

# De ziekte van von Willebrand-type-1: de meest voorkomende, erfelijke bloedingsneiging of een milde risicofactor voor bloeding?

**Auteurs** J.C.J. Eikenboom en K. Fijnvandraat

**Trefwoorden** Von Willebrand-factor, ziekte van von Willebrand-type-1, bloedingsneiging, risicofactor.

## Samenvatting

De diagnose ziekte van von Willebrand-type-1 is vaak moeilijk met zekerheid te stellen door de grote spreiding en variabiliteit van de von Willebrand-factorplasmaconcentraties. Door de hoge prevalentie van bloedings symptomen onder de normale populatie zal in veel gevallen de diagnose ziekte van von Willebrand-type-1 vals positief zijn door de toevallige combinatie van een lage Von Willebrand-factorconcentratie en bloedings symptomen. Dit diagnostische dilemma is met genetisch onderzoek vooralsnog niet op te lossen. Bij een milde verlaging van de von Willebrand-factorplasmaconcentratie kan,

gezien de bij deze gevallen slechts milde hemorragische diathese, beter gesproken worden van een risicofactor voor bloedingen dan van een erfelijke ziekte. Hiermee wordt stigmatisering en eventuele overbehandeling voorkomen.

De diagnose ziekte van von Willebrand-type-1 zou dan gereserveerd moeten blijven voor die patiënten met zeer lage Von Willebrand-factorconcentraties (onder de 15-20%?), een uitgesproken hemorragische diathese, en met een hoge fenotypische expressie in de familie.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2004;1(2):54-59)

## Inleiding

De ziekte van von Willebrand wordt beschouwd als de meest voorkomende, erfelijke bloedingsneiging veroorzaakt door kwantitatieve of kwalitatieve defecten van de Von Willebrand-factor (VWF). Op basis van populatiestudies wordt de prevalentie geschat op ongeveer 1%.<sup>1</sup> De prevalentie van patiënten met een klinisch relevante bloedingsneiging die ook behandeling behoeft, is waarschijnlijk beduidend lager, ongeveer 1 op 10.000.<sup>2</sup>

De ziekte van von Willebrand wordt onderverdeeld in drie typen: type 1 omvat alle patiënten met een milde kwantitatieve verlaging van de VWF-plasmaconcentratie, type 2 omvat alle patiënten met functionele en structurele varianten van de VWF, en type 3 betreft patiënten met een nagenoeg volledige

deficiëntie van de VWF (zie *Tabel 1* op pagina 55).<sup>3</sup> De grootste groep, en wat betreft diagnostiek vaak de lastigste, vormt het type 1 met ongeveer 75-80% van alle Von Willebrand-patiënten. In dit overzichtsartikel worden enkele nieuwe inzichten betreffende de ziekte van von Willebrand-type-1 belicht met als focus de vaak twijfelachtige diagnose. Daarbij wordt een recent artikel van Sadler als leidraad genomen.<sup>4</sup>

## Erfelijkheid en moleculaire genetica

Sinds het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw heeft moleculair onderzoek geleid tot de opheldering van de genetische defecten en de overerving van de meeste subtypen van de ziekte van von Willebrand (zie *Tabel 2* op pagina 56). Hoewel voor

Tabel 1. Classificatie van de ziekte van von Willebrand.<sup>3</sup>

Type 1	Milde, kwantitatieve verlaging van de VWF-plasmaconcentratie (de aanwezige VWF heeft een normale multimerenstructuur en -functie)
Type 2	Kwalitatieve varianten van de VWF 2A verminderde trombocytenafhankelijke functie door afwezigheid van de multimeren met een hoog molecuulgewicht 2B toegenomen affiniteit voor de glycoproteïne-Ib- (GPIb-)receptor op trombocyten (vaak gepaard met trombocytopenie) 2M verminderde trombocytenafhankelijke functie in de aanwezigheid van een normaal multimerenpatroon 2N verminderde bindingsaffiniteit voor stollingsfactor VIII (in homozygote vorm lijkt dit fenotype op lichte hemofilie A)
Type 3	Nagenoeg complete afwezigheid van VWF

VWF=Von Willebrand-factor.

de ziekte van von Willebrand-type-2 en -type-3 de moleculaire defecten inmiddels grotendeels bekend zijn, zijn er voor type 1 slechts enkele mutaties gerapporteerd. Dit is het gevolg van onderzoeksbias doordat men eerst bij patiënten met een eenduidig fenotype (*in casu* type 2 en 3) naar mutaties is gaan zoeken. Bovendien kunnen mutaties bij type 2 zeer efficiënt worden opgespoord aangezien zij in een klein stuk van het gen clusteren.

Het identificeren van genetische afwijkingen die ten grondslag liggen aan type 1 is veel bewerklijker, aangezien de mutaties over het gehele Von Willebrand-gen verspreid kunnen liggen. Onlangs is men hiermee begonnen. Zeer recent heeft een Canadese onderzoeksgroep een mutatie gerapporteerd, Y1584C.<sup>8</sup> Deze mutatie lijkt bij een belangrijk deel (14%) van de type-1-patiënten voor te komen. Het is echter nog niet duidelijk of dit een lokaal 'founder effect' in Canada betreft of dat deze mutatie ook in andere populaties voorkomt. Momenteel loopt er nog een Europese multicenterstudie ('Molecular and Clinical Markers for Diagnosis and Management of type 1 Von Willebrand Disease': MCMDM-1VWD). In deze studie wordt bij 154 type-1-families mutatieanalyse verricht. Voorlopige resultaten van deze studie laten zien dat bij een groot aantal families daadwerkelijk mutaties worden gevonden.<sup>9</sup> Door de bewerkelijkheid kan mutatieanalyse nog niet worden toegepast in de klinische praktijk, met uitzondering van enkele zeer frequent voorkomende mutaties (zie *Tabel 2*).

Opvallend is dat er bij linkageanalyse in een substantieel deel van de families met de ziekte van von Willebrand-type-1 geen duidelijke koppeling tussen ziekte en mutatie in het VWF-gen aantoonbaar is.<sup>10,11</sup> Het ontbreken van cosegregatie kan duiden op een onjuiste diagnose (vals positief of vals negatief) maar ook op de bijdrage van andere genetische componenten aan de VWF-plasmaconcentratie.

### Symptomatologie en diagnostiek

Patiënten met de ziekte van von Willebrand-type-1 vertonen symptomen die passen bij een primaire hemostasestoornis. Slijmvliesbloedingen (epistaxis, hevige menstruatie) en bloedingen na kiesextracties of operatieve ingrepen treden frequent op. De diagnostische criteria voor de diagnose ziekte van von Willebrand-type-1 zijn:

1. Klinische symptomen van een hemorragische diathese.
2. Verlaagde VWF-plasmaconcentratie (meer dan 2 SD onder het gemiddelde). Antigeenconcentratie en ristocetine-cofactoractiviteit zijn gelijkmatig verlaagd bij een normaal multimerenpatroon.
3. Positieve familieanamnese voor de ziekte van von Willebrand.

In de klinische praktijk blijkt het ondanks deze diagnostische criteria moeilijk te zijn om patiënten goed te onderscheiden. Er zijn uiteraard patiënten die herhaaldelijk een ernstige bloedingsneiging vertonen en

Tabel 2. Genetische defecten bij de ziekte van von Willebrand.<sup>5-7</sup>

Type	Moleculair defect	Overerving fenotype
1	slechts enkele mutaties gerapporteerd (geen eenduidig defect in bepaald domein)	autosomaal dominant/ autosomaal recessief
2A*	IIA missense mutaties A2-domein IIC missense mutaties D2-domein IID missense mutaties CK-domein IIE missense mutaties D3-domein	autosomaal dominant autosomaal recessief autosomaal dominant autosomaal dominant
2B	missense mutaties A1-domein	autosomaal dominant
2M	missense mutaties A1-domein	autosomaal dominant
2N	missense mutaties D'-domein (R854Q bij 80% van de patiënten)	autosomaal recessief
3	mutaties verspreid over gehele VWF-gen: - gendeleties, frame-shiftmutaties - stopcodons, splice-sitemutaties - missense mutaties (met name cysteïnes)	autosomaal recessief

\* Bij de nieuwe classificatie uit 1994 zijn meerdere subtypen met een afwijkend multimerenpatroon (ontbreken van hoogmoleculaire vormen) samengevoegd.<sup>3</sup> Op grond van de huidige kennis van de gendefecten blijken die oude subtypen (aangeduid als IIA, IIC, IID en IIE) ook daadwerkelijk te verschillen op moleculair niveau.  
VWF=Von Willebrand-factor.

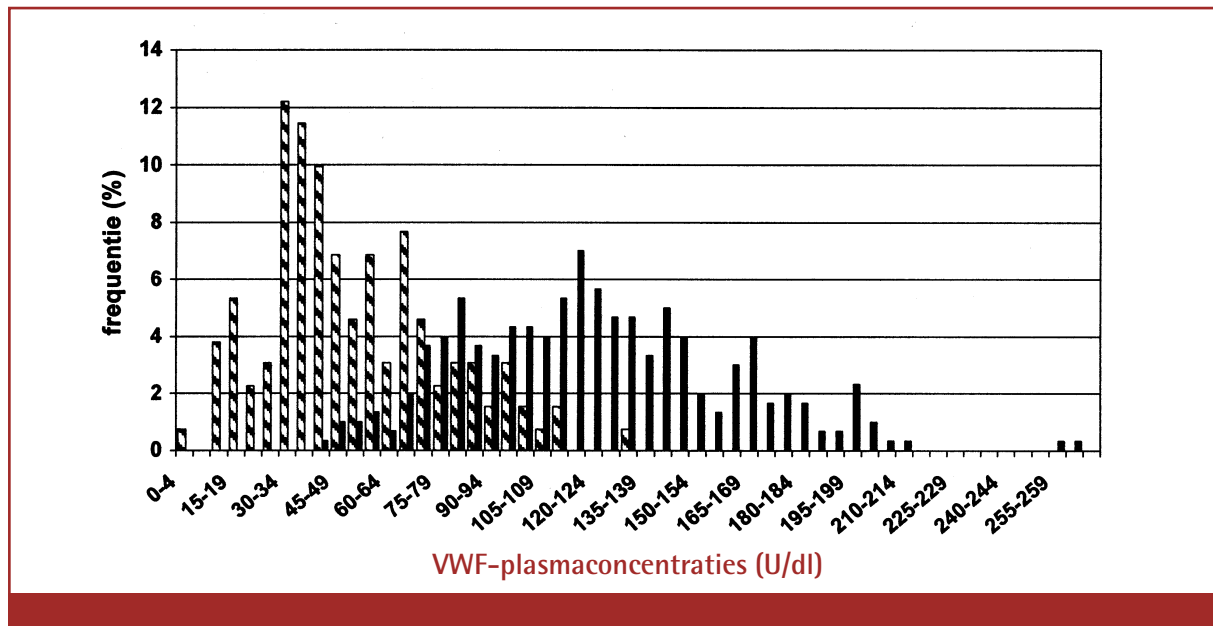
een sterk verlaagde VWF-plasmaconcentratie hebben, tezamen met een duidelijke afwijking in het VWF-gen. Het merendeel van de patiënten die onderzocht wordt op de ziekte van von Willebrand vertoont echter een milde hemorragische diathese met een licht verlaagde VWF-plasmaconcentratie. Bij sommige familieleden gaat dit gepaard met een milde bloedingsneiging maar bij andere familieleden niet.

De diagnostiek bij patiënten met de ziekte van von Willebrand-type-1 wordt bemoeilijkt door de volgende factoren: de heterogene genetische achtergrond van de ziekte, de variabiliteit in VWF-plasmaconcentratie (zowel intra- als interindividuele variatie) en de diagnostische variatie.

De variabiliteit in de VWF-plasmaconcentratie hangt samen met zowel genetische als omgevingsfactoren. De genetische variatie wordt in belangrijke mate bepaald door de bloedgroep. Bij mensen met bloedgroep O is de VWF-plasmaconcentratie het

laagst en deze is hoger bij mensen met de bloedgroepen AO/BO, AA/BB en AB. Ook het geslacht speelt een rol: vrouwen hebben gemiddeld een hogere VWF-plasmaconcentratie dan mannen. Bovendien blijken negroïde mensen een hogere VWF-plasmaconcentratie te hebben dan blanke mensen. Naast genetische invloeden zijn ook omgevingsfactoren van invloed op de VWF-plasmaconcentratie. Met het stijgen van de leeftijd stijgt ook de VWF-plasmaconcentratie. Verder is de VWF-plasmaconcentratie hoger door stress, infecties en hormonen zoals adrenaline, vasopressine, thyroxine en oestrogenen. De VWF-plasmaconcentratie vertoont een cyclisch beloop in relatie met de menstruatiecyclus. De gemiddelde waarde in een groep vrouwen varieert van 0,85-1,1 IU/ml en de laagste waarde wordt rond dag 10 van de cyclus gemeten.<sup>12</sup>

Het voorkomen van bloedingsymptomen binnen de normale populatie beperkt de diagnostische



**Figuur 1.** Verdeling van VWF-plasmaconcentraties van een groep normale controles (zwarte balken, n=301) en een groep patiënten die heterozygoot zijn voor een nulmutatie in het VWF-gen (gearceerde balken, n=131). Homozygotie voor een nulmutatie in het VWF-gen leidt tot het ontbreken van VWF-productie. De verdeling toont een grote spreiding en een zeer grote overlap tussen normalen en heterozygoten. Dit impliceert dat meting van VWF-plasmaconcentraties niet voldoende discrimineert tussen aan- en afwezigheid van deze VWF-gendefecten. De gegevens zijn afkomstig uit een eerder gepubliceerde studie.<sup>16</sup> VWF=Von Willebrand-factor.

waarde die deze symptomen hebben voor de ziekte van von Willebrand-type-1. Zo treedt epistaxis weliswaar bij 63% van de Von Willebrand-patiënten op, maar is het ook een klacht die door 5-36% van de gezonde populatie wordt gerapporteerd. Hevig bloedverlies postpartum komt bij 23% van de Von Willebrand-patiënten en bij 20% van de gezonden voor.<sup>13,14</sup> De huidige laboratoriumtests voor meting van de VWF-activiteit zijn niet erg robuust en vertonen een grote variatie. In combinatie met de grote variatie in de VWF-plasmaconcentratie leidt dit tot een 'grijs' gebied binnen de diagnostiek. Hierbij bestaat het risico dat er veel patiënten vals positief met de ziekte van von Willebrand-type-1 gediagnosticeerd worden.

Sadler berekent in zijn recente artikel dat de meeste diagnoses ziekte van von Willebrand-type-1 fout positief zijn.<sup>4</sup> Hij komt tot deze conclusie op grond van het zeer frequent voorkomen van bloedingsymptomen in de algemene populatie: ongeveer 25% van de mensen heeft één of meer bloedingsymptomen. Per definitie heeft 2,5% van de populatie een te lage VWF-plasmaconcentratie op grond van de ondergrens van normaal (gemiddelde min 2

SD). Dit betekent dat 0,6% ( $0,25 \times 0,025$ ) van de populatie door toeval de combinatie van zowel een te lage VWF-plasmaconcentratie als ook bloedingsymptomen heeft, zonder dat tussen beide een causaal verband hoeft te bestaan. Als een positieve familieanamnese wordt meegewogen dan heeft nog 0,4% van de populatie door toeval én een te lage VWF-plasmaconcentratie én bloedingsverschijnselen én een positieve familieanamnese. Deze 0,4% vals positieve diagnoses is niet veel minder dan de gerapporteerde prevalentie van 1% voor de ziekte van von Willebrand-type-1.<sup>1</sup> Op dit moment zijn er geen laboratoriumbepalingen waarmee 'echte' Von Willebrand-patiënten en de vals positieven onderscheiden kunnen worden.

Het is zeer de vraag of het opsporen van mutaties dit dilemma gaat oplossen. Uit de literatuur blijkt dat er ook bij de aanwezigheid van een bewezen mutatie een enorme spreiding is van de VWF-antigeenconcentratie tot ruim normale waarden.<sup>15,16</sup> Er bestaat dus een enorme overlap in VWF-antigeenconcentraties bij normale gezonde controles en patiënten met bewezen mutaties in het VWF-gen (zie *Figuur 1*).

**Advertentie Schering:  
wordt door drukker geplaatst**

# ONTDEK VRIJHEID

Ontdek de eerste en enige factor VIII die wordt geproduceerd zonder toevoeging van dierlijke of menselijke eiwitten - want vrijheid nu betekent vrijheid voor het leven.

  
**ADVATE**  
Octocog alfa (recombinante stollingsfactor VIII)

**Baxter**

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Lage VWF-plasmaconcentraties (20-50%) en milde bloedingssymptomen komen vaak toevallig samen voor zonder dat er sprake is van een causaal verband en kunnen onterecht leiden tot de diagnose ziekte van von Willebrand-type-1.
2. Lage VWF-plasmaconcentraties vormen een milde risicofactor voor bloedingen.
3. Het is bij een milde verlaging van de VWF-plasmaconcentratie beter om van een (erfelijke) risicofactor voor bloedingen te spreken dan van een erfelijke ziekte.
4. Overweeg om de diagnose ziekte van von Willebrand-type-1 te reserveren voor patiënten met zeer lage VWF-plasmaconcentraties (onder de 15-20%?), uitgesproken hemorragische diathese en met een hoge fenotypische expressie in de familie.

### Ziekte of risicofactor?

Door de grote spreiding en variabiliteit in de VWF-plasmaconcentraties en de hoge prevalentie van bloedingssymptomen in de algemene populatie kan men zich afvragen wat de waarde van de diagnose ziekte van von Willebrand-type-1 is. Een foute, vals positieve diagnose kan aanleiding zijn tot onterechte behandeling (zelfs met bloedproducten) terwijl de ware oorzaak van een eventuele bloeding onbehandeld blijft. Daarnaast kan het hebben van een 'erfelijke ziekte' een patiënt ernstig stigmatiseren.

Hoewel de waarde van de diagnose ziekte van von Willebrand-type-1 dubieus is, blijkt er op populatieniveau een associatie te zijn tussen de VWF-plasmaconcentratie en de mate van bloedingssymptomen. Zo blijkt een VWF-plasmaconcentratie die meer dan 2 SD onder het gemiddelde ligt een relatief risico van 3,9 voor menorrhagie op te leveren.<sup>4</sup> Bij een individuele patiënt kan echter meestal geen causale relatie gelegd worden tussen de VWF-plasmaconcentratie en de menorrhagie. Sadler suggereert daarom lage VWF-plasmaconcentraties te beschouwen als een risicofactor voor bloedingen en niet meer in alle gevallen te spreken van ziekte van von Willebrand-type-1.

De aan- of afwezigheid van een mutatie in het VWF-gen is ook niet doorslaggevend voor de diagnose, aangezien er mutaties zijn die slechts tot een marginale VWF-deficiëntie leiden (zie *Figuur 1* op pagina 57). De term ziekte van von Willebrand-type-1 kan dan gereserveerd worden voor patiënten met zeer lage VWF-plasmaconcentraties, een uitgesproken hemorragische diathese en met hoge fenotypische

expressie in de familie. Welke VWF-plasmaconcentratie als 'zeer laag' beschouwd moet worden, is echter niet goed bekend en een arbitraire keuze. Er zijn geen studies waarin systematisch het relatief risico op bloedingen bij lage VWF-plasmaconcentraties is bestudeerd. Men zou kunnen denken aan waardes beneden de 20% (Sadler suggereert zelfs lager dan 15%). Individuen met milde bloedingen en VWF-plasmaconcentraties in het 'grijze' gebied kunnen beschouwd worden als personen met een risicofactor voor bloedingen. In die gevallen is desmopressine goed bruikbaar om in risicosituaties de VWF-plasmaconcentratie tijdelijk te verhogen.

### Conclusie

De diagnose ziekte van von Willebrand-type-1 is vaak vals positief wat patiënten onnodig stigmatiseert met een erfelijke ziekte en mogelijk leidt tot overbehandeling. Een milde verlaging van de VWF-plasmaconcentratie zou ook als een risicofactor voor bloeding beschouwd kunnen. Hierdoor worden patiënten niet onnodig belast en deze benadering past beter in de huidige visie over de klinische betekenis van risicofactoren. Waar precies de grens ligt tussen een 'lage VWF-plasmaconcentratie als risicofactor voor bloeding' en de 'ziekte van von Willebrand-type-1' is nog onduidelijk. In Europa en Canada zijn twee grote studies gaande naar de moleculaire en klinische determinanten van de ziekte van von Willebrand-type-1. De resultaten van deze studies leren ons mogelijk meer over de ernst van bloedingen bij de ziekte van von Willebrand-type-1 en de relatie met de VWF-plasmaconcentraties.



## Referenties

1. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-9.
2. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:160-74.
3. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994;71:520-5.
4. Sadler JE. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. *Blood* 2003;101:2089-93.
5. Eikenboom JC. Congenital von Willebrand disease type 3: clinical manifestations, pathophysiology and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:365-79.
6. Mazurier C, Goudemand J, Hilbert L, Caron C, Fressinaud E, Meyer D. Type 2N von Willebrand disease: clinical manifestations, pathophysiology, laboratory diagnosis and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:337-47.
7. Meyer D, Fressinaud E, Hilbert L, Ribba AS, Lavergne JM, Mazurier C. Type 2 von Willebrand disease causing defective von Willebrand factor-dependent platelet function. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:349-64.
8. O'Brien LA, James PD, Othman M, Berber E, Cameron C, Notley CR, et al. Founder von Willebrand factor haplotype associated with type 1 von Willebrand disease. *Blood* 2003;102:549-57.
9. Goodeve A, Peake I, Hashemi M, Al-Buhairan A, Castaman G, Barronciani L, et al. Mutation analysis in type 1 von Willebrand disease patients entered in the multicenter MCMDM-1VWD study. *J Thromb Haemost* 2003;1(Suppl 1): OC075.
10. Castaman G, Eikenboom JCJ, Bertina RM, Rodeghiero F. Inconsistency of association between type 1 von Willebrand disease phenotype and genotype in families identified in an epidemiological investigation. *Thromb Haemost* 1999;82:1065-70.
11. Eikenboom JCJ, Gomez Garcia EB, Van Marion V, Peake IR, Goodeve A, Rodeghiero F, et al. Co-segregation of Von Willebrand's disease type 1 phenotype and Von Willebrand factor gene haplotypes: first results from the multicenter study molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 Von Willebrand's disease. *J Thromb Haemost* 2003;1(Suppl 1): OC074.
12. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Variations in coagulation factors in women: effects of age, ethnicity, menstrual cycle and combined oral contraceptive. *Thromb Haemost* 1999;82:1456-61.
13. Silwer J. von Willebrand's disease in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1973;238 (Suppl):1-159.
14. Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *Br J Haematol* 2000;111:1236-9.
15. Zhang ZP, Lindstedt M, Blombäck M, Anvret M. Effects of the mutant von Willebrand factor gene in von Willebrand disease. *Hum Genet* 1995;96:388-94.
16. Eikenboom JC, Castaman G, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Bertina RM. The factor VIII/von Willebrand factor ratio discriminates between reduced synthesis and increased clearance of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 2002;87:252-7.

Ontvangen 30 september 2003, geaccepteerd 4 februari 2004.

## Correspondentieadres

**Dr. J.C.J. Eikenboom, internist-hematoloog**

Leids Universitair Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie, C2-R  
Hemostase en Trombose Onderzoek  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden  
Tel: 071-5262267  
Fax: 071-5266755  
E-mail: h.c.j.eikenboom@lumc.nl

**Mw. dr. K. Fijnvandraat, kinderarts**

Emma Kinderziekenhuis /Kinder AMC  
Afdeling Kinderhematologie  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
Tel: 020-5662727  
Fax: 020-6917735  
E-mail: c.j.fijnvandraat@amc.uva.nl

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële vergoeding: geen gemeld.