

Hodnocení krvácivých projevů u pacientů s von Willebrandovou chorobou standardizovaným skórovacím systémem



P. Smejkal¹, O. Zapletal², A.P.A. Gadisseur³,

I. Vangenechten³, J. Zavrelouva¹, J. Blatný², J.J. Michiels³, M. Penka¹

¹ Oddělení klinické hematologie, FN Brno, ČR

² Oddělení dětské hematologie, FN Brno, ČR

³ Hemostasis Unit, Department of Hematology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

Signifikantní slizničně-kožní krvácení dle ISTH

- Epistaxe:
 - 2x spontánně nebo 1x vyžadující transfúzi
 - Tvorba hematomů:
 - spontánně nebo po minim. traumatu
 - Prodloužené krvácení po poranění:
 - ≥ 15 min nebo recidiva do 7 dnů
 - Krvácení z dásní, rtů, jazyka:
 - vyžadující ošetření
 - Spontánní krvácení z GIT:
 - vyžadující léčbu či vedoucí k anemii bez ulcerace či portální hypertenze
 - Krvácení po zubní extrakci, TE, ADE
 - vyžadující medikaci
 - Menoragie:
 - způsobující anemii nebo vyžadující léčbu bez leze na uteru
 - Kožní nebo slizniční krvácení jiného původu: oči, uši, moč. a dých. cesty
 - vyžadující medikaci
- ≥ 2 symptomy
 - 1 symptom:
 - vyžadující transfúzi
 - recidivující za minimálně 3 různých okolností

Signifikantní slizničně-kožní krvácení (dle Hospital for Sick Children, Toronto)

• požadován 1 symptom

Epistaxe:

- vyžadující medikaci či lokální ošetření či vedoucí k anemii
- Krvácení z tržných ran:
 - trvající ½ hod či recidiva do 7 dnů či vyžadující ošetření
- Krvácení z dutiny ústní:
 - trvající ½ hod či recidiva do 7 dnů či vyžadující ošetření
- Spontánní krvácení z GIT:
 - vyžadující léčbu či vedoucí k anemii bez ulcerace či portální hypertenze
- Prodloužené krvácení po zubní extrakci či jiném chirurgickém zákroku v DÚ
- Menoragie:
 - způsobující anemii nebo vyžadující léčbu
- Kožní nebo slizniční krvácení jiného původu: oči, uši, moč. a dých. cesty
 - vyžadující medikaci

Signifikantní slizničně-kožní krvácení

**(53 dětí s dg. VWCH a 47 příbuzných,
celkem 73 považováno za VWCH)**

	kritéria krvácení dle	
	ISTH	HSC
Krvácející	45	59
Normální	46	37
Nejisté (není shoda 2 ze 3 lékařů)	9	4

Diagnóza von Willebrandovy choroby typ 1

(doporučení SSC ISTH Subcommittee on vWF, 1996)

**Sadler JE, J Thromb Haemost 2005; 3: 775-777*

- jistá:
 - a) laboratorní nález:
VWF: RCo, VWF:Ag < 2 SD (KS 0, non-0)
 - b) slizničně-kožní krvácivé projevy:
 - alespoň 2 symptomy
 - 1 symptom:
 - vyžadující transfúzi
 - alespoň 3x za různých okolností
 - c) prokázaná mutace nebo VWCH v rodině:
 - 1 příbuzný I. stupně
 - 2 příbuzní II. stupně
- možná (possible):
 - nesplněno b) nebo c)
- nutno minimálně ze dvou odběrů

Diagnóza von Willebrandovy choroby typ 1

(dle HSC, Toronto)

**Dean JA. Thromb Haemost 2000; 84: 401-9*

- jistá:
 - a) laboratorní nález:
 - VWF: RCo, VWF:Ag < 95% interval spolehlivosti (KS 0, non-0)
 - b) slizničně-kožní krvácivé projevy:
 - alespoň 1 symptom
- nebo WCH v rodině
- možná (possible):
 - nesplněno b)
- nutno minimálně ze dvou odběrů

Diagnóza VWCH dle kritérií ISTH či HSC

Diagnóza VWCH dle ISTH či HSC			krvácivé projevy dle definice		Pozitivní RA		Krvácivé projevy + pozitivní RA	
		n	ISTH	HSC	ISTH	HSC	ISTH	HSC
Definitivní typ 1	ISTH	4	4	4	4	4	4	4
	HSC	31	19	23	11	23	6	15
Možný typ1	ISTH	9	8	8	1	5	0	4
	HSC	25	4	8	4	8	0	3
Neurčeno (2x lab. v normě)	ISTH	60	18	27	16	32	4	16
	HSC	18	7	9	7	11	2	7
Normál	ISTH	9	0	1	5	8	0	1
	HSC	8	0	0	4	7	0	0
Typ 2		14	11	14	12	12	9	12
Typ 3		4	4	4	0	3	0	3

Četnost krvácivých projevů u pacientů s VWCH a kontrol

**Nichols WL. Haemophilia 2008; 14: 171-232*

Symptoms	Normals (n = 500; ¹³⁷ n = 341; ¹³⁸ n = 88; ¹³⁹ n = 60; ¹⁴⁰) %	All types VWD (n = 264; ¹³⁷ n = 1,885 ¹⁴¹) %	Type 1 VWD (n = 42; ¹⁴² n = 671 ¹³⁶) %	Type 2 VWD (n = 497 ¹³⁶) %	Type 3 VWD (n = 66; ¹³⁶ n = 385 ⁸⁵) %
Epistaxis	4.6–22.7	38.1–62.5	53–61	63	66–77
Menorrhagia*	23–68.4	47–60	32	32	56–69
Bleeding after dental extraction	4.8–41.9	28.6–51.5	17–31	39	53–70
Ecchymoses	11.8–50	49.2–50.4	50	N.R.	N.R.
Bleeding from minor cuts or abrasions	0.2–33.3	36	36	40	50
Gingival bleeding	7.4–47.1	26.1–34.8	29–31	35	56
Postoperative bleeding	1.4–28.2	19.5–28	20–47	23	41
Hemarthrosis	0–14.9	6.3–8.3	2–3	4	37–45
Gastrointestinal bleeding	0.6–27.7	14	5	8	20

Četnost krvácivých projevů ve zdravé populaci

**Tosetto A, J Thromb Haemost 2013;11:(Suppl. 1): 142-50*

- **Thrombosis Prevention Trial, Women's Health Study:**
 - „Major bleeding“
 - Muži: 5 / 1000 osob / 10 let
 - Ženy: 6 / 1000 osob / 10 let
 - „Non-major bleeding“:
 - Ženy: 53 – 77 / 100 osob / 10 let
- Silná menstruace alespoň 1x:
 - 44% žen
- Epistaxe:
 - 5% - 36% dětí
- Alespoň jeden krvácivý symptom:
 - 40% - 50% mužů
 - 50% - 60% žen

Skórování krvácivých projevů použité ve studii MCMDM-1VWD

Symptom	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	–	No or trivial (less than 5)	>5 or more than 10'	Consultation only	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Cutaneous	–	No or trivial (<1 cm)	>1 cm and no trauma	Consultation only		
Bleeding from minor wounds	–	No or trivial (less than 5)	>5 or more than 5'	Consultation only	Surgical hemostasis	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	–	No	Referred at least one	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Gastrointestinal bleeding	–	No	Associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia	Spontaneous	Surgical hemostasis, blood transfusion, replacement therapy, desmopressin, antifibrinolytic	
Tooth extraction	No bleeding in at least two extraction	None done or no bleeding in one extraction	Referred in <25% of all procedures	Referred in >25% of all procedures, no intervention	Resuturing or packing	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin

Skórování krvácivých projevů použité ve studii MCMDM-1VWD

Symptom	-1	0	1	2	3	4
Surgery	No bleeding in at least two surgeries	None done or no bleeding in one surgery	Referred in <25% of all surgeries	Referred in >25% of all procedures, no intervention	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	–	No	Consultation only	Antifibrinolytics, pill use	Dilatation and curettage, iron therapy	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin or hysterectomy
Postpartum hemorrhage	No bleeding in at least two deliveries	No deliveries or no bleeding in one delivery	Consultation only	Dilatation and curettage, iron therapy, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin	Hysterectomy
Muscle hematomas	–	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	–	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring Surgical intervention or blood transfusion
Central nervous system bleeding	–	Never	–	–	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention

Adult and Pediatric Vincenza VWD Bleeding Questionnaire and Scoring System							Patient identification number:
Symptom	-1	0	1	2	3	4	
Epistaxis	-	No or trivial (<5)	>5 OR more than 10'	Consultation only	Packing or cauterization or antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy	
Cutaneous	-	No or trivial (<1cm)	> 1cm AND no trauma	Consultation only			
Bleeding from minor wounds	-	No or trivial (<5)	> 5 OR more than 5'	Consultation only or steri-strips	Surgical hemostasis or antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy	
Oral Cavity	-	No	Reported at least one	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy	
GI Bleeding	-	No	Identified cause	Consultation or Spontaneous	Surgical hemostasis, antifibrin., blood transfusion.	Replacement therapy	
Tooth extraction	No bleeding in at least 2 extractions	None done No bleeding in 1	Reported, no consultation	Consultation only	Resuturing, repacking or antifibrinolytics	Blood transfusion or Replacement therapy	
Surgery	No bleeding in 2 surgeries	None done No bleeding in 1	Reported, no consultation	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or Replacement therapy	
Menorrhagia	-	No	Reported or consultation only	Antifibrinolytics or Pill use	D&C, Iron therapy	Blood transfusion or replacement therapy or hysterectomy	
Post-partum hemorrhage	No bleeding in at least 2 deliveries	No deliveries No bleeding in 1 delivery	Reported or consultation only	D&C, Iron therapy, Antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy	Hysterectomy	

Muscle hematomas	-	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion	
Hemarthrosis	-	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion	
CNS Bleeding	-	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention	

Adult Score:

Total

Childhood bleeding For each bleeding:	-1 -	0 No	1 Reported	2 Consultation only	3 Surgical hemostasis, antifibrinolytics, iron therapy	4 Blood transfusion or replacement therapy	Score
Umbilical stump							
Cerebral							
At circumcision							
At venipuncture							
Suction bleeding							
Hematuria							
Menarche							

Child Score:

Total

**Bowman M. et al. T Thromb Haemost 2008; 6: 2062-6*

Kvantifikace menstruačního krvácení (> 185 bodů)

**Higham JM, BJOG, 1990, 734-739*

VLOŽKA	1	2	3	4	5	6	7	8
	1							
	5							
	20							
KOAGULA/ VÝTOK	1	5	5					
TAMPON	1	2	3	4	5	6	7	8
	1							
	5							
	10							
KOAGULA/ VÝTOK	1	5	5					

Krvácivé skóre ve studii MCMDM-1VWD

**Tosetto A. J Throm Haemost 2006;4: 766-73*

	Index cases (<i>n</i> = 144)	Affected family members (<i>n</i> = 273)	Unaffected family members (<i>n</i> = 295)	Controls (<i>n</i> = 195)
Females (%)	91 (63.2)	151 (55.3)	145 (49.1)	100 (51.3)
Median age, years (range)	40 (1–80)	32 (2–91)	41 (3–90)	40 (8–78)
Median VWF:RCo, IU dL⁻¹ (25–75 percentile)	34 (11–49)	35 (12–54)	87 (65–112)	106 (83–138)
Median VWF:Ag, IU dL⁻¹ (25–75 percentile)	33 (19–49)	36 (21–54)	92 (70–118)	99 (76–121)
Median FVIII:C, IU dL⁻¹ (25–75 percentile)	56 (28–77)	63 (34–88)	100 (78–133)	113 (95–113)
Median BS (range)	9 (–1 to 23)	4 (–2 to 27)	0 (–2 to 14)	–1 (–3 to 4)

Krvácivé skóre a pravdepodobnosť VWCH dle studie MCMDM-1VWD

**Tosetto A. J Throm Haemost 2006;4: 766-73*

Bleeding score	VWD likelihood ratio (95% confidence interval)	Number of subjects (%)			
		Index cases (n=144)	Affected family members (n=273)	Unaffected family members (n=295)	Controls (n=195)
-3	0.0000	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (4.6)
-2	0.035 (0.011–0.113)	0 (0)	3 (1.1)	25 (8.3)	39 (20.0)
-1	0.103 (0.060–0.176)	1 (0.7)	14 (5.0)	74 (24.7)	67 (34.3)
0	0.129 (0.076–0.219)	2 (1.4)	14 (5.0)	102 (34.0)	57 (29.2)
1	1.590 (0.771–3.270)	3 (2.1)	28 (10.1)	31 (10.3)	9 (4.6)
2	2.240 (1.010–4.960)	9 (6.1)	25 (9.0)	26 (8.7)	7 (3.6)
3	3.000 (1.290–6.960)	10 (6.8)	29 (10.5)	9 (3.0)	6 (3.1)
4	15.70 (2.160–114.0)	9 (6.1)	25 (9.0)	10 (3.3)	1 (0.5)
≥5	–	110 (76.8)	135 (48.7)	18 (9.5)	– (0)

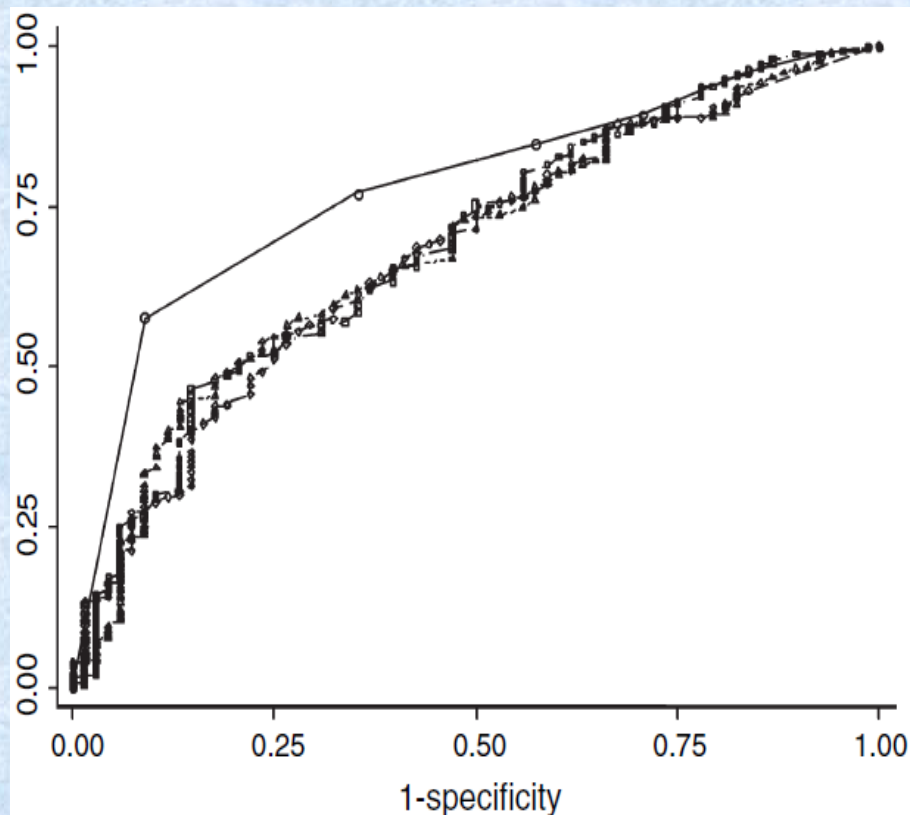
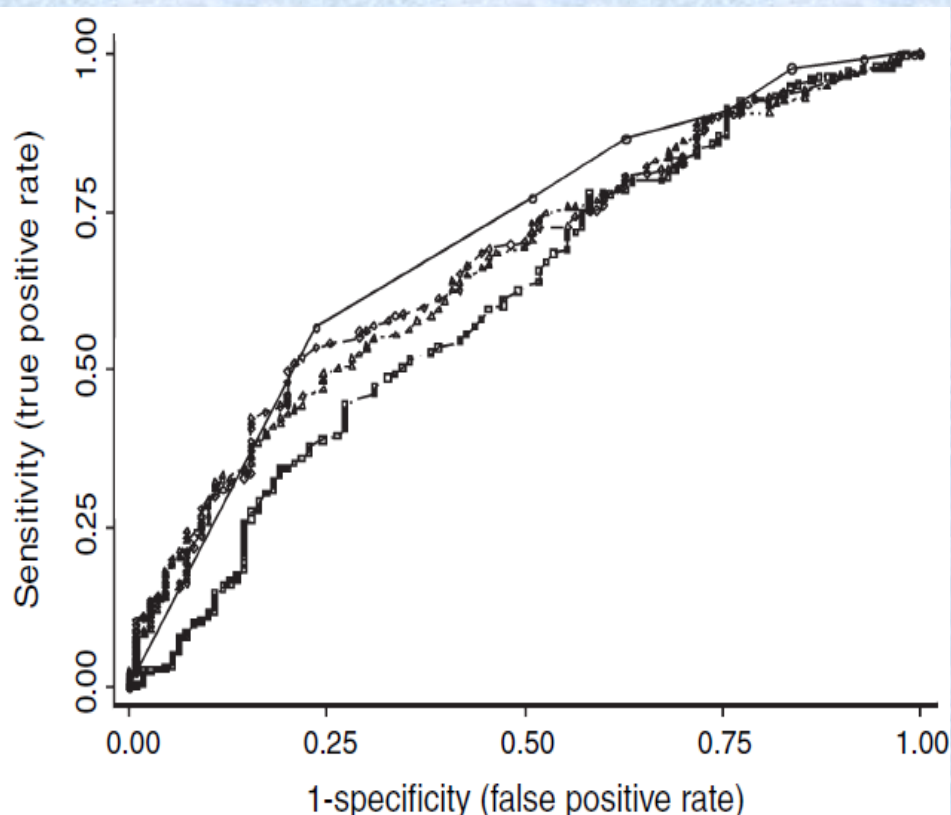
Slizničně-kožní krvácivé projevy: predikce krvácení

ROC (receiver-operator curve analyses)

**Pepe M. Oxford University Press 2003*

při zubní extrakci

při operaci



function of the mucocutaneous bleeding score ($\bigcirc$), von Willebrand factor (VWF):RCo ($\diamond$), VWF:Ag ($\triangle$), FVIII:C ($\square$).

**Tosetto A. J Throm Haemost 2006;4: 766-73*

Krvácivé skóre a pravdepodobnosť diagnózy VWCH dle studie MCMDM-1VWD

**Rodeghiero F. J Thromb Haemost 2005; 3: 2619-2626*

Criteria	Sensitivity (%) TP / (TP+FN)	Specificity (%) TN / (FP+TN)	PPV (%) TP / (TP+FP)	NPV (%) TN / (FN+TN)
Qualitative (> 2 symptoms)	50.0	99.5	52.1	99.5
Quantitative (score > 3 in males or > 5 in female)	64.2	99.1	41.1	99.6
Mixed: criteria 1 and 2	45.2	100	100	99.5
Mixed: criteria 1 or 2	69.1	98.6	33.3	99.6

T: true

F: false

P: positive

N: negative

Krvácivé skóre a pravděpodobnost diagnózy u dětí odeslaných k vyšetření (n =164/104)

Population	Criteria	SN(%)	SP(%)	PPV(%)	NPV(%) + 95%CI
Definite Type 1 VWD VWF:RCo < 30% (n = 8)	>2 bleeding symptoms	62.5	46.9	8.9	93.8 (82.8-98.7)
	BS ≥2	87.5	30.2	9.5	96.7 (82.8-99.9)
	BS >3 or 5 in males and females	37.5	72.9	10.3	93.3 (85.1-97.8)
Definite Type 1 VWD + Low VWF VWF:RCo < 50% (n = 8+23)	>2 bleeding symptoms	58.1	47.9	32.1	72.9 (58.2-84.7)
	BS ≥2	83.9	34.3	35.1	83.3 (65.3-94.4)
	BS >3 or 5 in males and females	41.9	78.1	44.8	76.0 (64.7-85.1)

*Marcus PD. ASH Annual Meeting 2009;2009:abstract *1293

Krvácivé skóre dle typu VWCH

Typ	1		2					3	kontroly
	definitive	possible	2A	2E	2B	2M	2N		
<i>*Gill JC, Blood, ASH 2008, abstract 425</i>									
n	149		17		8	4	6	28	234
Q 25%-50%	3 - 10		3 - 13					10,5 - 23	-1 - 1
median	6		7					15	0
<i>*Biss TT, JTH 2010, 950-956</i>									
n	40	38	6					16	21
rozsah	2 - 18	0 - 15	3 - 17					4 - 29	-1 - 2
median	9	2	14					12	0
<i>*OKH FN Brno PMDV+PDM</i>									
n	76		18	22	8	7	4	6	
rozsah	0 - 18		1 - 23	-1 - 18	1 - 11	0 - 17	0 -15	13 - 25	
median	5		10	8	4	2	9	15	

Krvácivé skóre dle typu VWCH, věk pacientů

Type of VWD	No	bleeding score			age	
		median	mean	range	median	range
Type 1	76	5	6	0 - 18	35	4 - 63
Type 2A classic	18	10	11	1 - 23	42	10 - 72
Type 2A/IIIE	22	8	7	-1 - 18	31	4 - 72
Type 2B	8	4	5	1 - 11	18	10 - 35
Type 2M	7	2	5	0 - 17	36	3 - 70
Type 2N	4	9	8	0 - 15	48	6 - 64
Type 3	6	15	18	13 - 25	26	11 - 55
In total	141	8	8	-1 - 25	35	3 - 72

Krvácivé skóre dle typu VWCH, věk a VWF:RCo dle positivity

Type of VWD	No	bleeding score positive					negative bleeding score $\leq 3/5$		
		median	mean	range	Age Median	VWF:RCo median	No (%)	Age median	VWF:RCo median
Type 1	39	5	6	0 - 18	40	26	37 (49%)	30	36
Type 2A classic	14	10	11	1 - 23	44	10	4 (22%)	21	10
Type 2A/IIE	15	8	7	-1 - 18	33	12	7 (32%)	21	8
Type 2B	3	4	5	1 - 11	15	12	5 (62%)	14	20
Type 2M	3	2	5	0 - 17	36	8	4 (57%)	34	13
Type 2N	2	9	8	0 - 15	48		2 (50%)	35	
Type 3	6	15	18	13 - 25	26		0	-	
In total	82	8	8	-1 - 25	36		59 (42%)	22	

Clinical severity, VWF:RCo level and response to DDAVP offer preliminary guidance for the optimal management of most typical VWD patients

Minimal diagnostic criteria	VWD diagnosis: Increased BS and VWF:RCo < 40 IU/dL		
	Assessment of VWD clinical severity		
	Severe	Intermediate	Mild
Bleeding manifestations	Spontaneous bleeding, particularly mucocutaneous. High bleeding risk after minor trauma or surgery.	Clearly increased Bleeding Score, but spontaneous bleedings less frequent.	Spontaneous bleeding uncommon. Frequently uneventful surgeries, even without prophylaxis.
Indicative VWF:RCo levels	< 10 IU/dL	10-30 IU/dL	30-40 IU/dL
Desmopressin trial infusion	Recommended		Not required
Treatment	VWF/FVIII-containing products if desmopressin unresponsive or at-risk surgery Desmopressin (if responsive) Counseling/antifibrinolytics		

Krvácivé skóre v diagnostice VWCH - souhrn

- **Nízká senzitivita:**
 - Jedná se o klinicky významnou nízkou senzitivitu?
 - Dg. VWCH je dle VWF:RCo
 - Zcela nefyziologický děj: vazba ristocetinu na GP umožní vazbu VWF
 - Stále doporučovaný k dg. i monitoraci terapie
 - Nemusí vždy odrážet chování in vivo
- **Zvýší specifitu:**
 - S rizikem nízké sensitivity
- Srovnání s **PFA-100:**
 - Vysoká senzitivita
 - Nízká specifita