

Toho času se klinický stav pacienta stabilizoval, došlo k ústupu enterorhagie spolu s přítomností stabilních parametrů v červeném krevním obraze. Nově však progredovala trombocytopenie.

S myšlenkou na imunitní podtext stonání jsme zahájili parenterální léčbu kortikoidy v dávce 1 mg/kg/den. Efekt kortikoidů na počet trombocytů, po více než týdnu léčby, byl však nulový. Srovnávali jsme také kinetiku vWF na terapii kortikoidy, která se ale téměř nelišila od předchozího hodnocení (Tab. 2 + Tab. 3). Zde je nutné poznamenat, že testování proběhlo pouhý jeden týden od zahájení kortikoterapie. Stejně tak následné podání IVIG (intravenózních imunoglobulinů) nemělo efekt na parametry vWF ani na počet trombocytů.

Kontrolní ECHO (echokardiografie) vyšetření potvrdilo stacionární tíži známé aortální vady. Hormony štítné žlázy (TSH, FT4) byly v normě. Na pokračující substituční terapii, bez známek krvácení, byl pacient propuštěn do ambulantní péče.

Ihned v prvních ambulancích kontrolách došlo k postupné progresi v počtu bílých krvinek s lymfocytární predomancí v diferenciálním rozpočtu (maximum: $24,81 \times 10^9/l$; $21,11 \times 10^9/l$ lymfocytů). Dle průtokové cytometrie (FACS) byla prokázána imunofenotypicky neurčená atypická CD20 negativní B-lymfoproliferace (imunofenotyp není typický pro CLL). Souběžně s tímto nálezem byly detekovány abnormality ve vývoji povrchových znaků myeloidních buněk, které nevylučovaly možnost MDS (myelodysplastický syndrom). Vyšetření kostní dřeně detekovalo nodulárně intersticiální infiltraci malými lymfoidními elementy, které dle imunohistochemického a molekulárně genetického vyšetření odpovídaly non-Hodgkinské malobuněčné lymfoproliferaci s atypickým CD20 negativním fenotypem (suspekce na MZL; lymfom z marginální zóny). Trilineární dysplázie kostní dřeně zároveň podporovala diagnózu MDS.

Specifickou léčbu proti prokázané lymfoproliferaci a sekundárnímu (postchemoterapeutický) MDS pacient neobdržel vzhledem k pokročilému věku a významnému riziku krvácení při perzistujícím zdroji v dolní části trávicího traktu. Pokračující kortikoterapie s postupným snižováním dávky i nadále neměla efekt na parametry vWF. Nyní je pacientovi ponechána nízká dávka kortikoidu (Prednison; 5 mg/den) jako symptomatická terapie lymfoproliferace. Dalšími pilíři terapie zůstává pravidelná substituce faktory (Fánhdí) dle vývoje klinického stavu pacienta a také substituce transfúzními přípravky v případě nutnosti.

Diskuze

Etiologii získané dysfunkce vWF v zásadě dělíme na imunitní a neimunitní. Imunitně zprostředkované snížení aktivity/množství vWF je založeno na přítomnosti protilátky (inhibitoru), která má schopnost vazby na protein vWF, a snižuje tak jeho celkové množství (urychluje jeho plazmatickou clearance), nebo interferuje s jeho funkcí (méně časté) a způsobuje redukci aktivity faktoru (4, 5, 6). Neprokázaný inhibitor (protilátka) v plazmě však nevylučuje možnost imunitně zprostředkovaného AvWS. Dominantní frakce inhibitoru je v těchto případech ve vazbě na protein vWF, proto se tak minoritní množství volných protilátek v plazmě nemusí prokázat (4, 5). Udává se, že přítomnost inhibitoru prokážeme pouze u 5–10 % pacientů s AvWS. Imunitně zprostředkovanou depleci faktoru můžeme nejčastěji pozorovat u autoimunitních onemocnění (systémový lupus erythematoses),

monoklonálních gamapatií (mnohočetný myelom) a lymfoproliferativních neoplázií (chronická lymfocytární leukémie, non-Hodgkinův lymfom) (7, 8, 9). Pro svou multimerní strukturu je vWF náchylný ke změně toku tekutiny a změně smykového napětí. V oblastech se zvýšeným smykovým napětím mají multimery vWF tendenci měnit svou konformaci, tzv. přecházejí ze své globulární do protáhlé lineární formy, a jsou tak náchylnější k proteolytické degradaci ADAMTS13 při její normální aktivitě (10, 11, 12). Místa s vysokým smykovým napětím, tzv. > 3 Pa, pozorujeme u vrozených srdečních vad, komorových septálních defektů, aortální stenózy, paravalvulárního leaku po náhradě mitrální chlopně nebo u hypertrofické KMP (kardiomyopatie). Při použití ECMO (extrakorporální membránová oxygenace) či LVAD (left ventricular assist device) dochází vlivem kontinuálního průtoku zařízením ke zvýšení smykového napětí a tím ke zvýšenému riziku vzniku AvWS mechanismem vystupňované vazby vWF na trombocytech. U hemodynamicky těžké aortální stenózy dochází k dysfunkci (abnormitám) multimerů vWF (10, 11). Je popisován přímý vztah mezi tíží aortální stenózy, jejím vrcholovým gradientem a závažností dysfunkce multimerů vWF. U pacientů po korekci vady dochází téměř ihned po výkonu k normalizaci aktivity vWF. V případě aortální stenózy, insuficience vWF a přítomnosti angiodysplázií v tračníku při vystupňované angiogenezi, mluvíme o Heydého syndromu (13). Mechanismus adsorpce vWF na buněčných či proteinových strukturách vede k jeho urychlené clearance z cirkulace. Tento jev pozorujeme u pacientů s Wilmsovým tumorem, mnohočetným myelomem a u některých non-Hodgkinských lymfoproliferací (14). U myeloproliferativních onemocnění (esenciální trombocytémie, polycytemia vera, myelofibróza) je popisován inverzní vztah mezi vysokým počtem trombocytů a sníženou aktivitou vWF (15). Přítomnost zvýšené aktivity proteázy (jiné než ADAMTS13), např. plasminu, u stavů jako dekompenzovaná jaterní cirhóza, DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace) či u některých případech mnohočetného myelomu, může vést k urychlené degradaci vWF. Snížená syntéza glykoproteinu vWF u hypothyreózy je raritním případem. Stejně tak redukováná syntéza vWF vlivem kyseliny valproové či jeho vystupňovaná proteolýza při užívání ATB (ciprofloxacin) jsou vzácnými případy.

Naše diagnostika pacienta s AvWS se stala snazší díky patrné odchylce již v základním hemokoagulačním screeningu (prodloužené APTT-R). Vždy to tak být nemusí. Je známo, že k prodloužení APTT je potřeba redukce aktivity faktoru (v našem případě f VIII) ke 20–30 % normy. K vyšetření parametrů vWF jsme přistoupili v čase, kdy aktivita f VIII zůstala nezměněna po adekvátních substitucích a kdy nebyla opakovaně prokázána přítomnost inhibitoru. Disproporcionální redukce aktivity a celkového množství (vWF:GPIb/vWF:Ag $< 0,7$), které byly viditelné i při hodnocení rychlosti clearance vWF, svědčí spíše pro jeho funkční problematiku. Rychlost clearance vWF z cirkulace po substituci, která odpovídala jeho biologickému poločasu, poměr propeptidu a celkového množství vWF (vWF:vWF:Ag < 3) (16), který neodpovídal akcelerované clearance faktoru z cirkulace, nulový efekt IVIG a kortikoidů, negativní vyšetření specifického inhibitoru vWF a průkaz funkčních abnormalit multimerů jsou parametry, které imunitní etiologii AvWS spíše vylučují. Stejně tak je očividné, že za poklesem trombocytů