

von Willebrands sjukdom – från biokemi till klinisk praxis



SIGNY VALA SVEINSDOTTIR, ST-läkare

Signy.Sveinsdottir@skane.se

ANDREAS HILLARP, docent, sjuk-

huskemist, Labmedicin Skåne

JAN ASTERMARK, docent, över-

läkare

PETER J SVENSSON, docent, överläkare

ERIK BERNTORP, professor, över-

läkare; samtliga Koagulations-

centrum, Skånes universitets-

sjukhus, Malmö

von Willebrands sjukdom är den vanligaste av de ärftliga blödningsjukdomarna. Sjukdomen ärvs autosomt och förekommer till skillnad från hemofili hos både män och kvinnor. Vissa studier har beskrivit en prevalens kring 1 procent, men endast 1/10 000 har kliniska blödningsymtom [1-3], och sannolikt finns det därför ett stort mörkertal.

Första fallet beskrevs 1926 av den finländske läkaren Erik von Willebrand. Han beskrev sjukdomens kliniska symtom och ärftlighetsgång i en stor familj från Föglö på Åland [4] (Figur 1). Längre trodde man att sjukdomen berodde på brist på faktor VIII (FVIII), men på 1950-talet insåg man att orsaken hade att göra med en faktor som var skild från hemofilifaktorn, von Willebrand-faktorn (vWF), och att denna nyupptäckta faktor, förutom att ha trombocytaktiv förmåga, även är bärare av FVIII [5].

Sedan dess har förståelsen för von Willebrands sjukdom ökat även om det ofta är svårt att ställa diagnosen, något som kräver både positiv blödningsanamnes och laboratoriefynd.

Kliniska symtom – i första hand slemhinneblödningar

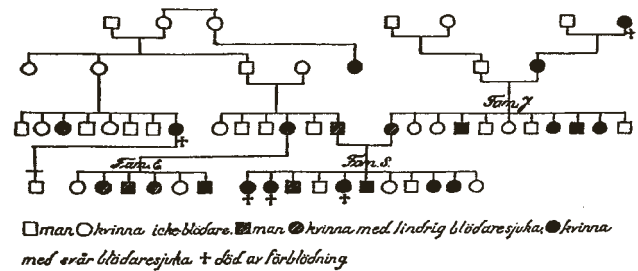
vWF är nödvändig för primär hemostas, och därför är sjukdomens symtom (Fakta 1) i första hand slemhinneblödningar, t ex från gingiva, näsblödningar och menorrhagi samt postoperativa blödningar [6]. Blåmärken är vanliga, och ofta uppvisar patienterna blödningsproblem i samband med tandextraktion. Blödningsbenägenhet i släkten är vanligt. Gastrointestinal blödning är sällsynt och ofta relaterad till angiodyplasier hos patienter med von Willebrands sjukdom.

Det finns en skillnad mellan undergrupperna avseende blödningsymtomens allvarlighetsgrad. Blödningar från leder och tarm samt cerebrala blödningar är vanligare vid von Willebrands sjukdom typ 3, där vWF saknas i plasma och trombocyt- och FVIII-nivåerna samtidigt är låga [7].

vWF har två biokemiska huvudroller

vWF spelar två huvudroller. Dels är vWF bärare av FVIII, som därmed skyddas från nedbrytning och får en längre biologisk halveringstid, dels binder vWF trombocyter till subendotelialt kollagen vid kärlskada och medverkar i trombocytadhesion och -aggregation.

Åländsk blödaresläkt



Figur 1. Släktträd från åländsk blödaresläkt. Den första familjen med von Willebrands sjukdom beskrevs av Erik von Willebrand 1926. Familjen kom från Föglö på Åland, och första fallet var Hjördis S, en 5-årig flicka som hade ökad blödningsbenägenhet. Hon fick livshotande blödningar och dog av en menstruationsblödning vid 13 års ålder. Sex av Hjördis' tio syskon hade blödningsymtom. Denna historia var första ledtråden till upptäckten av von Willebrands sjukdom. (Från: von Willebrand EA. Hereditär pseudohefemofili. Finska Läkaresällskapet Handlingar. 1926;67:7-112.)

vWF är ett multimeriskt glykoprotein, som tillverkas i endotelceller och i megakaryocyter. vWF-genen ligger på korta armen av kromosom 12 och innehåller 178 kilobaspar fördelade över 52 exoner. Den producerar en polypeptid, som intracellulärt polymeriserar med hjälp av disulfidbindningar och bildar en serie av multimerer, som kan bli upp till 20 miljoner dalton i storlek. De mest högmolekylära formerna av vWF har också den största biologiska aktiviteten [8, 9].

Biosyntesen innefattar både en kontinuerlig frisättning till cirkulationen, men vWF kan också lagras intracellulärt i »Weible-Palade«-partiklar i endotelcellerna och i trombocytternas α -granula.

vWF har en karakteristisk struktur och kan delas in i specifika domäner, som har distinkta funktioner. I samband med sekretionen klyvs vWF-multimererna så att ett typiskt spektrum av olika molekulstorlekar genereras. Det vWF-klyvande proteaset är ett metalloprotein kallat ADAMTS13. Vid brist på ADAMTS13 föreligger abnormt högmolekylära multimerer, som kan orsaka trombocyttaggregation med sjukdomen trombotisk trombocytopen purpura som följd [8, 9].

Vid kärlskada fungerar vWF som en förbindelse mellan exponerat kollagen i subendotelet och trombocyter genom receptorn glykoprotein Ib-IX-V (GPIb). Detta leder i sin tur till trombocytaktivering, vilket rekryterar nya trombocyter till kärlskadan. Dessutom tar vWF del i trombocyttaggregationen genom att binda trombocytterna via receptorn GPIIb/

■ sammanfattat

Prevalensen av von Willebrands sjukdom är cirka 1 procent.

De flesta patienter har lindriga symtom, men vid von Willebrands sjukdom typ 3 kan allvarliga blödningar uppstå. Hörnstenar i diagnostiken är blödningsymtom, familjehistoria och laboratoriefynd.

Lindriga sjukdomsformer behandlas med desmopressin och tranexamsyra, vid svåra former används koncentrat av von Willebrand-faktor och faktor VIII.

Genetiska analyser kommer att spela större roll i framtiden för såväl diagnos som behandling.

■ fakta 1. Kliniska symtom

- Blåmärken/hematom
- Näsbildning
- Menorragi
- Blödningar från sår
- Gingival blödning
- Blödning efter tandextraktion
- Postoperativ blödning
- Tarmblödning
- Ledblödning
- CNS-blödning

IIIa på trombocyterna, varvid en trombocytplugg bildas [10].

Många faktorer kan påverka plasmanivån av vWF (och FVIII), tex infektioner, långvariga sjukdomar och övriga stressituationer.

ABO-blodgrupp spelar också en stor roll för variationen. Individer med blodgrupp O har FVIII/vWF-nivåer som är 25–35 procent lägre än patienter med blodgrupp A, AB eller B. Mekanismen innebär sannolikt att blodgruppssocker på vWF har inflytande över klyvningshastigheten av ADAMTS13. Grupp A- och B-socker gör vWF mer resistent mot ADAMTS13, medan sockerstrukturen hos grupp O medför ökad katabolism och kortare livslängd [11, 12].

Flera undergrupper av sjukdomen finns

Mer än 20 undergrupper av von Willebrands sjukdom har beskrivits, även om endast 6 accepteras i dag enligt rådande klassificering [13]. De varierar efter om defekten är kvantitativ (typ 1 och 3) eller kvalitativ (typ 2) (Tabell I).

Typ 1. Den vanligaste typen av von Willebrands sjukdom är typ 1. Omkring 70 procent av alla patienter har denna typ. Vid typ 1 är vWF strukturellt normal, men mängden är för låg. Symtomen är oftast lindriga, och därför kan det vara svårt att särskilja patienter med von Willebrands sjukdom från friska individer.

Typ 3. Den mest sällsynta formen (5 procent av alla typerna) är typ 3. Samtidigt är det den mest allvarliga formen med avsaknad av vWF. FVIII är dessutom lika låg som vid moderat blödersjuka, vilket bidrar till sjukdomsbilden. Symtomen är delvis som vid hemofili med allvarliga blödningar i bl a leder och muskler, förutom de för von Willebrands sjukdom typiska slemhinneblödningarna.

Typ 2. I dag finns 4 undergrupper inom von Willebrands sjukdom typ 2 (typ 2A, 2B, 2M och 2N), alla med olika kvalitativa defekter. Typ 2A karakteriseras av en selektiv brist på högmolekylära vWF-multimerer. Orsaken är antingen ökad

»... endast 1/10 000 har kliniska blödningssymtom ..., och sannolikt finns det därför ett stort mörkertal.«

proteolys via ADAMTS13 eller defekt multimerisering, som leder till sekretion av företrädesvis mindre multimerer. Klassisk typ 2B kännetecknas av ökad affinitet för trombocyt-receptorn GIb, som kan föranleda trombocytopeni.

Typ 2B har oftast intakt multimerbildning, men eftersom dessa spontant binder till trombocyter ökas också nedbrytningen med ADAMTS13, varför man på laboratoriet ser en reducerad fraktion av de högmolekylära multimererna. En sällsynt variant, typ 2B Malmö/New York, har dock normala multimerer och ingen trombocytopeni.

I typ 2M återfinns kvalitativa varianter som innebär en förlust av trombocytbindningen men med en närmast intakt distribution av vWF-multimererna [14].

Den sista undergruppen av kvalitativa defekter utgörs av typ 2N Normandie, vilket innebär reducerad förmåga att binda FVIII. Det leder till minskad stabilitet av FVIII i cirkulationen och resulterar i en fenotyp som liknar lindrig hemofili A med disproportionerligt låg FVIII i förhållande till vWF.

Förvärvad von Willebrands sjukdom är en sällsynt sjukdom, som innebär låga nivåer av vWF och FVIII. Omkring 50–60 procent orsakas av lymfo- eller myeloproliferativa sjukdomar, men förvärvad sjukdom kan också vara en följd av tumörer, immunologiska rubbningar, kardiovaskulära sjukdomar, hypotyroidism, läkemedelspåverkan m m. Patofysiologin är inte fullständigt karakteriserad, men bindning till maligna cellkloner och förlust av högmolekylära multimerer på grund av ökade skjivningskrafter (ger ökad nedbrytning av ADAMTS13) har sannolikt en roll. Vid stenosis eller klaffdefekter kan tillkomma mekanisk destruktion av multimerer eller adsorption av dem till ytan av aktiverade trombocyter. Dessutom kan clearance av multimererna ökas om orsaken är förekomst av antikroppar. Symtomen liknar dem vid ärftlig von Willebrands sjukdom, men debuterar oftast senare i livet [15].

Familjehistoria en hörnsten i diagnostiken

Hörnstenar i diagnostiken är blödningssymtom, familjehistoria och laboratoriefynd (Fakta 2). Ökad kunskap om ärftlighet och mutationer har tillfogat mycket till de diagnostiska möjligheterna, och framtida rön kommer förhoppningsvis att ytterligare klargöra samband mellan fenotyp och genotyp.

Vid misstanke om von Willebrands sjukdom är anamnesen viktigast. Man bör använda ett blödningsschema i form av ett

TABELL I. von Willebrands sjukdom – undergrupper (vWF = von Willebrand-faktor; FVIII = koagulationsfaktor VIII).

Grupp	Defekt	Symtom
Typ 1	Partiell kvantitativ brist på vWF	Slemhinneblödningar, oftast lindriga
Typ 2	Kvalitativ brist på vWF	Slemhinneblödningar i första hand, lindriga till medelsvåra
Typ 2A	Brist på högmolekylära multimerer och minskad vWF-beroende adhesion	
Typ 2B	Brist på högmolekylära multimerer med ökad affinitet för trombocyt-receptor GPIb	Trombocytopeni
Typ 2M	Reducerad trombocytadhesion utan brist på vWF-multimerer	
Typ 2N	Minskad affinitet för FVIII utan brist på vWF-multimerer	
Typ 3	I det närmaste total brist på vWF och mycket låg nivå av FVIII	Blödningar från slemhinnor, leder och gastrointestinalkanal samt postoperativt

■ fakta 2. Diagnos

Anamnes	vWF-kollagen bindning (vWF:CB),
• Blödningsschema	FVIII-koagulationsaktivitet (FVIII:C),
Familjehistoria	vWF-multimerer
• En förstgrads- eller två andragsläktingar	FVIII-bindande kapacitet hos vWF (vWF:FVIIIb),
Laboratorieprov	RIPA (ristocetininducerad trombocyttaggregation)
• Hb, vita, trombocyter, CRP	Trombocyttaggregation
• APTT, PK(INR)	• Genetiska analyser
• ABO-blodgrupp	
• Ristocetin-kofaktoraktivitet (vWF:RCo),	
vWF-antigen (VWF:Ag),	

standardiserat frågeformulär enligt Tosetto et al [16]: <<http://www.koagulationscentrum.umass.se>>.

Höga poäng (≥ 4 i formuläret ovan) ökar sannolikheten för blödningssjukdom, speciellt om patienten haft blödningar i samband med operation eller tandextraktion [16]. Många unga personer har dock inte genomgått vare sig tandextraktioner eller operationer och får således lägre poäng, vilket kan ge lägre känslighet vid användandet av frågeformuläret.

Positiv familjehistoria (utom för de recessiva typerna, 2N och 3) innebär att minst en förstgrads- eller minst två andragsläktingar har en typisk anamnes för von Willebrands sjukdom samt laboratoriefynd.

Utredningar ska innefatta ABO-blodgrupp, och det är viktigt att utesluta andra hematologiska orsaker avseende trombocyter, hemoglobin, leukocyter, APTT, PK(INR) och fibrinogen (exempelvis immunologisk trombocytopeni, som kan förväxlas med von Willebrands sjukdom typ 2B). Blödningstid (enligt Ivy) var länge ett screeningtest i samband med blödningsutredning men har i dag ersatts av mer specifika test. Speciella analyser innebär att mäta nivån av vWF och dess funktion samt FVIII-nivån.

Ristocetin-kofaktoraktivitet (vWF:RCo) är en viktig in vitro-metod för att mäta funktionen av vWF i plasma och är i dag en screeninganalys för sjukdomen. Ristocetin är ett antibiotikum, som kan öka interaktionen mellan vWF och trombocyter utan behov av skjuvningskrafter, vilket avspeglar hur vWF binder GPIb och tar del i trombocyttaggregation/-adhesion.

Ett annat funktionellt test, som kan utgöra ett komplement till vWF:RCo-testet, är att mäta förmågan hos vWF att binda till kollagen. Andra nödvändiga analyser innebär koncentrationsbestämning av vWF-antigen (vWF:Ag) samt bestämning av aktiviteten av FVIII och distributionen av vWF-multimerer genom elektroforetisk storleksseparation och efterföljande immunkemisk detektion.

Speciellt vid diagnostik av typ 2-undergrupper är det viktigt att inkludera vWF-multimerer, men även ett så kallat RIPA-test (ristocetininducerad trombocyttaggregation), som mäter trombocyttaggregation för att differentiera mellan typ 2A (sänkt RIPA-värde) och typ 2B (förhöjt RIPA-värde). För att säkerställa diagnosen von Willebrands sjukdom typ 2N kan man mäta vWF:s bindningskapacitet till FVIII med ett specifikt test.

Som hjälp att tolka analysresultaten kan man studera bla kvoten mellan vWF:RCo och vWF:Ag, vilken oftast skiljer mellan kvantitativ (typ 1 och 3) och kvalitativ (typ 2) defekt vid von Willebrands sjukdom [17] (Fakta 3; för algoritm se <<http://www.nordhemophilia.org>>).

Det är inte alltid lätt att ställa diagnos utifrån FVIII- eller

vWF-nivå, eftersom åtskilliga faktorer kan påverka dessa parametrar. Dessutom finns normala varianter där vWF ligger vid nedre gränsen. Det är också betydelsefullt att utesluta trombocyttdysfunktion med adekvata undersökningar. Typ 3 är oftast enkel att diagnostisera då vWF:RCo och FVIII:C (FVIII-koagulationsaktivitet) visar låga värden. Vid förvärvad von Willebrands sjukdom är ett karakteristikum att kvoten mellan vWF:RCo och vWF:Ag är sänkt med brist på högmolekylära vWF-multimerer (HMWM) [17].

Under de senaste åren har möjligheten till genetiska analyser ökat, och sådana analyser kan vara till hjälp vid fastställande av diagnosen när fenotypen är oklar. Då försöker man hitta olika mutationer inom undergrupperna, men eftersom vWF-genen är stor och komplicerad i sin struktur kan det ibland vara svårt.

Till hjälp vid genetisk diagnostik finns en mutationsdatabas, där mutationer som orsakar von Willebrands sjukdom och vanliga polymorfier registreras: <<http://www.vwf.group.shef.ac.uk>>.

Ärftligheten till viss del kartlagd

von Willebrands sjukdom typ 1 är autosomt dominant med variabla fenotyper och penetrans. Genetiken bakom typ 1 är dock fortfarande oklar, och endast ett fåtal mutationer har bekräftats.

För de kvalitativa undergrupperna av von Willebrands sjukdom typ 2 är kunskapen om fenotyp och genotyp betydligt tydligare. Typ 2A är oftast dominant, med flest mutationer inom en specifik region av vWF-genen, som kodar för en särskild domän (A2) av proteinet. Typ 2B har dominant ärftlighet, där mutationer finns beskrivna endast för exon 28, som kodar för A1-domänen av proteinet. Typ 2M är också dominant; några heterogena mutationer är kända i exon 28 som kodar för A1-domänen, men varianter finns beskrivna även i andra exoner. Typ 2N har recessiv hereditet och uppvisar ofta ganska komplicerad penetrans. Mutationer finns oftast i FVIII-bindningsdomänen D' men kan också finnas i D3. Det

■ fakta 3. Laboratorieanalyser

Ristocetin-kofaktoraktivitet (vWF:RCo):	Viktigt funktionellt in vitro-test som mäter förmågan av vWF att binda till GPIb och orsaka agglutination av trombocyter.	vWF-multimerer: Viktigt test för att bestämma storleksdistributionen av vWF-multimerer. Selektiv brist på höga multimerer är indikativt för kvalitativa defekter.
vWF-kollagenbindning (vWF:CB):	Ett alternativt funktionellt test som mäter den kollagenbindande kapaciteten. Resultatet beroende på typ av kollagen.	FVIII-bindande kapacitet hos vWF (vWF:FVIIIb): Test som bestämmer vWF:s förmåga att binda till FVIII. Specifikt för von Willebrands sjukdom typ 2N.
vWF-antigen (vWF:Ag):	Mäter koncentration av vWF-antigen utan hänsyn till kvalitativa defekter.	FVIII-koagulationsaktivitet (FVIII:C)
Ristocetininducerad trombocyttaggregation (RIPA):	Ett trombocyttaggregations-test som mäter hur vWF kan aggregera trombocyter i närvaro av ristocetin. Förhöjt RIPA-värde är specifikt för typ 2B.	Bestämmer FVIII:s koagulationsaktivitet vWF-antikroppar
		Test finns för att bestämma neutraliserande antikroppar med funktionella test eller icke-neutraliserande antikroppar med immunologisk metod. Används vid misstanke om förvärvad von Willebrands sjukdom.

■ fakta 4. Behandling

- Svåra former behandlas med FVIII-/vWF-koncentrat.
- Desmopressin ges till de flesta patienter utom de med typ 2B och typ 3.
- Undantagsfall är patienter med antikroppar riktade mot vWF där rekombinant FVIII eller FVIIa kan vara aktuellt.
- Tranexamsyra kan ges vid alla typer av von Willebrands sjukdom.

är kliniskt viktigt att ställa diagnosen av denna typ för att utesluta bärarskap av hemofili A.

Typ 3-mutationer innebär avsaknad av vWF-produktion. Typ 3-mutationer nedärvs recessivt, och de kan vara spridda över hela genen. Genetisk analys för denna undergrupp spelar särskild roll vid prenatal diagnostik [18].

Att minska eller stoppa blödningar målet för behandling

Huvudmålet för behandling är att minska eller stoppa blödningar, oftast i samband med ingrepp eller operationer (Fakta 4). Det har betydelse hur stor operationen och blödningsrisken är. Regelbunden profylaktisk behandling är sällsynt, förutom vid von Willebrands sjukdom typ 3, där blödningar kan vara allvarliga och likna hemofili.

Det vanligaste läkemedlet är desmopressin, som är en variant av hormonet ADH. Det fungerar via vasopressinreceptorn och stimulerar endogen vWF-sekretion i plasma, och följaktligen ökar vWF temporärt, liksom FVIII. Responsen är ganska individuell, och därför rekommenderas ofta att patienten ges en provdos, varefter vWF- och FVIII-nivån följs [19].

Patienter med von Willebrands sjukdom typ 1 svarar oftast väl på desmopressin, men preparatet har inte god effekt vid typ 2A, eftersom vWF-ökningen är dysfunktionell. Typ 2N och 2M svarar oftast dåligt, och vid typ 2B används behandlingen sällan på grund av risk för trombocytopeni. Biverkningar av desmopressin är oftast lindriga och kan vara takykardi, huvudvärk, ödem och flush i ansiktet. Hyponatremi är en allvarlig men sällsynt biverkning till desmopressin med störst risk att utvecklas hos barn.

■ fakta 5. Patientfall

Fall 1

En 70-årig kvinna, som alltid hade haft lätt att få blåmärken, näs- och tarmblödningar samt led- och muskelblödningar, genomgick vid 16 års ålder (1956) en subtotal hysterectomi på grund av livshotande blödning. Hon hade förlängd blödningsstid och även sänkt faktor VIII-nivå. Hon fick faktorkoncentrat som innehöll antihemofilifaktor (faktor VIII) men också en annan komponent (som senare visade sig vara von Willebrand-faktorn), vilket inte bara ledde till ytterligare ökning av faktor VIII utan även korrigerade blödningsstiden! Diagnos?

Fall 2

En 62-årig man hade sedan 7 års ålder haft ökad blödningsbenägenhet i samband med tandextraktioner och mindre trauman samt näsblödningar och blåmärken. Ingen anamnesuppgift fanns om ökad blödningsbenägenhet i familjen. Laboratorieutredning visade att plasma saknade högmolekylära och intermediära multimerer av von Willebrand-faktorn. Vidare hade han kraftigt sänkt RIPA-värde. Ingen ökning av de högmolekylära multimererna erhöles vid tillförsel av desmopressin (DDAVP). Diagnos och behandling?

»von Willebrands sjukdom typ 1 ärvs autosomt dominant med variabla fenotyper och penetrans.«

Det antifibrinolytiska medlet tranexamsyra kan ges adjuvant eller som enda behandling. Ungefär 20 procent av patienterna med von Willebrands sjukdom sviktar på desmopressin och måste få koncentrat som innehåller vWF och FVIII vid akuta blödningar eller operationer. Proportionen mellan vWF:RCo och FVIII i koncentrat har betydelse, eftersom endogen ökning av FVIII adderas och kan stiga till höga nivåer. Om FVIII stiger till höga värden kan trombosrisk utvecklas, och därför är det viktigt att övervaka FVIII-nivån. I realiteten är dock risken för trombos mycket liten vid von Willebrands sjukdom. De preparat som finns i dag är utvunna ur plasma och har olika vWF/FVIII-kvoter och är virusinaktiverade. Enbart plasma ska inte användas på grund av risken för volymöverbelastning och infektionsrisk samt svårighet att administrera tillräcklig mängd faktor.

Antikroppar som inaktiverar vWF kan utvecklas hos 10–15 procent av typ 3-patienter. Studier har visat att rekombinant aktiverat FVII (rFVIIa) kan hjälpa under dessa omständigheter [20]. Trombocyter kan också ges när andra behandlingar misslyckats.

Vid förvärvad von Willebrands sjukdom är det viktigt att behandla underliggande tillstånd, och behandlingen riktas mot grundsjukdomen. Desmopressin och/eller kombinationspreparat kan användas. Högdos av IgG kan förlänga halveringstiden av vWF och kan hjälpa vid blödningar eller ges som profylaktisk behandling [15].

Nyligen publicerade studier visar att vissa grupper av patienter med von Willebrands sjukdom kan ha nytta av profylaktisk behandling med vWF-koncentrat [21]. Det gäller särskilt för typ 3-patienter för att förebygga ledblödningar och för undergrupper där gastrointestinala blödningar ofta är ett problem. Dessutom kan profylaktisk behandling användas hos barn med stora slemhinneblödningar, som kan orsaka anemi och påverka deras allmänhälsa och livskvalitet [21].

Eftersom diagnostiken vid von Willebrands sjukdom är komplicerad, behöver man ibland behandla patientens symptom trots ofullständig diagnos; tex har kvinnor med rikliga menstruationsblödningar ofta nytta av tranexamsyra enbart eller i kombination med desmopressin.

Trombocythämmande läkemedel kan ibland vara indicerat men bör ges endast av läkare med erfarenhet av patienter med von Willebrands sjukdom. Intramuskulära injektioner ska också undvikas för obehandlade patienter.

Anamnesen banar väg för behandling

I Fakta 5 beskrivs två patientfall. Fall 1 har en historisk betydelse. Denna patient är den som ledde till upptäckten av vWF. Koncentratet som kvinnan fick (fraktion I-0) innehöll protein, som senare visade sig vara vWF [5]. Denna kvinna hade allvarliga blödningar karakteristiska för von Willebrands sjukdom typ 3 och behandlas nu med FVIII/vWF-koncentrat.

Fall 2 ger en typisk anamnes vid von Willebrands sjukdom, och laboratorieanalyser bekräftar undergruppen 2A med HMWM-brist och sänkt RIPA-värde. Patienten behandlas med FVIII-/vWF-koncentrat.

Sedan Inga Marie Nilsson och medarbetare påvisade de första ledrådarna till vWF [5] har förståelsen för sjukdomen ökat betydligt. Det kan tyckas vara en lång väg från misstanke om von Willebrands sjukdom till behandling, men anamnesen är viktigast även om laboratorieresultat konfirmerar dia-

gnosen. Sannolikt kommer genetiska analyser att utvecklas och spela en större roll i framtiden.

Oftast är det enkelt att behandla sjukdomen med de preparat vi har i dag, och patienter med von Willebrands sjukdom kan leva ett helt normalt liv. Ett vWF-koncentrat producerat med rekombinant DNA-teknik är under utprövning, och därmed kan förhoppningsvis behandlingen förbättras ytterligare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*. 1987; 69:454-9.
- Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr*. 1993;123:893-8.
- Nyman D, Eriksson AW, Blombäck M, Frants RR, Wahlberg P. Recent investigations of the first bleeder family in Åland (Finland). *Thromb Haemost*. 1981;45:73-6.
- Nilsson IM, Blombäck M, Blombäck B. von Willebrand's disease in Sweden. Its pathogenesis and treatment. *Acta Med Scand*. 1959; 164:263-78.
- Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Assessing bleeding in von Willebrand disease with bleeding score. *Blood Rev*. 2007;21(2):89-97. E-pub 2006 Jun 13.
- Federici AB, Manucci PM. Diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 1995;5:28-37.
- Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:395-424.
- Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, Lester-Mancuso TL, Le Beau MM, Sorace JM, et al. Human von Willebrand factor gene and pseudogene: structural analysis and differentiation by polymerase chain reaction. *Biochemistry*. 1991;30:253-69.
- Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost*. 2001;86:189-97.
- Gallinaro L, Lattini MG, Sztukowska M, Padrini R, Sartorello F, Pontara E, et al. A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood*. 2008;111:3540-5.
- Bowen DJ. An influence of ABO group on the rate of proteolysis of von Willebrand factor by ADAMTS13. *J Thromb Haemost*. 2003;1:33-40.
- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favalaro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2103-14.
- Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica*. 2003;88:94-108.
- Franchini M, Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am J Hematol*. 2007;82:360-75.
- Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost*. 2006;4:766-73.
- Budde U. Diagnosis of von Willebrand disease subtypes: implications for treatment. *Haemophilia*. 2008;14:27-38.
- Kenneys S, Bowen D, Cumming A, Enayat S, Goodeve A, Hill M, et al. The molecular analysis of von Willebrand's disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Haemophilia Genetics Laboratory Network. *Haemophilia*. 2008;14(5):1099-111. E-pub 2008 Jul 14.
- Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:683-94.
- Ciavarella N, Schiavoni M, Valenzano E, Mangini F, Inchingolo F. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of von Willebrand's disease and an inhibitor against von Willebrand factor. *Haemostasis*. 1996;26:150-4.
- Berntorp E. Prophylaxis in von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2008;14:47-53.