

# **XXIV. ČESKO-SLOVENSKÁ KONFERENCE O TROMBÓZE A HEMOSTÁZE**

**18. – 20. května 2017, Hradec Králové**

## **ABSTRAKTA / PŘEDNÁŠKY**

Seřazeno abecedně podle jednotlivých bloků v programu,  
za správnost abstrakt odpovídá autor.  
Zveřejněna jsou abstrakta dodaná sekretariátu do 12. 5. 2017.



**Čtvrtek, 18. 5. 2017**

**MALÝ SÁL**

## II. POSTGRADUÁLNÍ BLOK

### KATASTROFICKÝ ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

**Buliková A.**

*Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno*

Antifosfolipidový syndrom (APS) je klinicko-laboratorní nosologickou jednotkou, která vyžaduje naplnění doposud platných diagnostických kritérií; ty jsou dány jednoznačně prokázanou klinickou manifestací ve formě dobře dokumentované trombózy v tepenném či žilním řečišti, případně v mikrocirkulaci, a/nebo přesně definované komplikace gravidity, a současný průkaz antifosfolipidových protilátek (APA) ve formě lupus antikoagulant (LA) v koagulační laboratoři, či sérologicky jako protilátky proti kardiolipinu či beta2-glykoproteinu ve třídě IgG či IgM. APS je onemocněním především žen mladšího středního věku. Katastrofická manifestace naštěstí postihuje jen málo nemocných s APS (méně než 1 %), nicméně v bezmála polovině případů může jít o první projev této diagnózy, a u třetiny nemocných může mít fatální vyústění. Proč dochází ke vzniku katastrofického antifosfolipidového syndromu (CAPS) není z patofyziologického pohledu úplně jasné, ale předpokládána je účast fenoménu trombinové bouře – trombus vede k další trombotizaci, okluze v mikrocirkulaci cestou vznikající lokální nekrózy má možné multiorgánové selhání s následnou aktivací cytokinů (TNFalfa, interferony, složky komplementu) k syndromu systémové zánětlivé odpovědi.

Typickým klinickým příznakem je mikrotrombotizace s postižení ledvin (65 – 87 %), plic (59 – 67 %), CNS (53 – 67 %). Makrotrombóza je naopak relativně méně častá; u nejvíce postižené populace osob středního věku se vyskytuje u třetiny nemocných, venózní trombóza je častější u dětí či mladých dospělých (45 %), zatímco tepenná trombóza spíše u starších jedinců (51 %). Z hematologických nálezů dominuje trombocytopenie, která je detekovatelná u 51 – 68 % nemocných s CAPS. Diagnostika CAPS se opírá o řadu let stanovená kritéria, která jsou v zásadě jednoduchá; znamenají průkaz postižení tří orgánů či tkání, která vznikají v průběhu jednoho týdne, průkaz definovaných APA dle diagnostických schémat a to opakovaně v definovaném intervalu a průkaz mikro-trombotického postižení orgánu či tkáně histologicky. Toto diagnostické kritérium je nejčastěji „chybějícím“ u přeživších pacientů a tudíž celou řadu nemocných dle současných kritérií zařazuje do kategorie „možný CAPS“. Bezmála třetina CAPS je indukována infekcí, méně často se uplatní např. chirurgický zákrok, ukončení anti-koagulace, vzplanutí systémového onemocnění, ukončení gravidity sekci, či jiné vlivy.

Diagnostika resp. diferenciální diagnostika není jednoduchá, zejména u nemocných, u nichž diagnóza APS nebyla doposud stanovena. Vzhledem k velmi častému postižení ledvin řada případů CAPS naplní ona „volná kritéria“ atypického hemolytického syndromu – tedy trombotické mikro-angiopatie (TMA) spojené s intravaskulární hemolýzou a postižením ledvin. Naději zde skýtá možná rychlá diagnostika LA či diagnostika sérologická na principu chemoluminiscenčních metod. Řada pacientů s CAPS má navíc hyperferitinémii, což může napomoci k diferenciální diagnóze a hladina feritinu má i prognostický význam. V léčbě CAPS se uplatňují mimo řešení vyvolávající příčiny zejména kortikosteroidy a antitrombotická terapie, terapeutická výměnná plazmafáze a nebo intravenózní imunoglobuliny tam, kde není dostupná. Při vzplanutí SLE je lékem volby cyklofosfamid, při selhání postupů pak trombolýza, prostacyklin, defibrotid, rituximab či eculizumab.



## ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM JAKO KOMPLIKACE V GRAVIDITĚ

Kvasnička T.<sup>(1)</sup>, Zenáhlíková Z.<sup>(1)</sup>, Brzežková R.<sup>(1)</sup>, Kvasničková P.<sup>(1)</sup>, Grauová B.<sup>(1)</sup>, Hellerová-Zemanová I.<sup>(1)</sup>

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

Antifosfolipidový syndrom (autoimunitní trombofilie) /APS/ je soubor různě závažných projevů způsobený přítomností protilátek zaměřených pro fosfolipidům buněčných stěn. Pokud prodlužují koagulační časy závislé na fosfolipidech, označujeme je jako lupus antikoagulans (LA). Objevují se při revmatických chorobách, u lymfomů, při některých infektech (přechodně, pouze laboratorně). LA může jevit i faktorovou specifitu a může se projevit jako krvácivý stav. Nejčastěji vede ale k trombofilii. LA ruší ochranný vliv annexinu a aktivují endotel, trombocyty, monocyty. Navíc znemožní aktivaci proteinu C, S nebo sníží účinnost antitrombinu, trombomodulinu. Aktivace trombocytů se také často projeví jako trombopenie. Gravidita vždy výrazně zhorší riziko způsobené LA, protože je omezen ochranný vliv annexinu, může se i v graviditě poprvé manifestovat. Často je příčinou recidivujících abortů.

Definice APS je současná přítomnost klinické manifestace (trombóza nebo reprodukční ztráta) a detekce antifosfolipidových protilátek typu IgG – APA (proti kardiolipinu a proti b<sub>2</sub>-glykoproteinu I) a lupus antikoagulans (LA) /opakovaný průkaz v časovém odstupu 12a více týdnů/. Klinická kritéria pak jsou manifestní trombóza nebo poruchy gravidity:

Trombóza: jedna či více klinických manifestací arteriální nebo venózní trombózy, případně trombózy malé cévy v kterékoli tkáni či orgánu; je prokázána objektivními validovanými kritérii, v případě histopatologického průkazu bez známké zánětu v cévní stěně. Lokalizace: v kterékoli části cévního řečiště (často „abnormální“ lokalizace). TEN: HŽT: cca 40 % nemocných, PE: 14 %. Tepenné trombózy: CMP (19,8 %), TIA (11,1 %), koronárního tepny (5,5 %)

Poruchy gravidity: a) jedno či více nevysvětlitelných úmrtí morfologicky normálního plodu v nebo po 10. týdnu těhotenství s potvrzením normální morfologie plodu ultrasonograficky či přímým vyšetřením, b) jedno či více předčasných narození morfologicky normálního novorozence před 34. týdnem těhotenství z důvodu eklampsie či těžké pre-eklampsie podle standardní definice nebo při prokázání známek placentární insuficience, c) tři a více nevysvětlitelných následných spontánních potratů před 10. týdnem těhotenství po vyloučení anatomických či hormonálních abnormalit matky a po vyloučení chromozomálních abnormalit rodičů.

Pro diagnózu APS je nutné splnění nejméně jednoho klinického a jednoho laboratorního kritéria. Profylaxe/léčba APS v graviditě je závislá na anamnéze: trombotické x těhotenské komplikace. Při manifestní formě APS se podává ASA 75 – 100 mg denně 3-4 týdny před koncepcí a LMWH v profylaktické dávce ihned po potvrzení gravidity, po transferu (techniky asistované reprodukce). Při selhání léčby těhotenských komplikací je doporučeno včasnější podání ASA (více než 4 týdny před koncepcí), navýšení dávek LMWH a ovlivnění imunitního systému s cílem zamezit tvorbě autoprotilátek (kortikoidy /individualizovaná dávka/ nebo hydroxychloroquin /nejčastěji 1. trimestr/), ve vybraných případech se podávají vysoké dávky intravenózních gamaglobulinů (IVIG)/plazmaferéza nebo monoklonální protilátky proti TNF. Katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS) je spojen s multiorganovým trombotickým postižením (mikrotrombotizace). Trombotické mikroangiopatie v graviditě/šestinedělí se mohou manifestovat jako těžká pre-ekampsie – eklampsie, HELLP syndrom /Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets/ nebo DIC (diseminovaná intravaskulární koagulopatie). Péče o nemocné s APS v graviditě je komplikovaná, diagnostika není jednoduchá. Vždy se doporučuje sledování ve specializovaných centrech, kde je poskytována adekvátní diagnostika a léčba APS.

*Práce byla podpořena projektem RVO-VFN64165.*



**Pátek, 19. 5. 2017**

**MALÝ SÁL**

## **IV. BLOK – HEMAFERÉZY**

### **EXTRAKORPORÁLNÍ IGE ELIMINACE V LÉČBĚ ASTMATU – PRVNÍ ZKUŠENOSTI**

Lánská M.<sup>(1)</sup>, Bláha M.<sup>(1)</sup>, Krčmová I.,<sup>(2)</sup> Žák P.<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

<sup>(2)</sup>Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové  
miriam.lanska@fnhk.cz

**Úvod:** Onemocnění zprostředkované IgE protilátkami jsou významným medicínským problémem postihujícím 25 – 30 % populace. Jednou z nejzávažnějších manifestací je astma bronchiale. Komplexní léčebnou strategií lze při adekvátní a řádně užívané léčbě dostat pod kontrolu astma u 95 % pacientů (p.), ale u zbytku se plná stabilizace nedaří (těžké exacerbace, nutnost dlouhodobé systémové kortikoterapie). U p. s astmatem a prokázanou celoroční alergií přichází do úvahy biologická léčba s anti-IgE protilátkou (omalizumab). Významného snížení hladiny IgE lze dosáhnout i pomocí specifické extrakorporální eliminace IgE protilátek.

Imunoabsorbér IgEnio (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Německo) je jednorázový adsorbér, který obsahuje absorbent s vysokou afinitou k IgE (fragment ScFv12), a váže přitom minimum jiných imunoglobulinů. Lupinek et al. (doi: 10.1016/j.ebiom.2017.02.007) publikovali výsledky prospektivní randomizované studie Espira, ve které bylo imunoabsorpce (IA) léčeno 9 p. Celkem bylo provedeno 81 IA, u každého p. 9 IA ve 3 cyklech, v každém cyklu 3 výkony v průběhu jednoho týdne s 4-týdenní pauzou. Bylo dosaženo 86,2±5,1 % poklesu IgE. Studie prokázala bezpečnost a dobrou toleranci této léčebné metody (jen 2 závažnější, symptomaticky dobře léčitelné příhody – tj. 2,47 %) a poukázala na možnost využití této specifické IA v léčbě pacientů s vysokou hladinou IgE, kde nelze zahájit léčbu omalizumabem.

**Metodika:** Tuto léčebnou modalitu jsme použili i na našem pracovišti v listopadu 2016 u 41-letého muže s těžkým perzistujícím astmatem alergického typu. Vstupní hladina IgE byla 1145 IU/ml (norma 0-200 IU/ml). Primární separace plazmy probíhala na separátoru Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, Co, USA), následně plazma protékala specifickým adsorbérem IgEnio. Při každém výkonu byly zpracovány 2 objemy plazmy. Jako antikoagulans byla použita kombinace ACD-A a heparinu. Výkon byl proveden přes 2 periferní žíly. Celkem byly provedeny 4 IA během 8 dnů. Všechny výkony proběhly zcela bez komplikací. Hladina IgE před a po posledním výkonu byla 406 resp. 146 IU/ml. Při jednotlivých výkonech došlo ke snížení IgE až o 80 %. Významné snížení IgE umožnilo zahájit léčbu omalizumabem.

**Závěr:** dosavadními literární údaje ukazují, že IgE imunoabsorpce je bezpečnou léčebnou metodou u nemocných s těžkým perzistujícím astmatem. Umožňuje významné snížení IgE (až o 86 %) a následné zahájení biologické léčby. Plánované klinické výzkumy na větší skupině nemocných by měly potvrdit výsledky pilotních studií. Naše první zkušenosti jsou plně v souladu s literárními daty.



## SPECTRA OPTIA – NOVÁ TECHNIKA PRO PŘÍPRAVU PBPC

Gašová Z.<sup>(1)</sup>, Bhuiyan-Ludvíková Z.<sup>(1)</sup>, Böhmová M.<sup>(1)</sup>, Vacková B.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>ÚHKT, Aferetické oddělení, Praha

<sup>(2)</sup>1. Interní hematologická klinika LF UK a VFN, Praha

[zdenka.gasova@uhkt.cz](mailto:zdenka.gasova@uhkt.cz)

**Úvod:** Autologní a alogenní transplantace za pomoci kmenových krvetvorných buněk z periferní krve (PBPC) se staly v posledních letech zavedeným terapeutickým postupem u nemocných s hematologickými onemocněními. Separace PBPC se provádějí technikou leukocytaferézy v standardním nebo velkoobjemovém (LVL) režimu. V současné době se objevila nová generace separátorů Spectra Optia, která nahradila po léta používané přístroje Cobe Spectra (oba Terumo). Nové systémy vyžadují vypracování optimálních separačních postupů a přípravu kvalitních štěpů se zárukou rychlého a dlouhodobého přihojení transplantovaných buněk.

**Cíl:** Po zavedení Optia, v. 11, CMNC jsme hledali optimální separační režim pro přípravu přinejmenším stejně kvalitního štěpu jako u dříve používaného Cobe. Provedli jsme a hodnotili výsledky 107 separací PBPC za pomoci Cobe (44) a Optia (63) u 107 pacientů s maligními lymfomy. Následně 44 pacientů podstoupilo autologní transplantaci. Vyhodnocovali jsme dobu přihojení štěpů v počtech neutrofilních leukocytů a trombocytů.

**Metody:** Předseparační koncentrace CD 34+ buněk v krvi pacientů byla vyšší než 20 v  $\mu\text{l}$ . Separace autologních PBPC se prováděly na přístrojích Cobe a Optia, CMNC. Objem zpracované krve (WBC) byl vyšší než 3 celkové objemy krve pacienta (TBV). Byly hodnoceny pouze výsledky prvních výkonů. Cílová hodnota CD 34+ buněk byla vyšší než  $5 \times 10^6$  /kg příjemce. PBPC byly transplantované 44 pacientům po podání vysokodávkované chemoterapie. Výsledky jsou uvedeny v medianech a jejich intervalech.

**Výsledky:** U pacientů separovaných na Cobe Spectra činila předseparační koncentrace CD 34+ buněk v krvi 73 (21-629) / $\mu\text{l}$ , u Optia 84 (22-716) / $\mu\text{l}$ . Objem zpracované krve byl u Cobe 3,5 (3-4,5)  $\times$  TBV, což odpovídalo 18 (11-20) l krve. U Optia byl objem zpracované krve 3,5 (3-4,9)  $\times$  TBV, což odpovídalo 17,7 (10-20,8) l krve. Počet CD 34+ z jedné separace činil u Cobe 8,7 (2,4-86)  $\times 10^6$  /kg, u Optia 10,9 (2-61)  $\times 10^6$  /kg. Rozdíly nebyly statisticky významné (Mann Whitney,  $\alpha=0,05$ ). Přípravky z obou typů separátorů obsahovaly srovnatelné počty trombocytů: Cobe 1,8 (0,8-6,3)  $\times 10^{11}$  a Optia 1,6 (0,6-8,2)  $\times 10^{11}$ . Doba přihojení štěpu u 44 transplantovaných pacientů činila (a) v počtu neutrofilních leukocytů (>než  $0,5 \times 10^9$  /l) u Cobe 11 (8-12) dní, u Optia 11 (8-13) dní; (b) v počtu trombocytů (>než  $50 \times 10^9$  /l) byla u Cobe 13 (10 – 35) dní a u Optia 15 (9-123) dní.

**Závěr:** Cobe Spectra a Spectra Optia jsou účinné systémy pro přípravu PBPC. Potřebnou dávku CD 34+ buněk u dobře mobilizovaných pacientů bylo možné připravit z jedné velkoobjemové separace. V průběhu výkonů jsme nepozorovali žádné závažné nežádoucí reakce.



## LÉČEBNÉ ERYTHROCYTAFERÉZY NA SEPARÁTORU SPECTRA OPTIA

Lejdarová H., Hohlová S.

*Fakultní nemocnice Brno, Transfuzní a tkáňové oddělení, Brno  
lejdarova.hana@fnbrno.cz*

**Úvod:** Léčebná erythrocytaferéza je deplečním aferetickým výkonem, jehož cílem je redukce nadbytku železa u pacientů s hereditární hemochromatózou, popř. sekundární hemosiderózou nebo úprava rheologických poměrů odstraněním patologicky zmnožených erythrocytů u pacientů s myeloproliferativním onemocněním typu polycythemia vera či sekundární erythrocytózou. Alternativou tohoto výkonu je léčebná venepunkce, která však nedosahuje efektivity aferetických výkonů a dochází při ní ke ztrátám složek krve, které zmnoženy nejsou.

**Metodika:** V období květen 2015 – leden 2016 bylo provedeno na TTO FN Brno 83 léčebných erythrocytaferéz u 22 pacientů na separátoru Spectra Optia. U 11 pacientů byla indikací k výkonu hereditární hemochromatóza, u 10 myeloproliferativní onemocnění typu polycythemia vera a v 1 případě šlo o sekundární erythrocytózu při plicní angiodysplázii. Retrospektivní analýzou byly dosažené výsledky srovnány ve vybraných parametrech se 79 procedurami provedenými na separátoru Haemonetics MCS+ v letech 2009 – 2010.

**Výsledky:** Délka výkonu na přístroji Spectra Optia se pohybovala od 7 do 25 minut podle množství odebíraného objemu a zvolené rychlosti. Při jednotlivých procedurách bylo odebráno 205 – 788 ml erythrocytů. Nežádoucí reakci jsme zaznamenali pouze jednou. Odběry srovnatelného množství erythrocytů na separátoru Haemonetics MCS+ trvaly od 30 do 80 minut. Nežádoucí reakci jsme u tohoto souboru pacientů zaznamenali celkem šestkrát.

**Závěr:** Léčebné erythrocytaferézy na separátoru Spectra Optia umožňují efektivní, vysoce cílený a dobře hodnotitelný způsob léčby výše uvedených skupin pacientů. Výhodou kontinuálního systému s nastavitelnou bilancí tekutin je rychlost a výborná snášenlivost s minimem nežádoucích reakcí. Výkony provedené na přístroji Haemonetics MCS+ byly časově náročnější a vykazovaly větší počet nežádoucích reakcí, což souvisí s diskontinuálním způsobem odběru.



## TPE PŘI RELAPSU PACIENTŮ S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU NON RESPONZIVNÍCH NA I.V. METHYLPREDNISOLON

Blahutová Š.<sup>(1,2)</sup>, Hrdličková R.<sup>(1)</sup>, Hradílek P.<sup>(3)</sup>, Čermáková Z.<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup>Fakultní nemocnice Ostrava, Krevní centrum

<sup>(2)</sup>Ostravská univerzita, Lékařská fakulta, Katedra biomedicínských oborů

<sup>(3)</sup>Fakultní nemocnice Ostrava, Neurologická klinika

sarka.blahutova@fno.cz

**Úvod:** Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění postihující CNS. K hodnocení stupně funkčního postižení u pacientů s RS se používá Expanded Disability Status Scale (EDSS), která nabývá hodnot 0 až 10 (0 je normální neurologický nálezn, 10 je smrt v důsledku RS). U většiny pacientů se RS v úvodní fázi projevuje klinickými relapsy. Relapsem rozumíme nový výskyt jedné nebo více klinických neurologických abnormalit nebo nové vzplanutí již dříve pozorovaných a tato změna klinického stavu musí trvat alespoň 24 hodin a musí začít více než 30 dní po začátku předchozího relapsu. Standardní léčbou relapsů RS je i.v. aplikace 3,0 – 5,0 g methylprednisolonu. U nemocných, kde nedošlo ani po aplikaci 5,0 g methylprednisolonu i.v. k uspokojivé odpovědi je možné indikovat léčebné výměnné plazmaferézy (TPE).

**Metodika:** V letech 2011 – 2015 bylo provedeno na Krevním centru FN Ostrava u 53 pacientů hospitalizovaných na Neurologické klinice FN Ostrava s relapsem RS a zároveň neuspokojivou odpovědí na intravenózní léčbu methylprednisolonem celkem 249×TPE v 78 cyklech (hospitalizacích). Frekvence TPE při jednom relapsu RS byla 3 – 5 (medián 3). TPE byly prováděny na separátorech Fresenius Com.Tec, z periferního žilního přístupu, vždy byl vyměněn 1,0 plazmatický objem v režimu 110 %, za substituce 2/3 5 % albumin + 1/3 fyziologický roztok a jako prevence nežádoucích příznaků citrátové hypokalcémie bylo aplikováno calcium gluconicum i.v. rychlostí 10 ml/h. V rámci klinického sledování pacientů byla neurologem hodnocena změna EDSS před TPE a za 3 M po TPE.

**Výsledky:** Všechny TPE výkony byly dobře tolerovány a úspěšně dokončeny. Z nežádoucích reakcí byl evidován 15× přepích z důvodu insuficence periferních žil a 10x výskyt lehkých vazovagálních reakcí. Podle dosažených výsledků klinického stavu za 3 M po poslední TPE byli pacienti rozděleni do dvou skupin:

- pacienti s pozitivním výsledkem (zlepšení EDSS po relapsu): 75 % pacientů = 40 pacientů s 54 cykly TPE (celkově 176×TPE), v této skupině došlo k průměrnému zlepšení EDSS z 6,0 na 5,2 (o 15,4 % škály).
- pacienti s negativním výsledkem (EDSS po relapsu stejné nebo horší): 25 % pacientů = 13 pacientů s 24 cykly TPE (celkově 73×TPE), v této skupině došlo k průměrnému zlepšení EDSS z 5,5 na 5,8 (o 5,4 % škály).

**Závěr:** Analýza našich výsledků ukazuje na velmi dobrý přídatný efekt TPE na celkový klinický stav pacientů s relapsem RS, kteří neměli dostatečnou terapeutickou odpověď na kortikoidní terapii. Dle kategorizace ASFA 2016 (American Society for Apheresis) je TPE v této indikaci v kategorii II a stupni doporučení 1 B.



## PŘÍPRAVA K SEPARACI A SEPARACE HAPLOIDENTICKÝCH DÁRCŮ PBPC V ÚHKT

Böhmová M., Bhuiyan-Ludvíková Z., Slouková M., Špičková J., Gašová Z.

*Ústav hematologie a krevní transfuze, Aferetické oddělení, Praha 2, ČR*

**Úvod:** V roce 2014 se v ÚHKT zahájil program haploidentických transplantací PBPC od rodinných dárců. Tento typ transplantace se indikuje v případech, kdy v rodině ani v registru dárců není pro pacienta nalezen vhodný HLA shodný dárc.

**Dárci a metody:** Předkládáme soubor 33 rodinných dárců PBPC, separovaných za období 6/2014 – 2/2017. U každého dárce jsme hodnotili předseparačně vyšetření krevního obrazu a počet CD 34+ buněk v periferní krvi, po separaci vyšetření krevního obrazu a počet CD 34+ buněk v koncentrátu PBPC. Dále jsme sledovali počet dárců v jednotlivých letech, počet výkonů u jednotlivých dárců, příbuzenský vztah k nemocnému, pohlaví, věk, žilní přístup a parametry jednotlivých výkonů: typ přístroje, režim separace, dobu trvání výkonu, množství zpracované krve, množství použitého ACD-A a Heparinu, komplikace. Výsledky separačních parametrů a výsledky KO a FCM uvádíme v mediánech a jejich intervalech.

**Výsledky a závěr:** Za sledované období jsme provedli výkony u 33 rodinných dárců na přístrojích Cobe Spectra a Spectra Optia, Terumo BCT (USA). Dárce bylo nejčastěji dítě nemocného rodiče, nejčastěji ve věku 30-40 let. Většina výkonů bylo provedena v režimu LVL. U části dárců bylo nutno zavést centrální žilní katetr pro nevyhovující žilní přístup. Doba trvání výkonu byla 215 minut (142-266), množství zpracované krve 15146 ml (8148-21022). Objem produktu činil 182 ml (114-242) a počet CD 34+ buněk v koncentrátu PBPC na kg příjemce v 1 vaku  $6,42 \times 10^6$  (0,9-38,8). Tato dávka byla vyšší než dávka požadovaná ( $5 \times 10^6$ ). Nejčastější komplikací během výkonu byla hypokalcemie, k závažnějšímu poklesu počtu trombocytů po výkonu došlo u 4 dárců. Počet separací haploidentických rodinných dárců se postupně zvyšuje, velký nárůst počtu separací pozorujeme od začátku roku 2016.





## V. BLOK – KRVÁČIVÉ A TROMBOTICKÉ STAVY I.

### DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA KRVÁČAVÝCH PORÚCH TROMBOCYTOV

Dobrotová M., Ivanková J., Hudeček J., Kubisz P., Škorňová I., Staško J.

*Klinika hematológie a transfúziológie, Národné centrum hemostázy a trombózy, Univerzitná nemocnica a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin*

**Úvod:** Trombocyty sú multifunkčné bezjadrové bunky, ktoré majú dôležitú úlohu predovšetkým v primárnej hemostáze. Poruchy funkcie trombocytov, vrodené (menej časté) alebo získané (časté), sa manifestujú väčšinou mukokutánym krvácaním.

**Úloha trombocytov v hemostáze:** Zložitá štruktúra trombocytov určuje ich mnohorakú úlohu v hemostáze: formácia primárneho koagula, sekrécia substancií potrebných k ďalšej mobilizácii a agregácii trombocytov, poskytovanie povrchu pre koagulačné procesy, uvoľňovanie látok na podporu reparácie endotelu a obnovy normálnej architektúry cievy.

**Diagnostika trombocytopatii:** Doteraz nie je k dispozícii spoľahlivý vyhladávací test na určenie krváčavých porúch trombocytov. Diagnostika je založená na kombinácii zhodnotenia podrobnej anamnézy, počtu trombocytov (a ostatných zložiek hemogramu), morfológie trombocytov (aj erytrocytov a leukocytov), vyšetrenia adhézie a agregability trombocytov, ako aj ďalších diagnostických metód (cytometrické vyšetrenie, elektrónová mikroskopia, molekulová analýza, atď.). Prezentácia poskytuje prehľad niektorých diagnostických metód a postupov pri vyšetrowaní pacientov s podozrením na trombocytopatiu, ako aj algoritmus vyšetrenia členov jednej rodiny s poruchou delta granúl trombocytov.

**Liečba:** Spôsob liečby krvácania u pacientov s poruchou funkcie trombocytov určuje klinický stav pacienta a typ zistenej trombocytopatie. Najčastejšími liečebnými postupmi sú hemostyptiká, transfúzia trombocytov, v niektorých prípadoch rekombinantný FVIIa (napríklad Glanzmannova trombastémia), DDAVP a ďalšie prípravky.

**Záver.** Poruchy funkcie trombocytov tvoria veľkú heterogénnu skupinu krváčavých ochorení. Ich diagnostika je síce zložitá, ale dôležitá pre rozhodnutie o správnom terapeutickom postupe.

*Práca bola podporená projektami Biomed Martin (ITMS 26220220187), APVV 0222-11 a Vega 1/0168/16.*



## PERIOPERAČNÍ POSTUP PŘI ANTITROMBOTICKÉ TERAPII

Zenáhlíková Z., Kvasnička T., Brzežková R.

*Všeobecná fakultní nemocnice Praha, ULBLD, Trombotické*

Antikoagulační léčba mnohdy znesnadňuje operační výkony u nemocných, kteří ji užívají. Příprava pacientů na dlouhodobé antikoagulační terapii vyžaduje spolupráci chirurgických oborů a ošetřujících lékařů, kteří pacienta připravují k výkonu. U každého pacienta léčeného antikoagulancii nebo antiagregancii je třeba individuálně vyhodnotit poměr mezi rizikem krvácení a rizikem tromboembolické příhody a zvolit odpovídající postup k překlenutí perioperačního období. Proto byly vypracovány doporučené překlenovací postupy, které vycházejí z mezinárodních guidelines v případě plánovaného/urgentního operačního výkonu.

V současné době jsou pro prevenci a léčbu tromboembolické nemoci k dispozici nová perorální antikoagulancia (NOAC), ať již z řady přímých inhibitorů trombinu (dabigatran), nebo přímých inhibitorů faktoru Xa (apixaban, rivaroxaban a edoxaban). I v souvislosti s novými antikoagulancii řešíme problémy s překlenutím operačního výkonu. Před plánovanou operací NOAC obvykle vysazujeme. Pokud se však má nemocný podrobit jen malému operativnímu zákroku – drobná kožní incise, nekomplikovaná extrakce zubu, endoskopie bez biopsie, zákroky pro kataraktu či glaukom apod., pak NOAC, podobně jako warfarin, v této situaci nevysazujeme.

V případě vysazování NOAC před operačním výkonem, potřebná doba závisí na výši zjištěné globální clearance kreatininu (CrCl), typu NOAC a riziku krvácení, které je spojeno s plánovanou operací. V případě urgentní operace zvažujeme možnost odložení operace (zejména v době maxima účinku NOAC, to je během 2–4 hod po požití) v porovnání s výší rizika odkladu. V tomto případě se můžeme přesvědčit o poklesu antikoagulační aktivity NOAC příslušnými antikoagulačními testy (aPTT, TT, PT a specifické kalibrované testy).

*Práce byla podpořena projektem RVO – VFN 64165*



## PFA V DIAGNOSTICE VON WILLEBRANDOVY CHOROBY

Smejkal P.<sup>(1,2)</sup>, Zavrelouva J.<sup>(1,2)</sup>, Zapletal O.<sup>(3)</sup>, Gadisseur A.P. A.<sup>(4)</sup>, Vangenechten I.<sup>(4)</sup>, Romanová G.<sup>(1,2)</sup>, Blatný J.<sup>(2,3)</sup>, Michiels J.J.<sup>(5)</sup>, Penka M.<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup>Oddělení klinické hematologie, FN Brno

<sup>(2)</sup>Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>(3)</sup>Oddělení dětské hematologie, FN Brno

<sup>(4)</sup>Haemostasis Research Unit, Department of Haematology, Antwerp University Hospital, Edegem

<sup>(5)</sup>Blood Coagulation & Vascular Medicine Center, Goodheart Institute, Rotterdam

smejkal.petr@fnbrno.cz

**Úvod:** Vyšetření pomocí přístroje PFA (platelet function analyser) je vhodným screeningovým vyšetřením v diagnostice von Willebrandovy choroby (VWCH). PFA je více než pouhou náhradou vyšetření doby krvácení a jeho senzitivita pro diagnózu VWCH je udávána zhruba 80-100 %. **Cíl:** Ověření senzitivity PFA-100, resp. 200 pro diagnostiku VWCH dle jejího typu a pro typ 1 i v závislosti na hladině aktivity von Willebrandova faktoru (VWF:Ac).

**Metodika:** Vyšetření jsme použili jak pro screening nových pacientů se susp. VWCH, tak u pacientů s již známou diagnózou VWCH. U pacientů s potvrzenou diagnózou VWCH jsme provedli vyšetření včetně určení typu choroby, u většiny (kromě sedmi jedinců) byla známa kauzální mutace a tím jasně znám i typ onemocnění. Pro typ 1 jsme zvlášť analyzovali pacienty s VWF:Ac < 30 %, 30-39 %, 40-49 %. Zhodnotili jsme i skupinu s nálezem kauzální mutace a aktuální hladinou VWF:Ac ≥ 50 % a porovnali jsme ji se skupinou pacientů bez nálezem kauzální mutace, u které byla hladina VWF:Ac hraničně snížená vlivem krevní skupiny 0 v rozpětí 38-62 %. Jako normální hodnoty jsme použili doporučení výrobce pro cartridge kolagen/epinefrin CT (closure time) 84-160 s a kolagen/ADP CT 68-121 s. Pokud byl CT kolagen/epinefrin v normě, nebylo pokračováno ve vyšetření CT kolagen/ADP.

**Výsledky:** Prodloužení CT kolagen/epinefrin bylo u všech pacientů s typem 3 (2/2), 2 A (23/23), 2 A/2E (18/18), 2 B (12/12), heterozygotů 1/2N (6/6), pacientů s typem 1 a hladinami VWF:Ac < 30 % (35/35). U těchto skupin lze tedy senzitivitu vyšetření hodnotit jako 100 %. U typu 2M byla senzitivita 95% (19/20), i když při opakování vyšetření z jiného odběru bylo CT kolagen/epinefrin výrazně prodloužené i u pacientky s normální hodnotou CT z prvního odběru. U typu 1 s VWF:Ac 30-39 % byla senzitivita 91 % (20/22), s VWF:Ac 40-49 % pak 67 % (10/15) a při VWF:Ac ≥ 50 % (medián 63 %) byla senzitivita 58 % (11/19). Stejná senzitivita (11/19) byla i u skupiny s mediánem VWF:Ac 52% a krevní skupinou 0 bez nálezem kauzální mutace v genu pro VWF. U typu 2N bylo CT kolagen/epinefrin v normě (2/2), neboť patologie choroby je dána pouze snížením hladin FVIII.

**Závěr:** Senzitivita PFA pro diagnózu VWCH byla prakticky 100% pro kvalitativní defekty a kvantitativní defekt s VWF:Ac < 30 %, s mírným poklesem na 91 % při hladinách VWF:Ac 30-39 % a s výrazně nižší senzitivitou při vyšších hladinách VWF:Ac jak pro pacienty s prokázanou kauzální mutací pro typ 1 VWCH, tak s VWF:Ac 40-60 % bez prokázané VWCH, resp. kauzální mutace. Použití pouze cartridge kolagen/epinefrin považujeme za dostačující. Pro klinicky významné formy VWCH lze tedy toto vyšetření spolehlivě použít jako screeningové.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)



## NAŠE ZKUŠENOST S OPAKOVANÝM POUŽITÍM IDARUCIZUMABU PŘI PŘEDÁVKOVÁNÍ DABIGATRANU

Hajšmanová Z., Šigutová P., Lavičková A., Havlová E., Janoušková M., Šlechtová J.

ÚKBH FN a LF Univerzity Karlovy Plzeň, hematologický úsek  
hajsmanova@fnplzen.cz

Idarucizumab (Praxbind®) jako fragment humanizované monoklonální protilátky byl vyvinut k urychlené reverzi antikoagulačního účinku dabigatran etexilátu u dospělých pacientů v situacích život ohrožujícího krvácení nebo neodkladného chirurgického výkonu.

Kazuistika se týká opakovaného podání idarucizumabu 76-letému pacientovi s normální funkcí ledvin, který byl dlouhodobě léčen dabigatran etexilátem pro permanentní flutter síní dávkou 2x denně 110 mg. Na koronární JIP FN Plzeň byl překládán pro přímé ohrožení života srdeční tamponádou s potřebou emergentní punkce perikardu.

Poslední dávku dabigatranu pacient dostal v ranních hodinách v den překlada, proto byla při akutním významném poklesu glomerulární filtrace vstupní hodnota dTT 700 ng/ml (terapeutické rozmezí dabigatranu je 50 až 200 ng/ml). Bezprostředně po stanovení hladiny dabigatranu následovalo podání idarucizumabu v doporučené dávce 5 g. Kontrolní hodnota dTT za 30 minut po podání antidota vykazovala nulovou hladinu dabigatranu, takže drenáž perikardu proběhla bez krvácivých komplikací.

Za 24 hodin po podání antidota došlo k opětovnému vzestupu hladiny dabigatranu na hodnotu 400 ng/ml, avšak až příprava na akutní dialýzu o den později si při hodnotě dTT 470 ng/ml vyžádala druhé podání antidota stejnou dávkou.

Potřetí jsme antidotum indikovali před vynětím drénu z perikardu z důvodu vysokého rizika krvácení a infekce, není-li drén včas odstraněn. Aktuální naměřená hladina dabigatranu před výkonem byla 410 ng/ml. Po třetí dávce antidota následovalo stanovení farmakokinetiky dabigatranu testem dTT. Výsledky nám pomohly držet hladinu dabigatranu v doporučeném terapeutickém rozmezí a ihned po vzestupu nad hodnotu 200 ng/ml indikovat dialýzu.

Tato zajímavá kazuistika přispěla k prohloubení náhledu na účinek antidota. Reverzní 12hodinový účinek umožňuje bezpečné provedení neodkladného invazivního výkonu při zcela znormalizované hemostáze. K opětovnému vzestupu hladiny dabigatranu po podání antidota dochází vlivem redistribuce z extravaskulárního prostoru vlivem rozdílné farmakokinetiky obou léčiv.

Opakované stanovení dTT po podání antidota doporučujeme proto zejména v situacích, kdy hladina dabigatranu už před podáním antidota přesahuje hladinu 200 ng/ml. Idarucizumab se stejně jako dabigatran vylučuje převážně ledvinami a velkou výhodou je, že podání antidota není limitováno ani věkem pacienta ani poklesem ledvinných funkcí.



## PREVALENCE PLICNÍ HYPERTENZE PO NEJMÉNĚ 6 MĚSÍCÍCH LÉČBY WARFARINEM PO PLICNÍ EMBOLII.

Kessler Petr<sup>(1)</sup>, Šmrha Jan<sup>(2)</sup>, Foltin Jan<sup>(2)</sup>, Koudelková Petra<sup>(1,2)</sup>, Poul Hynek<sup>(1)</sup>, Harudová Michaela<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Odd. hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov

<sup>(2)</sup>Interní odd. Nemocnice Pelhřimov

**Úvod:** Většina pacientů v České Republice léčená po plicní embolii (PE) není dlouhodobě sledovaná z hlediska výskytu plicní hypertenze (PH).

**Cíle studie:** 1. Zjistit výskyt PH u osob nejméně 6 měsíců od diagnózy PE. 2. Zjistit korelaci mezi echokardiografickým nálezem a nálezem na perfusní plicní scintigrafii (PPS). 3. Zjistit závislost PH na věku při diagnóze PE, pohlaví, BMI, diabetu, fibrilaci síní, chronické obstrukční nemoci plicní (CHOPN), době od diagnózy PE, času v terapeutickém rozmezí (TTR) a pod terapeutickým rozmezím, průměrném denním rozdílu INR a na průměrné denní dávce warfarinu.

**Soubor:** 145 pacientů prospektivně sledovaných a léčených warfarinem nejméně 6 měsíců po PE.

**Metodika:** Po zahájení studie byla pacientům vyšetřena transthorakální echokardiografie a perfusní plicní scintigrafie. Statistické zpracování bylo provedeno s využitím programu Statistica CZ verze 12. K vyhodnocení rozdílů četností nominálních proměnných byl použit chí-kvadrát test, v případě nízkých četností chí-kvadrát test s Yatesovou korekcí. K vyhodnocení normality rozdělení proměnných byl použit Shapiro-Wilkův test a k vyhodnocení rozdílů kvantitativních proměnných byl použit Mann-Whitneyův test. Ke zjištění korelace byla použita korelační matice.

**Výsledky:** U 12/145 (8,3 %) pacientů byly zjištěny echokardiografické známky PH. Výskyt PH nekoreloval s nálezem segmentárních ( $P=0,547$ ) ani segmentárních + subsegmentárních ( $P=0,977$ ) výpadků perfuse. Pacienti s PH byli starší než pacienti bez PH ( $P=0,033$ ) a bylo mezi nimi vyšší zastoupení žen ( $P=0,037$ ). S nálezem PH nekorelovaly BMI ( $P=0,081$ ), diabetes mellitus ( $P=0,812$ ), fibrilace síní ( $P=0,070$ ), CHOPN ( $P=0,502$ ). Výskyt PH nesouvisel s dobou od diagnózy PE do echokardiografického vyšetření ( $P=0,685$ ). Pacienti s PH se od pacientů bez PH nelišili v TTR ( $P=0,125$ ), v proporci času pod terapeutickým rozmezím ( $P=0,351$ ) ani v průměrném denním rozdílu INR ( $P=0,455$ ). Průměrná denní dávka warfarinu byla u osob s PH nižší než u osob bez PH ( $P=0,021$ ). Průměrná denní dávka warfarinu byla nižší u žen ( $P=0,00002$ ) a klesala se stoupajícím věkem ( $P<0,00001$ ).

**Závěr:** Echokardiografické známky PH byly zjištěny u 8,3 % pacientů. Prevalence PH byla vyšší u žen a stoupala s věkem při diagnóze PE.



## VI. BLOK – KRVÁČIVÉ A TROMBOTICKÉ STAVY II.

### PORUCHA AGREGÁCIE TROMBOCYTOV AKO PRÍČINA KOMPLIKÁCIÍ V GRAVIDITE: VLASTNÉ KLINICKÉ SKÚSENOSTI

Hollý P.<sup>(1)</sup>, Dobrotová M.<sup>(1)</sup>, Ivanková J.<sup>(1)</sup>, Stančiaková L.<sup>(1)</sup>, Staško J.<sup>(1)</sup>, Kubisz P.<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika  
hema@jfmmed.uniba.sk

**Úvod:** Porucha agregácie trombocytov, predovšetkým hyperagregabilita po ADP a / alebo epinefríne, môže byť podľa literárnych údajov spojená s komplikáciami gravidity, predovšetkým s habituálnym potratom [1, 2]. Klinický význam a optimálny manažment tejto poruchy však nie je jednoznačný.

**Cieľ:** Retrospektívne zhodnotenie anamnestických údajov, klinického nálezu, liečby a priebehu gravidity u pacientiek s potvrdenou hyperagregabilitou trombocytov po ADP a/alebo epinefríne a komplikáciami gravidity (zlyhanie metód asistovanej reprodukcie, tromboembolické príhody, vnútromaternicová rastová retardácia plodu, neobjasnená strata plodu) na pracovisku autorov za 5-ročné obdobie (roky 2011-15).

**Súbor a metodika:** Anamnestické, klinické a laboratórne údaje sa získali z ambulantných záznamov a záznamov pracoviska autorov. Zaradené boli všetky pacientky s uvedenými komplikáciami a vstupným vyšetrením v hodnotenom období. Na vyšetrenie trombofilie sa použili rutinné metódy, zavedené na pracovisku autorov. Agregácia trombocytov po ADP a epinefríne sa vyšetrovala optickou agregometriou a hodnotila podľa doporučení Mammena a Bicka [1, 2]. Štatistické spracovanie sa vykonalo pomocou programu SPSS (v.16).

**Výsledky:** Za uvedené obdobie bolo vyšetovaných 484 žien pre neobjasnené gestačné problémy, pričom u 45 (9,3%) sa zistila hyperagregabilita trombocytov po ADP / epinefríne. Najčastejšou tehotenskou komplikáciou (u 41; 91,1%) bol neobjasnený potrat, resp. narodenie mŕtveho plodu, pričom u väčšiny (26) sa potrat vyskytol opakovane a nastal v prvom trimestri gravidity (u 38). U 6 (13,3%) žien sa vyskytla ďalšia trombofilná porucha, najčastejšie vrodená rezistencia na aktivovaný proteín C. U 18 žien bola po zistení poruchy ďalšia gravidita úspešná pri podávaní antitrombotickej prevencie počas celého jej trvania (kyselina acetylsalicylová a LMWH u 14, LMWH u 4). Závažné komplikácie počas gravidity priamo súvisiace s antitrombotikami sa nepozorovali.

**Záver:** Podľa skúseností autorov bola hyperagregabilita trombocytov po ADP / epinefríne relatívne častým nálezom u žien s komplikáciami gravidity, predovšetkým s neobjasnenými potratmi. Antitrombotická prevencia kyselinou acetylsalicylovou sa bola bezpečným a účinným liečebným postupom a umožnila úspešnú graviditu u významnej časti sledovaných žien.

#### Citácie:

[1] Mammen EF. Ten years' experience with the "Sticky platelet syndrome". Clin Appl Thromb Hemost 1995;1:66-72.

[2] Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. Clin Appl Thromb Hemost 2005;11:1-13.



## CIEVNE MOZGOVÉ PRÍHODY U DETÍ A ÚSKALIA ICH LIEČBY

Grešíková M.<sup>(1)</sup>, Sýkora P.<sup>(2)</sup>, Dolníková D.<sup>(3)</sup>, Haviar D.<sup>(4)</sup>, Riedel R.<sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup>HTO OLM

<sup>(2)</sup>Detská neurologická klinika

<sup>(3)</sup>Novorodenecká klinika intenzívnej medicíny,

<sup>(4)</sup>Rádiodiagnostické oddelenie

<sup>(5)</sup>Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny DFNSP Bratislava

gresikova@gmail.com

Pokrok a dostupnosť zobrazovacích vyšetrení viedli k zvýšenému odhaľovaniu cievnych mozgových príhod (CMP) u detí. Posledné údaje uvádzajú 0,7 cerebrálnych sinovenózných (CSVN) príhod/ 100 000 detí/1 rok, 0,63-1,2 artériových CMP/100 000 detí/1 rok, u novorodencov je incidencia vyššia. Vznik CMP u detí súvisí s poškodením cievnej steny, ktoré nie je aterosklerotické (vaskulopatie zápalové, traumatické, idiopatické), alebo ide o kardioembolické príhody. Príčinou novorodeneckých CMP sú rizikové situácie, súvisiace s vývojom plodu, pôrodom, alebo s rizikami zo strany matky. Klinické prejavy sú rôzne, frustrné až život ohrozujúce, súvisia s lokalizáciou a rozsahom ischemie. V diagnostike sú nosnými zobrazovacie vyšetrenia CNS, najmä magnetická rezonancia s kontrastom. Určia typ a lokalizáciu postihnutej cievy (artéria/véna), rozsah ischemie, niekedy aj príčinu a liečebný postup (antitrombotická liečba v.s. neurochirurgická intervencia). Liečebný prístup zohľadňuje vek, dĺžku vývoja CMP, komorbiditu, trombo-hemoragický stav. Môže znamenať podpornú a symptomatickú liečbu (stabilizáciu vitálnych funkcií, vnútorného prostredia, koagulopatie, antikonvulzíva), antikoagulačnú alebo antiagregačnú terapiu, trombolytická liečba sa volí výnimočne. Dĺžka liečby nie je jednoznačná, často sa individualizuje.

Za posledných 15 rokov je v priebehu roka konzultovaných do 5 detí rôzneho veku s potvrdenou CMP. Etiológia je rôznorodá, ojedinele ide vrodennú trombofiliu alebo idiopatickú príhodu. Liekom prvej voľby je LMWH, pri artériových CMP Anopyrin s dlhodobým podávaním. Viac ako 65 % detí má dlhodobé následky. Pre optimalizovanie liečebných postupov a lepšiu perspektívu postihnutých detí je nutná včasná medziodborová spolupráca.



## SYNDRÓM LEPIVÝCH DOŠTIČIEK – SÚČASNÝ STAV A PERSPEKTÍVY JEHO VÝSKUMU

Staško J.<sup>(1)</sup>, Ivanková J.<sup>(1)</sup>, Dobrotová M.<sup>(1)</sup>, Hollý P.<sup>(1)</sup>, Sokol J.<sup>(1)</sup>, Škereňová M.<sup>(2)</sup>, Kubisz P.<sup>(1)</sup>

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

<sup>(2)</sup>Ústav klinickej biochémie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, SR  
stasko@jfmmed.uniba.sk

**Úvod:** Syndróm lepiivých doštičiek (SPS) je vrodená trombofília, charakterizovaná doštičkovou hyperagregabilitou *in vitro*, ktorá je navodená nízkymi (podprahovými) koncentraciami adrenalínu (epinefrín-EPI) a/alebo adenosín difosfátu (ADP). SPS sa môže klinicky prejavíť väčšinou ako (>50 %) artériová trombóza (ischemická cievná mozgová príhoda – iCMP, infarkt myokardu – IM), ale aj ako venóznym tromboembolizmus (VTE; >30 %) alebo syndróm straty plodu (SSP).

**Cieľ:** Prezentácia súčasného stavu poznatkov o SPS s využitím výsledkov súboru pacientov z Národného registra trombofiliálnych stavov (NRTS) SR, analýza súčasného stavu poznatkov a pohľad na perspektívy ďalšieho výskumu tohto syndrómu.

**Pacienti a metódy:** V Národnom centre hemostázy a trombózy (NCHT) v Martine bolo vyšetrených na SPS celkom 2730 osôb (pacientov a ich pokrvných príbuzných) metódou optickej agregometrie s využitím vzoriek plazmy bohatej na doštičky (platelet rich plasma-PRP) po indukciu nízkymi koncentraciami oboch induktorov EPI a ADP (podľa Mammena).

**Výsledky:** Diagnóza SPS bola v NRTS potvrdená u 600 jedincov z vyšetreného súboru (22 %). V súbore s diagnózou SPS bolo 453 symptomatických a 127 asymptomatických jedincov. Celkovo 52,8 % zo 453 pacientov s SPS prekonalo artériovú trombózu, 34,4 % VTE a 12,8 % malo SSP. V skupine pacientov s SPS prekonalo až 9 % pacientov atypickú artériovú trombózu alebo atypickú venóznou trombózu. Z podtypov SPS bol najčastejší typ II (78 %), SPS typ I bol u 21 % pacientov a najmenej častý bol SPS typ III (1 %). V skupine pacientov s SPS bez známk trombózy bola potvrdená zvýšená expresia doštičkových membránových glykoproteínov (GP) CD62P ( $p < 0.001$ ), CD63 a CD51 (obidva  $p < 0.05$ ). Zaujímavým zistením je významná asociácia niektorých polymorfizmov a haplotypov pre GPVI a PEAR-1 s VTE a s SSP u pacientov s SPS, najmä pri SPS typu II.

**Záver:** 1) SPS možno považovať za relatívne častú vrodenu trombofiliu u pacientov s inak nevysvetliteľnou trombózou – druhá najčastejšia vrodená príčina artériovej trombózy u týchto pacientov, 2) krvné doštičky u pacientov s SPS sú pravdepodobne aktívované u jedincov s SPS aj mimo epizódy trombózy, 3) v našom súbore bola zistená významná asociácia tých istých vybraných SNP a haplotypov GPVI a PEAR-1 u pacientov s SPS s rôznou klinickou symptomatológiou (VTE a SSP, najmä pri type SPS II), 4) nepodarilo sa však dokázať žiadnu genetickú abnormalitu GPVI a/alebo PEAR-1, ktorá by mohla byť spoločnou pre všetkých pacientov s SPS alebo pre pacientov s jednotlivými typmi SPS.

Práca bola podporená projektami Biomed Martin (ITMS 26220220187), APVV 0222-11 a Vega 1/0168/16.





## ELIŠČIN SÁL

### VII. BLOK – PROFYLAXE TROMBÓZY A NOAC

#### STANOVENÍ NOAC POMOCÍ HPLC MS/MS A POROVNÁNÍ S FUNČNÍMI KOAGULAČNÍMI TESTY

Slavík L.<sup>(1)</sup>, Lukeš J.<sup>(2)</sup>, Zhánělová M.<sup>(1)</sup>, Němcová M.<sup>(1)</sup>, Úlehlová J.<sup>(1)</sup>, Procházková J.<sup>(1)</sup>, Hluší A.<sup>(1)</sup>, Palová M.<sup>(1)</sup>, Václavík J.<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta Palackého University Olomouc a Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>(2)</sup>Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>(3)</sup>I. Interní klinika, Lékařská fakulta Palackého University Olomouc a Fakultní nemocnice Olomouc

**Cíl:** Nová perorální antikoagulantia (NOAC), jsou přímými inhibitory koagulačních faktorů, které představují značné zlepšení v atikoagulační terapii. V současné době se v terapii používají tři nová antikoagulantia dabigatran, přímý inhibitor trombinu a rivaroxaban resp. apixaban, přímé inhibitory faktoru Xa.

Léčba NOAC nevyžaduje rutinní monitorování, existují však určité situace, ve kterých je třeba znát plazmatické hladiny antikoagulantů. Monitorování NOACs lze řešit pomocí měření antikoagulační aktivity vůči cílové molekule, měřením generace trombinu nebo kvantifikací hladiny léčiva. Srovnání funkčních testů, jako je generování trombinu při užití NOAC s kalibrovým chromogenním stanovením anti-Xa pro xabany nebo s diluovaným trombinovým testem (dTT) pro dabigatran a kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií nabízí různé možnosti využití v komplikovaných situacích, zejména při diferenciální diagnostice příčin krvácení.

**Metody:** Tato studie byla provedena na souboru vzorků krve od 116 pacientů s léčbou pomocí NOAC, kdy jsme využili nově vyvinutou metodu LC-MS / MS umožňující simultánní stanovení apixabanu, dabigatranu a rivaroxabanu v jediné analýze. Cílem naší studie bylo srovnání této metody s funkčními testy pro stanovení NOAC jako aPTT, dTT test, PT, anti-Xa aktivity a TGA testu.

**Výsledky:** Výsledky porovnání stanovení dabigatranu ukázaly statisticky významný vztah mezi LC-MS / MS a aPTT ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,001$ ), dTT (Hyphen  $r = 0.817$ ,  $p < 0,001$ , HemosIL:  $r = 0.819$ ,  $p < 0,001$ ) a TGA parametru – tLag ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,0045$ ). Korelace zbývajících parametrů TGA (Peak, AUC) nebyly statisticky významné, protože jejich počáteční hodnoty vykazují vysokou variabilitu.

Výsledky stanovení rivaroxabanu vykazují lepší vztah mezi LC-MS / MS a anti-Xa ( $r = 0,7025$ ) než TGA. TGA test neukázal statisticky významný vztah parametrů (tLag, tPeak, Peak, AUC) a koncentrace rivaroxabanu v plazmě.

**Závěr:** Výsledky všech metod pro stanovení NOAC

byly korelovány s výsledky HPLC-MS, kdy funkční specifická stanovení poskytují velmi dobrou korelaci na rozdíl od globálního stanovení generace trombinu, jehož výsledky jsou výrazně ovlivněny vysokou iniciální variabilitou generace trombinu před nasazením léčby NOAC.

Podpořena grantem LF-2017-007 a MZ ČR – DRO (FNOI, 00098892)



## APLIKACE METODOLOGIE MASIVNÍHO PARALELNÍHO SEKVENOVÁNÍ DO VYHLEDÁVÁNÍ VZÁCNÝCH GENETICKÝCH VARIANT U TROMBOFILNÍCH STAVŮ

Vrtěl P.<sup>(1)</sup>, Slavík L.<sup>(2)</sup>, Vodička R.<sup>(1)</sup>, Procházka M.<sup>(1)</sup>, Procházková J.<sup>(2)</sup>, Vrtěl R.<sup>(1)</sup>, Úlehlová J.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Ústav lékařské genetiky, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

<sup>(2)</sup>Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

Petr.Vrtel@fnol.cz.

Metody sekvenování nové generace (NGS) nabízejí ekonomicky výhodný nástroj pro relativně rychlé sekvenování lidského genomu. Tento přístup je úspěšně využíván při molekulární diagnostice dědičných onemocnění. Vzhledem k povaze hledaných mutací jsme se rozhodli využít metodiku masivního paralelního sekvenování (MPS) pro vyhledávání vzácných genetických variant u trombofilních stavů a tento postup zavést do klinické praxe.

Pro nově designovaný NGS panel jsme vybrali geny, které se řadí do antikoagulační části kaskády srážení krve. Jedná se o geny PROS1, PROC a SERPINC1. Jejich genovým produktem jsou proteiny, které plní funkci inhibitorů koagulace (protein S, C, antithrombin). V těchto genech bylo popsáno více než 800 mutací, které způsobují snížení hladiny vyšetřovaných proteinů, a tím u pacienta významně zvyšují riziko nástupu trombotické události. Patogenní mutace v těchto genech vykazují obdobné riziko vzniku trombózy jako běžně vyšetřované mutace FV Leiden a FII Prothrombin (G20210A). Součástí tohoto panelu vyšetřovaných genů je také gen PROCR, jehož produktem je receptor pro aktivovaný protein C.

Pro molekulárně genetickou analýzu jsme zvolili amplikonové masivní paralelní sekvenování na platformě Ion Torrent PGM. Metoda je určena pro detekci bodových změn a menších inzercí, duplikací a delecí. S pomocí Ampliseq Designer byl vytvořen panel čtyř zájmových genů. Tento panel obsahuje 83 amplikonů, které 100 % pokrývají kódující sekvence a exon/intron oblasti (více než 20 kb). Pro přípravu knihoven jsou primery rozděleny do tří primer-poolů. Získaná data byla zpracována pomocí Torrent Suite – Ion Reporter. Pro klasifikaci nalezených genetických variant jsou využívány databáze ClinVar, HGMD aj. Dopad nalezených vzácných variant na fenotyp je dále posuzován pomocí predikčních programů PolyPhen a SIFT. Pro confirmaci nalezených variant užíváme Sangerovo sekvenování. Při negativním výsledku NGS analýzy je provedena MLPA analýza.

Do prvních dvou běhů jsme zařadili 21 pacientů, u kterých bylo nalezeno 14 pravděpodobně patogenních SNV: PROS1 (4), PROC (6), SERPINC1 (4). Mezi těmito kauzálními SNV byly nalezeny také doposud nepopsané varianty.



## GENERACE TROMBINU U PACIENTŮ S MYELOFIBRÓZOU

Hluší A., Slavík L., Palová M., Úlehlová J.

Hemato-onkologická klinika FN a LF UP Olomouc  
antonin.hlusi@fnol.cz

**Úvod:** Ph-negativní myeloproliferativní nemoci vč. myelofibrózy jsou spojeny s vyšším rizikem žilních i arteriálních trombotických komplikací. Standardně užívaná vyšetření trombofilních stavů toto zvýšené riziko nepostihují. Ke komplexnímu posouzení funkce hemostatického systému lze využít některé globální testy hemostázy, včetně hodnocení generace trombinu. Zkušenosti s použitím Trombin generačního testu (TGT) u pacientů s myelofibrózou jsou minimální.

**Cíl práce:** Posouzení generace trombinu u pacientů s Ph-neg. myeloproliferací typu osteomyelofibrózy, srovnání výsledků s generací trombinu u zdravých jedinců a zhodnocení případné závislosti hodnot na vybraných parametrech.

**Metodika:** Stanovení generace trombinu bylo provedeno u 33 pacientů s myelofibrózou (PMF 26, pPVMF 3, pETMF 4). Zastoupení M/Ž bylo 22/11, prům. věk 56 let (25-78). Získaná data byla srovnávána s výsledky parametrů generace trombinu od 20 zdravých dárců krve. Generace trombinu byla měřena z plasmy bohaté na destičky se snahou posouzení podílu stavu aktivačních povrchů krevních destiček i změn v plasmatickém systému. Antiagregační či antikoagulační léčba byla před vyšetřením přerušena nebo byli pacienti z hodnocení vyloučeni. Generace trombinu byla stanovena pomocí automatického fluorogenního koagulometru Ceveron Alpha (Technoclone Austria) s excitační vlnovou délkou 360 nm a emisní 465 nm. Posuzovány byly standardní parametry TGT křivky (Lag fáze, maximum generace trombinu – Cmax a endogenní potenciál trombinu – ETP).

**Výsledky:** Při srovnání s výsledky kontrolní skupiny byla v celém souboru generace trombinu pacientů s OMF paradoxně nižší (ve všech parametrech). V podskupině nemocných s trombocytémií (časnější fáze choroby včetně prefibrotických stádií, s nižší hladinou LDH, Leu a vyšší prům. hladinou Hb) byla generace trombinu oproti podskupině nemocných s normálními počty Tr či lehkou trombocytopenií významně zvýšená (Cmax 264 vs 164 nM, ETP 1861 vs 1397 nM, Lag 3,42 vs 3,2 min), ve srovnání s kontrolní skupinou byl rozdíl vyjádřen méně.

**Závěr:** Získané výsledky reflektují komplexnost hemostatického systému a jeho dynamičnost, která je u nemocných s myelofibrózou závislá mimo jiné i na pokročilosti onemocnění a event. léčbě. Možný je i vliv absolutního počtu trombocytů a jejich aktivity na celkovou kapacitu hemostatického systému; objektivní posouzení vyžadující multivariantní analýzu není při velikosti souboru možné. Zhodnocení případného přínosu stanovení generace trombinu a metody vyžaduje širší zkušenosti.

*Práce podpořena grantem IGA\_LF\_2017\_007*



## PROFYLAXE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

Petr Kessler

*Odd. hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov*

Mnohočetný myelom (MM) je provázen zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci (TEN). Podle přítomnosti rizikových faktorů je možno pacienty rozdělit do 4 skupin:

**Vysoké riziko:** a) Primoléčba obsahující kombinaci thalidomidu, lenalidomidu  $\geq 15$  mg/den nebo anthracyklinu s vysokodávkovanými kortikoidy. b) Pacienti s anamnézou TEN. Doporučen nízkomolekulární heparin (LMWH) v profylaktické nebo intermediární dávce.

**Vyšší střední riziko:** a) Primoléčba obsahující kombinaci thalidomidu, lenalidomidu, pomalidomidu nebo anthracyklinu s nízkodávkovanými kortikoidy. b) Léčba relapsu kombinací thalidomidu, lenalidomidu v dávce  $\geq 15$  mg/den nebo anthracyklinu s vysokodávkovanými kortikoidy. Doporučen LMWH v profylaktické dávce. Pacienty bez dalších rizikových faktorů TEN lze po dosažení parciální remise převést na acetylsalicylovou kyselinu (ASA) 100 mg denně nebo warfarin v terapeutické dávce.

**Nížší střední riziko:** a) Léčba relapsu kombinací thalidomidu, lenalidomidu nebo pomalidomidu s nízkou dávkou kortikoidů. b) Indukční nebo udržovací léčba kombinací lenalidomidu 10 mg s nízkou dávkou kortikoidů. c) Monoterapie thalidomidem, lenalidomidem 10 mg, pomalidomidem nebo vysokodávkovaným dexametazonem. Doporučena je ASA 100 mg denně u osob s  $\leq 1$  rizikovým faktorem TEN. LMWH v profylaktické dávce preferován při nakupení rizikových faktorů TEN, je však možno ho použít i u osob bez dalších rizikových faktorů TEN.

**Nízké riziko:** Léčba neobsahující thalidomid, lenalidomid, pomalidomid nebo kombinaci anthracyklinu s vysokodávkovaným dexametazonem. Doporučena jsou jen fyzikální opatření.

Speciální postup je třeba volit u dalších specifických skupin pacientů:

Při dlouhodobé léčbě warfarinem pro umělou chlopenní náhradu nebo pro fibrilaci síní (FS) je doporučeno pokračovat v léčbě warfarinem. Při nemožnosti dosáhnout stabilní hodnoty INR je možno pacienta s umělou chlopni převést na LMWH s cílem dosažení hodnoty aXa 1,0-1,2 aXaIU/ml. Pacienta s FS je možno převést na dabigatran, rivaroxaban nebo apixaban, při kontraindikaci těchto léků je možnou alternativou LMWH s cílem dosažení hodnoty aXa 0,6-1,0 aXaIU/ml.

Pacienty, léčené dlouhodobě warfarinem pro předchozí TEN je vhodné během indukční terapie MM převést na LMWH (Clexane, Fraxiparin, Fragmin) v dávce 100 IU/kg 1x denně s.c.

U pacientů léčených pro FS dabigatranem, rivaroxabanem nebo apixabanem je navrženo tuto medikaci během léčby MM ponechat, tyto léky však nejsou vhodné pro pacienty, u nichž došlo k poklesu renálních funkcí.

U pacientů užívajících dlouhodobě protidestičkové léky z důvodu sekundární prevence arteriální trombózy je doporučeno pokračovat v této léčbě i během léčby MM. V případech vysokého nebo vyššího středního rizika TEN je navrženo tuto léčbu kombinovat s profylaktickou dávkou LMWH.

U pacientů hospitalizovaných z důvodu imobilizace nebo akutních interních komplikací je indikována profylaxe LMWH v profylaktické dávce.



## NÁHRADY KOLENNÍCH A KYČELNÍCH KLOUBŮ U PACIENTŮ S HEMOFILÍÍ VE FN BRNO

Romanová G.<sup>(1,2)</sup>, Smejkal P.<sup>(1,2)</sup>, Burda J.<sup>(3)</sup>, Polák P.<sup>(1)</sup>, Kamelander J.<sup>(1)</sup>, Šlechtová J.<sup>(1)</sup>, Buliková A.<sup>(1,2)</sup>,  
Kissová J.<sup>(1,2)</sup>, Michalcová J.<sup>(1,2)</sup>, Penka M.<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup>Fakultní nemocnice Brno, Oddělení klinické hematologie

<sup>(2)</sup>Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

<sup>(3)</sup>Fakultní nemocnice Brno, Ortopedická klinika  
romanova.gabriela@fnbrno.cz

**Úvod:** Krvácení do kloubů je nejčastější komplikací u pacientů s hemofilii, které způsobuje postupující poškození kloubů a v případě krvácení do kolenních a kyčelních kloubů i nutnost implantace kloubní náhrady.

**Cíl:** Vyhodnocení rozsahu pohybu kloubů u hemofiliků před a po implantaci kloubní náhrady, vyhodnocení spotřeby krevních derivátů a krvácivých nebo jiných komplikací.

**Metodika:** Hodnotili jsme všechny náhrady kolenních a kyčelních kloubů od roku 2000 ve FN Brno, kterých bylo do dnešního dne provedených celkem 24 (10 TEP jednoho kolenního kloubu, 3 TEP současně obou kolenních kloubů, 6 TEP kyčelních kloubů a 5 TEP současně kyčelního a kolenního kloubu) u pacientů s hemofilii A i B (z toho u 2 pacientů s těžkou hemofilii A a inhibitorem). Medián věkové skupiny pacientů byl 55 let, medián hmotnosti byl 81 kg. Pooperační antitrombotická profylaxe pomocí nízkomolekulárního heparinu byla zavedena u všech pacientů.

**Výsledky:** Medián doby hospitalizace všech pacientů byl 20 dní, medián spotřeby koncentrátů koagulačních faktorů VIII/IX byl 67 500 IU (831 IU/kg) pro všechny pacienty a 68 750 IU (859 IU/kg) pro pacienty s těžkou hemofilii A/B. Do spotřeby koncentráty koagulačních faktorů nebyli zahrnuti 2 pacienti s těžkou hemofilii a inhibitorem FVIII a 1 pacient s těžkou hemofilii B, který byl aktuálně po TEP kyčelního kloubů a celková spotřeba koagulačního faktoru IX u něho zatím nebyla vyčíslena. Medián rozsahu pohybu kolenních kloubů se zlepšil z 35° před operací na 70° pooperačně. Medián rozsahu pohybu kyčelních kloubů zůstal bez výraznější změny. Komplikací ortopedických výkonů byla v jednom případě fraktura femuru nad endoprotézou, u třech pacientů došlo v pooperačním průběhu ke krvácení, které si vyžádalo u 1 pacienta navýšení substituce FVIII a u 2 pacientů navýšení bypassové aktivity (pacienti s těžkou hemofilii A a inhibitorem), u 2 pacientů bylo nutné pro zatuhnutí kloubů provést uvolnění pod anestézií.

**Závěr:** I když tyto ortopedické výkony mohou být provázeny celou řadou komplikací (krvácení, infekční komplikace, pooperační zatuhnutí), jsou v případě pacientů s hemofilii náhrady kyčelních a kolenních kloubů důležitým invazivním výkonem, který může výrazně zlepšit jejich kvalitu života, zejména v případě kolenních kloubů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)



## VIII. BLOK – ANGIOLOGIE

### VYŠETŘENÍ TROMBOFILIE PO PRVNÍ TROMBOEMBOLICKÉ PŘÍHODĚ – SROVNÁNÍ NÁLEZŮ U SELEKTOVANÝCH A NESELEKTOVANÝCH PACIENTŮ

Hirmerová J.<sup>(1)</sup>, Mlíková-Seidlerová J.<sup>(1)</sup>, Šubrt I.<sup>(2)</sup>, Šlechtová J.<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> II.interní klinika LFUK a FN Plzeň

<sup>(2)</sup> Ústav lékařské genetiky LFUK a FN Plzeň

<sup>(3)</sup> Ústav klinické biochemie a hematologie LFUK a FN Plzeň

hirmerova@fnplzen.cz

Vyšetřování trombofilie po první tromboembolické příhodě je indikováno jen v selektovaných případech, avšak selekční kritéria v doporučení jednotlivých odborných společností se liší. Podle konsensu Mezinárodní angiologické unie (IUA) nejsou k vyšetření indikováni pacienti starší 40 let s provokovanou příhodou a pacienti nad 60 let věku.

V naší studii jsme provedli vyšetření trombofilie u 544 pacientů po první epizodě žilní tromboembolické nemoci (TEN) a porovnali výsledky u těch, kteří splňovali selekční kritéria k testování, a u těch, kteří kritéria nesplňovali. Vyhodnotili jsme rovněž nález závažné trombofilie (tj. homozygotní leidské či protrombinové mutace, deficit přirozených inhibitorů koagulace, anti-fosfolipidový syndrom či kombinace  $\geq 2$  trombofilii).

Trombofilie byla detekována v 28,5 % případech, závažná trombofilie v 6,6 %. U mužů ve věku 40–60 let byl výrazně vyšší výskyt trombofilie u neprovokovaných případů než u provokovaných (35,7 % versus 19,5 %; závažná trombofilie 12,5 % vs. 4,9 %). U žen v této věkové skupině však byla u neprovokované TEN trombofilie zjištěna jen v 18,8 %, u TEN v souvislosti s graviditou či užíváním estrogenů ve 40,9 %, u TEN v souvislosti s jiným provokujícím faktorem v 9,1 %.

U pacientů nad a pod 60 let věku byl výskyt trombofilie srovnatelný (27,6 % vs. 29,2 %,  $P=0,67$ ), ale závažná trombofilie byla častějším nálezem u starších 60 let (9,1 % vs. 4,7 %,  $P=0,041$ ).

Významnou asociaci s nálezem trombofilie vykazoval údaj o pozitivní rodinné anamnéze TEN (zahrnující i povrchovou žilní trombózu) – OR 1,80; 95 % CI 1,71–2,77 a proximální lokalizace hluboké žilní trombózy – OR 1,94; 95 % CI 1,25–3,02.

V našem souboru neselektovaných pacientů po první epizodě TEN jsme tedy zjistili vysokou prevalenci trombofilie, včetně závažné trombofilie u pacientů nad 60 let věku. Vyšetření trombofilie u pacientů s TEN by jistě nemělo být indikováno rutinně, ale selekční kritéria v některých případech mohou vyžadovat individuální přístup.

*Tato studie je součástí výzkumného projektu UK PRVOUK (číslo projektu P36)*



## IX. BLOK – IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

### SOUČASNÝ NÁHLED NA PATOFYZIOLOGII ITP – NOVÉ TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI

Konirova E.<sup>(1)</sup>, Trneny M.<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>1. interní klinika – klinika hematologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

eva.konirova@vfn.cz

V současné době uplynulo více než půl století od legendárního Harringtonova pokusu potvrzujícího protilátkami zprostředkovanou destrukci trombocytů u imunní trombocytopenie (ITP) (Harrington et al. 1953). Dnes víme, že patofyziologie ITP je mnohem komplexnější a heterogenní. Klíčovou rolí ve vzniku ITP hraje dysregulace imunitního systému, faktory genetické a zevního prostředí, které mohou různými mechanismy fungovat jako spouštěče autoimunity (Cines et al. 2009). Imunitní profil u ITP je charakteristický aktivací T lymfocytů (zvýšení prozánětlivých cytokinů a snížení T regulačních lymfocytů) a autoreaktivních B lymfocytů (Sakakura et al. 2007). Kromě protilátkami zprostředkované destrukce trombocytů se uplatňuje i přímá destrukce T cytotoxickými lymfocyty (Olsson et al. 2003, Zhang et al. 2006) a aktivace komplementu (Najaoui et al. 2012). Dalším důležitým mechanismem je vedle zvýšené destrukce také suboptimální produkce trombocytů. Protilátky se vážou nejen na trombocytech, ale také na povrchu megakaryocytů a způsobují inhibici jejich růstu a apoptózu (Houwerzijl et al. 2004, McMillan et al. 2004). Kromě toho je u ITP díky zvýšené clearance na trombocytech relativně snížená hladina endogenního trombopoetinu (Nichol et al. 1998).

S lepším pochopením patofyziologie ITP souvisí nové možnosti terapie působící na různé úrovni produkce či destrukce trombocytů. Poslední skupinou nových léků, které se rozšířily do běžné klinické praxe, jsou agonisté trombopoetinového receptoru. V současné době se výzkum zaměřuje několika směry. Protilátky proti ligandu CD40 vedou k redukcii produkce antitrombocytárních protilátek, inhibitory vazby FcRn k jejich zvýšené clearance, tzv. „lékové plazmaferéze“. Další skupina léků funguje jako „super IVIG“ tj. inhibuje fagocytózu trombocytů makrofágy, jsou to sialylované IgG, rekombinantní Fc multimery a staph. protein A. Na úrovni zabránění pohlcení trombocytů makrofágy působí také syk kinázové inhibitory. Na úrovni megakaryopoézy pak působí low level laser a a to zabráněním apoptóze megakaryocytů.

**Závěr:** Patofyziologie ITP je heterogenní a její lepší pochopení vede k vývoji nových léčebných možností. Stále však nemáme terapii, která by ITP „vyléčila“. Současnou snahou je terapie cílená pro konkrétního pacienta, do budoucna ideálně i dle patofyziologických mechanismů.