



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Von Willebrandova choroba

Jitka Šlechtová

Hematologický úsek ÚKBH FN a LF
UK v Plzni



- Erik Adolf von Willebrand, MD
1.2.1870 – 12.12.1949
- Finský lékař popsal v roce 1924 dědičnou krvácivou chorobu s tendencí ke krvácení do kůže a do sliznic, se sklonem k velmi silnému menstruačnímu krvácení u žen jedné rodiny na Ålandských ostrovech. Jednoznačně odlišil tuto chorobu od hemofilie
- V 50. letech XX.století bylo zjištěno, že vWCH je způsobena nedostatkem plazmatického faktoru (vWF)

Rodokmen první rodiny s diagnostikovanou von Willebrandovou chorobou a nalezené mutace u žijících členů rodiny

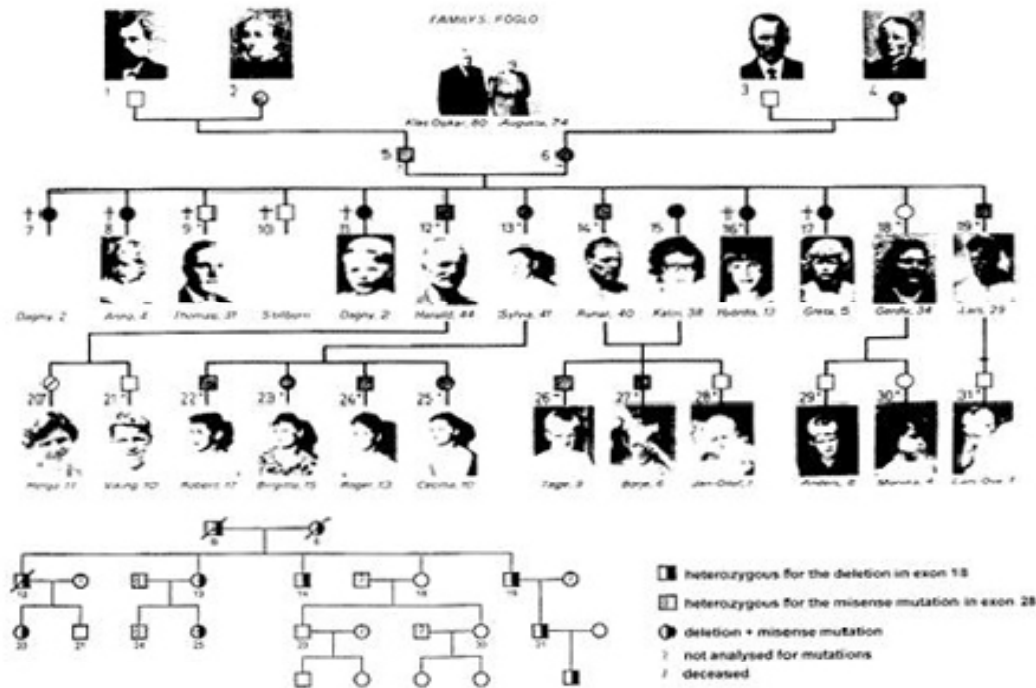
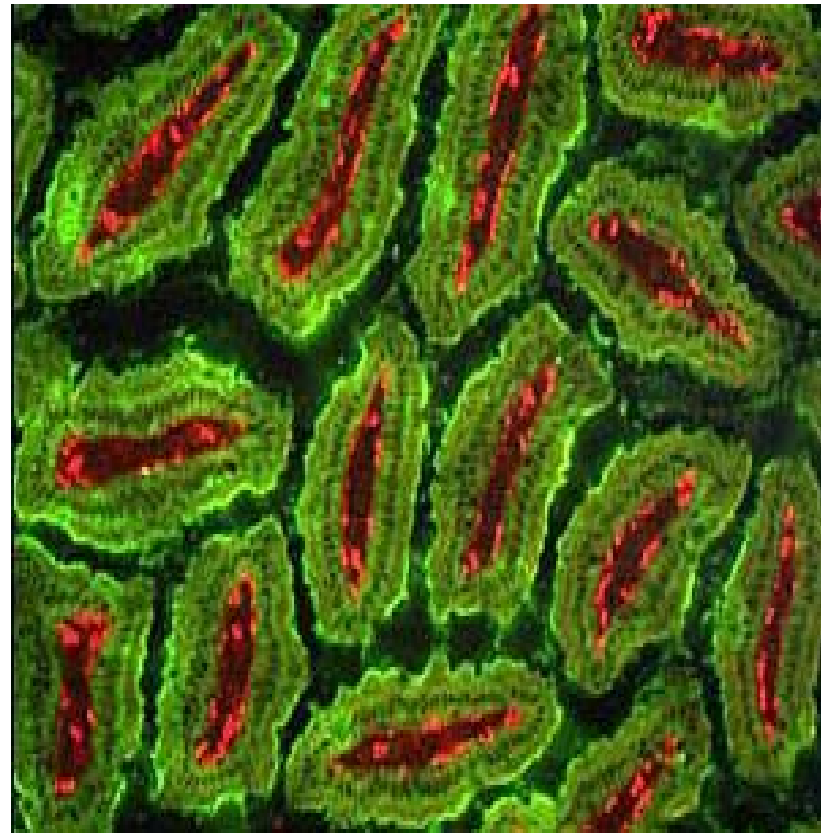


Photo of the original family described by Von Willebrand, a Helsinki doctor, and of the mutations we found in the surviving members.

- Von Willebrandův faktor je multimerický plazmatický glykoprotein o MW 15 000 kDa. Je syntetizován výhradně v megakaryocytech a endotelových buňkách, přítomen je v α -granulích krevních destiček, plazmě a subendotelu
- Díky tomu, že tvoří velké multimery, patří vWF k největším plazmatickým molekulám
- Jeden vWF váže jeden FVIII

zásoby multimerů
von Willebrandova
faktoru
v endoteliálních
buňkách



- Von Willebrandova nemoc je autozomálně dědičné onemocnění a na rozdíl od hemofilie postihuje **obě pohlaví**. Prevalence je udávána až ve výši 1% obyvatelstva, ale převážně jde o lehká onemocnění bez závažnějších klinických projevů
- Nemocných s klinickými projevy je asi 125:1 milion obyvatel a z toho pouze asi 1/10 potřebuje léčbu
- Těžký typ vWCH je naštěstí vzácný, udávají se maximálně 3 nemocní :1 milion obyvatel
- V případě těžkého defektu (v závislosti na snížení aktivity FVIII:C) se mohou objevit krvácení typická pro hemofilii (krvácení do kloubů, svalů, retroperitonea...)
- Při porodu je krvácení u lehčího typu vWCH vzácné (elevace FVIII a vWF v těhotenství)

- Von Willebrandova choroba nepatří mezi koagulopatie (vWF není koagulační faktor !), ale je nejčastější krvácivou nemocí
- Příčinou je nedostatek, funkční defekt nebo porucha struktury vWF, čímž *je porušena funkce destiček (vázne adheze a agregace trombocytů) a schopnost vázat FVIII*
- Nejedná se o primární poruchu krevních destiček ani o primární koagulopatii, i když sekundárně může být (a bývá) snížena koagulační aktivita FVIII (FVIII:C)

- typy krvácení u von Willebrandovy choroby



Von Willebrand Disease



Source: TUSDM

Increased bleeding time; normal platelets; vWF gene is on chromosome #12

100

© 2007, Michael A. Kahn, MD

typy krvácení u von Willebrandovy choroby II



Laboratorní vyšetření

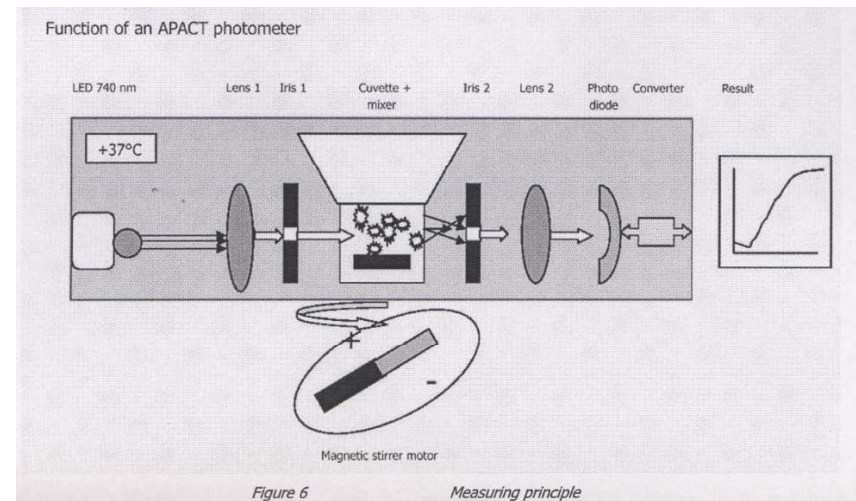
- KO (počet trombo, Hb)
- krvácivost (Ivy, Simplate)
- APTT
- agregace trombocytů po ristocerinu
- FVIII:C
- vWF:Ag (ELISA)
- vWF:RiCo

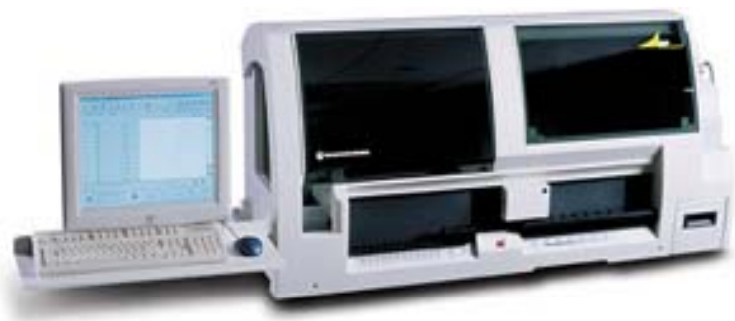
- Provedené testy nemusí být u lehkých forem vždy patologické (hodnoty se mění v souvislosti s menstruačním cyklem, v průběhu těhotenství, po zátěži, při zánětu, nádorové infiltraci, při ateroskleróze....)

- Nejprve je třeba vyloučit poruchy, které nesouvisí přímo s postižením vWF
- - **krvácivost** - testuje primární hemostázu – funkční změny trombocytů (trombocytopenii – ať primární nebo sekundární navozenou protidestičkovou léčbou)
- - **APTT** - zachytí změny v koagulačním systému (faktory vnitřní cesty)
- - **vyšetření FVIII** ukáže případnou poruchu tohoto faktoru a dosud nepoznanou lehkou hemofilií A u mužů

- Po vyloučení jiné příčiny se vyšetřují poruchy vWF
- **vWF:RiCo** – testuje schopnost vWF připojovat se k aktivovaným glykoproteinovým komplexům krevních destiček – testuje se adheze (GPIb) a agregace (GPIIb/IIIa) trombocytů po přidání ristocetinu
- **vWF:Ag** informuje o celkovém množství vWF

- Stanovení vFW:RiCo na agregometru AFACT 4004
- princip : turbidimetrická metoda
- - plazma bohatá na destičky (PRP) je méně prostupná pro světelný paprsek než plazma chudá na destičky (PPP)
- - sleduje se změna optické hustoty ve speciálně upraveném agregometru – nefelometru
- měříme
 - maximální amplitudu (%)
 - strmost agregační křivky (%.min⁻¹)
- - zjišťuje se množství rozptýleného světla na agregátech trombocytů ve směru kolmém na dopadající paprsek (detektor je umístěn v úhlu 90 stupňů)





Stanovení vWF:Ag na koagulometru ACL TOP

- diagnostická souprava HemosIL vWF Antigen
- imunoturbidimetrický test s latexovými částicemi, určený ke kvantitativnímu stanovení vWF:Ag v plazmě

Princip : po smíchání plazmy s latexovou reagensí a s pufrům dojde k aglutinaci latexových částic pokrytých protilátkou proti antigenu vWF. Míra aglutinace je přímo úměrná koncentraci vWF:Ag ve vzorku a je stanovena z měření poklesu intenzity světla procházejícího vzorkem, ke kterému dochází v důsledku tvorby agregátů. Výsledná hodnota vWF:Ag je odečtena z kalibrační křivky

- Krvácivé projevy jsou u vWCH velmi rozdílné intenzity podle typu a tíže poškození. Rozdílnost klinických projevů je odrazem rozmanitosti postižení vWF, které je velmi polymorfní (odraz genetických defektů)
- V 70. letech XX. století byla vWCH rozdělena na tři základní typy
- **typ 1 - lehký kvantitativní defekt (nejčastější)**
- **typ 2 - kvalitativní defekt**
- **typ 3 - těžký kvalitativní defekt (nejtěžší forma)**

homozygoti typu 3 mají od dětství „hemofilické“ krvácivé projevy

- Typ 2

- 2A - chybí velké multimery vWF v plazmě
- 2B - zvýšená afinita vWF k destičkovému GPIIb – spontánní agregace trombo – zvýšené vychytávání vzniklých komplexů v MMS – trombocytopenie
- 2M - velké multimery mají vadnou strukturu
- 2N - výrazně snížená afinita vWF k FVIII (typ Normandy). Homozygoti se projevují jako lehká hemofilie

- Diagnostika lehkých forem vWCH je obtížná
- Hladina vWF kolísá (viz výše), ale je ovlivněna i krevní skupinou (KS 0 má signifikantně nižší hladinu vWF i FVIII než ostatní KS)
- *Jistá dg : pozitivní krvácivá RA i OA + laboratorně prokázaný defekt vWF nejméně ve 2 vyšetřeních provedených v časovém odstupu 2-3 měsíců*

- *Sekundární defekt vWF* (získaný von Willebrandův syndrom) může být
 - *při tvorbě protilátek proti vWF (lymfomy)*
 - *při imunoadsorpci vWF/FVIII na nádorové bb (chronické myeloproliferace)*
 - *při snížené produkci vWF (hypotyreóza)*
 - *při zvýšené proteolýze (akutní leukémie, Ci hepatitis, paraproteinemie IgM – lambda)*
 - *při zvýšené spotřebě vWF (ateroskleróza)*

- **Léčba**

- V době objevu choroby plná krev, později plazma, CPAG
- Dnes krevní deriváty
 - Haemate P Aventis Behring (poměr vWF:FVIII = 2,4 : 1)
 - Fanhdi Grifols (poměr vFW:FVIII = 1,2 : 1)
 - Wilate Octapharma (poměr vWF:FVIII = 1,2 : 0,8)
 - Immunate Baxter (poměr vWF:FVIII = 0,5 : 1)
- V případě potřeby trombocytární koncentráty
- DDAVP (analog vazopresinu) zvyšuje uvolňování vWF z endotelu – neúčinný u typu 3, kontraindikován u typu 2B

Závěr

- Prognóza dobře diagnostikovaných a dobře léčených krvácivých nemocí včetně von Willebrandovy choroby je dnes většinou dobrá, ale za předpokladu důsledné a pečlivé diagnostiky, prevence a léčby krvácivých komplikací
- Zcela nezbytná je dobrá spolupráce nemocného a jeho rodiny s hematologem a dobrá spolupráce hematologa se vzdělanými odborníky dalších medicínských oborů



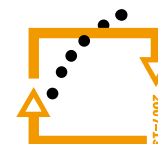
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Děkuji za pozornost