

아밀로이드증과 동반된 후천 폰빌레브란트 중후군

서울대학교 의과대학 ¹검사의학교실, ²내과학교실, ³병리학교실

박혜원¹ · 김인호² · 박성혜³ · 이동순¹ · 박선양² · 조한익¹ · 김현경¹

Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Amyloidosis

Hyewon Pakk, M.D.¹, In-Ho Kim, M.D.², Sung-Hye Park, M.D.³, Dong-Soon Lee, M.D.¹,
Seon-Yang Park, M.D.², Han-Ik Cho, M.D.¹ and Hyun Kyung Kim, M.D.¹

Departments of ¹Laboratory Medicine, ²Internal Medicine and ³Pathology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Acquired von Willebrand syndrome (AvWS) is a relatively rare acquired bleeding disorder similar to inherited von Willebrand disease in terms of laboratory findings, and occurs without a personal or family history of bleeding. A 23-year-old man with no previous disease history and no family history of hemorrhagic diathesis was referred to our hospital because of recurrent epistaxis and intramuscular hematoma. He was diagnosed as having AvWS because of an almost complete absence of ristocetin cofactor activity (vWF : RCo) despite normal vWF antigen level. Furthermore, anti-vWF antibody was detected in his serum using home-brewed ELISA. Finally, the amyloid deposit was found in muscle biopsy. He was diagnosed with AvWS which is associated with amyloidosis. AvWS should be considered in patients with current bleeding diatheses and no past history of bleeding. (*Korean J Hematol* 2009;44:310-314.)

Key Words: von Willebrand disease, Autoantibodies, Amyloidosis

서론

Acquired von Willebrand Syndrome (AvWS)은 드물게 발생하는 출혈 질환으로 출혈의 과거력이나 가족력이 없는 환자에서 갑작스러운 출혈 증상으로 나타난다. AvWS은 단일클론감마병증, 골수 및 림프세포증식 질환, 고형종양, 자가면역병 등의 기저질환 또는 약물과 연관하여 발생하며, 드물게 특발성으로도 생길 수 있다.^{1,2)} AvWS의 발병기전은 확실히 밝혀져 있지 않으나 폰빌레브란트인자에 대한 자가항체(항-vWF 항체) 생성, 종양세포에 의한 폰빌레브란트인자의 흡착, 약물에 의한 폰빌레브란트인자의 단백질 분해 등으로 폰빌레브란트인자의 후천적 결핍이 발생하는 것으로 추정

하고 있다.²⁾

AvWS의 임상양상은 선천폰빌레브란트병과 유사하게 전형적인 점막피부 출혈로 나타나지만, 폰빌레브란트인자의 감소가 심한 경우 연조직 및 근육내 출혈 등도 보고된 바 있다.³⁾

진단은 주로 환자의 병력과 검사소견에 근거한다. 병력으로 후천적으로 발생한 출혈 소견과 함께 AvWS에 흔히 동반되는 기저질환을 가진 경우 의심할 수 있다. 검사로는 출혈시간, 프로트롬빈시간, 활성화부분 트롬보플라스틴시간, 폰빌레브란트인자항원과 리스토세틴보조인자활성도, 제8인자, 폰빌레브란트인자중합체분석(von Willebrand factor multimer assay) 등을 시행한다. 일반적인 검사실 소견은 출혈시간의 연장, 정상 프로트롬빈시간, 제8인자의 경미한 감소와 이로 인

접수 : 2009년 10월 8일, 수정 : 2009년 11월 20일

승인 : 2009년 11월 26일

교신저자 : 김현경, 서울시 종로구 대학로 101

☎ 110-744, 서울대학교 의과대학 서울대학교병원
검사의학교실

Tel: 02-2072-0853, Fax: 02-747-0359

E-mail: lukekhh@snu.ac.kr

Correspondence to : Hyun Kyung Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University
College of Medicine, Seoul National University Hospital
101, Daehangno, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-0853, Fax: +82-2-747-0359

E-mail: lukekhh@snu.ac.kr

한 활성화부분트롬보플라스틴시간의 연장이나 이러한 소견들이 AvWS에서 반드시 관찰되는 것은 아니다. 폰빌레브란트인자중합체분석 소견은 대부분의 환자에서 제2형 패턴을 나타내나 때때로 제1형 패턴이나 제3형 패턴도 관찰될 수 있다.⁴⁾ 제8인자와 폰빌레브란트인자에 대한 억제제를 확인하기 위하여 정상혈장과 환자혈장의 중화검사(neutralization test)를 시행할 수도 있다. 또한 환자의 혈장내에 존재하는 항-vWF 항체를 효소면역법으로 검출하기도 한다.⁵⁾ 국제혈전지혈학회⁶⁾에서는 AvWS 진단기준으로 1) 후천적 출혈경향을 가지면서 2) 리스토세틴보조인자활성도 또는 collagen binding activity (vWF : CBA)가 감소되어 있거나 출혈경향에도 불구하고 리스토세틴보조인자활성도와 vWF : CBA의 값이 정상인 경우 리스토세틴보조인자활성도와 폰빌레브란트인자항원의 비 또는 vWF : CBA와 폰빌레브란트인자항원의 비가 0.7 미만이어야 함을 제시하였다.

AvWS와 선천폰빌레브란트병은 임상소견이 유사하지만 치료방침이 달라 정확히 감별진단하는 것이 필요하다. AvWS인 경우 기저질환 치료 및 면역글로불린 투여가 필요하며, 선천폰빌레브란트병인 경우 결핍인자를 보충하는 것이 주된 치료 방침이다.⁷⁾

본 증례는 후천적 출혈경향을 가진 환자로 폰빌레브란트인자항원은 정상이지만 리스토세틴보조인자활성도가 심하게 감소하였으며, 혈액내 항-vWF 항체를 확인하여 AvWS를 진단할 수 있었고, 추가로 AvWS에 동반될 수 있는 기저질환을 찾던 중 근육 내 아밀로이드 침착이 확인되어 아밀로이드증이 확인되었다. 아밀로이드증이 동반된 AvWS은 매우 드물어 지금까지 국외에서 2예⁸⁾가 보고되었으며 국내에서는 아직 보고가 없어 본 증례를 소개하고자 한다.

증 례

23세 남자가 좌상박의 원발성 부종과 통증으로 응급실 방문하였다. 출혈로 인하여 발생한 구획증후군으로 판단하여 근막절개술과 혈중제거술을 시행하였다. 수술 후에도 출혈이 지속하여 입원 4일째부터 고식적으로 동결침전제제를 수혈하며 출혈경향 평가를 위해 혈액중양내과로 의뢰되었다. 과거력에서 내원 5년 전부터 자발적 코출혈이 자주 발생하기 시작하였고, 내원 4년 전부터 상하지에 반복적으로 자연출혈에 의한 근육내 혈종이 발생하여 외부 병원에서 혈중제거술을 총 15차례 시행 받았다. 유년시기에는 출혈경향을 보이지

않았으며 다른 질환의 과거력도 없었다. 출혈질환의 가족력이나 투약중인 약물은 없었다. 문진에서 좌상박 통증 이외의 호소 증상 없었고 이학적 검사에서 점상출혈 등의 특이소견 보이지 않았다. 영상검사에서 내부장기의 이상은 발견되지 않았다.

환자는 입원 4일째부터 13일째까지 동결침전제제를 매일 수혈 받았으며, 입원 14일째 시행한 검사에서 환자의 혈소판수는 정상이었으며, 프로트롬빈시간 및 활성화부분트롬보플라스틴시간, 출혈시간도 정상이었다 (Table 1). 섬유소원은 448 mg/dL로 증가되었으며, D-이합체(D-dimer)와 안티트롬빈은 정상이었다. 제8인자와 제9인자의 혈장농도가 감소되지 않았으며, 제13인자 선별검사는 정상이었고 루푸스항응고인자 음성, 혈소판응집능검사에서 네 가지 응집촉진제(아데노신 이인산, 아교질, 에피네프린, 리스토세틴)에 대한 혈소판 응집반응이 정상이었다. 폰빌레브란트인자항원은 151.2%로 정상범위였으나 리스토세틴보조인자활성도는 1% 미만으로 크게 감소되어 있었다. Platelet function analyzer (PFA-100, Siemens, Deerfield, IL US)에서 아교질-에피네프린 카트리지(cartridge)와 아교질-아데노신 이인산 카트리지 모두에서 폐쇄시간(closure time)이 197초(80~180초)와 151초(63~109초)로 연장되어 있었다.

출혈경향이 청소년기 이전에 없으면서 내원 5년 전부터 발생하였고 리스토세틴보조인자활성도가 폰빌레브란트인자항원에 비해서 크게 저하된 소견을 종합해 볼 때 AvWS가 가장 의심되었다. 이에 추가로 AvWS를 증명하기 위한 폰빌레브란트인자중합체분석을 시행하였으나 정상 소견이었다. 그러나 이는 동결침전제제 수혈 후 검사가 시행되었으므로 동결침전제제 내에 존

Table 1. Laboratory data of patient

Tests	Patient's results	Reference range
Platelet count ($\times 10^9/L$)	180	150~350
Prothrombin time (s)	13.8	11.5~13.5
Activated partial thromboplastin time (s)	41.8	29~45
Bleeding time (min)	2	2~9
Fibrinogen (g/L)	10.6	1.5~3.0
Factor VIII (%)	163	60~120
vWF : Ag (%)	151.2	70~140
vWF : RCo (%)	<1.0	60~140
vWF multimer assay	Normal pattern	Normal pattern
FDP	1 : 5 positive	Negative
D-dimer (ng/mL)	149	0~300
Antithrombin (%)	95	83~110

재하는 vWF에 의하여 정상 형태의 폰빌레브란트인자 중합체가 보였을 것으로 추정되었다.

AvWS에서 관찰될 수 있는 항-vWF 항체를 증명하기 위해 Siaka 등⁴⁾이 제안한 효소면역법으로 항체검사를 시행하였다. 코팅 항원으로 정제된 사람폰빌레브란트인자(Haematologic Technologies, 57 River Road Essex Junction, VT, USA), 효소 표지 항체로 과산화효소결합 항사람글로불린G항체(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, US)를 사용하였다. 폰빌레브란트인자에 대한 항체 양성의 기준으로 정상인 8인의 흡광도의 95% 상한선(평균 1.48; 표준편차 0.28)인 2.00을 적용하였다. 본 환자의 흡광도(4회 평균)는 2.47로 항-vWF 항체(면역글로불린 G 아형)가 양성인 것으로 확인되었다.

AvWS에 동반될 수 있는 혈액질환 여부를 확인하기 위해 골수검사를 시행한 결과, 림프세포증식질환이나 골수증식질환의 증거는 없었고, 형질세포는 전체 유핵세포의 1.1%로 정상범위였으며, 카파 및 람다 경쇄에 대한 면역조직화학염색에서도 단클론성 형질세포 증식 소견은 없었다. 환자의 혈청과 소변으로 단백전기영동검사와 면역고정검사를 시행하였으며 이상단백의 증거는 없었다. 근육조직을 생검하여 헤마톡실린-에오신염색을 시행한 바 분홍색으로 염색되는 무정형의 단백질양 물질의 침착이 관찰되었으며 해당 물질은 콩고 레드 염색에서 사과녹색 이중굴절(apple green birefringence)을 나타내어 아밀로이드증에 합당한 소견이었다(Fig. 1). 따라서 아밀로이드증을 동반한 AvWS로 최종 진단되어 아밀로이드증의 치료로서 melphalan, dexamethasone, thalidomide 치료 받고 출혈증상 호전

되어 퇴원하였다.

고 찰

본 증례는 유년시기에 출혈의 과거력과 가족력이 없으면서 최근 5년 전부터 시작된 출혈성향을 보인 경우 이어서 선천적 출혈질환 보다는 후천적 출혈질환이 더 의심되었다. 검사결과에서 폰빌레브란트인자항원은 정상이나 리스토세틴보조인자활성도의 감소가 심하여 AvWS를 의심할 수 있었으며 항-vWF 항체 존재를 확인함으로써 AvWS를 진단할 수 있었다. AvWS에 흔히 동반되는 질환을 찾던 중 근육생검에서 아밀로이드 침착이 확인되어 아밀로이드증이 진단된 흥미로운 증례였다. 골수검사에서 클론성 형질세포 증식이 없었고 단백면역검사에서 이상단백의 증거가 없어 AL (amyloid light chain)형의 아밀로이드증은 아닌 것으로 판단되었다.

AvWS에서 대부분 동반질환이 있는데 이러한 동반질환과의 연관성을 통해 AvWS의 병태생리를 추정할 수 있다. 일부 AvWS에서 항-vWF 항체가 확인되었고, 이러한 항체는 대부분 제8인자-폰빌레브란트인자 복합체에 결합하여 기능을 억제한다.⁹⁾ 항-vWF 항체가 드물게 폰빌레브란트인자단백 내 아교질 결합 항원결정기(collagen binding epitope)에 결합하여 제8인자 기능은 정상이면서 폰빌레브란트인자의 기능만 선택적으로 억제할 수 있다.¹⁰⁾ 이러한 항-vWF 항체가 존재하는 AvWS에는 주로 혈액질환이나 자가면역질환이 동반된다. 특히 혈액질환 중 형질세포질환에서는 항-

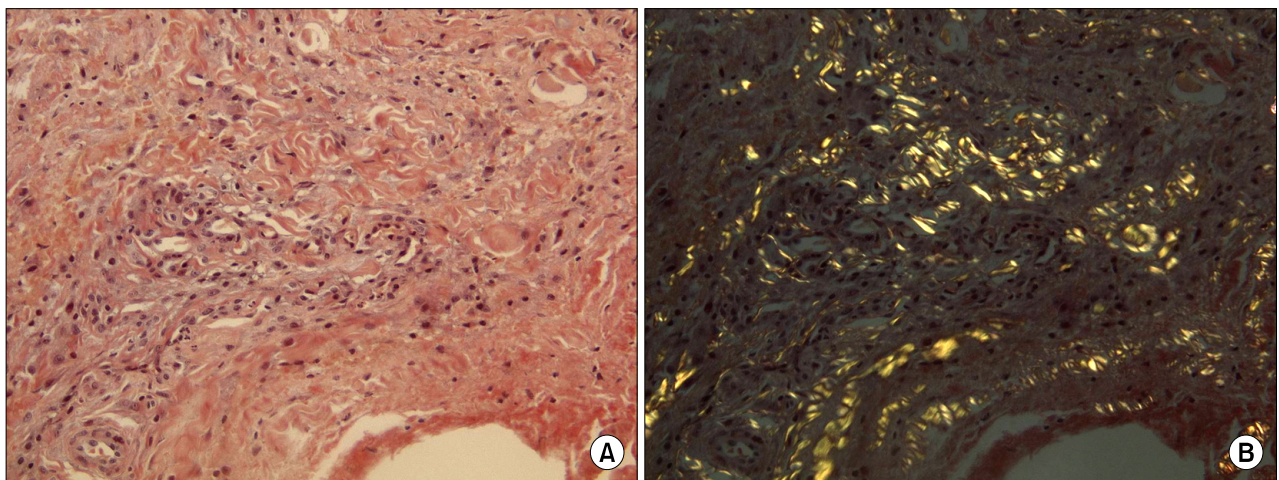


Fig. 1. Microscopic findings of Extensor muscle. (A) Amyloid deposition showing Congo red staining (Congo red stain, $\times 200$). (B) Apple-green birefringence in polarized light (Congo red stain, $\times 200$).

vWF 항체 특성을 가진 단클론성 면역글로불린을 생산하여 AvWS가 발생할 수 있다. 그러나 본 증례의 아밀로이드증은 AL형이 아님에도 면역글로불린 G형의 항-vWF 항체가 관찰된 드문 경우였다. 또한 종양세포가 폰빌레브란트인자단백을 선택적으로 흡착하는 경우가 있다. 비호지킨림프종, 다발성골수종, 부신겔질암종 등에서 종양세포 표면의 당단백 Ib (glycoprotein Ib)이 폰빌레브란트인자에 높은 친화력을 가지고 있어 폰빌레브란트인자를 흡착시켜 AvWS가 발생할 수도 있다.^{11,12)} 이 외에도 시프로프록사신(ciprofloxacin) 등의 약물이나 선천성 심장판막질환, 당뇨병 등에 의해 폰빌레브란트인자의 단백질분해가 촉진되는 것이 알려져 있으며 높은 전단력에 의한 기계적 손상과 폰빌레브란트인자가 당화되어 단백질분해인자에 대한 감수성이 증가하기 때문으로 생각된다.^{13,14)}

AvWS 환자에서 폰빌레브란트인자 억제제를 선별하기 위해서는 전형적으로 환자의 혈장과 정상인의 혈장을 혼합하는 중화검사를 시행한다. 혼합검사 후 리스토세틴보조인자활성도의 기대값과 관찰값을 비교하여 관찰 값이 유의하게 감소된 경우 폰빌레브란트인자의 억제요인이 존재한다고 할 수 있다. 본 환자는 동결침전제제를 계속 수혈받아 폰빌레브란트인자항원과 리스토세틴보조인자활성도 추적검사에서 감소 소견이 없는 경우가 많아 폰빌레브란트인자 중화검사를 시행하기 어려웠다. 그러나 항-vWF 항체검사서 양성을 나타내었다. Siaka 등⁴⁾의 보고에 따르면 림프세포증식질환을 동반한 AvWS 환자 10명 중 8명에서 항-vWF 항체가 검출되어 AvWS의 항-vWF 항체 양성률은 80%이었다. 반면 국제혈전지혈학회의 AvWS 후향적 등록보고⁶⁾에 따르면 리스토세틴보조인자활성도 중화검사로 폰빌레브란트인자 억제제가 확인된 경우는 16%이었다. 따라서 효소면역법으로 측정한 항-vWF 항체 검사가 기능적으로 측정한 리스토세틴보조인자활성도 중화검사보다 AvWS 진단에 우수한 민감도를 보이므로 항-vWF 항체검사가 AvWS의 진단에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

리스트세틴보조인자활성도가 폰빌레브란트인자항원에 비하여 심하게 감소되는 추정 원인으로 첫째, AvWS는 폰빌레브란트인자 단백질분해의 증가로 인해 고분자량 폰빌레브란트인자중합체만 선택적으로 감소하는 2A 형의 선천폰빌레브란트병 양상과 유사한 경우가 많다. 따라서 기능이 낮은 저분자량의 폰빌레브란트인자가 상대적으로 많아서 리스토세틴보조인자활성도의 감소가 심하게 나타났을 가능성이 있다. 둘째, 항-vWF

항체가 폰빌레브란트인자 단백질 구조 중 제8인자 결합 부위에 선택적으로 결합하여 기능만 억제할 수 있으며, 셋째로 항원-항체가 결합한 시점부터 폰빌레브란트인자의 혈중 제거가 일어나기까지 시간이 걸리며 이 시기에 검사가 이루어졌을 가능성 등을 생각해볼 수 있다.^{13,15)} 드물게는 제3형의 선천폰빌레브란트병과 유사한 검사 소견을 보이는 AvWS이 보고되었다.⁶⁾ 본 증례에서는 폰빌레브란트인자항원 농도가 정상임에도 불구하고 리스토세틴보조인자활성도가 1% 미만으로 심하게 감소하는 소견이 관찰되었다.

환자의 입원기간 시행된 폰빌레브란트인자항원과 리스토세틴보조인자활성도 추적검사서 리스토세틴보조인자활성도 수치가 정상을 보이는 경우가 있었다. 이는 동결침전제제 수혈 후에 시행된 검사에서 관찰되었는데 수혈받은 동결침전제제 내 존재하는 폰빌레브란트인자에 의한 것으로 추정된다. 따라서 AvWS가 의심되는 환자에서 동결침전제제 수혈로 인해 리스토세틴보조인자활성도 수치가 일시적으로 정상으로 나올 가능성을 항상 염두에 두어야 한다.

AvWS는 드문 출혈 질환이므로 정확한 진단이 중요하다. 본 증례와 같이 출혈의 과거력이 없던 환자에서 이유 없이 반복되는 출혈이 있으면서 리스토세틴보조인자활성도의 감소를 동반할 때 AvWS의 가능성을 고려해야 한다. 전술한 바와 같이 선천폰빌레브란트병과 AvWS의 치료가 상이하므로 임상적으로 AvWS이 의심될 경우에는 일반응고검사인 프로트롬빈시간, 활성화부분트롬보플라스틴시간 결과가 정상이라도 폰빌레브란트인자항원과 리스토세틴보조인자활성도, 제8인자, 폰빌레브란트인자 중합체분석 등을 시행해야 한다. 또한 필요시 폰빌레브란트인자 프로토타이드를 측정하여 폰빌레브란트인자의 감소가 생산 저하에 의한 것인지 혹은 생성된 폰빌레브란트인자의 파괴에 의한 것인지를 감별할 수 있다. AvWS에서 항-vWF 항체가 약 80%에서 보고된 바, 효소면역법을 이용하여 항-vWF 항체를 증명하는 것이 권장된다. 또한 AvWS에서 대부분 동반질환이 있으므로 AvWS로 진단받은 경우 동반질환을 찾기 위한 노력을 해야 한다. 외국에서 이미 적지 않은 증례가 보고된 데 비하여 국내에서는 아직 AvWS이 확진된 증례 보고가 없는데 이는 인종간의 차이보다는 경미한 출혈증상이 기저질환 치료로 회복되므로 AvWS가 감별진단에서 간과되어 국내보고가 없는 것으로 생각된다.

치료는 크게 기저질환에 대한 치료와 출혈에 대한 대증적 치료 두 가지로 나눌 수 있으며 출혈에 대한

치료로는 면역글로불린 정맥주사와 테스포프레신 및 응고인자 투여 등이 있다.^{2,7)} 본 환자의 경우에 초기에 출혈성 경향의 대증 요법으로 동결침전제제를 수혈하였으나 항-vWF 항체가 검출되고 아밀로이드증이 진단된 후 치료 방침이 화학요법으로 바뀌었다. 이처럼 폰빌레브란트인자 감소가 있을 때 AvWS의 치료 방침이 다르므로 감별 진단을 정확하게 하는 것이 매우 중요하다.

본 환자는 반복되는 자발적 코출혈과 근육내 혈종을 주소로 내원하였으며, 출혈의 과거력이나 가족력이 없었고, 리스토세틴보조인자활성도가 폰빌레브란트인자 항원에 비해서 크게 저하된 소견과 함께 항-vWF 항체가 양성으로 국제혈전지혈학회에서 제시한 AvWS 진단기준⁶⁾에 합당하였다. 추가로 동반질환을 찾던 중 근육 내 아밀로이드 침착이 확인되어 아밀로이드증을 동반한 AvWS로 최종진단할 수 있었다. 드물게 발생하는 본 AvWS 증례를 소개함으로써 향후 국내에서 정확한 AvWS의 진단이 이루어지기를 희망한다.

요 약

후천폰빌레브란트증후군(AvWS)은 드문 출혈질환으로 선천폰빌레브란트병과 유사한 검사소견을 보이면서 출혈경향의 과거력과 가족력 없이 나타난다. 본 증례는 후천출혈경향을 가진 23세 남자 환자로 반복되는 코출혈과 근육내혈종으로 내원하여 폰빌레브란트인자항원은 정상인 반면 리스토세틴보조인자활성도가 심하게 감소하여 AvWS로 진단되었다. 효소면역법으로 혈청에서 항-vWF 항체를 증명할 수 있었다. 근육생검에서 아밀로이드 침착이 확인되어 아밀로이드증과 동반된 AvWS로 진단할 수 있었다. 출혈의 과거력이 없으면서 현재 출혈경향을 보이는 환자에서 감별진단으로 AvWS를 고려해 보아야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Franchini M, Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am J Hematol* 2007;82:368-75.
- 2) Van Genderen PJ, Michiels JJ. Acquired von Willebrand Disease. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:319-30.
- 3) Krebs M, Meyer M, Quehenberger P, et al. Massive postoperative intramuscular bleeding in acquired von Willebrand's disease. *Ann Hematol* 2002;81:394-6.
- 4) Siaka C, Rugeri L, Caron C, Goudemand J. A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand Syndrome. *Haemophilia* 2003;9:303-8.
- 5) Niiya M, Niiya K, Takazawa Y, et al. Acquired type 3-like von Willebrand syndrome preceded full-blown systemic lupus erythematosus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:361-5.
- 6) Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand Syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000;84:345-9.
- 7) Collins P, Budde U, Rand JH, Federici AB, Kessler CM. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2008;14:49-55.
- 8) Hoshino Y, Hatake K, Muroi K, et al. Bleeding Tendency Caused by the Deposit of Amyloid Substance in the Perivascular Region. *Internal Med* 1993;32:879-81.
- 9) Fricke WA, Brinkhous KM, Garriss JB, Roberts HR. Comparison of inhibitory and binding characteristics of an antibody causing acquired von Willebrand syndrome: an assay for von Willebrand factor binding by antibody. *Blood* 1985;66:562-9.
- 10) 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.
- 11) Tefferi A, Hanson CA, Kurtin PJ, Katzmman JA, Dalton RJ, Nichols WL. Acquired von Willebrand's disease due to aberrant expression of platelet glycoprotein Ib by marginal zone lymphoma cells. *Br J Haematol* 1997;96:850-3.
- 12) Scrobohaci ML, Daniel MT, Levy Y, Marolleau JP, Brouet JC. Expression of GpIb on plasma cells in a patient with monoclonal IgG and acquired von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1993;84:471-5.
- 13) Denis CV, Christophe OD, Oortwijn BD, Lenting PJ. Clearance of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 2008;99:271-8.
- 14) Federici AB, Elder JH, De Marco L, Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Carbohydrate moiety of von Willebrand factor is not necessary for maintaining multimeric structure and ristocetin cofactor activity but protects from proteolytic degradation. *J Clin Invest* 1984;74:2049-55.
- 15) Lenting PJ, Van Schooten CJM, Denis CV. Clearance mechanisms of von Willebrand factor and factor VIII. *J Thromb Haemost* 2007;5:1353-60.