



Von Willebrandova choroba

Š. Blahutová^{1,2}, R. Hrdličková¹, Z. Čermáková^{1,2}

Krevní centrum Fakultní nemocnice Ostrava¹

Lékařská fakulta Ostravské Univerzity²

www.fno.cz



Von Willebrandova choroba v r. 2014

- **Komplex vrozených krvácivých onemocnění** charakterizovaných různým kvantitativním a/nebo kvalitativním defektem vWF
- Má velkou klinickou a laboratorní variabilitu
- Mnoho pacientů je oligosymptomatických a nedostačuje pouze jeden laboratorní test
- **Ale kombinací OA, RA a několika laboratorních testů bychom měli k diagnóze dospět 😊**

Vrozená krvácivá onemocnění

- **von Willebrand disease (vWD)**
- **hemofilie A (deficit FVIII), hemofilie B (deficit FIX)**
- **trombocytopathie**

„Vzácnější“ vrozená krvácivá onemocnění

- deficit FXI (hemofilie C)
- deficit FVII
- deficit fibrinogenu - FI
- deficit FV
- deficit FX

Prevalence vWD

- počet všech nemocných - 1% obyvatelstva, většinou lehké postižení bez kliniky
- **krvácivé potíže má cca 100 nem. /1 000 000 obyvatel, asi 10 z nich potřebuje léčbu**
- **těžký typ je vWch (typ 3) je naštěstí vzácný, tzn. asi 1-2 nemocní/1 000 000 obyvatel**

Prognóza vWD

- důsledná a pečlivá diagnostika, prevence a léčba krvácivých komplikací
- zcela nezbytná je dobrá spolupráce nemocného a jeho rodiny s hemofilickým centrem dobrá spolupráce hematologa s odborníky dalších medicínských oborů

✓ od 6/14: **EHCCC = European Haemophilic Comprehensive Care Centre FN Ostrava** (EUHANET)

✓ **CCC = Comprehensive Care Centre FN Ostrava** (ČR)

vWD v CCC FN Ostrava

vWD	KC - dospělí	KDL - děti	Celkem FNO
typ 1	32	4	36
typ 2	33	10	43
typ 3	3	0	3
celkem	68	14	82



Objevitel vWD

Erik Adolf von Willebrand
(1.2.1870 – 12.12.1949)

Finský lékař, 1922-1935 „Head“ of Hospital Helsinki,
v roce 1926 popsal 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.

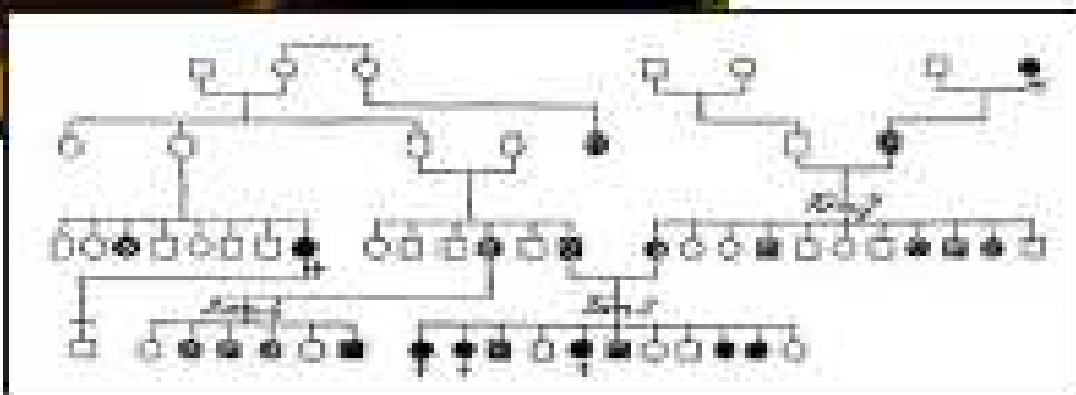


„Hjørdis“

- první případem bylo děvče - v 7 letech poprvé přijato k hospitalizaci do nemocnice v Helsinkách k došetření pro opakovaná krvácení
- OA: Hjørdis sama měla několik vážných epizod krvácení z nosu a rtů a po extrakci zubů
- Hjördis byla jedním z 9 sourozenců (mezi 11), kteří měli krvácivé projevy a tendenci ke krvácení
- 4 ze sester zemřely na nekontrolovatelné krvácení v mladém věku
- **zemřela ve věku 13 let-vykrvácela při své 4. menstruaci**



Erik von Willebrand následně studoval **66** členů rodiny a zjistil, že **23** z nich mělo příznaky stejného typu jako Hjørdis. Došel k závěru, že podmínkou byla dosud neznámá forma hemofilie, která postihla obě pohlaví a nazval jej „**dědičná pseudohemofilie**“.



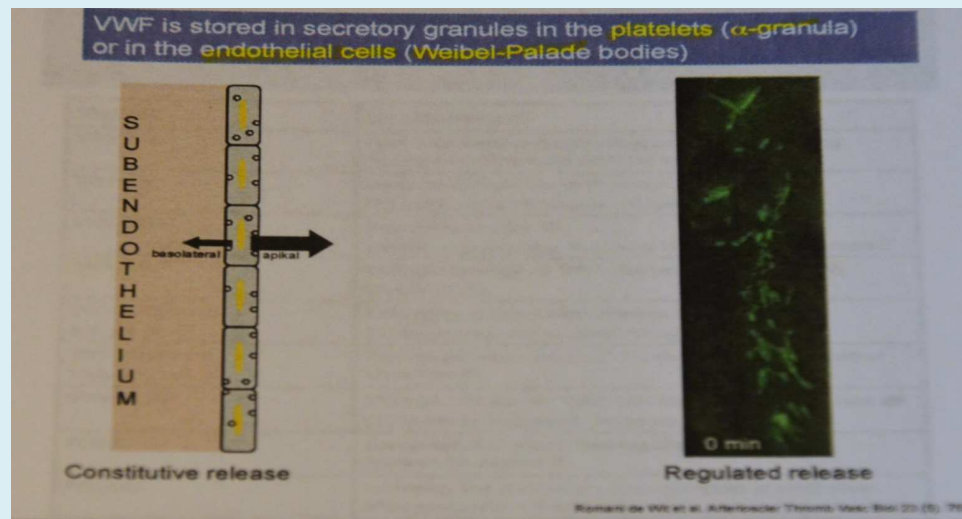
Rodokmen
první rodiny
s dg. vWD

Milníky vWD

- V roce 1957 Nilsson a spolupracovníci došli k závěru, že porucha hemostázy je kvůli **nedostatku plazmatického faktoru - von Willebrandova faktoru** - přítomen jak v normální a hemofilické plazmě.
- Díky tomuto poznání bylo možné zavést první kroky směrem k účinné substituční terapii.
- V současné době známe strukturu a funkci vWF a hodně z jeho molekulární biologie.
- Díky dostupnosti bezpečných a účinných produktů, léčba se neustále zlepšuje.

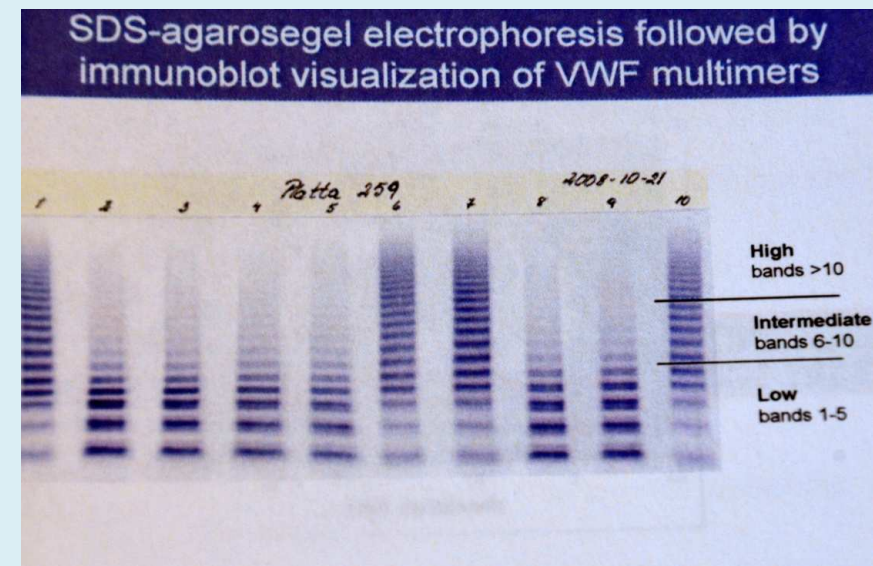
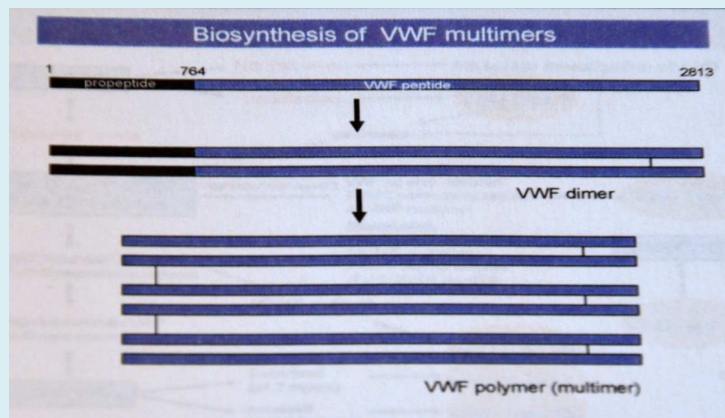
vWF – obecně

- **glykoprotein**, důležitý pro adhezi PLT k cévní stěně a agregaci PLT navzájem v místě cévního poranění a nosič FVIII v plazmě
- syntetizován: v endotelových bb a megakaryocytech
- skladován: v endoteliích a trombocytech



vWF - syntéza

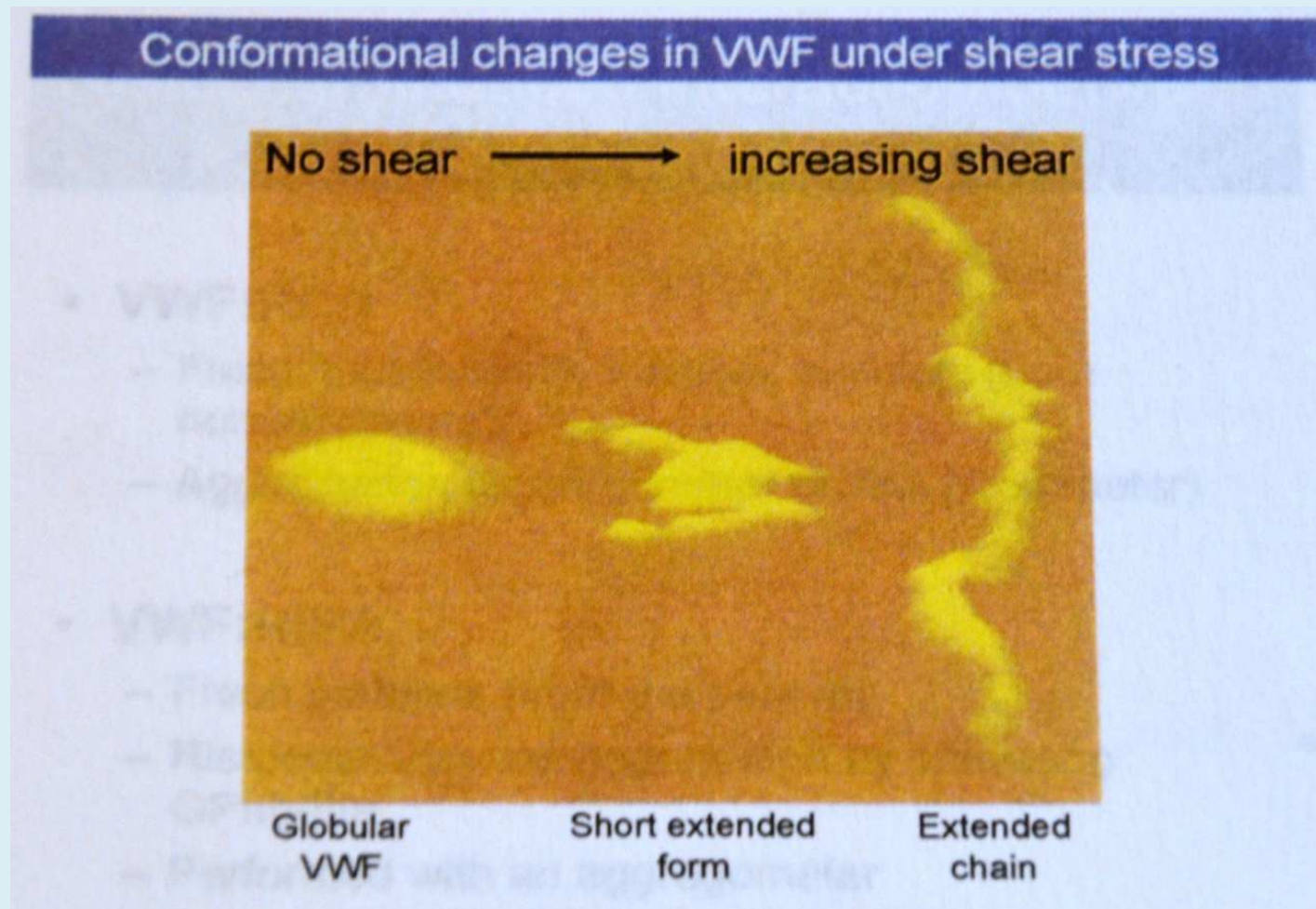
- syntetizován v endotelových bb a megakaryocytech, podjednotka **MW 200 kDa**, v plazmě tvoří **multimery** (meros = díl) vWF o **MW 1 000 - 20 000 kDa**



- díky tomu, že tvoří i velké multimery, patří vWF k největším plazmatickým molekulám!

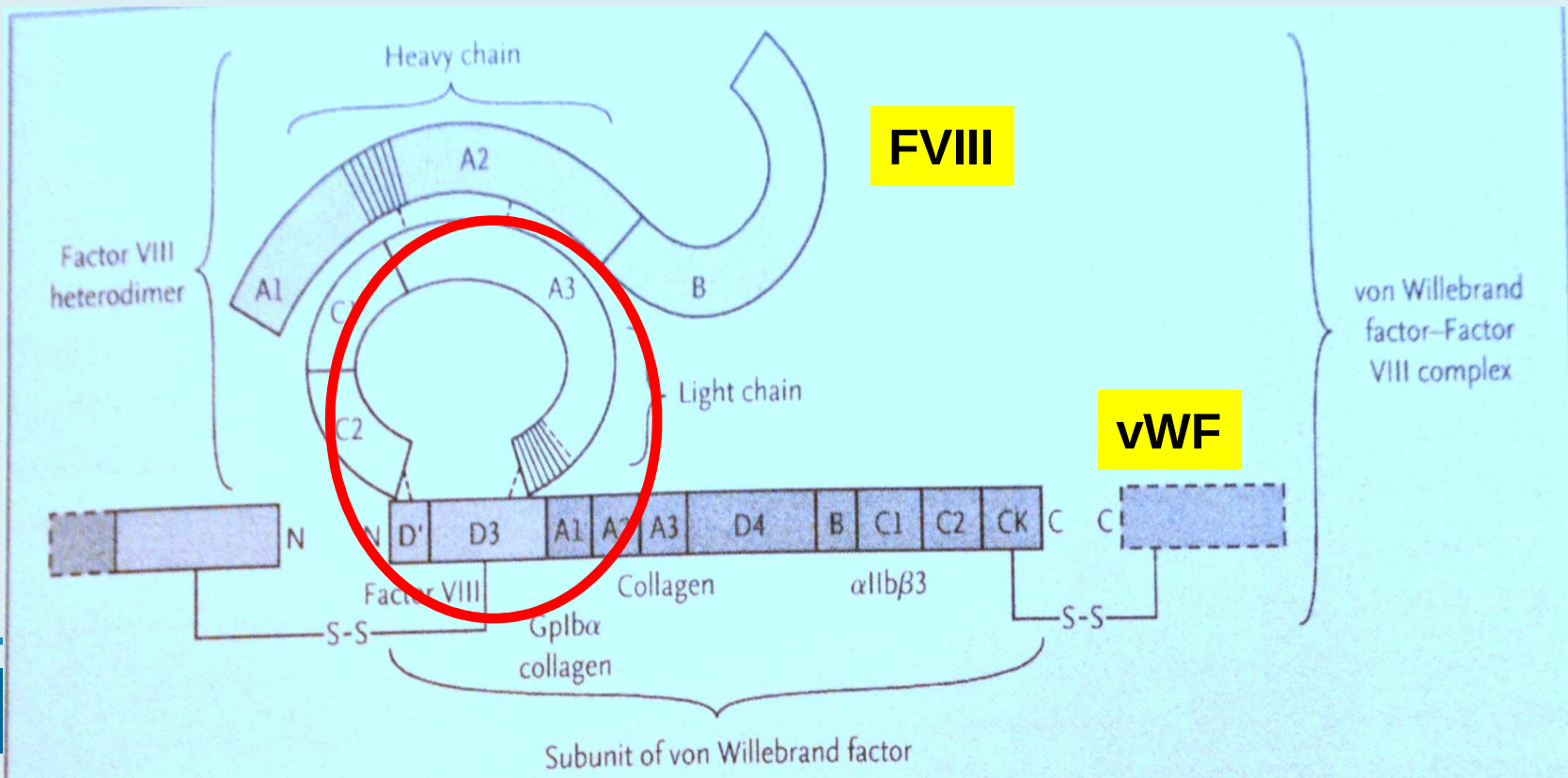
vWF

- Různé konformační změny



Molekulární podstata **vazby vWF na FVIII**

- v plazmě tvoří komplex vWF/FVIII v poměru 1:1
- **biologický poločas vWF/FVIII 12-16 h, FVIII 1-2 h**
- udržuje normální hladinu plazmat. FVIII (80-150%)



Definice vWD

**Nejčastější vrozená krvácivá choroba způsobená
lehkým deficitem vWF (typ 1)
či funkční poruchou vWF (typ 2)
nebo těžkým deficitem vWF (typ 3)**

- **porucha primární hemostázy - adheze a agregace PLT**
- **porucha vazby vWF/FVIII**

Table 1. Phenotypic Classification and Genetic Transmission of von Willebrand's Disease.		
Phenotype	Mechanism of Disease	Genetic Transmission
1	Partial quantitative deficiency of von Willebrand factor (and factor VIII)	Autosomal dominant*
2	Qualitative defects of von Willebrand factor	Autosomal dominant†
A	Defective platelet-dependent von Willebrand factor functions, associated with lack of larger multimers	27 %
B	Heightened platelet-dependent von Willebrand factor functions, associated with lack of larger multimers	
M	Defective platelet-dependent von Willebrand factor functions, not associated with multimer defects	
N	Defective von Willebrand factor binding to factor VIII	
3	Severe or complete deficiency of von Willebrand factor and moderately severe factor VIII deficiency	Autosomal recessive

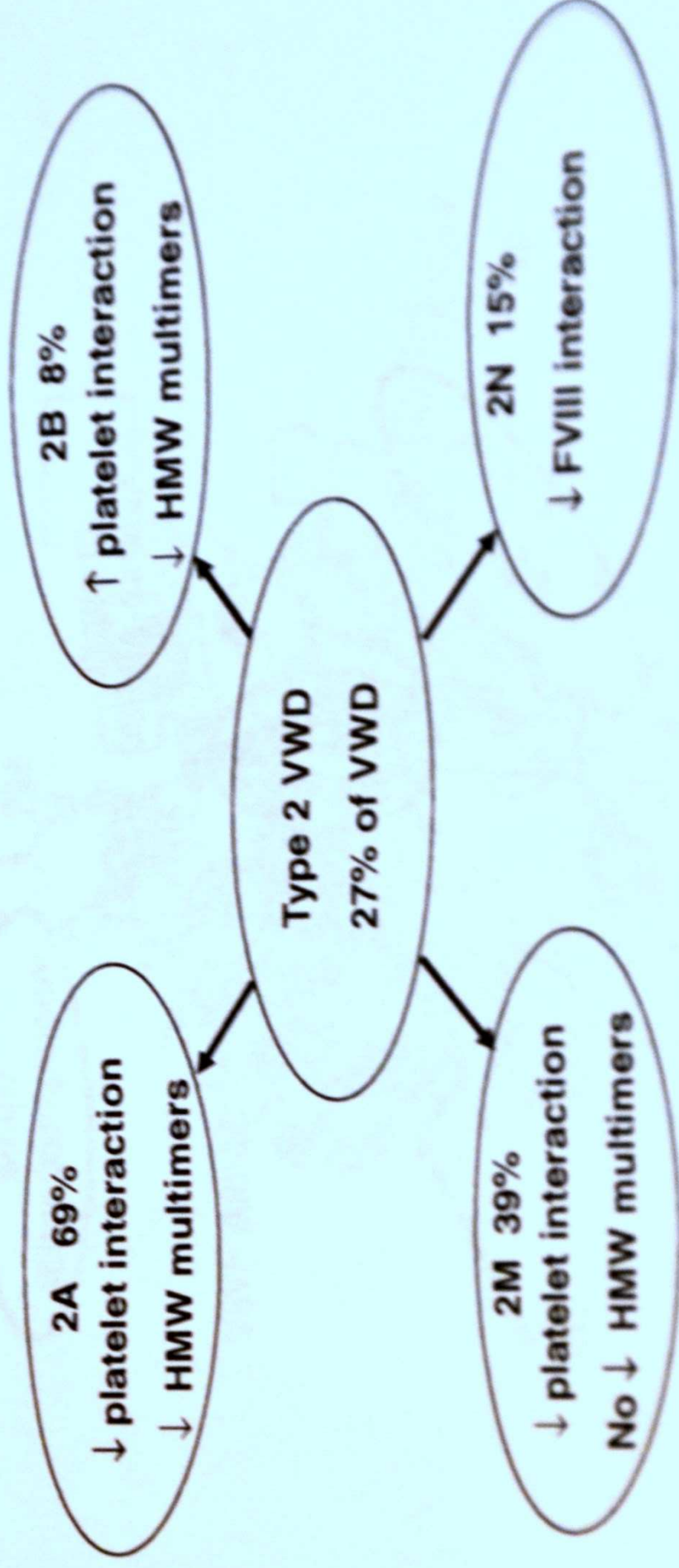
69 %

27 %

4 %

* This mode of transmission is sometimes not evident because of reduced penetrance and varied expressivity.
 † Rare cases are characterized by autosomal recessive transmission.

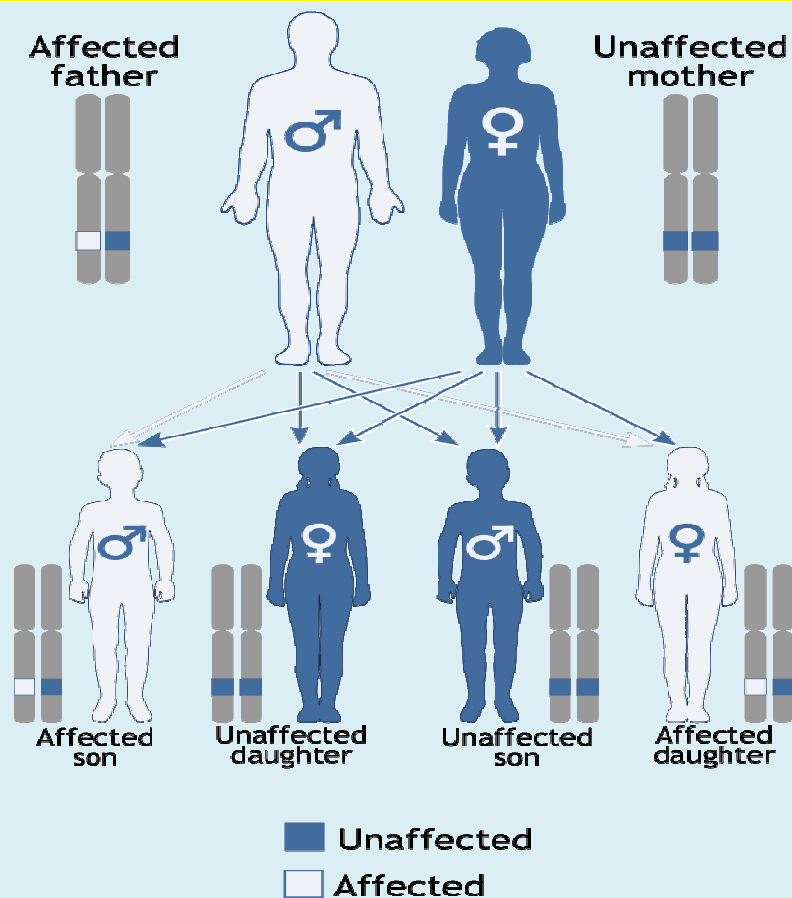
Type 2 VWD



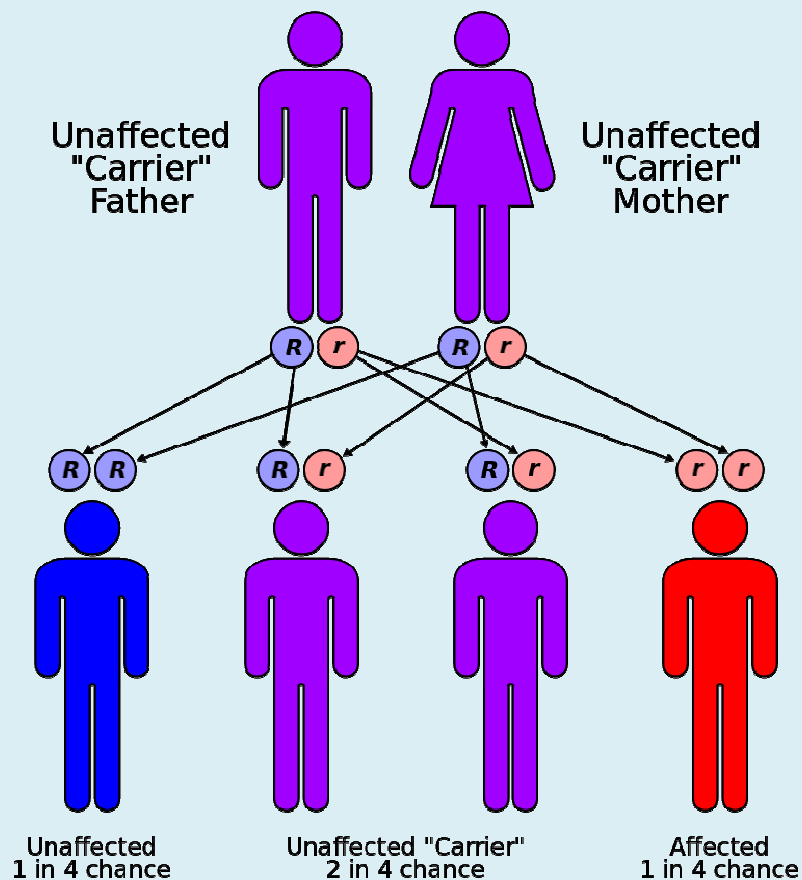
Percentage data from Budde. Diagnosis of VWD subtypes: implications for treatment. Haemophilia 2008; 14 supplement 5:27.

Dědičnost vWD - gen vWF na 12. chrom.

Autosomálně dominantní - vWD typ 1,2



Autosomálně recesivní - vWD typ 3



na rozdíl od hemofilie **postihuje obě pohlaví !**

Krvácivé projevy vWD



- **vWD typ 1,2:** opakované epistaxe, hypermenoragie, krvácení z gingiv, krvácení při extrakcích zubů, zvýšená tvorba hematomů, krvácení po drobných traumatech, krvácení při invazivních výkonech, krvácení z ran,..
- **vWD typ 3:** + spontánní krvácení a krvácení do kloubů

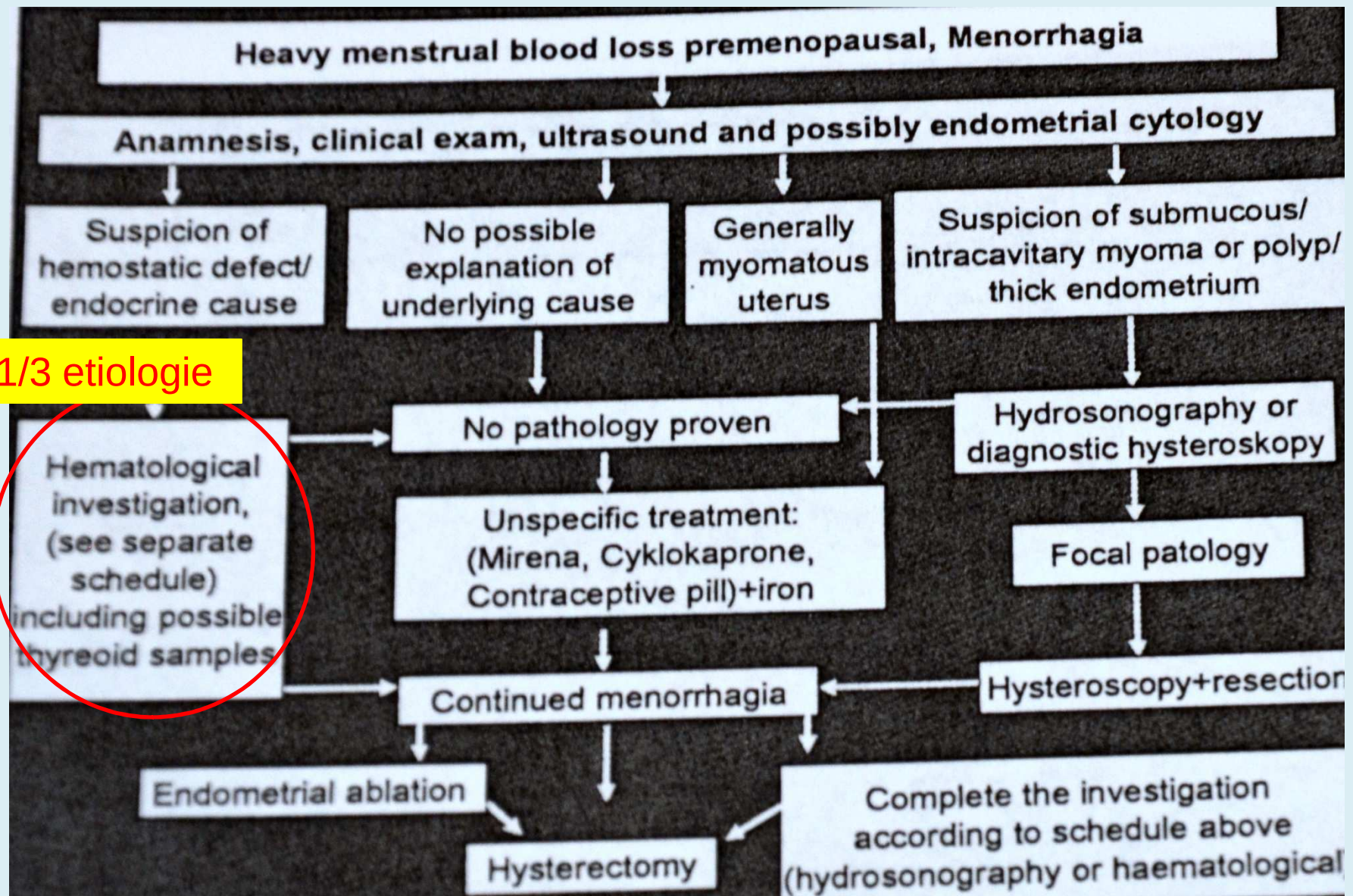
Velmi polymorfní klinický odraz genetických defektů!

Velmi rozdílné intenzity krvácení-podle typu, tíže poškození.

Dotazníky krvácivosti

- není vždy korelace mezi **subj.** hodnocením zvýšeného krvácení a **obj.** nálezem krvácivého onemocnění
 - „falešná pozitivita“ i „falešná negativita“

- Věk, pohlaví, rasa
- RA, OA
- gravidita
- epistaxe
- hematomy
- krvácení z malých ran
- krvácení dutiny ústní
- krvácení po extrakcích zubů
- gastrointestinální krvácení
- chirurgické krvácení
- poporodní krvácení
- svalové krvácení
- kloubní krvácení
- CNS



Laboratorní diagnostika vWD

1. KO +dif.

základní hemokoagulace: **APTT, PT, TT, fbg**

2. **FVIII:C** (% , IU/ml),

vWF:Ag (IU/ml),

vWF:RiCo (%),

PFA 100 kol/ADP, kol/epi, agregace PLT po ristocetinu

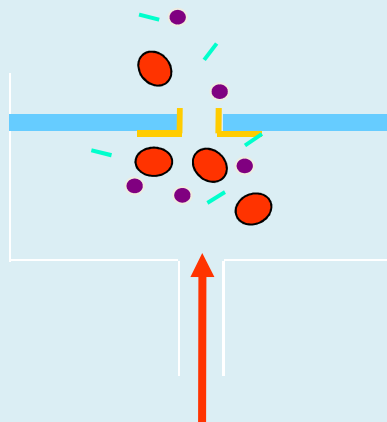
3. **konfirmační testy: CBD, vWF:RIPA, analýza multimerů vWF, molekulární analýza**

Molekulární podstata adhesivní funkce - PFA-100

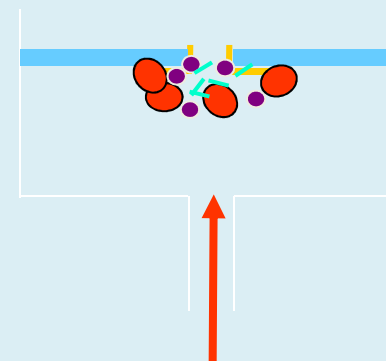
in vitro

Kolagen

váže vWF na povrch štěrbin



Agonista ADP/Epinefrin
nativních endogenních
krevních destiček



Krevní proud

obsahuje vWF a krevní destičky

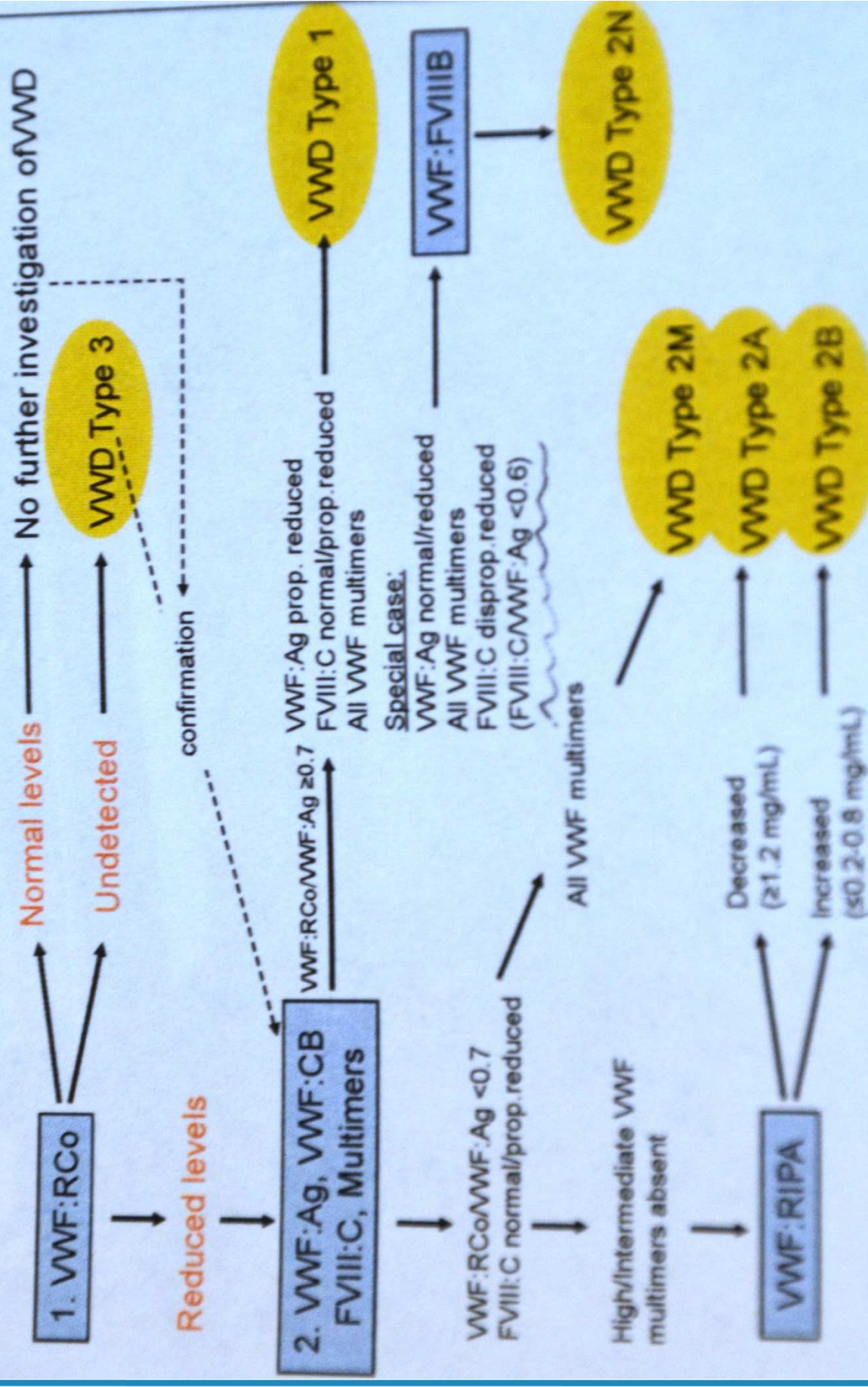
Úskalí diagnostiky vWD

- **Provedené testy nemusí být vždy patologické!**
(zvláště u lehkých forem – dg. je obtížnější)
- Hladiny vWF mohou být ovlivněny: věkem, hladinou estrogenů, v souvislosti s menstr. cyklem, v průběhu gravidity, fyzickou námahou, zánětem, stresem, při ateroskleróze, nádorovým onem., KS...
(KS 0 má nižší hladinu FVIII a vWF!)

Jistá dg. vWD :

- *pozitivní krvácivá RA i OA*
- *laboratorně prokázaný defekt vWF nejméně ve 2 vyš. provedených v časovém odstupu 2-3 M*

Laboratory test algorithm for VWD: The Malmö approach



Diferenciální diagnostika vWD

- **Lehká hemofilie A a vWD 2N (Normandy)**
- **Získaný vWS (avWS)**
- **Destičkový typ vWD (pseudo vWD) –**
příčinou je **defektní GPIb/IX**, který váže velké multimery. PLT jsou odstraňovány z plazmy, vzniká trombocytopenie.
Laboratorní nález se podobá **vWD 2B**.
- **Trombocytopathie**

Léčba vWD

1. **substituční léčba krevními deriváty FVIII/vWF**
2. **antifibrinolytika** (EAC) v případě menších krvácivých projevů, pokud není KI, v pooperačním období,...
3. **hormonální antikoncepce** při hypermenoragiích
4. v případě chirurgických a stomatologických výkonů je vždy na prvním místě **důsledné lokální stavění krvácení**
 - ❖ DDAVP (analog vazopresinu) – není v ČR dostupný: zvyšuje uvolňování vWF z endotelu, neúčinný u typu 3, KI u 2B
 - ❖ NOVOSEVEN
 - ❖ P.p. i trombocytární koncentráty

Léčba vWD

- v době objevu vWD: PK, později plazma, kryoglobulin,...

Krevní deriváty:

➤ pvWF

- **Haemate P** poměr vWF:FVIII = 2,4 : 1
- **Fanhdi** poměr vWF:FVIII = 1,2 : 1
- **Immunate** poměr vWF:FVIII = 0,6 : 1
- **Wilfactin** poměr vWF:FVIII = > 60 : 0
- **Wilate** poměr vWF:FVIII = 1,2 : 0,8

➤ rvWF ?!?

Léčba vWD – kdy a proč?

On demand u vWD typ 1 a 2:

při krváceních, při úrazech, při extrakcích zubů,
operačních výkonech, porodní a poporodní období,
hypermenorhagie,...

On demand, či profylakticky u vWD typ 3:

při krváceních, při úrazech, při extrakcích zubů,
operačních výkonech, porodní a poporodní období,
hypermenorhagie,...

Kazuistika **VWD typ 2A**

R.M., muž, *1957

Parametr	Norma	Pac.
APTT-R	0,8-1,2	1,35
VWF:antigen	50-160 %	69,0%
VWF:RiCo	50-150 %	6,3%
FVIII:C	50-150 %	29,1%
PFA 100 KOL/EPI	75-145 s	250
PFA 100 KOL/ADP	62-104 s	230
Multimery vWF	-	chybí HMWvWF

St.p. opak. sekundární sideropenické anémie - recidivující epistaxe, při opakovaném krvácení do GIT, krvácení z nosohltanu. P.p. transfuze. St.p. anafylaktická reakce na Fe i.v., intolerance Fe per os. Krevní skupina AB RhD pozitivní.

Kazuistika **VWD typ 2N (Normandy)** B.CH., žena, *1974

Parametr	Norma	Pac.
APTT-R	0,8-1,2	1,62
VWF-antigen	50-160 %	50,1 %
VWF:RiCo	50-150 %	62,1%
Faktor VIII	50-15 %	19,6 %
PFA 100 KOL/EPI	75-145 s	176
PFA 100 KOL/ADP	62-104 s	105
vWF:FVIIIb, vazba na FVIII	70-130%	15,9%

Epistaxe v dětství. St.p. op. plastika prsou v 18 letech bez hem. přípravy a dle pac. bez krvácení. St.p. 1. porod SC 2005, 3. den po 2. porodu SC 2008 revize laparotomické rány pro subfas. hematom (2 TU EBR, Fe pro posthemoragickou anemii), APTT 1,42 (FVIII 64 % po porodu!!!) + def. F XII, PT 1,1. Doš. a disp. **Reop. prsou 12/2010 za subst. f VIII/vWF**

Kazuistika VWD typ 3

H.Š., žena, *1994

Parametr	Norma	Pac.
APTT-R	0,8-1,2	2,2
VWF:antigen	50-160 %	3,0 %
VWF:RiCo	50-150 %	4,0 %
FVIII:C	50-15 %	3,0 %
PFA 100 KOL/EPI	75-145 s	> 300 s
PFA 100 KOL/ADP	62-104 s	> 300 s

RA: vWD u babičky. OA: Epistaxe+++, krvácení z dásní+++, z ran +++, spontánní tvorba hematomů, krvácení po extrakcích zubů,...

GA: st.p. HA+ Exacyl, nyní Provera - sekundární amenorhea .

Th: on demad Haemate P

„získaný“ von Willebrandův sy = avWS

Prevalence není známa

**vzácné onemocnění v celé populaci,
ale „časté“ u určitého typu onemocnění**

Klinická manifestace:

mírné až těžké krvácení, slizniční krvácení,
hematomy, krvácení do měkkých tkání, pooperační
krvácení

avWS – přidružená onemocnění

- cirkulující Ab proti vWF – autoimunity, SLE , sklerodermie
- vazba velkých a středně velkých multimerů VWF na maligní bb a abnormální lymfo – lymfoproliferativní a myeloproliferativní onem., MGUS, jiné malignity
- snížená syntéza vWF – hypotyreóza
- zvýšená proteolýza – AL, ci hepatitis, paraproteinémie
- turbulence a adheze VWF v high shear stress – Aortální stenóza, KV onem.
- při zvýšené adhezi VWF na endotel – ateroskleróza
- léky - valproát

Léčba avWS

- **Léčba „základního“ onemocnění** - korekce hypotyreózy, výměna aortální chlopně, antitumorozní léčba,...
- **Eliminace inhibitoru** - imunosupresivní léčba imunologických onemocnění, high dose IVIG u autoimunitních onemocnění
- **Léčba akutního krvácení** - koncentráty vWF/fVIII, bypass therapy – rFVIIa (NOVOSEVEN), aktivovaný protrombinový komplex (FEIBA)

Závěr 1 - vWD

- Prevence a léčba krvácení u diagnostikovaných pacientů bývá úspěšná.
- Genetické poradenství se opírá o genealogický rozbor a průkaz DNA mutací.
- Nejzávažnějším problémem je spolehlivé odlišení od středně těžké nebo lehké formy hemofilie A, nutné pro prenatální diagnostiku hemofilie.

Závěr 2 - vWD

- U vWD typu 1 se klinické projevy zmírňují s vyšším věkem.
- U vWD typu 2 a 3 krvácivé projevy přetrvávají celý život, proto je vždy důležitá diagnostika, prevence a léčba, což závisí i na spolupráci nemocného.

**„Krvácíte-li zvýšeně“ Vy a/či někdo ve Vaší
rodině a nevíte proč?
Máte v normě KO a základní koagulační testy?**

Myslete i na von Willebrandovu chorobu!

**Přijďte se k nám nechat vyšetřit
- tel. 59 737 4465, 4457**



Děkuji všem svým kolegům a Vám za pozornost 😊