

Von Willebrandova choroba

P. Smejkal, M. Matýšková, M. Penka

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, prim. prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Von Willebrandova choroba je nejčastější vrozená krvácivá choroba. Prevalence v populaci se udává až kolem 1 %. Krvácivé projevy jsou různé intenzity, převážně nepříliš výrazné, a většinu postižených k lékaři vůbec nepřivádí. Potenciálně jsou však i tito pacienti ohroženi závažným krvácením při úrazech, operacích či jiných onemocněních. Odhadovaný počet nemocných s von Willebrandovou chorobou je 1 500–3 500 na 1 000 000 osob; symptomatické krvácivé projevy má více než 100 na milion populace. Tato choroba si proto zasluhuje pozornosti nejen hematologů, ale i všech ostatních lékařů. V našem sdělení přinášíme přehled o von Willebrandově chorobě: popisujeme stručně patofyziologii, klasifikaci, diagnostiku a léčbu onemocnění.

Klíčová slova: von Willebrandův faktor – von Willebrandova choroba – klasifikace – diagnóza – léčba

Von Willebrand disease

Summary: Von Willebrand disease is the most spread hereditary bleeding disorder with prevalence up to the 1 % in the population. Haemorrhagic symptoms are various intensity, mostly not severe. A large part of affected patients do not come to see a doctor. However these patients are potentially endangered by a serious haemorrhage after a trauma, surgery or during another illness. The estimated number of patients with von Willebrand disease is 1,500–3,500 per 1,000,000 of population; the number of persons with symptomatic von Willebrand disease was estimated to be at least 100 per million. This disease deserves attention not only by haematologists but other physicians too. In our communication we present short overview about von Willebrand disease: there are briefly described pathophysiology, classification, diagnosis and treatment of this illness.

Key words: von Willebrand factor – von Willebrand disease – classification – diagnosis – treatment

Definice

Von Willebrandova choroba (vWCH) je krvácivá choroba způsobená vrozeným defektem koncentrace, struktury nebo funkce von Willebrandova faktoru (vWF) [1]. vWCH získala pojmenování po Eriku Adolfu von Willebrandovi, který v roce 1924 vyšetřil pro krvácivé projevy 5letou dívku a její starší sestry, pocházející z Ålandského souostroví v ústí Botnického zálivu. V publikaci vydané v roce 1926 v Helsinkách tuto chorobu nazval „vrozená pseudohemofilie“. První probandka později vykrvácela ve 13 letech během své 4. menstruace. Původní rodinu z ostrova Föglö vyšetřil podrobně i lipský hematolog Jürgens v roce 1954 a choroba byla označena za von Willebrandovu-Jürgensovu trombocytopatii. Později, v rámci jednotné mezinárodní klasifikace, se ustálil název von Willebrandova choroba. Nelze

však vyloučit, že jako první popsali vWCH již v roce 1920 Minot a Lee v USA [2].

Patofyziologie

Von Willebrandův faktor (vWF) je glykoprotein syntetizovaný v megakaryocytech a v endoteliálních buňkách. Primární translační produkt je glykozylován, vytváří dimery a následně multimery [3–5]. Multimery vWF obsahují variabilní počet podjednotek (2–100 monomerů vWF). Jsou uskládněny v endoteliálních buňkách a v megakaryocytech v α -granulích. Z trombocytů jsou uvolňovány pouze při jejich aktivaci. Z endoteliálních buněk je vWF uvolňován z části kontinuálně, z části je skladován v granulích nazývaných Weibelova-Paladeova tělíska, ze kterých je uvolňován po stimulaci nebo poškození endoteliálních buněk. Ihned po sekreci do cévního řečiště

vWF podléhá řízené proteolýze metaloproteázou ADAMTS-13. Z původní polymerní makromolekuly vWF tak vznikají různorodé multimery vWF obsahující štěpy monomeru vWF a různý počet intaktních monomerů, resp. dimerů vWF [6,7].

vWF má v hemostáze 2 hlavní funkce:

- I. *Funkce vázaná na koagulační faktor VIII* (F VIII), kde jsou stejně účinné všechny multimery vWF: ochrana F VIII před proteolytickou degradací, lokalizace F VIII v místě poruchy cévní stěny, uvolnění F VIII do oběhu (podpora vazby mezi lehkým a těžkým řetězcem F VIII), efekt ko-faktoru při proteolytické aktivaci F VIII trombinem.
- II. *Funkce v primární hemostáze*, kterou zprostředkovávají vysokomolekulární (high molecular weight – HMW) multimery vWF: adheze trombocytů

Tab. 1. Klasifikace von Willebrandovy choroby [11].

Typ 1	parciální kvantitativní defekt vWF, dědičnost AD
Typ 2	kvalitativní defekt vWF, dědičnost převážně AD:
2A	pokles na trombocytech závislých funkcí vWF, spojený s chyběním HMW multimerů vWF
2B	zvýšená afinita vWF k destičkovému GPI
2M	pokles na trombocytech závislých funkcí vWF, který není způsoben chyběním HMW multimerů vWF
2N	pokles afinity vWF k F VIII, dědičnost AR
Typ 3	úplný nedostatek vWF, děděný AR

AD, AR – autozomálně dominantně, autozomálně recesivně, F VIII – faktor VIII, GP – glykoprotein destičkové cytoplasmatické membrány, HMW – vysokomolekulární (high molecular weight), vWF – von Willebrandův faktor

k subendoteliálním strukturám prostřednictvím glykoproteinu (GP) Ib, adheze trombocytů a jejich agregace vazbou na aktivovaný GPIIb/IIIa.

Epidemiologie

vWCH je nejčastější dědičná krvácivá choroba, s prevalencí v populaci dosahující až 1 % [3,5,7]. Klinicky významné krvácivé projevy jsou u pacientů udávány s prevalencí 23 až 200/milion populace [8], život ohrožující krvácení u 0,5–3,0 osob/milion [5,9]. Dle odhadu ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) může být pacientů s touto chorobou přibližně 1 500–3 500 osob/milion populace a symptomatické krvácivé projevy má přinejmenším 100 osob na milion populace [10].

Klasifikace

Dle přítomnosti HMW multimerů vWF došlo nejprve v 70. letech 20. století k dělení na kvantitativní typ I a kvalitativní typ II s absencí HMW multimerů vWF v plazmě a souběžně se vyčlenil typ III s velmi nízkou hladinou vWF i F VIII. Později se každý z typů I a II rozdělil do více než 10 variant. V roce 1994 byla klasifikace zjednodušena se zachováním 3 základních typů a pouze 4 subtypů kvalitativního defektu vWF – tab. 1 [11]. Dle této klasifikace je vWCH způsobena mutací v genu pro vWF. Snahou bylo na-

lezení co nejužší korelace mezi patofyziologií defektu vWF, genetickým defektem, klinickými projevy a odpovědí na terapii [11]. Avšak ve 2 velkých studiích publikovaných v roce 2006 byla mutace v genu pro vWF nalezena pouze u 63 % (Canadian Type 1 vWD Study) [12], resp. v 55 % (MCMDM-1 vWD study) [13] rodin s typem 1 vWCH. Od požadavku na přítomnost mutace v genu pro vWF bylo proto při revizi klasifikace vWCH v roce 2006 upuštěno [1]. Předpokládá se, že i mutace mimo gen pro vWF vedou ke stejnému fenotypickému projevu vWCH (např. ovlivněním proteolýzy, clearance, posttranslačních úprav vWF).

Typ 1 vWCH

K tomuto typu náleží přibližně 3/4 případů vWCH [2,7,9,14]. Jedná se o částečný kvantitativní defekt vWF. Poslední klasifikace vWCH [1] připouští i případné odchylky ve struktuře vWF i mírné snížení HWM multimerů, musí však být zachována funkční aktivita vWF odpovídající hladině jeho antigenu. Krvácivé projevy u typu 1 bývají mírné až středně těžké. Plazmatická hladina antigenu vWF (vWF:Ag) se pohybuje v rozmezí 5–50 %, proporcionalně je snížená funkční aktivita vWF a často i F VIII. Dědičnost je autozomálně dominantní (AD). Na molekulární úrovni jsou nejčastější (75 %) „missense“ mutace (způsobující zá-

měnu jedné aminokyseliny v řetězci vWF).

Typ 2A

Je nejběžnějším kvalitativním defektem vWF a zahrnuje 10–15 % pacientů s vWCH. V plazmě chybí HMW multimery vWF, což při vyšetření plazmatického vWF způsobuje snížení jeho funkční aktivity, zatímco vWF:Ag i F VIII jsou redukovány jen hraničně či jsou v normě. Dědičnost je AD. Příčinou onemocnění jsou většinou „missense“ mutace, stejně jako u ostatních subtypů typu 2 vWCH.

Typ 2B

Je charakterizován zvýšenou afinitou plazmatického vWF k destičkovému GPIb, především HMW multimerů. Důsledkem interakce trombocytů s HMW multimery vWF je spontánní agregace trombocytů a zvýšení clearance těchto komplexů z cirkulace s následnou trombocytopenií. Pacienti s touto variantou trpí krvácivými příznaky, trombotické komplikace nebyly pozorovány. Funkční aktivita vWF v plazmě je, obdobně jako u typu 2A, snížená. Antigen vWF a F VIII zůstávají v normě nebo jsou sníženy pouze lehce. In vitro se porucha vazebního místa vWF pro GPIb projevuje zvýšením agregace trombocytů po ristocetinu. K agregaci dochází již při velmi nízké koncentraci ristocetinu 0,3–0,5 mg/ml na rozdíl od ostatních variant vWCH i zdravých jedinců [4,15]. Dědičnost je opět AD.

Typ 2M

Na rozdíl od typu 2A v plazmě nejsou redukovány HMW multimery vWF, je však defektní struktura jednotlivých multimerů vWF. Koagulační nálezy jsou obdobné jako u předchozích kvalitativních defektů vWF. Funkční aktivita vWF je redukována výrazněji než vWF:Ag. I tento typ je dědičný AD.

Typ 2N

Fenotyp u typu 2N (Normandy) je podobný lehké hemofilii, dědičnost

Tab. 2. Incidence (v procentech) krvácivých projevů v souboru italských a skandinávských pacientů s von Willebrandovou chorobou [24].

krvácivé projevy	Itálie (n = 1286)			Skandinávie	
	typ 1 n = 944	typ 2 n = 268	typ 3 n = 74	pacienti n = 264	normální n = 500
epistaxe	56,3	62,6	74,3	62,5	4,6
menoragie	30,7	31,8	32,4	60,1	25,3
po zubních extrakcích	31,1	38,9	52,7	51,5	4,8
hematomy	14,4	18,6	31,1	49,2	11,8
krváčení při poranění	35,9	39,7	50,0	36,0	0,2
krváčení z dásní	30,2	36,7	48,4	34,8	7,4
pooperační krvácení	20,3	23,5	40,6	28,0	1,4
poporodní krvácení	16,6	18,5	26,1	23,3	19,5
gastrointestinální krvácení	5,1	10,9	17,6	14,0	0,6
petechie	N	N	N	11,5	1,2
krváčení do kloubů	2,4	4,7	41,9	8,3	0
hematurie	2,1	3,9	10,9	6,8	0,6
krváčení do CNS	0,5	2,3	8,1	N	N

N – neuvedeno

je však autozomálně recesivní (AR). Heterozygoti jsou bez klinických příznaků, krvácivé projevy jsou jen u homozygotů. Z laboratorních nálezů je patologická pouze hladina F VIII v plazmě. Porucha spočívá ve snížené vazebné kapacitě vWF pro F VIII.

Poslední dobou se však v literatuře objevují zprávy, že zastoupení typu 1 vWCH je nižší, než jak je uvedeno výše [13,16]. Např. v evropské multicentrické studii ze 150 do studie zahrnutých rodin s typem 1 vWCH byla u 57 z nich (38 %) prokázána abnormální struktura multimerů vWF, což tyto pacienty přeradilo mezi kvalitativní defekty vWF, tedy typ 2 vWCH [13]. Druhým příkladem je skupina 303 pacientů s vWCH z Hamburgu, v níž bylo zastoupení typu 1 pouze ve 40,3 % a typ 2 vWCH dokonce převažoval (56,4 %), zbytek tvořil typ 3 (3,3 %). Mezi pacienty s kvalitativním defektem vWF byl nejčastěji zastoupen typ 2A (73,7 %), méně často pak typy 2B (9,9 %) a 2M (12,9 %) a pouze 3,5 % tvořil typ 2N [16].

Typ 3

Je charakterizován těžkým defektem vWF, který je v plazmě i v trombocy-

tech ve stopovém množství (0–5 %). FVIII bývá jen ojediněle snížen pod 1 % a dosahuje hladiny 1–10 %. Prevalence tohoto typu je přibližně 0,5–3 na milion obyvatel. Dědičnost je AR. Heterozygoti jsou bez klinických projevů s normální nebo jen hraničně sníženou hladinou vWF v plazmě. Homozygoti trpí závažnými krvácivými projevy od dětství, často i s hemofilickým typem krvácení (do kloubů a svalů). Na genetické úrovni je typ 3 heterogenní, kromě „missense“ mutací jsou často popisovány i „nonsense“ mutace (ukončující předčasně translaci) a „frameshift“ mutace (měnící čtecí rámec), méně časté jsou delece a „splice-site“ mutace (měnící místo sestřihu) [14,17].

Získaný von Willebrandův syndrom

Získaná forma se na prevalenci defektu vWF podílí kolem 1 %. Sekundárně dochází k deficitu vWF různými mechanismy [18]: příčinou mohou být:

1. protilátky proti vWF, vyskytující se nejvíce u lymfoproliferativních onemocnění a monoklonálních gamapatií [19];
2. imunoabsorpce komplexu F VIII/vWF na maligní buňky či trombo-

cyty, k čemuž dochází především u myeloproliferativních onemocnění [18];

3. zvýšená proteolýza komplexu F VIII/vWF v cirkulaci byla popsána u paraproteinémie IgM λ, amyloidózy, akutní leukémie, cirhózy jater, pankreatitidy [19], myeloproliferace [18];
4. snížená produkce vWF, např. u hypotyreózy [20];
5. zvýšená spotřeba vWF v cirkulaci. Za vysokých smykových rychlostí v aterosklerotických arteriolách dochází k ireverzibilní interakci mezi HMW multimerům vWF a trombocyty a k odstranění komplexů vWF/trombocyty z cirkulace, a tím ztrátě HMW multimerů vWF [21];
6. nejasný je mechanismus snížení vWF při léčbě valproátem [22].

Destičkový typ von Willebrandovy choroby

Jde o trombocytopatii, která může imitovat vWCH typ 2B. Je způsobena defektem destičkového receptoru GPIb (příčinou je mutace v jeho genu), který má zvýšenou afinitu pro vWF. Následkem toho chybí HMW multimery vWF v plazmě. Dochází tak

k agregaci trombocytů po přidání jen kryoprecipitátu či koncentrátu vWF k plazmě pacienta bohaté na trombocyty i bez přítomnosti ristocetinu, zatímco u typu 2B bez ristocetinu k agregaci nedojde [23]. Dědičnost je AD [3].

Diagnostika

Opírá se o klinický obraz, tedy krvácivé projevy v anamnéze osobní i rodinné, a o laboratorní průkaz defektu vWF.

Klinický obraz

Klinicky se vWCH projevuje především krvácením ze sliznic (epistaxe, menorigie, krvácení z dásní, méně často krvácení do trávicího traktu), časté jsou i kožní hematomy. Druhým typickým krvácivým projevem je časně krvácení při poraněních a perioperačně. U těžkých forem se objevuje i hemofilický typ krvácení – svalové a kloubní. V literatuře udávaný výskyt jednotlivých krvácivých projevů uvádí tab. 2.

Laboratorní diagnostika

Laboratorní diagnostika vWCH je založena na následujících testech:

a) **Screeningové testy:** patří sem počet trombocytů (snížení u typu 2B), *aPTT* (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), který je prodloužený při sekundárním defektu F VIII, senzitivita pro vWCH je však jen 30 %. *Doba krvácení* (nejčastěji je používán test Simplate R®, vycházející z modifikace dle Ivyho) bývá prodloužená především u typu 2A, B, M a 3. Nověji je doba krvácení nahrazována vyšetřením pomocí *PFA-100* – analyzátor funkce destiček (Platelet Function Analyzer). Senzitivita doby krvácení je ve screeningu vWCH maximálně 40 %, oproti senzitivitě 79–100 % udávané pro *PFA-100* (prakticky 100 % je pro typ 2 A, B, M a 3, menší pak pro typ 1 vWCH) [25,26]. Výjimkou je typ 2N, u kterého jsou obě vyšetření v normě.

b) **Specifické testy:** zahrnují stanovení plazmatické hladiny vWF a F VIII. vWF:Ag lze stanovit několika meto-

dami. ELISA (enzyme linked immunosorbant assay) je nejrozšířenější a současně nejpřesnější metodou, méně je již užívaná metoda EID (electro-immuno diffusion), nejnovější je jednoduché LIA (latex immuno assay) stanovení vWF:Ag [27]. Pro stanovení funkční aktivity vWF slouží aktivita ristocetin kofaktoru (vWF:RCo). Posuzuje se agregace nebo aglutinace stabilizovaných „normálních“ trombocytů po přidání vyšetřované plazmy za přítomnosti ristocetinu, který navázáním na destičkový GPIb iniciuje vazbu vWF na GPIb. Za diskriminační mez mezi kvantitativním a kvalitativním defektem vWF je považován poměr vWF:RCo/vWF:Ag < 0,7 [14,23,24]. Protože u aglutinační i agregací metody je poměrně velká objektivní chyba měření, objevila se snaha nahradit je přesnější ELISA metodou. Výsledky s dobrou korelací s klasickou metodou vWF:RCo byly dosaženy při ELISA metodě měřící vazbu vWF na rekombinantní fragment GPIb α [28] nebo glykocalicin (proteolytický fragment GPIb α) fixovaný z „normální“ plazmy [29]. Naopak spíše s vWF:Ag než s vWF:RCo korelovaly výsledky ELISA metody využívající protilátky proti vazebnému místu vWF pro GPIb α [30]. V běžné praxi pro stanovení vWF:RCo dosud není ELISA technika užívána a nadále je standardem metoda agregací či aglutinací. Druhou metodou k posouzení funkční aktivity je vWF:CBA – vazebná kapacita pro kolagen (collagen binding activity) na principu ELISA metody. Hlavní výhodou je spolehlivější diagnostika kvalitativních defektů vWF, především typů 2A, B vWCH, u kterých je poměr vWF:CBA/vWF:Ag < 0,5, zatímco u jiných typů vWCH i normálu je kolem 1,0 [27,30–32]. Je třeba si uvědomit, že vWF:RCo a vWF:CBA nejsou vyšetření vzájemně zaměnitelná, a že každé z nich hodnotí jinou funkci vWF. U typu 2A a 2B, kde chybí HMW multimery, je vWF:CBA snížena výrazněji než vWF:RCo, zatímco u typu 2M, kde jsou HMW multimery přítomny,

je naopak větší pokles vWF:RCo než vWF:CBA [14], resp. poměr vWF:CBA/Ag je > 0,7 a vWF:RCo/Ag je < 0,7 [32]. Aktivita F VIII (F VIII:C) odráží sekundární snížení plazmatické hladiny F VIII.

c) **Diskriminační testy** rozlišují jednotlivé typy vWCH: ristocetinem indukovaná agregace trombocytů (ristocetin-induced platelet aggregation – *RIPA*) je snížena jen u těžších defektů vWF. Diagnostický význam má především při určení typu 2B vWCH, jak je uvedeno výše (dochází k agregaci při nízké koncentraci ristocetinu 0,3 až 0,5 mg/ml). Při standardní koncentraci ristocetinu používané k agregacímu vyšetření (1,0–1,5 mg/ml) dochází u těžšího deficitu vWF k hypoagregaci (typ 3 a těžší formy typů 2 A, B, M). U lehkých forem vWF (typ 1, vWF:RCo > 20 %) je agregace po ristocetinu většinou bez patologie [33]. Deficit HMW multimerů vWF i jejich porušenou strukturu (typ 2A, B, M) lze stanovit elektroforézou na SDS-agarózovém-polyakrylamidovém gelu. Stanovení vazebné kapacity vWF pro F VIII je nezbytné k diagnostice typu 2N vWCH. Při vyšetření se prostřednictvím monoklonální protilátky fixuje vyšetřovaný vWF, poté se odstraní endogenní F VIII. Směs se inkubuje s přidáním rekombinantním (r)F VIII, zbytek rF VIII se odstraní a stanoví se ELISA metodou rF VIII vázaný k vWF a současně i množství fixovaného vWF [8,34].

Molekulárně-genetické vyšetření

Molekulárně-genetické vyšetření je rozvinuté u typů 2 a 3 vWCH (blíže viz část o klasifikaci), v nichž lze mutaci způsobující vWCH určit snadněji než u typu 1. Praktický význam molekulárně-biologické diagnostiky je především v prenatální diagnostice u typů 2 a 3, v diferenciální diagnostice typu 2B a destičkového typu pseudo-vWCH. Přehled dosud objevených mutací způsobujících vWCH je uveden v mezinárodní databázi (<http://www.vwf.group.shef.ac.uk/index.html>). Dle

Tab. 3. Nálezů specifických a diskriminačních testů u jednotlivých typů vWCH, upraveno dle [14,23,30,32].

Typ	RIPA	vWF:RCo	vWF:Ag	FVIII:C	vWF:RCo/Ag	vWF:CBA	vWF:CBA/Ag
1	N↓	↓	↓	↓N	$N \geq 0,7$	↓	N
2A	↓↓	↓↓	↓N	↓N	$\downarrow < 0,5-0,7$	↓↓	$\downarrow < 0,5$
2B	↑	↓	↓N	↓N	$\downarrow < 0,7$	↓↓	$\downarrow < 0,5$
2M	N↓	↓	↓N	↓N	$\downarrow < 0,7$	N↓	$N \downarrow > 0,7$
2N	N	N↓	N↓	↓	N	N↓	N
3	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	N↓	↓↓	↓N

F VIII:C – aktivita koagulačního faktoru VIII, N – v normě, RIPA – ristocetinem indukovaná agregace trombocytů (ristocetin-induced platelet aggregation), vWF:Ag – von Willebrandův faktor antigen, vWF:CBA – von Willebrandův faktor vazebná kapacita pro kolagen (collagen binding activity), vWF:RCo – von Willebrandův faktor ristocetin kofaktor

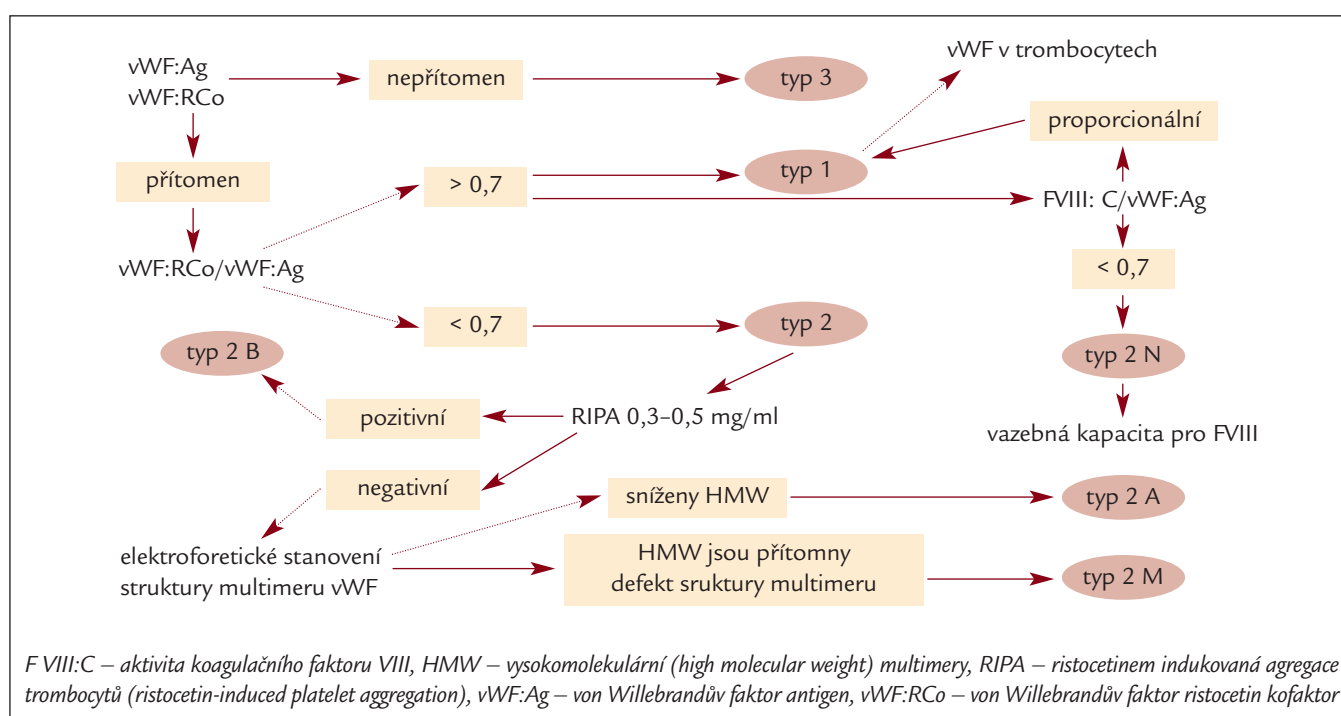


Schéma. Zjednodušený diagnostický algoritmus von Willebrandovy choroby, upraveno dle [23,24].

souhrnu ústně prezentovaného A. Goodev na posledním sjezdu ISTH v roce 2007 bylo u typu 1 vWCH dosud popsáno 117 různých mutací, u typu 2A 60, u 2B 25, u 2M 18, u 2N 24 a u typu 3 vWCH 30 mutací.

Pro jistou („definitive“) diagnózu vWCH (především u typu 1) musí být splněny 3 podmínky [35]:

1. Laboratorně prokázaný kvantitativní a/nebo kvalitativní defekt vWF.
2. Krvácivé projevy v osobní anamnéze.
3. vWCH v rodinné anamnéze.

Je-li defekt vWF a k tomu splněn jen bod 2 nebo 3, označuje se diagnóza

vWCH jako možná („possible“). Pro laboratorní průkaz vWCH je nutná patologická hodnota funkční aktivity vWF (vWF:RCo a/nebo vWF:CBA) a/nebo vWF:Ag (u typu 2N F VIII:C), a to nejméně ze 2 vyšetření. Při nejednotnosti výsledků nutno odběry opakovat. Izolace a následné vyšetření vWF z trombocytů se běžně neprovádí.

Problémem je stanovení diskriminační hranice pro patologické snížení vWF v plazmě. Za tuto je všeobecně považována hladina pod 2 směrodatné odchylky od průměru populace, přizpůsobené samostatně na krevní sku-

pinu (KS) 0 a non-0 [35], protože plazmatická hladina vWF je v populaci u KS 0 nižší oproti ostatním KS. Současně by měl být zahrnut i věk a užívání hormonální kontracepce, vlivem kterých se hladina vWF zvyšuje [8,36]. Každá laboratoř by měla mít svoje hodnoty fyziologického rozmezí. K tomu by ale bylo nutné vyšetřit řádově tisíce probandů. Hranice normálních hodnot antigenu i funkční aktivity vWF lze proto stanovit jen orientačně a pohybuje se kolem 50–55 % pro KS non-0 a kolem 40 % pro KS 0 [25,37]. Ke zvýšení plazma-

Tab. 4. Obsah aktivity von Willebrandova faktoru vyjádřené ristocetin kofaktorem [14,23,43,44].

Koncentrát	vWF:RCo/F VIII:C			
	[43]	[23]	[14]	[44]
Haemate P® (Behring)	2,0–2,7	2,54	2,5	2,5
Fanhdi® (Grifols)	neudáno	1,48	1,6	1,6
Alfanate® (Grifols)	2,04	neudáno	1,6	1,6
Immunate® (Baxter)	1,67	1,1	neudáno	0,16
VHP-vWF (LFB)	8,75	neudáno	10	60

F VIII:C – aktivita koagulačního faktoru VIII, vWF – von Willebrandův faktor, vWF:RCo – von Willebrandův faktor ristocetin kofaktor, VHP – velmi vysoké čistoty (very high purity)

tické hladiny vWF dochází i následkem β -adrenergní stimulace při stresu (fyzická zátěž, trauma, operace), v těhotenství, při infekcích, nádorech, diabetes mellitus, ateroskleróze [8].

Stručné shrnutí diagnostiky vWCH včetně orientačního rozdělení na jednotlivé subtypy u kvalitativního defektu je v tab. 3 a na diagnostickém schématu (schéma).

Léčba

Plazmatickou hladinu vWF lze zvýšit uvolněním endogenního vWF nebo substitucí podáním exogenního vWF. DDAVP (1-deamino-8-D-arginin vazopresin) je syntetický analog adiuretického hormonu, který uvolňuje vWF z endoteliálních buněk. Terapeutická dávka je 0,3 μ g/kg i. v. s maximálním vzestupem vWF i F VIII za 30–60 min od ukončení aplikace, stejnou dávku lze podat i s. c. s maximem vzestupu za 60–120 min. Výhodné je použití intranazální v dávce 150 μ g do každé nosní dírky (při váze pod 50 kg poloviční dávku) s maximem vzestupu za 60–90 min. Po všech způsobech aplikace DDAVP dochází ke zhruba 3–5násobnému vzestupu výchozí hladiny vWF i F VIII (u pacientů s typem 1 vWCH i zdravých jedinců). Plazmatický poločas ($t_{1/2}$) uvolněného vWF je 8–10 hod, F VIII 5–8 hod [38]. Po opakovaném podání dochází k efektu tachyfyaxe – snížení účinnosti asi o 30 % po 2. dávce, méně pak po další opakované aplikaci. Interval mezi dáv-

kami je doporučován 12–24 hod, s trváním léčby nejdéle 5 dnů. Terapeutický efekt DDAVP je závislý na typu vWCH. Většinou je uspokojivý u typu 1. K selhání dochází při současném defektu vWF v trombocytech [39]. Menší účinnost je u typu 2A a především 2M, u nichž se vyplavuje defektní vWF. U typu 2N dochází sice k dostatečnému vzestupu vWF i F VIII, ovšem F VIII má kratší $t_{1/2}$ (2,4–4,4 hod) [40]. U typu 2B dochází po DDAVP k prohloubení trombocytopenie a užití DDAVP je standardně považováno za kontraindikované. Byl však popsán dobrý klinický efekt i u tohoto typu bez průvodních trombohemoragických komplikací [38]. Téměř bez efektu je DDAVP u typu 3 vWCH. Před terapeutickým užitím DDAVP u jakéhokoli typu vWCH je nutné provést terapeutický pokus se sledováním efektu DDAVP na plazmatickou hladinu F VIII a vWF včetně jeho aktivity. Terapeutické užití DDAVP lze vzhledem k efektu tachyfyaxe opakovat nejdříve za 4–7 dnů. Kromě velkých operačních výkonů a život ohrožujícího krvácení lze tímto způsobem залечит většinu pacientů s vWCH typu 1 a část pacientů s typem 2 [41].

Substituční léčba je indikována v ostatních případech. V minulosti byl podáván kryoprecipitát, který se pro riziko přenosu infekce v současnosti již nepoužívá (1 transfuzní jednotka obsahuje přibližně 80–100 j. vWF i F VIII). V současnosti jsou k dispozici čištěné plazmatické koncentráty

F VIII, které obsahují i vWF, a vysoce čištěný koncentrát vWF s obsahem F VIII či bez obsahu F VIII. Poslední 2 preparáty však v ČR dosud nejsou registrované. Za standard v substituční léčbě koncentráty F VIII/vWF je považován preparát Haemate P®. Obsahem HMW multimerů vWF se blíží normální plazmě a výrobce definuje obsah 2,2 j. vWF:RCo na 1 j. F VIII:C se vzestupem plazmatického vWF:RCo o 1,5 % po podání 1 j./kg, což je doloženo výrobcem i literárními údaji nezávislými na výrobci [42]. $T_{1/2}$ po substituci je udáván pro vWF:RCo 6–11 hod, pro vWF:Ag až 15 hod, pro F VIII:C 24–26 hod [39,42]. V ostatních plazmatických koncentrátech F VIII je obsah HMW multimerů vWF snížen. Charakteristika některých koncentrátů je uvedena v tab. 4. Při použití koncentráty VHP (velmi vysoké čistoty – very high purity) vWF, obsahujícím méně než 1 j. F VIII:C na 10 j. vWF:RCo [14,44], dochází ke vzestupu vWF:RCo o 2,1 % po aplikaci 1 j. vWF:RCo/kg a k opožděnému vzestupu F VIII:C, který je syntetizován rychlostí 5,8 j./dl/hod, s maximální hladinou F VIII:C za 12–24 hod od aplikace [45].

Obsahu HMW multimerů v jednotlivých koncentrátech odpovídá i vzestup vWF:RCo po substituční léčbě a dosažení korekce doby krvácení, jež většinou trvá jen několik hodin a které se někdy i přes normalizaci vWF:RCo nepodaří dosáhnout. V takovém případě, nedoručí-li klinicky k dosažení hemostázy po substituční léčbě koncentrátem vWF/F VIII, je indikováno podání *trombocytárního koncentráty* v dávce 4–5 $\times 10^{11}$ trombocytů (obsahující HMW multimery vWF). Předpokládaný mechanismus účinku je lokalizace velkých multimerů vWF z trombocytů v místě porušení cévního endotelu [39].

Zdá se však, že substituce vWF a korekce vWF funkční aktivity a doby krvácení je nutná především u slizničního typu krvácení, zatímco u chirurgických výkonů je rozhodující korekce

Tab. 5. Doporučené plazmatické hladiny vWF:RCo a F VIII:C v léčbě von Willebrandovy choroby, upraveno dle [8,14,23,41].

druh krvácení	cílová hladina		délka substituce
	vWF:RCo	F VIII:C	
velké operace	80–100 %	kolem 100 %	během zákroku
	> 50 %	> 50 %	do zhojení (alespoň 7–10 dnů)
malé operace	> 50 %	> 50 %	během zákroku
	> 30 – 50 %	> 30–50 %	do zhojení (alespoň 5–7 dnů)
zubní extrakce	> 50 %	> 50 %	během zákroku
	> 30 %	> 30 %	dalších 6 hod
		+ antifibrinolytikum	7–10 dnů
krvácení (spont. i potraumatické)	> 30 %	> 30 %	jednorázově či až do zhojení (obvykle 2–4 dny)

F VIII:C – aktivita koagulačního faktoru VIII, vWF:RCo – von Willebrandův faktor ristocetin kofaktor

F VIII:C [46]. Obdobně je popsáno dosažení hemostázy aplikací rF VIII v léčbě krvácení u pacientů s inhibitory vWF [42]. Doporučení pro substituci koncentráty vWF/F VIII je shrnuto v tab. 5.

Monitorace plazmatické hladiny F VIII:C i vWF:RCo je v den chirurgického výkonu vhodná až 12 hod, později stačí 1krát denně [14,39]. Sledování terapeutické odpovědi pomocí vWF:CBA je dosud méně rozšířené pro nestandardnost jednotlivých setů používaných k diagnostice. Pro navýšení rizika trombózy by hladina FVIII po substituci neměla přesáhnout 150 %.

Antifibrinolytika (např. tranexanová kyselina v dávce p.o. až 25 mg/kg až 8 hod) jsou doporučována v léčbě slizničního krvácení, jako jsou epistaxe, menorigie, krvácení v dutině ústní a ve stomatochirurgii [41]. V léčbě menstruačního krvácení lze užít kontrceptiva s obsahem estrogenů, která sice spíše jen nevýznamně zvyšují hladinu vWF/FVIII, ale působí i přímo na děložní sliznici [39]. K zástavě kapilárního krvácení lze použít etamsylát.

Léčba v těhotenství

Již v 2. polovině 1. trimestru dochází fyziologicky ke vzestupu plazmatické hladiny vWF i F VIII a krvácivé komplikace v graviditě se objevují většinou jen u těžkých defektů vWF. U typu 2B může dojít v graviditě k poklesu

počtu trombocytů. Pro porod je doporučena minimální hladina 40–50 % F VIII:C i vWF:RCo. K poklesu F VIII a vWF na původní hodnoty (zhruba poloviční než v době porodu) dochází během několika dnů (vzácně i hodin) po porodu [47] a právě v této době (3.–5. den po porodu) je vhodná monitorace hladin vWF a F VIII [41].

Léčba pacientů s alogenními protilátkami proti vWF

Jsou popsány i anafylaktické reakce na plazmatické koncentráty vWF. K léčbě jsou proto doporučovány koncentráty rF VIII, které zvýší hladinu FVIII, i když s kratším t_{1/2}. Jako život zachraňující léčbu lze užít rF VIIa [27].

Prognóza a prevence

Zvýšené riziko krvácení je celoživotní, u lehčího defektu vWF s věkem může dojít ke zmírnění krvácivých projevů. V prenatální diagnostice lze u těžkých defektů vWF použít molekulárně genetické vyšetření.

Závěr

vWCH je většinou onemocnění nenápadné, které však může přivodit klinicky závažné krvácení při operacích a úrazech. Protože dle základních koagulačních testů chorobu většinou nelze diagnostikovat, je velmi podstatná kvalitně odebraná anamnéza, jak osobní, tak i rodinná, která by měla lé-

kaře nasměrovat k provedení vyšetření specifických pro vWCH, a tím i k následné terapii.

Literatura

1. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2103–2114.
2. Ginsburg D, Bowie EJW. Molecular genetics of von Willebrand disease. *Blood* 1992; 79: 2507–2519.
3. Holmberg L, Nilsson M. Von Willebrand's disease. *Eur J Haematol* 1992; 48: 127–141.
4. Miller JL. Von Willebrand disease. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1990; 4: 107–127.
5. Schneppenheim R. Hämostaseologische und molekulare Diagnostik des Von-Willebrand-Syndroms. *Hämostaseologie* 1994; 14: 159–169.
6. Murray EW. Von Willebrand disease: Pathogenesis, classification and management. *Transf Med Rev* 1996; 10: 93–110.
7. Lyons SE, Ginsburg D. Molecular and cellular biology of von Willebrand factor. *Trends Cardiovasc Med* 1994; 4: 34–39.
8. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84: 160–174.
9. Eikenboom JC, Reitsma PH, Briët E. The inheritance and molecular genetics of von Willebrand's disease. *Haemophilia* 1995; 1: 77–90.
10. <http://www.med.unc.edu/isth/SSC/99minutes/toc99.htm>

11. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994; 71: 520–525.
12. James PD, Notley C, Hegadorn C et al. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: results from a Canadian cohort study. *Blood* 2007; 109: 145–154.
13. Goodeve A, Einkenboom J, Castaman G et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnose with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1 VWD). *Blood* 2007; 109: 112–121.
14. Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK. *Textbook of Hemophilia*. 1. ed. Oxford: Blackwell Publishing 2005.
15. Zimmerman TS, Ruggeri ZM. Von Willebrand's disease. *Clin Haematol* 1983; 12: 175–199.
16. Budde U, Drewke E, Mainusch K et al. Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 173–190.
17. Ginsburg D. Molecular genetics of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 585–591.
18. Veyradier A, Jenkins ChSP, Fressinaud E et al. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost* 2000; 84: 175–182.
19. Eikenboom JC, Van der Meer FJM, Briet E. Acquired von Willebrand's disease due to excessive fibrinolysis. *Br J Haematol* 1992; 81: 618–620.
20. Jakway JL. Acquired von Willebrand's disease. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1409–1420.
21. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet* 1992; 340: 35–37.
22. Kreuz W, Linde R, Funk M et al. Valproate therapy induces von Willebrand disease type I. *Epilepsia* 1992; 33: 178–184.
23. Federici AB, Castaman G, Mannucci PM et al. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia* 2002; 8: 607–621.
24. Federici AB, Mannucci PM. Diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5(Suppl 2): 28–37.
25. Dean JA, Blanchette VS, Carcao MD et al. von Willebrand disease in a pediatric based population – Comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100 and a von Willebrand factor/collagen-binding assay. *Thromb Haemost* 2000; 84: 401–409.
26. Ingerslev J, Gürsel T. Diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5(Suppl 2): 50–56.
27. Favaloro EJ, Smith J, Petinos P et al. Laboratory testing for von Willebrand's disease: an assessment of current diagnostic practice and efficacy by means of a multi-laboratory survey. RCPA Quality Assurance Program (QAP) in haematology haemostasis scientific advisory panel. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1276–1282.
28. Vanhoorelbeke K, Cauwenberghs N, Vauterin S et al. A Reliable and Reproducible ELISA Method to Measure Ristocetin Cofactor Activity of von Willebrand Factor. *Thromb Haemost* 2000; 83: 107–113.
29. Vanhoorelbeke K, Pareyn I, Schlammadinger A et al. Plasma glycosaminoglycan as a source of GPIIb/IIIa in the von Willebrand factor ristocetin cofactor ELISA. *Thromb Haemost* 2005; 93: 165–171.
30. Favaloro EJ. Laboratory assessment as a critical component of the appropriate diagnosis and sub-classification of von Willebrand's disease. *Blood Reviews* 1999; 13: 185–204.
31. Favaloro EJ. Detection of von Willebrand disorder and identification of qualitative von Willebrand factor defects. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 608–618.
32. Riddell AF, Jenkins PV, Nitu-Whalley IC et al. Use of the collagen-binding assay for von Willebrand factor in the analysis of type 2M von Willebrand disease: a comparison with the ristocetin cofactor assay. *Br J Haematol* 2002; 116: 187–192.
33. Turek P, Sikorová J, Vorlová Z. Stanovení von Willebrandova faktoru. *Vnitř Lék* 1984; 30: 550–556.
34. Habart D. Von Willebrandova choroba typu 2N (Normandy). *Vnitř Lék* 2003; 49: 253–255.
35. Sadler JE, Rodeghiero F. Provisional criteria for the diagnosis of vWD type 1. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 775–777.
36. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA et al. Variations in coagulation factor in women: effects of age, ethnicity, menstrual cycle and combined oral contraceptive. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1456–1461.
37. Levy G, Ginsburg D. Getting at the variable expressivity of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2001; 86: 144–148.
38. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the First 20 Years. *Blood* 1997; 90: 2515–2521.
39. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2001; 86: 149–153.
40. Mazurier C, Guacher Ch, Jorieu S et al. Biological effect of desmopressin in eight patients with type 2N („Normandy“) von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1994; 88: 849–854.
41. Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10: 218–231.
42. Chang AC, Rick ME, Pierce LR et al. Summary of a workshop on potency and dosage of von Willebrand factor concentrates. *Haemophilia* 1998; 4(Suppl 3): 1–6.
43. Berntorp E. Von Willebrand factor containing factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999; 5(Suppl 2): 60–63.
44. Federici AB, Castaman G, Thompson A et al. Von Willebrand's disease: clinical management. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3): 152–158.
45. Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E et al. Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2219–2227.
46. Berntorp E. Plasma product treatment in various types of von Willebrand's disease. *Haemostasis* 1994; 24: 289–297.
47. Ramsahoye BH, Davies SV, Dasani H et al. Obstetric management in von Willebrand's disease: a report of 24 pregnancies and a review of the literature. *Haemophilia* 1995; 1: 140–144.

MUDr. Petr Smejkal

www.fnbrno.cz

e-mail: psmejkal@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 10. 12. 2007

Přijato po recenzi: 13. 1. 2008