

mínek, může být snížena aktivita f VIII (koagulační faktor VIII). Charakter a intenzita krvácivých projevů jsou odrazem typu a tíže poškození vWF.

## Kazuistika

90letý pacient, s velmi dobrou kvalitou života, byl do roku 2017 ambulantně sledován pro CLL (chronická lymfocytární leukémie), která byla toho času ve stadiu remise. V osobní anamnéze dále dominovala známá, středně až těžce hemodynamicky významná (asymptomatická), aortální stenóza. Z anamnézy pacienta nevyplýval údaj o možných změnách v koagulačních parametrech či výskytu krvácivé symptomatologie v minulosti. V roce 2017 došlo k progresi základního onemocnění (CLL) s masivní generalizovanou lymfadenopatií včetně objemných paketů uzlin na krku, v mediastinu, plicních hledech oboustranně (způsobující kompresi dýchacích cest) a retroperitoneu. Nejdříve byla v režii HOO (hematoonkologie) zahájena léčba 4 cykly redukované chemoterapie v režimu COP (cyklofosamid, vinkristin, prednison) s pouze parciálním efektem. Proto následovala léčba 6 cykly R-COP a 4 cykly R-FC lite (rituximab, fludarabin, cyklofosamid) s adekvátní odpovědí v podobě regrese lymfadenopatie a normalizace parametrů krevního obrazu. Iniciální schéma chemoterapie (tzv. redukované COP) bylo zvoleno pro potřebu časného (ambulantního) zahájení léčby, vzhledem k masivní útlakové lymfadenopatii, a s ohledem na pokročilý věk pacienta.

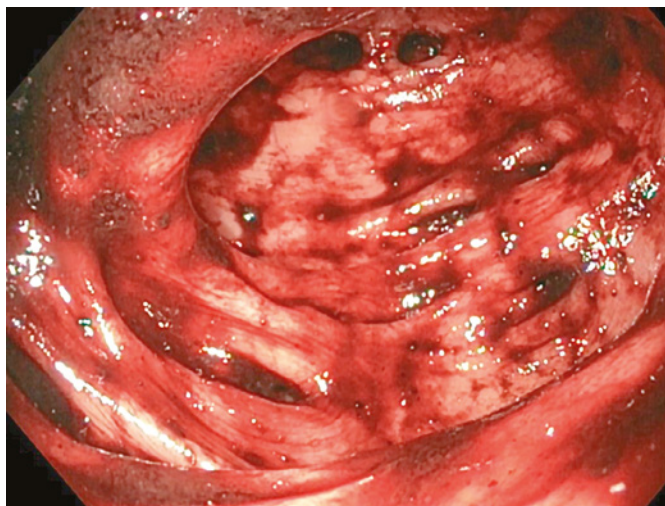
V dubnu roku 2021 byl pacient přijat na naši kliniku s anamnézou 14 dní trvající enterorhagie a projevy anemického syndromu. Riziková farmakologická anamnéza s ohledem na krvácení do trávicího traktu nebyla vystopována.

Na recentním předhospitalizačním CT vyšetření břicha nebyla viditelná progresie lymfadenopatie či přítomnost splenomegalie.

Klinické vyšetření potvrdilo enterorhagii. Pacient byl kardiopulmonálně stabilní, tzv. normotenzní, bez tachykardie, při kvalitním vědomí a bez přítomnosti ortostatických projevů.

Charakter anémie byl normocytární s hodnotou Hb (hemoglobin) 50 g/l. Vyšetření metabolismu železa zároveň poukazyvalo na pravděpodobně již déle trvající okultní krvácení. Dle parametrů krevního obrazu, diferenciálního rozpočtu bílých krvinek a průtokové cytometrie (FACS) nebylo vysloveno podezření na přítomnost klonálního onemocnění.

**Obr. 1.** Těžká divertikulóza sigmoidu s difúzním krvácením u pacienta s AvWS



Vzhledem k odchylce v základním koagulačním panelu (prodloužená APTT-R 1,7) šlo usuzovat na patologii ve vnitřním systému. Pacient byl však prost užívání jakékoliv interferující medikace. Hodnota APTT (activated partial tromboplastin time) se plně normalizovala po podání normální plazmy in vitro. Detailní vyšetření vnitřního koagulačního systému odhalilo sníženou aktivitu f VIII (30,5 %). Vstupní screening specifického inhibitoru byl negativní.

Pacient měl stále poměrně významné krevní ztráty s potřebou denního hrazení transfúzních přípravků. S myšlenkou na získaný deficit f VIII jsme zahájili jeho substituci v adekvátní dávce (Advate 2000 IU à 12 hod.). Koloskopie ukázala těžkou divertikulózu tračnicku s difúzním krvácením (Obr. 1), které nebylo možné intervenovat. Zároveň křehkost terénu nedovolila provést kompletní vyšetření. CT kolografie neprokázala jiný možný zdroj krvácení včetně případných angiodysplázií v tračnicku.

Kontrolní aktivita f VIII, po opakované substituci koncentrátu, perzistovala na vstupní hodnotě (30,8 %). Opakované vyšetření specifického inhibitoru bylo opět negativní. Proto jsme přistoupili ke stanovení aktivity (vWF:GPIb) a celkového množství (vWF:Ag) vWF. Oba tyto parametry byly významně redukovány v napovídajícím poměru (Tab. 1). Zahájili jsme tedy substituci kombinovaným preparátem vWf + f VIII (Fánhdí 2000 IU à 12 hod.). Před a po substituci (1,5, 4 a 8 hod.) jsme stanovili kontrolní aktivitu vWF, jeho celkové množství a aktivitu f VIII v čase. Z naměřených výsledků (Tab. 2) jsme měli možnost pozorovat adekvátní reakci aktivity f VIII a celkového množství vWF (vWF:Ag) s opětovnou disproporcionalitou směrem k nižším hodnotám jeho aktivity (vWF:GPIb). Ve spolupráci s klinickými farmaceuty byl vypočten specifický biologický poločas substituovaného faktoru, tzv.  $t_{1/2} = 8$  h. Vyšetření ÚKHT (Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze) na specifický inhibitor (volné protilátky) vWF bylo negativní. Prokázalo však funkční deficit vWF ve formě strukturální abnormality jeho multimerů. Množství propeptidu vWf (pp vWf) bylo v normě a jeho poměr k celkovému množství (pp vWF:vWF:Ag) byl < 3.

**Tab. 1.** Disproporcionální redukce celkového množství (Ag) a aktivity (GPIb) vWF ukazující spíše na jeho kvalitativní dysfunkci.

Plasma	měření (%)	norma (%)	poměr aktivity/Ag vWF
vWF aktivita (GPIb)	3,00	50–150	0,13
vWF Ag latex	23,00	50–150	

**Tab. 2.** Hodnocení kinetiky vWF a f VIII před a po substituci faktory (Fánhdí)

plasma	před substitucí	1,5 h	4 h	8 h	norma (%)
F VIII	61,00	99,80	87,70	84,00	50–150
vWF:GPIb	19,00	47,00	35,00	27,00	50–150
vWF:Ag	70,00	114,00	99,00	78,00	50–150

**Tab. 3.** Srovnání vývoje kinetiky (viz Tab. 2) vWF a f VIII po týdenní léčbě kortikoidy

plasma	před substitucí	1,5 h	4 h	8 h	norma (%)
F VIII	78,30	111,80	113,00	99,60	50–150
vWF:GPIb	21,00	51,00	45,00	32,00	50–150
vWF:Ag	70,00	132,00	113,00	101,00	50–150