



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ



FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA



Morbus von Willebrand

Bohumír Blažek

Morbus von Willebrand

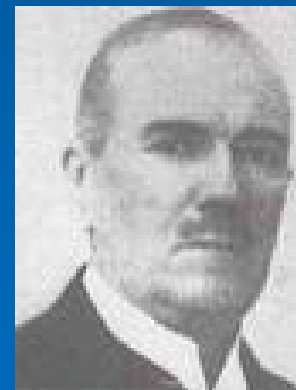
- nejčastější krvácivá choroba
- postihuje asi 1 % světové populace
- mírné symptomy, část nediagnostikována
- některé formy s těžkým průběhem
- zvláště při chirurgických výkonech
a ve stomatologické praxi nutná léčba

Erik Adolf von Willebrand

- narozen 1870 ve městě Vasa, Finsko
- doktorát v roce 1896
- 1908 – 1935 Diakonický institut Helsinky
- 1922 – 1931 vedl interní oddělení
- zabýval se změnami v organismu po vážném krvácení a koagulacemi
- zemřel 1949 ve věku 79 let

Erik Adolf von Willebrand - pokračování

- 1926 poprvé popsal dědičné onemocnění s nálezy odlišnými od hemofilie:
- nebývá spojeno s kloubním a svalovým krvácením
- postihuje obě pohlaví



První popis nemoci

- několik členů rodiny na ostrově Föglö v Ålandském souostroví v Baltickém moři
- první byla pětiletá dívka Hjördis S. s nápadným a rekurentním krvácením (nos, rty, extrakce z.)
- oba rodiče měli krvácivé projevy
- děvče bylo deváté z jedenácti sourozenců, z nichž 7 mělo krvácivé projevy
- 4 sestry zemřely
- Hjördis zemřela ve 13 letech při menstruaci

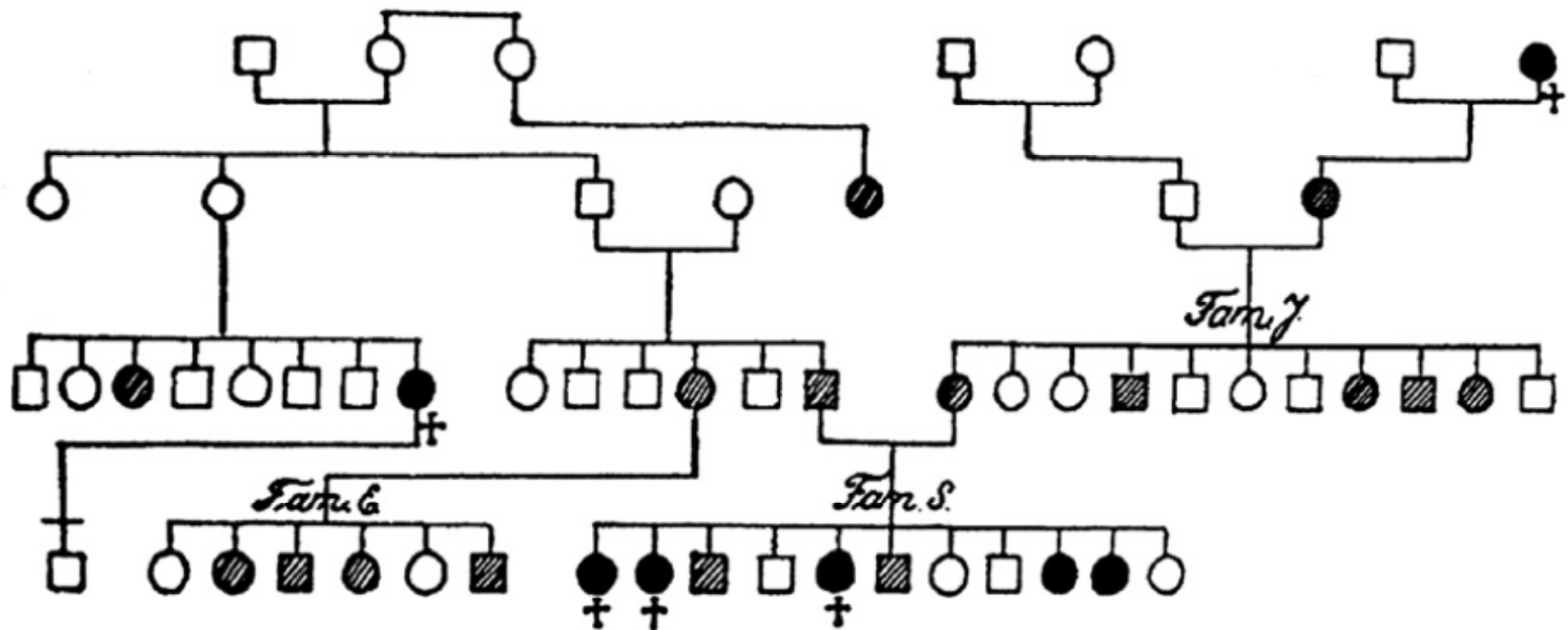
První popis nemoci - pokračování

- popsány krvácivé projevy u 23 ze 66 členů rodiny
- nejčastější: epistaxe, profusní krvácení z lezí v dutině ústní, snadná tvorba modřin,
- u žen excesivní krvácení při menstruaci a při porodech!

Rodokmen rodiny s m. Willebrand

(podle von Will. EA, Hereditär pseudohemofili. Fin Läkarsällsk Handl 1926; 68:87-112)

Åländsk blödaresläkt



□ man ○ kvinna icke-blödare. ▨ man ● kvinna med lindrig blödaresjuka. ● kvinna med svår blödaresjuka + död av förblödning

Příčinný defekt

- 1957: Inga Marie Nilsson a spolupracovníci - Malmö
- prokázáno, že nedostatek vWF je možný u pacientů s hemofilií i bez ní
- první krok k substituční terapii

Von Willebrandův faktor

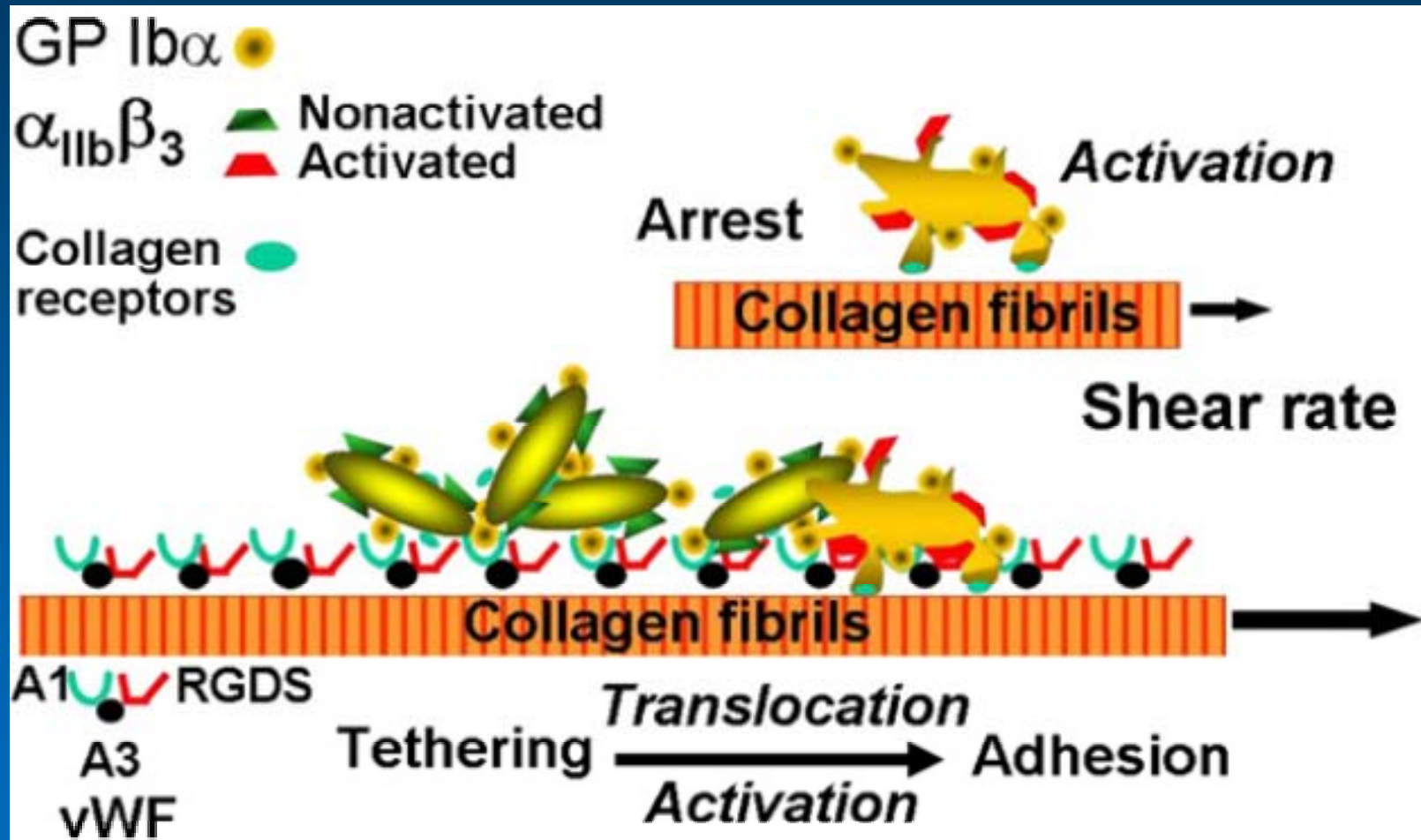
- velký multimerický glykoprotein, produkováný endoteliálními buňkami a megakaryocyty
- přítomný v subendoteliální matrix
- zprostředkovává adhesi a agregaci v místech poranění
- kódován genem na krátkém raménku chromozomu 12

Adhese

- vaskulární poškození – shear stress
- iniciální přechodná adhese k vW faktoru subendotelu přes GPIb
- zpomalení pohybu destiček, přechodná vazba
- zapojení dalších destiček přes kolagenové receptory
- vznik stabilních vazeb

Adhese trombocytů

(podle Srivastava A. et. al.: Thromb Haemost 2002; 87:541-3)

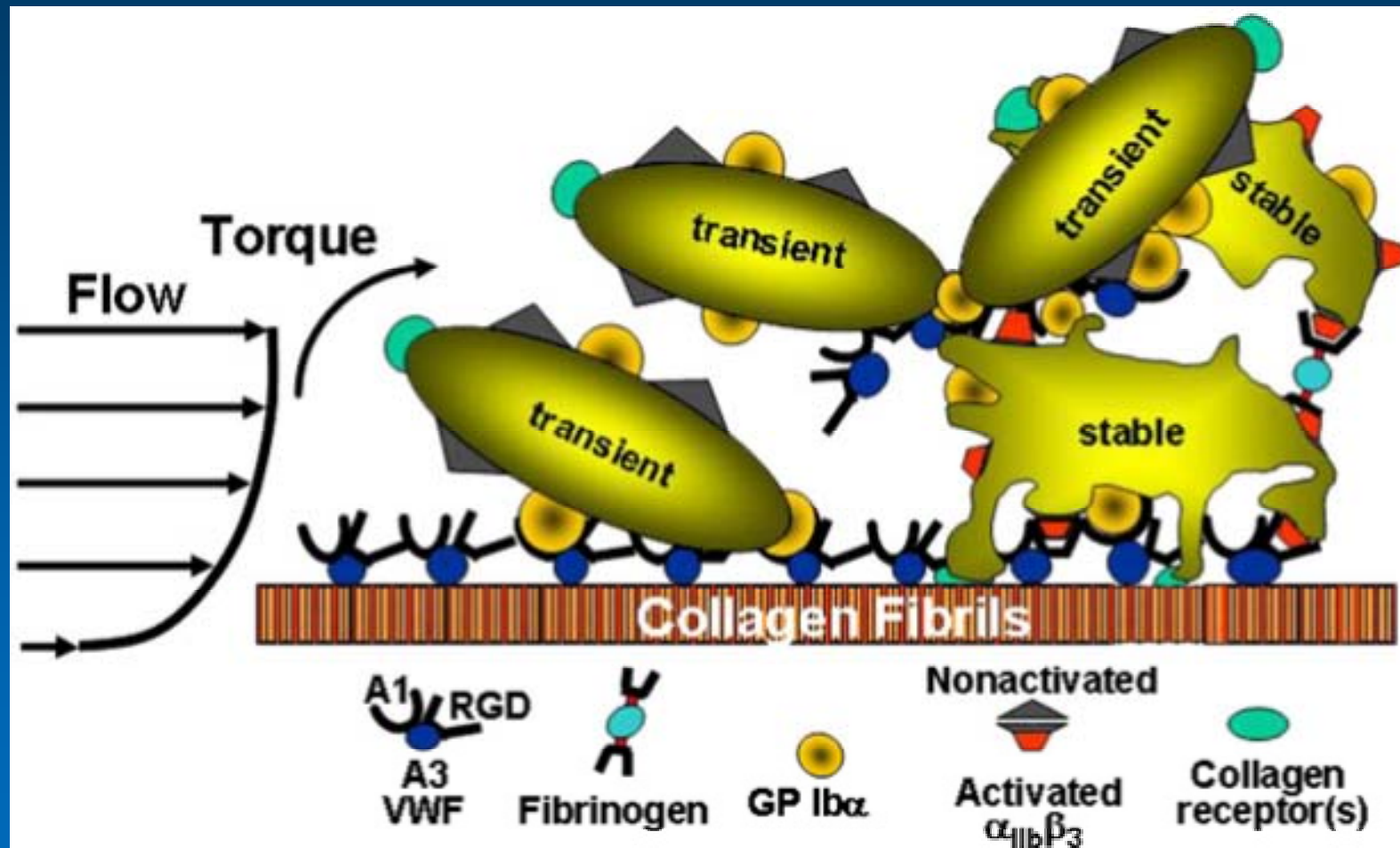


Agregace

- po stabilní adhesi aktivace destiček
- sekrece obsahu granul
- vazba adhesivních proteinů z plazmy (vWf, fibrinogen)
- ty tvoří substrát pro agregaci dalších trombocytů za vzniku trombu

Agregace trombocytů

(podle Mannucci P.M.: Blood 1997; 90:2515-21)



Diagnostika laboratorní

krvácivost

FVIII C

vWAg

RiCo

RIPA

multimersy

Rozdělení

Typ 1 – 2A – 2M – 2B – 2N – 3

Typ 1

- nejčastější, 80 % případů, při výskytu morbus vW až u 1 % světové populace
- lehký až mírný průběh
- postižení různých multimerů, normální funkce vWF, lehký kvantitativní defekt
- různě těžké projevy u osob s toutéž mutací
- práh pro dg. je arbitrážní

Typ 2M

- ztráta multimerů s vysokou nebo středně vysokou molekulární váhou
- jsou nezbytné pro destičkovou adhezi
- zahrnuje asi 50 mutací
- typický je nízký poměr RiCo:vWAg pod 0,6

Typ 2B

- abnormální struktura vazebného místa pro destičkový glykoprotein Ib
- defektní afinita velkých multimerů k destičkám v cirkulaci
- 16 mutací v exonu 28, 1 v exonu 27

Typ 2N

- podle prvního výskytu „Normandský typ“
- mutace způsobuje poruchu vazebného místa vWF k F VIII
- snížená hladina F VIII v cirkulaci – obvykle 0,1 – 0,4 U/ml, což je způsobené zvýšenou clearance nevázaného F VIII
- někteří pacienti dobře odpovídají na desmopressin

Typ 2M

- ztráta multimerů s vysokou nebo středně vysokou molekulární váhou
- jsou nezbytné pro destičkovou adhezi
- zahrnuje asi 50 mutací
- typický je nízký poměr RiCo:vWAg pod 0,6

Typ 3

- těžké autosomálně recesivní onemocnění s extrémně nízkou až nedetekovatelnou hladinou vWF (pod 10 %)
- život ohrožující krvácení
- 1 na 500 000 až 1 mil. obyvatel
- větší výskyt v Iránu, na Středním východě
- laborat.: velmi nízké hladiny vWAg i aktivity vWF a FVIII pod 10 %
- rodiče obvykle jen mírné nebo žádné potíže

Dědičnost

- převážně autosomálně dominantní s výraznou penetrací (typ 2A, 2B, 2M)
- dominantní s inkompletní penetrací (kolem 60 %, typ 1)
- méně často recesivní (typ 2N a 3), heterozygoti pak obvykle asymptomatictí, homozygoti s nápadným krvácením. Častá konsanguinita, negativní rodinná anamnéza.

Terapie

- Haemate P[®]/Humate P[®]
- Alphanate[®]
- Willate[®]
- další koncentráty F VIII
- dávka (15-20-) 30 – 50 (-80) I.U./kg
- desmopressin
- antifibrinolytika – acidum tranexamicum
20 mg/kg i.v. nebo p.o.
- u menometrorhagií spolupráce s gynekology
- multioborový přístup

Desmopressin acetát (DDAVP)

- různě účinný u různých typů kromě typu 3
- mechanismus účinku v uvolňování vWF a F VIII z endoteliálních zásob do cirkulace
- u zdravých zvýšení hladin 3 – 5 x
- u některých typů vW až 9 x
- i.v. preparát nebo i. nazální koncentrovaný (Stimate®, 1.5 mg v 1 ml)
- dávka - 0,3 ug/kg v 50 ml 0.9 % NaCl na 30 min
- nebo i. nazální koncentrovaný (Stimate®) - není použitelná běžná i.nasální formule DDAVP



Děkuji za pozornost