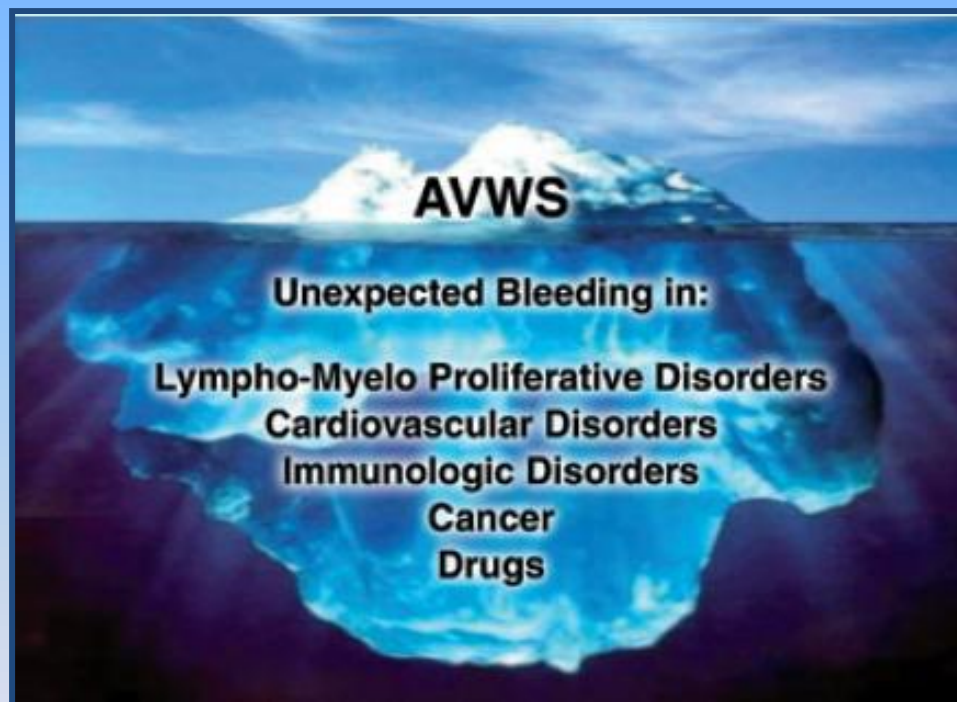
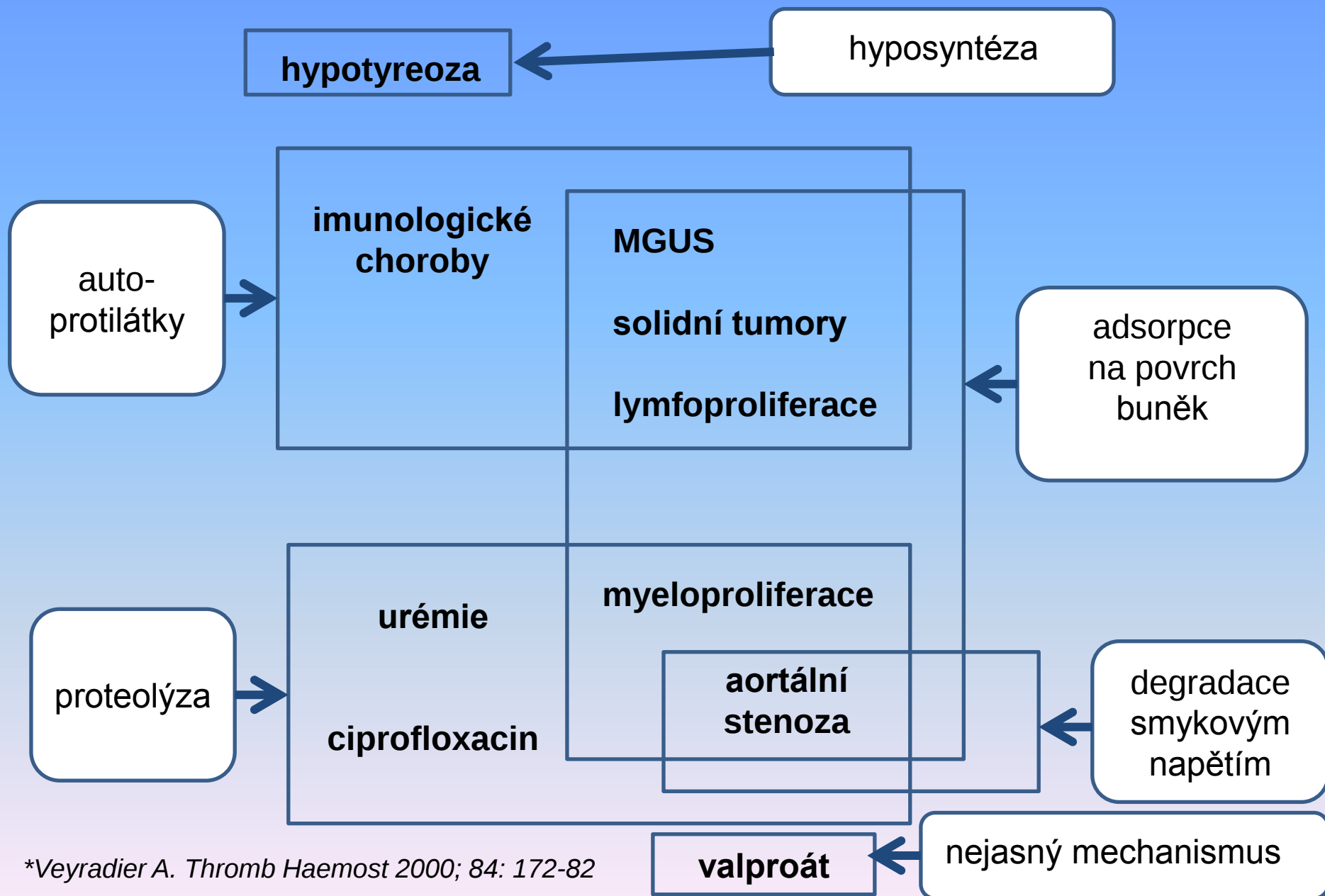


Získaný von Willebrandův syndrom

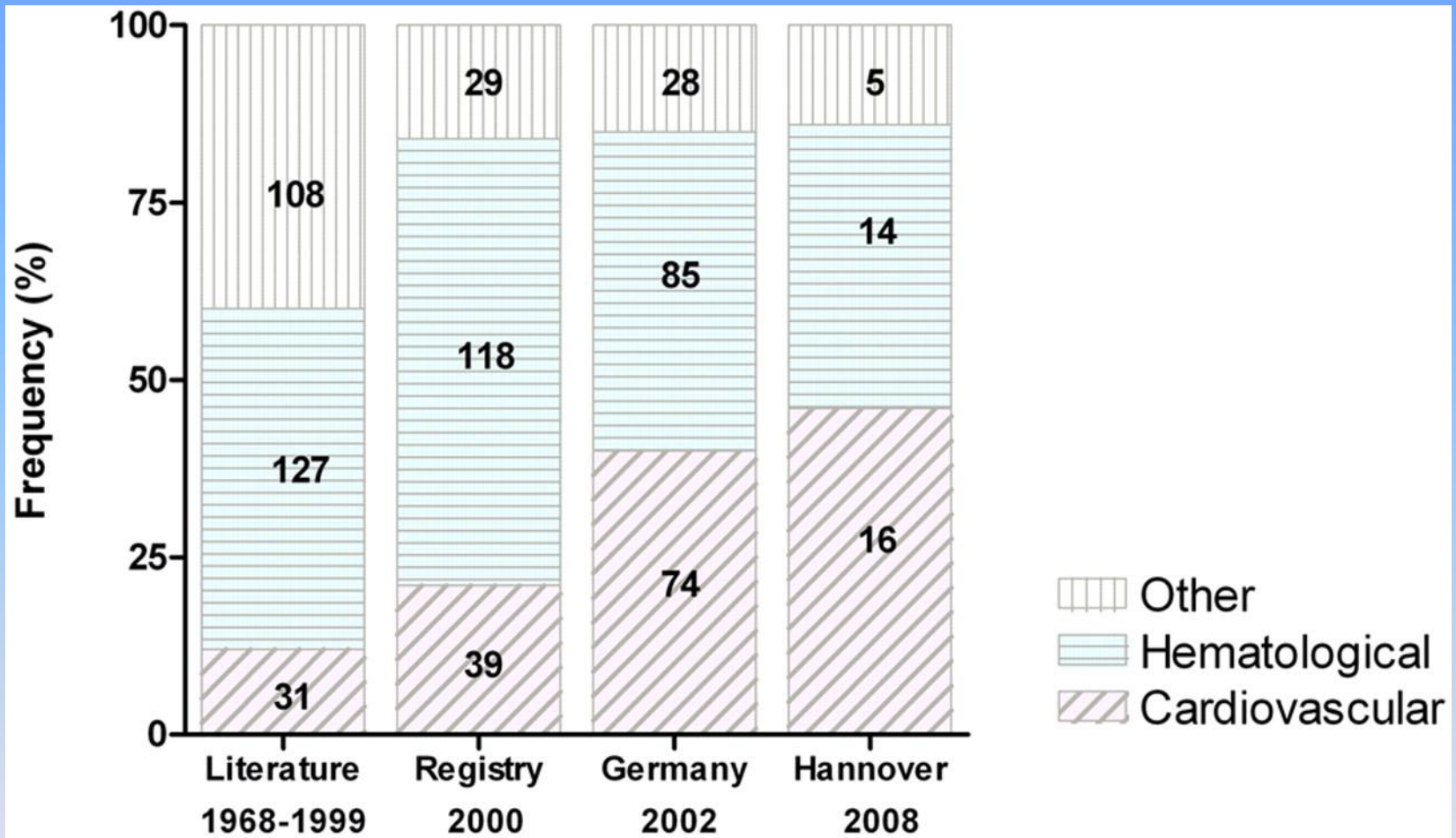


Smejkal P, OKH, FN Brno

Patofyziologie získaného VWS

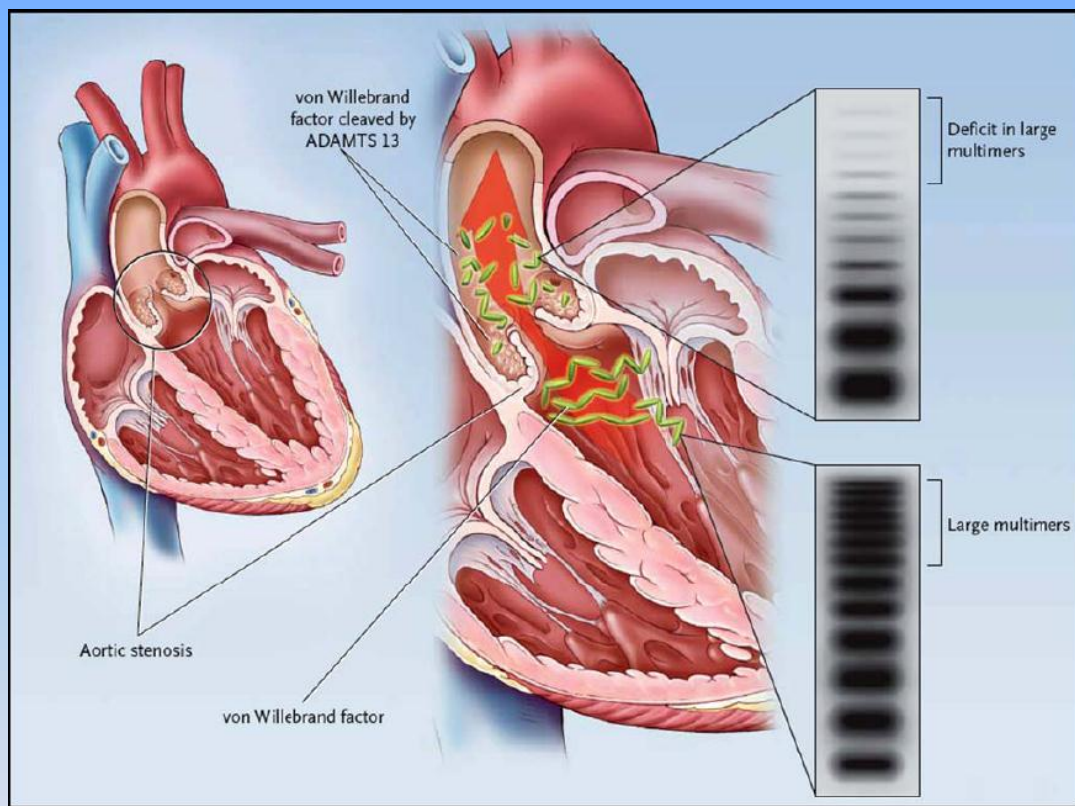


Spektrum chorob asociovaných se získaným VWS



Tiede A et al. Blood 2011;117:6777-6785

Mechanismus získaného VWS u aortální stenózy



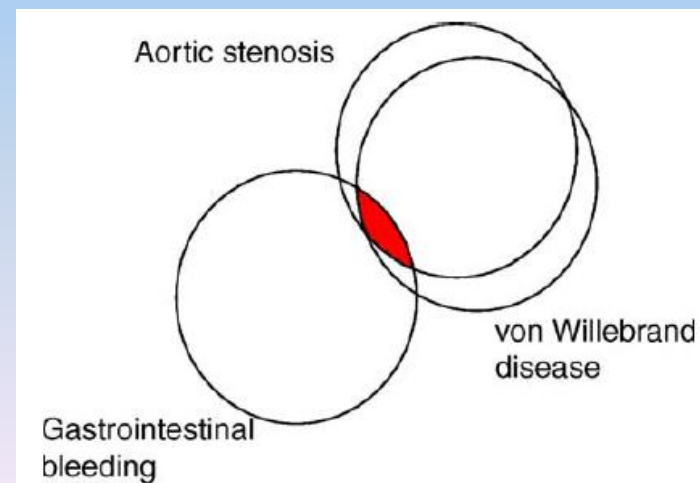
*Makris M. *Thrombosis research* 2006;118,S1:13-17

„Heyde´s“ syndrom:

*Heyde EC, *NEJM* 1958; 259: 196

- Aortální stenóza
- GIT krvácení
- ↓ HMW multimerů VWF
- ↓ VWF v endotelu
 - neovaskularizace

*Starke RD, *Blood* 2011;117:1071-80



Diagnostika získaného VWS

Anamnéza:

- Krvácivé projevy až ve „vyšším“ věku
- Negativní RA
- Onemocnění spojené se získaným VWS:
 - Lymfoproliferace 7% (8/113)
 - Myeloproliferace 11% (14/125)

**Tiede A et al. Blood 2011;117:6777-6785*

Laboratorní vyšetření:

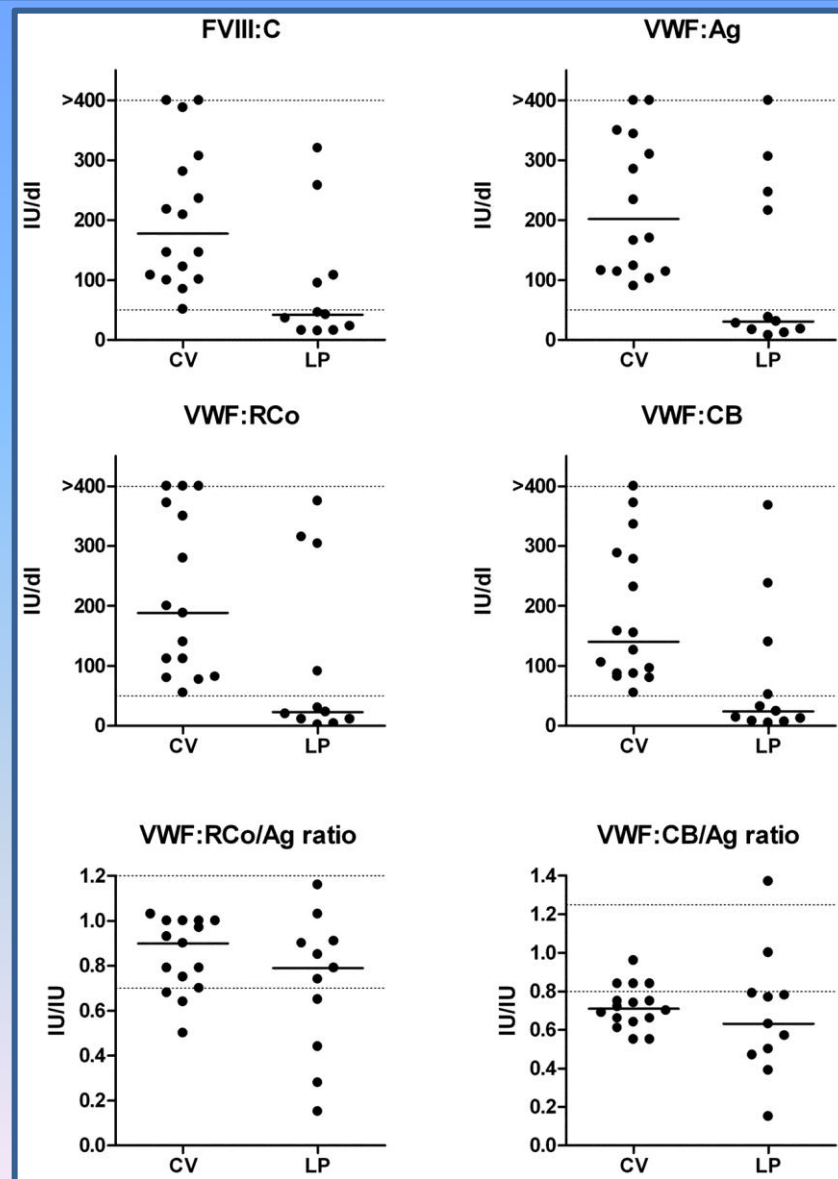
- PFA-100
- FVIII, VWF:Ag, **VWF:RCo**, VWF:CB:
 - ↓ VWF:RCo/VWF:Ag, ↓ VWF:CB/VWF:Ag
- Multimery VWF
- Propeptid VWF:
 - ↑ VWFpp/VWF:Ag při ↑ clearance VWF
- Inhibitor non-neutralizující, ↑ clearance VWF:
 - Nelze prokázat Bethesda metodou

Léčba získaného VWS

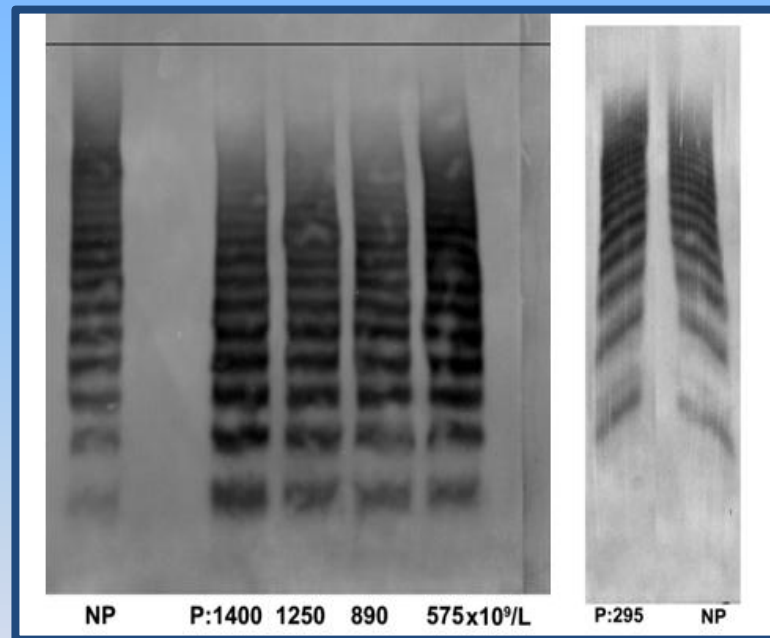
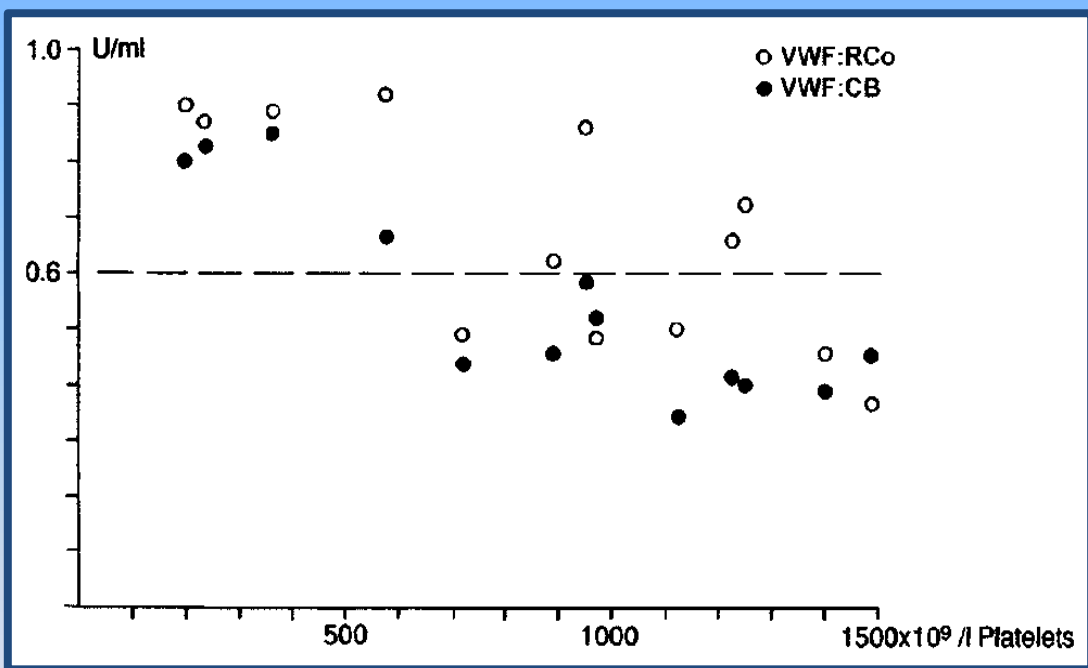
- Léčba základního onemocnění:
 - Efekt u autoimunitních onemocnění
 - Neúčinné při MGUS
- DDAVP:
 - U solidních tumorů efekt v 75%, není registrován
- Koncentrát VWF/FVIII:
 - Krátký poločas
- rFVIIa:
 - Ekonomická náročnost
- HD-IVIG:
 - Pouze u IgG MGUS
- Plazmaferéza:
 - U IgM MGUS

**Tiede A et al. Blood 2011;117:6777-6785*

Vyšetření funkční aktivity FVIII a VWF u kardiovaskulárních a lymfoproliferativních chorob

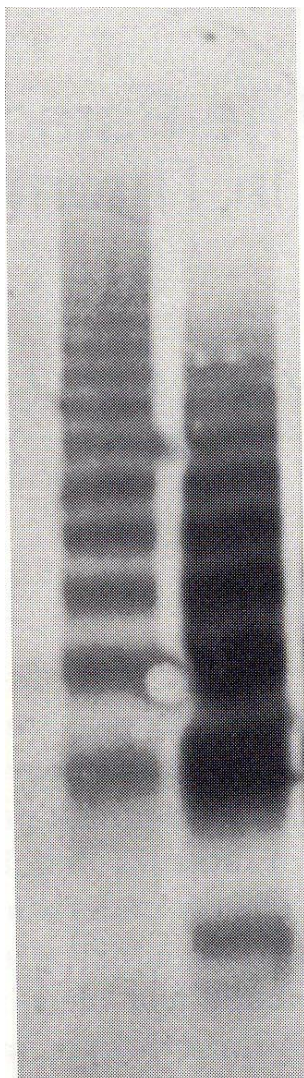


Získaný VWS u pacientů s esenciální trombocytémií

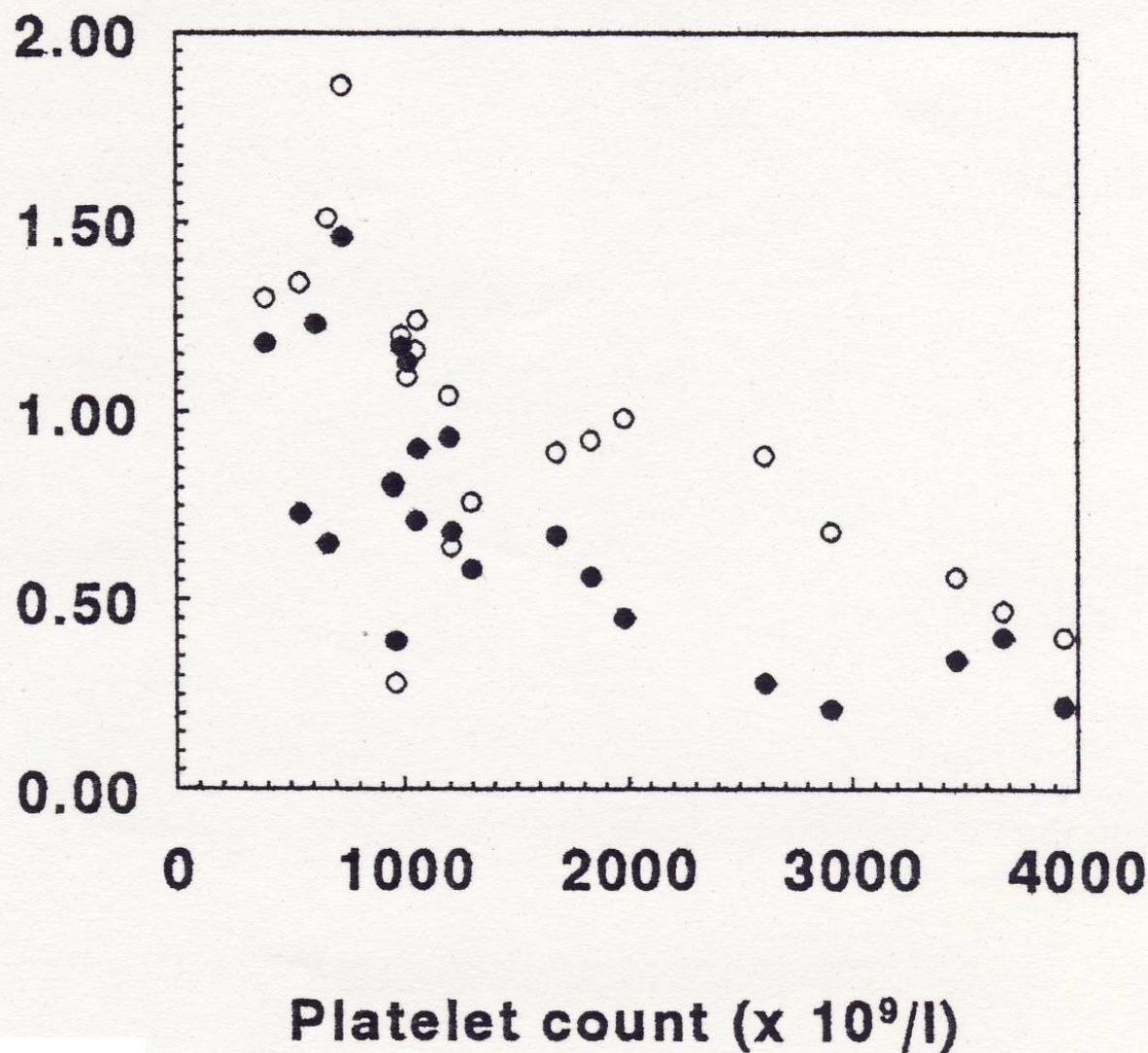


**Michiels JJ, Slovensko-česká konference
o trombóze a hemostáze, Martin, 23.5. 2014*

Pokročilá myelofibróza po splenektomii: pokles VWF s nárůstem trombocytů



vWF activity (U/ml)



Platelet count (x 10⁹/l)



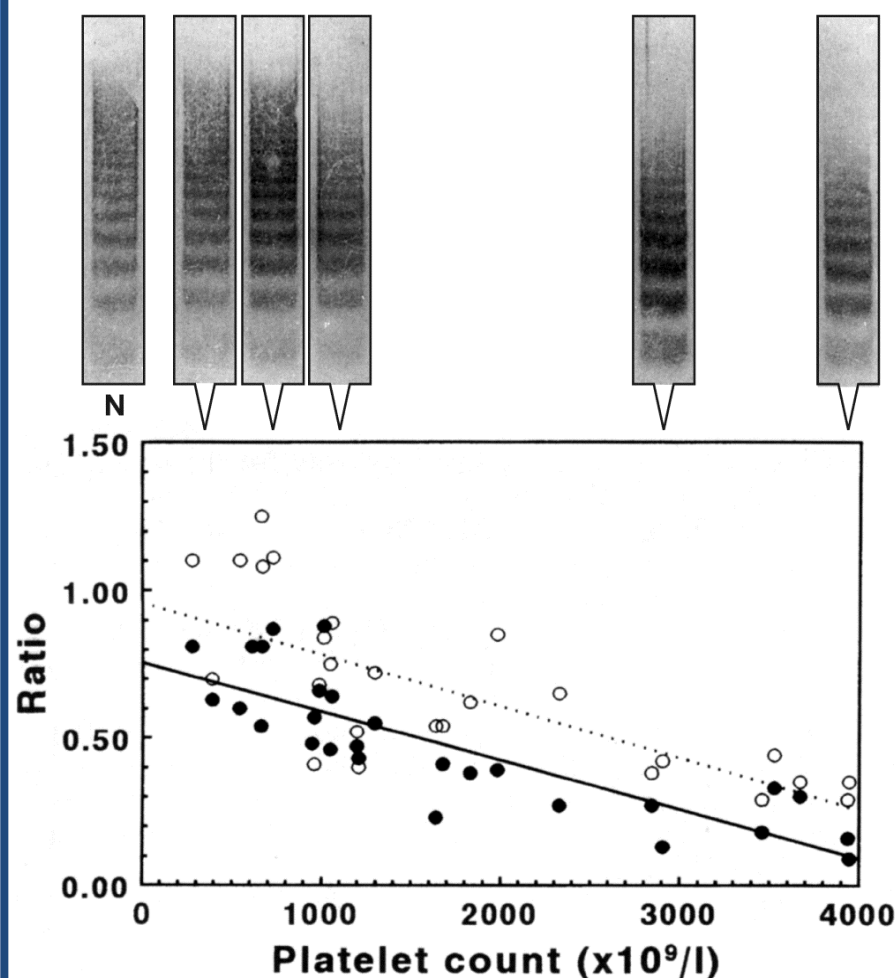
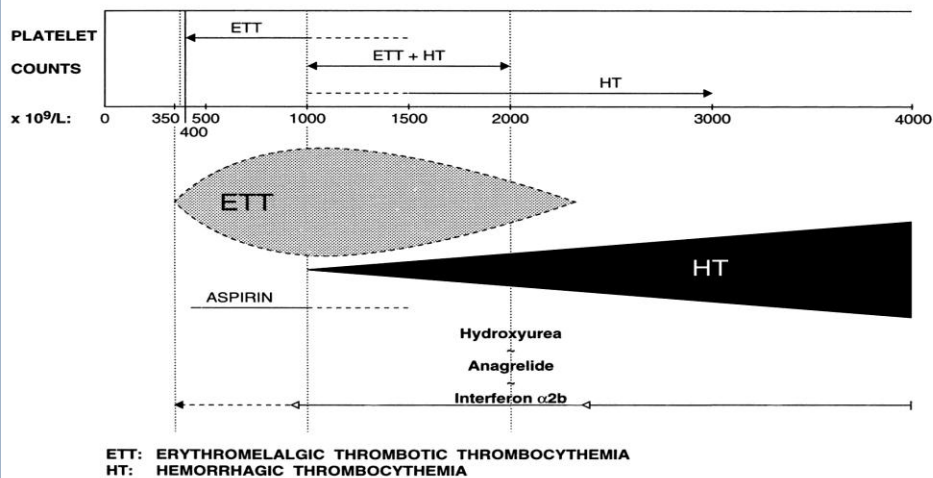
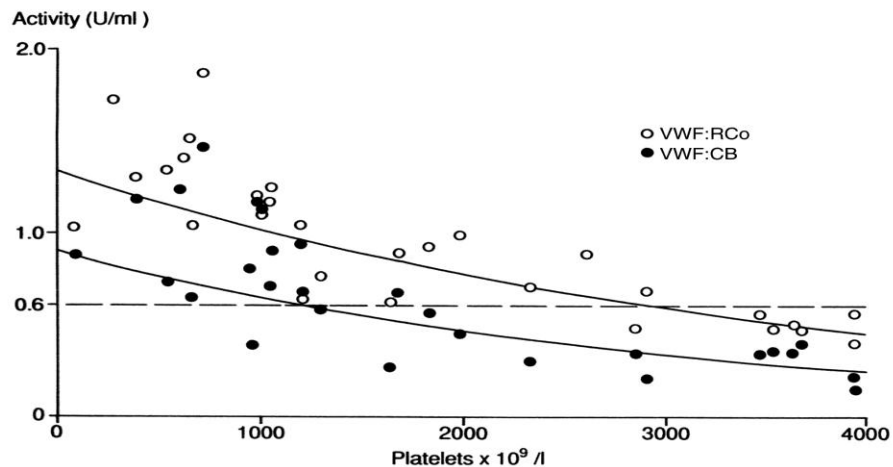
vWF:RCoF



vWF:CBA

*Michiels JJ, Slovensko-česká konference
o trombóze a hemostáze, Martin, 23.5. 2014

Vymizení získaného VWS typu 2A s léčbou esenciální trombocytémie



*Michiels JJ, Slovensko-česká konference
o trombóze a hemostáze, Martin, 23.5. 2014

Získaný VWS u pacientů s Ph negat. MPN na OKH (186 pacientů)

- VWF:RCo < 50 %:
 - 18/186 (9,7%):
 - < 30%: 1x
 - 30% - 40% 8x
 - 40% - 50% 9x
- Trombocyty 416 – 1152 x10⁹/l
- FVIII:C vždy v normě
- VWF:Ag: 1x 40% - 50%
- VWF:CB vyšetřeno 16x:
 - 2x 40% - 50%
- Všichni negativní krvácivé skóre:
 - 7x Krvácivé symptomy (epistaxe, z dásní, potraumatické, po zubní extrakci)
- Terapie MPN:
 - normalizace VWF:RCo 11x:
 - Vždy i pokles trombocytů, ale jen 6x < 450 x10⁹/l
 - Při trvání ↓ VWF:RCo 7x:
 - 2x i při poklesu trombocytů < 450 x10⁹/l

Získaný VWS u pacientů s hypotyreózou

- **90 pacientů s TSH > 10 mU/l:**
 - VWF:RCo: 10% - 30%:
 - 8 (9%)
 - Pozitivní krvácivé skóre 2 (25%)
 - VWF:RCo: 30% - 50%:
 - 21 (23%)
 - Pozitivní krvácivé skóre 4 (19%)
 - VWF:RCo: > 50%
 - 61 (67%)
 - Pozitivní krvácivé skóre 6 (10%)

**Stuijver DJF. Haemophilia 2014;20: 626-32*

- **197 pacientů s VWCH:**
 - Hypotyreóza 32 (16%)
- **197 kontrol:**
 - Hypotyreóza 11 (5,6%)

**Hassan S. Haemophilia 2013;19: 242-245*

Získaný VWS u pacientů léčených valproátem (OKH)

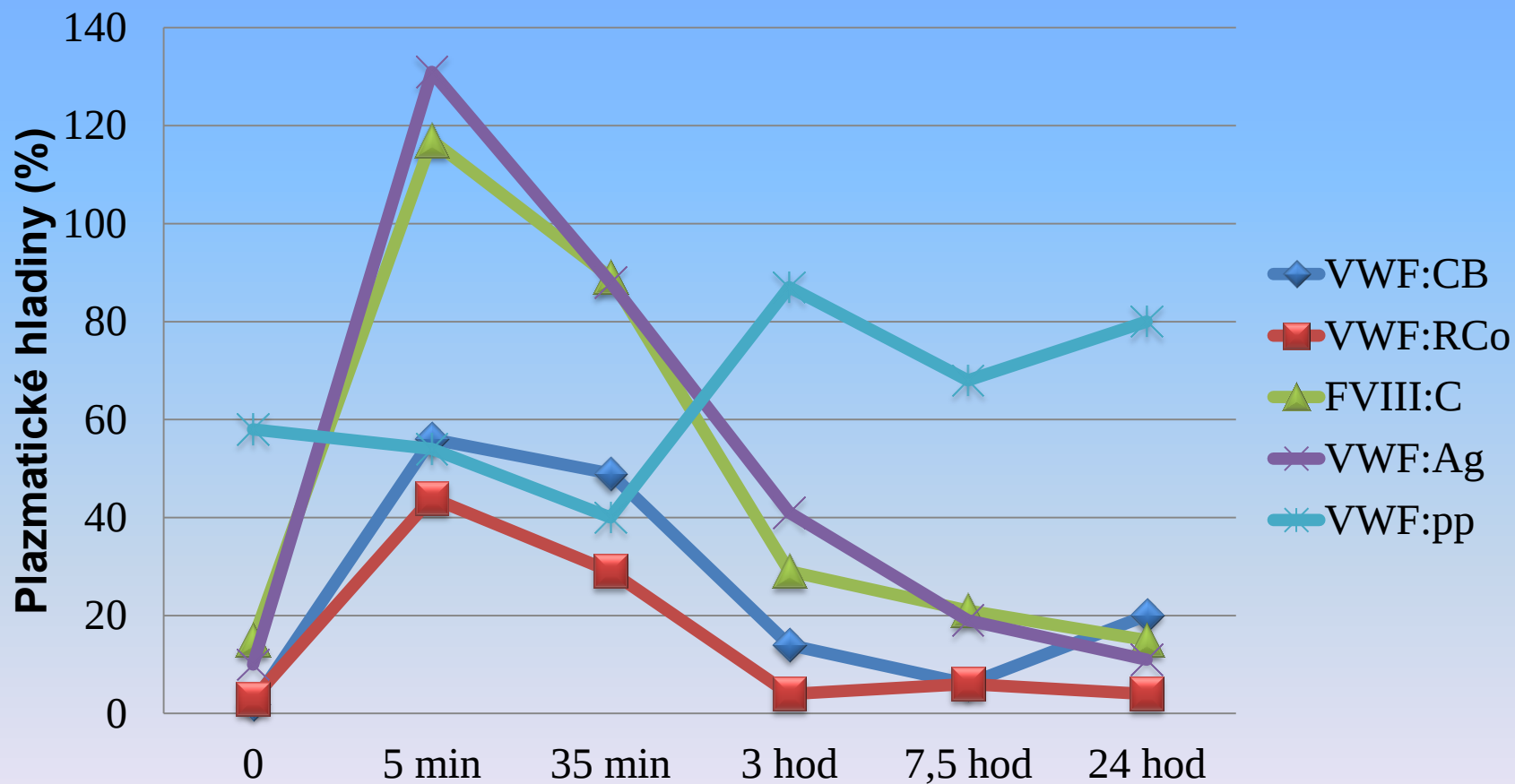
pacient	důvod vyšetření	VWF:RCo	VWF:Ag	FVIII
*1989	matka hraniční nálezy na VWCH, nakonec u ní dg. nepotvrzena	10 % - 13,5 %	57 %	75 %
valproát ex 2005		75 %	94 %	154 %
*1993	prodloužení aPTT peripartálně ICH	39 % - 45 %	39 % - 47 %	63 % - 80%
valproát ex 2013		55 % - 70 %	75 % - 96 %	95 % - 145 %
*1976	krvácení po extrakci, polymenorea	37 % - 50 %	45 % - 48 %	48 % - 60 %

Získaný VWS u pacientů s gammapatií (OKH - IHOK)

pacient	anamnéza	Dg.	VWF:RCo	VWF:CB	VWF:Ag	FVIII	problém
č. 1 *1950	hepatopatie po NSAID, gonartroza, ↑ aPTT krvácení po operaci Bakerské cysty před rokem	MGUS IgG kappa 3,6 g/l	6 %	2 % (Belgie)	10 %	33%	TP kolene FN Bulovka vícečetné zubní extrakce
č. 2 *1952	epistaxe při dekomp. hypertenzi	MGUS IgG kappa 4,1 g/l	6 %	9 %	22 %	27%	polypy kolon k APC mimo FNB
č. 3 *1950	krvácení po operaci hemoroidů před 2 lety, krvácení po incizi zubního váčku	MGUS IgG kappa 3,3 g/l	4 %	< 6 %	5 %	5 %	op. cysty nadvarlete 3,5x6 cm odloženo
č. 4 *1976	kojící, uzlina v l. axile, několik měsíců až hodinu epistaxe, bolesti chodidel, normocyt anemie, relat. lymfocytoza	M. Waldenstr. IgM Kappa 49 g/l	10 %		29 %	46%	riziko hypervisk. syndromu

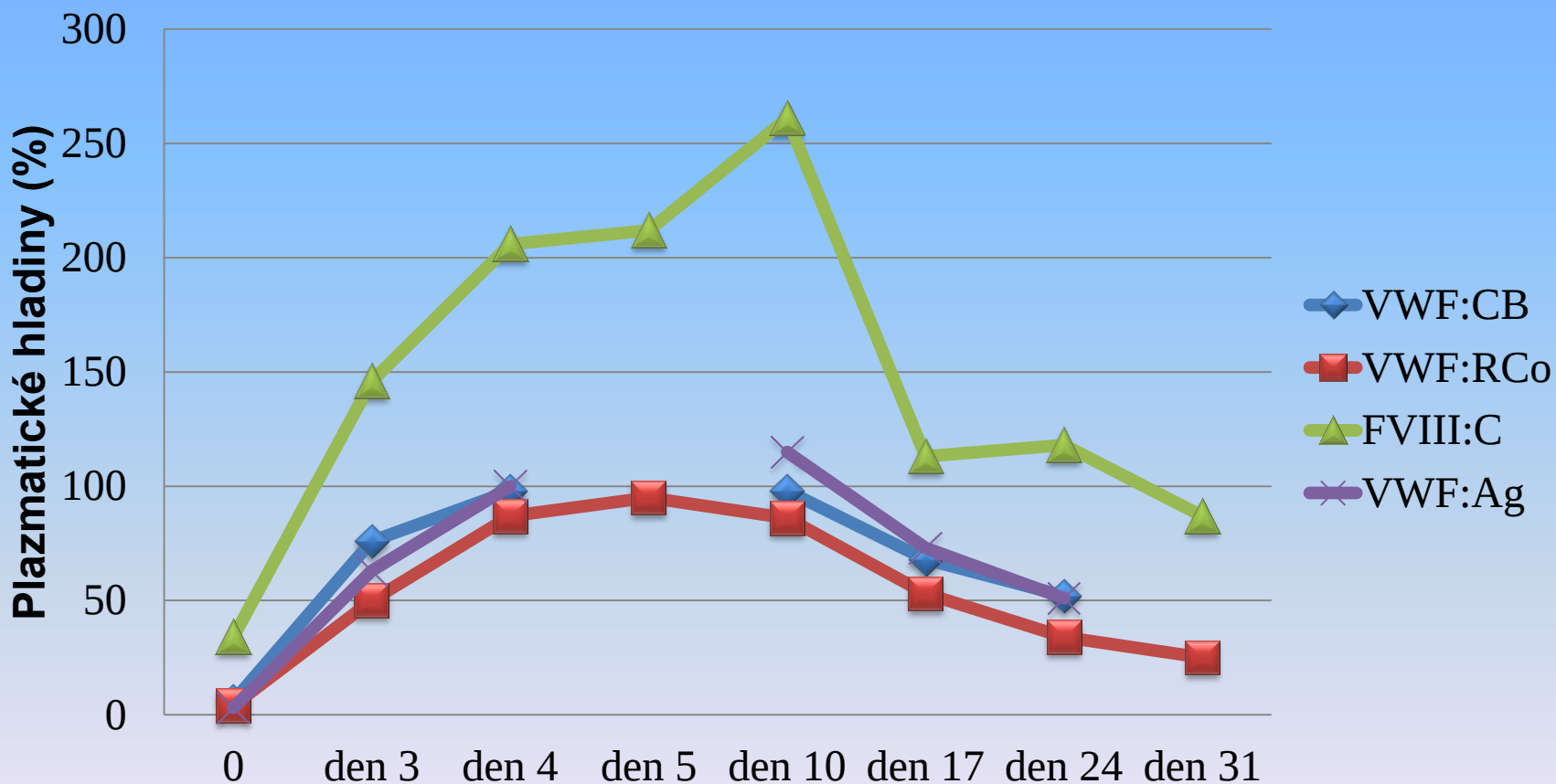
Pac. č. 1 (MGUS IgG): Aplikace FANHDI® 4000 j
(VWF:RCo = 43,6 j/kg, FVIII:C = 36,4 j/kg)

Recovery a farmakokinetika



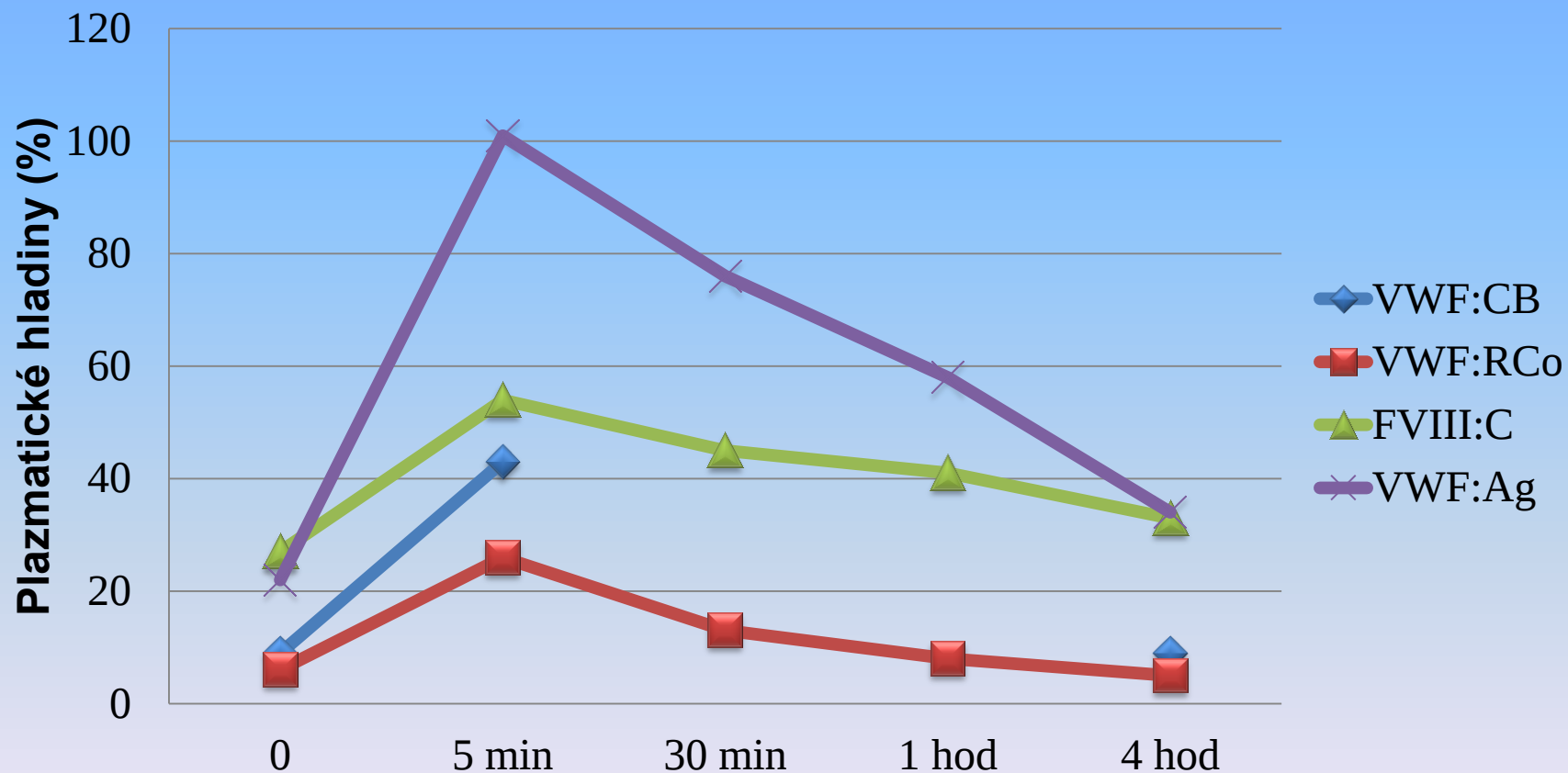
Pac. č. 1 (MGUS IgG): Aplikace KIOVIG® 121 g 2x
(IgG 1 g/kg den 1 + 2, den 3 extrakce 653+/-4)

Recovery a farmakokinetika



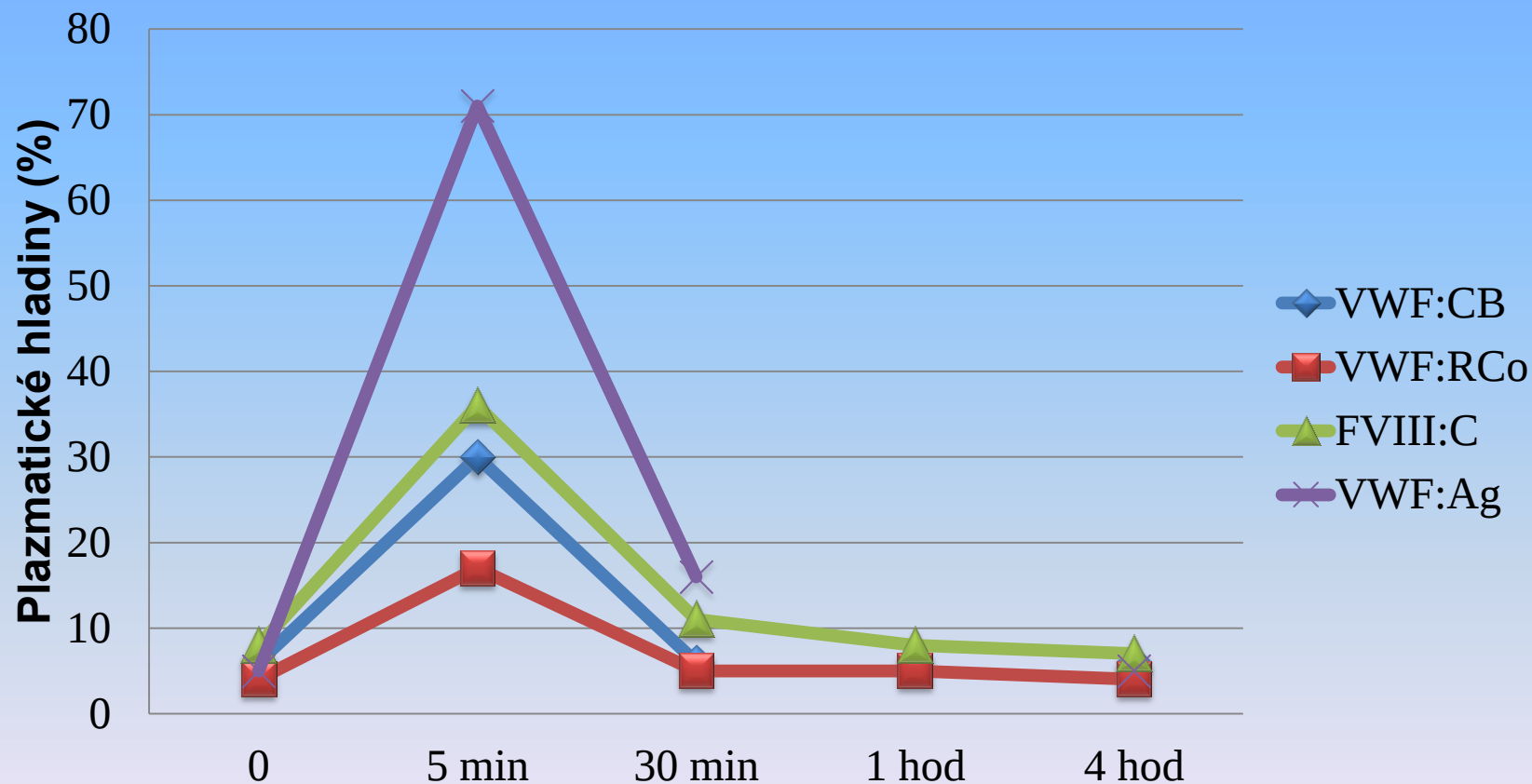
Pac. č. 2 (MGUS IgG): Aplikace HAEMATE P[®] 2000 j
(VWF:RCo = 39,3 j/kg, FVIII:C = 1,4 j/kg)

Recovery a farmakokinetika



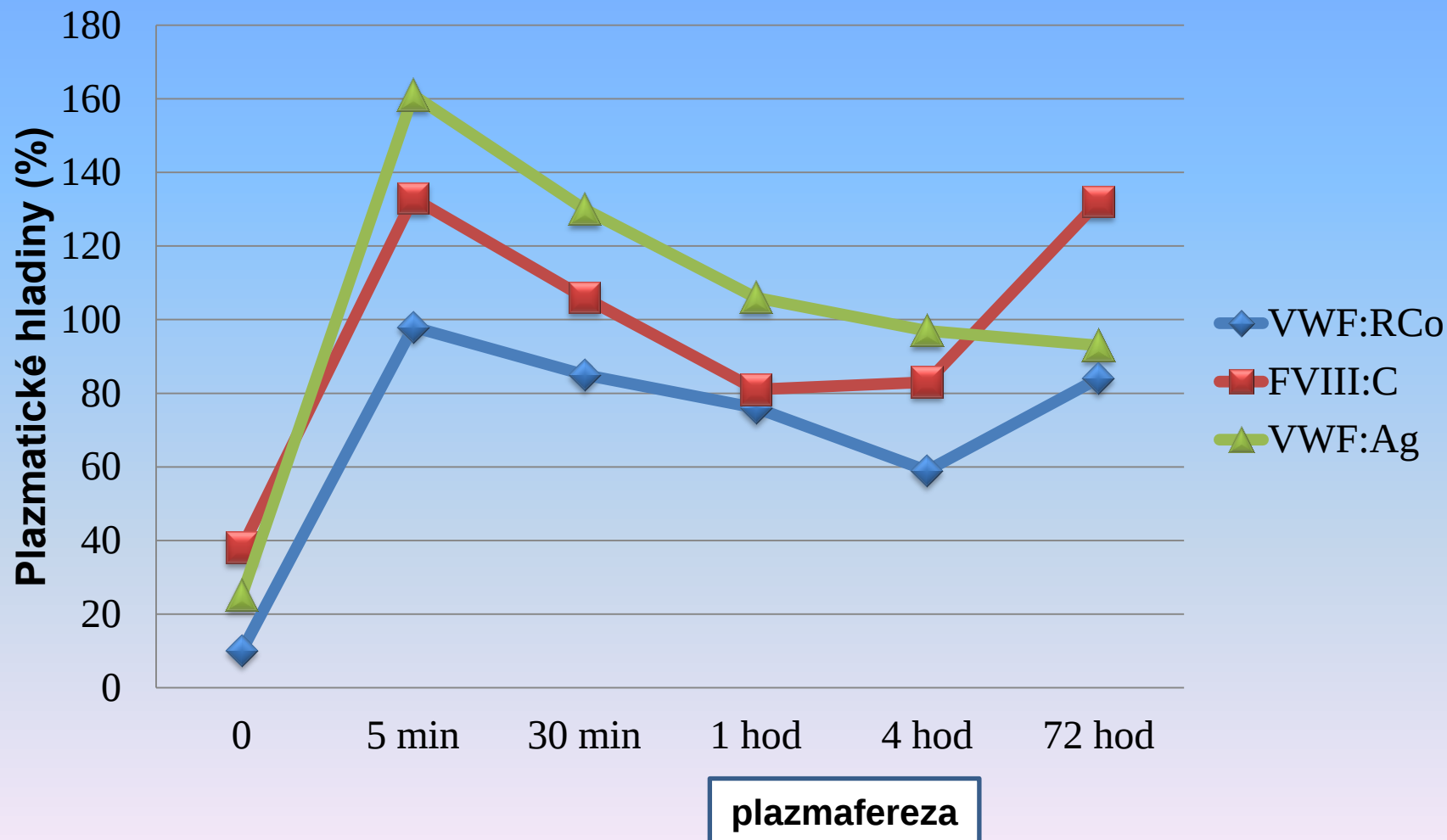
Pac. č. 3 (MGUS IgG): Aplikace HAEMATE P® 2000 j
(VWF:RCo = 42,1 j/kg, FVIII:C = 17,5 j/kg)

Recovery a farmakokinetika



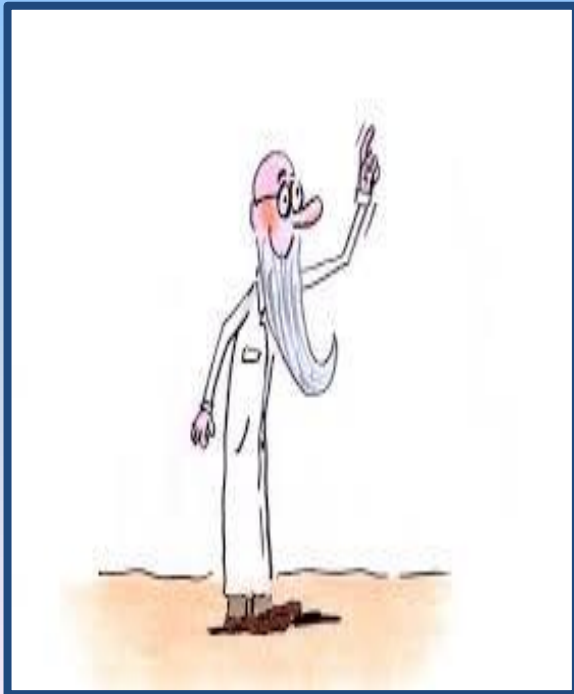
Pac. č. 4 (M. Waldenström): Aplikace HAEMATE P 2000 j
(VWF:RCo = 124,1 j/kg, FVIII:C = 51,7 j/kg)

Recovery a farmakokinetika



Získaný von Willebrandův syndrom: souhrn

- Pravděpodobně poddiagnostikovaný
- Nová anamnéza krvácivých projevů
- Onemocnění způsobující získaný VWS



- Myslet na tuto možnost
- Vyšetřit VWF:RCo

Poděkování za spolupráci

- Kissová J, Kamelander J, Buliková A, Chlupová G, Matýšková M, Novotný J, Šlechtová M, Penka M, **OKH**;
- Chytrá D, Štvrtecká J, Zavřelová J, **OKH**;
- Krejčí M, Adam Z, Pour L, Král Z, Mayer J, **IHOK**;
- Pokorný P, Bulik O; **KUČOCH**;
- Starý K, **IGEK**;
- **HTO a hematologické ambulance okresních nemocnic JMK**