



ZBORNÍK

Škola hematológie **2. ročník**

3. – 5. februára 2017
hotel Sitno, Vyhne

Hlavné témy:

- Krvácavé a trombofilné stavy
- Nové priame perorálne antikoagulancia
- Imunohematológia
- Význam genetického vyšetrenia v hematológii
- Onkohematológia
- Hematologická problematika v rámci iných klinických odborov

Prehľad príspevkov

- 1 Nové perorálne antikoagulancia v indikácii hematológa**
MUDr. J. Sokol PhD., MUDr. J. Chudej PhD.; MUDr. F. Nehaj, MUDr. M. Mokáň mL,
MUDr. M. Hrnčár, prof. MUDr. J. Staško, PhD.
- 3 Nové perorálne antikoagulancia v indikácii kardiológa**
MUDr. F. Nehaj, MUDr. M. Mokáň mL, prof. MUDr. M. Mokáň, DrSc. FRCP Edin.,
MUDr. J. Sokol PhD., MUDr. R. Michalová
- 5 Laboratórne monitorovanie liečby novými perorálnymi antikoagulanciami**
MUDr. Z. Jedináková PhD., RNDr. J. Ivanková, MUDr. M. Dobrotová, PhD.,
prof. MUDr. J. Staško, PhD., doc. MUDr. M. Hulíková, PhD.
- 6 Nové orálne antikoagulancia – stručný perioperačný manažment**
MUDr. I. Plameňová, PhD.
- 8 Gaucherova choroba**
MUDr. J. Chudej, PhD., MUDr. M. Hrnčár, MUDr. Juraj Sokol, PhD., MUDr. Ľ. Válek, PhD.,
MUDr. I. Plameňová, PhD.
- 9 Langerhansova Histiocytóza**
MUDr. K. Bešenýiová
- 10 Novinky v SZO klasifikácii myeloidných neoplázií 2016**
MUDr. J. Marcinek, PhD., MUDr. T. Bahlárek, PhD., MUDr. P. Szépe, CSc., prof. MUDr. L. Plank, CSc.
- 11 Novinky v liečbe pacientov s promyelocytovou leukémiou**
MUDr. T. Guman, PhD., MUDr. K. Dedinská
- 12 Komplikácie liečby pacienta s AML**
V. Mikudová, I. Oravcová, E. Mikušková, S. Cingelová, Ľ. Demitrovičová, Ľ. Drgoňa
- 13 ARA-C ako mobilizačná chemoterapia**
MUDr. B. Kašperová
- 14 Vysokoagresívny B – bunkový lymfóm s nepriaznivou prognózou**
MUDr. M. Rázus
- 15 Neonatálna aloimunitná trombocytopenia**
MUDr. M. Kučeráková, MUDr. L. Okonová, MUDr. K. Jackuliaková, MUDr. P. Chudý
- 16 Antierytrocytové aloprotilátky: základy diagnostiky a význam pre klinickú prax**
MUDr. R. Šimonová, MUDr. M. Pietrzyková, MUDr. Ľ. Válek, PhD., Prof. MUDr. J. Staško, PhD.
- 17 Hemolytická choroba novorodenca**
MUDr. I. Tužinská
- 18 Novorodenec a transfúzia z pohľadu detského imunohematológa.
(Zamerané na ABO systém)**
MUDr. Z. Čináková, MUDr. N. Jajcaiová Zedníčková
- 19 Trombocytopenia po chemoterapii a rádioterapii, čo s ňou?**
MUDr. M. Lafférs, MUDr. M. Hrnčár, MUDr. J. Chudej, PhD., MUDr. J. Sokol, PhD.
- 21 Periférna neuropatia u onkologického pacienta.**
MUDr. M. Jablonická
- 22 Prevencia a liečba infekčných komplikácií po cytostatickej liečbe**
MUDr. K. Dedinská, MUDr. T. Guman, PhD.

Prehľad príspevkov

- 23 Praktické odporúčania v diagnostike a manažmente aspergilózy: IDSA guidelines 2016**
MUDr. J. Gabzdilová, PhD., MUDr. K. Dedinská, MUDr. Š. Raffáč, MPH., MUDr. T. Guman, PhD.
- 24 Zmeny hemostázy počas rizikovej tehotnosti**
MUDr. L. Stančiaková, doc. MUDr. M. Dobrotová, PhD., MUDr. Z. Jedináková, PhD., MUDr. P. Holý PhD., Ing. I. Škorňová PhD., RNDr. Ľ. Kořínková, Ing. A. Štefaniková PhD., Mgr. L. Duraj PhD., Ľ. Agrikolová, prof. MUDr. P. Kubisz DrSc., prof. MUDr. J. Staško PhD.
- 25 Primárna a sekundárna prevencia venózneho tromboembolizmu v gravidite**
Doc. MUDr. F. Sasváry, PhD.
- 26 Agonista trombopoetínového receptora v liečbe aplastickej anémie - pokračovanie**
MUDr. P. Chudý, PhD.
- 27 Prínos genetickej diagnostiky pri mnohopočetnom myelóme**
MUDr. L. Copáková
- 28 Prognostické genetické markery u chronickej lymfocytovej leukémie**
RNDr. M. Leitnerová
- 29 Molekulové testy sú vysoko informatívne pri vyšetrení pacientov s podozrením na BCR/ABL1-negatívne myeloproliferatívne neoplázie**
J. Petřík, E. Tomková, M. Tomka, V. Václavová, R. Lůkačková
- 30 Novinky v szo klasifikácii lymfoidných neoplázií 2016**
MUDr. T. Balhárek, PhD., MUDr. J. Marcinek, PhD., MUDr. P. Szépe, CSc., prof. MUDr. L. Plank, CSc.
- 31 Septický šok u hematoonkologického pacienta z pohľadu intenzivistu**
MUDr. V. Benko, MUDr. A. Magyarová
- 32 Je horúčka aktivátor obranyschopnosti tela proti patogénom alebo ohrozením pre pacienta na icu?**
MUDr. R. Krížanová, A. Magyarová
- 33 Od anémie k LPL kazuistika**
L. Bubernáková, P. Uhrík, P. Lipták, P. Bánovčin, R. Hyrdel
- 34 MALTóm z pohľadu gastroenterológa**
M. Schnierer, P. Lipták, P. Bánovčin, P. Uhrík, R. Hyrdel
- 35 Kazuistika 73-ročnej pacientky s mnohopočetným myelómom združeným so systémovou amyloidózou z ľahkých reťazcov (AL) s klinicky dominujúcim postihnutím kože a tráviaceho traktu.**
MUDr. L. Čabiňáková, MUDr. V. Takáč, MUDr. T. Guman, PhD.
- 36 Možnosti diagnostiky skrytého a nejasného krvácania do GIT-u**
P. Uhrík, P. Bánovčin, L. Bubernáková, P. Lietava, R. Hyrdel
- 37 Zriedkavá príčina cirhózy pečene**
P. Lipták, P. Bánovčin, R. Michalová, J. Marcinek, R. Hyrdel
- 38 Analýza príčin sideropenickej anémie**
MUDr. V. Homonai, Doc. MUDr. F. Sasváry, PhD., MUDr. O. Virsta

Úvod

Milí kolegovia,

dovoľte nám vás privítať na II. ročníku Školy hematológie. Konferencia sa koná pod záštitou Kliniky hematológie a transfuziológie v Martine a Kliniky hematológie a onkohematológie v Košiciach. Organizátorom podujatia je občianske združenie HematológiaSK. Podujatie sa koná, v dňoch 3. – 5. februára 2017, v hoteli Sitno vo Vyhniach. Obec Vyhne sa nachádza v malebnom prostredí chránenej krajinskej oblasti Štiavnické vrchy, iba 15 km od historického kráľovského banského mesta Banská Štiavnica. Najstaršia písomná zmienka o obci je z roku 1326. Táto obec je známa predovšetkým svojou baníckou a kúpeľnou históriou, ale aj najstarším pivovarom na Slovensku – Steiger.

Je teda pre nás ctou i potešením pozvať vás do tejto krásnej obce. Konferencia poskytuje možnosť prezentovať odborné a vedecké práce, viesť interaktívnu diskusiu a navyše publikovať príspevky v recenzovanom zborníku. Niektorí autori využívajú možnosť nám priblížiť svoje doktorandské, atestačné alebo výskumné práce. Auditórium je prístupné pre kohokoľvek so záujmom o problematiku hematológie a transfuziológie. Máme tak opäť príležitosť na spoločné stretnutie a debaty o najnovších diagnostických a terapeutických poznatkoch.

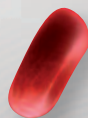
Program je rozdelený do ôsmich blokov prednášok. Z mnohých zaujímavých, ktoré odznejú na tohtoročnej konferencii, si vás dovoľíme upozorniť na dva bloky prednášok, ktoré sú venované novým priamym antikoagulanciám a zmenám hemostázy počas tehotenstva. Súčasťou podujatia sú aj dva workshopy, ktoré sú venované právnomu poradenstvu a psychoonkológii. Odbornú garanciu nad II. ročníkom Školy hematológie prevzala pani doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.

Dúfame, že vedecký, odborný a aj spoločenský program konferencie bude pre vás inšpirujúcim a príjemným zážitkom.



MUDr. Juraj Sokol, PhD.

predseda občianskeho združenia
HematológiaSK



Nové perorálne antikoagulancia v indikácii hematológa

MUDr. J. Sokol PhD.¹, MUDr. J. Chudej PhD.¹; MUDr. F. Nehaj², MUDr. M. Mokáň ml.²

MUDr. M. Hrnčár³, prof. MUDr. J. Staško, PhD.

1 I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, **2** Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin **3** Onkologická klinika Slovenská zdravotnícka univerzita, Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod:

Nové priame perorálne antikoagulanciá (DOAC) sa používajú v rôznych klinických indikáciách (prevencia venózneho tromboembolizmu u pacientov, ktorí podstupujú totálnu endoprotézu bedrového alebo kolenného kĺbu; prevencia náhlej cievej mozgovej príhody alebo pľúcnej embólie u pacientov s nevalvulárnou atriálnou fibriláciou; rivaroxaban sa používa aj v prevencii rekurentného venózneho tromboembolizmu a v liečbe hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embólie. DOAC predstavujú novú líniu veľmi účinných liečiv ovplyvňujúcich primárnu hemostázu.

Cieľ:

Prezentácia teoretických poznatkov o DOAC v indikácii hematológa.

Metodika:

Metaanalýza dostupnej literatúry.

Výsledky:

Dabigatran etexilát je tzv. prodrug perorálneho priameho inhibítora trombínu dabigatranu, ktorý sa priamo a reverzne viaže na katalytické miesto trombínu. Antikoagulačné účinky dabigatranu nastupujú veľmi rýchlo a pretrvávajú počas 24 hodín. Súčasné podávanie dabigatran etexilátu s jedlom nemá vplyv na jeho biologickú dostupnosť, ale spomaľuje absorpciu. Vstrebávanie dabigatranu je ovplyvnené aktivitou transportného systému glykoproteínu P (P-gp) v membránach enterocytov. Vylučovanie dabigatranu prebieha prevažne (až 80 %) renálnou cestou. U pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou je dabigatran kontraindikovaný. Výhodou dabigatranu je, že nie je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450. Riziko potravinových a liekových interakcií je preto pomerne nízke. Medzi ďalšie nežiaduce účinky patria gastrointestinálne ťažkosti (dyspepsia, nauzea, bolesti brucha, hnačka a ďalšie nešpecifické abdominálne ťažkosti; hepatálna toxicita nebola dokázaná) a hypersenzitivita, ktorá je vzácna a vyskytuje sa u menej ako 0,1 % pacientov.

Rivaroxaban je vysoko selektívny reverzibilný priamy orálny inhibitor FXa, ktorý sa po orálnom podaní rýchlo vstrebáva, s maximom koncentrácie od 2 do 4 hodín. Jeho biologická dostupnosť sa zvyšuje pri podávaní spolu s potravou, preto sa odporúča užívať liek spolu s potravou. Asi tretina lieku je vylučovaná renálne, dve tretiny sú metabolizované. Liek sa neodporúča užívať u pacientov s CLCr <15 ml/min. Liek je metabolizovaný v pečeni enzýmami cytochrómu P450, a preto nie je odporúčaný u pacientov, ktorí užívajú silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, ako sú azolové antimykotiká a inhibitory HIV proteáz.

Apixaban je vysoko selektívny, reverzibilný priamy inhibitor FXa. Maximálna plazmatická koncentrácia po orálnom podaní sa dosiahne v 3 – 4 hodinách. Apixaban sa podáva vo všetkých indikáciách 2-krát denne, približne 25 % podanej dávky je vylúčená v nezmenenej forme močom. Apixaban sa neodporúča u pacientov so závažne poškodenými reálnymi funkciami (CLCr <15 ml/min.).

Záver:

Prevenčia a liečba venózne trombózy DOAC-mi sa nedávno stala dostupnou alternatívou ku antagonistom vitamínu K (VKA). V klinických štúdiách sa ukázalo, že DOAC sú rovnocenné (non-inferior) alebo lepšie (superior) ako VKA. Doterajšie dostupné výsledky naznačujú, že účinnosť a bezpečnosť DOAC je v reálnej klinickej praxi väčšinou v súlade s výsledkami zistenými v klinických štúdiách.

Kľúčové slová:

DOAC, perorálne antikoagulancia, tromboprofylaxia, trombóza

Nové perorálne antikoagulanciá v indikácii kardiológa.

**MUDr. F. Nehaj¹, MUDr. M. Mokáš ml.¹, prof. MUDr. M. Mokáš, DrSc. FRCP Edin.¹,
MUDr. J. Sokol PhD.², MUDr. R. Michalová¹**

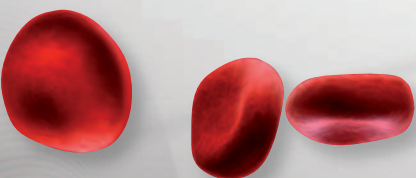
1 I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin **2** Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Úvod:

Existuje určitá skupina pacientov, ktorých nie je možné i napriek všetkej snahe nastaviť na kumarínový derivát známy ako warfarín. Táto skutočnosť zapríčinila veľké úsilie o nový rozvoj antikoagulačnej liečby s dôrazom eliminovať jeho negatívne účinky. Nové perorálne antikoagulanciá (DOAC) blokujú iba aktivitu jedného kroku v procese koagulácie. Ich využitie v klinickej praxi nájdeme v mnohých odboroch. Antikoagulačná liečba v kardiológii zohráva dôležitú úlohu nielen v prevencii tromboembolických príhod, ale má aj významné postavenie v liečbe krvných zrazenín.

Cieľ:

Prevalencia fibrilácie predsiení (FP) a srdcového zlyhávania (SZ) má narastajúci trend v populácii. Ako ukázali analýzy, obidve nozologické jednotky predstavujú významný rizikový faktor cievnej mozgovej príhody (CMP) a systémovej embolizácie (SE). Kardiovaskulárne ochorenia sú najčastejšou príčinou v úmrtnosti vo vyspelých krajinách a prínos antikoagulačnej liečby je významný v primárnej a sekundárnej prevencii. V kardiológii majú špecifické postavenie aj v oblasti katetrizačných výkonov ako napríklad perkutánna koronárna intervencia, implantácia kardiostimulátorov či ablácia predsiení. Až donedávna boli k dispozícii ako orálne antikoagulanciá len antagonisty vitamínu K (AVK). AVK sú vysoko efektívne u pacientov s FP v prevencii CMP, hlavne ischemickej etiológie a spôsobujú v porovnaní s placebom 64 % redukciiu rizika CMP a 37 % redukciiu rizika v porovnaní s protidoštičkovou liečbou. Limitácie AVK – warfarínu (časté monitorovanie, úzke terapeutické okno, pomalý začiatok a ukončenie účinnosti, dlhý polčas rozpadu, početné liekové a potravinové interakcie, existujúci genetický polymorfizmus, nepredvídateľná farmakodynamika a farmakokinetika) spôsobujú, že táto liečba je problematická. Nové perorálne antikoagulanciá (DOAC), sú zamerané na trombín (FIIa), faktor Xa (FXa) a kľúčové enzýmy koagulačnej kaskády. Priame inhibitory trombínu (gatrany) sa viažu na trombín a zabráňujú jeho schopnosti konvertovať fibrinogén na fibrín. Na rozdiel od nepriamych inhibitorov trombínu, ako je heparín, priame inhibitory trombínu inhibujú nielen voľný trombín, ale tiež trombín viazaný na fibrín. FP je najrozšírenejšou srdcovou arytmiou, ktorá súvisí s 5-násobným zvýšením rizika CMP. Zhodnotenie rizika tromboembolizmu oproti riziku krvácania



pri antitrombotickej liečbe je v praxi esenciálnym krokom, ktorý je založený na rizikových stratifikačných schémach. Charakterickým nežiadúcim účinkom antikoagulačnej liečby je krvácanie. Antikoagulanciá môžu spôsobiť aj alergickú reakciu a liekové interakcie. Pri užívaní DOAK sa môžu vyskytnúť situácie, ktoré vyžadujú okamžitú úpravu hemostázy s reverziou antikoagulačného účinku. Správne použitie DOAC vyžaduje odlišné prístupy k rôznym praktickým otázkam. Dôležité sú informácie o antikoagulačnej liečbe pred intervenčnými procedúrami, operáciami a o ich účinku počas kardioverzie a ablácie.

Metodika:

Analýza dostupnej literatúry.

Výsledky:

Účinnosť a bezpečnosť nových antikoagulancií oproti AVK (warfarín) bola zhodnotená v štyroch klinických štúdiách: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate), ROCKET-AF (Rivaroxaban OnceDaily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) a ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoaGulation with factor Xa next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction-48). U dabigatranu sa potvrdila vyššia účinnosť, porovateľný výskyt krvácaní a menej intracerebrálneho krvácania – krvácanie v % 3,57 vs. 3,32; $p=0,31$. U rivaroxabanu noninferiorita v parametroch účinnosti a bezpečnosti – krvácanie v % 3,45 vs. 3,6; $p=0,58$. U apixabanu vyššia účinnosť, nižší výskyt krvácania a intracerebrálneho krvácania, nižšia mortalita – krvácanie v % 3,09 vs. 2,13; p menaj ako 0,001.

Záver:

Nové perorálne antikoagulanciá priniesli zjednodušenie manažmentu liečby pacientov a tým aj k efektívnejšiemu využitiu liečby. Na základe účinnosti a bezpečnostného profilu, u značného počtu pacientov s nevalvulárnou FP a zvýšeným rizikom CMP a SE sú preferovanou alternatívou k AVK. V porovnaní s warfarínom majú dôležité výhody, nižšie riziko intrakraniálneho krvácania, nemajú žiadne jasné interakcie s potravinami, nie je potrebný častý laboratórny monitoring a úprava dávok. Ďalšie doplnkové štúdie budú potrebné pre určenie užitočnosti kombinácie DOAC s protidoštičkovými liekmi u pacientov s FP a akútnym infarktom myokardu a po perkutánnej koronárnej intervencii, ako aj pre určenie ich ďalších indikácií pre antikoagulačnú liečbu.

Kľúčové slová:

antikoagulačná liečba, nové perorálne antikoagulanciá, kardiológia, tromboembolická choroba, prevencia

Laboratórne monitorovanie liečby novými perorálnymi antikoagulanciami

**MUDr. Z. Jedináková PhD.^{1,2}, RNDr. J. Ivanková², MUDr. M. Dobrotová, PhD.²,
prof. MUDr. J. Staško, PhD.², doc. MUDr. M. Hulíková, PhD.¹**

1 Centrum hemostázy a trombózy, Hemo Medika, Martin **2** Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Martin

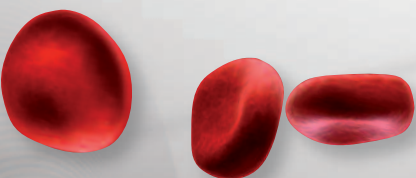
Úvod: Nové, respektíve priame perorálne antikoagulanciá (NOAK/DOAK) predstavujú skupinu liečiv s predvídateľným antikoagulačným účinkom, preto nevyžadujú rutinné monitorovanie. V špecifických klinických situáciách vyžadujúcich často akútnu intervenciu je ale nevyhnutné zhodnotiť stav koagulácie pacienta. Vzhľadom na neustále sa rozrastajúcu skupinu pacientov užívajúcich lieky zo skupiny DOAK mnohokrát aj v rámci kombinovanej antitrombotickej terapie, je vysoko pravdepodobné, že potreba exaktného zhodnotenia stavu koagulácie bude len narastať.

Cieľ práce: Poukázať na klinické situácie, ktoré predstavujú jednoznačnú indikáciu na zmeranie antikoagulačného účinku DOAK, zhodnotiť vplyv jednotlivých DOAK na rutinné skríningové a špecifické testy. Objasniť príčinu rôznych laboratórnych intervencií, odporučiť laboratórne testy vhodné na monitorovanie koagulácie počas užívania DOAK.

Materiál a metódika: Vo vzorkách periférnej krvi pacientov užívajúcich antikoagulancium zo skupiny DOAK bol v multicentrických štúdiách hodnotený antikoagulačný účinok pomocou skríningových (PT, aPTT, TT) testov ako aj špecifických testov (dilutovaný trombínový čas /dTT/, ekarínový čas zrážania /ECT/, ekarínová chromogénna metóda, chromogénne metódy stanovenia anti-Xa s použitím rôznych typov kalibrátorov). Jednotlivé výsledky boli korelované s koncentraciami jednotlivých antikoagulancií meranými pomocou metódy tekutej chromatografie/tandemovej hmotnostnej spektrometrie (LC-MS/MS).

Výsledky: Skríningové koagulačné časy bývajú v prípade pacientov užívajúcich DOAK zmenené v závislosti od užívaného antikoagulancia. Tieto zmeny sú ale vysoko nešpecifické a neodrážajú efekt antikoagulancia. Účinok priameho inhibítora trombinu možno najlepšie zhodnotiť pomocou dTT, ECT alebo ekarínovou chromogénnou metódou. V prípade priamych inhibítorov faktora Xa (v našich podmienkach rivaroxabanu a apixabanu) je optimálne použitie chromogénnych anti-Xa metód so špecifickými kalibrátormi pre rivaroxaban a apixabaň.

Záver: Aj keď nie je rutinné monitorovanie antikoagulačného účinku antikoagulancií zo skupiny DOAK potrebné, je nevyhnutné poznať aktuálne možnosti jeho vyšetrenia v indikovaných prípadoch, ako aj vplyv užívaného antikoagulancia na výsledky základných ako aj špeciálnych koagulačných vyšetrení, aby sa tak predišlo nesprávnej interpretácii obdržaných výsledkov.



Nové orálne antikoagulanciá – stručný perioperačný manažment

MUDr. I. Plameňová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave; Univerzitná nemocnica Martin

Úvod: Nové orálne antikoagulanciá (NOAK) sú lieky, ktoré sú v súčasnosti indikované na prevenciu venózneho tromboembolizmu (VTE) pri náhrade bedrového a kolenného kĺbu, prevenciu ischemickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení s rizikovými faktormi a na liečbu VTE a profylaxiu rekurencie VTE pri neúčinnosti warfarínu. Podľa mechanizmu účinku rozdeľujeme NOAK na priame inhibitory trombinu (dabigatrán) a inhibitory faktora Xa (nepriame inhibitory trombinu – rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Bežné globálne hemokoagulačné testy neslúžia na monitorovanie účinnosti liečby, ani na úpravu dávkovania, sú použiteľné len ako orientačné vyšetrenie pri krvácaných komplikáciách, pred akútnym výkonom, pri podozrení na predávkovanie a pred podaním trombolýzy.

Cieľ: Prezentácia skúseností s perioperačným manažmentom pacientov, ktorí užívajú NOAK.

Metodika: Analýza dostupných literárnych zdrojov

Výsledky: V perioperačnom manažmente NOAK rozlišujeme 3 typy elektívnych výkonov:

1. Elektívne výkony, ktoré nevyžadujú prerušenie liečby NOAK, t.j. pacient neužíje NOAK ráno v deň operácie a opäť začne NOAK užívať 6-8 hodín po zákroku: reimplantácia kardiostimulátora alebo kardioverter-defibrilátora, dentálne intervencie (extrakcia 1-3 zubov, parodontálna chirurgia, incízia abscesov, implantácia dentálnych implantátov), očné operácie predného segmentu oka (katarakty), endoskopické výkony bez biopsie, povrchové chirurgické zákroky.
2. Elektívne výkony s nízkym rizikom krvácania, pri ktorých je potrebné vysadiť NOAK minimálne 24 hodín pred operáciou a opätovné užívanie NOAK je možné 24 hodín po zákroku, pričom nie je potrebná premostovacia liečba heparínom: implantácia kardiostimulátora alebo kardioverter-defibrilátora, elektrofyziológické vyšetrenie, katérová ablácia arytmií, angiografia, koronarografia, perkutánna koronárna intervencia, očné operácie (glaukómu, zadného segmentu oka), endoskopické výkony s biopsiou, polypektómia, biopsia prostaty.

3. Elektívne výkony s vysokým rizikom krvácania, pri ktorých je potrebné vysadiť NOAK minimálne 48 hodín pred operáciou a opätovné užívanie NOAK je možné 48 hodín po zákroku, premostovacia liečba heparínom je potrebná len pri potrebe prevencie VTE: extrakcia, revízia, upgrade kardiostimulátora alebo kardioverter-defibrilátora, lumbálna punkcia, epidurálna anestézia, spinálna chirurgia, neurochirurgia, hrudná a brušná chirurgia, veľké ortopedické operácie, biopsia pečene a obličky, transuretrálna resekcia prostaty.

Uvedené odporúčania platia pre normálne renálne funkcie (klírens kreatinínu >80 ml/min). V prípade zníženej funkcie obličiek sa odporúčajú čas odloženia plánovaného operačného zákroku od poslednej dávky NOAK predlžuje podľa hodnoty klírensu kreatinínu nasledovne:

riziko krvácania	dabigatran		rivaroxaban, apixaban, edoxaban	
	nízke	vysoké	nízke	vysoké
50-80 ml/min	>36 hodín	>72 hodín	>24 hodín	>48 hodín
30-50 ml/min	>48 hodín	>96 hodín	>24 hodín	>48 hodín
15-30 ml/min	kontraindikácia		>36 hodín	>48 hodín
<15 ml/min			kontraindikácia	

Ak je nevyhnutný akútny, neplánovaný operačný výkon, ktorý nie je možné odložiť aspoň o 12 hodín po poslednej dávke lieku, je potrebné vysadiť NOAK a podať koncentrát protrombinového komplexu (PCC) v dávke 25-50 IU/kg i.v. (dávku môžeme 1-2-krát opakovať) alebo aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (aPCC) 50 IU/kg i.v. (maximálne 200 IU/kg/deň), podávanie ČZP na zvrat účinku NOAK sa neodporúča. Pri krvácaní je možné podať rekombinantný aktivovaný faktor VII (rFVIIa) 90 µg/kg i.v. Pre pacientov liečených dabigatranom je v prípade neodkladného alebo urgentného operačného výkonu k dispozícii špecifické antidotum idarucizumab, ktorý sa podáva v dávke 5 g i.v. počas 5-10 minút a výkon možno realizovať ihneď, dabigatran možno začať podávať o 24 hodín po podaní antidota.

Záver: V príprave pacienta pred operačným zákrokom musíme zohľadniť: vek pacienta, renálne funkcie, kardiovaskulárne a tromboembolické riziko, typ operácie a riziko krvácania.

Kľúčové slová: monitorovanie, NOAK, perioperačný manažment

Gaucherova choroba

**MUDr. J. Chudej, PhD.¹, MUDr. M. Hrnčár², MUDr. J. Sokol, PhD., MUDr. Ľ. Váleková, PhD.¹,
MUDr. I. Plameňová, PhD.¹**

1 Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave; Univerzitná nemocnica, Martin **2** Onkologická klinika Slovenská zdravotnícka univerzita, Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod:

Gaucherova choroba (GD) je lyzozomálne ochorenie, ktoré má tri hlavné formy (typy 1, 2 a 3). Prevalencia je približne 1:100 000. Ročná incidencia v bežnej populácii je sa pohybuje okolo 1:60 000, ale môže dosiahnuť až 1: 1000 v populácii aškenázskych Židov. GD typ 1 (90% prípadov) je chronická non-neuropatická forma asociovaná s organomegáliou (slezina, pečeň), abnormalitou kostí (bolesť, osteonekróza, patologické fraktúry) a cytopéniou. Typ 2, akútna, neurologická forma, je charakterizovaná skorým nástupom príznakov, rýchlou progresiou poškodenia mozgového kmeňa, je rovnako spojená s organomegáliou a vedie k úmrtiu do 2 rokov života. Typ 3, subakútna neuropatická forma postihuje deti alebo adolescentov a je charakterizovaná progresívnou encefalopatiou (okulomotorická apraxia, epilepsia a ataxia) so systémovými manifestáciami podobnými ako u typu 1.

Cieľ:

Súhrn literárnych poznatkov o GD.

Metodika:

Metaanalýza dostupných literárnych zdrojov.

Výsledky:

GD je spôsobená mutáciou v GBA géne (1q21), ktorý kóduje lyzozomálny enzým glukocerebrozidázu alebo vo veľmi zriedkavých prípadoch PSAP gén, ktorý kóduje aktivačný proteín (saposin C). Deficit glukocerebrozidázy vedie k akumulácii depozitov glykozylceramidázy v bunkách retikuloendoteliálneho systému pečene, sleziny alebo kostnej drene (Gaucherove bunky). Ochorenie sa diagnostikuje stanovením hladiny glukocerebrozidázy v cirkulujúcich leukocytoch. Genetické vyšetrenie sa používa na potvrdenie výsledkov. Diferenciálna diagnostika zahŕňa ostatné lyzozomálne tezaurizmy.

Záver:

Prognóza je dobrá pri type 1. Pri type 2, dochádza k úmrtiu do 2 rokov života. Bez špecifickej liečby progreduje typ 3 až do fatálneho konca v priebehu niekoľkých rokov.

Kľúčové slová:

Gaucherova choroba, lyzozóm, organomegália, prognóza a liečba

Langerhansova Histiocytóza

MUDr. K. Bešeniová

Klinika hematológie a onkohematológie, UNLP Košice

Úvod

Langerhansova histiocytóza (LCH) je veľmi vzácna porucha proliferácie buniek, ktoré majú spoločné fenotypové charakteristiky s primárnymi antigén prezentujúcimi bunkami kože - epidermis, t.j. s fenotypom aktivovaných Langerhansových buniek. Toto ochorenie je charakterizované abnormálnou akumuláciou buniek s podobným fenotypom, aký majú normálne Langerhansove bunky. Typická je akumulácia CD1A+/CD207+ mononukleárných fagocytov vo vnútri granulomatóznych lézií, ktoré sa môžu vyskytovať takmer vo všetkých orgánových systémoch. LCH je ochorenie, u ktorého sa predpokladalo, že vzniká z transformovanej alebo patologicky aktivovanej epidermálnej dendritickej bunky nazývanej Langerhansova bunka. Najnovšie dôkazy podporujú model, v ktorom LCH vzniká v dôsledku chybného diferenciačného programu myeloidného dendritického bunkového prekursora. Dochádza k permanentnej aktivácii extracelulárnej signál regulujúcej kinázy v kritickej fáze myeloidnej diferenciácie, ktorá vedie ku vzniku funkčnej mutácie RAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma - izoformy B^{V600E}, BRAF^{V600E}). Táto genetická zmena sa opakuje u viac ako 50% pacientov a naštartovala teóriu paradoxného obrazu LCH, ako tumoru antigén - prezentujúcich buniek, ktoré sa dokážu vyhnúť odmietnutiu imunitným systémom.

Kazuistika

Popisujeme prípady dvoch pacientov liečených na Klinike hematológie a onkohematológie. V prvom prípade ide o 26 ročného muža s diagnostikovanou LCH biopsiou čreva a lymfatických uzlín. V druhom prípade o 51 ročného muža s LCH kože a pľúc. V oboch prípadoch bol priebeh ochorenia vysoko agresívny, nereagujúci na štandardné terapeutické postupy.

Záver

LCH je ochorenie s veľkou variabilitou symptómov, má často progresívny priebeh aj napriek intenzívnej liečbe. Z praktického hľadiska je dôležité stanovovať proliferatívny index Ki-67 (nad 30% vysoké riziko), BRAF^{V600E} (2 x vyššie riziko relapsu), stanovovanie systémového skóre (nad 6 nepriaznivá prognóza). Systémová liečba je indikovaná u všetkých MS foriem s/bez postihnutia rizikových orgánov.

Novinky v SZO klasifikácii myeloidných neoplázií 2016

**MUDr. J. Marcinek, PhD., MUDr. T. Bahlárek, PhD., MUDr. P. Szépe, CSc.,
prof. MUDr. L. Plank, CSc.**

Ústav patologickej anatómie a Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky ochorení krvotvorby
JLF UK a UNM, Martin; Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin

Medzinárodná, univerzálne aplikovateľná a všeobecne akceptovaná SZO klasifikácia nádorov hemopoézy bola naposledy revidovaná v roku 2008. Za posledných 8 rokov však došlo k značnému rozšíreniu vedomostí o tejto problematike, najmä v zmysle identifikácie nových molekulárne-genetických markerov s diagnostickým resp. prognostickým významom. To viedlo k potrebe revízie SZO klasifikácie myeloidných neoplázií. Výsledná nová klasifikácia vychádza z predchádzajúcej a došlo prevažne len k úpravám diagnostických kritérií jednotlivých myeloidných neoplázií. Taktiež vznikli niektoré nové diagnostické jednotky, vrátane nových „provizórnych“ nozologických jednotiek, ktorých opodstatnenosť bude overená klinickými štúdiami v najbližších rokoch. V oblasti myeloidných neoplázií sa zdôrazňuje najmä prínos nových genetických markerov pre ich diagnostiku. Morfológický obraz Ph1- myeloproliferatívnych neoplázií (Ph1- MPN) je kľúčovým diagnostickým prvkom pre túto skupinu ochorení a preto je v novej SZO klasifikácii lepšie charakterizovaný s vyššou interpersonálnou reprodukovateľnosťou a stal sa súčasťou štandardných diagnostických kritérií Ph1- MPN. Výsledkom je komplexná diagnostika myeloidných neoplázií v zmysle korelácie klinických a laboratórnych údajov s výsledkami molekulárne-genetických analýz a bioptického vyšetrenia kostnej drene.

Kľúčové slová:

klasifikácia, myeloidné neoplázie, Svetová zdravotnícka organizácia

Novinky v liečbe pacientov s promyelocytovou leukémiou

MUDr. T. Guman, PhD., MUDr. K. Dedinská

Klinika hematológie a onkohematológie Univerzitnej nemocnice L. Pasteura a Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika Košice

Úvod: Akútna promyelocytová leukémia (APL) sa vyskytuje v 5 – 20% zo všetkých podtypov akútnych myeloblastových leukémii (AML), tvz.: podtyp AML-M3 podľa FAB/WHO klasifikácie. Aktuálnymi liečebnými možnosťami sa dosahuje 80-100% liečebných odpovedí, vyliečenie v 80%, celkové prežívanie (OS) po 10 rokoch je 60% - 87%. Z historického pohľadu je kľúčové objavenie genetickej abnormality v roku 1977: t(15;17)(q22;q12) fúzneho génu PML/RAR α , produkujúceho chimérický proteín, ktorý zastavuje vyzrievanie myeloidných buniek na úrovni promyelocytov a v roku 1990 kuratívny liečebný efekt ALL-Trans retinovej kyseliny (ATRA) väzbou na PML/RAR α , čo spôsobuje degradáciu fúzneho génu a výsledkom je: obnovenie diferenciácie promyelocytov na zrelé neutrofile, indukcia apoptózy buniek a inhibícia proliferácie buniek. Liečebná stratégia predstavuje podanie indukčnej, konsolidačnej a udržiavacej chemoterapie podľa určenia rizika pacientov (GINEMA a PETHEMA) do skupín s nízkym, stredným a vysokým rizikom. Liečebná stratégia: podanie ATRA a chemoterapie (CHT) zahŕňa aj: indukčnú mortalitu, smrť v kompletnej remisii, toxicitu počas konsolidačnej chemoterapie, sekundárne myeloidné neoplázie a 20% riziko relapsu. Unikátne pre APL je: dostupnosť cielenej molekulovej liečby, vysoká senzitivita malígnych promyelocytov k antracyklínom a chýbanie primárnej rezistencie pre ATRA a Arsenic trioxide (ATO).

Cieľ: Prezentácia je zameraná na úlohu oxidu arzenitého (ATO) v primárnej liečbe APL. Kombináciou ATRA + ATO sa dosahuje synergický účinok v liečbe APL, čo spôsobuje kratší čas do dosiahnutia kompletnej remisie (KR), zvýšenú degradáciu PML/RAR α a zníženie incidence relapsu.

Materiál a metodika: Prezentácia klinických štúdií s ATRA + ATO, monoterapia ATO, ATRA + IDA, ATRA + ATO + IDA u pacientov s nízkym a vysokým rizikom v indukčnej a konsolidačnej liečbe.

Výsledky: Na základe významnosti klinických štúdií: APML3 vs. APML4 (indukcia ATRA + ATO + IDA, konsolidácia ATRA + ATO), APL0406 a AML17 sa prezentujú výsledky hodnotené parametrami: čas do zlyhania liečby (EFS), čas bez aktivity ochorenia (DFS) a celkové prežívanie (OS). Súčasťou hodnotenia a výsledkov sú: dosiahnutie KR, potvrdenie molekulovej negativity, mortalita, morfológický a molekulový relaps, kumulatívny výskyt smrti v remisii, kumulatívny výskyt morfológického a molekulového relapsu, kumulatívny výskyt liečbou spôsobeného myelodysplastického syndrómu (MDS) a AML.

Záver: Synergický účinok kombinácie ATRA + ATO v liečbe APL poukazuje na možnosť malígne bunky je lepšie transformovať ako zabiť, kde výsledkom je vyliečenie akútnej leukémie bez CHT. Z histórie po súčasnosť: „Od smrteľného ochorenia k vysokej možnosti vyliečenia“.

Komplikácie liečby pacienta s AML

V. Mikudová, I. Oravcová, E. Mikušková, S. Cingelová, Ľ. Demitrovičová, Ľ. Drgoňa

Klinika onkohematológie LF UK, NOÚ Bratislava

Incidenca komplikácií u pacientov s akútnou leukémiou závisí od typu leukémie a fázy liečby. Okrem infekčných komplikácií majú vysoké riziko hemorágie v dôsledku ťažkej trombocytopénie, ale pozorujeme aj výskyt trombózy najmä v spojitosti s používaním centrálnych venózných katétrov.

Kazuistika

39 ročný pacient bez komorbidít prijatý na Klinikum onkohematológie s leukocytózou. Anamnesticky 2 týždne celková slabosť a bolesti LS chrbtice. Vyšetrením kostnej drene potvrdená AML M4/5, podaná indukčná chemoterapia. Obdobie pancytopenie komplikované tyflitídou so subileóznym stavom, zvládnuté ATB a symptomatickou liečbou. Deň 30 v kostnej dreni perzistencia blastov, podaná reindukcia HAM. V čase febrilnej neutropénie pobolievanie v mieste zavedeného CVK vo VS vpravo. USG krku bez patologického nálezu, avšak nefunkčný CVK extrahovaný a zavedený do VJI vpravo. Postupne v mieste extrahovaného CVK zápalové zmeny, z hemokultúry *St. haemolyticus*, nasadená širokospektrálna ATB liečba, sonograficky potvrdené ložisko abscesu, bez známk trombózy. Pri regenerácii hematologických parametrov realizovaná incízia abscesu s kultivačným záchyтом *Ent. cloacae* a *Kl. oxytoca*. Pre edém krku vpravo indikované USG s potvrdením kompletnej trombózy VJI vpravo. Extrahovaný CVK, 7 dní podávaný nefrakcionovaný heparín, pacient prepustený domov na plnej antikoagulačnej dávke LMWH. Po týždni hospitalizovaný na konsolidačnú chemoterapiu, v dobe pancytopenie postupný rozvoj flegmóny na tvári a krku. Iniciálne nasadený piperacilín/tazobaktám v kombinácii s vankomycinom a amikacínom. Podľa MRI len edematózne presiaknutie mäkkých tkanív, bez známk abscesu, pretrvávajú kompletná trombóza VJI vpravo. Z hemokultúry *Ps. aeruginosa*, zmena ATB pri perzistencii febrilit (meropeném, kolistin, linezolid + metronidazol) a anidulafungín a podávaný filgrastím. Pri regenerácii trombocytov plná dávka LMWH, na kontrolnom MRI regresia edému. V klinickom náleze periférna paréza dolnej vetvy n.VII. a mierna hypestézia n.V. vpravo. Po 5 mesiacoch podávania LMWH pretrvávajú na USG kompletná trombóza VJI s vytvorením kolaterálnej cirkulácie. Pacient podstúpil príbuzenskú alogénnu TKB, je bez klinických ťažkostí.

Kľúčové slová:

akútna myeloidná leukémia, centrálny venózne katéter, hlboká venózna trombóza

ARA-C ako mobilizačná chemoterapia

MUDr. B. Kašperová

Oddelenie onkohematológie I., Národný onkologický ústav, Bratislava

Autológna transplantácia kmeňových buniek (ASCT) je často používanou účinnou liečebnou modalitou lymfoproliferatívnych ochorení. V minulosti sa kmeňové bunky odoberali priamo z kostnej drene, v súčasnosti je štandardom získavanie kmeňových buniek z periférnej krvi za pomoci stimulácie rastovým faktorom. Výhodou použitia periférnych kmeňových buniek (PKB) je menej náročný odber a rýchlejšie prihojenie štepu. Na stimuláciu PKB sa môže využiť „sólo“ granulocyty-kolónie stimulujúci faktor (G-SCF) alebo podanie mobilizačnej chemoterapie a následná stimulácia pomocou G-SCF. Druhá možnosť sa ukázala výhodnejšia z hľadiska výťažnosti PKB, taktiež sa predpokladá nižšie riziko kontaminácie štepu a v neposlednom rade je prínosom aj protinádorový efekt chemoterapie, aj keď riziko toxicity je podstatne vyššie. Ako mobilizačná chemoterapia sa u pacientov s mnohopočetným myelómom používa najčastejšie cyklofosfamid, kým u pacientov s lymfómom sú to kombinované režimy indukčnej alebo záchrannej liečby.

Dosiahnutie úspešnej separácie PKB je problematické asi u 15% pacientov, ktorých označujeme ako „poor mobilizers“. Dr. Olivieri v spolupráci s Talianskou spoločnosťou pre transplantáciu kmeňových buniek (GITMO) v roku 2004 zostavil malé a veľké kritériá, ktoré napomáhajú dopredu identifikovať pacientov s vysokým rizikom neúspešnej separácie. Patrí medzi ne napríklad vysoký vek, predliečenosť, masívna infiltrácia kostnej drene iniciálne, štádium ochorenia a podobne. Otázne je, aký optimálny mobilizačný protokol pre „poor mobilizers“ pacientov môžeme použiť, aby sme získali dostatočný počet CD34 buniek a umožnili im tak absolvovať bezpečnú ASCT?

V Taliansku v r. 2004 Montillo a spol. podávali ako mobilizačnú chemoterapiu stredne dávkovaný cytozín-arabinozid (ARA-C) u pacientov s CLL predliečených Fludarabínom a Alemtuzumabom s veľmi dobrými výsledkami. Touto štúdiou sa inšpirovali v r. 2013 Giebel a spol. z Transplantačného centra v Gliwiciach v Poľsku, kde porovnávali použitie mobilizačnej chemoterapie cyklofosfamid versus ARA-C v stredných dávkach. Z celkového počtu pacientov sa podarilo nazbierať s ARA-C 97% versus 62% s cyklofosfamidom, pričom až u 91% pacientov stimulovaných pomocou ARA-C postačoval 1 deň na separáciu a celkovo dosiahli aj vyššiu výťažnosť PKB. Toxicita po podaní ARA-C bola porovnateľná s cyklofosfamidovým režimom a nebolo ani pozorované horšie prihojenie štepu po transplantácii.

Fenomén účinku ARA-C na kostnú dreň a uvoľnenie kmeňových buniek do periférnej krvi nie je doposiaľ objasnený, výsledky štúdií sú však sľubné. V budúcnosti možno ARA-C ako mobilizačná chemoterapia nájde svoje miesto, pričom minimálne u „poor mobilizers“ pacientov môže zabezpečiť dosiahnutie dostatočného výťažku PKB a absolvovanie ASCT.

Vysokoagresívny B – bunkový lymfóm s nepriaznivou prognózou

MUDr. M. Rázus

Oddelenie onkohematológie I, Národný onkologický ústav, Bratislava

Úvod: B-bunkové non-Hodgkinove lymfómy (B-NHL) patria medzi najlepšie liečiteľné onkologické ochorenia. Naďalej však existuje skupina vysoko agresívnych B-bunkových neoplázií, ktorých prognóza je extrémne nepriaznivá. Do tejto skupiny spadá pomerne novo definovaná a opakovane preklasifikovaná entita tzv. „high grade“ B-bunkový lymfóm (HGBL), s pozitívou prestavbou MYC, BCL2, prípadne BCL6. Podľa novej WHO klasifikácie 2016 sú to tzv. „lymfómy s dvoma/prípadne tromi zásahmi“ (double-hit/triple-hit lymphoma – DHL/THL). DHL/THL sú charakterizované mutáciou génu MYC typickou pre Burkittov lymfóm, ktorá má mitogénny potenciál; mutáciou génu BCL2, ktorá je typická pre folikulový lymfóm, vedie k výraznej rezistencii k apoptóze a pravdepodobne sa podieľa na častých a skorých relapsoch. Mutácia BCL6 má podobný vplyv na správanie bunky ako BCL2. DHL/THL lymfómy majú charakteristický klinický priebeh – väčšinou postihujú starších pacientov, častý je extranodálny priebeh ochorenia s infiltráciou kostnej drene a centrálného nervového systému. Pacienti majú v čase diagnózy zlý výkonnostný stav, významnú B symptomatológiu, laboratórne sa často vyskytuje elevácia laktátdehydrogenázy. Pre ochorenie je typická veľmi zlá odpoveď na konvenčnú liečbu, krátke odpovede a veľmi skoré relapsy.

Cieľ práce: Prezentácia teoretických a praktických skúseností s liečbou DHL/THL.

Metodika: Metaanalýza dostupných literárnych zdrojov.

Výsledky: Prvá kazuistika je typickým príkladom pacienta s DHL/THL (staršia pacientka, zlý výkonnostný stav, vysoká hodnota prognostického indexu). Druhá kazuistika sa zameriava na prípad pacientky, ktorá bola schopná absolvovať intenzívnejšiu liečbu. Spomenuté kazuistiky opisujú dva rozličné priebehy tohto ochorenia. Prvá kazuistika, žiaľ, odráža majoritnú skupinu pacientov, kým priebeh v druhom prípade je skôr výnimkou.

Záver: Otázka optimálnej liečby ostáva naďalej nezodpovedaná a je výzvou pred ďalší hematoonkologický výskum.

Kľúčové slová: non-Hodgkinov lymfóm, MYC, BCL2, BCL6

Neonatálna aloimunitná trombocytopenia

MUDr. M. Kučeráková¹, MUDr. L. Okonová¹, MUDr. K. Jackuliaková², MUDr. P. Chudý³

¹ Hematologické oddelenie FNsP Žilina

² Novorodecké odd. FNsP Žilina,

³ Hematologické oddelenie KNSP Čadca

Cieľ: Cieľom príspevku je poskytnúť základné informácie o ochorení, možnostiach diagnostických a liečebných postupov antenatálne a u novorodenca.

Úvod: neonatálna aloimunitná trombocytopénia (NAIT) je relatívne zriedkavé ochorenie, ktoré vzniká, keď si matka vytvára protilátky triedy IgG proti antigénom krvných doštičiek plodu zdedených od jeho otca a tieto protilátky prestúpia cez placentu do krvného obehu plodu a spôsobia trombocytopéniu plodu/novorodenca. Incidencia NAIT je 1:1000 novorodencov. 42 % novorodencov s NAIT sa narodí prvoroďičkám. Aloprotilátka je namierená proti antigénom na GPIIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa a CD109. V 80 % prípadov má špecifickosť anti-HPA-1a, v 10-15 % anti-HPA-5b, v 5 % proti iným antigénom trombocytov. V literatúre boli dokumentované prípady NAIT spôsobené anti-HLA protilátkami. Aloimunizácia anti-HPA-1a je asociovaná s HLA DRB3*0101, anti-HPA-5b s DRB1. Najbežnejšou klinickou manifestáciou ochorenia je krvácanie do kože v podobe petechií alebo ekchymóz. Pri závažnejších formách sa prejavuje NAIT krvácaním do GIT, pľúc a intrakraniálne intraparenchýmovo (ICH). ICH sa objavuje v 7-26 % všetkých NAIT, v 80 % počas intrauterinného vývoja, v 42 % pred 30. týždňom gestácie. Trombocytopénia pri anti-HPA-1a je obvyčajne závažnejšia ako pri anti-HPA-5b. Diagnostika spočíva v stanovení HPA genotypu otca, matky a novorodenca a dôkaz antitrombocytových protilátok v sére pacientky (MAIPA, prietoková cytometria). Antenatálny manažment sa stále považuje za kontroverzný, používajú sa 3 liečebné prístupy - podávanie intravenózných imunoglobulínov (IVG) v dávke 0,5 - 1 g/kg 1 x týždenne od 12- 20. týždňa gestácie +/- podávanie kortikosteroidov - prednisonu 0,5 mg/kg; intrauterinné transfúzie antigén- negatívnych ožiarených trombocytov. Terapia novorodenca závisí od klinického obrazu. Pri známkach krvácania alebo počte trombocytov $30 \times 10^9/L$ je indikované podanie kompatibilnej transfúzie ožiarených trombocytov (t.j. od HPA antigén negatívneho darcu krvi alebo od matky dieťaťa), bol však potvrdený aj dobrý efekt transfúzie trombocytov od bežného darcu krvi. Súčasne sa novorodencovi podá IVG v dávke 1 g/kg/deň 1-3 dni.

Metodika: Vo FNsP Žilina sa v rokoch 2015 a 2016 narodilo 2864 detí. NAIT sme potvrdili u 3 novorodencov. V 2 prípadoch bola protilátka špecifickosti anti-HPA-5b, 1 x anti-HPA-1a. Liečba bola potrebná v 2 prípadoch, kedy novorodenci mali klinické známky krvácania (v 1 prípade do GIT a kože, v druhom prípade do kože) a $Tr < 30 \times 10^9/L$. Obidvom novorodencom boli podané transfúzie trombocytov od bežných darcov krvi a IVG v dávke 1 g/kg/d v 2 a 3 dávkach s dobrým efektom.

Záver: v rámci diferenciálnej diagnostiky trombocytopénie u novorodenca je potrebné myslieť aj na diagnózu NAIT, ktorej stanovenie má význam pri postupe v liečbe novorodenca a manažmente nasledujúcej gravidity.

Antierytrocytové aloprotilátky: základy diagnostiky a význam pre klinickú prax

MUDr. R. Šimonová^{1,2}, MUDr. M. Pietrzyková^{1,2}, MUDr. L. Váleková, PhD.²,
Prof. MUDr. J. Staško, PhD.¹

¹ Klinika hematológie a transfúziológie, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta

² Národná transfúzna služba, Martin

Úvod: Aloprotilátky proti antigénom na povrchu erytrocytov môžu významne komplikovať hemoterapiu vznikom transfúznej hemolytickej reakcie. Imúnne protilátky (nepravidelné) vznikajú imunizáciou (po kontakte s erytrocytmi darcu po transfúzii, príp. počas tehotenstva) a sú najčastejšie v triede IgG. Udáva sa, že aloprotilátky sa vyskytujú približne u 0,3% zdravých ľudí (darcov krvi) a u 1-3% pacientov, pričom polytransfundovaní pacienti vytvárajú aloprotilátky v 2-8% prípadov. Skrining antierytrocytových protilátok je súčasťou predtransfúzných vyšetrení, v prípade jeho pozitivity nasleduje špecifikácia protilátky.

Cieľ práce: Cieľom práce je objasniť základy diagnostiky aloprotilátok v imunohematologickom laboratóriu a poukázať na ich význam v klinickej praxi.

Metodika: Prezentujeme súbor pacientov UNM za rok 2016 s potvrdenou špecifickou antierytrocytovou aloprotilátkou.

Výsledky: U 95 pacientov (muži 30,5%, ženy 69,5%, vek $57,6 \pm 20,7$ rokov) počas roku 2016 bola zistená minimálne jedna antierytrocytová protilátka s nasledovným zastúpením: anti-E (24,2%), anti-D (13,3%), anti-M (10%), anti-K (9,2%), anti-C (8,3%), anti-c (8,3%), anti-Cw (5%), anti-Fya (5%), anti-Jkb (4,2%), anti-S (3,3%), anti-Leb (2,5%), anti-e (1,7%), anti-Jka (1,7%), anti-Lea (1,7%), anti-N (1,7%). 18 pacientov malo súčasne zistené 2 protilátky, 4 pacienti mali súčasne 3 protilátky.

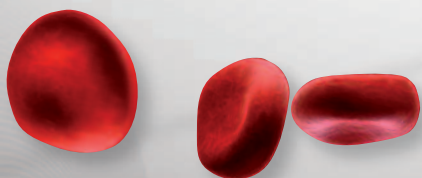
Záver: Pacientom s detekovanou aloprotilátkou z dôvodu predchádzania hemolytickej reakcii podávame transfúzne prípravky negatívne na antigén, proti ktorému je protilátka vytvorená. U pacientov s ochorením, ktoré pravdepodobne bude vyžadovať opakované transfúzie erytrocytových prípravkov je veľmi vhodné ešte v čase stanovenia diagnózy myslieť na riziko imunizácie, vyšetriť kompletný fenotyp erytrocytov a podávať transfúzne prípravky zhodné minimálne v ABO, celom Rh komplexe a Kell antigéne. Vyšetrenie fenotypu v čase pred prvou transfúziou tiež významne zjednodušuje proces detekcie prípadnej aloprotilátky v budúcnosti.

Hemolytická choroba novorodenca

MUDr. I. Tužinská

Národná transfúzna služba, Banská Bystrica

Abstrakt do uzávierky nebol dodaný.



Novorodenec a transfúzia z pohľadu detského imunohematológa. (Zamerané na ABO systém)

MUDr. Z. Čináková, MUDr. N. Jajcaiová Zedníčková

Pracovisko Hematológie a transfúziológie, Oddelenie laboratórnej medicíny,
Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava- Kramáre

Úvod:

Venujeme sa problematike voľby krvnej skupiny transfúzneho lieku s obsahom erytrocytov pre novorodenca inkompatibilného s matkou v ABO systéme. Iba časť inkompatibilných gravidít je spojená s materskou tvorbou imúnnych protilátok proti erytrocytom a ich prechodom cez placentu do plodu - vtedy hovoríme o izoimunizácii. V svetovej literatúre nenájdeme jednoznačnú odpoveď na otázku, či a kedy sa podávajú rovnoskupinové erytrocyty a kedy krvná skupina „0“. Jednotlivé pracoviská na Slovensku nepostupujú rovnako.

Cieľ práce:

V prednáške prezentujeme náš prístup, preferujeme rovnoskupinové erytrocyty. Rutinné podávanie erytrocytov krvnej skupiny „0“ nám spôsobuje u detí, preložených na naše pracovisko, určité problémy, ktoré uvádzame v kazuistikách. Materiál a metodika: Uvádzame súbor 494 novorodencov. V rámci diferenciálnej diagnózy inkompatibilita / izoimunizácia používame na dôkaz imúnnych protilátok v ABO systéme nepriamy Coombsov test s erytrocytmi krvnej skupiny dieťaťa (NCT so skupinovými Er). Je to jednoduchý test, vykonáva sa z krvi dieťaťa a je ľahko realizovateľný v každom laboratóriu. Ak imúnne protilátky nie sú prítomné, dieťa dostáva rovnoskupinovú krv. Erytrocyty krvnej skupiny „0“ dávame deťom inkompatibilným s matkou v ABO systéme iba ak majú pozitívny NCT so skupinovými Er. Inkompatibilných detí (potvrdených alebo suspektných) bolo v našom súbore 25% (119 zo 494). Pozitívny výsledok sme mali v 3% (16 z 494), tieto deti dostali erytrocyty krvnej skupiny „0“. Bližšie sme analyzovali deti inkompatibilné s matkou v ABO systéme a negatívnymi skupinovými protilátkami (inkompatibilita bez izoimunizácie), pokiaľ boli transfudované, dostali rovnoskupinové erytrocyty.

Výsledky a záver:

Novorodenci ABO inkompatibilní bez izoimunizácie nemali po podaní rovnoskupinových erytrocytov žiadne komplikácie. Transfúzia rovnoskupinových erytrocytov je pri negatívnom imunohematologickom náleze bezpečná.

Trombocytopénia po chemoterapii a rádioterapii, čo s ňou?

MUDr. M. Lafférs¹, MUDr. M. Hrnčár¹, MUDr. J. Chudej, PhD.², MUDr. J. Sokol, PhD.²

¹ Onkologická klinika Slovenská zdravotnícka univerzita, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica ² Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave; Univerzitná nemocnica, Martin

Úvod:

Trombocytopénia (znižený počet trombocytov v periférnej krvi) je jednou z obávaných komplikácií onkologickej liečby. Dôsledkami trombocytopénie sú zvýšené riziko krvácania pri jej ľahkom stupni, zvýšené riziko krvácania a krvných strát pri operačných výkonoch pri strednom stupni, až po riziko spontánneho, niekedy až život ohrozujúceho krvácania pri jej ťažkom stupni. Nakoľko sú možnosti liečby trombocytopénie pomerne obmedzené, jej prítomnosť v praxi často vedie k dezintenzifikácii alebo oddialeniu onkologickej liečby. Prítomnosť trombocytopénie môže teda viesť k zhoršeniu terapeutického efektu onkologickej liečby a tiež k zhoršeniu kvality života v súvislosti s liečbou samotnej trombocytopénie. Vzhľadom na relatívnu častosť trombocytopénie v priebehu onkologickej liečby a obmedzené množstvo údajov a odporúčaní k jej manažmentu, kvôli intimnému vzťahu trombocytopénie k následnej onkologickej liečbe považujeme túto tému za hodnú väčšieho záujmu.

Cieľ práce:

Cieľom prednášky je poskytnúť pohľad na trombocytopéniu, jej diferenciálnu diagnostiku, vzťah systémovej a radiačnej onkologickej liečby k jej vzniku a terapeutické možnosti jej riešenia. Osobitným záujmom je hľadať odpoveď na otázky cost-benefitu dezintenzifikácie onkologickej liečby z dôvodu trombocytopénie, alebo zvýšenia rizika krvácajúcich komplikácií pri pokračovaní napriek trombocytopénii.

Materiál a metodika:

Analýza dostupnej literatúry.

Výsledky:

Správne vedenou diferenciálnou diagnostikou je potrebné odlíšiť trombocytopéniu indukovanú onkologickou liečbou od trombocytopénie z iných príčin, ktorá môže byť v mnohých prípadoch ovplyvniteľná adekvátnou liečbou. Do tejto skupiny radíme trombocytopéniu vznikajúcu ako následok infekcii (diseminovaná intravaskulárna koagulácia pri bakteriálnych infekciách, vírusové infekcie), liekmi indukované trombocytopénie (heparíny, niektoré antibiotiká), imúnne trombocytopénie (častejšie u pacientov s Hodgki-

novým lymfómom alebo chronickou lymfocytovou leukémiou). U pacientov, u ktorých je príčinou trombocytopénie samotné onkologické ochorenie (viaceré hematologické malignity, metastatické postihnutie kostnej drene pri solidných nádoroch – najčastejšie karcinómom prsníka, prostaty, pľúc; sem možno radiť aj spomenutú imúnne spôsobenú trombocytopéniu pri onkologických ochoreniach), je okrem substitučnej transfúznej liečby základom terapie liečba onkologického ochorenia. Liečba trombocytopénie indukovanej onkologickou terapiou je náročná nakoľko chýbajú randomizované štúdie a jasné odporúčania. Nakoľko trombopoetíny doteraz nie sú štandardom v liečbe trombocytopénie, hlavnou možnosťou liečby ostáva substitučná transfúzna liečba trombocytovými koncentrátmi. U pacientov s vysokým rizikom krvácania (trombocyty $< 10\,000/\text{mm}^3$) alebo u pacientov pred chirurgickým zákrokom (trombocyty $< 50\,000/\text{mm}^3$, prípadne menej ako $100\,000/\text{mm}^3$ pri operáciách hlavy alebo oka) je odporúčané profylaktické podávanie transfúzii trombocytových koncentrátov. U krvácajúcich pacientov možno podľa stupňa závažnosti krvácajúcich prejavov transfúziu liečbu indikovať aj u vyšších počtoch trombocytov. Tiež je možné použiť skórovacie systémy na zhodnotenie rizika krvácania, na základe ktorého je možné adaptovať profylaktickú transfúziu terapiu. U pacientov liečených myelotoxickou onkologickou liečbou je možné na základe zvoleného režimu systémovej chemoterapie, anatomickej lokality, rozsahu a dávky rádioterapie, predchádzajúcej onkologickej liečby, predchádzajúcej trombocytopénie, stupňa postihnutia kostnej drene, charakteru a lokality primárneho tumoru a na základe ďalších komorbidít a medikácie pacienta predpokladať stupeň rizika a závažnosti trombocytopénie a zohľadniť ho pri výbere onkologickej liečby. U pacientov s trombocytopéniou v priebehu onkologickej liečby je potrebné manažment ďalšej onkologickej liečby prispôbiť aj v závislosti od liečebného zámeru (kuratívny versus paliatívny) a rizika krvácania. U pacientov s trombocytopéniou 2.-3. stupňa je potrebné zvážiť redukciu, prípadne vynechanie antikoagulačnej terapie.

Záver:

V liečbe chemoterapiou alebo rádioterapiou indukovanej trombocytopénie je najúčinnnejšou a aktuálne jedinou široko akceptovanou liečebnou možnosťou transfúzia trombocytových koncentrátov. Transfúzie je možno podávať profylakticky u pacientov s vysokým rizikom krvácania /v praxi bežne používaný limit Tr menej ako $10000/\text{mm}^3$ / alebo až pri krvácaní. Liečba trombopoetínmi, prípadne agonistami trombopoetínového receptora nie je v čase písania tejto práce štandardom. Modifikácia onkologickej liečby /zmena chemoterapeutického režimu alebo dezintenzifikácia liečby/ by mala byť zohľadňovaná u každého pacienta osobitne, s prihliadnutím hlavne na kuratívny alebo paliatívny zámer liečby a stupeň trombocytopénie, respektíve riziko krvácania pri zohľadnení aj ďalších faktorov okrem trombocytopénie.

Kľúčové slová:

trombocytopénia, onkologická liečba, chemoterapia, rádioterapia

Periférna neuropatia u onkologického pacienta.

MUDr. M. Jablonická

Onkologická klinika, FNŠP F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici

Úvod:

Chemoterapiou indukovaná periférna neuropatia (CIPN) signifikantne znižuje kvalitu života onkologického pacienta, môže indukovať alebo zhoršiť depresiu, inšomniu, celkovú slabosť a tým viesť k nežiaducim modifikáciám dávok terapie alebo k jej ukončeniu. Počas liečby sa s určitým stupňom neuropatie stretne 40% až 70% pacientov. Presný mechanizmus zodpovedný za CIPN nie je známy, štrukturálne zmeny v periférnych nervoch zahŕňajú predovšetkým degeneráciu intraepidermálneho axonálneho nervového zakončenia. CIPN sa prejavuje ako senzitivna alebo motorická porucha, alebo častejšie ako zmiešaná senzomotorická neuropatia. Postihnutie tenkých vlákien podmieňuje rozvoj páľivej bolesti, kožnej hyperestézie, alodýnie a hyposenzibilitu akrálnych partií končatín. Existuje priama úmernosť medzi dĺžkou liečby, typom a dávkou cytostatika a incidenciou senzomotorických porúch. CIPN sú najviac spôsobené podávaním paclitaxelu, vinkristinu, cisplatiny, oxaliplatiny a thalidomidu. V súčasnosti nemáme dôkaz, že by aktuálny terapeutický manažment adekvátne zvládol tento závažný problém.

Cieľ a metódika:

Cieľom prezentácie je charakterizovať špecifickosť príznakov periférnej neuropatie v závislosti na jednotlivých typoch cytostatickej liečby a ponúknuť aj formou krátkej kazuistiky prehľad najefektívnejších terapeutických možností neuropatickej bolesti.

Záver:

V prípade manažmentu postchemoterapeutických neuropatií u onkologického pacienta je vitálny individuálny prístup k pacientovi a zohľadnenie komorbidít, ktoré môžu zvyšovať riziko CIPN. Včasné zachytenie symptómov u rizikových pacientov a skorá intervencia sú kľúčovými v prevencii rozvoja ťažkej neuropatie. Neuropatická bolesť i napriek pokrokom klinického výskumu ostáva aktuálnym problémom, s dosiahnutím parciálneho efektu len u 40-60% pacientov. Je nutné zohľadniť aj základné mechanizmy tohto typu bolesti, nielen jej multifaktoriálny charakter.

Kľúčové slová:

CIPN, periférna neuropatia, hyperestézia, alodýnia, tricyklické antidepresíva, SSNRI, antikonvulzíva, opioidy, paclitaxel, cisplatina, multidisciplinárna spolupráca

Prevenencia a liečba infekčných komplikácií po cytostatickej liečbe

MUDr. K. Dedinská, MUDr. T. Guman, PhD.

Klinika hematológie a onkohematológie Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika
a Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura v Košiciach

Infekčné komplikácie predstavujú dôležitú príčinu morbiditu a mortality u hematologických pacientov, hlavne u populácie chorých liečených vysoko dávkovanou chemoterapiou a pri transplantácii krvotvorných buniek. V súčasnosti manažment týchto komplikácií sa výrazne zlepšil, obzvlášť v oblasti prevencie bakteriálnych, mykotických a vírusových infekcií. Riziko invazívnej infekcie je nepriamo úmerné cirkulujúcemu počtu neutrofilov. Myelosupresívna terapia spôsobuje chemoterapiou indukovanú neutropéniu a febrilnú neutropéniu. Poznáme miernu, stredne ťažkú, ťažkú a život ohrozujúcu neutropéniu indukovanú chemoterapiou, kedy hladina je menšia ako $0,5 \times 10^9/L$. Následky (krátkodobé a dlhodobé) môžu vyústiť až do život ohrozujúcich infekcií a redukcie dávok cytostatickej liečby, v konečnom dôsledku sa znižuje prežívanie pacienta. Infekcie pri neutropenickkej horúčke sa hlavne pripisujú baktériám a oportúnnym kvasinkám, ktoré kolonizujú povrch porušenej sliznice. Samozrejme je to, že čím dlhšie trvá neutropénia, tým je riziko oportúnnej infekcie väčšie. Zvýšená teplota môže byť najskorším a jediným prejavom infekcie u neutropenického chorého, preto je nevyhnutná urgentná evaluácia a monitorovanie stavu pacienta a promptné podanie intravenózných antibiotík. Manažment onkologického pacienta tak isto vyžaduje stály venózný prístup, ktorý má širokú škálu využitia. Dlhodobo zavedené katetre znižujú anxiétu pacienta, avšak používanie katétra prináša so sebou nebezpečie infekcie. V prednáške sumarizujeme najnovšie odporúčania antiinfekčnej profylaxie a liečby infekcií, ktoré súvisia s protinádorovou terapiou.

Záver:

Antimikrobiálna profylaxia je nespochybniteľná, redukuje morbiditu a mortalitu pacientov a znižuje riziko včasného úmrtia. Pacientom je umožnené pokračovanie v liečbe základného ochorenia, významnejšie zlepšenie celkového prežívania pacientov a to aj u vysokorizikovej časti pacientov. Poznaním rizikových faktorov a populácie pacientov vieme optimálne zvoliť druh profylaxie a jej dĺžku, čo je kľúčové.

Kľúčové slová:

Chemoprofylaxia, febrilná neutropénia, antimikrobiálne látky, empirická antibiotická terapia

Praktické odporúčania v diagnostike a manažmente aspergilózy: IDSA guidelines 2016

MUDr. J. Gabzdilová, PhD.¹, MUDr. K. Dedinská¹, MUDr. Š. Raffáč, MPH.²,
MUDr. T. Guman, PhD.¹

¹ Klinika hematológie a onkohematológie LF UPJŠ a UNLP Košice

² Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UNLP Košice

Úvod: Invazívne mykotické infekcie predstavujú závažnú infekčnú komplikáciu u imunosuprimovaných pacientov.

Cieľ práce: Analýza aktualizovaných odporúčaní na diagnostiku a manažment aspergilových infekcií podľa Infectious Diseases Society of America (IDSA) publikované v roku 2016

Materiál a metódy: Analýza vyššie uvedených odporúčaní ako aj odborných prác s témou aspergilózy a antimykotickej liečby uverejnené od roku 2008 do roku 2014. Jednotlivé oblasti sa týkajú epidemiológie, rizikových faktorov, diagnostiky a liečby invazívnej ako aj chronickej a alergickej formy aspergilových infekcií.

Výsledky: Diagnostika - okrem vyšetrenia galaktomananového antigénu, ktoré sa pre možnosť falošnej negativity počas protiplesňovej profylaxie neodporúča, sa odborníci prikláňajú k možnosti kombinácie s PCR detekciou nukleových kyselín a panfungálneho 1-3 β -D-glukánu. Ďalšou prínosnou metódou je, tak ako doposiaľ, vyšetrenie bronchoalveolárnej tekutiny pri bronchoinvazívnej forme invazívnej aspergilózy (IA) a prípadné doplnenie endobronchiálnej alebo transkutánnej biopsie. Zo zobrazovacej diagnostiky naďalej nutné CT s vysokým rozlíšením (HRCT), s opakovaním minimálne po 2 týždňoch antimykotickej liečby. Liečba - liekom prvej voľby IA je vorikonazol, alternatívou sú lipidové formy amfotericínu. V prípade, že tieto preparáty sú kontraindikované je možné, použiť echinokandíny (kaspofungín, mikafungín). Tie sa však odporúčajú predovšetkým ako záchranná liečba nereagujúceho ochorenia, pričom je možné liečbu potencovať kombináciou echinokandínu s vorikonazolom alebo s polyénom. Novú možnosť prináša použitie intravenózne prípadne perorálnej formy posakonazolu. V prípade skupín, kde je indikované použitie protiplesňovej profylaxie je liekom voľby posakonazol, avšak v prípade hroziacich liekových interakcií a rozvoja toxicity je odporúčané použiť echinokandín (mikafungín, kaspofungín).

Záver: IDSA Guidelines nie sú vytvorené, aby nahradili úsudok lekára, preto je rešpektovanie týchto odporúčaní dobrovoľné, s ich aplikáciou podľa úsudku lekára a okolností u každého pacienta.

Zmeny hemostázy počas rizikovej tehotnosti

MUDr. L. Stančiaková¹, doc. MUDr. M. Dobrotová¹, PhD., MUDr. Z. Jedináková^{1,2}, PhD., MUDr. P. Hollý PhD.¹, Ing. I. Škorňová PhD.¹, RNDr. L. Kořínková¹, Ing. A. Štefaniková PhD.¹, Mgr. L. Duraj PhD.¹, L. Agrikolová¹, prof. MUDr. P. Kubisz DrSc.^{1,2}, prof. MUDr. J. Staško PhD.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

2 Centrum hemostázy a trombózy, HEMO MEDIKA spol. s r.o., Martin

Úvod:

Protrombotický stav vyvinutý počas tehotnosti u žien s trombofilným stavom zvyšuje riziko straty plodu a ďalších trombotických komplikácií. Predpokladá sa, že antitrombotická profylaxia nízkomolekulovým heparínom (LMWH) má antikoagulačný, protizápalový a imunomodulačný efekt. Podľa súčasných odporúčaní je u takýchto rizikových tehotných pacientok LMWH preferovaný pred ostatnými antikoagulanciami.

Cieľ práce:

Autori prezentujú výsledky získané počas monitoringu zmien hemostázy u tehotných žien so zvýšeným rizikom straty plodu.

Materiál a metodika:

Do štúdie boli zaradené pacientky s rizikovou tehotnosťou (anamnéza včasnej alebo neskorej straty plodu, preeklampsie alebo inej tehotenskej komplikácie, trombofilný stav). Vybrané parametre zmien hemostázy boli hodnotené počas 5 odberov krvi v priebehu tehotnosti a po šestonedeli.

Výsledky a záver:

Výsledky testov vrátane základnej koagulácie, kvantitatívneho stanovenia D-dimérov, anti-Xa aktivity, rotačnej trombelastometrie a ďalších špeciálnych vyšetrení zmien hemostázy potvrdili zvýšenú aktiváciu hemostázy v hodnotenom období, a zároveň umožnili overiť účinnosť a prispôbiť dávku LMWH podľa aktuálnych parametrov.

Kľúčové slová:

riziková tehotnosť, hemostáza, trombóza, strata plodu, antikoagulačná tromboprofylaxia

Podakovanie:

Štúdia bola podporená projektmi Vedeckej grantovej agentúry (Vega) 1/0168/16 a Grantom Univerzity Komenského UK/153/2016.

Primárna a sekundárna prevencia venózneho tromboembolizmu v gravidite

Doc. MUDr. F. Sasváry, PhD.

Interné oddelenie Hospitale s.r.o. a Hematologická ambulancia COR s.r.o. Šahy

Venózny tromboembolizmus predstavuje závažnú a obávanú komplikáciu tehotenstva, pôrodu aj šestonedelia. Jeho výskyt je v gravidite štyrikrát vyšší ako v ostatnej populácii. Najviac ohrozené sú ženy s vrodeným trombofilným stavom. K týmto, klinicky významným mutáciám patrí faktor V.Leiden a mutácia protrombinu G20210A. Pri oboch stavoch je znížená vnímavosť na účinok antitrombinu a tým zvýšené riziko vzniku venózneho tromboembolizmu.

Vrodený trombofilný stav môže viesť k včasným potratom. Podľa platných odporúčaní je na mieste skríning trombofilných mutácií u žien

- s anamnézou spontánnych včasných potratov,
- s anamnézou opakovaných epizód venózneho tromboembolizmu,
- s rodinnou anamnézou opakovaných epizód venózneho tromboembolizmu.

Cieľom našej práce je poukázať na význam interdisciplinárnej spolupráce v prevencii VTE u gravidných žien.

Tiež vyzdvihujeme dôležitosť rešpektovania národných a medzinárodných odporúčaní.

V práci prezentujeme 5 tehotných žien s vrodeným trombofilným stavom, manažovaných v spolupráci pôrodnika a hematológa. Nakoľko prezentovaný súbor je malý a heterogénny, výsledky prezentujeme po jednotlivých prípadoch.

Výsledkom dôsledného sledovania a edukácie pacientiek bol vo všetkých prípadoch bezproblémový priebeh gravidity a pôrod zdravého zrelého novorodenca.

Kľúčové slová:

gravidita, trombofília, venózny tromboembolizmus, prevencia

Agonista trombopoetínového receptora v liečbe aplastickej anémie - pokračovanie

MUDr. P. Chudý, PhD.

Hematologicko transfúzne oddelenie, Kysucká nemocnica s poliklinikou, Čadca

Úvod:

Získaná ťažká aplastická anémia je autoimúnne ochorenie charakterizované hypopláziou kostnej drene a pancytopéniou. V jej liečbe sa uplatňuje imunosupresívna liečba a/alebo alogénna transplantácia kostnej drene. Tretina pacientov s touto chorobou je refraktérna na imunosupresívnu liečbu a pretrváva u nich ťažká cytopenia s hlbokým deficitom hematopoetických kmeňových a progenitorových buniek. Zistilo sa, že trombopoetín má schopnosť zvyšovať počet hematopoetických kmeňových a progenitorových buniek.

Cieľ:

Prezentácia praktických a teoretických skúseností s liečbou aplastickej anémie.

Metodika:

Analýza dostupnej literatúry.

Výsledky:

Predstavujeme kazuistiku 67-ročného pacienta s histologicky verifikovanou získanou aplastickou anémiou, rezistentnou na predchádzajúcu imunosupresívnu liečbu, nevhodného na transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek úspešne liečeného agonistom trombopoetínového receptora.

Záver:

Pacient na uvedenej liečbe dosiahol bilineárnu odpoveď v bielej a červenej rade, ktorá aktuálne pretrváva 6 mesiacov po ukončení podávania agonistu trombopoetínového receptora.

Kľúčové slová:

aplastická anémia, agonista trombopoetínového receptora, liečba

Prínos genetickej diagnostiky pri mnohopočetnom myelóme

MUDr. L. Copáková

Oddelenie lekárskej genetiky, Národný onkologický ústav, Bratislava

Postavenie genetickej diagnostiky pri vyšetrení mnohopočetného myelómu (MM) v čase stanovenia diagnózy, vo fáze progresie respektíve relapsu ochorenia, má podľa revidovaných medzinárodných kritérií (RISS) svoje pevné a jasne definované miesto. Genetické aberácie umožňujú nielen presnejšiu stratifikáciu MM do rizikových skupín, ale aj výber optimálnych terapeutických modalít. Kým sa všeobecný prístup manažovaniu myelómov nemení, môžeme na druhej strane sledovať zmeny a prínos v nových liečebných možnostiach.

Využitie genetiky sa odzrkadľuje aj pri detegovaní vysokorizikových (high-risk) tlejúcich myelómov (SMM). Práve definovanie takéhoto high-riskového SMM je veľmi dôležité pri zmene v manažovaní jeho zdravotného stavu a v iniciácii liečby. Veľmi zaujímavý je aj rozdiel v interpretácii konkrétnych genetických aberácií vo vzťahu ku konkrétnej diagnóze. Potvrdenie trizómii je považované za všeobecne dobrý nález pri MM, avšak rovnaké potvrdenie trizómii pri SMM znamená zvýšené riziko progresie a radí SMM do intermediárneho rizika. Práve RISS v sebe popri štandardných parametroch zahŕňajú aj potrebu posúdenia genetických nálezov a hladiny LDH.

Podľa genetických nálezov môžeme rozdeliť myelómy na tzv. hyperdiploidné, charakterizované prítomnosťou aspoň 2 trizómii a non-hyperdiploidné, ktoré sú charakterizované prítomnosťou štruktúrových aberácií (translokácie, delécie), ale aj hypodiploidnými, pseudodiploidnými alebo near-tetraploidnými karyotypmi.

Zlatým štandardom zostáva vyšetrenie metódou molekulovej cytogenetiky FISH na separovaných CD 138+. Medzi základný zoznam sledovaných aberácií patrí vyšetrenie chromozómu 13, lokusu 17p, prestavby *IgH* génu a následne detekcie konkrétnej translokácie, vyšetrenie trizómii a pri dg. SMM má význam aj vyšetrenie prípadného zisku oblasti 1q.

Genetická diagnostika je súčasťou komplexného vyšetrenia myelómov, nielen v čase stanovenia diagnózy, v prípade sledovania dynamiky ochorenia, ale aj ako kľúčový podklad pri opakovanej stratifikácii pri progresii ochorenia.

Prognostické genetické markery u chronickej lymfocytovej leukémie

RNDr. M. Leitnerová

Oddelenie lekárskej genetiky, Národný onkologický ústav, Bratislava

Úvod:

Genetické aberácie majú v patogenéze CLL napriek množstvu nových poznatkov o úlohe mikroprostredia a signálnych dráh dôležitú úlohu. Najfrekvencovanejšími chromozomálnymi abnormalitami s prognostickým charakterom zostávajú parciálne straty chromozómov, ako sú delécie 13q, 11q alebo 17p (vrátane delécie génu *TP53*) a zisky celých chromozómov ako je napríklad trizómia chromozómu 12. Prognosticky významná u týchto cytogenetických zmien nie je len ich prítomnosť, ale rovnako percentuálne zastúpenie buniek nesúcich danú zmenu. Okrem toho, u časti pacientov je možné detegovať prítomnosť chromozómových translokácií alebo komplexné zmeny karyotypu. Nezávislým prognosticky významným genetickým markerom ochorenia je rovnako stanovenie mutačného statusu *IgHV* génu a mutácií génu *TP53*. Mnohé štúdie poukazujú na nové gény a ich zmeny ako sú napríklad mutácie génov *ATM*, *BIRC3*, *NOTCH1* alebo *SF3B1*. Mutácie v týchto génoch podľa dostupných dát poukazujú na nepriaznivú prognózu ochorenia.

Materiál a metódy:

Použitie moderných metód ako sú microarray a NGS, umožňuje preskúmanie rozsiahlej genómovej oblasti s vysokým rozlíšením a identifikáciu zmien počtu kópií alií u širokého spektra génov v spojitosti s CLL. Zlatým štandardom v diagnostike však naďalej zostáva molekulo-cytogenetické FISH vyšetrenie. Pri identifikácii mut. statusu génu *IgHV* a mutácii génu *TP53* je stále najpoužívanejšiou metódou Sangerove sekvenovanie. Pre vyšetrenie cytogenetických aj molekulových aberácií postačuje odber periférnej krvi do heparínu a EDTA.

Záver:

Na základe „starých“ a nových genetických zmien možno odlišovať v čase stanovenia diagnózy štyri prognostické skupiny CLL. U pacientov v podskupine s veľmi vysokým rizikom sú detegované aberácie génu *TP53* (delécie, mutácie) a/alebo mutácie génu *BIRC3*. Do podskupiny s vysokým rizikom sú zaradené delécie oblasti 11q a mutácie génu *ATM*, a/alebo mutácie génov *NOTCH1* a *SF3B1*. Do podskupiny so stredným rizikom radíme pacientov s trizómiou chromozómu 12 a normálnym karyotypom. Pacientov s izolovanou deléciou oblasti 13q radíme do nízkeho rizika.

Molekulové testy sú vysoko informatívne pri vyšetrení pacientov s podozrením na BCR/ABL1-negatívne myeloproliferatívne neoplázie

J. Petrik, E. Tomková, M. Tomka, V. Václavová, R. Lukačková

Medirex a.s., Bratislava

Medzi chronické myeloproliferatívne ochorenia (MPO) bez prítomnosti Ph chromozómu, prípadne fúzie *BCR/ABL1* génov, patrí esenciálna trombocytopénia (ET), polycythaemia vera (PV) a primárna myelofibróza (PMF). U všetkých troch ochorení ide o poruchu na úrovni myeloidnej kmeňovej bunky, ktorá sa prejavuje nadprodukciou zreých krvných buniek. Poruchy na molekulárnej úrovni sa týkajú dráhy, ktorá zaisťuje prenos signálu od povrchového receptora pre myeloidné rastové faktory do bunkového jadra. Na začiatku tejto kaskády sú receptory pre rôzne dôležité cytokíny (GM-CSF, G-CSF, Epo, Tpo, IL-3...), ktoré signalizujú do bunkového jadra cez JAK-STAT signálnu dráhu.

Molekulová podstata deregulácie bunkovej signalizácie najčastejšie súvisí s bodovou mutáciou génu *JAK2* v exóne 14 (V617F), ktorá býva diagnostikovaná u 95% prípadov PV a u 50% pacientov s ET alebo PMF. Vzácné sa u pacientov s PV môžu vyskytovať aj mutácie v exóne 12 génu *JAK2*. Boli popísané aj veľmi zriedkavé mutácie v exónoch 13, 14 (iné ako V617F) a 15.

Ďalšími klinicky významnými mutáciami sú mutácie génu *MPL* (W515L/K, výskyt 1-5%), ktoré u pacientov s ET a PMF vedú ku konštitučnej aktivácii Tpo receptora; a mutácie v exóne 9 génu pre kalretikulín (*CALR*), ktorý sa podieľa na regulácii signálnej transdukcie. Mutácie *CALR* sa nevyskytujú u pacientov s PV, u pacientov s PMF a ET bez *JAK2* mutácie je *CALR* mutovaný u 70% pacientov s ET a u 60% pacientov s PMF.

V období od 01/2016 do 12/2016 sme na Oddelení klinickej genetiky vyšetrili 1408 pacientov so suspektnou Ph- MPO. Na bodovú mutáciu V617F génu *JAK2* bolo pozitívnych 229 pacientov a 1 pacient na mutácie génu *MPL*. Od začiatku roku 2016 sme zaviedli vyšetrenie mutácií v géne *CALR*, a doposiaľ sme vyšetrili 391 pacientov. Podarilo sa nám zachytiť 33 pozitívnych prípadov. V priebehu roku sme zaviedli aj vyšetrenie mutácií v exónoch 12-15 génu *JAK2*, zatiaľ sme vyšetrili 15 pacientov, u ktorých sme mutáciu nezachytili.

Na našom oddelení sa nám podarilo zaviesť všetky vyšetrenia, ktoré sú rozhodujúce pri diferenciálnej diagnostike MPO. Vytvorili sme algoritmus vyšetrení, ktorého súčasťou je stanovenie mutácií génov *JAK2*, *MPL* a *CALR*.

Kľúčové slová:

Ph- MPO, *JAK2*, *MPL*, *CALR*

Novinky v szo klasifikácii lymfoidných neoplázií 2016

**MUDr. T. Balhárek, PhD., MUDr. J. Marcinek, PhD., MUDr. P. Szépe, CSc.,
prof. MUDr. L. Plank, CSc.**

Ústav patologickej anatómie a Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky ochorení krvotvorby
JLF UK a UNM, Martin, Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin

Terminológia a typizácia lymfoidných neoplázií sa opiera o princípy klasifikácie podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO), knižnice naposledy vydané v roku 2008. Zmyslom klasifikácie je definovať čo najhomogénnejšie a klinicky akceptovateľné chorobné jednotky, prípadne napomôcť rozpoznaniu jednotiek zriedkavých, ktoré vyžadujú ďalšie objasnenie. Vzhľadom k vývinu poznania žiadna klasifikácia nemá neobmedzenú platnosť. O aktualizácii SZO klasifikácie nádorov hemopoetického a lymfoidného tkaniva z roku 2008 sa začalo hovoriť prakticky už v roku 2012. I keď knižná forma „novej“ SZO klasifikácie napriek viackrát avizovanému termínu doposiaľ (január 2017) publikovaná nebola, väčšina očakávaných zmien už bola priebežne zverejnená členmi autorských komisií na medzinárodných odborných podujatiach a skrátené znenie klasifikácie bolo následne publikované v prehľadovom článku v máji 2016 v časopise *Blood*. SZO klasifikácia 2016 nie je, resp. jej knižná verzia nebude novým, teda 5. vydaním, ale len revíziou a aktualizáciou jej stávajúceho 4. vydania z roku 2008. Preto táto klasifikácia neprináša radikálne zmeny, no i napriek tomu novinky v nej obsiahnuté, nie sú zanedbateľné. Potreba aktualizácie súvisí s množstvom údajov, obzvlášť molekulovo-genetických, publikovaných za uplynulých 8 rokov.

V klasifikácii 2016 nebolo možné zaviesť nové definitívne jednotky (kategórie) lymfoidných neoplázií, preto sú tieto uvedené len ako nové provízorne jednotky (napr. vysokomaligné B-lymfómy s prestavbou *MYC*, *BCL2* a/alebo *BCL6*; bližšie nešpecifikované vysokomaligné B-lymfómy; veľkobunkové B-lymfómy s prestavbou *IRF4*; „Burkitt-like“ lymfómy s abnormalitami 11q; EBV+ mukokutánnym vred; indolentné T-lymfoproliferačné GIT-u; primárny kožný akralný CD8+ T-lymfóm; primárne kožné CD4+ lymfoproliferačné ochorenie; anaplastický veľkobunkový lymfóm asociovaný s prsníkovými implantátmi). Status niektorých doterajších provízorných jednotiek sa zmenil na definitívne (napr. ALK-negatívny anaplastický veľkobunkový lymfóm). Zmenila sa terminológia niektorých kategórií (napr. folikulový lymfóm pediatrického typu, EBV+ difúzny veľkobunkový B-lymfóm) a u viacerých sa označenie lymfóm zmenilo na lymfoproliferačné ochorenie, čo súvisí s ich neistým biologickým potenciálom a možným indolentným priebehom. Zmenila sa tiež terminológia včasných „in situ“ lézií („in situ“ folikulová neoplázia; „in situ“ neoplázia z plášťových buniek). U niektorých jednotiek sa spresnila ich definícia a vymedzenie (napr. monoklonová B-lymfocytóza) alebo definícia jednotlivých podtypov (napr. rozdelenie pôvodného spektra T-lymfómov asociovaných s enteropatiou). Najviac zmien súviselo so zohľadnením významu genetických abnormalít (okrem už vyššie uvedených abnormalít *MYC*, *BCL2*, *BCL6*, *IRF4*, 11q ďalej napr. mutácie *MYD88* pri lymfoplazmocytozom, mutácii *BRAF* a *MAP2K1* pri vlasatobunkovej leukémii, delécie 1p36 pri folikulovom lymfóme s difúznym rastom, mutácii *TP53*, *NOTCH1*, *SF3B1* a *BIRC3* pri chronickej lymfocytovej leukémii).

Kľúčové slová: klasifikácia, lymfoidné neoplázie, Svetová zdravotnícka organizácia

Septický šok u hematoonkologického pacienta z pohľadu intenzivistu

MUDr. V. Benko, MUDr. A. Magyarová

Oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny, Národný onkologický ústav, Bratislava

Sepsa aj v dnešnej dobe ostáva závažným medicínskym problémom u kriticky chorých pacientov s vysokou morbiditou, mortalitou a vysokými liečebnými nákladmi. Je definovaná ako život ohrozujúca orgánová dysfunkcia vyvolaná dysregulovanou odpoveďou organizmu na infekčný inzult. Sepsa nie je špecifickým ochorením, ale syndrómom s doteraz nie presne objasnenými patofyziologickými mechanizmami.

V súčasnosti neexistuje jednoznačný diagnostický test alebo biomarker na vylúčenie alebo potvrdenie diagnózy sepsy. Pri diagnostike sa spoliehame na súbor klinických príznakov a laboratórnych vyšetrení u pacienta s predpokladanou prebiehajúcou infekciou. Predchádzajúce definície sepsy boli založené na kritériach SIRS, v dnešnej dobe sa na sepsu nahliada ako na súbor súčasne prebiehajúcich pro- aj antiinflatórných dejov. Dôležitým faktorom pre zníženie mortality je promptná identifikácia septického pacienta a včasné zahájenie terapie. Podľa najnovších odporúčaní sa ako rýchla „bedside“ skríningová metóda využíva quick SOFA skóre (hypotenzia, alterácia vedomia, tachypnoe), ktorá selektuje vysoko rizikových pacientov z pohľadu možného rozvoja životohrozujúceho orgánového zlyhania, septického šoku.

Aktuálne v liečbe sepsy resp. septického šoku postupujeme podľa odporúčaní „Surviving sepsis campaign 2012“, s ohľadom na špecifický priebeh sepsy u hematoonkologického pacienta počas neutropenickej fázy po intenzívnej cytostatickej terapii. Správny management by mal zohľadniť danú skutočnosť v zmysle zahájenia včasnej a adekvátnej antibiotickej terapie s dôrazom na identifikáciu zdroja infekcie.

1. Mervyn S, Clifford S. Deutschman, Christopher WS et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801-810.
2. Dellinger RP, Mitchell ML, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Critical Care Medicine 2013; 41: 580-637.
3. Cohen J, Drage S. How I manage haematology patients with septic shock. British Journal of Haematology 2011; 152: 380-391.
4. Ševčík P. Intenzivní medicína 3. vyd. Praha: Galén, 2014. 229-254. ISBN 978-80-7492-066-0.
5. Andrew D Bersten, Neil Soni. OHs Intensive Care Manual 7th edition. Elsevier Ltd. 2014. 716-723. ISBN 978-0-7020-4762-6.

Je horúčka aktivátor obranyschopnosti tela proti patogénom alebo ohrozením pre pacienta na icu?

MUDr. R. Krížanová, A. Magyarová

Národný onkologický ústav

Na ICU sme v starostlivosti o kriticky chorého pacienta denne konfrontovaní s horúčkou ako často vyskytujúcim sa javom signalizujúcim infekčné alebo neinfekčné ochorenie pacienta. Dôsledky horúčky na organizmus, jej význam v boji proti infekcii, kedy, a za akých okolností je žiaduce ju liečiť sú často diskutované témy. Z patofyziologického hľadiska ju definujeme ako komplexnú fyziologickú odpoveď na ochorenie, ktorá zahŕňa zvýšenie teploty jadra prostredníctvom cytokínov, produkciu reaktantov akútnej fázy a aktiváciu množstva fyziologických endokrinných a imunologických mechanizmov. Počas horúčky nastávajú v organizme fyziologické zmeny, a to zmeny v metabolizme a spotrebe kyslíka. Význam a ovplyvňovanie horúčky sa v mnohých štúdiách sledoval najprv na zvieracích, neskôr na ľudských modeloch. Prioritou mnohých pozorovacích, a neskôr aj intervenčných výskumov u kriticky chorých pacientov na ICU s horúčkou infekčnej etiológie boli epidemiologické vzťahy, frekvencia a použitie antipyretickej liečby. Mnohé spomínané štúdie poukázali na to, že horúčka predstavuje evolučnú výhodu v boji organizmu proti infekcii. Zaujímavý je príklad skúmania terapeutической hypertermie, ktorej úspešné závery boli aplikované do klinickej praxe. Avšak sú tieto príklady v dnešnej modernej medicíne relevantné? Dajú sa bezpečne aplikovať na kriticky chorého pacienta, ktorému na ICU zabezpečujeme podporu životne dôležitých funkcií? Vieme, že kriticky chorý pacient by s infekciou a horúčkou asi neprežil, preto v manažmente terapie horúčky sa zdá byť najpriateľnejšie udržanie akejkoľvek rovnováhy medzi výhodami vyplývajúcimi z horúčky, ako sú zníženie metabolických nárokov a možnými rizikami škodlivých účinkov horúčky.

Zoznam použitej literatúry:

1. Zadák, Z.- Havel, E. *Horečka na JIP*. Intenzivní medicína. 2007, pp. 125-131.
2. O' Grady, N. – Barie, S. *Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America*. Critical Care Med. Vol. 36. No. 4. 2008, 1330- 1349.
3. Young, P. – Saxena, M. *Fever Management in Intensive Care Patients with Infections*. Critical Care. 18:206. 2014
4. Niven, DJ.- Stelfox, HT.- Laupland, KB. *Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: A systematic review and meta-analysis*. Crit Care. 28: 303-310. 2013
5. Manthous, CA.- Hall, JB.- Olson, D. *Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med. 151:10-14. 1995.
6. Lee, BH.- Inui, D.- Suh, GY. *Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi- centered prospective observational study*. Critical Care. 16: R 33. 2012.

Od anémie k LPL kazuistika

L. Bubernáková, P. Uhrík, P. Lipták, P. Bánovčin, R. Hyrdel

Interná klinika- Gastroenterologická UNM a JLF UK

Úvod: Waldenstromova makroglubulinémia je pomerne zriedkavé ochorenie s incidenciou iba 0,4/100 000 pacientov. WHO klasifikácia malígnych ochorení krvi definuje Waldenstromovu makroglubulinémiu ako lymfoplazmocytný lymfóm s prítomnosťou monoklonálneho imunoglobulínu typu IgM. Príznaky ochorenia môžeme rozdeliť podľa mechanizmu vzniku do 3 skupín: 1) prejavy z insuficiencie KD 2) prejavy toxicity monoklonálneho IG 3) prejavy extramedulárnej proliferácie LPL (lymfadenopathia, splenomegalia). K nešpecifickým príznakom patria chronická únava, pocit slabosti, nevykonnosti, úbytok hmotnosti, cytopénia, febrilie/subfebrilie, nočné potenie. Pre diagnostiku je dôležité stanovenie celkového IgM v sére, koncentrácia ľahkých reťazcov v moči, trepanobiopsia, histolog. vyšetrenie. V diferenciálnej diagnostike je nutné rozlíšiť mnohopočetný myelóm, CLL, vlasotobunkovú leukémiu, MGUS. Liečba je v rukách hematológov a väčšinou je indikovaná až pri príznakoch hyperviskózneho syndrómu.

Kazuistika: V tejto práci popisujeme prípad 53-ročnej ženy, ktorá navštívila svojho obvodného lekára pre celkovú únavu, bolesti na hrudníku po minimálnej námahe, výpadky zorného poľa, bolesti hlavy, dušnosť a epizódu krvavej, následne čiernej stolice. Po obdržaní krvných výsledkov ju pre nález ťažkej anémie odoslala na urgentný príjem UNM za účelom hospitalizácie. Tu kompletne vyšetrená s nálezom normocytného anémie ťažkého stupňa, novozachytenej hyperproteinémie k dif.dg. S touto diagnózou bola prijatá na internú kliniku gastroenterologickú. Počas hospitalizácie substitúcia krvných strát početnými transfúziami erytrocytných koncentrátov, vzhľadom k anamnéze enetrorágie realizované kolonoskopické vyšetrenie s nálezom divertikulárnej choroby HČ so stigmami krvácania. Zahájená diferenciálna diagnostika hyperproteinémie, RTG kostí, zber moču na kvalitatívne a kvantitatívne stanovenie proteinúrie, elfo vyšetrenie séra a moču a odber imunoglobulínov. Po obdržaní výsledkov s nálezom hyper IgM (87,2 pri prijíme) konzultovaný hematológ vyslovil podozrenie na Morbus Waldenstrom, pacientke vzhľadom k príznakom hyperviskózneho syndrómu (prekrytého anemickým syndrómom) nasadená kortikoterapia a realizovaná trepanobiopsia KD na KHT UNM. Záver trepanobiopsického vyšetrenia KD potvrdil nádorovú infiltráciu zodpovedajúcu diagnóze malobunkového B-NHL typu LPL a po stabilizácii stavu sme pacientku preložili za účelom ďalšej liečby na KHT –ONKO UNM.

Záver: Waldenstromova makroglubulinémia je zriedkavé hematologické ochorenie s rozmanitými klinickými prejavmi. V kazuistike popisujeme prípad pacientky s ťažkým anemickým syndrómom, ktorý klinicky prekryval aj príznaky hyperviskózneho syndrómu (bolesti hlavy, poruchy vizu, slabosť, únava), u ktorej sa diagnostikovalo hematologické ochorenie vďaka komplexnému zahájeniu diferenciálneho diagnostického procesu, napriek anamnéze krvných strát GiTom. Vďaka komplexnému pohľadu na možnosti príčin anémie a interdisciplinárnou spoluprácou (hlavne s hematológiou) sa podarilo diagnostikovať vzácne ochorenie.

MALTóm z pohľadu gastroenterológa

M. Schnierer, P. Lipták, P. Bánovčin, P. Uhrík, R. Hyrdel

Interná klinika – Gastroenterologická JLF UK a UNM v Martine
Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine
Univerzita Komenského v Bratislave

Úvod: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT), lokalizované fyziologicky prevažne v terminálnom ileu (Peyerove plaky), zohráva dôležitú úlohu v imunitných procesoch tráviaceho traktu a celého organizmu. Je tvorené prevažne B-bunkami. Z toho vyplýva, že väčšina lymfómov gastrointestinálneho traktu je tvorených B-bunkami a to hlavne marginálnej zóny. Zriedkavejšie sa vyskytujú lymfómy tvorené T-bunkami. Gastrointestinálne lymfómy tvoria 1-4% všetkých malignít tráviaceho traktu, 10-15% zo všetkých Non-Hodgkinových lymfómov a 30-40% zo všetkých extranodálnych Non-Hodgkinových lymfómov. Najčastejšie sú lokalizované v žalúdku (v rozvinutých krajinách), alebo v tenkom čreve (stredný východ), avšak je možný aj atypický postih orofaryngu, pažeráka, hrubého čreva alebo rekta. V poslednom čase dochádza k celosvetovému vzostupu incidencie lymfómov gastrointestinálneho traktu. Etiopatogenéza niektorých typov lymfómov gastrointestinálneho traktu nie je ešte úplne objasnená. Avšak špecifické postavenie má MALTóm žalúdka - B-bunkový lymfóm marginálnej zóny, kde bola dokázaná spojitosť tohto typu malignity s infekciou *Helicobacter Pylori*. Klinický obraz tejto skupiny ochorení je veľmi variabilný a mnohokrát nešpecifický a chudobný. Diagnostika a liečba môže byť náročná a často s nepriaznivou prognózou.

Metodika: Analýza dostupnej literatúry a prehľad endoskopických nálezov.

Cieľ: Poukázať na možné úskalia v endoskopickej diagnostike lymfómov gastrointestinálneho traktu. Priblíženie prípadných diagnostických algoritmov a terapeutických možností z pohľadu gastroenterológa.

Záver: Lymfómy gastrointestinálneho traktu sú ochorenia s celosvetovo rastúcou incidenciou. Vzhľadom na často nešpecifický klinický obraz je diagnostika týchto malignít niekedy náročná a môže byť fatálne zdlhavá. Preto vyžaduje multidisciplinárny prístup a dobrú spoluprácu hlavne hematológa, patológa, chirurga a gastroenterológa, čo napomáha pri rýchlej a často aj úspešnej terapii tejto skupiny malignít.

Kľúčové slová:

MALT, lymfóm, B-bunky, gastrointestinálny trakt

Kazuistika 73-ročnej pacientky s mnohopočetným myelómom združeným so systémovou amyloidózou z ľahkých reťazcov (AL) s klinicky dominujúcim postihnutím kože a tráviaceho traktu.

MUDr. L. Čabiňáková, MUDr. V. Takáč, MUDr. T. Guman, PhD.

Klinika hematológie a onkohematológie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Trieda SNP č. 1, Košice

Úvod: Mnohopočetný myelóm (MM) je nádorové ochorenie charakterizované monoklonálnou expanziou plazmatických buniek a ich prekursorov v kostnej dreni. Malígne bunky produkujú kompletnú molekulu monoklonálneho imunoglobulínu (Ig) a/alebo len jeho voľné ľahké reťazce (kappa, lambda), výnimočne netvoria žiadny Ig. V 12-30% prípadov je MM združený s primárnou systémovou AL amyloidózou. Amyloidóza zahŕňa skupinu ochorení charakterizovaných extracelulárnym ukladaním amyloidu do tkanív a orgánov. Amyloid je patologická forma fibrilárneho proteínu, ktorý vzniká agregáciou amyloidogénnych proteínov. V rámci primárnej systémovej AL amyloidózy sú to voľné ľahké reťazce Ig.

Kazuistika: Naša kazuistika dokumentuje prípad 73-ročnej pacientky liečenej na arteriálnu hypertenziu, ktorej bol v 03/2016 diagnostikovaný MM typu lambda klinického štádia II.A podľa Durie-Salmona s ISS II. V úvode bola pacientka hospitalizovaná na internej klinike pre zmiešaný dyspeptický syndróm s naliehavými hodnotami krvného tlaku. Gastroskopickým vyšetrením bola zistená duodenitída, echokardiografické vyšetrenie preukázalo koncentrickú hypertrofiu LK s EF 60%. Na základe anémie stredne ťažkého stupňa, zvýšeného voľného ľahkého reťazca lambda v sére sa realizovalo vyšetrenie kostnej drene. Pre patologické eflorescencie na koži tváre a trupu bola realizovaná biopsia kože so záverom lichen sclerosus et atrophicus. Od 04/2016 absolvovala pacientka v starostlivosti našej kliniky ambulantne 7 cyklov chemoterapie v kombinácii bortezomib, dexametazón (BD). Pre postcystostatickú enterokolitidu bola u nás dvakrát hospitalizovaná. Vzhľadom na početné patologické eflorescencie na tvári, hrudníku, chrbte, bruchu (purpura, ekchymózy, papulonodulárne lézie s edémom viečok) sme vyslovili podozrenie na AL amyloidózu kože. Bola realizovaná biopsia kože a podkožia, ktorá potvrdila prítomnosť amyloidu v stenách ciev špeciálnym farbením konžskou červeňou. Po 1. línii liečby BD sa dosiahla u pacientky parciálna remisia ochorenia, kožný nález hodnotíme ako zlepšený.

Záver: Liečba AL amyloidózy je podobná liečbe mnohopočetného myelómu. V súčasnosti je vo viacerých centrách vo svete používaný v 1. línii bortezomib, a to v monoterapii alebo v kombinovanej terapii, prípadne lenalidomid. Uvedené lieky však nie sú pre liečbu AL amyloidózy na Slovensku registrované. Preto je v súčasných podmienkach dôležité identifikovať skupinu pacientov s AL amyloidózou s MM u ktorých je táto liečba dostupná.

Kľúčové slová: mnohopočetný myelóm, primárna systémová AL amyloidóza, voľné ľahké reťazce, bortezomib

Možnosti diagnostiky skrytého a nejasného krvácania do GIT-u

P. Uhrík, P. Bánovčín, L. Bubernáková, P. Lietava, R. Hyrdel

Interná klinika gastroenterologická, UN Martin

Súhrn

Objasnenie slovenských pojmov skrytého (okultného) a nejasného (obskurného) krvácania je kľúčové k pochopeniu významu a diferenciálno-diagnostickému postupu pri zisťovaní zdroja krvácania z gastrointestinálneho traktu. Pod pojmom okultné krvácanie (FOK) myslíme prítomnosť malého množstva krvi v stolici (nad 50-200ng/ml globínu pri imunohistochemickom dôkaze a nad 100 ng/ml hemu pri guaikovom teste). Nejasným krvácaním sa rozumie stav pretrvávajúcej alebo recidivujúcej sideropenickej anémie s negatívnym nálezom na gastroscopickom a kolonoskopickom vyšetrení. Podobným pojmom je nejasné zjavné krvácanie, pri ktorom pozorujeme stálu alebo občasnú prítomnosť viditeľnej krvi v stolici bez nálezu zdroja krvácania na gastroscopickom alebo kolonoskopickom vyšetrení. Dôvodom nejasného krvácania môžu byť aj ľahko prehliadnuteľné zdroje krvácania z horného gastrointestinálneho traktu ako Cameronova a Dieulafoy lézia, vred na zadnej stene žalúdka alebo duodena, fundické vaxixy, angiektázie či hemobilia alebo zdroje krvácania z dolného gastrointestinálneho traktu (GIT-u), ktorými sú najčastejšie angiektázie nasledované neoplazmami. Zdrojom skrytého krvácania je horný GIT v 22-26% a dolný GIT v 29-36%, sideropenickej anémie horný GIT 36-56% a dolný GIT 18-30%. Príčina nejasného krvácania je častejšia v tenkom čreve 28-75%.

Postup gastroenterologického vyšetrenia opierajúci sa o najnovšie poznatky a odporúčania, by mal obsahovať kolonoskopické vyšetrenie pri pozitívnom FOK teste bez prítomnej anémie, pri negatívnom náleze nasledované gastroscopiu v prípade ťažkostí ktoré by mohli súvisieť s horným GIT-om. Diagnostický postup v prípade pátrania po príčine sideropenickej anémie bez dôkazu skrytého krvácania v stolici vždy zahŕňa kolonoskopiu, gastroscopiu spolu s vylúčením coeliakie, nutričného deficitu a zvážením iných strát. Najširší diagnostický postup vyžaduje kombinácia FOK a sideropenickej anémie, kedy kolonoskopia a gastroscopia vrátane biopsického vyšetrenia duodena na coeliakiu sú v prípade negatívnych náleзов nasledované kapsľovou endoskopiou prípadne počítačovou enterografiou. V prípade negatívnych výsledkov týchto vyšetrení by mala nasledovať i niektorá z endoskopických (asistovaných) enteroskopií prípadne aj intraoperatívna endoskopia.

Zriedkavá príčina cirhózy pečene

P. Lipták¹, P. Bánovčin¹, R. Michalová¹, J. Marcinek², R. Hyrdel¹

1 Interná klinika - Gastroenterologická UNM a JLF UK

2 Ústav Patologickej anatómie UNM a JLF UK

Úvod:

Hereditárna sférocytóza predstavuje jednu z najčastejších príčin vrodenej hemolytickej anémie, s incidenciou 1:5000 obyvateľstva celosvetovo. Dôvodom sú štrukturálne zmeny membrány erytrocytov, kedy mutáciou génu pre spektrín, ankyrin, band 3 alebo proteín 4.2 dochádza k zmene tvaru bunky z bikonkávneho na sférický. Klinicky sa najčastejšie prejavuje anémiou, ikterom a splenomegáliou. V desťve je často nutné vykonať splenektómiu. Medzi najčastejšie komplikácie hereditárnej sférocytózy patrí cholecystolitíáza s možnou obštrukciou žlčových ciest, hemolytická alebo aplastická kríza.

Kazuistika:

Pacient preložený zo spádovej nemocnice, kde akútne hospitalizovaný pre krvácanie do tráviaceho traktu, za účelom ligácie pažerákových varixov. Stav tam zvládnutý konzervatívne, nutnosť opakovanej hemosubstitúcie. Výkon bez komplikácií, následne však laboratórny a klinický obraz hepatocelulárneho poškodenia, známky hepatálneho zlyhávania. CT verifikovaná cirhóza pečene, trombóza v. portae. Hladina ferritínu v sére nemerateľne vysoká, koncentrácia železa 20,2 $\mu\text{mol/l}$, transferín 0,84 g/l. Stav komplikovaný rozvojom sepsy, intenzívna širokospektrálna ATB liečba bez efektu, rozvoj známk náhlej príhody brušnej, chirurgicky neriešiteľný stav. Výpadok vitálnych funkcií, konštatovaný exitus letalis na 4. deň hospitalizácie.

V pitevnom náleze obraz hemosiderózy v pečeni, srdci a pankrease.

Záver:

Preťaženie organizmu železom nepatrí medzi obvyklé komplikácie hereditárnej sférocytózy. Pacient opakovane dostával pre ťažkú anémiu transfúzne jednotky erymasy obsahujúce c antigén, u pacienta až pri ďalšom predtransfúznom vyšetrení zistené anti-c protilátky. Stav teda mohla modifikovať oneskorená posttransfúzna hemolytická reakcia. Do úvahy tiež pripadá prítomnosť nediagnostikovanej hereditárnej hemochromatózy ako raritnej komorbidity hereditárnej sférocytózy.

Analýza príčin sideropenickej anémie

MUDr. V. Homonai, Doc. MUDr. F. Sasváry, PhD., MUDr. O. Virsta

Interné oddelenie, HOSPITALE.s.r.o Šahy

Úvod: Sideropenická anémia je najčastejšia anémia v populácii. Charakterizovaná je ako normo-mikrocytová anémia rôzneho stupňa so zníženou hladinou feritínu a sérového železa. Jedná sa o ochorenie väčšinou unifaktoriálne u daného jedinca, ale z pohľadu medicíny je to skupina rozličných stavov s jednotnou manifestáciou.

Cieľ práce: Retrospektívnu štúdiu sme zamerali na vyhodnotenie príčin sideropenickej anémie. Analyzovali sme príčiny, možnosti diagnostiky a zamerali sme sa na možnosti primárnej a sekundárnej prevencie.

Materiál a metodika: Do sledovania sme zaradili 91 pacientov dispenzarizovaných v našej hematologickej ambulancii. Jednalo sa u pacientov vyšetrených, liečnych a ďalej sledovaných.

Výsledky: Najčastejšie (44 pacientov, t.j. 47 %) sme zistili zvýšené straty železa. Medzi príčinami zvýšených strát dominovala hypermenorea/metrorágia, na druhom mieste boli afekcie GIT-u (ulcus, hiátová hernia, lieková gastropátia, infekcia *Helicobacter pylori*, neoplázia, polypóza, Rendu-Oslerova choroba, divertikulóza, črevné parazity). V ojedinelých prípadoch sme zistili opakované epistaxy, hematúriu a/alebo hemoglobínúriu (pri tumoroch obličky alebo močových ciest, pri paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrii).

Zvýšená potreba Fe bola zistená u 7 pacientov (8%) - rast, puberta, gravidita.

Poruchy vstrebávanie Fe sme zistili u 40 pacientov (44%) Medzi príčinami sme našli achlorhydriu, stav po resekcii žalúdka, malabsorbčný syndróm (celiakiu).

Nedostatok Fe v potrave sme nezistili ani u jedného pacienta.

Osobitnú skupinu pacientov tvorili ľudia s CHRI na dialyzačnej liečbe, kde k sideropenii prispievajú opakované straty do setov, porucha vstrebávania Fe a porucha jeho využitia.

Záver: V prezentovanom súbore sme našli najčastejšie sideropéniu z gynekologických príčin. Na druhom mieste boli straty GIT-om. V pomerne vysokom percente pacientov sme sa stretli s poruchou rezorpcie Fe. Nutričný deficit z nedostatku Fe v potrave sme nezaznamenali.

Základy prevencie sideropenickej anémie spočívajú v prevencii príčin ochorení vedúcich k sideropénii. Po diagnostike anémie z nejasných príčin je dôležité hľadanie origa chronického krvácania a liečba základného ochorenia.

Škola hematológie **2. ročník**

Škola hematológie

3. - 5. február 2017
Hotel Sitno, Vyhne

Recenzenti: MUDr. Juraj Chudej, PhD., MUDr. Eva Mikušková, PhD.,
MUDr. Tomáš Guman, PhD.

Odborný garant podujatia: doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.

Vydavateľ: Offprint, s.r.o.

Tlač: Offprint, s.r.o.

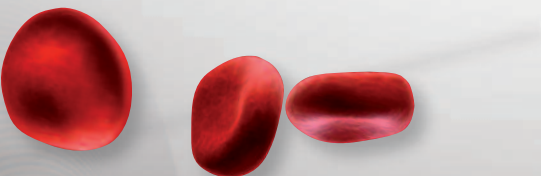
Náklad: 100 ks

Vydanie: prvé

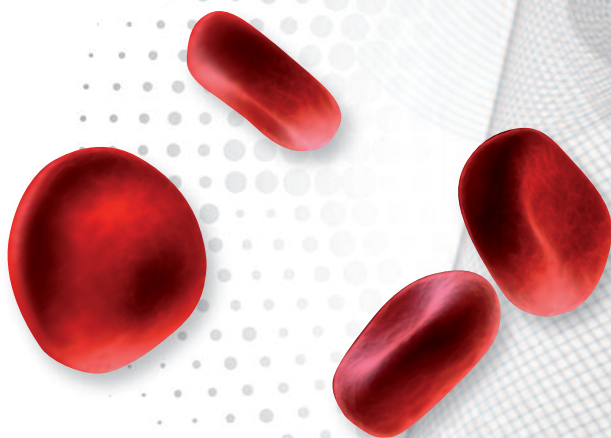
Miesto a rok vydania: Bratislava, 2017

ISBN: 978-80-89037-56-8

Zborník obsahuje príspevky účastníkov konferencie Škola hematológie, ktorá sa konala v dňoch od 3. – 5. februára 2017 v hoteli Sitno, Vyhne. Všetky príspevky v zborníku boli pred publikovaním recenzované najmenej tromi recenzentami.



Pod záštitou Kliniky hematológie
a transfuziológie v Martine
a Kliniky hematológie
a onkohematológie v Košiciach.



ISBN: 978-80-89037-56-8

