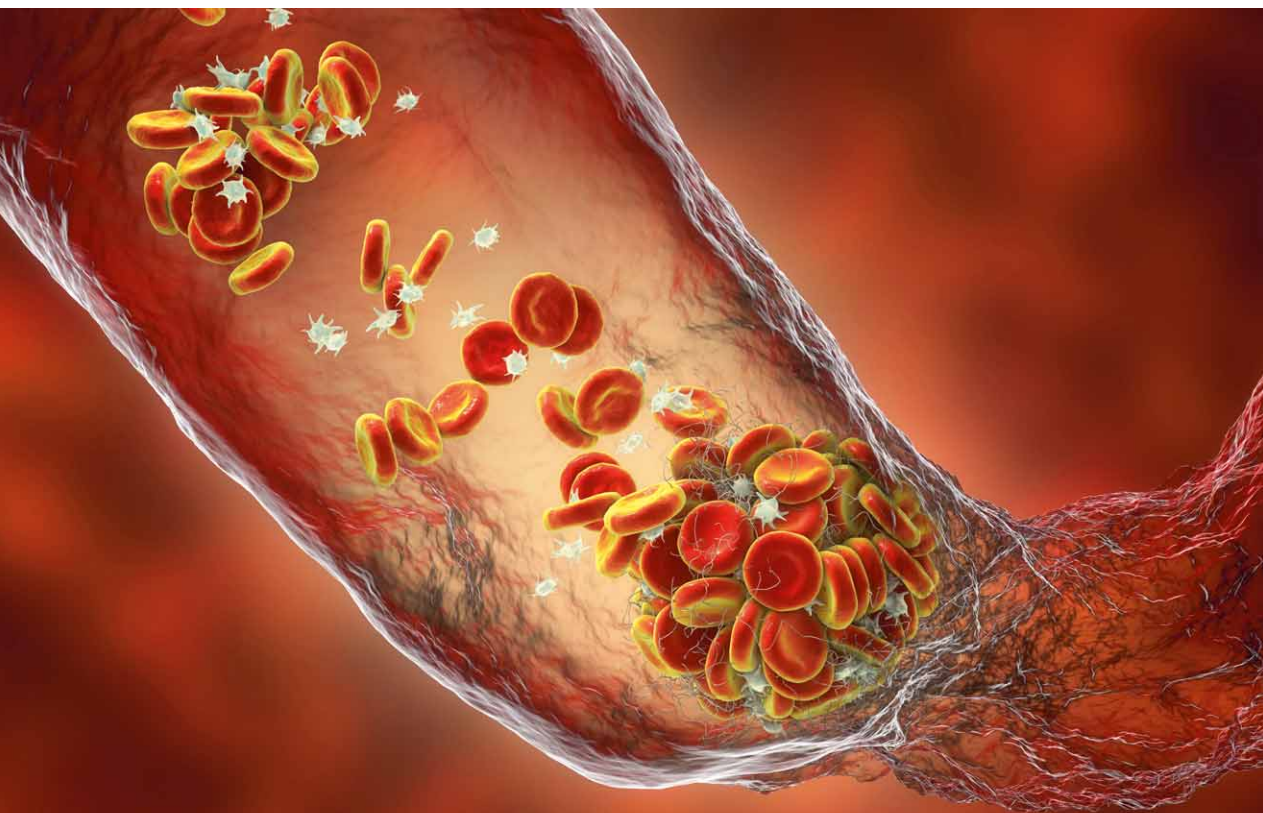


Tomáš Šimurda a kolektív

Von Willebrandova choroba

diagnostika a liečba



veyvondi®

vonikog alfa (rekombinantný
von Willebrandov faktor)

PRVÝ
REKOMBINANTNÝ LUDSKÝ
VON WILLEBRANDOV
FAKTOR²

LIEK VEYVONDI® (vonikog alfa) JE INDIKOVANÝ NA PREVENCIU A LIEČBU HEMORÁGIE ALEBO KRVÁCANIA PRI OPERÁCII

u dospelých (vo veku 18 rokov a starších)
s von Willebrandovou chorobou (VWD), keď je samotná liečba
desmopresínom (DDAVP) neúčinná alebo kontraindikovaná.¹

Liek VEYVONDI® by nemal byť používaný na liečbu hemofílie A.¹



Skrátená informácia o lieku • VEYVONDI 650 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok • VEYVONDI 1300 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok • Zloženie lieku: VEYVONDI 650 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Každá injekčná liekovka s práškom nominálne obsahuje 650 medzinárodných jednotiek (IU) vonikogu alfa. Po rekonstitúcii s 5 ml rozpúšťadla (súčasť balenia) obsahuje VEYVONDI približne 130 IU/ml vonikogu alfa. VEYVONDI 1300 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Každá injekčná liekovka s práškom nominálne obsahuje 1300 medzinárodných jednotiek (IU) vonikogu alfa. Po rekonstitúcii s 10 ml rozpúšťadla (súčasť balenia) obsahuje VEYVONDI približne 130 IU/ml vonikogu alfa. **Lieková forma:** Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok. Prášok je biely až takmer biely lyofilizovaný prášok. Rozpúšťadlo je čirý a bezfarebný roztok. **Indikácie:** Prevencia a liečba hemorágie alebo krvácania pri operácii u dospelých (vo veku 18 rokov a starších) s von Willebrandovou chorobou (VWD), keď je samotná liečba desmopresínom (DDAVP) neúčinná alebo kontraindikovaná. VEYVONDI by nemal byť používaný na liečbu hemofílie A. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Známa alergická reakcia na myšie a škrečie proteíny. **Osobitné upozornenia:** Reakcie z precitlivosti (vrátane anafylaxie). Pacienti a/alebo ich opatrovatelia by mali byť informovaní o skorých prejavoch reakcií z precitlivosti, ktoré môžu zahŕňať, ale nie sú obmedzené na tachykardiu, tlak v hrudníku, dýchavičnosť a/alebo akútnu respiračnú tiesňu, hypotenziu, generalizovaný žihľavku, pruritus, rinokonjunktivitídu, angioedém, letargiu, nauzeu, vracanie, parestéziu, nepokoj a môžu prejsť do anafylaktického šoku. V prípade šoku sa má použiť bežná medicínska liečba šoku. VEYVONDI obsahuje stopové množstvá myšieho imunoglobulínu G a škrečích proteínov (množstvo menšie alebo rovnajúce sa 2 ng IU VEYVONDI). U pacientov liečených týmto liekom sa môžu vyvinúť reakcie z precitlivosti na tieto proteíny cicavcov iného ako ľudského pôvodu. **Trombóza a embolizmus:** U pacientov so známymi rizikovými faktormi pre trombózu zistenými klinicky alebo laboratórnym vyhodnotením vrátane nízkych hladín ADAMTS13 existuje riziko výskytu trombotických udalostí. Je preto nutné monitorovať rizikových pacientov, kvôli výskytu časných prejavov trombózy, a na základe súčasných odporúčaní a štandardov starostlivosti sa musia dodržiavať profylaktické opatrenia proti tromboembolizmu. U pacientov, ktorí vyžadujú časté dávky lieku VEYVONDI v kombinácii s rekombinantným faktorom VIII, sa má sledovať plazmatická hladina aktivity FVIII:C, aby sa zabránilo pretrvávajúcej nadmernej plazmatickej hladine FVIII:C, čo môže zvýšiť riziko trombotických udalostí. Ktorúkoľvek liek obsahujúci FVIII podávaný v kombinácii s liekom VEYVONDI by mal byť liek obsahujúci len samotný FVIII. Kombinácia s liekom obsahujúcim FVIII aj WWF predstavuje ďalšie riziko trombotických udalostí. **Neutralizácia protilátok (inhibitorov)** U pacientov s von Willebrandovou chorobou, obzvlášť typu 3, sa môžu vytvárať neutralizujúce protilátky (inhibitory) proti von Willebrandovmu faktoru. Ak sa nedosiahne očakávaná plazmatická hladina (WWR-Co) alebo ak krvácanie nie je vhodné dávku kontrolované, musí sa vykonať testovanie na prítomnosť inhibitora von Willebrandovho faktora. **Informácie o pomocnej látke, ktoré je potrebné zvážiť** Tento liek obsahuje 5,2 mg sodíka na každú injekčnú liekovku 650 IU alebo 10,4 mg sodíka na každú injekčnú liekovku 1300 IU, čo zodpovedá 2,2 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka dospelého jedinca na základe odporúčania organizácie WHO za predpokladu, že telesná hmotnosť je 70 kg a dávka je 80 IU/kg telesnej hmotnosti. **Interakcie:** Nie sú známe žiadne interakcie medzi liekmi obsahujúcimi ľudský von Willebrandov faktor a inými liekmi. **Nežiaduce účinky:** Počas liečby liekom VEYVONDI sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce reakcie: precitlivosť alebo alergické reakcie, tromboembolické udalosti, vytvorenie inhibitorov voči WWF. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávku a frekvenciu podania je potrebné individualizovať na základe klinického posúdenia, berúc do úvahy hmotnosť pacienta, typ a závažnosť epizód krvácania/chirurgického zásahu a na základe sledovania vhodných klinických a laboratórných opatrení. U pacientov s podváhou alebo nadváhou môže dávka založená na telesnej hmotnosti vyžadovať úpravu. Všeobecne platí, že 1 IU/kg (WWR-Co/VEYVONDI/vonikogu alfa) zvýši plazmatické WWR-Co o 0,02 IU/ml (2%). **Liečba epizód krvácania (liečba podľa potreby)** Zastatok liečby. Prvá dávka lieku VEYVONDI by mala byť 40 až 80 IU/kg telesnej hmotnosti. Je potrebné dosiahnuť substitučnú hladinu > 0,6 IU/ml (60%) a FVIII:C > 0,4 IU/ml (40%). VEYVONDI sa má podávať na kontrolu krvácania s rekombinantným faktorom VIII, ak sú hladiny FVIII:C < 40 % alebo nie sú známe. Dávka rFVIII sa má vypočítavať na základe rozdielu medzi východiskovou hladinou FVIII:C pacienta a požadovanou maximálnou hladinou FVIII:C, aby sa dosiahla primeraná hladina FVIII:C v plazme na základe približnej strednej obnovy 0,02 (IU/ml)/(IU/kg). Podávať sa má celá dávka lieku VEYVONDI a potom do 10 minút rFVIII. Nasledujúca dávka 40 IU až 60 IU/kg lieku VEYVONDI by mala byť infúzne podaná každých 8 až 24 hodín. Pri závažných epizódach krvácania udržiavajte minimálnu hladinu WWR-Co na viac ako 50 % tak dlho, pokiaľ to bude potrebné. **Pred chirurgickým zákrokom** Pacientom s neprimeranými hladinami FVIII by sa 12–24 hodín pred začiatkom plánovanej operácie mala podať dávka 40–60 IU/kg VEYVONDI (predoperačná dávka), aby sa zabezpečili predoperačné endogénne hladiny FVIII na úrovni najmenej 0,4 IU/ml pre malý chirurgický zákrok a najmenej 0,8 IU/ml pre veľký chirurgický zákrok. **Počas a po chirurgickom zákroku** Po začatí chirurgického zákroku by sa mal monitorovať plazmatické hladiny WWR-Co a FVIII:C a intraoperačný a pooperačný substitučný režim by mal byť individuálne upravený podľa farmakokinetických (FK) výsledkov, intenzity a trvania hemostázy a štandardnej starostlivosti inštitúcie. Vo všeobecnosti, pre pooperačný substitučný režim by mal byť rozsah frekvencie dávok lieku VEYVONDI od dvakrát denne až po každých 48 hodín. **Profylaktická liečba** Na začatie dlhodobého profylaktického režimu u pacientov s VWD sa má zvážiť podávanie dávok VEYVONDI 40 až 60 IU/kg dvakrát týždenne. V závislosti od stavu pacienta a klinickej odpovede vrátane krvácania medzi podaniami sa môžu vyžadovať vyššie dávky (nepresahujúce 80 IU/kg) a/alebo zvýšená frekvencia dávok (najviac trikrát týždenne). **Pediatrická populácia** Bezpečnosť a účinnosť lieku VEYVONDI u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Spôsob podávania** VEYVONDI je na intravenózne použitie. Rekonštituovaný liek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Rýchlosť podávania musí byť dostatočne nízka, aby sa zaisťovalo pohodlie pacienta, maximálne 4 ml/min. **Fertilita, gravidita, laktácia:** Gravidita: S liekom VEYVONDI sa neuskutočnilo žiadne reprodukčné štúdie na zvieratkách. Skúsenosti týkajúce sa liečby počas gravidity alebo laktácie nie sú k dispozícii. VEYVONDI sa má podávať gravidným ženám len vtedy, ak je to jasne indikované, berúc do úvahy, že u týchto pacientiek je pri podávaní zvýšené riziko hemoragických udalostí. **Dojčenie** Nie je známe, či sa liek VEYVONDI vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa má VEYVONDI podávať laktujúcim ženám s nedostatkom von Willebrandovho faktora len vtedy, ak je to jasne indikované. **Zdravotníckymi pracovníkmi majú zvážiť** potenciálne riziká a len v prípade potreby predpísať VEYVONDI. **Fertilita** Účinnky lieku VEYVONDI na fertilitu neboli stanovené. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67, 12211 Viedeň, Rakúsko, medinfo.EMA@takeda.com. **Registračné číslo:** EU/1/18/1298/001, EU/1/18/1298/002. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.** **Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité.** Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia vigilancie, Květná 11, SK-825 08 Bratislava, tel.: +421 2 507 01 206, e-mail: nezaduce.ucinky@sk.skl. **Ľačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduce účinky lieku je na webovej stránke portal.sk.skl.sk/eskadra/.** **Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.** **Hlásenie akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie sa vyžaduje aj spoločnosťou Takeda e-mailom na AE.SVK@takeda.com.** **Dátum poslednej revízie textu: 11. 07. 2024. Dátum vypracovania aktualizácie reklamy: 16. 07. 2025.** Pred predpisovaním lieku sa oboznámiť s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku uvedenom na stránke ŠÚKL, resp. EMA, alebo dostupnom u lokálneho zástupcu: Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Svätoplukova II., 18892/2 A, 821 08 Bratislava, Slovenská republika, tel.: +421 2 206 026 00.

REFERENCIE: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku VEYVONDI®. 2. https://www.sk.skl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servisy/vyhľadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-lievovej-databaze/vyhľadavanie-v-databaze-registrovanych-liekov?page_id=242&lie_nazov=&ato_nazov=&lie_kod=&ato_kod=B02BD10&lie_rc=&drz_kod=CAPROM/SK/VEY/0001 | Dátum prípravy: 6/2025

Liek Veyvondi nemá k dátumu 1. 7. 2025 úradne stanovenú cenu a nie je hradený z verejného zdravotného poistenia.

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Svätoplukova II. 18892/2 A, 821 08 Bratislava





Pod'akovanie za podporu

Vydanie vysokoškolskej učebnice bolo podporené grantmi:

- VEGA 1/0436/21
- VEGA 1/0059/25
- Excelentný grant Univerzity Komenského v Bratislave UK/3128/2024

Tomáš Šimurda, Ján Staško, Ingrid Škorňová,
Monika Brunclíková, Miroslava Drotárová,
Kristína Mária Beláková, Vanesa Chudjaková

Von Willebrandova choroba

diagnostika a liečba

Upozornenie pre čitateľov a používateľov tejto knihy

Všetky práva vyhradené. Žiadna časť tejto tlačenej či elektronickej knihy nesmie byť reprodukováná a šírená v papierovej, elektronickej či inej podobe bez predchádzajúceho písomného súhlasu nakladateľa. Neoprávnené použitie tejto knihy bude trestne stíhané.

Automatizovaná analýza textov alebo dát v zmysle čl. 4 smernice 2019/790/EÚ a použitie tejto knihy na tréning AI sú bez súhlasu nositeľa práv zakázané.

Doc. MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MPH a kolektív

VON WILLEBRANDOVA CHOROBA

diagnostika a liečba

Recenzenti:

MUDr. Radomíra Hrdličková – *Centrum pro trombózu a hemostázu a Hemofilické centrum FN, Ostrava*

MUDr. Petr Smejkal, Ph.D. – *Oddělení klinické hematologie FN, Brno*

Vydanie odbornej knihy schválila Vedecká redakcia nakladateľstva Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2025

Cover Photo @ deposiphotos.com, 2025

Vydala Grada Slovakia s.r.o.

Moskovská 29, Bratislava

ISBN 978-80-8305-065-5

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

ISBN 978-80-271-5849-2

ako svoju 10 326. publikáciu

Zodpovedná redaktorka Mgr. Mira Kováčiková

Sadzba a zalomenie Josef Lutka

Obrázky prekreslila podľa podkladov autorov Julie Šonská

Počet strán 118

1. vydanie, Bratislava, Praha 2025

Tisk a vazba Graspo CZ, a.s., Zlín

Autori a nakladateľstvo ďakujú spoločnosťam CSL Behring Slovakia s.r.o., Grifols International S.A. a Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. za podporu, ktorá umožnila vydanie publikácie.

Názvy produktov, firiem a pod., použité v tejto knihe, môžu byť ochrannými známkami alebo registrovanými ochrannými známkami príslušných vlastníkov, čo však nie je zvláštnym spôsobom vyznačené.

Postupy a príklady v knihe, rovnako aj informácie o liekoch, ich formách, dávkovaní a aplikácii sú zostavené s najlepším vedomím autorov. Z ich praktického uplatnenia nevyplývajú pre autorov ani pre nakladateľstvo žiadne právne dôsledky.

ISBN 978-80-271-8317-3 (ePub)

ISBN 978-80-271-8316-6 (pdf)

Hlavný autor a editor

doc. MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MPH

Klinika hematológie a transfúziológie JLF
UK a UN Martin

Spoluautori

prof. MUDr. Ján Staško, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UN Martin

doc. Ing. Ingrid Škorňová, PhD.

Ústav klinickej biochémie JLF UK
a UN Martin

MUDr. Monika Brunclíková, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UN Martin

MUDr. Miroslava Drotárová, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UN Martin

MUDr. Kristína Mária Beláková

Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UN Martin

MUDr. Vanesa Chudjaková

Klinika detskej anestéziológie
a intenzívnej medicíny JLF UK
a UN Martin

Obsah

Skratky	9
PodĎakovanie	11
Úvod	12
1 Von Willebrandov faktor	13
1.1 Von Willebrandov faktor v procese hemostázy	13
1.1.1 Von Willebrandov faktor: úloha v primárnej a sekundárnej hemostáze	13
1.1.2 Vplyv kvantitatívnej a kvalitatívnej poruchy von Willebrandovho faktora	14
1.2 Syntéza a štruktúra von Willebrandovho faktora	17
1.2.1 Syntéza von Willebrandovho faktora	17
1.2.2 Štruktúra von Willebrandovho faktora	18
1.2.2.1 Zrelá štruktúra von Willebrandovho faktora	19
1.2.2.2 Doštičkový von Willebrandov faktor	20
1.3 Funkcia von Willebrandovho faktora v iných biologických procesoch	20
1.3.1 Regulácia zápalového procesu	20
1.3.2 Účasť v angiogenéze	20
1.3.3 Vplyv na imunitnú odpoveď	21
1.3.4 Úloha v patogenéze niektorých ochorení	21
1.3.5 Účasť v regulácii krvného tlaku	21
2 História von Willebrandovej choroby	22
2.1 História objavenia von Willebrandovho faktora	22
2.1.1 Klinický opis nového ochorenia	22
2.1.2 Identifikácia von Willebrandovho faktora	22
2.1.3 Rozlíšenie medzi hemofiliou a von Willebrandovou chorobou	23
2.1.4 Vedecké objavy a vývoj v oblasti výskumu von Willebrandovho faktora	23
2.2 Prvý opis von Willebrandovej choroby a Erik von Willebrand	23
2.2.1 Prvé stretnutie s „novým“ ochorením	24
2.2.2 Základná charakteristika „nového“ ochorenia	24
2.3 Ďalšie míľniky naprieč históriou v 20. storočí	26
3 Epidemiológia, klasifikácia a dedičnosť	27
3.1 Dedičnosť	29
3.1.1 Autozomálne dominantná dedičnosť	29
3.1.2 Autozomálne recesívna dedičnosť	31

4 Klinické prejavy	33
4.1 Špecifiká klinických prejavov jednotlivých podtypov von Willebrandovej choroby	34
4.1.1 Klinické prejavy von Willebrandovej choroby typu 1	35
4.1.2 Klinické prejavy von Willebrandovej choroby typu 2	36
4.1.3 Klinické prejavy von Willebrandovej choroby typu 3	37
4.2 Špecifikácia klinických prejavov u žien	38
4.2.1 Kontraceptíva	39
4.2.2 Tehotenstvo a von Willebrandova choroba	39
4.3 Klinické prejavy pri získanom von Willebrandovom syndróme	40
4.4 Doštičkový typ von Willebrandovej choroby	42
4.5 Heydeho syndróm	42
4.6 ISTH Bleeding Assessment Tool – klinické hodnotenie rizika krvácania u pacientov s krváčovými poruchami hemostázy	44
4.6.1 Klinické kritériá ISTH BAT	44
4.6.2 Hodnotenie ISTH Bleeding Assessment Tool	48
5 Laboratórna diagnostika	49
5.1 Skriningové testy	51
5.2 Špecifické testy	52
5.2.1 Funkčné testy von Willebrandovho faktora	53
5.2.2 Antigénne testy von Willebrandovho faktora	59
5.2.3 Aktivita faktora VIII	60
5.3 Doplnujúce testy	61
5.4 Analýza multimérov von Willebrandovho faktora	63
5.5 Diagnostika doštičkového typu von Willebrandovej choroby	66
5.6 Diagnostika získaného von Willebrandovho syndrómu	67
5.6.1 Diagnostika Heydeho syndrómu	67
5.7 Genetické pozadie von Willebrandovej choroby	68
5.7.1 Korelácia medzi fenotypom a genotypom	72
6 Manažment liečby	73
6.1 Dezmopresín	73
6.2 Liečba koncentrátmi koagulačných faktorov	74
6.3 Ďalšie možnosti liečby	78
6.3.1 Inhibítory fibrinolýzy	78
6.3.2 Hormonálna liečba	78
6.3.3 Transfúzia trombocytového koncentrátu	79
6.4 Perioperačný manažment	79
6.5 Riziko tromboembolizmu a manažment jeho liečby	82
6.6 Manažment tehotenstva a pôrodu	83
6.6.1 Starostlivosť o novorodenca	86
6.7 Liečba krvácania z tráviaceho traktu súvisiaceho s angiodyspláziou	87
6.8 Profylaktická liečba	88
6.8.1 Význam dlhodobej profylaxie	89

6.9	Manažment liečby alopriilátky proti von Willebrandovmu faktoru	91
6.10	Manažment liečby doštičkového typu von Willebrandovej choroby	92
6.11	Manažment liečby získaného von Willebrandovho syndrómu a Heydeho syndrómu	93
6.11.1	Náhrada aortálnej chlopne	93
6.11.2	Manažment gastrointestinálneho krvácania	94
6.11.3	Liečba získaného von Willebrandovho syndrómu	94
6.12	Výskum v oblasti nových možností liečby von Willebrandovej choroby	95
6.12.1	Génová terapia	96
6.12.2	Bunková terapia	96
6.12.3	Kompenzácia nedostatku faktora VIII	98
6.12.4	Zabránenie degradácii von Willebrandovho faktora	98
6.12.5	Zvýšenie endogénneho von Willebrandovho faktora	99
	Literatúra	101
	Register	107
	Súhrn	109
	Summary	111

Skratky

4PLC	metóda štvorparametrovej logistickej krivky
AAV	adeno-associated virus
AD	autozomálne dominantná dedičnosť
ADAMTS13	metaloproteináza
APTT	aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
AR	autozomálne recesívna dedičnosť
AvWS	získaný von Willebrandov syndróm
BMI	index telesnej hmotnosti
cDNA	komplementárna DNA
CNS	centrálny nervový systém
CT	closure time
Crispr-Cas9	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – associated protein 9
DDAVP	dezmozpresín
DT-vWCh	doštičkový typ vWCh
EAHAD	Európska asociácia pre hemofiliu a príbuzné poruchy
ECFC	Endothelial Colony Forming Cells
ECMO	mimotelová membránová oxygenácia krvi
ER	endoplazmatické retikulum
F	faktor
FIIa	trombín
FVIII:Ac	aktivita FVIII
GnRH	gonadotropín uvoľňujúci hormón
GIT	gastrointestinálny trakt
GP	glykoproteín
HMW	multiméry s vysokou molekulovou hmotnosťou
HRP	konjugovaná chrenová peroxidáza
H ₂ O ₂	peroxid vodíka
IL	interleukín
i. v.	intravenózne
IMW	multiméry so strednou molekulovou hmotnosťou
ISTH	Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu
ISTH BAT	ISTH Bleeding Assessment Tool
LMW	multiméry s nízkou molekulovou hmotnosťou
LVAD	prístroj na podporu ľavej komory
mAb	monoklonálna protilátka
MGUS	monoklonálna gamapatia neistého významu
MT	multidisciplinárny tím
N	norma
NGS	sekvenovanie novej generácie
NHP	normálna ľudská plazma
O. D.	optická hustota

PPH	postpartálne krvácanie
PRP	plazma bohatá na krvné doštičky
rFVIII	rekombinantný FVIII
RIPA	ristocetínom indukovaná agregácia trombocytov
RLU	relatívna svetelná jednotka
s. c.	subkutánne
SDS	dodecylsírany sodný
sm	rozmazaný vzor
TALENs	Transcription Activator-Like Effector Nucleases
TMB	tetrametylbenzidín
TTP	trombotická trombocytopenická purpura
TxA	kyselina tranexámová
UL	multiméry s extrémnou veľkosťou
VWD-PN	The von Willebrand disease prophylaxis network
vWF	von Willebrandov faktor
vWF:Ag	antigén vWF
vWF:CBA	väzba kolagénu na vWF
vWF:GPIbR	aktivita ristocetínového kofaktora vWF s mikropartikulami
vWF:PBA	väzba vWF na trombocyty
vWF:RCo	ristocetínový kofaktor vWF
vWFpp	propeptid vWF
vWCh	von Willebrandova choroba

Podakovanie

Na úvod by som rád vyjadril úprimné podakovanie všetkým, ktorí ma podporovali pri vzniku tejto knihy. Osobitná vďaka patrí mojej rodine – za ich neustálu lásku, porozumenie, trpezlivosť a podporu počas celého procesu písania. Ich povzbudenie bolo pre mňa nenahraditeľné a bez neho by som túto knihu nedokázal úspešne dokončiť.

Pri príležitosti 100. výročia od prvého popísania von Willebrandovej choroby by s pokorou uvedomujeme, aký dlhý a náročný kus cesty medicína prešla v porozumení, diagnostike a liečbe tohto najčastejšieho dedičného krvácavého ochorenia. Pokrok, ktorý sme dosiahli, je výsledkom storočia vytrvavej práce a odhodlania tisícok jednotlivcov – lekárov, výskumníkov, zdravotníckeho personálu, pacientov a ich rodín, ako aj podpory zo strany odborných a verejných inštitúcií. Úprimne ďakujeme všetkým, ktorí svojou prácou, skúsenosťami a ochotou prispeli k tomu, aby starostlivosť o pacientov s von Willebrandovou chorobou dosiahla dnešnú úroveň.

Osobitne patrí prejavenie úcty Dr. Erikovi Adolfovi von Willebrandovi, ktorého pozorovanie a snaha pochopiť neobvyklý prípad dievčaťa z Alandských ostrovov odštartovali storočie objavov, ktoré zmenilo životy miliónov ľudí po celom svete. Jeho meno dnes nepredstavuje len chorobu, ale aj symbol vedeckého pokroku, súcitu a vytrvalosti.

Ďalej by som sa chcel poďakovať všetkým spoluautorom, ktorí sa aktívne podieľali na príprave tejto vysokoškolskej učebnice. Za autorský kolektív patrí špeciálne podakovanie: **prof. MUDr. Jánovi Staškovi, PhD., doc. Ing. Ingrid Škorňovej, PhD., MUDr. Monike Brunclíkovej, PhD., MUDr. Miroslave Drotárovej, PhD., MUDr. Kristíne Márii Belákovej a MUDr. Vanese Chudjakovej**, ktorí svojimi odbornými príspevkami významne prispeli k tejto knihe.

Záverom patrí podakovanie slovenským a českým zastúpeniam spoločností **CSL Behring, Takeda a Grifols** za ich finančnú podporu.

Táto kniha je určená ako učebný text pre študentov lekárskeho a zdravotníckeho fakúlt, ale aj pre pedagógov, lekárov a všetkých odborníkov, ktorých zaujíma najčastejšia vrozená krvácavá porucha hemostázy.

Verím, že knihe sa podarí naplniť jej odborný, ale aj didaktický cieľ a čitatelia v nej nájdu nové poznatky v diagnostike a manažmente liečby von Willebrandovej choroby.

Tomáš Šimurda

Úvod

V roku 1926, na odľahlom súostroví Åland v Baltskom mori, zaznamenal fínsky lekár Erik Adolf von Willebrand mimoriadne závažný a dovtedy nepoznaný prípad krvácavého ochorenia. Týmto objavom položil základy rozpoznania novej vrodenej poruchy zrážania krvi, ktorá neskôr dostala jeho meno – von Willebrandova choroba. Od tejto udalosti uplynulo sto rokov a za ten čas sa poznatky o tejto chorobe dramaticky rozšírili. Dnes patrí von Willebrandova choroba medzi najčastejšie vrodené krvácavé poruchy, postihujúce približne 1 % svetovej populácie, pričom jej klinické prejavy môžu byť veľmi rôznorodé – od ľahkého krvácania až po život ohrozujúce krvácania.

Tento výnimočný míľnik – 100. výročie objavu von Willebrandovej choroby – ponúka nielen príležitosť na reflexiu historického vývoja medicínskeho poznania, ale aj zhodnotenie pokroku v diagnostike, liečbe a každodennom živote pacientov s touto poruchou. Od jednoduchého pozorovania u jednej rodiny cez objav von Willebrandovho faktora až po dnešné sofistikované diagnostické, genetické testovanie a personalizovanú terapiu predstavuje tento príbeh jeden z najinšpiratívnejších vývojev v oblasti hematológie.

Vysokoškolská učebnica prináša pohľady na rôzne aspekty choroby – od diagnostických prístupov, klinických prejavov až po manažment liečby. Nezabúdame ani na historický kontext a osobnosť samotného Erika von Willebranda, ktorého výnimočný pozorovací talent a vedecká zvedavosť umožnili definovať dovtedy nepoznané ochorenie.

1 Von Willebrandov faktor

1.1 Von Willebrandov faktor v procese hemostázy

Von Willebrandov faktor (vWF) je glykoproteínom, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v procese hemostázy. Von Willebrandov faktor je zodpovedný za niekoľko kritických krokov v tomto procese, predovšetkým za správnu funkciu krvných doštičiek (trombocytov) a za stabilizáciu koagulačného faktora VIII (FVIII). Hemostáza je nevyhnutný biologický proces, ktorý zabezpečuje, že krvácanie spôsobené poraním ciev sa rýchlo zastaví. Tento proces pozostáva z dvoch hlavných fáz:

1. **Primárna hemostáza:** V tejto fáze dochádza k vytvoreniu tzv. „doštičkovej zátky alebo primárnej hemostatickej zátky“. Pri poškodení cievy sa trombocyty zhromažďujú na mieste poranenia, kde sa aktivujú a viažu na poškodenú cievnu stenu. Tento proces je možný vďaka vWF, ktorý sprostredkováva príľnavosť trombocytov ku kolagénu vystavenému pri poškodení cievy.
2. **Sekundárna hemostáza:** Po vytvorení doštičkovej zátky sa spúšťa koagulačná kaskáda, ktorá vedie k tvorbe fibrínovej siete. Táto sieť spevňuje zátku a vytvára stabilnú zrazeninu. Von Willebrandov faktor má v tejto fáze úlohu stabilizovať a chrániť FVIII, ktorý je nevyhnutný pre aktiváciu koagulačných reakcií.

Nedostatok alebo dysfunkcia vWF vedie k poruche zrážania krvi, čo je charakteristické pre von Willebrandovu chorobu (vWCh), trombotickú trombocytopenickú purpuru (TTP) a Bernard-Soulierov syndróm.

1.1.1 Von Willebrandov faktor: úloha v primárnej a sekundárnej hemostáze

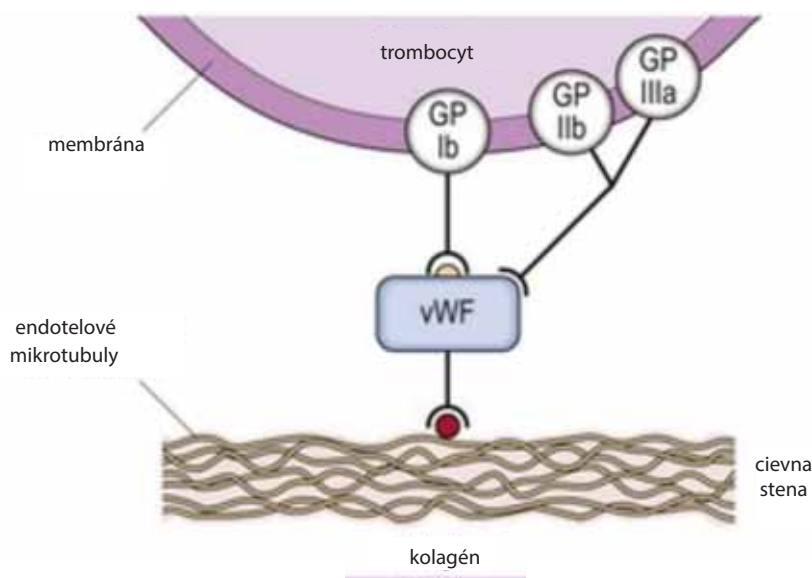
Von Willebrandov faktor plní dve základné funkcie v hemostáze:

1. adhezivita (príľnavosť) krvných doštičiek

Von Willebrandov faktor sprostredkováva príľnavosť krvných doštičiek k poškodenej cievnej stene tým, že sa viaže na kolagén v oblasti poranenia. Toto spojenie je umožnené cez receptory, ktoré sa nachádzajú na povrchu krvných doštičiek. Interakcia trombocytu a vWF sa deje prostredníctvom glykoproteínového receptora Ib (GPIb) (obr. 1) a $\alpha\text{IIb}\beta 3$ integrínu. Interakcia vWF – GPIb umožňuje krvným doštičkám rolovať po poškodených endotelových bunkách a subendoteli, a tak sa krvné doštičky rýchlo prichytia na miesto poranenia, čo vedie k vytvoreniu počiatočnej doštičkovej zátky a zastaveniu krvácania.

Táto interakcia s nízkou afinitou poskytuje čas na aktiváciu integrínu $\alpha\text{IIb}\beta 3$, ktorý sa následne viaže na vWF, fibrinogén, fibrín a rôzne proteíny extracelulárneho matrixu, čo vedie k pevnejšej adhézii trombocytov a ich agregácii.

Úloha vWF pri adhézii trombocytov a agregácii je kľúčová pri vysokých strihových podmienkach (t. j. arterioly, mikrocirkulácia a kritická stenóza artérie): pri zvyšujúcich sa rýchlostiach strihu je tvorba agregátov postupne viac závislá od vWF.



Obr. 1 Receptory trombocytov

2. stabilizácia FVIII

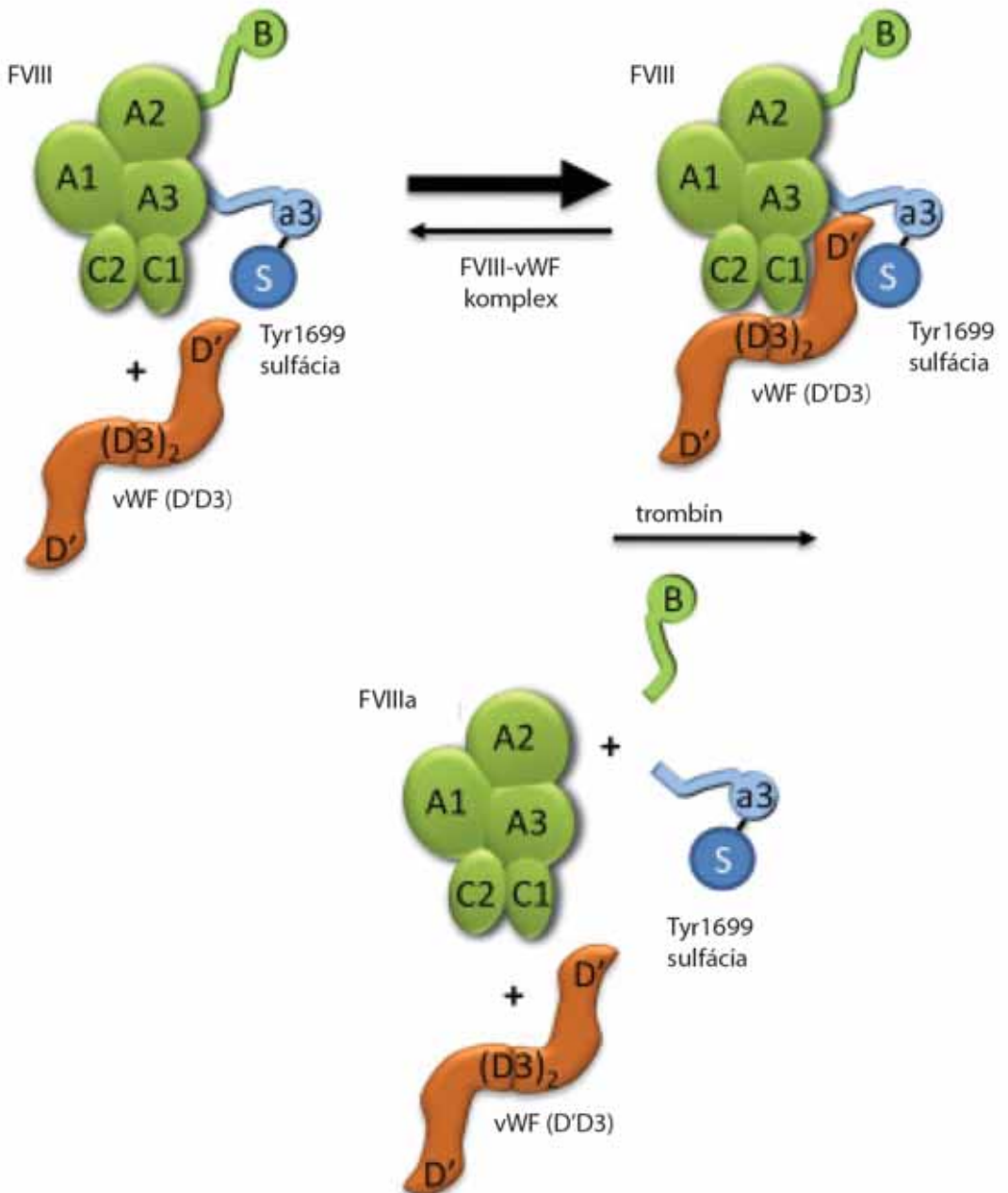
FVIII, ktorý je kritickým proteínom v koagulačnej kaskáde, cirkuluje v krvi viazaný na vWF. Von Willebrandov faktor preto slúži ako nosič (nosný proteín) pre koagulačný FVIII, chráni ho tak pred proteolytickou degradáciou, predlžuje polčas rozpadu a tiež zlepšuje jeho funkciu smerovaním jeho lokalizácie na miesto vaskulárneho poškodenia. Bez väzby s vWF sa koagulačný FVIII vylučuje z obehu rýchlo. Počas vlastnej koagulačnej dráhy trombín štiepi väzbové miesto pre FVIII s vWF a umožňuje tak uvoľnenie (aktiváciu) FVIII, aby pokračoval proces hemostázy. Uvoľnený FVIII sa podieľa na tvorbe fibrínovej zrazeniny, ktorá spevňuje doštičkovú zátku a zaisťuje dlhodobú stabilizáciu krvnej zrazeniny (obr. 2).

1.1.2 Vplyv kvantitatívnej a kvalitatívnej poruchy von Willebrandovho faktora

Pri nedostatku alebo dysfunkcii vWF dochádza k narušeniu celého procesu hemostázy, čo vedie k zvýšenej náchylnosti na krvácanie. Môže sa prejavovať rôznou mierou závažnosti v závislosti od toho, či je problémom nedostatok samotného faktora, jeho abnormálna funkcia, alebo kombinácia oboch (obr. 3).

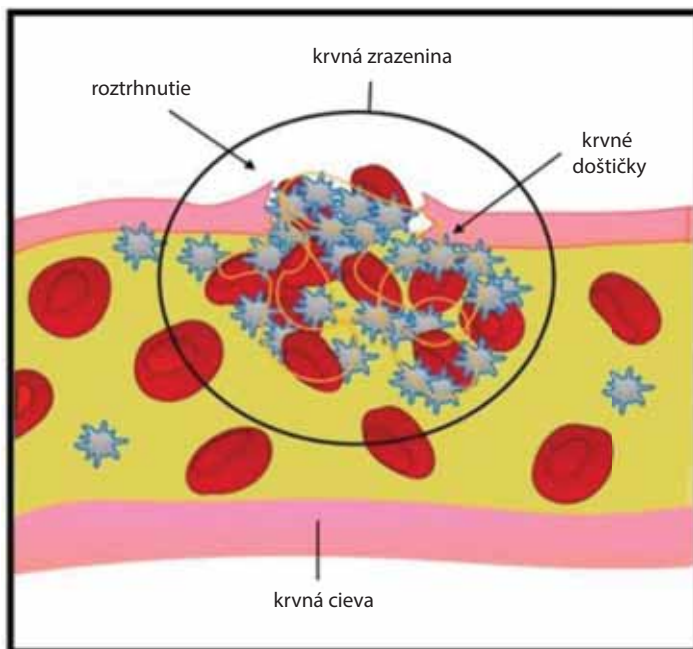
■ Porušená adhezivita (priľnavosť) krvných doštičiek

Nedostatok alebo nefunkčný vWF znamená, že krvné doštičky sa nedokážu správne prichytiť na miesto poškodenia cievy, čo vedie k neschopnosti vytvoriť primárnu hemostatickú zátku. Tento problém je najvýraznejší v oblastiach, kde krv prúdi rýchlo, ako sú artérie, kde je správna funkcia vWF kľúčová.

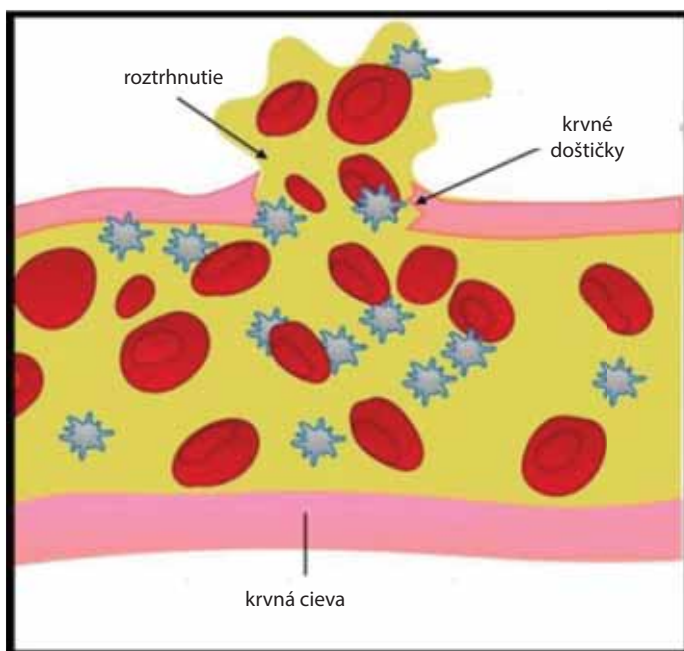


Obr. 2 Tvorba komplexu vWF a FVIII

Krvácanie sa zastaví vytvorením
krvnej zrazeniny.



Pri vWCh
nedochádza k tvorbe krvnej zrazeniny
a pacient neprestáva krváčať.



Obr. 3 Porovnanie hemostázy u zdravých a u pacientov s vWCh

■ Nedostatočná stabilizácia FVIII

Bez dostatočného množstva vWF nie je FVIII dostatočne stabilizovaný, čo vedie k jeho zníženým hodnotám v krvnom obeh. To spôsobuje zhoršenú aktiváciu koagulačnej kaskády a výsledkom môže byť predĺžené krvácanie pri úrazoch alebo chirurgických výkonoch.

1.2 Syntéza a štruktúra von Willebrandovho faktora

Von Willebrandov faktor je veľký multimerický glykoproteín. Tento proteín prechádza komplexným procesom syntézy a úprav, ktoré zahŕňajú fázy pred transláciou (na úrovni génu a mRNA) a po translácii (posttranslačné modifikácie), ktoré určujú jeho konečnú funkčnú štruktúru. Vzhľadom na jeho kritickú funkciu pri zastavení krvácania je dôležité pochopiť proces jeho syntézy ako aj štruktúru, ktorá umožňuje jeho rôzne biologické funkcie.

1.2.1 Syntéza von Willebrandovho faktora

Von Willebrandov faktor sa syntetizuje primárne v dvoch typoch buniek:

1. **endotelové bunky** – tvoria výstelku krvných ciev a sú hlavným zdrojom vWF v krvnom obeh. Endotelové bunky syntetizujú vWF a ukladajú ho do špeciálnych granúl nazývaných Weibel-Paladeho telieska, z ktorých sa faktor uvoľňuje pri stimulácii, napríklad pri poškodení ciev.
2. **megakaryocyty** – nachádzajú sa v kostnej dreni a produkujú krvné doštičky. Von Willebrandov faktor syntetizovaný v megakaryocytoch sa nachádza vo vnútri trombocytov a uvoľňuje sa pri ich aktivácii v mieste poškodenia ciev.

Proces syntézy vWF sa začína na úrovni génu vWF, ktorý sa nachádza na chromozóme 12. Po transkripcii a translácii je rozsiahla a komplikovaná štruktúra vWF podrobená širokému vnútrobunkovému spracovaniu. Dochádza postupne k úpravám v bunkových partikulách. Posttranslačné úpravy zabezpečujú správnu funkciu proteínu.

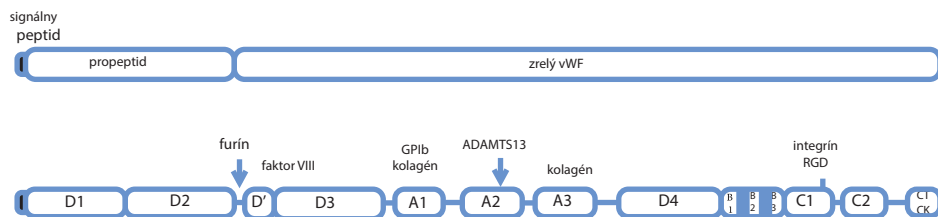
■ Posttranslačné modifikácie

- **Glykozylácia.** V priebehu syntézy je vWF glykozylovaný, čo znamená, že k nemu sú pripojené sacharidové reťazce. Táto úprava je dôležitá pre stabilitu proteínu a jeho schopnosť interagovať s ostatnými zložkami hemostázy.
- **Multimerizácia.** Von Willebrandov faktor existuje vo forme monomérov, ktoré sú následne spájané do multimérov. Táto multimerizácia prebieha v endoplazmatickom retikule a Golgiho aparáte buniek. Multiméry sú najaktívnejšou formou vWF a čím väčšie sú multiméry, tým je proteín účinnejší pri príľnavosti krvných doštičiek.
- **Skladovanie.** Po posttranslačných úpravách sa vWF ukladá do Weibel-Paladeho teliesok v endotelových bunkách a do alfa-granúl v krvných doštičkách. Tieto skladovacie granuly zabezpečujú, že v prípade poškodenia ciev sa môže vWF rýchlo uvoľniť do krvného obehu, kde začne plniť svoju hemostatickú funkciu.

1.2.2 Štruktúra von Willebrandovho faktora

Štruktúra vWF prechádza zložitým vývojom od transkripcie génu až po tvorbu zrelého multimerického proteínu. Kľúčové posttranslačné modifikácie, ako glykozylácia a multimerizácia, sú nevyhnutné pre vytvorenie funkčnej formy vWF.

Von Willebrandov faktor je veľký proteín s komplexnou štruktúrou, ktorý má rôznorodé funkcie v procese hemostázy. Novo nasyntetizovaný vWF je vo forme pre-/propeptidu (prekurzora vWF), ktorý obsahuje nasledujúce oblasti (obr. 4):



Obr. 4 Molekula vWF pred translačnými úpravami

- **Signálna peptidová sekvencia.** Krátky úsek na N-konci proteínu, ktorý usmerňuje proteín do endoplazmatického retikula (ER). Po vstupe do ER je tento signálny peptid odštiepený.
- **Propeptidová sekvencia.** Táto časť proteínu sa nachádza medzi signálnou peptidovou sekvenciou a zrelým vWF. Služi ako dôležitá regulačná sekvencia a zabezpečuje správnu multimerizáciu vWF. Táto časť sa oddelí po dokončení syntézy zrelého proteínu.
- **Zrelý von Willebrandov faktor.**

Po translácii v cytoplazme vstupuje prekursorový vWF do endoplazmatického retikula, kde podstupuje viacero posttranslačných modifikácií, ktoré sú nevyhnutné pre jeho správnu štruktúru a funkciu.

- **Odštiepenie signálnej peptidovej sekvencie.** Krátko po translácii sa signálna sekvencia odstraňuje, čo umožňuje vstup prekursorového proteínu do sekrečného systému bunky (endoplazmatické retikulum a Golgiho aparát). V endoplazmatickom retikule vytvára základná podjednotka vWF najprv diméry, ktoré následne v Golgiho aparáte polymerizujú na multiméry.
- **Glykozylácia a multimerizácia.**
- **Odštiepenie propeptidu.** Propeptidová sekvencia je oddelená predtým, ako sa vWF transportuje do Weibel-Paladeho teliesok v endotelových bunkách alebo do alfa-granúl v trombocytoch, kde je uskladnený a pripravený na uvoľnenie do krvného obehu pri procese zrážania krvi. K definitívnej disociácii propeptidu a zrelého vWF dochádza v plazme, keď proteolytický enzým furín tieto dve časti zdisociuje. Následne tieto dve molekuly cirkulujú nezávisle od seba.
- **Tvorba väzbových miest pre faktor VIII.**

1.2.2.1 Zrelá štruktúra von Willebrandovho faktora

Po prechode všetkými posttranslačnými úpravami nadobúda vWF svoju zrelú a funkčnú formu. Samotná primárna štruktúra molekuly zrelého vWF je tvorená základným monomérom, ktorý obsahuje 2 050 aminokyselín a jeho molekulová hmotnosť je okolo 270 kDa. Hoci vWF začína ako monomér, jeho biologicky aktívna forma je multimér, ktorý sa skladá z niekoľkých desiatok monomérov (obr. 5).

- **Monomér.** Každý monomér vWF má molekulovú hmotnosť okolo 270 kDa a pozostáva z viac ako 2 000 aminokyselín. Monoméry obsahujú rôzne domény, ktoré umožňujú interakcie s inými molekulami, ako sú glykoproteíny na povrchu trombocytov (GPIb) a kolagén v poškodenej cievnej stene.
- **Multimér.** Zrelý vWF je multimerizovaný proteín, ktorý pozostáva z viacerých monomérov spojených disulfidovými mostíkmi. Tieto multiméry sú nevyhnutné pre jeho hemostatické funkcie, keďže väčšie multiméry majú vyššiu schopnosť viazať sa na krvné doštičky a poškodené miesta cievnej steny.



Obr. 5 Klasická doménová štruktúra zrelého vWF

Každý monomér vWF obsahuje viacero špecifických domén (spolu 15 v 1 monoméri, obr. 5), ktoré sú zodpovedné za interakcie s rôznymi molekulami v procese hemostázy:

- **Doména A1.** Táto doména je zodpovedná za väzbu vWF na receptor GPIb na povrchu krvných doštičiek. Táto väzba umožňuje príľnavosť krvných doštičiek k miestu poranenia cievy.
- **Doména A2.** Táto časť proteínu obsahuje miesto štiepenia vWF enzýmom ADAMTS13. Štiepenie vWF je nevyhnutné na reguláciu veľkosti multimérov, pretože nadmerne veľké multiméry môžu viesť k neprimeranej agregácii krvných doštičiek a k patologickej tvorbe krvných zrazenín.
- **Doména A3.** Doména A3 umožňuje väzbu vWF na kolagén, ktorý je vystavený po poškodení cievnej steny. Táto interakcia je kritická pre príľnavosť vWF na miesto poranenia a začiatok zrážania krvi.
- **Doména C.** Táto časť proteínu sa podieľa na multimerizácii a tvorbe vysokomolekulových foriem vWF, ktoré majú najvyššiu biologickú aktivitu.
- **Doména D.** Von Willebrandov faktor viaže a stabilizuje koagulačný FVIII v krvnom obeh. FVIII je nevyhnutný pre správne fungovanie koagulačnej kaskády a jeho väzba na vWF chráni tento faktor pred rýchlou degradáciou.

V nepoškodených cievach vWF cirkuluje v globulárnom tvare ako tzv. zložená pružina. Avšak vWF je v krvnom obehu vysoko dynamický a pri vysokých rýchlostiach sa globulárny tvar vWF rýchlo rozvinie a predlžuje do dlhého reťazového tvaru, čím mení svoj funkčný stav z neaktívneho na vysoko reaktívny.

1.2.2.2 Doštičkový von Willebrandov faktor

Doštičkový vWF je špecifický variant vWF, ktorý je prítomný v krvných doštičkách (trombocytoch). Tento faktor je uložený v alfa-granulách krvných doštičiek a je v podstate v menších formách multimérov ako plazmatický vWF. Je menej rozmanitý vo veľkosti multimérov a neexistuje v takých obrovských formách ako v plazme. Jeho multiméry sú v krvných doštičkách zvyčajne menšie a majú menej možností na interakcie s kolagénom než tie v plazme.

Po aktivácii krvných doštičiek sa uvoľňuje tento vWF z alfa-granúl a aj keď môže tvoriť multiméry, jeho primárna funkcia je podpora agregácie, nie adhézia na kolagén.

Glykozylácia doštičkového vWF je menej rozsiahla a má iné vzory, ktoré sú prispôbené jeho špecifickým funkciám v krvných doštičkách. Tento faktor je určený na interakciu s receptormi na povrchu krvných doštičiek (predovšetkým GPIb) a jeho glykozylácia je menej zameraná na jeho dlhodobú stabilitu v krvnom obehú a viac na jeho funkciu pri aktivácii a agregácii krvných doštičiek.

1.3 Funkcia von Willebrandovho faktora v iných biologických procesoch

Von Willebrandov faktor sa stal predmetom intenzívneho výskumu nielen v súvislosti s krvácajúcimi poruchami, ale aj v kontexte ďalších stavov, ako sú vaskulárne ochorenia a zápaly.

1.3.1 Regulácia zápalového procesu

Nové štúdie naznačujú, že vWF môže ovplyvňovať zápalové procesy. Jeho interakcia s rôznymi bunkami imunitného systému, ako sú neutrofile a monocyty, môže modifikovať zápalovú odpoveď. Napríklad vWF môže ovplyvniť migráciu týchto buniek do miesta zápalu, čo naznačuje jeho potenciálnu úlohu v regulácii zápalu.

Počas zápalových procesov dochádza k vyplaveniu rôznych mediátorov. Tieto mediátory aktivujú vyplavovanie ďalších komponentov, medzi ktoré patria aj Weibel-Paladeho telieska, kde sa okrem iných vyplavuje vo zvýšenej miere aj vWF. Rovnako ako C-reaktívny proteín aj vWF je reakciou akútnej fázy. Jeho hodnota sa zvyšuje pri zápalových a metabolických poruchách. Rôzne mediátory zápalu (cytokíny, superoxidové anióny, histamín a trombín) spôsobujú zvýšenie vWF rôznymi mechanizmami. Tieto údaje naznačujú, že cytokíny môžu potenciálne ovplyvniť metabolizmus vWF. Táto hypotéza si však vyžaduje potvrdenie prostredníctvom ďalších štúdií.

1.3.2 Účasť v angiogenéze

Angiogenéza, proces tvorby nových krvných ciev, je nevyhnutný pre regeneráciu tkanív a hojenie rán. Výskumy ukazujú, že vWF môže ovplyvniť angiogenézu prostredníctvom interakcie s endotelovými bunkami a ovplyvnením ich proliferácie a migrácie. Tieto zistenia naznačujú, že vWF môže hrať úlohu v regenerácii tkanív a hojení rán.

1.3.3 Vplyv na imunitnú odpoveď

Okrem priamej interakcie s imunitnými bunkami môže vWF ovplyvniť aj aktiváciu komplementového systému. Jeho schopnosť viazať sa na rôzne komplementové proteíny môže modifikovať imunitnú odpoveď, čo naznačuje jeho úlohu v regulácii imunity.

Trombóza s kumuláciou krvných doštičiek na miesto poškodenia cievy a imunitná odpoveď s náborom leukocytov do zápalových tkanív boli tradične považované za dve odlišné dráhy. Tento pohľad sa zmenil zavedením nového konceptu imotrombózy. Zistilo sa, že vWF hrá dôležitú úlohu pri regulácii imunitných reakcií v miestach poškodenia krvných ciev. Tento výskum po prvýkrát ukazuje, že vWF nielen reguluje zrážanie krvi v mieste poškodenia, ale spúšťa aj lokálne imunitné reakcie. Von Willebrandov faktor môže predstavovať možný „spojovací most“ medzi hemostatickou a zápalovou dráhou, ktorý sprostredkúva adhéziu a kumuláciu ako krvných doštičiek, tak bielych krviniek. Pochopenie tejto novej biologickej úlohy vWF pri regulácii zápalových reakcií môže ponúknuť príležitosť vyvinúť úplne nové možnosti liečby pre pacientov so zápalovými poruchami a poruchami zrážanlivosti krvi, ako je vWCh, hlboká žilová trombóza a infarkt myokardu.

1.3.4 Úloha v patogenéze niektorých ochorení

Von Willebrandov faktor hrá dôležitú rolu v patogenéze ochorenia COVID-19, najmä pri COVID-19 asociovannej koagulopatii. Štúdie ukázali, že pacienti s COVID-19 majú signifikantne zvýšené hodnoty antigénu vWF a jeho aktivitu, čo zvyšuje riziko trombózy u týchto pacientov.

1.3.5 Účasť v regulácii krvného tlaku

Niektoré štúdie naznačujú, že vWF môže ovplyvniť tonus ciev a reguláciu krvného tlaku. Jeho interakcia s endotelovými bunkami a hladkými svalovými bunkami ciev môže modifikovať vaskulárny tonus, čo naznačuje jeho úlohu v regulácii krvného tlaku.

Tieto zistenia otvárajú nové možnosti pre terapeutické zásahy v rôznych oblastiach medicíny, vrátane liečby zápalových ochorení, porúch hojenia rán, regulácie imunitnej odpovede, vaskulárnych ochorení a porúch regulácie krvného tlaku. Ďalší výskum je však potrebný na lepšie pochopenie týchto mechanizmov a ich potenciálnych klinických aplikácií.

2 História von Willebrandovej choroby

2.1 História objavenia von Willebrandovho faktora

Objavenie vWF a jeho spojenie s krváčovými poruchami znamenalo prelom v medicíne. Objav vWF bol výsledkom desiatok rokov výskumu a pozorovania. Dôležitým míľnikom bol rok 1926, keď fínsky lekár Erik Adolf von Willebrand popísal novú krváčovú poruchu, ktorá sa neskôr ukázala byť spojená s nedostatkom špecifického proteínu, ktorý dnes poznáme ako vWF.

Objavu a prvému opisu vWF predchádzalo viacero míľnikov (obr. 6).

1926	50. až 60. roky 20. storočia	1971	1985
Ochorenie bolo prvýkrát opísané v roku 1926 fínskym lekárom Erikom von Willebrandom.	Tento stav bol zvyčajne spojený so zníženou hodnotou FVIII. Nedostatok FVIII bolo možné nahradiť transfúziou plazmy.	Významný pokrok dosiahli dve skupiny výskumníkov, ktoré prvýkrát pomocou imunologických testov preukázali, že FVIII a vWF sú odlišné proteíny.	Odlišná povaha vWF bola jednoznačne preukázaná charakterizáciou génu vWF štyrmi nezávislými skupinami výskumníkov.

Obr. 6 Historické míľniky vWF a vWCh v 20. storočí

2.1.1 Klinický opis nového ochorenia

V roku 1924 sa von Willebrand stretol s rodinou z fínskych Alandských ostrovov, kde zaznamenal vysoký výskyt neobvyklej krváčavej poruchy. Hlavným klinickým prípadom bola päťročná dievčina, ktorá trpela závažnými epizódami krvácania, a to aj po drobných poraneniach. Jej krvácanie bolo rozsiahlejšie ako u pacientov s klasickou hemofiliou, ktorá bola už v tom čase dobre známa.

Po ďalšom skúmaní rodiny, ktorá zahŕňala viac ako 60 členov, von Willebrand zisťoval, že tento druh krvácania bol geneticky podmienený a dedil sa autozomálne (na rozdiel od hemofílie, ktorá sa dedí viazane na pohlavný chromozóm X). Tento nový typ poruchy bol označený ako „pseudohemofília“ a neskôr ako „von Willebrandova choroba“.

2.1.2 Identifikácia von Willebrandovho faktora

Počas nasledujúcich desaťročí sa výskum tejto poruchy sústredil na odhalenie presného mechanizmu, ktorý spôsobuje krvácanie. V päťdesiatych a šesťdesiatych rokoch 20. storočia vedci začali chápať, že vWCh nebola spôsobená nedostatkom klasických zrážacích faktorov, ako sú FVIII alebo FIX (ktoré sú znížené pri hemofílii), ale niečím iným.

Až v sedemdesiatych rokoch 20. storočia sa podarilo identifikovať nový proteín v krvi, ktorý bol zodpovedný za adhéziu krvných doštičiek a transport FVIII. Tento proteín dostal názov „von Willebrandov faktor“, čo znamenalo prelom v pochopení nielen vWCh, ale aj celého procesu zrážania krvi.

Spätosť vWF a koagulačného FVIII je taká silná, že pred zavedením názvu vWF sa označoval ako antigén súvisiaci s FVIII. Zmena chápania a rešpektovania von Willebrandovho faktora ako samostatného koagulačného faktora nastala, keď sa špeciálnymi imunologickými testami vyšetrovali pacienti s hemofíliou A a pacienti s vWCh.

2.1.3 Rozlíšenie medzi hemofíliou a von Willebrandovou chorobou

Jedným z najdôležitejších objavov spojených s vWCh bolo rozlíšenie medzi hemofíliou a touto poruchou. Pacientom s hemofíliou A chýba koagulačný FVIII alebo je znížená jeho tvorba, avšak vWF je prítomný. Von Willebrandova choroba je charakterizovaná nedostatkom alebo dysfunkciou vWF.

2.1.4 Vedecké objavy a vývoj v oblasti výskumu von Willebrandovho faktora

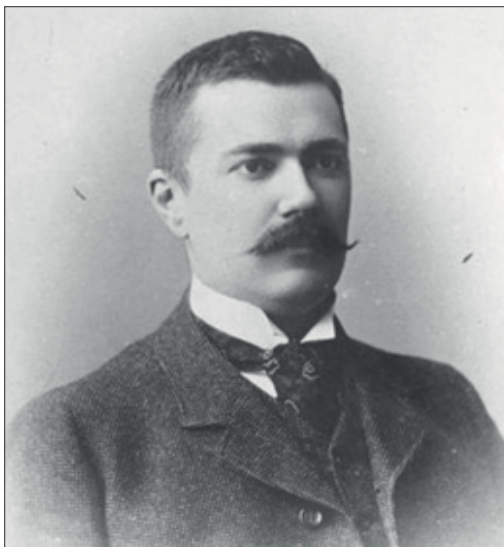
V osemdesiatych a deväťdesiatych rokoch 20. storočia výskum pokračoval v snahe lepšie pochopiť štruktúru a funkciu vWF. Vedci objavili, že vWF existuje vo forme rôzne veľkých multimérov, pričom najväčšie multiméry sú najefektívnejšie pri podpore zrážania krvi. Boli tiež identifikované rôzne typy vWCh – od miernych foriem (typ 1) až po ťažké formy (typ 3), pričom každá z týchto foriem súvisí s odlišnými defektmi v syntéze alebo funkcii vWF.

2.2 Prvý opis von Willebrandovej choroby a Erik von Willebrand

Erik Adolf von Willebrand (1870 – 1949) (obr. 7) bol významný fínsky lekár, ktorý sa preslávil svojím priekopníckym objavom krvácavej poruchy, dnes známej ako von Willebrandova choroba. Jeho práca výrazne prispela k rozšíreniu vedomostí o zrážaní krvi a dedičných krvácajúcich ochoreniach.

Erik von Willebrand sa narodil 1. februára 1870 v meste Vaasa vo Fínsku a už od mladého veku prejavoval záujem o prírodné vedy. Svoju akademickú kariéru začal na Lekárskej fakulte Univerzity v Helsinkách, kde získal lekársky diplom v roku 1896.

V čase, keď von Willebrand začal svoju kariéru, bola problematika zrážania krvi a krvácajúcich porúch relatívne nepreskúmaná. Hemofília bola už v medicíne známa, no mnohé dedičné poruchy krvi neboli ešte objavené a diagnostika krvácajúcich stavov bola obmedzená.



Obr. 7 Erik Adolf von Willebrand

2.2.1 Prvé stretnutie s „novým“ ochorením

Najväčším prínosom pre Erika von Willebranda bolo jeho stretnutie s rybárskou rodinou z fínskych ostrovov v roku 1924. V rodine zaznamenal neobvykle časté a závažné krvácavé príhody u mužov aj žien. Na klinike Diakoni v Helsinkách sa však podrobne venoval zdravotnému stavu 5-ročného dievčaťa, ktorého prípad ho zaujal najviac. Dievčina Hjördis trpela opakovanými závažnými krvácami z nosa, z slizníc, nosa a po drobných poraneniach.

V roku 1926 publikoval prvý článok, ktorý sa zaoberal dovtedy nie presne objasnenou krvácavou chorobou. Vo svojej publikácii opísal zdravotný stav spomenutej rodiny z Föglö, jedného z ostrovov Åland v Botnickom zálive. Jeho prvá pacientka Hjördis bola jednou z dvanástich súrodencov, z ktorých len dvaja netrpeli žiadnou formou krvácania. Štyri zo sestier nedovŕšili vek 5 rokov a zomreli na nekontrolovateľné krvácanie z rán, gastrointestinálneho traktu a epistaxu. Rodičia dievčaťa, Oskar a Augusta, mali v mladosti problémy hlavne s krvácaním z nosa, pričom u matky Augusty sa manifestovalo aj silné menštruačné krvácanie (obr. 8).

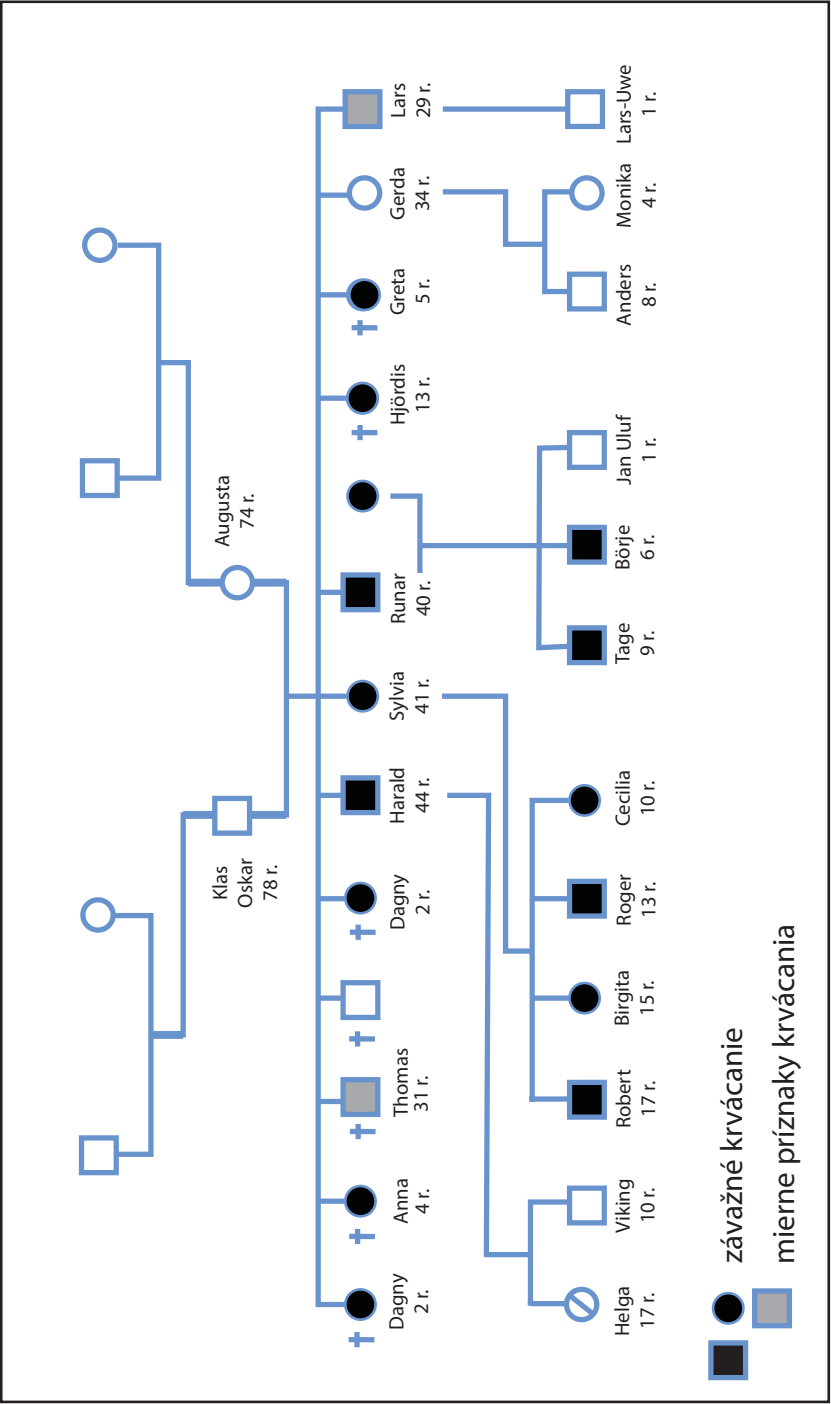
Erik von Willebrand najskôr podrobne odobral osobnú anamnézu 5-ročnej Hjördis. Ukázalo sa, že prekonala niekoľko závažných epizód krvácania z nosa a slizníc. Fyzikálne vyšetrenie pacientky nepreukázalo žiadne abnormality, okrem nálezu roztrúsených hematómov po tele. Na základe dôsledného hematologického zhodnotenia krvného obrazu a po hemostazeologických vyšetreniach sa preukázala anémia nižšieho stupňa a trombocytopenia. Signifikantný rozdiel sa však zistil pri stanovovaní času krvácania metódou podľa Duka (meranie časového intervalu medzi vpichom a momentom, kedy nastane zastavenie krvácania), pričom štandard dĺžky trvania je približne 2 – 5 minút a u vyšetrovanej pacientky dosiahol takmer 2 hodiny. Čas zrážania krvi a retrakcie koagúl boli v norme.

Hjördis vykrvácala pri svojej štvrtej menštruácii a vo veku 13 rokov zomrela. Von Willebrandov záujem o výskum krvácavej choroby sa rozšíril na celú rodinu Hjördis. Ukázalo sa, že zo 66 členov malo až 23 rôzne prejavy krvácanosti.

2.2.2 Základná charakteristika „nového“ ochorenia

V rodine postihnutej touto poruchou Erik von Willebrand pozoroval, že krvácavé príznaky sú prítomné v oboch pohlaviach, čo bol rozdiel oproti hemofilii, ktorá postihuje prevažne mužov. Po dôkladnom skúmaní dedičnosti tejto poruchy von Willebrand zistil, že krvácanie je spôsobené poruchou, ktorá sa dedí autozomálne (teda bez závislosti od pohlavia). Na základe týchto pozorovaní v roku 1926 popísal novú krvácajú poruchu, ktorú až neskôr pomenovali von Willebrandova choroba. Objav vWCh bol revolučný, pretože sa líšil od iných krvácajúcich stavov, ako je hemofília. Erik von Willebrand sa upriamil na základné charakteristiky „novej“ choroby, ktorú najskôr označil ako dedičná pseudohemofília a popísal ju týmito znakmi:

- autozomálne dominantné ochorenie, dedičnosť nezávislá od pohlavia,
- epistaxa, masívne krvácanie z ďasien, banálnych rán, silné menštruačné krvácanie,
- krvácanie do kĺbov, typické pre hemofiliu, sa vyskytuje vzácné,
- fyziologická morfológia a počet krvných doštičiek, avšak čas krvácania je mnohonásobne predĺžený,



Obr. 8 Rodokmeň rodiny Hjördis s vWCh

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázkou z knihy ***Von Willebrandova choroba***.
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.