شده است(جدول ۱).

نوع ۱ بیماری یک اختلال کمّی 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 GPIb پلاکت‌ها دیده می‌شود. این تمایل افزایش یافته *vWF* برای اتصال به پلاکت‌ها سبب پاکسازی کمپلکس‌های *vWF*-پلاکت توسط سیستم رتیکولواندوتلیال می‌گردد. یک نقص مشابه افزایش کارکرد(gain of function) در GPIb 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

انعقادی سبب تخریب سریع این فاکتور و در نتیجه سطوح پایین فاکتور ۸ می‌شود که می‌تواند سبب تظاهر بیشتر خونریزی به ویژه پس از جراحی شده و نشانه‌هایی 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 می‌دهد. نوع ۳ با خونریزی‌های شدید پوستی - مخاطی و اسکلتی- ماهیچه‌ای(musculoskeletal) و کمبود شدید (*vWF:Ag* کمتر از ۵ IU/dL) یا فقدان سطح آنتی‌ژنی *vWF* بروز می‌کند (جدول ۱ الف و ب)(۲۷، ۲۴، ۲۳، ۱۸، ۱۰، ۶، ۵).

بیماری فون‌ویلبراند اکتسابی:

بر خلاف نوع ارثی بیماری(vWD) که شایع‌ترین اختلال ارثی خونریزی‌دهنده است، نوع اکتسابی بیماری (Acquired von Willebrand's Syndrome, AvWS) نادر می‌باشد، هرچند به نظر می‌رسد در بیشتر موارد، بیماری کم تشخیص داده شده(underdiagnosed) و یا به اشتباه به عنوان نوع ارثی (vWD) تشخیص داده می‌شود (misdiagnosed). در نتیجه شیوع آن غالباً کمتر از واقعیت تخمین زده می‌شود(underestimated). این موضوع احتمالاً به خاطر گستره وسیع ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماری است. با این حال بیماری فون‌ویلبراند اکتسابی از نظر بالینی یک اختلال خونریزی‌دهنده مهم است. مطالعه‌های مختلف گزارش شده بیانگر این موضوع هستند که احتمال ارجاع بیماران مبتلا به AvWS به متخصصین به ویژه هماتولوژیست‌ها و متخصصین قلب و در نتیجه شیوع بیماری نسبت به گذشته در حال افزایش است(۲۸، ۵).

جدول ۱- الف: انواع و زیر نوع‌های بیماری فون‌ویلبراند(vWD)، نحوه توارث و مشخصات بالینی بیماری

نوع بیماری فون‌ویلبراند (vWD)	نوع نقص	میانگین درصد شیوع در بیماران	زیر نوع بیماری (subtype)	نحوه توارث	علت زمینه بیماری	نوع و شدت خونریزی و نشانه‌های بالینی
نوع ۱	کمی	٪۸۰-٪۶۰ موارد	-	اتوزوم غالب	کاهش نسبی(خفیف) فاکتور ویلبراند (*vWF*)	به طور معمول بی‌علامت تا خونریزی خفیف تا متوسط پوستی مخاطی
نوع ۲	کیفی	٪۳۰-٪۲۰ 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 پلاکت‌ها 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 نشانه‌هایی شبیه هموفیلی A را نشان می‌دهد
نوع ۳	کمی	کمتر از ٪۱۰ موارد بیماری	-	اتوزوم مغلوب	کمبود شدید و یا فقدان کامل *vWF*ها	خونریزی‌های شدید پوستی مخاطی، اسکلتی، ماهیچه‌ای و مفصلی به ویژه پس از عمل جراحی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

جدول ۱- ب: انواع و زیر نوع‌های بیماری فون‌ویلبراند(vWD) و یافته‌های آزمایشگاهی بیماری

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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

vWD: بیماری فون‌ویلبراند، 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 آنتی‌ژنی فاکتور فون‌ویلبراند (von Willebrand's Factor Antigen)، vWF:Rco: فعالیت کوفاکتوری ریستوستین فاکتور فون‌ویلبراند (von Willebrand's Factor Ristocetin Cofactor)، vWF:CB: فعالیت اتصال به کلاژن فاکتور فون‌ویلبراند (von Willebrand' Factor Collagen Binding)، RIPA: آگلوتیناسیون پلاکتی وابسته به ریستوستین (Ristocetin Induced Platelet Agglutination)، HMWMs: مولتی‌مرهای فاکتور فون‌ویلبراند با وزن مولکولی بالا (High Molecular Weight Multimers)- برگرفته از (۲۷، ۲۴، ۲۳، ۱۸، ۱۰، ۶، ۵).

AvWS به علت نقایص ساختاری یا کارکردی *vWF* و ثانویه به اختلالات مختلف ایجاد می‌شود که بیماری‌های قلبی- عروقی و اختلالات لنفوپرولیفراتیو و میلوپرولیفراتیو ازشایع‌ترین عوامل ایجاد بیماری محسوب می‌شوند. اختلالات دیگر مانند بیماری‌های ایمونولوژیک، دیگر بدخیمی‌ها، بیماری‌های خودایمن، اختلالات مختلف دیگر، و نیز برخی مداخلات درمانی مانند تجویز عوامل ضد تشنج و یا استفاده از دستگاه‌های پشتیبانی مکانیکی گردش خون (mechanical circulatory support, MCS) به ویژه در بیماران قلبی- عروقی از عوامل نادر ایجاد AvWS در بیماران محسوب می‌شوند(جدول ۱)(۳۰، ۲۹). 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 فون‌ویلبراند 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 روش‌ها

در این نوشتار، به مروری بر بیماری فون‌ویلبراند اکتسابی، تاریخچه و یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی و روش تشخیص بیماری می‌پردازیم. در تهیه منابع نوشتار، با رجوع به پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Medline، Scopus و Google Scholar، با توجه به کلید واژه‌های مربوط به بیماری فون‌ویلبراند بر اساس MeSH، و هم چنین استفاده از واژگان ترکیبی و تکی von Willebrand's disease، von Willebrand's factor، von Willebrand's factor deficincy، acquired von Willebrand's disease، acquired von Willebrand's syndrome، acquired bleeding disorders و acquired blood coagulation disorders، با استفاده از عملگرهای[AND] و [OR] جستجو انجام گردید. سپس با استفاده از همین کلید واژه‌ها 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 چکیده‌ها پالایش گردید. در مرحله تدوین مطالب، ابتدا سرفصل‌های 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.

یافته‌ها

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 نشانه‌های خونریزی ناشی از ساییدگی کام سخت(abrasion of the hard palate) و پس از آن کبودی‌های خودبه‌خود(easy bruising) در بیمار واضح‌تر از قبل رخ می‌داد. 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

socket) همراه شد. خونریزی تا روز دهم بستری قطع نشد. مطالعه‌های آزمایشگاهی در آن زمان نشان داد که آزمون‌های زمان لختگی(clotting time, CT)، زمان پروترومبین(prothrombin ime, 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 فون‌ویلبراند 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 گلومرولونفریت 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 فون‌ویلبراند (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 فون‌ویلبراند و سلول‌های LE، طبیعی و ناپدید شدند و بیمار تا این سن و زمان گزارش بیماری (سال ۱۹۶۸) بدون علامت باقی ماند (۳۱).

۲-۱ 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 منتشرشد، 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 آن جا 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

شیوع آن کم تخمین زده می‌شود. تقریباً چیزی تا حدود ۴/۵ درصد بیمارانی که در آن‌ها تشخیص بیماری فون‌ویلبراند 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 ۰/۰۴ تا ۰/۱۳ درصد در جمعیت عمومی داشته باشد(۳۶، ۳۵، 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(۴۰-۳۷).

۳-۱ دامنه سنی ابتلا:

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(۴۱، ۳۷، ۳۰، ۲۹).

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):

۲-۱ 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 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 تغییرشکل‌یافته 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.

۲-۳ 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 دستگاه های 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.

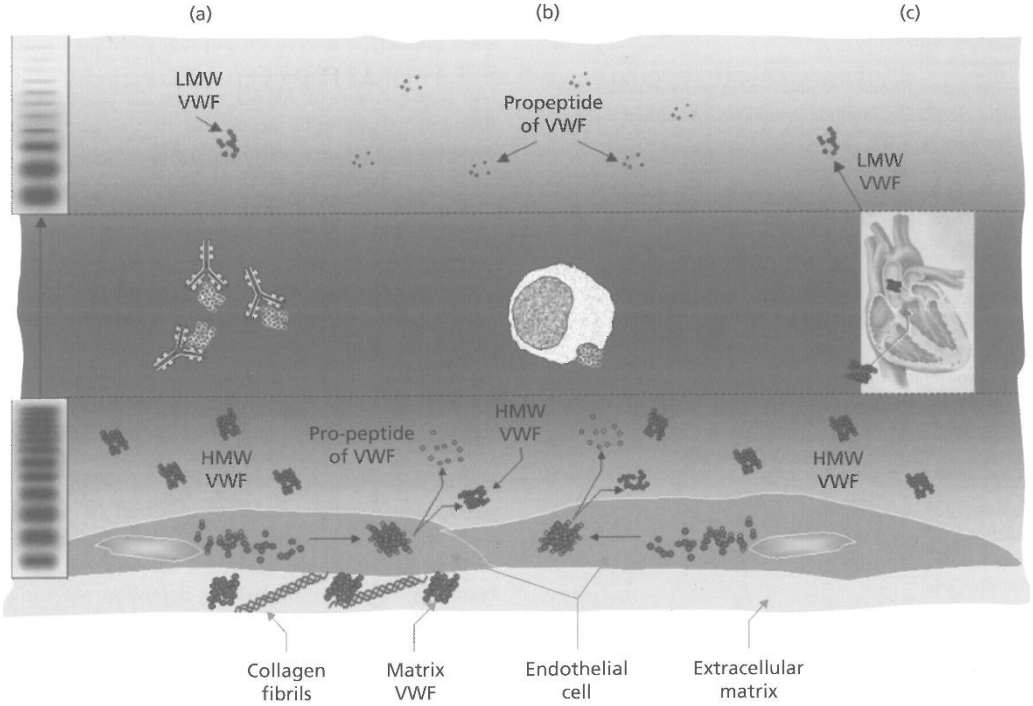
۲-۴ کاهش سنتز vWF:

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 می‌کنند. با این حال تعداد کمی از بیماری‌های مختلف، درصد زیادی از اختلالات مرتبط با AvWS را در بر می‌گیرند(جدول ۲)(۴۶).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]



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 پروپپتید *vWF* و رهاسازی، همه‌ی HMWMها حضور دارند که در جریان خون به مقدار مساوی با *vWF*های طبیعی دیده می‌شود. قسمت وسطی: سه سازوکار اصلی علت AvWS (a: اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی و غیراختصاصی که *vWF* را غیرفعال می‌کنند. این اتوآنتی‌بادی‌ها 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 HMWMها تحت شرایط استرس فشاری بالا که در ناهنجاری‌های دریچه قلبی رخ می‌دهد). قسمت بالایی: اثر این سه سازوکار بر روی ساختار *vWF* و کارکرد آن. در موارد حضور اتوآنتی‌بادی‌ها (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 پروپپتید *vWF* را می‌توان دید. موقعی که کلون‌های سلول‌های بدخیم (بخش b) و شرایط تنش فشاری بالا (بخش c) سبب AvWS می‌شوند، حذف ترجیحی HMWMها رخ می‌دهد که سبب کاهش فعالیت *vWF* به همراه غلظت‌های به نسبت طبیعی *vWF* می‌شود(۳۴).

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 میلوپرولیفراتیو 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 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).

۱-۳ اختلالات قلبی- عروقی:

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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

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

بیماری‌های مرتبط با AvWS					
۱- بیماری‌های قلبی عروقی	بیماری‌های ساختاری قلب	نارسایی‌های قلبی	۳- بدخیمی‌ها	اختلالات لنفوپرولیفراتیو	گاموپاتی مونوکلونال با اهمیت نامشخص (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)
		نقص دیواره بین بطنی (ventricular septal defect)			مولتیپل میلوما
		بیماری قلبی مادرزادی با جریان بالا (congenital heart disease with high flow state)			
		تنگی آئورت (aortic stenosis)			لنفوم غیرهوچکین
		نارسایی یا افتادگی دریچه میترال (mitral valve regurgitation or prolapse)			لوسمی مزمن لنفوسیتی
		اندوکاردیت			بیماری ولدنشتروم
	دستگاه‌های مصنوعی بهبود کارکرد قلبی	دستگاه‌های کمکی بطنی (ventricular assist device, VAD)		اختلالات میولوپرولیفراتیو	ترومبوسیتمی اساسی
		دستگاه اکسیژن‌رسانی غشایی برون‌پیکری (extracorporeal membrane oxygenation device, ECMO)			پلی‌سیتمی ورا
		دستگاه پشتیبانی مکانیکی گردش خون (mechanical circulatory support, MCS)			لوسمی مزمن میلوسیتی
		پروتزهای دریچه ناکارآمد (dysfunctional valve prostheses)			میلوفیبروز اولیه
	دیگر بیماری‌های مرتبط با اختلالات قلبی عروقی	سندروم نونان (Noonan syndrome)		تومورهای جامد	تومور ویلمز
					دیگر سرطان‌ها مثل کارسینوم سلولهای اروتلیال (urothelial cell carcinoma)
۲- اختلالات ایمنی	لوپوس اریتماتوز سیستمیک		۴- داروها و مواد شیمیایی	اسید والپروئیک (ضد تشنج)	
	دیگر اختلالات ایمنی			نشاسته هیدروکسی اتیل	
				آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند گریزئوفولوین: ضد قارچ، سیپروفلوکساسین و سفالوسپورین" ضد باکتری)	
			۵- دیگر اختلالات و علل نادر	هیپوتیروئیدی	
				آنژیودیسپلازی دستگاه گوارش	
				اورمی	
				عفونت‌های ویروسی	

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

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(۵۰-۴۸). 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*:Ag، *vWF*:RCo و *vWF*:CB در سطح طبیعی هستند و یا حتی افزایش دارند. نسبت‌های *vWF*:RCo/Ag و *vWF*:CB/Ag اغلب اما نه همیشه، کاهش‌یافته 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، ۵۰، 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 (۵۶، ۵۵).

۲-۳ 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 در۵۰٪ 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 لنفوپلاسماسیتیک (Lymphoplasmacytic Lymphoma) و آمیلوئیدوز نیز با شیوع کمتری به عنوان عامل AvWS معرفی شده‌اند(۶۶-۶۳).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

۲-۲-۳ 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)، هم‌چنین در لوسمی مزمن میلوئیدی (chronic myelocytic leukemia, CML)، میلوفیبروز اولیه (primary myelofibrosis, PM) و برخی مواقع در لوسمی‌های حاد گزارش شده است(۷۲-۶۸). 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 $۱۵۰۰\times۱۰^{۳}/\mu L$) 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 ± انحراف معیار شمارش پلاکتی ۲۰۱۶/nL±۱۰۷۰ 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 ۶۳۸/nL (با دامنه ۱۲۰/nL-۱۳۰۵) 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 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 آنتی‌فسفولیپید (antiphospholipid antibody syndrome)، حضور ضد انعقادهای شبه لوپوسی(lupus-like anticoagulants)، سندروم شوگرن(Sjogren's syndrome)، اسکلروز 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 گریزئوفولوین(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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

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 فون‌ویلبراند دیده می‌شود، به طور کلی سبب افتراق نوع ارثی و اکتسابی(vWD و AvWS) نمی‌شود. بنابراین موقعی که یافته‌های آزمایشگاهی احتمال تشخیص بیماری فون‌ویلبراند 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 فون‌ویلبراند 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)، آنتی‌ژن فون‌ویلبراند (*vWF*:Ag)، کوفاکتور ریستوستین(*vWF*:RCo)، و فعالیت اتصالی *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 محسوس‌تر *vWF*:RCo و *vWF*:CB است. در واقع سنجش‌های فعالیت کیفی *vWF* (از جمله *vWF*:RCo و *vWF*:CB) اغلب خوانش پایین‌تر نسبت به سنجش کمّی 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، آنتی‌ژن و منومرهای *vWF* را ارزیابی می‌کنند. ارزیابی vWF:Ag، مونومر vWF را صرف نظر از پلیمریزاسیون آن اندازه‌گیری می‌کند. vWF:RCo ظرفیت اتصالی *vWF* را به گلیکوپروتئین Ib پلاکتی اندازه‌گیری می‌کند. بر خلاف آزمون‌های سنجش آنتی‌ژن، *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.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

ظرفیت اتصالی به کلاژن(*vWF*:CB)، اتصال *vWF* به گیرنده کلاژن پلاکتی را اندازه‌گیری می‌کند و با آنتی‌ژن *vWF* در اتباط است. نسبت کاهش‌یافته *vWF*:CB/Ag می‌تواند بیانگر کاهش انتخابی یا فقدان HMWMs باشد (۹۷، ۴۴). در مجموع، نسبت کاهش‌یافته *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 ورکاپ تشخیصی بیماری انجام شود، اما نتایج متضادی درباره حساسیت آن گزارش شده است. نسبت کاهش‌یافته *vWF*:RCo/Ag یا *vWF*:CB/Ag می‌تواند بیانگر اختلالات ساختاری یا کارکردی *vWF* باشد حتی اگر فعالیت کامل مولکول در محدوده‌ی 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.

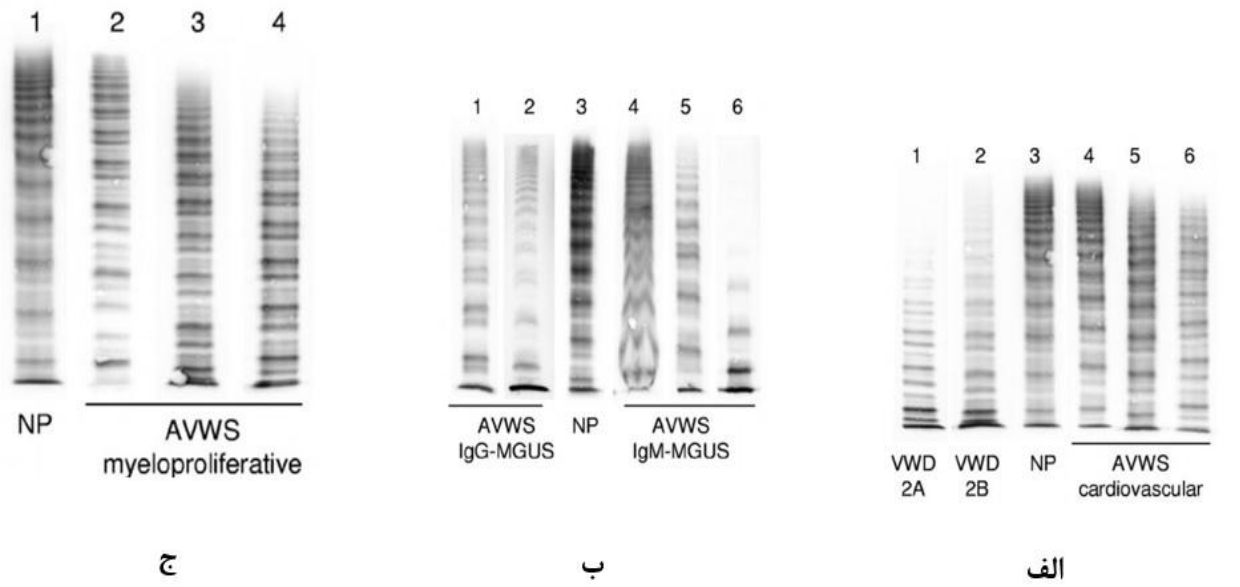
۴-۲ پروپپتید vWF:

در مطالعه‌های گزارش شده که اندازه‌گیری سطوح پروپپتید *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 افزایش‌یافته *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/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 پروپپتید اغلب طبیعی است(۱۰۱-۹۹، ۲۴، ۱۴).

۴-۳ سنجش‌های مولتی‌مری:

الکتروفورز مولتی‌مر *vWF* با اثبات نقص مولتی‌مری HMW به تشخیص AvWS از نوع vWD ۱ کمک می‌کند (۱۰۲). فقدان یا کاهش HMWMs را می‌توان با استفاده از تراکم‌سنجی(densitometry) به طور کمّی 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 HMWMs شوند (۱۰۳، ۲۸). طبق گزارش‌ها، استاندارد طلایی برای شناسایی ناهنجاری‌های ساختاری *vWF*، سنجش مولتی‌مری با استفاده از جداسازی الکترفورزی 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 HMWMs بعضی مواقع در بیماران با نتایج طبیعی RCo و CB و حتی نسبت‌های طبیعی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]



شکل ۳: سنجش مولتی‌مری در بیماران فون‌ویلبراند ارثی و اکتسابی و مقایسه با نمونه پلاسمای طبیعی(normal plasma, NP). الف- مقایسه سنجش مولتی‌مری در AvWS به علت بیماری‌های قلبی عروقی با vWD نوع ۲A و ۲B. ب- AvWS به علت MGUS. ج) AvWS به علت MPDs (۲۸)

RCo/Ag و CB/Ag دیده می‌شود(۳۰). در شکل ۳ چند نمونه از سنجش مولتی‌مری به صورت شماتیک در بیماران vWD و AvWS با انتشار طبیعی مولتی‌مرهای *vWF* در نمونه پلاسمای طبیعی مقایسه شده است(شکل ۳).

۴-۴ سنجش اتوآنتی‌بادی‌ها:

بر خلاف هموفیلی اکتسابی، تعداد کمی از موارد AvWS با سازوکار اتوآنتی‌بادی بر ضد فعالیت *vWF* مرتبط با پلاکت مشخص می‌شوند. با این وجود، به نظر می‌رسد حضور آنتی‌بادی‌های نوترالیزان با تمایل شدیدتری به خونریزی همراه باشد و به همین دلیل غربال آنتی‌بادی باید در همه موارد AvWS انجام شود(۱۰۴، ۹۹، ۹۳، ۵۷).

متداول‌ترین 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 سانتی‌گراد و به دنبال آن اندازه‌گیری *vWF*:RCo و *vWF*:CB اضافی (residual) است. با این حال، مهارکننده‌ها به ندرت شناسایی می‌شوند و آنتی‌بادی‌هایی که به *vWF* متصل شده و پاکسازی پلاسمایی آن را بدون خنثی کردن فعالیت *vWF* تسریع می‌کنند، با این روش قابل شناسایی نیستند. سنجش‌های الایزا نیز به عنوان یک گزینه مطرح هستند اما هنوز به اندازه کافی استانداردسازی نشده‌اند(۱۰۵، ۹۹، ۶۴، ۵۷).

اتوآنتی‌بادی‌های آنتی-*vWF* در پاتوژنز برخی بیماران AvWS به ویژه مبتلایان به اختلالات لنفوپرولیفراتیو(LPDs) نقش دارند و شناسایی آن‌ها یک ممیزه‌ی تشخیصی(pathognomonic) برای سازوکار اکتسابی کمبود *vWF* است. هم‌چنین به نظر می‌رسد که حضور این اتوآنتی‌بادی‌ها با افزایش تمایل به خونریزی در بیماران همراه است. با این حال این آنتی‌بادی‌ها تنها در ۱۴ درصد موارد مشکوک به AvWS شناسایی شده‌اند و ویژگی‌های کارکردی متنوعی را نشان می‌دهند. همچنین به نظر می‌رسد حضور اتوAbها با خون‌ریزی شدیدتر همراه است(۵۸، ۳۰).

برخلاف هموفیلی اکتسابی که مهارکننده‌های فاکتور ۸

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

عملاً همیشه عامل بیماری می‌باشند و با ارزیابی‌های آزمایشگاهی استاندارد قابل شناسایی هستند، تنها در تعداد کمی از بیماران AvWS می‌توان Abهای خنثی‌کننده یا نوترالیزان را با استفاده از ارزیابی‌های خنثی‌کنندگی *vWF*:Ag، *vWF*:RCo، *vWF*:CB یا RIPA و مطالعه‌های پلاسمای مخلوط شناسایی کرد. با این حال، این ارزیابی‌ها از نظر تکنیکی مشکل بوده و قادر به شناسایی آنتی‌بادی‌های غیرنوترالیزان مرتبط نیستند. بنابراین، شناسایی مهارکننده‌ها در درصد کمی از بیماران AvWS ضرورتاً به معنای عدم حضور اتوآنتی‌بادی‌ها نیست، بلکه ممکن است منعکس‌کننده حضور اتوAbهای غیرنوترالیزان باشد که پاکسازی *vWF* را از جریان خون سرعت می‌بخشند بدون اینکه روی سنجه‌های کارکردی قابل اندازه‌گیری اثر مهارکنندگی داشته باشند(۱۰۷، ۱۰۶، ۵۷).

افزون بر اتوآنتی‌بادی‌ها ، یافتن یک پروتئین مونوکلونال توسط الکتروفورز پروتئین‌های سرمی نیز برای تشخیص AvWS محل بحث است. هم‌چنین برخی مواقع مهارکننده‌ها با *vWF* کمپلکس‌های اشباع تشکیل میدهند و بنابراین مانع شناسایی خود می‌شوند، مگر این که با کمک حرارت یا دیگر روش‌های فیزیکی یا شیمیایی کمپلکس‌ها تجزیه شود. هم‌چنین یک روش الایزا معرفی شده که طیف وسیع‌تری از آنتی‌بادی‌های متصل‌شونده به *vWF* را شناسایی می‌کند. آنتی‌بادی‌ها غیرنوترالیزان متصل‌شونده به *vWF* در بیماران LPDs و نیز دیگر اختلالات زمینه‌ای گزارش شده و می‌توان آن‌ها را توسط ELISA شناسایی کرد هر چند هنوز هیچ ارزیابی استانداردسازی شده‌ای برای شناسایی آن‌ها در دسترس نیست. لازم به ذکر است که *vWF* مشتق از پلاسما حاوی آنتی‌ژن گروه خونی ABO است و نباید به عنوان آنتی‌ژن برای شناسایی اتوAbها در ELISA استفاده شود. به دلیل این‌که حضور ایزوآگلوتینین‌ها می‌تواند سبب نتایج مثبت کاذب گردد. با این حال، می‌توان برای رفع این نقیصه از *vWF* انسانی نوترکیب بیان‌شده در سلول‌های حیوانی کشت‌شده به عنوان ریجنت 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 مثال در یک مطالعه، هیلمن و همکاران AvWS را در بیماران تحت MCS ارزیابی کردند، و تشخیص بیماری را بر مبنای سنجش مولتی‌مری بنا نهادند که HMWMs غایب بودند و نیز دست‌کم یکی از نسبت‌های کارکردی *vWF* کاهش‌یافته بود(۱۰۸). البته ترجیح این است که تمامی سنجش‌های مربوط به فاکتور فون‌ویلبراند از جمله *vWF*:Ag، *vWF*:RCo، *vWF*:CB و سنجش‌های مولتی‌مری در بیماران مشکوک به AvWS انجام شود.

لازم به ذکر است که نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی مرتبط با AvWS در اختلالات مختلف به طور معمول باعث ایجاد بیماری فون‌ویلبراند نوع ۲ می‌شود، هر چند در برخی بیماری‌ها و حالات مختلف، بیماری نوع ۱ و یا ۳ هم گزارش شده است(۱۰۹).

هم‌چنین باید به یاد داشت که اختلالات مرتبط با AvWS در جمعیت به نسبت معمول هستند. بنابراین انجام آزمون‌های غربالگری جمعیتی ضروری نیست و حتی می‌تواند منجر به کسب نتایج مثبت کاذب فراوان و در نتیجه درمان‌های غیر ضروری گردد. بنابراین انجام آزمون‌های تشخیصی در بیماران بی‌علامت، باید بر مبنای قضاوت بالینی پزشک هر بیمار باشد(۲۸).

۵- نشانه‌های بالینی و مدیریت درمان بیماری:

نشانه‌های بالینی در نوع ارثی و اکتسابی بیماری ویلبراند به طور عمده یکسان هستند. بنابراین انجام آزمون‌های غربالگری در بیماران دارای اختلالات زمینه‌ای مرتبط با AvWS قبل از جراحی ماژور و دیگر مداخلات با خطر بالای خونریزی پیشنهاد می‌شود(۲۹).

نشانه‌های بالینی این بیماری همانند نوع ارثی، به طور عمده با خونریزی از مخاط(غشاهای موکوسی) مجاری معده‌ای روده‌ای(گوارشی) و ادراری تناسلی همراه است. به علاوه هماتوم‌های بافت نرم و خونریزی‌های پس از عمل جراحی نیز معمول هستند(۳۴). با این حال، شدت نشانه‌های بالینی در AvWS بستگی به شدت بیماری زمینه دارد و با درمان بیماری زمینه‌ای، این بیماری نیز از بین می‌رود. بنابراین پیش‌آگهی و نیز مدیریت درمان بیماری وابسته به پاتوفیزیولوژی زمینه مرتبط با بیماری است. با

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

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 باقی‌مانده است. هیچ دستورالعمل مبتنی بر شواهدی برای مدیریت بیماری وجود ندارد. درمان بیماری‌های زمینه‌ای بسته به بیماری به وسیله کورتیکواستروئیدها، شیمی‌درمانی، سرکوبگرهای ایمنی، رادیوتراپی، جراحی و یا جایگزینی دریچه قلبی(vavle replacement) در بیماران نقص دریچه‌های قلبی می‌توانند 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 آن‌را درمان کند. برخی از این گزینه‌های درمانی مانند دسموپرسین، کنسانتره‌های حاوی *vWF*، کنسانتره‌های فاکتور ۸ نوترکیب(فاقد *vWF*)، فاکتور ۷ نوترکیب 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 فون‌ویلبراند 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 فون‌ویلبراند 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 جزییات 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 دیرهنگام حوادث خون‌ریزی در یک زمینه با تاریخچه منفی خانوادگی باید شک را به سمت AvWS ببرد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

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, Badiee 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- Stockschlaeder 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, Badiee 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- Seidizadeh 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 CVESS Study. Clin Appl Thromb Hemost 2022; 28: 1-10.
21- Echahdi H, El Hasbaoui B, El Khorassani M, Agadr A, Khattab 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, Amoohossein 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

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 Larochellière 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, Favaloro 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.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

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, Schafhausen 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-Ruíz 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, Perkhofer 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, Claeyssens 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.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

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, Kracskó 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- Favaloro 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, OhtsukaM, 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.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2023;20 (2): 155-177

Review Article

Acquired von Willebrand Syndrome

Rajabi A.[1], Ahmadinejad M.[1]

[1]*Blood 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: *minooam@gmail.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]