

만성 혈소판 감소를 보인 환자에서 발견된 폰 빌레브란드 병

경북대학교 의과대학 소아과학교실

박선민 · 이지혜 · 이건수

von Willebrand Disease in Childhood Chronic ITP

Sun Min Park, M.D., Ji Hye Lee, M.D. and Kun Soo Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: This study was performed to diagnose von Willebrand disease (vWD) in children with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP).

Methods: Seventeen cases of chronic ITP were included in this study. Screening tests and specific tests were performed. These tests were also performed on their families when the patient was diagnosed vWD. Their past histories and family histories for bleeding tendencies were also reviewed.

Results: Five cases were diagnosed with vWD: One had a low level of vWF:RCo and factor VIII with a normal level of vWF:Ag, and others had a low level of vWF:RCo and vWF:Ag with a normal level of factor VIII. Among these, two cases showed abnormal screening test results, with prolongation of the aPTT or BT. The vWF multimer test could be performed in three cases, and two cases had a normal pattern and one had a abnormal pattern. Among the five vWD children, the past histories and family histories of a bleeding tendency could be obtained for four vWD patients and three families showed a bleeding tendency. But all the families were found to be normal on the first screening and the specific tests.

Conclusion: von Willebrand disease was combined in 5 cases (29.4%) among the 17 chronic ITP children. More evaluations, such as the vWF multimer test and the ristocetin-induced platelet aggregation (RIPA) test are needed to confirm the subtype. A follow-up test of the same type should be repeated on family members who have a history of bleeding, but they have normal test results for the diagnosis or exclusion of vWD. (*Korean J Hematol* 2008;43:232-237.)

Key Words: Chronic immune thrombocytopenic purpura, von Willebrand disease, Children

서론

폰 빌레브란드 병(von Willebrand disease)은 1926년 Eric von Willebrand¹⁾에 의해 최초로 기술된 가장 흔한 유전성 출혈성 질환 중 하나로, 혈관 내피세포와 혈소판 사이의 상호작용과 8번 응고 인자의 운반 단백질

역할을 하는 폰 빌레브란드 인자(von Willebrand factor)의 양적 이상 혹은 질적 이상으로 다양한 출혈 정도와 임상 양상을 나타내는 질환이다.^{2,3)}

근래 폰 빌레브란드 인자의 분자적 구조와 작용, 생합성, 병태생리학적 기전, 유전적 특성에 대한 지식의 방대한 증가로 1994년 폰 빌레브란드 병의 분류 방법이 국제적으로 개정되었으며,⁴⁾ 약 50종 이상의 분자유

접수 : 2008년 9월 8일, 수정 : 2008년 10월 15일

승인 : 2008년 10월 20일

교신저자 : 이건수, 대구시 삼덕 2가 50번지

☎ 700-721, 경북대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 053-420-5704, Fax: 053-425-6683

E-mail: kslee@knu.ac.kr

Correspondence to : Kun Soo Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine

50, Samduk-2ga, Daegu 700-721, Korea

Tel: +82-53-420-5704, Fax: +82-53-425-6683

E-mail: kslee@knu.ac.kr

전적 결함이 발표되었다.⁵⁾ 폰 빌레브란드 병에는 여러 가지 아형이 있는데, 이에 저자들은 만성적으로 혈소판 감소를 보인 환아들을 대상으로 폰 빌레브란드 병에 대한 검사를 실시하여 이 질환의 동반 유무를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1995년 10월부터 2007년 6월까지 경북대학교병원 소아과에서 추적 관찰 중인 환아 중 6개월 이상 만성 혈소판 감소를 보인 환아를 대상으로 연구를 시행하였다.

폰 빌레브란드 병의 감별 진단을 위해 선별 검사로 일반 혈액 검사(특히 혈소판 수), 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT), 출혈 시간(bleeding time, BT)을 조사하였으며, 2007년 12월에 National Institutes of Health에서 발행한 폰 빌레브란드 병의 진단 알고리즘에 따라⁶⁾ 폰 빌레브란드 병의 진단을 위한 특이적 검사로 8번 응고 인자(factor VIII), 폰 빌레브란드 인자 연관 항원(vWF related antigen, vWF:Ag), 폰 빌레브란드 리스토세틴 공동인자(vWF ristocetin cofactor, vWF:RCo)를 조사하였다. 이상의 검사에서 폰 빌레브란드 병으로 진단된 경우 아형을 알기 위해 폰 빌레브란드 인자 분자 구조 검사(vWF mul-

timer)를 시행하는 것을 원칙으로 하였다.

그 외 검사로 항핵 항체(anti-nuclear antibody, ANA), 항 DNA 항체(anti-ds DNA Ab), 항 혈소판 항체(anti-platelet Ab) 등의 검사를 시행하였다.

또한 평소 명이 잘 드는 편인지, 코피가 자주 나는지, 출혈 시 지혈이 잘 되지 않는지, 특히 여아인 경우에는 월경 과다 유무 등에 대한 문진을 통해 출혈경향의 과거력과 가족력에 대해 조사하였으며, 폰 빌레브란드 병으로 진단된 환아의 가족(first degree relative)에 대해서는 vWF multimer를 제외한 이상의 검사를 시행하였다.

결 과

만성 혈소판 감소를 보인 환아 중 검사를 시행 받은 환아는 모두 17예였다. 남아는 4예, 여아는 13예였으며, 평균 나이는 11년 7개월(2년 10개월~18년 6개월)이었다(Table 1). 추적 관찰 기간은 평균 3년 8개월(8개월~10년 10개월)이었으며, 혈소판 수는 평균 $58 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($20 \times 10^3/\mu\text{L} \sim 133 \times 10^3/\mu\text{L}$)였다.

17예의 환아 중 선별 검사인 PT, aPTT를 시행한 환아는 16예였으며 이 중 4예에서 이상 소견을 보였고, 출혈 시간을 검사한 환아는 12예였으며 이 중 1예에서 이상 소견을 보였다(Table 1).

17예의 환아 중 5예(29.4%)에서 vWF:Ag (참고 정상

Table 1. Screening laboratory findings of the childhood chronic immune thrombocytopenic purpura patients

Case	Sex	Age	FHx.	Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	PT (%)	aPTT (sec)	BT (min)
1	F	14.9	+	30	91.5	42.1	4.18
2	F	12.6	+	75	100.3	31.5	1.30
3	F	2.8	+	36	104.0	35.2	N.A.
4	F	16.9	-	44	94.0	28.5	8.50
5	M	8.6	-	31	80.8	30.2	N.A.
6	F	12.3	-	23	74.0	43.9	1.45
7	F	18.5	-	125	89.9	25.5	4.45
8	M	13.0	-	133	85.7	31.6	N.A.
9	F	14.8	-	64	102.7	38.9	4.30
10	F	9.0	-	26	N.A.	N.A.	N.A.
11	M	3.6	-	29	67.7	42.9	5.00
12	F	12.0	-	109	98.6	25.9	5.00
13	F	6.3	-	50	76.3	35.9	N.A.
14	F	16.2	-	64	92.5	31.5	2.04
15	F	12.4	-	43	96.2	26.0	5.40
16	M	13.3	-	80	96.2	27.9	0.30
17	F	10.0	-	20	97.5	30.7	6.10

Abbreviations: FHx., family history of bleeding tendency; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; BT, bleeding time; N.A., not applicable.

Table 2. Specific laboratory findings for von willebrand disease of the childhood chronic immune thrombocytopenic purpura patients

Case	Sex	Age	Blood type	FVIII (%)	vWF:Ag (%)	vWF:Rco (%)	vWF:Rco/vWF:Ag	vWF multimer	vWD
1	F	14.9	A	64.7	40	30	0.75	Normal	+
2	F	12.6	O	96.4	34	34	1.00	Abnormal*	+
3	F	2.8	A	22.0	82	33	0.40	Normal	+
4	F	16.9	O	102.8	47	54	1.14	N.A.	+
5	M	8.6	O	65.4	38	35	0.92	N.A.	+
6	F	12.3	N.A.	30.4	97	107	N.A.	N.A.	-
7	F	18.5	A	147.4	132	112	N.A.	N.A.	-
8	M	13.0	N.A.	73.1	81	59	N.A.	N.A.	-
9	F	14.8	N.A.	132.6	80	66	N.A.	N.A.	-
10	F	9.0	N.A.	170.0	117	N.A.	N.A.	N.A.	-
11	M	3.6	A	72.4	79	N.A.	N.A.	N.A.	-
12	F	12.0	N.A.	170.0	96	109	N.A.	N.A.	-
13	F	6.3	B	38.5	107	83	N.A.	N.A.	-
14	F	16.2	N.A.	86.5	102	111	N.A.	N.A.	-
15	F	12.4	AB	127.9	169	129	N.A.	N.A.	-
16	M	13.3	N.A.	57.4	110	95	N.A.	N.A.	-
17	F	10.0	N.A.	113.0	129	79	N.A.	N.A.	-

*Decreased high molecular forms.

Abbreviations: FVIII, factor VIII; vWF:Ag, vWF related antigen; vWF:RCo, vWF ristocetin cofactor; vWD, von Willebrand disease; N.A., not applicable.

수치; 48~151%)와 vWF:RCo (참고 정상 수치; 52~154%)가 정상 수치보다 감소되어 있었다. 통상적으로 절대적인 폰 빌레브란트 병 진단 기준은 vWF:Ag, vWF:RCo의 수치가 모두 30% 미만으로 정의하고 있으나,⁶⁾ 5예의 환자 모두 임상적으로 출혈 경향이 있으며 대부분에서 출혈 경향의 가족력을 가지고 수치가 50% 이하로 당시 검사를 시행한 검사실의 참고 정상 수치보다 감소된 소견을 보여 폰 빌레브란트 병으로 진단하였으며, 폰 빌레브란트 병의 선별검사인 aPTT와 출혈 시간이 연장된 경우가 각각 1예 있었다(Table 1). 이들 중 4예에서는 vWF:Ag과 vWF:RCo가 모두 감소되어 있었고, 1예에서는 vWF:Ag은 정상이었으나 vWF:RCo와 factor VIII이 감소되어 있었다. 이들 5예의 환자 중 3예의 환자에 대해 vWF multimer 검사를 시행하였으며, 2예에서 정상 소견을 보였고 1예에서 비정상 소견을 보였다(Table 2). vWF:RCo/vWF:Ag 값은 1예에서 0.5~0.7 미만으로 나타났으며 이 환자의 vWF multimer는 정상으로 2M형에 가까운 소견을 보였고, 나머지 4예에서는 0.5~0.7 이상으로 1형 또는 2N형이 의심되는 소견을 보였으나, 그 중 1예에서 high molecular weight multimer가 감소되어있어 이 환자는 2B형 혹은 혈소판형 가성 폰 빌레브란트 병 (platelet-type pseudo-von Willebrand disease)일 가능성

이 높아보였다(Table 2). 5예의 환자 중 1예는 개인적인 이유로 가족력을 확인할 수 없었으며, 1예는 출혈경향의 가족력이 없었고, 나머지 3예는 출혈경향의 가족력이 모두 있었다(Table 1). 출혈경향을 가진 가족 구성원은 3예 모두 환자의 어머니였고, 명이 잘 드는 예가 2예, 이와 동반하여 코피가 잦은 예가 1예, 월경 과다가 1예였다. 검사를 시행한 4예의 환자 가족들은 출혈경향과 무관하게 모두 정상 소견을 보여 명확하게 유전 양상을 시사하는 소견은 보이지 않았다.

이 중 ANA 양성인 환자는 2예였으며, 1예는 폰 빌레브란트 병으로 진단되었다. Anti-ds DNA Ab는 17예 모두 음성이었으며, anti-platelet Ab는 3예에서 양성이었으나, 3예 모두 폰 빌레브란트 병으로 진단된 환자는 아니었다.

고 찰

폰 빌레브란트 병은 전체 인구의 2~3%에서 나타나는 가장 흔한 유전성 출혈성 질환 중 하나로³⁾ 매우 다양한 표현형이 존재하고, 폰 빌레브란트 인자는 가족간 혹은 한 개인에서도 측정 시간과 전신 상태에 따라, 이들 검사의 전형적인 소견 외에 비전형적 검사소견을 나타내는 경우도 흔하여, 한 번의 검사 결과로 진단과

아형을 분류하기가 어렵다.⁷⁻⁹⁾ 질환을 가진 환자에서도 스트레스, 운동, 호르몬 변동, 감염, 염증 혹은 임신 등 개인의 생리적 영향에 따른 변화로 폰 빌레브란드 인자의 활성도가 정상으로 나타나기도 하며, 급성 감염성 질환에서 정상의 3배까지도 상승하고 감염의 진행 정도 및 호전에 따라 의미 있게 증가하고 감소한다고 보고된 바가 있다.^{10,11)} 또한 선별 검사인 aPTT, 출혈 시간 등도 낮은 민감도와 특이도를 나타낸다.²⁾ 본 연구에서도 폰 빌레브란드 병으로 진단 받은 5예 중 4예의 환자에서 선별 검사인 aPTT는 모두 정상 소견을 보였으며, 출혈 시간도 3예 중 2예에서 정상 소견을 보였다. 또한 환자의 가족에서 출혈 경향의 과거력을 가지고 있음에도 선별 검사 및 vWF:Ag 및 vWF:RCo 검사에서 정상 소견을 보여 폰 빌레브란드 병을 진단하기 위해서는 반복적인 검사가 필요하다.

폰 빌레브란드 병의 아형 중 2B형은 드문 형태로, 전체의 20~30% 정도를 차지하는 2형 중에서도 20%가 되지 않는 유병률을 가지며, 폰 빌레브란드 인자의 혈소판 친화성을 증가시켜 혈액 내에서 복합체를 형성하여 순환하다가 제거되는 경우가 많아 혈소판 감소를 동반하는 특징을 가지고 있다.¹²⁻¹⁶⁾ 그러므로 2B형은 흔히 high molecular weight multimer가 감소되어 있으나, 간혹 정상 소견을 나타내는 경우도 있고, 대부분 RIPA (ristocetin induced platelet aggregation) 검사에서 낮은 농도의 리스토세틴에 의해서도 혈소판이 응집되는 현상을 나타낸다.^{13,14)} 그러나 유전적 변이와 multimer 검사 결과, 리스토세틴에 대한 반응이 모두 일치하지는 않아 아직 분류의 모호성이 남아있는 상태이다.^{17,18)} 본 연구에서도 폰 빌레브란드 병으로 진단 받고 multimer 검사를 시행한 3예의 환자 중에서 정상 소견을 보인 2예는 만성 ITP와 2B형이 아닌 다른 아형의 폰 빌레브란드 병이 공존하고 있을 가능성이 높아 보이나 비전형적인 2B형일 가능성도 완전히 배제할 수 없어, 이들의 정확한 아형을 알기 위해서는 RIPA 검사 및 유전자 검사 등 추가적인 검사와 폰 빌레브란드 병에 대한 반복적인 특이 검사가 필요할 것으로 생각한다.

이 외 혈소판형 가성 폰 빌레브란드 병도 혈소판 감소를 동반하는데 이 경우에는 혈소판 당단백질 수용체의 이상으로 폰 빌레브란드 인자와의 결합력이 높아져 복합체를 형성한다.^{19,20)} 이 아형은 2B형 폰 빌레브란드 병보다도 더 드물게 나타난다.¹³⁾ 혈소판형 가성 폰 빌레브란드 병에서도 RIPA가 증가된 검사 소견을 보이며, high molecular weight multimer가 감소되는 소견

을 보이므로, 유사한 양상을 보이는 2B형과 혈소판형 가성 폰 빌레브란드 병의 감별을 위해 염색체 분석을 통한 폰 빌레브란드 인자 염색체 내의 과오 돌연변이 (missense mutation) 확인²¹⁻²⁴⁾ 혹은 환자의 냉동 혈장과 포르말린으로 고정된 혈소판을 이용하여 리스토세틴 농도를 증가시킴에 따라 2B형 혈장에서 vWF와 혈소판 결합률이 더 증가하는 것을 이용한 검사가 필요할 것으로 보인다.²⁾ 본 연구에서도 high molecular weight multimer가 감소된 1예가 2B형인지 혈소판형 가성 폰 빌레브란드 병인지 정확한 아형을 분류하기 위해서는 앞서 기술된 특수한 검사들이 시행되어야 할 것이다.

또한 연구 대상이 소아여서 가능성이 떨어지기는 하나 후천적인 폰 빌레브란드 병(acquired von Willebrand disease)²⁵⁾일 가능성도 고려해야 하는데, 연구된 환아들은 후천적인 폰 빌레브란드 병의 원인이 되는 특정한 악성 종양이나 다른 기반적인 질병이 동반되지 않은 상태였고 특히 자가면역질환에 대한 항체 검사에서 모두 음성 소견을 보여 이 질환은 배제해도 무리가 없을 것으로 생각한다.

본 연구는 만성적으로 혈소판 감소를 보인 환아들을 대상으로 폰 빌레브란드 병에 대한 검사를 실시하여 이 질환의 동반 유무를 알아보고자 진행되었다. 결과에서 언급한 바와 같이, 통상적으로 절대적인 폰 빌레브란드 병 진단 기준은 vWF:Ag, vWF:RCo의 수치가 모두 30% 미만으로 정의하고 있으나⁶⁾ 30~50% 사이에도 실제로 많은 환자가 분포하고 있고 5예의 환자의 수치가 당시 검사실의 참고 정상 수치보다 의미 있게 감소한 소견을 보이며 출혈 경향의 가족력이나 출혈의 임상 증상이 있어 폰 빌레브란드 병을 완전히 배제할 수 없을 것으로 보인다. 환아들의 임상 증상이 혈소판 감소에 인한 것일 수도 있으나 2B형이나 혈소판형이 오진된 것일 수도 있고, 혹은 다른 아형의 폰 빌레브란드 병이 공존하고 있을 가능성도 있다. 조사 대상 수가 적어 제한적이기는 하나 일반 인구에서 폰 빌레브란드 병의 유병률보다 만성 혈소판 감소증으로 진단 받은 환아에게서 폰 빌레브란드 병의 유병률이 10배 이상 높은 소견을 보여, 이에 저자들은 향후 장기 추적 관찰하는 만성 혈소판 감소증 환아에 있어서 출혈성 경향의 가족력 확인, 폰 빌레브란드 병의 선별 검사, vWF:Ag 및 vWF:RCo 검사 등 폰 빌레브란드 병의 감별 진단을 위한 추가적인 검사들이 시행되어야 하며, 한 번의 검사로 진단하기가 어려운 폰 빌레브란드 병의 특성상 반드시 반복 검사가 필요하다고 생각한다. 이번 연구에서 진단 받은 5예의 환자에서도 폰 빌레브

란드 병의 아형 분류를 위한 multimer 검사, RIPA 검사, 유전자 검사 등이 더 시행되어야 할 것이며, 출혈경향이 있으나 검사에서 정상 소견을 보인 가족들에 대해서는 반복적인 검사가 필요하다.

요 약

배경: 폰 빌레브란드 병은 가장 흔한 유전성 출혈성 질환으로 혈소판 감소를 동반하는 아형(2B형)도 있다. 이에 저자들은 만성적으로 혈소판 감소를 보인 환아들을 대상으로 폰 빌레브란드 병에 대한 검사를 실시하여 이 질환의 동반 유무를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 1995년 10월부터 2007년 6월까지 경북대학교 병원 소아과에서 추적 관찰 중인 환아 중 6개월 이상 만성 혈소판 감소를 보인 환아를 대상으로 연구를 시행하였다. 폰 빌레브란드 병의 감별 진단을 위해 일반 혈액 검사(혈소판 수), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), 출혈 시간, 8번 응고 인자(factor VIII), 폰 빌레브란드 인자 연관 항원(vWF related antigen, vWF:Ag), 폰 빌레브란드 리스토세틴 공동인자(vWF ristocetin cofactor, vWF:RCo)를 조사하였으며, 이상의 검사에서 폰 빌레브란드 병으로 진단된 경우 유형을 알기 위해 폰 빌레브란드 인자 분자 구조 검사(vWF multimer)를 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 또한 문진을 통해 출혈 경향의 가족력에 대해 조사하였으며, 폰 빌레브란드 병으로 진단된 환아의 가족에 대해서는 vWF multimer를 제외한 이상의 검사를 시행하였다.

결과: 만성 혈소판 감소를 보인 환아 중 검사를 시행 받은 환아는 모두 17예였다. 남아는 4예, 여아는 13예였으며, 평균 나이는 11년 7개월(2년 10개월~18년 6개월)이었다. 17예의 환아 중 5예(29.4%)에서 폰 빌레브란드 병으로 진단되었으며, 이들 중 4예에서는 vWF:Ag과 vWF:RCo가 모두 감소되어 있었고, 1예에서는 vWF:Ag은 정상이었으나 vWF:RCo와 factor VIII이 감소되어 있었다. 이들 5예의 환아 중 폰 빌레브란드 병의 선별검사인 aPTT와 출혈시간이 연장된 경우는 각각 1예가 있었다. 5예 중 3예의 환아에 대해 vWF multimer 검사를 시행하였으며, 2예에서 정상 소견을 보였고 1예에서 비정상 소견을 보였다. 5예의 환아 중 1예는 개인적인 이유로 가족력을 확인할 수 없었으며, 1예는 출혈 경향의 가족력이 없었고, 나머지 3예의 가족은 모두 출혈 경향이 있었다. 검사를 시행한 4예의

환아 가족들은 출혈 경향과 무관하게 모두 정상 소견을 보였다.

결론: 만성 혈소판 감소를 보인 환아에서 폰 빌레브란드 병이 동반된 경우는 17예 중 5예(29.4%)였다. 그 중 multimer 검사를 시행한 2예에서 정상 소견을 보여 좀 더 정확한 아형을 알기 위해 RIPA 검사 등 추가적인 검사가 필요하며, 폰 빌레브란드 병의 진단을 위해 출혈 경향이 있으나 검사에서 정상 소견을 보인 가족들에 대해서는 반복적인 검사가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) von Willebrand EA. Hereditary pseudohemophilia. Fins Lackarenradsks Handl 1926;68:87-112.
- 2) Cox Gill J. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Hematol Oncol Clin North Am 2004;18:1277-99.
- 3) Nicholas WC, Ginsburg D. von Willebrand disease. Medicine 1997;76:1-20.
- 4) Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. For the subcommittee on von Willebrand factor of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Thromb Haemost 1994;71:520-5.
- 5) Sadler JE, Matsushita T, Dong Z, Tuley EA, Westfield LA. Molecular mechanism and classification of von Willebrand disease. Thromb Haemost 1995;74:161-6.
- 6) Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia 2008;14:171-232.
- 7) Katsanis E, Luke KH, Hsu E, Li M, Lillcrap D. Prevalence and significance of mild bleeding disorders in children with recurrent epistaxis. J Pediatr 1988;113:73-6.
- 8) Bowie EJ. von Willebrand's disease. Clinical picture, diagnosis and treatment. Clin Lab Med 1984;4:303-17.
- 9) Zimmerman TS, Ruggeri ZM. von Willebrand's disease. Clin Haematol 1983;12:175-200.
- 10) Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, Higgins PG, Pearson JD. von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. Thromb Res 1989;53:387-94.
- 11) Lee KS, Kim EJ. Clinical feature of von Willebrand disease. Korean J Pediatr Hematol-Oncol 1998;5:278-84.
- 12) Hepner DL, Tsen LC. Severe thrombocytopenia,

- type 2B von Willebrand disease and pregnancy. *Anesthesiology* 2004;101:1465-7.
- 13) Kaplan RN, Bussel JB. Differential diagnosis and management of thrombocytopenia in childhood. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:1109-40.
- 14) Soliman DE, Broadman LM. Coagulation defects. *Anesthesiol Clin* 2006;24:549-78.
- 15) Ruggeri ZM, Pareti FI, Mannucci PM, Ciavarella N, Zimmerman TS. Heightened interaction between platelets and factor VIII/von Willebrand factor in a new subtype of von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 1980;302:1047-51.
- 16) Kroner PA, Kluessendorf ML, Scott JP, Montgomery RR. Expressed full-length von Willebrand factor containing missense mutations linked to type IIB von Willebrand disease shows enhanced binding to platelets. *Blood* 1992;79:2048-55.
- 17) Weiss HJ, Sussman II. A new von Willebrand variant (type I, New York): increased ristocetin induced platelet aggregation and plasma von Willebrand factor containing the full range of multimers. *Blood* 1986;68:149-56.
- 18) Holmberg L, Berntorp E, Donner M, Nilsson IM. von Willebrand's disease characterized by increased ristocetin sensitivity and the presence of all von Willebrand factor multimers in plasma. *Blood* 1986; 68:668-72.
- 19) Miller JL, Kupinski JM, Castella A, Ruggeri AM. von Willebrand factor binds to platelets and induces aggregation in platelet-type but not type IIB von Willebrand disease. *J Clin Invest* 1983;72:1532-42.
- 20) Miller JL, Castella A. Platelet-type von Willebrand's disease: characterization of a new bleeding disorder. *Blood* 1982;60:790-4.
- 21) Takafuta T, Fujimura K, Shimomura T, et al. Precise diagnosis by gene analysis and successful management of delivery in three patients with type II B von Willebrand disease. *Int J Hematol* 1994; 60:163-72.
- 22) Meyer D, Fressinaud E, Gaucher C, et al. Gene defects in 150 unrelated French cases with type 2 von Willebrand disease: from the patient to the gene. INSERM Network on Molecular Abnormalities in von Willebrand Disease. *Thromb Haemost* 1997;78: 451-6.
- 23) Zhang Z, Blombäck M, Anvret M. Understanding von Willebrand's disease from gene defects to the patients. *J Intern Med Suppl* 1997;740:115-9.
- 24) Song JW, Choi JR, Song KS. Investigation of von Willebrand factor gene mutations in Korean von Willebrand disease patients. *Korean J Lab Med* 2007;27:169-76.
- 25) 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;14:401-36.