

XXVI. ČESKO-SLOVENSKÁ KONFERENCE O TROMBÓZE A HEMOSTÁZE

16. – 18. května 2019

ABSTRAKTA / PŘEDNÁŠKY

Seřazeno abecedně podle jednotlivých autorů,
za správnost abstrakt odpovídá autor.
Zveřejněna jsou abstrakta dodaná sekretariátu do 12. 5. 2019.



POUŽITÍ AFERETICKÝCH METOD U FOKÁLNĚ SEGMENTÁLNÍ GLOMERULOSKLERÓZY – KAZUISTIKA

Blahutová Š.^(1,2), Hrdličková R.⁽¹⁾, Šimánková N.^(4,5), Zaoral T.^(2,3), Vondrák K.^(4,5), Čermáková Z.^(1,2)

⁽¹⁾Fakultní nemocnice Ostrava, Krevní centrum

⁽²⁾Ostravská univerzita, Lékařská fakulta, Katedra biomedicínských oborů

⁽³⁾Fakultní nemocnice Ostrava, Klinika dětského lékařství

⁽⁴⁾Fakultní nemocnice Motol, Pediatrická klinika – nefrologie

⁽⁵⁾Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta

sarka.blahutova@fno.cz

Úvod: Aferetické metody jsou indikovány u různých diagnóz, v souladu s klasifikací ASFA 2016. Jedním z autoimunitních onemocnění léčených pomocí výměnné léčebné plazmaferézy (TPE) či imunoadsorpce (IA) je i fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS). Jedná se o chronické onemocnění ledvin s postupně se zhoršujícím postižením některých segmentů ledvinných glomerulů procesem glomerulosklerózy. Může být vrozená a získaná. Ze získaných příčin je často sekundární při jiné autoimunitě nebo po intoxikacích, nezářídka je idiopatická. Terapie FSGS je svízelná. Z léků se používají ACE-inhibitory, sartany a imunosupresiva, případně léčba primárního onemocnění. Pokud FSGS progreduje do chronického selhání ledvin, je nutné zahájení pravidelné dialyzační léčby. Při TPE dochází k neselektivní depleci plazmatických bílkovin. Opakovanými IA výkony lze selektivně odstraňovat z plazmy pacientky imunoglobuliny, včetně patologických protilátek zodpovědných za rekurenci základního onemocnění v transplantovaném orgánu.

Metodika: Uvádíme kazuistiku pediatrické pacientky narozené 2002 v Ostravě. Pro rekurenci FSGS v transplantované ledvině (2 dny po transplantaci – 13. 9. 2016) byla pacientka indikována k TPE léčbě. Po počáteční sérii TPE, která prokázala účinnost, je v léčbě pokračováno IA 3x týdně – tyto výkony probíhají vzhledem k místu bydliště střídavě ve FN Motol a FN Ostrava.

Výsledky: IA jsou prováděny s pomocí centrifugačního separátoru Fresenius COM.TEC® (Fresenius Cabi) a ADA-sorb® (Fresenius Medical Care), s párem IA kolon GLOBAFFIN® (ke specifické vazbě protilátek se používají ligandy syntetického peptidu-GAM). Celkem bylo v období od 9/2016 do 3/2019 provedeno 145 IA a 37 TPE ve FN Motol a 120 IA a 91 TPE výkonů ve FN Ostrava. Hodnoty IgG v plazmě jsou dlouhodobě pod 1,5 g/l, i přesto pacientka netrpí rekurentními infekcemi. Při pravidelných IA je prováděno ošetření 3 000 ml plazmy pacientky, obvyklá doba separace 110 min, přístup z AV-shuntu. Při snaze o redukci počtu IA se ihned objevuje masivní proteinurie jako projev relapsu onemocnění (zkoušeno opakovaně). Bez této léčby by došlo k selhání transplantované ledviny a nutnosti dialýz.

Závěr: Riziko rekurence FSGS ve štěpu po transplantaci je až 80 %, po druhé transplantaci až 100 %. Nadějí na redukci této terapie by mohla být léčba ofatumumabem (anti-CD20, Arzerra), ale žádost nebyla opakovaně revizními lékaři schválena. Prozatím je pokračováno v IA programu.



ANTIFOSFOLIPODOVÝ SYNDROM

Bulíková A. ^(1,2)

⁽¹⁾Fakultní nemocnice Brno, Oddělení klinické hematologie

⁽²⁾Masarykova Univerzita Brno, LF, Interní hematologická a onkologická klinika

Bulíková Alena@fnbrno.cz

Antifosfolipidový syndrom (APS) je klinicko-laboratorní jednotkou, k jejíž diagnóze je zapotřebí naplnění jak klinických, tak i laboratorních kritérií. V současné době je řada témat předmětem diskuse k vytvoření nových diagnostických kritérií. Mezi klinickými nálezy je uvažováno zařazení nálezu livedo reticularis a trombocytopenie, v laboratorních kritériích jsou kandidáty stanovení antifosfolipidových protilátek (APA) chemoluminiscencí a průkaz protilátek proti komplexu fosfatidylserin/protrombin. Definitivní návrh nových kritérií APS je očekáván na 16. konferenci APA letos v září v Manchesteru.

Pro zvážení profylaxe a léčby APS je nutná znalost spektra APA, k čemuž můžeme využít různá diagnostická schémata kalkulující riziko trombotické příhody. Ke kalkulaci reprodukčních komplikací však tento přístup nepomáhá a stav je obvykle nezbytné řešit po domluvě s pacientkou. Při průkazu APA je rozhodně nezbytné opírat se o nové poznatky zjišťující komu a jak je nutné APA stanovovat, resp. i jaké spektrum APA zvolit, případně jak je nezbytné k těmto nálezům přihlídnout, nejméně do doby, kdy budou nová kritéria APS jasná.

Pro profylaxi klinické manifestace APS se využívá dominantně nízkodávkovaná kyselina acetylosalicylová (LDA) a/nebo nízkomolekulární hepariny (LMWH). Nicméně se stále častěji objevují zprávy a klinické studie, které v této indikaci používají hydroxychloroquin. Léčba je stále řešena podáváním warfarinu a v této indikaci zatím používání žádných z přímých perorálních antitrombotik nepřineslo výhodu ve srovnání s warfarinem, naopak se množí informace o jejich selhání u APS, zejména u nemocných s vysoce rizikovým profilem APA.

Vzhledem k tomu, že APS je systémové onemocnění, může nastat situace, kdy si léčba pacienta vynutí i jinou než antitrombotickou medikaci. Léčbu směřující k ovlivnění imunitního systému je nutno použít zejména v případech katastrofické manifestace, ale i v dalších situacích, které stav pacienta mohou komplikovat. Příkladem je APA asociovaná trombocytopenie, hemolytická anémie, krvácení při sekundární hypoprotrombinémii, difusní hemoragická alveolitida a jiné závažné, resp. i život ohrožující situace.

Péče o pacienty s APS je dlouhodobá, resp. doživotní. Jen malé části nemocných pozitivita APA vymizí, ale i v těchto případech riziko retrombózy příliš neklesá. Vzhledem k systémovému onemocnění vyžaduje nemocný s APS obvykle péči více medicínských odborníků a úzkou mezioborovou spoluprací.

Tato publikace je součástí grantového projektu MZ ČR – RVO (FNBr, 66269705)



PRIAME PERORÁLNE ANTIKOAGULANCIÁ V LIEČBE CHRONICKEJ TROMBÓZY

Dobrotová M., Flochová E., Hollý P., Hudeček J., Plameňová I., Sokol J., Staško J.

*Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UNM, Martin, SR
miroslava.dobrotova@gmail.com*

Chronická trombóza je charakterizovaná pretrváváním trombu v žile dlhšie ako 28 dní. Vážnym následkom chronickej trombózy je potromboflebitický syndróm, ktorý sa vyvinie asi u polovice pacientov po prekonaní hlbkovej žilovej trombózy do dvoch rokov. Prejavuje sa bolesťami a opuchom dolných končatín, neskôr ulceráciami kože predkolení.

Liečba chronickej trombózy je individuálna. Konzervatívna liečba zahŕňa nefarmakologické opatrenia (cievna gymnastika, kompresia dolných končatín), liečivá zamerané na zníženie kapilárnej permeability a/alebo podporu žilového tonusu, anti-koagulanciá na zabránenie rekurencie a progresie trombózy. V ostatných rokoch sú prínosom v liečbe akútnej i chronickej trombózy priame perorálne antikoagulanciá. V niektorých indikovaných prípadoch sa uplatňuje invazívna liečba, ako otvorená rekonštrukcia žilového systému, perkutánna balónková angioplastika, stenting, rádiointervenčné metódy, lokálna trombolýza, prípadne ďalšie.

Autori prezentujú tri prípady úspešnej liečby chronickej trombózy priamymi perorálnymi antikoagulanciami s dosiahnutím kompletnej rekanalizácie žilového systému.



TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC U ŽEN UŽÍVAJÍCÍCH KOMBINOVANOU HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCI – POROVNÁNÍ VĚKOVÝCH KATEGORIÍ

Dulíček P.⁽¹⁾, Fiedlerová Z.⁽¹⁾

*⁽¹⁾IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
zuzana.fiedlerova@fnhk.cz*

Procentuální podíl žen ve fertilním věku užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci (dále COC) není zanedbatelný, v současné době se odhaduje na 30 %. Vliv COC na koagulační kaskádu je komplexní. Odvíjí se od dávky estrogenu, druhu gestagenu a délky doby užívání. Relativní riziko incidence tromboembolické nemoci při užívání COC se udává jako 2-4x vyšší oproti skupině fertilních žen neužívajících COC. Při zvažování rizika rozvoje hluboké žilní trombózy u ženy užívající COC je nutné zohlednit přidružené rizikové faktory: věk, přítomnost trombofilního stavu, BMI, imobilizaci. Na našem pracovišti byl v letech 1998 až 2017 sledován soubor 260 žen ve dvou věkových kategoriích (100 žen 16-21 let věku, 160 žen 40-50 let věku), které prodělaly první epizodu tromboembolické nemoci v souvislosti s užíváním COC. Hodnoceny byly tyto parametry: přítomnost získaného či vrozeného trombofilního stavu, doba užívání COC do vzniku trombózy, lokalizace trombózy, kouření a přítomnost přechodných rizikových situací spojených s imobilizací.



TROMBÓZA POVRCHOVÝCH ŽIL A MALIGNITA

Hirmerová J.⁽¹⁾, Seidlerová J.⁽¹⁾, Šubrt I.⁽²⁾, Hajšmanová Z.⁽³⁾

⁽¹⁾II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

⁽²⁾Ústav lékařské genetiky LF UK a FN Plzeň

⁽³⁾Ústav klinické hematologie a biochemie LF UK a FN Plzeň

hirmerova@fnplzen.cz

O asociaci maligních onemocnění a povrchové žilní trombózy (superficial vein thrombosis – SVT) je k dispozici mnohem méně dat než o asociaci s hlubokou žilní trombózou (deep vein thrombosis – DVT). Cílem naší studie bylo zjistit prevalenci aktivní malignity a typy malignit u pacientů s SVT a porovnat skupinu s izolovanou SVT a skupinu s SVT komplikovanou DVT či plicní embolií (PE).

Provedli jsme retrospektivní studii prospektivně získaných dat. Zařadili jsme pacienty vyšetřené a léčené v letech 2006 – 2018 v cévní ambulanci se symptomatickou SVT na dolních končetinách, buď izolovanou (tj. izolovanou na povrchový žilní systém) nebo komplikovanou současnou DVT/PE. Jako aktivní malignitu jsme definovali nádorové onemocnění diagnostikované v době ≤ 12 měsíců před SVT či s pokračující protinádorovou léčbou. Zhodnotili jsme prevalenci a typ malignity, demografické, klinické a laboratorní charakteristiky pacientů. Ke statistickému hodnocení jsme použili T-test, Fisherův exaktní test a logistickou regresi.

V souboru 276 pacientů (průměrný věk $58,9 \pm 14,7$ let; 60,9 % žen) mělo 171 jedinců izolovanou SVT a 85 „komplikovanou“ SVT. Prevalence aktivní malignity v celém souboru byla 8,7 % (zejména se jednalo o karcinom prsu a urogenitálního traktu); v souboru s izolovanou SVT 4,2 % a v souboru s komplikovanou SVT 18,8 %. Mezi soubory s izolovanou a komplikovanou SVT nebyly významné rozdíly v délce trvání příznaků, v rodinné či osobní anamnéze SVT/DVT, v lokalizaci SVT, v nikotinismu. Pomocí logistické regrese jsme určili faktory signifikantně asociované s komplikovanou SVT: vyšší věk (poměr šancí OR 1,0024, 95 % interval spolehlivosti CI 1,004 – 1,044); ženské pohlaví (OR 0,545, 95 % CI 0,309–0,960); SVT na varikózní žíle (OR 0,42; 95 % CI 0,194 – 0,902); trombofilie (OR 1,939; 95 % CI 1,089 – 3,454); aktivní malignita (OR 4,727; 95 % CI 1,814 – 12,316).

Lze shrnout, že prevalence aktivní malignity v našem souboru pacientů se symptomatickou SVT na dolních končetinách byla 8,7 %. Spolu s dalšími faktory (vyšší věk, trombofilie, mužské pohlaví a SVT na nevarikózních žilách) byla přítomnost aktivní malignity prediktorem současné HŽT/PE, přičemž aktivní malignita byla nejvýznamnějším prediktorem této komplikace.



TROMBÓZA MOZGOVÝCH ŽILOVÝCH SPLAVOV – NAŠE SKÚSENOSTI

Hollý P.⁽¹⁾, Dobrotová M.⁽¹⁾, Ivanková J.⁽¹⁾, Staško J.⁽¹⁾, Kubisz P.⁽¹⁾

⁽¹⁾Univerzita Komenského, Jesseniova lekárska fakulta, Univerzitná nemocnica Martin, Klinika hematológie a transfuziológie, Martin

Trombóza mozgových žilových splavov je málo častou venóznou trombotickou príhodou. Predstavuje 0,5 % všetkých neurologických cievnych príhod¹. Jej etiológia je rôznorodá – známe rizikové faktory zahŕňajú infekcie (tvár, orbita, ucho, mastoiditída), autoimunitné ochorenia (fibrózna tyreoiditída, systémový lupus erythematosus, temporálna arteritída), anatomické odchýlky a poranenia ciev (stenóza / mechanické poškodenie jugulárnych žíl, kraniotrauma), nádory (intrakraniálne tumory, myeloproliferatívne neoplázie), vrodené a získané trombofilné stavy^{1,2}. U značného počtu (2/3) pacientov je však trombóza idiopatická. Klinické príznaky vrátane neurologických sú obvykle nešpecifické – dominujú bolesti hlavy a prejavy intrakraniálnej hypertenzie s variabilným neurologickým deficitom (fokálne neurologické deficity, kvantitatívne poruchy vedomia, epilepsia). Variabilita klinického nálezu často vedie k oneskorenej diagnostike. Nezastupiteľnú diagnostickú úlohu majú kontrastné zobrazovacie vyšetrenia (CT, CT angiografia, MR, SSPCA). Pomocným vyšetrením, upozorňujúcim na možnosť trombotickej príhody, je stanovenie d-dimérov^{1,2}. Liečebné postupy zahŕňajú endovaskulárne výkony, trombolýzu a antikoagulačnú liečbu². V rámci antikoagulačnej liečby sú relatívne značné skúsenosti s použitím nefrakcionovaného heparínu, LMWH a antagonistov vitamínu K; údaje o iných antitrombotických liečivách (DOAK) zostávajú zatiaľ limitované^{2,3}. Prognóza je u väčšiny (4/5) pacientov dobrá, avšak býva nepriaznivá v určitých podskupinách (s infekciou nervového systému, kraniotómiou, nedostatočnou antikoagulačnou liečbou)³.

Cieľom práce je stručný prehľad problematiky, prezentácia a retrospektívna analýza prípadov z vlastnej klinickej praxe za obdobie posledných 5 rokov s poukazaním na diagnostické a terapeutické problémy.

1. Capecci M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1918-1931.
2. Weimar C, Holzhauser S, Knoflach M, Koennecke HC, Masuhr F, Mono ML, Niederstadt T, Nowak-Göttl U, Schellong SM, Kurth T. Cerebral venous and sinus thrombosis: S2k guidelines. *Nervenarzt.* 2019 Feb 13. doi: 10.1007/s00115-018-0654-6. [Epub ahead of print]
3. Karsy M, Harmer JR, Guan J, Brock AA, Ravindra VM, Chung LS, Tkach A, Majersik JJ, Park MS, Schmidt RH. Outcomes in adults with cerebral venous sinus thrombosis: A retrospective cohort study. *J Clin Neurosci.* 2018;53:34-40.



HYPERAGREGABILITA TROMBOCYTOV – DIAGNOSTIKA A LIEČBA

Hollý P.⁽¹⁾, Dobrotová M.⁽¹⁾, Ivanková J.⁽¹⁾, Staško J.⁽¹⁾, Kubisz P.⁽¹⁾

⁽¹⁾Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica Martin, Martin, Slovenská republika
palhol@gmail.com

Hyperaggregabilita trombocytov po ADP a / alebo epinefríne, nazývaná aj syndróm lepiivých trombocytov, sa považuje za trombofilnú poruchu spojenú so zvýšeným rizikom arteriálnych a venózných tromboembolických príhod a možným vzťahom ku komplikáciám tehotenstva. Význam tejto poruchy pre klinickú prax zostáva predmetom diskusie, aj keď dostupné klinické údaje poukazujú na dôležitosť minimálne v niektorých podskupinách pacientov, napr. u pacientov mladších ako 40 rokov s arteriálnymi trombózami.

Diagnostika poruchy je založená na laboratórnom vyšetrení doštičkovej agregácie – agregometrii s induktormi ADP a epinefrínom. Svetelná agregometria (angl. light transmission aggregometry) s použitím viacerých koncentrácií induktorov je aj v súčasnosti považovaná za štandardné laboratórne vyšetrenie. Načasovanie vyšetrenia je kľúčové pre správnu diagnostiku. Je nutné prerušiť užívanie vybraných liekov (napr. protidoštičkové lieky a nesteroidné antiflogistiká) a potravín s dostatočným časovým (minimálne 10 dní) predstihom, ako aj vykonať testovanie mimo klinických situácií spojených so zmenou doštičkovej aktivity (napr. recentná tromboembolická príhoda, tehotenstvo). Opakované vyšetrenie je potrebné pri nejasnom náleze.

Liečba je postavená na dlhodobom podávaní protidoštičkových liekov a dodržiavaní nefarmakologických preventívnych opatrení proti tromboembolickej chorobe. V rámci protidoštičkovej liečby sú najväčšie skúsenosti s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Dávkovanie ASA je v publikovaných prácach značne variabilné (50 – 325 mg denne), aj keď u väčšiny pacientov sa nízke dávky ASA (75 – 100 mg denne) ukazujú byť dostatočne účinné klinicky aj laboratórne (testovanie inhibície agregácie po indukcii ADP a kyselinou arachidónovou). Klinické skúsenosti s inými protidoštičkovými liekmi sú limitované; relatívne najviac údajov, aj keď limitovaných na jednotlivé kazuistiky a malé súbory pacientov, je o liečbe klopidoogrelom.

Cieľom práce je stručný prehľad publikovaných údajov a ich porovnanie s údajmi pracoviska autorov – retrospektívnou analýzou prípadov za obdobie posledných 6 rokov (2013 – 2018).

Podakovanie: Táto práca je súčasťou grantového projektu Vedeckej grantovej agentúry (Vega) 1/0168/16 a Agentúry na podporu výskumu a vývoja APVV-16-0020.

OVLIVNĚNÍ VÝSLEDKŮ VYŠETŘENÍ NA PŘÍSTROJI PFA 200 VYBRANÝMI PARAMETRY TROMBOCYTÁRNÍ A ČERVENÉ KREVNÍ ŘADY

Kessler P.⁽¹⁾, Smejkalová M.⁽¹⁾, Bradáčová P.⁽²⁾, Prokopová J.⁽¹⁾, Vágnerová J.⁽¹⁾, Ullrychová J.⁽²⁾, Poul H.⁽¹⁾, Harudová M.⁽¹⁾, Vašková A.⁽²⁾, Kohoutek T.⁽²⁾

⁽¹⁾ Nemocnice Pelhřimov, odd. hematologie a transfuziologie.

⁽²⁾ Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, odd. klinické hematologie.

pkessler@hospital-pe.cz

Východisko: PFA 100/200 jsou POCT přístroje určené ke screeningu von Willebrandovy choroby a trombocytopatií a k ověření účinnosti protidestičkové léčby. Vzhledem k simulaci situace v cévách s malým průsvitem lze předpokládat ovlivnění výsledků různými parametry trombocytární řady a také hematokritem.

Cíle studie: Zjistit korelaci výsledků vyšetření na přístroji PFA (closure time – ct a blood volume – BV) s použitím 3 cartridge (COL/EPI, COL/ADP a P2Y) s vybranými parametry krevního obrazu (počet trombocytů (plt), destičkový hematokrit (pltcr), zastoupení mladých trombocytů (mltro), střední objem trombocytů (MPV), hematokrit (htk) a součin htk*pltcr) u pacientů s trombocytopenií.

Metodika: Pacientům s počtem trombocytů pod $100 \times 10^9/l$, kteří neužívají léky ovlivňující funkci trombocytů, byl po podpisu informovaného souhlasu odebrán vzorek krve do zkumavky s citrátem sodným a tento vyšetřen na přístroji PFA 200. Výsledky byly zpracovány programem Statistica CZ s použitím korelační analýzy.

Výsledky: Vyšetřeno bylo 54 pacientů. S MPV nekorelovala žádná z vyšetřovaných veličin. Ostatní korelace jsou v tabulce č. 1.

Závěr: Při použití cartridge P2Y byla zjištěna korelace ct i BV jen se zastoupením mladých trombocytů a s hematokritem; korelace se zastoupením mladých trombocytů zde byla nejsilnější ze všech vyšetřených korelací. BV koreloval i se součinem htk x pltcr. Při vyšetření s použitím cartridge COL/ADP byla korelace výsledků ct i BV s hematokritem silnější než se všemi parametry trombocytární řady. Totéž platí o korelacích BV při použití cartridge COL/EPI. Tyto parametry krevního obrazu je tedy nutno brát v úvahu při interpretaci výsledků u pacientů s trombocytopenií a anemií.

Tab. č. 1.: Korelace výsledků vyšetření na PFA s plt, pltcr, mltro, htk a htk x pltcr

	COL/ADP ct	COL/ADP BV	COL/EPI ct	COL/EPI BV	P2Y ct	P2Y BV
plt r	- 0,3713	- 0,4976	- 0,3279	- 0,3977	- 0,1883	- 0,1879
plt p	0,011	0,000	0,026	0,006	0,210	0,211
pltcr r	- 0,2950	- 0,4436	- 0,3521	- 0,3696	- 0,1096	- 0,1094
pltcr p	0,047	0,002	0,016	0,011	0,468	0,469
mltro r	- 0,3301	- 0,2852	- 0,0909	- 0,2777	- 0,5939	- 0,6523
mltro p	0,025	0,055	0,548	0,062	0,000	0,000
htk r	- 0,4500	- 0,5416	- 0,3413	- 0,5959	- 0,4623	- 0,5703
htk p	0,002	0,000	0,020	0,000	0,001	0,000
htk x pltcr r	- 0,4556	- 0,5840	- 0,4438	- 0,5443	- 0,2738	- 0,3086
htk x pltcr p	0,001	0,000	0,002	0,000	0,066	0,037



HYPERAGREGABILITA DOŠTIČIEK A TROMBOEMBOLIZMUS – HISTÓRIA

Kubisz P.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jeseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, SR

Od čias objavu deficitu antitrombinu, popísaného Egebergom v roku 1956, boli zistené početné protrombotické defekty hemostázy. Je zaujímavé, že výskum v hemostáze sa zamerával hlavne na koagulačné faktory a reguláciu hemostázy, ale nie na iné komponenty hemostatického systému vrátane krvných doštičiek. Možná úloha funkčného defektu doštičiek v rozvoji artériovej trombózy sa po prvýkrát predpokladala ku koncu 70-tych rokov minulého storočia, kedy ten Cate a Al-Mefty pozorovali zvýšenie adhézie a agregácie doštičiek po epinefríne a ADP v súbore pacientov s neobjasneným tranzitórnym ischemickým atakom. Klinický dôkaz pre iné typy trombotických príhod (infarkt myokardu, cievnu mozgovú príhodu, optickú neuropatiu, a trombotické príhody a komplikácie v tehotnosti) u pacientov s podobnými laboratórnymi nálezmi podali ďalší autori (Mammen, Rubenfire, Holliday) v 80-tych rokoch 20.storočia. Je pozoruhodné, že v prvých kazuistikách boli prezentovaní hlavne mladí ľudia bez ďalších pridružených ochorení. V tom istom čase si Mammen všimol rodinný výskyt trombóz u osôb s hyperagregabilnou doštičkou. Označenie "sticky platelet syndrome" bolo pre tento stav po prvýkrát použité Hollidayom v r. 1983. Početnosťou limitované epidemiologické údaje, zozbierané v priebehu posledných 30 rokov, preukázali relatívne vysoký výskyt SPS v určitých skupinách pacientov, obzvlášť medzi jedincami s neobjasnenou a artériovou trombózou. Aj keď SPS bol spoznaný už pred 40 rokmi, niektoré významné problémy, menovite najmä etiológia, epidemiológia a klinický význam SPS zostávajú predmetom diskusie. Cieľom prednášky je zhrnúť súčasné porozumenie doštičkovej hyperagregability, ako aj zdôrazniť aktuálne problémy a potenciálne klinické využitie diagnostiky a liečby SPS.

Podakovanie: Práca bola podporená EU projektami CEPV II (ITMS 26220120036), CEVYPET (ITMS 26220120053) a projektami Vega 1/0168/16, APVV-0222-11 a APVV 16-0020.



NOVÁ DOPORUČENÍ ASH 2018 K PROFYLAXI ŽTE U HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTŮ

Kvasnička J.

Trombotické Centrum VFN a 1. LF UK, Praha

kvasnicka.jan@vfn.cz

V prosinci 2018 byla vydána nová Doporučení ASH (Americké hematologické společnosti) k profylaxi ŽTE u hospitalizovaných nemocných s akutním interním onemocněním¹, která se kriticky vyslovila k použití DOAC v této indikaci. Apixaban (2,5 mg 2 x denně) ani Rivaroxaban (10 mg 1 x denně) nejsou zatím u těchto nemocných doporučeny k použití jak pro krátkou (6 – 14 dní) profylaxi při hospitalizaci, tak i pro prodloužení profylaxe v ambulantní péči (30 – 35 dní) pro zvýšené riziko krvácení proti LMWH enoxaparinu 40 mg s.c. denně, nebo placebo. Tato Doporučení ASH vycházejí z výsledků studií fáze III ADOPT® s apixabanem a MAGELLAN® s rivaroxabanem jako tzv. silná doporučení s mírnou jistotou důkazů účinků. Doporučení ASH neschvalují v těchto indikacích ani další testované DOAC betrixaban pro nesrovnalosti z údajů uvedených v publikaci výsledků studie fáze III APEX®, která měla u nemocných hospitalizovaných pro akutní interní onemocnění zjistit účinnost a bezpečnost betrixabanu podaného v jednorázové nasycovací dávce 160 mg a poté 80 mg 1 x denně po dobu 35 – 42 dnů proti klasické krátkodobé tromboprofylaxi enoxaparinem 40 mg s.c. (10 ± 4 dny). Jak tedy máme dnes přistupovat k profylaxi ŽTE u hospitalizovaných nemocných? V platnosti zůstává stále doporučení 12.ACCP², které přejala jak Česká společnost pro trombózu a hemostázu, tak i Česká angiologická společnost s tím, že se u hospitalizovaných nemocných s akutním interním onemocněním a s vysokým rizikem vzniku ŽTE doporučuje jen krátkodobá profylaxe s LMWH, fondaparinuxem nebo s.c. UFH během hospitalizace (1 B), která se mimo dobu akutní hospitalizace nebo trvání imobilizace nemá prodlužovat (2 B).

Podpořeno Institucionální podporou MZ ČR RVO-VFN 64165.

1. Schünemann HJ, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018; 2: 3198-3225.
2. Kahn SR, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141: e195S-226S.



MANAGEMENT DIAGNOSTIKY A TERAPIE ŽILNÍHO TROMBOEMBOLISMU PODLE NOVÝCH DOPORUČENÍ ASH 2018

Kvasnička T.⁽¹⁾, Zenáhlíková Z.⁽¹⁾, Brzežková R.⁽¹⁾, Kvasničková P.⁽¹⁾, Kovářová Kudrnová Z.⁽¹⁾, Grauová B.⁽¹⁾, Hellerová-Zemanová I.⁽¹⁾

⁽¹⁾Univerzita Karlova, 1. LF a VFN, ÚLBLD, Trombotické centrum, Praha
tomas.kvasnicka@vfn.cz

Tromboembolická nemoc (TEN) je třetí nejčastější příčinou kardiovaskulárního úmrtí, po infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhodě, a představuje časté a nákladné onemocnění spojené s vysokou morbiditou a mortalitou v zemích Evropské unie a Severní Ameriky. Za normálních okolností vykazuje systém krevního srážení rovnovážný stav a udržuje tok krve v uzavřeném cévním systému. V případě nadměrného srážení se uplatňují antitrombotická opatření, která se liší podle toho, zda jde o postižení tepenného, nebo žilního systému. Správnou léčbou a prevencí můžeme TEN i předcházet. Nová doporučení a postupy z roku 2018 (Americké hematologické společnosti) mají v úmyslu zvyšovat podporu v rozhodování o prevenci a léčbě TEN u určených skupin pacientů. Proto byl vytvořen i multidisciplinární panel, který se shodl na doporučeních pro akutně a kriticky nemocné pacienty, pro osoby v zařízeních dlouhodobé péče, pro ambulantně léčené pacienty, gravidní nebo pro cestující na dlouhé vzdálenosti. Vycházelo se ze skutečnosti, kdy 50 % všech manifestací TEN se vyskytuje v důsledku současné nebo nedávné hospitalizace (chirurgický zákrok nebo léčba akutního onemocnění).

Silná doporučení zahrnovala podávání farmakologické profylaxe TEN u akutně nebo kriticky nemocných pacientů s přijatelným rizikem krvácení nebo použití pouze mechanické profylaxe v případech vysokého rizika krvácení, proti použití přímých perorálních antikoagulancií během hospitalizace. Podmíněná doporučení nezahrnula rutinní prevenci TEN u pacientů s dlouhodobou péčí nebo u ambulantních málo rizikových pacientů. Panel podmíněně doporučil použití kompresních punčoch nebo nízkomolekulárního heparinu u cestujících na dlouhé vzdálenosti pouze tehdy, jsou-li vystaveni vysokému riziku TEN.

Moderní diagnostické strategie TEN v sobě zahrnují hodnocení předčasné pravděpodobnosti (PTP). Je nutný výzkum nových diagnostických metod a validace pravidel klinického rozhodování u pacientů s podezřením na opakující se TEN. Panel se shodl na 25 doporučeních a 2 prohlášeních o osvědčených postupech pro optimalizaci vedení léčby pacientů užívajících anti-koagulantia.

Práce byla podpořena projektem RVO-VFN64165.



VYUŽITÍ TERAPEUTICKÉ TROMBOCYTAFERÉZY V LÉČBĚ HEMATOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Lánská M., Bláha M., Žák P.

*Fakultní nemocnice Hradec Králové, IV.interní hematologická klinika
miriam.lanska@fnhk.cz*

Úvod: Terapeutická trombocytaferéza (TA) patří na aferetických pracovištích mezi méně frekventní výkony, avšak je zpravidla používána u klinicky závažných stavů (např. spojených s trombózami nebo krvácením). Může rychle a podstatně zlepšit klinický stav a udržet počet trombocytů, než nastoupí efekt jiné terapie. Podle ASFA (American Society for Apheresis) doporučení z roku 2016 je TA indikována u nemocných s myeloproliferativní nemocí (MPN) s významným vzestupem trombocytů nad $1500 \times 10^9/l$ a rizikem trombotických nebo krvácivých komplikací.

Soubor nemocných: V retrospektivní studii jsme hodnotili TA za 11 let (leden 2008 až prosinec 2018) u 32 pacientů (p.) s věkovým průměrem 57,2 let (medián 60 let, rozmezí 24 – 85 let); šlo o 20 žen a 12 mužů. TA byla u většiny nemocných zahájena při MPN – 30 p., 1p. měla akutní myeloidní leukémii a 1p. sekundární trombocytózu při hemangioendoteliomu jater. Výkon byl prováděn cestou periferních žil, při jejich nedostatečnosti dialyzačním katétre v centrální žile. Použité přístroje: kontinuální separátor COBE Spectra, od roku 2015 výhradně Spectra Optia (oba TERUMO BCT, USA). Cílem bylo zpracovat dvojnásobný objem krve pacienta. K antikoagulaci byl použit roztok ACD-A.

Výsledky: Za sledované období jsme provedli celkem 83 TA, průměrně bylo u 1p. provedeno 2,59 výkonů (medián 2 výkony). Průměrná vstupní hodnota trombocytů byla $1054,95 \times 10^9/l$ (medián 975,5, rozmezí 297-2781). U nemocných s trombózou v oblasti portálního řečiště byla TA zahajována při nižším počtu trombocytů ($500 \times 10^9/l$). Důvodem zahájení TA byly zejména trombotické komplikace – u 8 p. (4 p. trombóza portálního řečiště, 1p.trombóza mozkových splavů, 1p. infarkt myokardu, 1p. vylající trombus v aortě, 1p. plicní embolie). Krvácení jsme pozorovali u 4 p. s MPN. U 2 p. došlo ke vzestupu trombocytů po splenektomii, u 2 p. s MPN v graviditě, 4 p. měli příznaky postižení CNS a 3 p. obraz významné ischemie na dolních končetinách. U 9 p. byla TA zahájena při významném vzestupu trombocytů (průměr $1499 \times 10^9/l$) ve snaze předejít komplikacím. Bylo odebráno 500-1200 ml, hrazeno krystaloidy. Po TA došlo k významnému poklesu trombocytů na $496,39 \times 10^9/l$, což představovalo 50,7 % pokles proti vstupním hodnotám. Výkony proběhly až na klinicky nevýznamné příznaky hypokalcémie bez významnějších komplikací, počet nepřesáhl 5 % obvyklých při jiných aferézách.

Závěr: Terapeutická trombocytaferéza je sice méně využívanou aferetickou metodou (na našem pracovišti tvoří pouze 0,7 % všech terapeutických aferéz). U nemocných s myeloproliferativní nemocí a závažnou trombocytémií vede k účinnému a bezpečnému poklesu trombocytů a tím k rychlému zvládnutí komplikací.



CONGENITAL FXIII DEFICIENCY

Plameňová I., Žolková J., Sokol J., Ivanková J., Staško J.

*Department of Hematology and Transfusion Medicine, National Centre of Hemostasis and Thrombosis,
Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martin, Slovakia
plamenova@pobox.sk*

Background: Congenital factor XIII deficiency is a rare disease. It could be shown that not only homozygous patients but also heterozygotes are at risk for bleeding complications. In acute states and severe hemorrhages, replacement therapy with factor XIII concentrates is recommended. Recent progress in assay methods and future clinical studies should help to evaluate the therapeutic potential of factor XIII.

Aim: Case report presentation.

Methods: Critical analysis based on the available literature and presentation of own case report.

Results: We described a 3-years-old girl and her 1-year-old brother with congenital deficiency of factor XIII. They had bled from the umbilical site during the first week of life. At the age of seven months, she cuts her tongue on PET bottle. This trauma required suture under general anaesthesia. Packed red cell concentrate and fresh frozen plasma was necessary to apply. The screening haemostatic tests of these patients and their parents were within normal limits. Factor XIII, known as „fibrin-stabilizing factor“, is a transpeptidase that produces strong covalent bonds between soluble fibrin monomers formed during coagulation. Presumptive diagnosis of factor XIII deficiency was made with a clot solubility screening test and confirmation was accomplished by demonstrating the absence of factor XIII by latex agglutination.

Conclusions: Diagnosis is based on quantitative FXIII activity measurement and antigen assays. Common clotting assays such as activated partial thromboplastin time and prothrombin time are normal and cannot be used for the screening. The clot solubility test may also be used (clot is stable for more than 24 hours in case of FXIII deficiency). Molecular testing is available, but unnecessary for diagnosis.

Keywords: factor XIII deficiency, bleeding, case report



AKÉ MÁME MOŽNOSTI MONITOROVANIA ÚČINNOSTI PROTIDOŠTIČKOVEJ LIEČBY?

Šimonová R.⁽¹⁾, Samoš M.⁽²⁾, Šimon J.⁽³⁾, Vážanová A.⁽¹⁾, Ivanková J.⁽¹⁾, Škorňová I.⁽¹⁾, Staško J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin

⁽²⁾I. Interná klinika JLF UK a UNM, Martin

⁽³⁾Katedra aplikovanej matematiky, Strojnícka fakulta, Žilinská univerzita v Žiline
simonova@jfmmed.uniba.sk

Protidoštičkové liečivá (kyselina acetylsalicylová, antagonisty P2Y₁₂ receptora, antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa) sú vzhľadom k vysokej prevalencii kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych ochorení často využívané v klinickej praxi. Variabilná odpoveď trombocytov na túto liečbu predstavuje problém. Vysoká a na druhej strane extrémne nízka reaktivita doštičiek počas antitrombotickej liečby môže súvisieť s vznikom opakovaných trombotických alebo naopak krvácajúcich komplikácií. Potreba monitorovania aktivity trombocytov počas liečby sa opakovane diskutovala v odbornej literatúre, štandardný monitoring dnes zatiaľ odporúčaný nie je. V prednáške prezentujeme prehľad súčasných možností laboratórneho sledovania reaktivity trombocytov, možnosti ich využitia v dennej klinickej praxi v selektovaných podskupinách pacientov, spolu s výsledkami štúdie, venovanej tejto problematike u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ktorá bola realizovaná na našom pracovisku.

Táto štúdia bola súčasťou grantového projektu APVV-16-0020.



DESMOPRESIN U PACIENTŮ S VON WILLEBRANDOVOU CHOROBOU – PRVNÍ ZKUŠENOSTI

Smejkal P.^(1,2), Matýšková M.⁽¹⁾, Kamelander J.⁽¹⁾, Romanová G.^(1,2), Polák P.⁽¹⁾, Penka M.^(1,3)

⁽¹⁾Fakultní nemocnice Brno, Oddělení klinické hematologie, Brno

⁽²⁾Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Katedra laboratorních metod, Brno

⁽³⁾Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno,

Interní hematologická a onkologická klinika, Brno

smejkal.petr@fnbrno.cz

Úvod: Uvolnění endogenního von Willebrandova faktoru (VWF) aplikací desmopresinu (DDAVP) by mělo být postupem první volby při hemostatickém zabezpečení malých chirurgických výkonů i v léčbě menšího krvácení u pacientů s lehčím kvantitativním defektem VWF a u části pacientů i v případě kvalitativního defektu VWF kromě typu 2 B von Willebrandovy choroby (VWCH).

Soubor a metody: DDAVP jsme použili 7x formou i.v. infúze: 5x preparát Octostim[®] a před lety byl použit 2x i Adiuretin[®]. U dvou pacientů byl předem proveden terapeutický pokus s monitorací hladiny VWF aktivity (VWF:Ac) a aktivity faktoru VIII (FVIII:C) a u jednoho z nich pak byl použit formou intranasálního spreje při léčbě krvácení Octostim[®]. Pět pacientů mělo typ 1 VWCH, jeden typ 2 A a jedna pacientka typ 2M.

Výsledky: U typu 1 VWCH měli pacienti výchozí hladinu FVIII:C 47 – 78 % (průměr 57 %) a VWF:Ac 33 – 53 % (průměr 43 %). Za 4 hodiny od ukončení aplikace byla hladina FVIII:C 93 – 272 % (průměr 143 %), resp. došlo k nárůstu 1,7 – 3,5x (průměr 2,4x) a hladina VWF:Ac byla 72 – 150 % (průměr 112 %), resp. nárůst byl 2 – 3,1x (průměr 2,6x). DDAVP byl použit 2x na kolonoskopii bez biopsie, u jedné z těchto pacientek pak celkem 4 dávky i na kolposkopii s biopsií, 1x na zubní extrakce, 1x na separovanou abrazi a 1x pouze jako terapeutický pokus. Všechny výkony byly bez krvácivých komplikací.

Pacienti s typem 2 A, resp. 2M měli FVIII:C 56 %, resp. 113 % a VWF:Ac 13 %, resp. 20 %, za hodinu od aplikace byla hladina FVIII:C 274 %, resp. 292 % a VWF:Ac 52 %, resp. 41 %. U pacienta s typem 2 A byl proveden odběr i za 6 h od aplikace – FVIII 54 % a VWF:Ac 15 %. U tohoto pacienta byl pak Octostim[®] použit formou i.n. spreje k léčbě epistaxe s efektem zatím u jedné ze dvou krvácivých epizod. Pacientka s typem 2M VWCH měla současně i selektivní IgA deficit a DDAVP byl proto použit preferenčně před substitucí VWF na solitární zubní extrakci v kombinaci s tranexamovou kyselinou – bez krvácivých komplikací.

Závěr: U pacientů s lehkým typem 1 VWCH lze DDAVP použít i bez předchozího terapeutického pokusu. U pacientů s kvalitativním defektem VWF či s těžším typem 1 VWCH je však před klinickým použitím terapeutický pokus nutný.

Tato studie je součástí grantového projektu MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)



HISTÓRIA, PRÍTOMNOSŤ A BUDÚCNOSŤ SYNDRÓMU LEPIVÝCH DOŠTIČIEK

Sokol J.⁽¹⁾, Chudej J.⁽¹⁾, Ivankova J.⁽¹⁾, Skerenova M.⁽²⁾, Dobrotova M.⁽¹⁾, Holly P.⁽¹⁾, Vadelova L.⁽¹⁾, Kubisz P.⁽¹⁾, Stasko J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinika hematológie a transfuziológie, Národné centrum hemostázy a trombózy, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovenská republika

⁽²⁾Ústav klinickej biochémie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovenská republika

Úvod: Vedomosti o etiológii trombózy sa za posledné desaťročie nesmierne rozšírili. Virchowova triáda je však už tradične používaná na vysvetlenie mechanizmu trombózy. Výskum v tejto oblasti bol zameraný predovšetkým na opis abnormalít v zložení krvi, predovšetkým koagulačných faktorov a trombocytov. Hoci sú defekty koagulačných faktorov už dostatočne v literatúre opísané, protrombotické poruchy krvných doštičiek sú stále málo pochopené. Jedným takýmto defektom je aj Wein-Penzingov deficit. Ďalším defektom trombocytov je aj syndróm lepiivých doštičiek (SPS).

Cieľ: V tejto prednáške sa snažíme o sumarizáciu najnovších poznatkov o SPS hlavne v oblasti genetiky.

Metódy: Meta-analýza dostupných literárnych zdrojov.

Výsledky: Väčšina doterz uskutočnených genetických štúdií ukazuje, že variabilita GP6 (gén pre glykoproteín 6, hlavný receptor pre kolagén), GAS6 (gén pre proteín GAS6, zvyšuje reaktivitu trombocytov) a PEAR1 (gén pre proteín PEAR1, mení reaktivitu trombocytov) sa podieľa na patogenéze SPS.

Záver: SPS je život ohrozujúci stav. Jeho včasné odhalenie a následná terapia môže zachrániť život pacienta alebo nenarodeného dieťaťa. Dúfame, že táto prednáška vytvorí ďalší záujem o výskum v tejto oblasti.

Podakovanie: Táto štúdia bola podporená grantom VEGA 1/0187/17 a APVV-17-0054.

Kľúčové slová: syndróm lepiivých doštičiek, trombocyty, trombóza



SPS – EPIDEMIOLOGICKÉ A KLINICKÉ ÚDAJE Z NÁRODNÉHO REGISTRA TROMBOFILNÝCH STAVOV SR

Staško J., Hollý P., Dobrotová M., Ivanková J., Šimonová R., Sokol J., Brunclíková M., Kubisz P.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jeseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, SR

Úvod: Vrodená hyperagregabilita doštičiek, známa ako syndróm lepiivých doštičiek – sticky platelet syndrome (SPS), je druhou najčastejšou vrodenou trombofiliou po rezistencii na aktivovaný proteín C (APC-R) a najčastejšou trombofiliou spojenou s neobjasnenou artériovou trombózou. SPS je tiež druhou najčastejšou trombofiliou po antifosfolipidovom syndrome, ktorá zapríčiňuje opakované spontánne aborty alebo straty plodu. Klinické prejavy SPS sú podobné tromboembolickým príhodám (TE) pri inej etiológii tromboembolizmu.

Napriek tomu, je možné pri SPS identifikovať typické črty:

- mladí dospelí (< 40 rokov), obvykle bez iných známych rizikových faktorov,
- často sú postihnuté tehotné ženy; spojenosť so syndrómom straty plodu,
- často atypická lokalizácia trombózy (retinálne žily, mozgové splavy),
- prítomná môže byť artériová (častejšie) aj žilová trombóza,
- recidivujúca/nová trombóza, ktorá vznikla počas adekvátnej antikoagulačnej liečby (napr. na liečbe antagonistami vitamínu K - AVK),
- často pozitívna rodinná anamnéza na TE s postihnutím oboch pohlaví.

Cieľ: Cieľom práce bolo zosumarizovať epidemiologické a klinické údaje o SPS z Národného registra trombofilných stavov (NRTS) SR.

Metódy: Vyhľadávanie a analýza retrospektívnych údajov z databázy programu NRTS SR, ktorý je nainštalovaný v rámci siete intranetu UNM.

Výsledky: K 31/01/2019 bolo v Národnom centre hemostázy a trombózy v Martine na SPS vyšetrených spolu 3127 osôb. SPS bol celkovo zistený u 778 osôb (24,9 %). Spomedzi 2373 symptomatických pacientov bolo 578 s SPS (24,4 %). Väčšina pacientov s SPS boli ženy (65 %) a priemerný vek pacientov s SPS bol 40,1 roka. Najčastejším typom bol SPS typ II (72,0 %). Najčastejšou klinickou manifestáciou SPS bol žilový tromboembolizmus (VTE) u 245 pacientov (42,4 %). Artériová trombóza bola potvrdená u 216 pacientov (37,4 %) a straty plodu u 85 žien (14,6 %).

Záver: Štúdie rodín pacientov s SPS preukázali, že hoci niektorí ich pokrvní príbuzní naplnili laboratórne kritériá SPS, napriek tomu zostali klinicky asymptomatickí. Zdá sa, že získané rizikové faktory pre trombózu môžu byť kľúčové pre klinickú manifestáciu SPS. Túto hypotézu podporuje často pozorovaný úzky vzťah medzi stresovou situáciou a vznikom TE pri SPS.

Podakovanie: Práca bola podporená EU projektami CEPV II (ITMS 26220120036), CEVYPET (ITMS 26220120053) a projektami Vega 1/0168/16 a APVV 16-0020.



GENETICKÉ TESTOVANIE U PACIENTOV S VON WILLEBRANDOVOU CHOROBOU: NAŠA PRVÁ SKÚSEŇ

Žolková J.⁽¹⁾, Sňahničanová Z.⁽²⁾, Loderer D.⁽²⁾, Sokol J.⁽¹⁾, Šimurda T.⁽¹⁾, Dobrotová M.⁽¹⁾, Lasabová Z.⁽²⁾, Kubisz P.⁽¹⁾, Staško J.⁽¹⁾

⁽¹⁾Klinika hematológie a transfuziológie, Národné centrum hemostázy a trombózy, Univerzitná nemocnica Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave,

⁽²⁾Divízia Onkológia, Martinské centrum pre biomedicínu, BioMed Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
jana.zolkova@gmail.com

Úvod: Von Willebrandova choroba (vWCH) je vo väčšine prípadov spôsobená mutáciami v géne pre von Willebrandov faktor (vWF). Tieto mutácie vedú k deficitu vWF v plazme alebo k poruchám v jeho funkciách v adhézii a agregácii trombocytov alebo v interakciách s FVIII. V súčasnosti bolo vo *VWF* géne popísaných takmer 600 mutácií. V prípade, že je dostupná kompletná laboratórna diagnostika, genetické testovanie na skrining kauzálnych mutácií iba potvrdí fenotyp pacienta. Na druhej strane, ak niektoré z týchto fenotypových testov nie sú k dispozícii, identifikácia kauzálnej mutácie môže byť pre diagnózu pacienta rozhodujúca. V Slovenskej republike genetické testovanie u týchto pacientov nie je súčasťou rutínnej diagnostiky. Preto sme sa rozhodli začať s pilotným projektom genetického testovania u pacientov s vWCH z nášho dispenzára.

Cieľ a metodika: Sekvenácia celej kódujúcej oblasti *VWF* génu u pacientov s vWCH využitím metód sekvenovania novej generácie, ktoré kvôli masívnej paralelizácii meracích krokov výrazne zvyšujú rýchlosť sekvenovania, oproti klasickému Sangerovmu sekvenovaniu.

Výsledky: V prvej fáze sme vyšetrili 6 pacientov, ktorým bol laboratórne preukázaný defekt vWF a diagnostikovaná vWCH. U všetkých týchto pacientov sa nám podarilo identifikovať kauzálnu mutáciu v kódujúcej oblasti *VWF* génu. Výsledky genetického testovania sme korelovali s výsledkami fenotypových vyšetrení.

Záver: Genetické testovanie u pacientov s vWCH, zamerané na detekciu génových abnormalít pomáha lepšie pochopiť príčiny redukovanej koncentrácie alebo nesprávnej funkčnej aktivity vWF. Kvôli neúplnej penetrancii a variabilnej expresii, genotyp nie vždy úplne koreluje s fenotypom. Je dôležité si uvedomiť, že na plazmatické koncentrácie vWF okrem individuálnych genetických faktorov vplývajú aj environmentálne faktory a celkový potenciál hemostázy.

Práca bola podporená projektom APVV 16-0020, Vega 1/0168/16, Vega 1/0187/17.