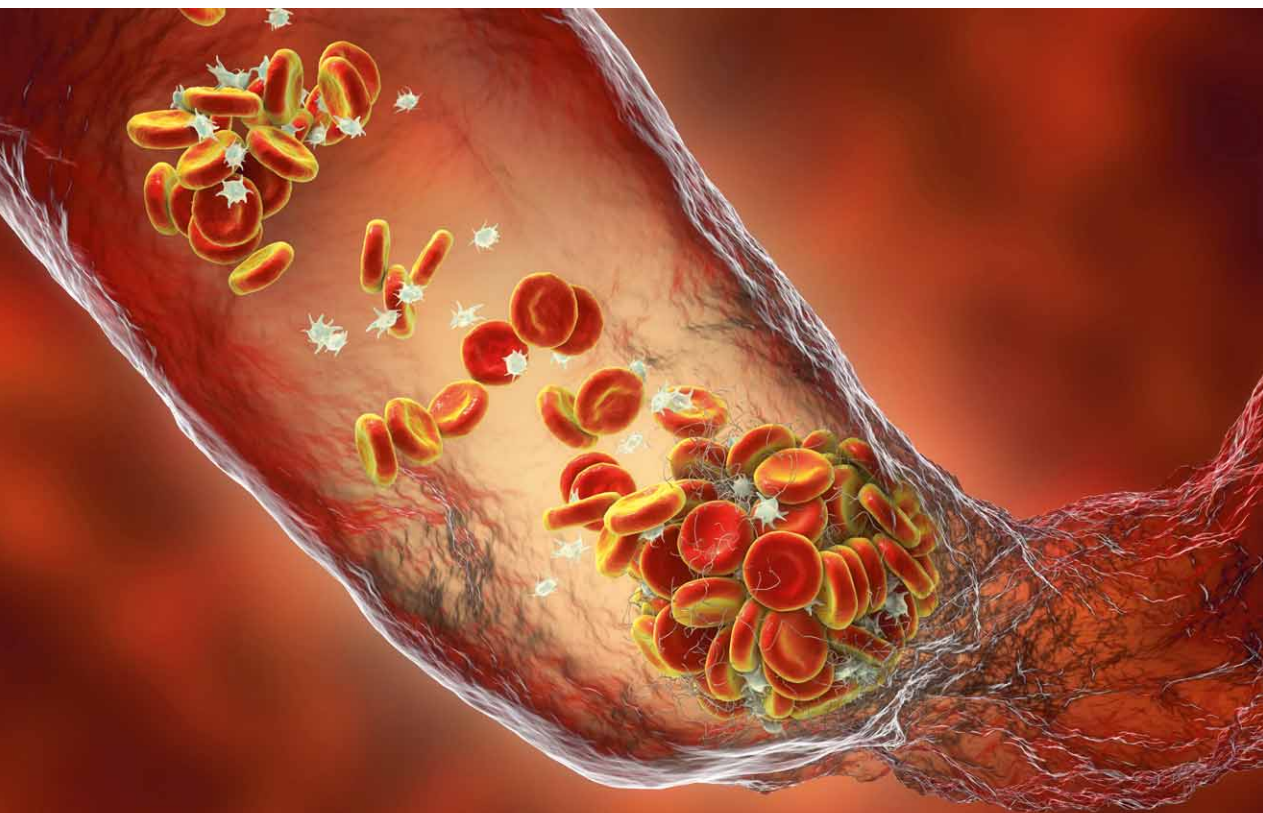


Tomáš Šimurda a kolektiv

Von Willebrandova choroba

diagnostika a léčba



VEYVONDI® (vonicog alfa) JE SCHVÁLEN PRO PREVENCI A LÉČBU KRVÁCENÍ NEBO KRVÁCENÍ PŘI OPERACI

u dospělých (věk 18 let a starší) s von Willebrandovou chorobou (VWD), pokud je léčba desmopressinem (DDAVP) samotným neúčinná nebo není indikována.¹

Přípravek VEYVONDI® se nemá používat k léčbě hemofilie A.¹



Zkrácené informace o léčivém přípravku • VEYVONDI 650 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok • VEYVONDI 1300 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
Složení: Léčivá látka: vonicogum alfa. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně vonicogum alfa 650/1300 mezinárodních jednotek (IU). Specifická aktivita přípravku VEYVONDI je přibližně 110 IU VWF:RCO/mg bílkoviny. Účinnost VWF (IU) se měří pomocí testu aktivity ristocetinového kofaktoru (VWF:RCO) podle Evropského lékopisu. Aktivita ristocetinového kofaktoru rekombinantního lidského von Willebrandova faktoru byla stanovena v porovnání s mezinárodním standardem pro koncentrát von Willebrandova faktoru (WHO). **Indikace:** Prevence a léčba krvácení nebo krvácení při operaci u dospělých (věk 18 let a starší) s von Willebrandovou chorobou (VWD), pokud je léčba desmopressinem (DDAVP) samotným neúčinná nebo není indikována. Přípravek VEYVONDI se nemá používat k léčbě hemofilie A. **Dávkování:** *Léčba krvácivých příhod (léčba dle potřeby)* Zahájení léčby: První dávka přípravku VEYVONDI má být 40 až 80 IU/kg tělesné hmotnosti. Má se dosáhnout substitučních hladin VWF:RCO > 0,6 IU/ml (60 %) a FVIII:C > 0,4 IU/ml (40 %). Pokyny pro dávkování k léčbě malých a velkých krvácení viz SPC. *Profylaktická léčba:* K zahájení dlouhodobé profylaxe krvácení u pacientů s VWD je třeba zvážet s podáváním 40 až 60 IU/kg přípravku VEYVONDI dvakrát týdně. V závislosti na stavu pacienta a na klinické odpovědi, včetně průlomového krvácení, mohou být nutné vyšší dávky (nepřekračující 80 IU/kg) nebo vyšší frekvence podávání (až třikrát týdně). *Pediatrická populace:* Bezpečnost a účinnost přípravku VEYVONDI u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Známa alergická reakce na myši nebo křeččí bílkovinu. **Upozornění:** *Hypersenzitivní reakce:* Vyskytly se hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe). Pacienti a/nebo poskytovatelé péče je třeba informovat o časných známkách hypersenzitivních reakcí, které mohou mimo jiné zahrnovat tachykardii, tiseň na hrudi, sípota a/nebo akutní respirační tiseň, hypotenzi, generalizovanou kopřivku, pruritus, rinokonjunktivitidu, angioedém, letargii, nauzeu, zvracení, parestezii, neklid, a mohou progredovat do anafylaktického šoku. V případě šoku je nutné dodržovat standardní lékařský postup pro léčbu šoku. *Trombóza a embolizace:* U pacientů vyžadujících časté dávky přípravku VEYVONDI v kombinaci s rekombinantním faktorem VIII je nutné monitorovat hladinu aktivity FVIII:C v plazmě, aby se předešlo setrvalé nadměrné hladině FVIII:C v plazmě, která může zvyšovat riziko trombotických příhod. Při podávání FVIII souběžně s přípravkem VEYVONDI je třeba používat přípravek obsahující pouze čistý FVIII. Kombinace s přípravkem FVIII, který obsahuje také VWF, představuje další riziko trombotických příhod. *Neutralizační protilátky (inhibitory):* U pacientů s VWD, zejména 3. typu, se mohou rozvinout neutralizační protilátky (inhibitory) proti von Willebrandovu faktoru. Pokud není dosaženo očekávané hladiny (VWF:RCO) v plazmě nebo pokud není odpovídající dávkou dosaženo kontroly krvácení, je třeba provést příslušný test ke stanovení přítomnosti inhibitoru von Willebrandova faktoru. U pacientů s vysokými hladinami neutralizačních protilátek proti VWF nemusí být léčba von Willebrandovým faktorem účinná a k zajištění hemostázy je třeba zvážet jiné možnosti léčby. **Významné interakce:** Nejsou známy žádné interakce přípravků obsahujících lidský von Willebrandův faktor s jinými léčivými přípravky. **Hlavní nežádoucí účinky:** Během léčby přípravkem VEYVONDI se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky: Hypersenzitivita nebo alergické reakce, tromboembolické příhody, tvorba inhibitorů proti VWF. Další nežádoucí účinky viz SPC. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, Vídeň, Rakousko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1298/001-002. **Poslední revize SPC:** 07/2024. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění, je však možné žádat o mimořádnou úhradu podle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Úplné znění SPC naleznete na www.sukl.cz.**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda e-mailem na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlase také podle národních legislativních požadavků.

REFERENCE: 1. Souhrnná informace o přípravku VEYVONDI®. 2. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0232989
Navštíveno 2.10.2024.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2

C-APROM/CZ/Vey/0002 | Datum přípravy: 10/2024





Poděkování za podporu

Vydání vysokoškolské učebnice bylo podpořené granty:

- 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 léčba

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány.

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

VON WILLEBRANDOVA CHOROBA
diagnostika a léčba

Překlad: MUDr. Ing. Eva Ondroušková

Recenzenti:

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

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

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2025

Cover Photo © depositphotos.com, 2025

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 10 325. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová

Sazba a zlom Josef Lutka

Obrázky překreslila podle podkladů autorů Julie Šonská

Počet stran 120

1. vydání, Praha 2025

Tisk a vazba Graspo CZ, a.s., Zlín

Autoři a nakladatelství děkují společností CSL Behring s.r.o., Octapharma CZ s.r.o., Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.za podporu, která umožnila vydání publikace.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-8315-9 (ePub)

ISBN 978-80-271-8314-2 (pdf)

ISBN 978-80-271-5211-7 (print)

Hlavní autor a editor

doc. MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MPH Klinika hematologie a transfúziologie JLF UK a UN Martin

Spoluautoři

prof. MUDr. Ján Staško, PhD.	Klinika hematologie a transfúziologie JLF UK a UN Martin
doc. Ing. Ingrid Škorňová, PhD.	Ústav klinickej biochémie JLF UK a UN Martin
MUDr. Monika Brunclíková, PhD.	Klinika hematologie a transfúziologie JLF UK a UN Martin
MUDr. Miroslava Drotárová, PhD.	Klinika hematologie a transfúziologie JLF UK a UN Martin
MUDr. Kristína Mária Beláková	Klinika hematologie a transfúziologie JLF UK a UN Martin
MUDr. Vanesa Chudjaková	Klinika detskej anestéziologie a intenzívnej medicíny JLF UK a UN Martin

Obsah

Zkratky	9
Poděkování	11
Úvod	12
1 Von Willebrandův faktor	13
1.1 Von Willebrandův faktor v procesu hemostázy	13
1.1.1 Von Willebrandův faktor: úloha v primární a sekundární hemostáze	13
1.1.2 Vliv kvantitativní a kvalitativní poruchy von Willebrandova faktoru	14
1.2 Syntéza a struktura von Willebrandova faktoru	17
1.2.1 Syntéza von Willebrandova faktoru	17
1.2.2 Struktura von Willebrandova faktoru	18
1.2.2.1 Zralá struktura von Willebrandova faktoru	19
1.2.2.2 Destičkový von Willebrandův faktor	20
1.3 Funkce von Willebrandova faktoru v dalších biologických procesech	20
1.3.1 Regulace zánětlivého procesu	20
1.3.2 Účast v angiogenezi	20
1.3.3 Vliv na imunitní odpověď	21
1.3.4 Úloha v patogenezi některých nemocí	21
1.3.5 Účast na regulaci krevního tlaku	21
2 Historie von Willebrandovy choroby	22
2.1 Historie objevení von Willebrandova faktoru	22
2.1.1 Klinický popis nového onemocnění	22
2.1.2 Identifikace von Willebrandova faktoru	22
2.1.3 Rozlišení mezi hemofilii a von Willebrandovou chorobou	23
2.1.4 Vědecké objevy a vývoj v oblasti výzkumu von Willebrandova faktoru	23
2.2 První popis von Willebrandovy choroby a Erik von Willebrand	23
2.2.1 První setkání s rodinou s „novým“ onemocněním	24
2.2.2 Základní charakteristika „nového“ onemocnění	24
2.3 Další milníky napříč historií ve 20. století	26
3 Epidemiologie, klasifikace a dědičnost	27
3.1 Dědičnost	29
3.1.1 Autosomálně dominantní dědičnost	29
3.1.2 Autosomálně recesivní dědičnost	31

4 Klinické projevy	33
4.1 Specifika klinických projevů jednotlivých podtypů von Willebrandovy choroby	34
4.1.1 Klinické projevy von Willebrandovy choroby typu 1	35
4.1.2 Klinické projevy von Willebrandovy choroby typu 2	36
4.1.3 Klinické projevy von Willebrandovy choroby typu 3	37
4.2 Specifikace klinických projevů u žen	38
4.2.1 Kontraceptiva	39
4.2.2 Těhotenství a von Willebrandova choroba	39
4.3 Klinické projevy při získaném von Willebrandově syndromu	40
4.4 Destičkový typ von Willebrandovy choroby	42
4.5 Heydeův syndrom	42
4.6 ISTH Bleeding Assessment Tool – klinické hodnocení rizika krvácení u pacientů s krvácivými poruchami hemostázy	44
4.6.1 Klinická kritéria ISTH BAT	44
4.6.2 Hodnocení ISTH Bleeding Assessment Tool	48
5 Laboratorní diagnostika	49
5.1 Screeningové testy	51
5.2 Specifické testy	52
5.2.1 Funkční testy von Willebrandova faktoru	53
5.2.2 Antigenní testy von Willebrandova faktoru	59
5.2.3 Aktivita faktoru VIII	60
5.3 Další testy	61
5.4 Analýza multimerů von Willebrandova faktoru	63
5.5 Diagnostika destičkového typu von Willebrandovy choroby	66
5.6 Diagnostika získaného von Willebrandova syndromu	67
5.6.1 Diagnostika Heydeova syndromu	67
5.7 Genetické pozadí von Willebrandovy choroby	68
5.7.1 Korelace mezi fenotypem a genotypem	72
6 Management léčby	73
6.1 Desmopresin	73
6.2 Léčba koncentráty koagulačních faktorů	74
6.3 Další možnosti léčby	78
6.3.1 Inhibitory fibrinolýzy	78
6.3.2 Hormonální léčba	78
6.3.3 Transfúze koncentráty trombocytů	79
6.4 Perioperační management	79
6.5 Riziko tromboembolie a její management	82
6.6 Management těhotenství a porodu	83
6.6.1 Péče o novorozence	86
6.7 Léčba krvácení z trávicího traktu souvisejícího s angiodysplazií	87
6.8 Profylaktická léčba	88

6.8.1	Význam dlouhodobé profylaxe	89
6.9	Management léčby alopriilátů proti von Willebrandovu faktoru	91
6.10	Management léčby destičkového typu von Willebrandovy choroby	92
6.11	Management léčby získaného von Willebrandova syndromu a Heydeova syndromu	93
6.11.1	Náhrada aortální chlopně	93
6.11.2	Management gastrointestinálního krvácení	94
6.11.3	Léčba získaného von Willebrandova syndromu	94
6.12	Výzkum v oblasti nových možností léčby von Willebrandovy choroby ...	95
6.12.1	Genová terapie	95
6.12.2	Buněčná terapie	96
6.12.3	Kompenzace nedostatku FVIII	96
6.12.4	Zabránění degradaci von Willebrandova faktoru	98
6.12.5	Zvýšení endogenního von Willebrandova faktoru	99
Literatura		101
Rejstřík		107
Souhrn		109
Summary		111

Zkratky

4PLC	metoda čtyřparametrové logistické křivky
AAV	adeno-associated virus
AD	autosomálně dominantní dědičnost
ADAMTS13	metaloproteináza
APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
AR	autosomálně recesivní dědičnost
AvWS	získaný von Willebrandův syndrom
BMI	index tělesné hmotnosti
cDNA	komplementární DNA
CNS	centrální nervový systém
CT	closure time
Crispr-Cas9	clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9
DDAVP	desmopresin
DT-vWCh	destičkový typ vWCh
EAHAD	Evropská asociace pro hemofilii a příbuzné choroby
ECFC	endothelial colony forming cells
ECMO	extrakorporální membránová oxygenace
ER	endoplazmatické retikulum
F	faktor
FIIa	trombin
FVIII:Ac	aktivita FVIII
GnRH	gonadotropin uvolňující hormon
GIT	gastrointestinální trakt
GP	glykoprotein
HMW	multimery s vysokou molekulovou hmotností
HRP	křenová peroxidáza
H ₂ O ₂	peroxid vodíku
IL	interleukin
i.v.	intravenózní
IMW	multimery se střední molekulovou hmotností
ISTH	Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu
ISTH BAT	ISTH Bleeding Assessment Tool
LMW	multimery s nízkou molekulovou hmotností
LVAD	levokomorová srdeční podpora
mAb	monoklonální protilátka
MGUS	monoklonální gamapatie nejistého významu
MT	multidisciplinární tým
N	norma
NGS	sekvenování nové generace
NHP	normální lidská plazma
O.D.	optická hustota

PPH	poporodní krvácení
PRP	plazma bohatá na krevní destičky
rFVIII	rekombinantní FVIII
RIPA	ristocetinem indukovaná agregace trombocytů
RLU	relativní světelná jednotka
s.c.	subkutánní
SDS	dodecylsírán sodný
sm	rozmazaný vzor
TALENs	transcription activator-like effector nucleases
TMB	tetrametylbenzidín
TTP	trombotická trombocytopenická purpura
TxA	kyselina tranexamová
UL	ultravelké multimery
VWD-PN	von Willebrand disease prophylaxis network
vWF	von Willebrandův faktor
vWF:Ag	antigen vWF
vWF:CBA	vazba kolagenu na vWF
vWF:GPIbR	ristocetin kofaktorová aktivita vWF s mikropartikulemi
vWF:PBA	vazba vWF na trombocyty
vWF:RCo	ristocetinový kofaktor vWF
vWFpp	propeptid vWF
vWCh	von Willebrandova choroba

Poděkování

V úvodu bych rád vyjádřil upřímné poděkování všem, kteří mě při vzniku této knihy podporovali. Osobní poděkování patří mé rodině – za jejich neustálou lásku, porozumění, trpělivost a podporu po celou dobu psaní knihy. Bez jejich povzbuzování, které bylo pro mě nenahraditelné, bych nemohl knihu úspěšně dokončit.

Při příležitosti 100. výročí prvního popisu von Willebrandovy choroby si s pokorou uvědomujeme, jak dlouhý a náročný kus cesty medicína urazila v porozumění, diagnostice a léčbě tohoto dědičného krvácivého onemocnění. Pokrok, kterého jsme dosáhli, je výsledkem stoleté vytrvalé práce a odhodlání jednotlivců – lékařů, výzkumníků, zdravotnického personálu, pacientů a jejich rodin – jako i podpory ze strany odborných a veřejných institucí. Upřímně děkuji všem, kteří svojí prací, zkušenostmi a ochotou přispěli k tomu, aby péče o pacienty s von Willebrandovou chorobou dosáhla dnešní úrovně.

Dále bych chtěl poděkovat všem spoluautorům, již se aktivně podíleli na přípravě této vysokoškolské učebnice. Za autorský kolektiv patří zvláštní poděkování: **prof. MUDr. Jánů Staškovi, PhD., doc. Ing. Ingrid Škorňové, PhD., MUDr. Monice Brunclíkové, PhD., MUDr. Miroslave Drotárové, PhD., MUDr. Kristíne Márii Belákové a MUDr. Vanese Chudjakové**, kteří svými odbornými příspěvky významně přispěli k této knize.

Na závěr bych rád poděkoval slovenským a českým zastoupením společností **CSL Behring, Takeda a Octapharma** za finanční podporu.

Tato kniha je určena jako učební text studentům lékařských a zdravotnických fakult a dále pedagogům, lékařům a všem odborníkům, kteří se zajímají o nejčastější vrozenou krvácivou poruchu hemostázy.

Věřím, že tato kniha úspěšně naplní svůj odborný i didaktický cíl a čtenáři v ní naleznou nové poznatky z oblasti diagnostiky a managementu léčby von Willebrandovy choroby.

Tomáš Šimurda

Úvod

V roce 1926 zaznamenal finský lékař Erik Adolf von Willebrand na odlehlém souostroví Ålandy v Baltském moři mimořádně závažný a dosud neznámý případ krvácivého onemocnění. Tímto objevem položil základy pro rozpoznání nové vrozené poruchy srážení krve, která později dostala jeho jméno – von Willebrandova choroba. Od popsané události uplynulo 100 let a za tu dobu poznatků o této nemoci výrazně přibýlo. Dnes je von Willebrandova choroba jednou z nejčastějších vrozených krvácivých poruch; postihuje přibližně 1 % světové populace a její klinické projevy mohou být velmi různorodé, od mírného krvácení až po život ohrožující.

Tento výjimečný milník – 100. výročí objevu von Willebrandovy choroby – nabízí příležitost nejen k reflexi historického vývoje lékařských poznatků, ale také zhodnocení pokroku v diagnostice, léčbě a každodenním životě pacientů s tímto onemocněním. Od prostého pozorování v jedné rodině přes objev von Willebrandova faktoru (vWF) až po dnešní sofistikovanou diagnostiku, genetické testování a personalizovanou léčbu představuje tento příběh jeden z nejinspirativnějších v oblasti hematologie.

Tato vysokoškolská učebnice poskytuje vhled do různých aspektů daného onemocnění – od diagnostických přístupů přes klinické projevy až po management léčby. Nezapomíná ani na historické souvislosti a osobnost samotného Erika von Willebranda, kterému výjimečný pozorovací talent a vědecká zvědavost umožnily definovat dosud neznámé onemocnění.

1 Von Willebrandův faktor

1.1 Von Willebrandův faktor v procesu hemostázy

Von Willebrandův faktor (vWF) je glykoprotein, který sehrává klíčovou roli v procesu hemostázy. vWF je zodpovědný za několik kritických kroků v tomto procesu, především za správnou funkci krevních destiček a za stabilizaci koagulačního faktoru VIII (FVIII). Hemostáza je základní biologický proces, který zajišťuje rychlou zástavu krvácení způsobeného poraněním cév. Tento proces má dvě hlavní fáze:

1. **Primární hemostáza:** V této fázi dochází k vytvoření tzv. „destičkové“ nebo-li primární hemostatické zátky. Při poškození cévy se trombocyty shromažďují v místě poranění, kde se aktivují a vážou na poškozenou cévní stěnu. Tento proces umožňuje vWF, který zprostředkovává přilnutí krevních destiček ke kolagenu odhalenému při poškození cévy.
2. **Sekundární hemostáza:** Po vytvoření destičkové zátky se spouští koagulační kaskáda, která vede k tvorbě fibrinové sítě. Tato síť zpevňuje zátku a vytváří stabilní sraženinu. Úlohou vWF v této fázi je stabilizovat a chránit FVIII, který je nezbytný pro aktivaci koagulačních reakcí.

Nedostatek nebo dysfunkce vWF vede k poruše srážlivosti krve, která je charakteristická pro von Willebrandovu chorobu (vWCh), trombotickou trombocytopenickou purpuru (TTP) a Bernardův–Soulierův syndrom.

1.1.1 Von Willebrandův faktor: úloha v primární a sekundární hemostáze

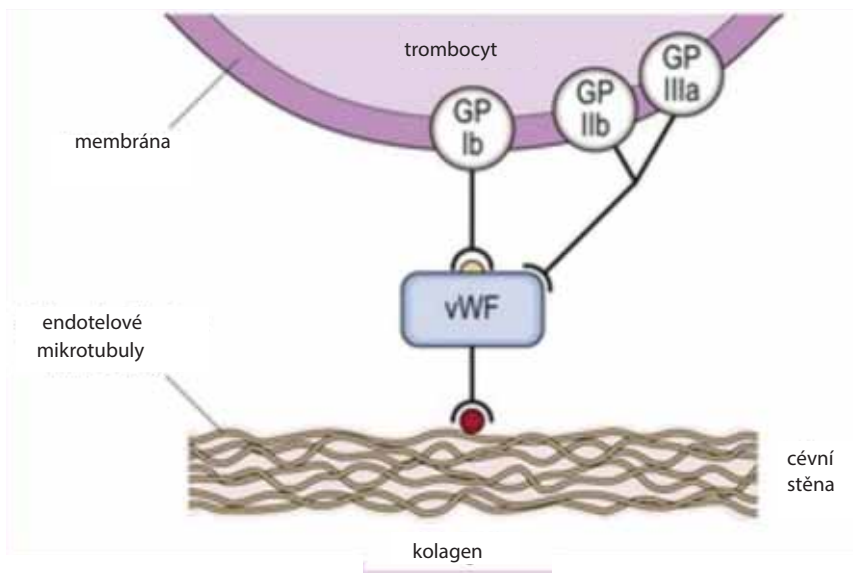
vWF plní v hemostáze dvě základní funkce:

1. Adhezivita (přilnavost) krevních destiček

vWF zprostředkovává přilnavost krevních destiček k poškozené cévní stěně tím, že se váže na kolagen v oblasti poranění. Toto spojení umožňují receptory umístěné na povrchu krevních destiček. Interakce trombocytu a vWF probíhá prostřednictvím glykoproteinového receptoru Ib (GPIb) (obr. 1) a α IIb β 3 integrinu. Interakce vWF–GPIb umožňuje krevním destičkám rolovat po poškozených endotelových buňkách a subendotelu, díky čemuž se krevní destičky rychle přichytí v místě poranění, kde se vytvoří počáteční destičková zátká, a dojde k zástavě krvácení.

Tato interakce s nízkou afinitou poskytuje čas na aktivaci integrinu α IIb β 3, který se následně váže na vWF, fibrinogen, fibrin a různé proteiny extracelulární matrix, což vede k pevnější adhezi trombocytů a jejich agregaci.

Úloha vWF při adhezi a agregaci trombocytů je klíčová při vysokých rychlostech proudění (tj. v arteriolách, v mikrocirkulaci a v případě kritické stenózy arterie): při zvyšujících se rychlostech proudění je tvorba agregátů postupně více závislá na vWF.



Obr. 1 Receptory trombocytů

2. Stabilizace FVIII

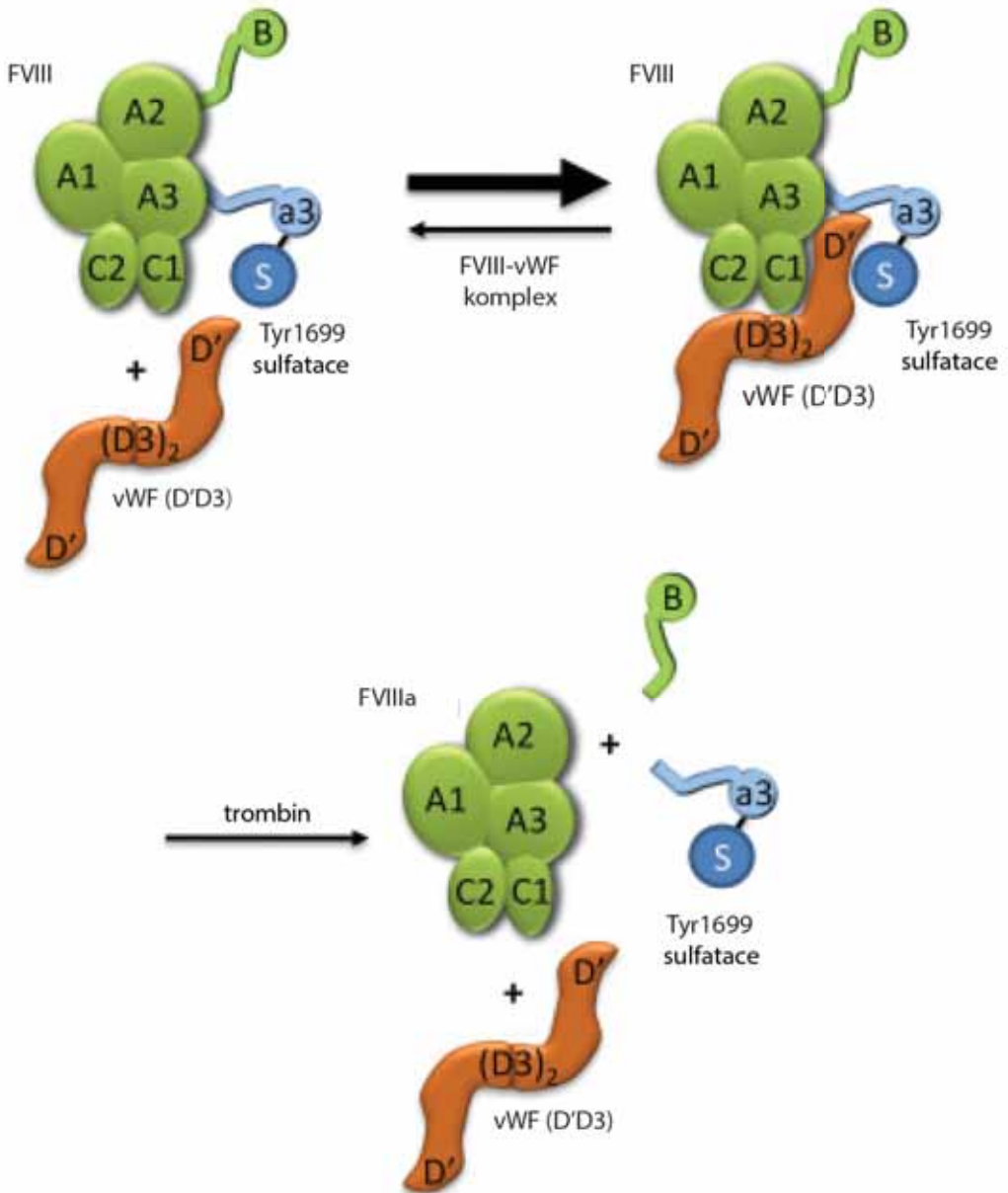
FVIII, kritický protein v koagulační kaskádě, cirkuluje v krvi vázaný na vWF. vWF proto slouží jako nosič (nosný protein) pro koagulační FVIII; ten tak chrání před proteolytickou degradací, prodlužuje poločas jeho rozpadu a také zlepšuje jeho funkci směřováním jeho lokalizace na místo vaskulárního poškození. Bez vazby s vWF se koagulační FVIII rychle vylučuje z oběhu. V rámci vlastní koagulační dráhy štěpí trombin vazebné místo pro FVIII s vWF, a umožňuje tak uvolnění (aktivaci) FVIII, aby pokračoval proces hemostázy. Uvolněný FVIII se podílí na tvorbě fibrinové sraženiny, která zpevňuje destičkovou zátku a zajišťuje dlouhodobou stabilizaci krevní sraženiny (obr. 2).

1.1.2 Vliv kvantitativní a kvalitativní poruchy von Willebrandova faktoru

Při nedostatku či dysfunkci vWF dochází k narušení celého procesu hemostázy, což vede ke zvýšené náchylnosti ke krvácení. Ta se může projevovat různou mírou závažnosti v závislosti na tom, zda je problémem nedostatek samotného faktoru, jeho abnormální funkce anebo kombinace obojího (obr. 3).

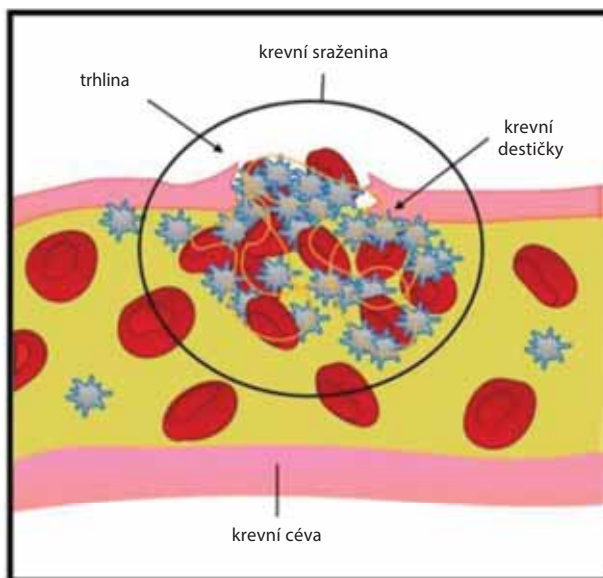
■ Porušená adhezivita (přilnavost) krevních destiček

Nedostatek vWF nebo nefunkční vWF vedou k situaci, kdy se krevní destičky nedokážou správně přichytit na místo poškození cévy, což vede k neschopnosti vytvořit primární hemostatickou zátku. Tento problém je nejvýraznější v oblastech, kde krev proudí rychle, a kde je tudíž správná funkce vWF klíčová, např. v arteriích.

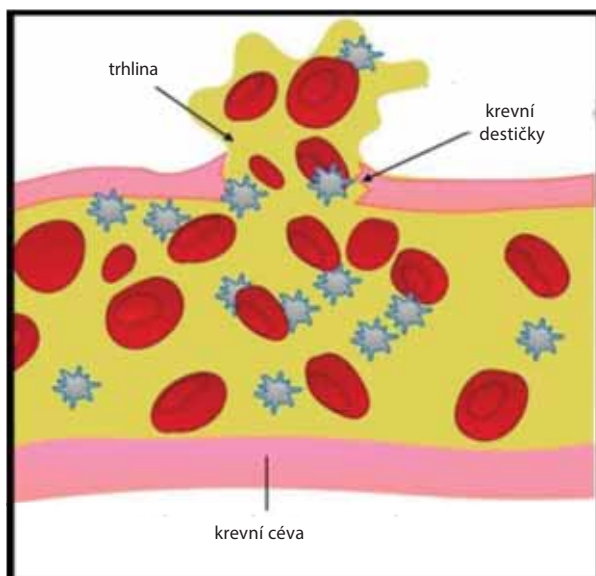


Obr. 2 Tvorba komplexu vWF a FVIII

Krvácení se zastaví vytvořením
krevní sraženiny.



Při vWCh nedochází k tvorbě krevní sraženiny
a pacient nepřestává krvácet.



Obr. 3 Porovnání hemostázy u zdravých osob a u pacientů s vWCh

■ Nedostatečná stabilizace FVIII

Bez dostatečného množství vWF není FVIII náležitě stabilizovaný, což vede ke snížení jeho hodnot v krevním oběhu. Důsledkem je zhoršení aktivity koagulační kaskády a potažmo prodloužení krvácení při úrazech nebo chirurgických výkonech.

1.2 Syntéza a struktura von Willebrandova faktoru

vWF je velký multimerní glykoprotein. Tento protein prochází komplexním procesem syntézy a úprav, které zahrnují fáze před translací (na úrovni genu a mRNA) a po translaci (posttranslační modifikace), jež určují jeho výslednou funkční strukturu. Jelikož má zásadní funkci při zástavě krvácení, je důležité pochopit proces jeho syntézy a strukturu, která umožňuje jeho různé biologické funkce.

1.2.1 Syntéza von Willebrandova faktoru

vWF se syntetizuje primárně ve dvou typech buněk:

1. **endotelové buňky** – tvoří výstelku krevních cév a jsou hlavním zdrojem vWF v krevním oběhu. Endotelové buňky syntetizují vWF a ukládají ho do speciálních granul nazývaných Weibelova–Paladeho tělíska, z nichž se faktor uvolňuje při stimulaci, například při poškození cév.
2. **megakaryocyty** – nacházejí se v kostní dřeni a produkují krevní destičky. vWF syntetizovaný v megakaryocytech se nachází uvnitř trombocytů a uvolňuje se při jejich aktivaci v místě poškození cév.

Proces syntézy vWF začíná na úrovni genu vWF, který se nachází na 12. chromozomu. Po transkripci a translaci je rozsáhlá a komplikovaná struktura vWF podrobena nemalému nitrobuněčnému zpracování. Postupně dochází k úpravám v buněčných partikulích. Posttranslační úpravy zajišťují správnou funkci proteinu.

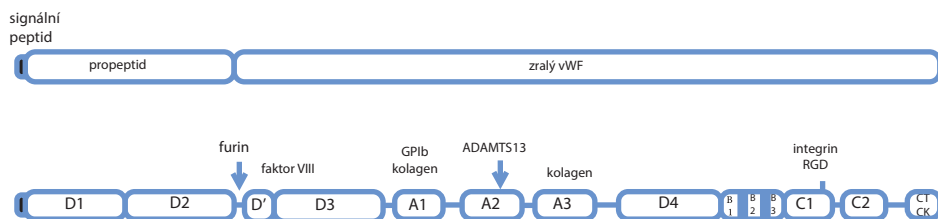
■ Posttranslační modifikace

- **Glykosylace.** V průběhu syntézy je vWF glykosylovaný, což znamená, že jsou k němu připojeny sacharidové řetězce. Tato úprava je důležitá kvůli stabilitě proteinu a jeho schopnosti interagovat s ostatními složkami hemostázy.
- **Multimerizace.** vWF existuje ve formě monomerů, které se následně spojují v multimery. Multimerizace probíhá v endoplazmatickém retikulu a Golgiho aparátu uvnitř buněk. Multimery jsou neaktivnější formou vWF a čím jsou větší, tím je protein účinnější z hlediska přilnavosti krevních destiček.
- **Skladování.** Po posttranslačních úpravách se vWF ukládá do Weibelových–Paladeho tělísek v endotelových buňkách a do alfa-granul v trombocytech. Tato skladovací granula umožňují v případě poškození cév rychlé uvolnění vWF do krevního oběhu, kde začne plnit svou hemostatickou funkci.

1.2.2 Struktura von Willebrandova faktoru

Struktura vWF prochází složitým vývojem od transkripce genu až po tvorbu zralého multimerního proteinu. Pro vytvoření funkční formy vWF jsou nezbytně nutné klíčové posttranslační modifikace jako glykosylace a multimerizace.

vWF je velký protein s komplexní strukturou, jež má různorodé funkce v procesu hemostázy. Nově nasyntetizovaný vWF je ve formě pre-/propeptidu (prekurzoru vWF) a obsahuje následující oblasti (obr. 4):



Obr. 4 Molekula vWF před translačními úpravami

- **Signální peptidová sekvence.** Krátký úsek na N-konci proteinu, který usměrňuje protein do endoplazmatického retikula (ER). Po vstupu do ER je tento signální peptid odštěpený.
- **Propeptidová sekvence.** Tato část proteinu se nachází mezi signální peptidovou sekvencí a zralým vWF. Slouží jako důležitá regulační sekvence a zajišťuje správnou multimerizaci vWF. Tato část se oddělí po dokončení syntézy zralého proteinu.
- **Zralý von Willebrandův faktor.**

Po translaci v cytoplazmě vstupuje prekurzorový vWF do endoplazmatického retikula, kde podstupuje více posttranslačních modifikací, jež jsou nezbytné pro jeho správnou strukturu a funkci.

- **Odštěpení signální peptidové sekvence.** Krátce po translaci se signální sekvence odstraní, čímž je umožněn vstup prekurzorového proteinu do sekrečního systému buňky (endoplazmatické retikulum a Golgiho aparát). V endoplazmatickém retikulu vytváří základní podjednotka vWF nejprve dimery, které následně v Golgiho aparátu polymerizují na multimery.
- **Glykosylace a multimerizace.**
- **Odštěpení propeptidu.** K oddělení propeptidové sekvence dojde předtím, než se vWF transportuje do Weibelových–Paladeho tělísek v endotelových buňkách nebo do alfa-granul v trombocytech, kde je uskladněný a připravený na uvolnění do krevního oběhu při procesu srážení krve. K definitivní disociaci propeptidu a zralého vWF dochází v plazmě za působení proteolytického enzymu furinu. Dále tyto dvě molekuly cirkulují nezávisle na sobě.
- **Tvorba vazebných míst pro faktor VIII.**

1.2.2.1 Zralá struktura von Willebrandova faktoru

Po dokončení všech posttranslačních úprav nabývá vWF zralé a funkční podoby. Samotná primární struktura molekuly zralého vWF je tvořena základním monomermem, který obsahuje 2050 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 270 kDa. Přestože je vWF na počátku monomer, biologicky aktivní formu představuje multimer, který se skládá z několika desítek monomerů (obr. 5).

- **Monomer.** Každý monomer vWF má molekulovou hmotnost přibližně 270 kDa a skládá se z více než 2000 aminokyselin. Monomery nesou různé domény umožňující interakce s jinými molekulami, jako jsou glykoproteiny na povrchu trombocytů (GPIb) a kolagen v poškozené cévní stěně.
- **Multimer.** Zralý vWF je multimerizovaný protein sestávající z většího množství monomerů spojených disulfidickými můstky. Multimery jsou nezbytné pro hemostatické funkce, přičemž větší multimery mají vyšší schopnost vázat se na krevní destičky a poškozená místa cévní stěny.



Obr. 5 Klasická doménová struktura zralého vWF

Každý monomer vWF nese několik specifických domén (jeden monomer jich obsahuje celkem 15) (obr. 5), které jsou zodpovědné za interakce s různými molekulami v procesu hemostázy:

- **Doména A1.** Je zodpovědná za vazbu vWF na receptor GPIb na povrchu krevních destiček. Tato vazba způsobuje přilnavost trombocytů k místu poranění cévy.
- **Doména A2.** V této části proteinu se nachází místo štěpení vWF enzymem ADAMTS13. Štěpení vWF je nutné z důvodu regulace velikosti multimerů, protože nadměrně velké multimery mohou vést k nepřiměřené agregaci krevních destiček a k patologické tvorbě sraženin.
- **Doména A3.** Umožňuje vazbu vWF na kolagen obnažený po poškození cévní stěny. Tato interakce je zásadní pro přilnavost vWF k místu poranění a začátek srážení krve.
- **Doména C.** Tato část proteinu se podílí na multimerizaci a tvorbě vysokomolekulárních forem vWF, které mají nejvyšší biologickou aktivitu.
- **Doména D.** Tato doména vWF váže a stabilizuje koagulační FVIII v krevním oběhu. FVIII je nezbytný pro správné fungování koagulační kaskády a jeho vazba na vWF chrání tento faktor před rychlou degradací.

V nepoškozených cévách cirkuluje vWF v globulární formě jako tzv. složená pružina. vWF je však v krevním oběhu vysoce dynamický a při vysokých rychlostech se globulární forma rychle rozvine a přejde do protáhlé lineární formy, čímž vWF změní svůj funkční stav z neaktivního na vysoce reaktivní.

1.2.2.2 Destičkový von Willebrandův faktor

Destičkový vWF představuje specifickou variantu vWF, která je přítomna v krevních destičkách (trombocytech). Tento faktor je uložen v jejich alfa-granulech, a to v podobě menších multimerů než plazmatický vWF. Co do velikosti multimerů je méně rozmanitý; v tak obrovských formách jako v plazmě neexistuje. Jeho multimery jsou v krevních destičkách obvykle menší a mají méně možností k interakci s kolagenem než plazmatické formy.

Po aktivaci krevních destiček se tento vWF uvolňuje z alfa-granul, a přestože může tvořit multimery, jeho primární funkcí je podpora agregace, nikoliv adheze ke kolagenu.

Glykosylace destičkového vWF je méně rozsáhlá a má jiné uspořádání, které je přizpůsobené specifickým funkcím v krevních destičkách. Tento faktor je určen k interakci s receptory na povrchu krevních destiček (především GPIb); jeho glykosylace je méně zaměřená na dlouhodobou stabilitu v krevním oběhu a více na funkci při aktivaci a agregaci krevních destiček.

1.3 Funkce von Willebrandova faktoru v dalších biologických procesech

vWF se stal předmětem intenzivního výzkumu nejen v souvislosti s krvácivými poruchami, ale i v kontextu dalších stavů, jako jsou vaskulární onemocnění a záněty. Následuje stručný přehled dalších esenciálních úloh vWF.

1.3.1 Regulace zánětlivého procesu

Nové studie naznačují, že vWF může ovlivňovat zánětlivé procesy. Jeho interakce s různými buňkami imunitního systému, jako jsou neutrofily a monocyty, může modifikovat zánětlivou odpověď. vWF je například schopen ovlivnit migraci těchto buněk do místa zánětu, což naznačuje jeho potenciální úlohu v regulaci zánětu.

V průběhu zánětlivých procesů se uvolňují různé mediátory. Tyto mediátory aktivují vyplavování dalších složek, mj. kupř. Weibelových–Paladeho tělísek, a tudíž ve zvýšené míře i vWF. vWF je – stejně jako C-reaktivní protein – reaktantem akutní fáze. Jeho hodnota se zvyšuje při zánětlivých a metabolických poruchách. Různé mediátory zánětu (cytokiny, superoxidové anionty, histamin a trombin) způsobují zvýšení vWF různými mechanismy. Uvedené údaje naznačují, že cytokiny mohou potenciálně ovlivňovat metabolismus vWF. Tuto hypotézu je však třeba potvrdit dalšími studiemi.

1.3.2 Účast v angiogenezi

Angiogeneze, proces tvorby nových krevních cév, je nezbytná pro regeneraci tkání a hojení ran. Výzkumy ukazují, že vWF může ovlivnit angiogenezi prostřednictvím interakce s endotelovými buňkami a působením na jejich proliferaci a migraci. Tato zjištění naznačují, že vWF může hrát roli při regeneraci tkání a hojení ran.

1.3.3 Vliv na imunitní odpověď

Kromě přímé interakce s imunitními buňkami může vWF ovlivňovat i aktivaci komplementového systému. Jeho schopnost vázat se na různé proteiny komplementu může modifikovat imunitní odpověď, což naznačuje jeho roli v regulaci imunity.

Trombóza s kumulací krevních destiček do místa poškození cévy a imunitní odpověď s přitahováním leukocytů do zanícených tkání byly tradičně považovány za dvě odlišné dráhy. Tento pohled se změnil se zavedením nového konceptu imunotrombózy. Bylo zjištěno, že vWF hraje důležitou roli při regulaci imunitní odpovědi v místech poškození krevních cév. Tento výzkum poprvé ukazuje, že vWF nejen reguluje srážení krve v místě poškození, ale také spouští lokální imunitní reakce. vWF může představovat možnou „spojnici“ mezi hemostatickou a zánětlivou dráhou, jež zprostředkovává adhezi a kumulaci krevních destiček i leukocytů. Pochopení této nové biologické úlohy vWF v regulaci zánětlivých reakcí může znamenat příležitost pro zcela nové možnosti léčby pacientů se zánětlivými poruchami a poruchami srážení krve, jako jsou vWCh, hluboká žilní trombóza a infarkt myokardu.

1.3.4 Úloha v patogenezi některých nemocí

vWF sehrává důležitou roli v patogenezi onemocnění covid-19, zejména v případě koagulopatie spojené s covid-19. Studie ukázaly, že pacienti s covid-19 mají signifikantně zvýšené hodnoty a aktivitu antigenu vWF, což u těchto pacientů zvyšuje riziko trombózy.

1.3.5 Účast na regulaci krevního tlaku

Některé studie naznačují, že vWF může ovlivňovat tonus cév a regulaci krevního tlaku. Jeho interakce s buňkami endotelu a hladké svaloviny cév může modifikovat cévní tonus, což naznačuje jeho úlohu v regulaci krevního tlaku.

Tato zjištění otevírají nové možnosti pro terapeutické zásahy v různých oblastech medicíny, včetně léčby zánětlivých onemocnění, poruch hojení ran, regulace imunitní odpovědi, cévních onemocnění a poruch regulace krevního tlaku. K lepšímu pochopení těchto mechanismů a jejich možného klinického využití je však třeba dalšího výzkumu.

2 Historie von Willebrandovy choroby

2.1 Historie objevení von Willebrandova faktoru

Objevení vWF a jeho spojení s krvácivými poruchami znamenalo průlom v medicíně. Objev vWF byl výsledkem desítek let výzkumů a pozorování. Důležitým milníkem byl rok 1926, kdy finský lékař Erik Adolf von Willebrand popsal novou krvácivou poruchu, která, jak se později ukázalo, souvisí s nedostatkem specifického proteinu, dnes známého jako vWF.

Objevu a prvnímu popisu vWF předcházelo několik milníků (obr. 6).

1926	50.–60. léta 20. století	1971	1985
Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1926 finským lékařem Erikem von Willebrandem	Tento stav býval spojován se sníženou hodnotou FVIII. Nedostatek FVIII bylo možno nahradit transfúzí plazmy	Významného pokroku dosáhly dvě skupiny vědců, které poprvé pomocí imunologických testů prokázaly, že FVIII a vWF jsou dva různé proteiny	Čtyři nezávislé skupiny vědců jednoznačně prokázaly odlišnou povahu vWF izolováním genu vWF a jeho charakterizací

Obr. 6 Historické milníky vWF a vWCh ve 20. století

2.1.1 Klinický popis nového onemocnění

V roce 1924 se von Willebrand setkal s rodinou z finských Ålandských ostrovů, kde si všiml vysokého výskytu neobvyklé krvácivé poruchy. Hlavním klinickým případem byla pětiletá dívka, která trpěla závažnými epizodami krvácení, a to i po drobných poraněních. Krvácení u ní bylo rozsáhlejší než u pacientů s klasickou hemofilií, která byla v té době již dobře známá.

Po dalším vyšetřování rodiny, která zahrnovala více než 60 členů, von Willebrand zjistil, že tento druh krvácení je geneticky podmíněný a dědí se autosomálně (na rozdíl od hemofilie, u níž je dědičnost vázaná na pohlavní chromozom X). Tento nový typ poruchy byl označen jako „pseudohemofilie“ a později jako „von Willebrandova choroba“.

2.1.2 Identifikace von Willebrandova faktoru

V následujících desetiletích se výzkum této poruchy soustředil na odhalení přesného mechanismu, který krvácení způsobuje. V padesátých a šedesátých letech 20. století začali vědci chápat, že vWCh není způsobena nedostatkem klasických srážecích faktorů, jako je FVIII nebo FIX (které jsou u hemofilie sníženy), ale něčím jiným.

Teprve v sedmdesátých letech 20. století se podařilo identifikovat v krvi nový protein, který je zodpovědný za adhezi krevních destiček a transport FVIII. Tento protein dostal název „von Willebrandův faktor“, což znamenalo průlom v chápání nejen vWCh, ale i celého procesu srážení krve.

Spojitosť medzi vWF a koagulačným FVIII je tak silná, že pred zavedením názvu vWF bol tento faktor označovaný ako antigen súvisiaci s FVIII. Zmena v chápaní a respektovaní von Willebrandova faktoru ako samostatného koagulačného faktoru nastala, keď sa pacienti s hemofilií A a pacienti s vWCh začali vyšetrovať špeciálnymi imunologickými testy.

2.1.3 Rozlíšenie medzi hemofilií a von Willebrandovou chorobou

Jedným z najdôležitejších objavů spojených s vWCh bolo rozlíšenie medzi hemofilií a touto poruchou. Pacientům s hemofilií A chýbi koagulační FVIII alebo je znížená jeho tvorba, ale vWF je prítomný. Zároveň hemofília je spôsobená nedostatkom koagulačného FVIII (hemofília A) alebo IX (hemofília B), pre vWCh je charakteristický nedostatok alebo dysfunkcia vWF.

2.1.4 Vedecké objavy a vývoj v oblasti výskumu von Willebrandova faktoru

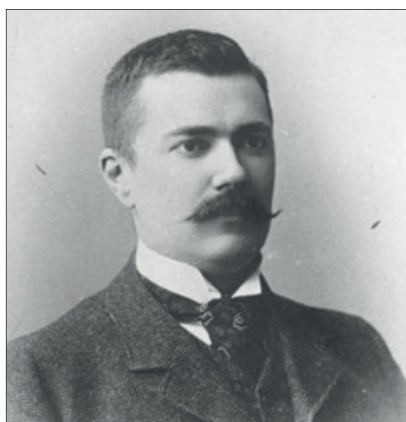
V osmdesiatych a devadesiatych rokoch výskum pokračoval ve snahe lepšie pochopiť štruktúru a funkciu vWF. Vedci zistili, že vWF existuje vo forme rôznych veľkých multimerů, pričom najväčšie multimery sú najúčinnější pri podpore sráženia krvi. Byli tiež identifikované rôzne typy vWCh – od miernej formy (typ 1) až po ťažkú formu (typ 3), pričom každá z týchto foriem je spojená s odlišnými defektami v syntéze alebo funkcii vWF.

2.2 Prvý popis von Willebrandovy choroby a Erik von Willebrand

Erik Adolf von Willebrand (1870–1949) (**obr. 7**) bol významný fínsky lekár, ktorý sa preslávil svojím průkopníckym objavom krvácajúcej poruchy, dnes známej ako von Willebrandova choroba. Jeho práce významne prispeli k rozšíreniu znalostí o srážení krvi a dedičných krvácajúcich poruchách.

Erik von Willebrand sa narodil 1. února 1870 ve fínském městě Vaasa a už od mládí projevoval zájem o přírodní vědy. Svou akademickou kariéru zahájil na lékařské fakultě helsinské univerzity, kde v roce 1896 získal lékařský diplom.

V době, kdy von Willebrand zahájil svou kariéru, byla problematika srážení krvi a krvácajících poruch relativně neprobádaná. Hemofília byla v medicíně již známá, ale mnoho dedičných poruch krvi ještě nebylo objeveno a diagnostika krvácajících stavů byla omezená.



Obr. 7 Erik von Willebrand

2.2.1 První setkání s rodinou s „novým“ onemocněním

Největším přínosem bylo pro Erika von Willebranda jeho setkání s rybářskou rodinou z finských ostrovů v roce 1924. V rodině zaznamenal neobvykle časté a závažné krvácení u mužů i žen. Na klinice Diakoni v Helsinkách se však podrobně věnoval zdravotnímu stavu pětileté dívky, jejíž případ ho zaujal nejvíce. Děvčátko Hjördis trpělo opakovaným závažným krvácením ze sliznic, nosu a z drobných poranění.

V roce 1926 publikoval první článek zabývající se do té doby ne přesně objasněnou krvácivou chorobou. Ve své publikaci popsal zdravotní stav zmíněné rodiny z Föglö, jedné z municipalit Ålandských ostrovů v Botnickém zálivu. Jeho první pacientka, Hjördis, byla z dvanácti sourozenců, z nichž pouze dva netrpěli žádnou formou krvácení. Čtyři ze sester se nedožily ani 5 let; zemřely na nekontrolovatelné krvácení z ran, gastrointestinálního traktu a epistaxi. Rodiče děvčátka, Oskar a Augusta, trpěli v mládí problémy hlavně s krvácením z nosu, přičemž u Augustiny matky se manifestovalo také silné menstruační krvácení (obr. 8).

Erik von Willebrand nejprve odebral podrobnou osobní anamnézu pětileté Hjördis. Ukázalo se, že prodělala několik závažných epizod krvácení z nosu a sliznic. Fyzikální vyšetření pacientky neprokázalo žádné abnormality, s výjimkou nálezu roztroušených hematomů po těle. Důkladné hematologické zhodnocení krevního obrazu a hemostazeologická vyšetření prokázaly anemii nižšího stupně a trombocytopenii. Signifikantní rozdíl však byl zjištěn při stanovení doby krvácení metodou dle Duka (měření časového intervalu mezi vpichem a okamžikem, kdy krvácení ustane), kde standardní doba trvání činí přibližně 2–5 minut, avšak u vyšetřované pacientky dosáhla téměř 2 hodin. Doba srážení krve a retrakce koagula byly v normě.

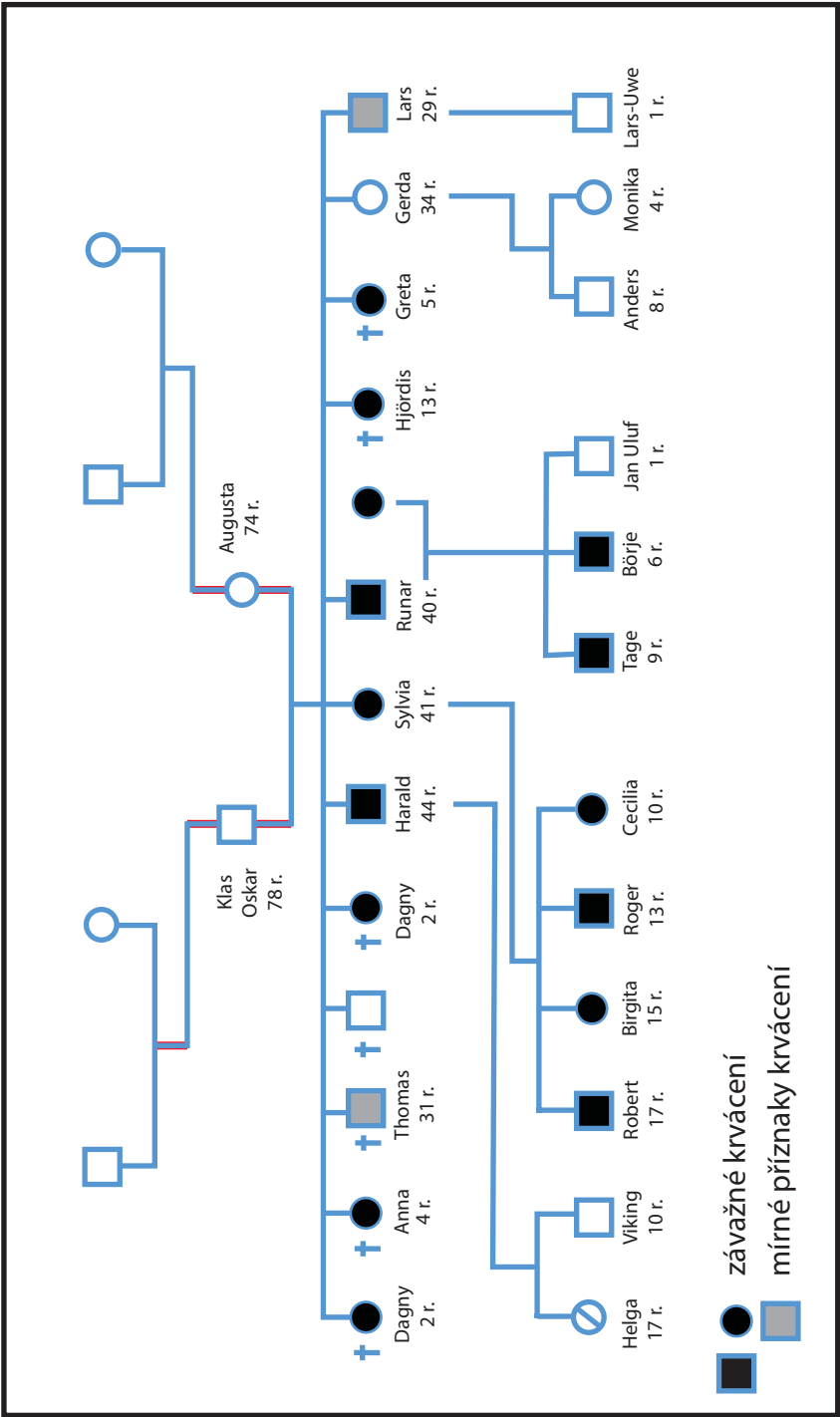
Hjördis vykrvácela při své čtvrté menstruaci; zemřela ve věku 13 let. Von Willebrandův zájem o výzkum krvácivé choroby se rozšířil na celou Hjördisinu rodinu. Ukázalo se, že až 23 z 66 členů této rodiny vykazovalo různé projevy krvácivých poruch.

2.2.2 Základní charakteristika „nového“ onemocnění

V rodině postižené touto poruchou Erik von Willebrand pozoroval, že krvácivé příznaky jsou přítomny u obou pohlaví – na rozdíl od hemofilie, která postihuje převážně muže. Po důkladném zkoumání dědičnosti této poruchy von Willebrand zjistil, že krvácení je způsobeno poruchou, která se dědí autosomálně (tj. bez závislosti na pohlaví). Na základě těchto pozorování popsal v roce 1926 novou krvácivou poruchu, která byla teprve později pojmenována von Willebrandova choroba. Objev vWCh byl revoluční, protože se lišila od jiných krvácivých stavů, jako je hemofilie.

Erik von Willebrand upozornil na základní charakteristiky „nové“ choroby, kterou nejprve nazval hereditární pseudohemofilie, a popsal ji těmito znaky:

- autosomálně dominantní onemocnění, dědičnost nezávislá na pohlaví,
- epistaxe, masivní krvácení z dásní, banálních poranění, silné menstruační krvácení,
- krvácení do kloubů, typické pro hemofilii, se vyskytuje vzácně,
- fyziologická morfologie a počet krevních destiček, ale doba krvácení je mnohonásobně prodloužená,



Obr. 8 Rodokmen 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.