



Modalità di diagnosi e caratteristiche cliniche della Malattia di von Willebrand Acquisita

Mariaconcetta Russo, Chiara Ambaglio, Fabio Lodo, Nicola Ghidelli,
Miriam Marialuisa Di Sazio, Nadia Montani, Alice Trincherò, Gabriella Gamba

Clinica Medica III, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Modalità di diagnosi e caratteristiche cliniche della Malattia di von Willebrand Acquisita

La malattia di von Willebrand Acquisita (AVWD) è un raro disordine dell'emostasi, a patogenesi variabile, associato a patologie sottostanti di cui le più comuni sono le linfoproliferative, mieloproliferative e cardiovascolari. Contrariamente alla forma congenita, nella AVWD la riduzione del fattore di von Willebrand (VWF) è dovuta ad aumento della clearance attribuito a diversi meccanismi. Tredici casi clinici, dal 2006 al 2012, sono stati diagnosticati presso l'ambulatorio Malattie dell'Emostasi della Clinica Medica III, con le seguenti patologie: malattie linfoproliferative (4 casi), malattie mieloproliferative (7 casi), malattie infiammatorie croniche (2 casi). La diagnosi è stata effettuata per la comparsa di diatesi emorragica grave in 3 pazienti, moderata in 5, lieve in 2, ed in 3 pazienti in assenza di manifestazioni emorragiche, in quanto affetti da patologie spesso associate ad AVWD. Per 6 dei 13 pazienti è stata necessaria una procedura invasiva per il trattamento delle emorragie e soltanto 3 su 13 sono stati trattati con concentrati di FVIII/VWF per le complicanze emorragiche. L'andamento nel tempo della AVWD è variabile. Nella nostra casistica si è avuta una remissione stabile della AVWD in seguito al trattamento chemioterapico solo nel paziente con malattia di Waldenström.

Acquired von Willebrand disease: diagnosis and clinical features

Acquired von Willebrand's disease (AVWD) is a rare disorder of hemostasis, with pathogenesis variable, associated with underlying diseases like lymphoproliferative, myeloproliferative disorders and cardiovascular diseases. Unlike the congenital form, in AVWD the reduction of von Willebrand Factor (VWF) is due to the increased clearance attributed to several mechanisms. From 2006 to 2012, have been diagnosed at the unit of Haemostasis Diseases of the Medical Clinic III 13 clinical cases with the following conditions: lymphoproliferative (4 cases), myeloproliferative disorders (7 cases), chronic inflammatory diseases (2 cases). The diagnosis was made for the appearance of severe hemorrhagic diathesis in 3 patients, moderate in 5, mild in 2, and in 3 patients in the absence of hemorrhagic manifestations, as affected by diseases often associated with AVWD. Six of the 13 patients required an invasive procedure for the treatment of the hemorrhages, and only 3 of 13 patients were treated with FVIII concentrates / VWF for bleeding complications. The outcome of AVWD is variable. In our study we obtained a stable remission of AVWD in the patient with Waldenström's disease, following the chemotherapy.

Introduzione

La Malattia di von Willebrand Acquisita (AVWD) è un raro disordine dell'emostasi, a patogenesi variabile, spesso misconosciuto, con caratteristiche cliniche e laboratoristiche simili alla più frequente forma congenita, dalla quale si differenzia per l'anamnesi familiare negativa per la patologia, l'assenza di alterazioni genetiche, l'insorgenza tardiva dei sanguinamenti, la presenza di patologie associate e la scarsa risposta al trattamento con concentrati plasma derivati ricchi di VWF.

Epidemiologia

Il primo caso di AVWD fu diagnosticato nel 1968 in un paziente affetto da LES. Da allora fino al 1999 erano stati descritti solo 266 casi in letteratura [1]. Successivamente sono stati descritti altri 186 casi nel registro dell'International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) [2]. Inoltre Budde e i suoi collaboratori hanno individuato 187 casi tra 5014 campioni di plasma provenienti da pazienti con diatesi emorragica valutati in un periodo di due anni, in laboratori di riferimento tedeschi [3]. La AVWD è di solito associata ad una patologia sottostante. Secondo il registro ISTH i disordini più frequentemente correlati sono: le patologie linfoproliferative (48%), le patologie cardiovascolari (21%), le malattie mieloproliferative (15%), altre neoplasie (5%) e patologie autoimmuni (2%). Meno frequentemente la AVWD è stata descritta in associazione ad ipotiroidismo, uremia o in assenza di patologie sottostanti [2].

Patogenesi

Contrariamente a quanto avviene nella forma congenita, nella AVWD la sintesi del VWF è normale o addirittura aumentata: i ridotti valori di VWF sono dovuti ad una sua accelerata rimozione dal plasma attraverso diversi meccanismi, quali ad esempio:

- presenza di autoanticorpi specifici o non specifici che formano con il VWF immunocomplessi circolanti, i quali vengono poi eliminati dalle cellule contenenti il frammento Fc, come avviene nella malattia linfoproliferativa in particolare nell'MGUS [4].
- Adsorbimento del VWF su cloni di cellule neoplastiche, come avviene nelle patologie ematologiche dove il VWF si lega alle cellule mieloidi ed alle piastrine in caso di trombocitemia essenziale [4].
- Perdita di multimeri ad alto peso molecolare (HMW) di VWF a causa dell'elevata pressione tangenziale di parete (shear stress) che sottopone il VWF a clivaggio proteolitico, come avviene in caso di patologie delle valvole cardiache, o per aumentata viscosità ematica, come avviene nella trombocitemia essenziale e nella policitemia vera [5].

Nel primo caso, con la produzione di autoanticorpi, si avrà una riduzione sia dell'antigene del VWF (VWF:Ag) che della sua forma funzionale (VWF:RicoF). Nei casi in cui la AVWD è causata dall'adsorbimento su cellule neoplastiche o da elevato shear stress si avrà una riduzione dei HMW di VWF e quindi una riduzione del VWF funzionale con VWF:Ag normale o lievemente ridotto [1].

Scopo del lavoro

Lo scopo di questo lavoro è la descrizione di tredici casi clinici di Malattia di von Willebrand Acquisita consecutivi, diagnosticati presso l'Ambulatorio Malattie dell'Emostasi della Clinica Medica III della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, dal 2006 al 2012.

Materiali e metodi

I tredici casi clinici raccolti in un periodo di sei anni, sono stati diagnosticati utilizzando criteri diagnostici basati su dati clinici e laboratoristici [4]:

- dati clinici
 - anamnesi familiare negativa per diatesi emorragica;
 - anamnesi personale negativa per diatesi emorragica fino ad un periodo definito della vita;
 - esami di laboratorio negativi per coagulopatia congenita;
 - comparsa di emorragie in un periodo definito della vita;
 - presenza di patologie per le quali è stata descritta associazione con AVWD.

- Dati laboratoristici
 - variabili valori di FVIII, VWF:Ag e VWF:Ricof (funzionale);
 - presenza variabile di allungamento del PTT, del tempo di emorragia e di alterazioni della funzionalità piastrinica;
 - ridotto recupero in vivo di VWF dopo infusione di concentrati di FVIII/VWF;
 - test di mixing con plasma normale: variabile.

In base ai valori di laboratorio riscontrati i pazienti sono diagnosticati come:

- AVWD di tipo 1 se FVIII <40 U/dl, VWF:Ag <40 U/dl, VWF:Ricof <40 U/dl, rapporto VWF:Rcof/VWF:Ag >0.8.
- AVWD di tipo 2 se FVIII >40 U/dl, VWF:Ag >40 U/dl, VWF:Ricof ≤40 U/dl, rapporto VWF:Ricof/VWF:Ag ≤0.75.

Risultati

Dei tredici pazienti quattro (tre maschi e una femmina), con un range di età compreso tra i 50 e i 75 anni, presentano come patologia sottostante una malattia linfoproliferativa: uno con MGUS di tipo Ig G , uno con malattia di Waldenstrom, uno con gammopatia biclonale e una con leucemia linfatica cronica. Sette pazienti (sei maschi e una femmina), con un range di età compreso tra i 23 ed i 64 anni, hanno come patologia sottostante una malattia mieloproliferativa: 5 trombocitemie essenziali (tre con positività per JAK 2), una policitemia vera ed una mielofibrosi idiopatica entrambe JAK2 positive. Due pazienti, infine, presentano malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) concomitanti: uno di 77 anni con rettocolite ulcerosa e uno di 76 anni con morbo di Chron.

I sintomi d'esordio sono stati soprattutto emorragie cutaneo-mucose, come avviene anche nella forma congenita della malattia di von Willebrand, ma anche emorragie profonde; in particolare in 5 pazienti si è avuta epistassi, in 2 gengivorragia, in 3 ematomi apparentemente spontanei, in 2 sanguinamento post operatorio, in 1 melena, in 1 macroematuria ed in 2 sanguinamento prolungato da taglio. I dati di laboratorio riscontrati sono stati molto variabili infatti solo 8 dei 13 pazienti presentavano un allungamento del PTT, solo due pazienti avevano un tempo di stillicidio superiore agli 8 minuti e soltanto il paziente affetto da gammopatia biclonale presentava un test di mixing con plasma normale positivo per la presenza di autoanticorpi.

Sei dei tredici pazienti sono risultati affetti da una AVWD di tipo 1 (Tabella 1); di questi due pazienti rispettivamente affetti da gammopatia biclonale e rettocolite ulcerosa hanno presentato una diatesi emorragica grave con necessità di terapia sostitutiva con concentrati ricchi FVIII/VWF, trasfusione di globuli rossi e trattamento invasivo dell'emorragia; il primo con intervento di resezione dell'ileo, ed il secondo con cauterizzazioni e tamponamento nasale. I restanti quattro pazienti affetti rispettivamente da LLC, MGUS, trombocitemia essenziale e morbo di Crohn, hanno presentato una diatesi emorragica moderata non necessitante di trattamento sostitutivo. Sette dei tredici pazienti sono risultati affetti da una AVWD di tipo 2 (Tabella 2); di questi soltanto il paziente affetto da malattia di Waldenstrom ha presentato una diatesi emorragica grave con necessità di trattamento sostitutivo con concentrati ricchi di FVIII/VWF ed embolizzazione nasale per l'epistassi. Tre pazienti, dei quali due affetti da trombocitemia essenziale, e uno affetto da mielofibrosi idiopatica hanno presentato una diatesi emorragica lieve non necessitante di trattamento sostitutivo. Due pazienti affetti da trombocitemia essenziale (di cui solo uno con allungamento del PTT), e uno affetto da policitemia vera non hanno presentato nessuna manifestazione emorragica, ma la diagnosi di AVWD è stata effettuata perché affetti da patologie alle quali frequentemente essa si associa.

Cinque dei tredici pazienti della nostra casistica, hanno eseguito la valutazione del recupero in vivo di VWF/FVIII dopo infusione di concentrato plasma derivato di FVIII/VWF (Haemate P) alla dose di 30 U pro Kg di peso corporeo. A differenza della forma congenita, il recupero è stato scarso con un ritorno ai valori basali di FVIII, VWF:Ag e VWF:Ricof dopo circa due ore dall'infusione di Haemate P (Figure 1-3). Tre pazienti affetti rispettivamente da malattia di Waldenstrom, gammopatia biclonale e rettocolite ulcerosa hanno avuto necessità di trattamento con concentrato ricco di FVIII/VWF, con risposta temporaneamente efficace.

La durata del follow up è stata variabile da cinque anni ad un mese (Tabella 3). Il paziente affetto da malattia di Waldenstrom ha presentato una remissione completa della AVWD in seguito al trattamento chemioterapico. Nella paziente affetta da LLC persiste una riduzione dei valori di VWF:Ricof in assenza di manifestazioni emorragiche, anche nella remissione parziale. Nel paziente con MGUS la AVWD persiste con presenza di saltuarie manifestazioni emorragiche. Nel paziente con gammopatia biclonale la AVWD persiste indipendentemente dal trattamento della patologia di base. Nei pazienti affetti da malattie mieloproliferative la AVWD persiste, ma in cinque su sette pazienti il follow up è stato inferiore ad un anno e questo non ci permette di stabilire l'andamento della AVWD rispetto alla malattia di base. Per quanto riguarda le IBD; nel paziente affetto da rettocolite ulcerosa la AVWD persiste indipendentemente dalle fasi di riacutizzazione della patologia, mentre nel paziente affetto da morbo di Crohn si è avuta una remissione spontanea della AVWD dopo circa 7 mesi dalla sua insorgenza.

Discussione

Le patologie presenti nei tredici casi clinici di AVWD descritti, sono essenzialmente rappresentate da malattie linfoproliferative e mieloproliferative (85%). La significativa maggiore percentuale delle suddette patologie, risiede nel fatto che la diagnosi è stata posta in due contesti differenti:

- presenza di sanguinamento importante, associato o meno ad alterazione dei test di screening dell'emostasi, in cui è stata sospettata l'AVWD (tre pazienti affetti rispettivamente da malattia di Waldenstrom, gammopatia biclonale e rettocolite ulcerosa).
- Presenza di patologie associate ad AVWD con alterazioni emorragiche moderate (cinque pazienti affetti rispettivamente da LLC, MGUS, morbo di Crohn, trombocitemia essenziale e mielofibrosi idiopatica), lievi o assenti (in tre pazienti affetti da malattie mieloproliferative), non sempre in presenza di allungamento del PTT (8 casi).

In questi ultimi la ricerca della AVWD è stata suggerita, da quanto consigliato da linee guida generali [6], sulla base di segnalazioni di patologie associate; ciò indica come i casi attualmente diagnosticati possano rappresentare soltanto la punta emergente di un iceberg [4], per cui è stata istituita una raccolta di casi clinici di AVWD in un registro internazionale (<http://www.intreavws.com>).

Non è casuale il fatto che dei 5 pazienti affetti da trombocitemia essenziale soltanto uno abbia un rapporto VWF:Ricof/VWF:Ag di circa 1, mentre gli altri 4 hanno un rapporto VWF:Ricof/VWF:Ag ≤ 0.75 . Ciò è indicativo di una perdita di multimeri ad alto peso molecolare (AVWD di tipo 2), dipendente dal numero di piastrine, come viene osservato in altre casistiche [7-8], comportamento giustificato dall'espansione del recettore piastrinico GPIb che determina aumentata affinità per il VWF [9-10].

In tutti i nostri pazienti affetti da malattie linfoproliferative erano presenti manifestazioni emorragiche, necessitanti di trattamento medico e/o chirurgico. Particolarmente critico è stato il paziente affetto da gammopatia biconale in cui vi era una concomitante presenza di angectasie intestinali che hanno determinato profuso sanguinamento condizionante anemia sideropenica con necessità di trasfusioni di globuli rossi. L'associazione di angectasie e malattia di von Willebrand è nota nelle forme congenite [11], ed è stata descritta anche nei registri di AVWD [12]. In questo paziente la risoluzione delle manifestazioni emorragiche si è avuta solo in seguito ad asportazione del tratto di ileo sede delle angectasie. Nei pazienti affetti da Waldenström e da LLC il trattamento chemioterapico della patologia di base ha portato alla risoluzione della diatesi emorragica con incremento di FVIII, VWF:Ag; nel primo caso ottenendo una normalizzazione stabile, nel secondo invece si è avuto un incremento dei valori di VWF:Ag e di FVIII con persistenti valori ridotti di VWF funzionale.

In letteratura vi è solo un solo caso di AVWD associato a rettocolite ulcerosa [2] ed un solo associato a morbo di Crohn [13], descritti nel raggruppamento casi sporadici della rassegna. Per quanto riguarda i due pazienti con IBD della nostra casistica, nel paziente con rettocolite ulcerosa le manifestazioni emorragiche sono insorte dopo circa 9 anni dalla diagnosi della patologia di base trattata secondo le linee guida internazionali. In questo paziente i livelli di VWF si mantengono bassi dopo un anno ed 11 mesi di osservazione, indipendentemente dall'attività della rettocolite, con necessità di somministrazione di concentrati di FVIII/VWF sia per il trattamento delle manifestazioni emorragiche in atto, che per la profilassi degli interventi chirurgici. Nel paziente affetto da morbo di Crohn la diagnosi è stata fatta per presenza di importanti epistassi associate ad allungamento del PTT in soggetto in trattamento con ASA per pregressa ischemia cerebrale. Anche in questo caso la comparsa e l'andamento della AVWD sono stati indipendenti dall'attività del morbo di Crohn. Dopo circa 7 mesi dalla diagnosi di AVWD si è assistito ad incremento dei valori di VWF con riduzione delle manifestazioni emorragiche fino al raggiungimento della normalizzazione dei valori. A un anno dalla diagnosi è stato possibile riprendere la terapia con ASA come profilassi delle ischemie cerebrali.

La patologia cardiovascolare presente nel 37 % dei casi riportati nella casistica tedesca di un singolo centro [14] non ha un analogo riscontro di prevalenza nella nostra casistica, probabilmente per una maggiore sensibilizzazione circa l'approfondimento diagnostico delle manifestazioni emorragiche da parte delle U.O. di Ematologia e Clinica Medica, rispetto alla Cardiochirurgia.

La variabilità di espressioni cliniche da noi osservate, dalle forme gravi alle condizioni lievi, è in accordo con quanto riportato nelle casistiche su ampio numero di pazienti [3-4]. È importante sottolineare che nei casi di malattie linfoproliferative, mieloproliferative e cardiovascolari, la ricerca di AVWD può essere fatta anche in soggetti che presentano espressioni emorragiche moderate per programmare opportuna profilassi emostatica degli interventi chirurgici, come nel paziente con rettocolite ulcerosa della nostra casistica, che ha subito intervento di pielolitotrixxia endoscopica con stenting ureterale senza complicanze emorragiche sotto profilassi con concentrato di FVIII/VWF. In base alla nostra esperienza solo in 6 casi su 13 è stato necessario un trattamento chirurgico o una procedura invasiva per l'arresto delle manifestazioni emorragiche (Tabelle 1 e 2); ed in 3 casi su 13 è stata necessaria la terapia sostitutiva. Il trattamento dei sanguinamenti in atto con concentrati di FVIII/VWF è stato attua-

to in 2 soggetti per epistassi ricorrenti (pazienti con malattia di Waldenstrom e con morbo di Crohn), ed in un soggetto per emorragia del tratto gastroenterico (paziente con gammopatia biclonale) generalmente con arresto efficace dell'emorragia. La procedura chirurgica di colecistectomia effettuata nel paziente con mielofibrosi idiopatica, prima della diagnosi di AVWD, è stata complicata da emorragia. Non sempre si osserva la remissione della AVWD anche in fase di remissione della patologia associata. Nelle malattie mieloproliferative la terapia citoriduttiva porta spesso ad una remissione della AVWD [15], ma espone a maggior rischio di trombosi [16-17]. Nelle forme linfoproliferative con il controllo della malattia dopo chemioterapia si osserva remissione della AVWD in percentuale variabile dal 35 % al 70 % dei casi [14-15]. Gli sporadici casi di malattie infiammatorie croniche intestinali riportati in letteratura non ci permettono di trarre conclusioni sull'andamento della AVWD in tali patologie. Nella nostra esperienza abbiamo assistito ad una remissione spontanea (paziente con morbo di Crohn) e ad una persistenza della AVWD indipendentemente dall'andamento della patologia sottostante (paziente con rettocolite ulcerosa).

Conclusioni

La AVWD rappresenta una patologia rara associata, nella nostra casistica, prevalentemente a malattie linfoproliferative e mieloproliferative. Le espressioni emorragiche e le gravi complicanze sono variabili, ma in alcuni casi possono rappresentare il problema terapeutico prevalente. Anche l'andamento clinico nel tempo della AVWD è variabile, e non sempre è dipendente dall'evoluzione della malattia di base a cui è associata.

Tabelle e figure

Tabella 1. Pazienti con AVWD di tipo 1.

Caso Numero	Patologia sottostante	Diatesi emorragica/BS	Trattamento sostitutivo (concentrato FVIII/VWF)	Trasfusione GR	Trattamento invasivo/chirurgico
2	MGUS biclonale	Grave	Sì	Sì	Sì, resezione ileo
3	LLC	Moderata	No	No	No
4	MGUS	Moderata	No	Sì	Sì, cauterizzazione nasale
5	Trombocitemia essenziale	Moderata	No	No	Sì, cauterizzazione nasale
12	RCU	Grave	Sì	Sì	Sì, cauterizzazione e tamponamenti nasali
13	M. di Crohn	Moderata	No	No	Sì, cauterizzazione

Tabella 2. Pazienti con AVWD di tipo 2.

Caso Numero	Patologia sottostante	Diatesi emorragica/BS	Trattamento sostitutivo (concentrato FVIII/VWF)	Trasfusione GR	Trattamento invasivo/chirurgico
1	M. di Waldenstrom	Grave	Si	No	Si, embolizzazione nasale
6	Trombocitemia essenziale	Lieve	No	No	No
7	Trombocitemia essenziale	Assente	No	No	No
8	Trombocitemia essenziale	Assente	No	No	No
9	Mielofibrosi idiopatica	Moderata	No	No	No
10	Trombocitemia essenziale	Moderata	No	No	No
11	Policitemia vera	Assente	No	No	No

Tabella 3. Follow up dei pazienti con AVWD.

Caso Numero	Patologia di base	Tipo di AVWD	Durata follow up (mesi/anni)	Esito AVWD
1	M. di Waldenstrom	2	5 anni e 4 mesi	Remissione stabile
2	MGUS biconale	1	4 anni e 1 mese	Persistente
3	LLC	1	2 anni e sei mesi	Persiste riduzione VWF:Ricof
4	MGUS	1	4 mesi	Persistente
5	Trombocitemia essenziale	1	2 anni e 9 mesi	Persiste riduzione di VWF:Ricof
6	Trombocitemia essenziale	2	1 anno e 8 mesi	Persistente
7	Trombocitemia essenziale	2	6 mesi	Persistente
8	Trombocitemia essenziale	2	5 mesi	Persistente
9	Mielofibrosi idiopatica	2	4 mesi	Persistente
10	Trombocitemia essenziale	2	3 mesi	Persistente
11	Policitemia vera	2	2 mesi	Persistente
12	RCU	1	1 anno e 10 mesi	Persistente
13	M. di Crohn	2	1 anno e 3 mesi	Remissione stabile

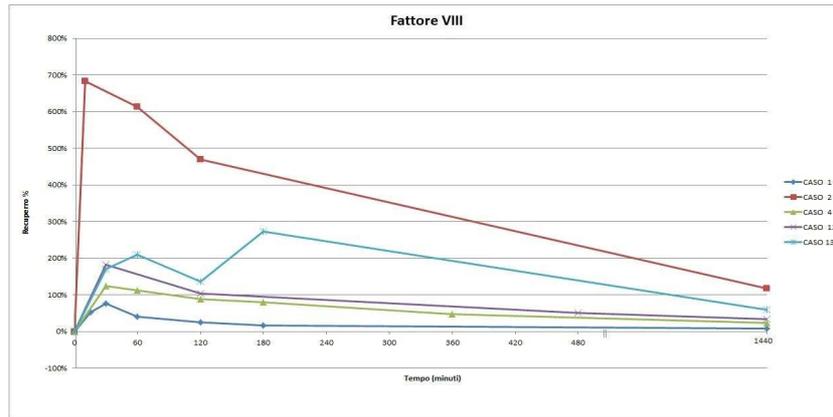


Figura 1. Recupero in vivo di FVIII in seguito ad infusione di concentrato plasma derivato di FVIII/VWF.

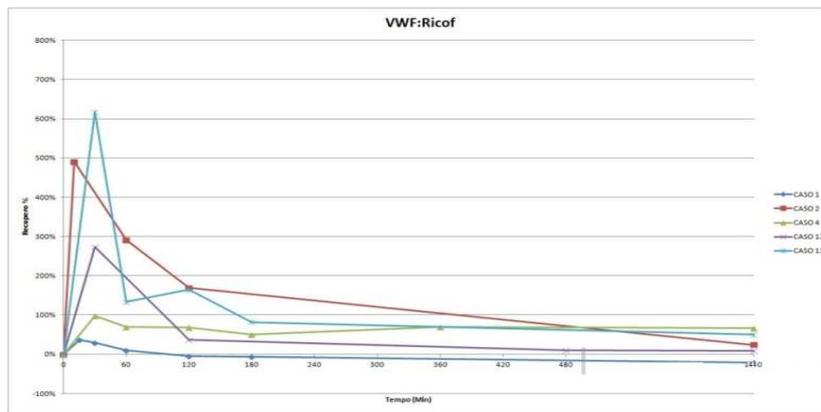


Figura 2. Recupero in vivo di VWF:Ricof in seguito ad infusione di concentrato plasma derivato di FVIII/VWF.

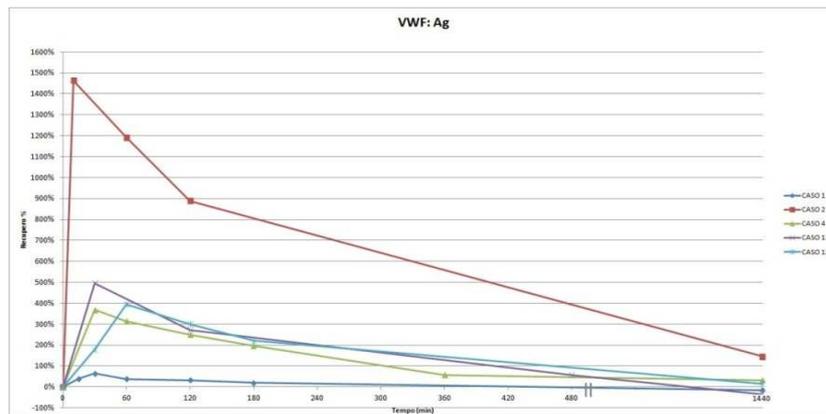


Figura 3. Recupero in vivo di VWF:Ag in seguito ad infusione di concentrato plasma derivato di FVIII/VWF.

Bibliografia

1. Budde U, Federici AB, Rand JH. Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Blackwell Publishing Ltd*, London, UK, 2011.
2. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000;84:345-349.
3. Budde U, Bergmann F, Michiels JJ. Acquired von Willebrand syndrome: experience from 2 years in a single laboratory compared with data from the literature and an international registry. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:227-238.
4. Tiede A, Rand JH, Ganser A et al. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117:6777-6785.
5. Federici AB, Berkowitz SD, Lattuada A et al. Degradation of von Willebrand factor in patients with acquired clinical conditions in which there is heightened proteolysis. *Blood* 1993; 81:720-725.
6. Collins P, Budde U, Rand JH et al. Epidemiology and general guidelines of management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2008;14:49-55.
7. Budde U, Schafer G, Muller N et al. Acquired von Willebrand disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984;64:981-985.
8. Budde U, Scharf RE, Franke P et al. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood* 1993;82:1749-1757.
9. Budde U, Dent JA, Berkowitz SD et al. Subunit composition of plasma von Willebrand factor in patients with the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1986;68:1213-1217.
10. Shim K, Anderson PJ, Tuley EA et al. Platelet-VWF complexes are preferred substrates of ADAMTS13 under fluid shear stress. *Blood* 2008;111:651-657.
11. Iannuzzi MC, Hidaka N, Boehnke M et al. Analysis of the relationship of von Willebrand disease and hereditary hemorrhagic telangiectasia and identification of a potential type IIA vWD mutation. *Am J Hum Genet* 1991;48:757-763.
12. Veyradier A, Balian A, Wolf M et al. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodyplasias of the digestive tract. *Gastroenterology* 2001;120:346-353.
13. Shaji K, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand's Syndrome: a single institution experience. *American Journal of Hematology* 2003;72:243-247.
14. Tiede A, Priesack J, Werwitzke S et al. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Thromb Haemost* 2008; 6:569-576.
15. Mohri H, Motomura S, Kanamori H et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 1998;91:3623-3629.
16. Budde U, Schafer G, Muller N et al. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984;64:981-985.
17. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tassetto A et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective study. *Blood* 2008;111:666-671.