

ZBORNÍK

Škola
hematológie
3. ročník

Termín: **2. – 4. február 2018**

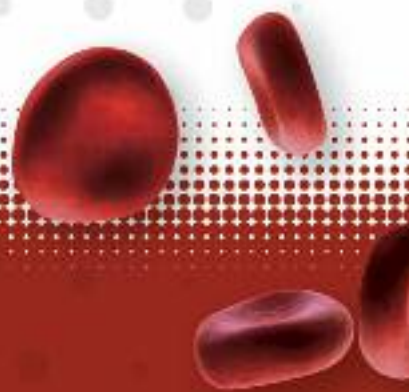
Miesto: **Hotel SITNO, Vyhne**

Hlavné témy:

- Onkohematológia
- Krvácavé a trombofilné stavy
- Imunohematológia
- Význam genetického vyšetrenia v hematológii
- Hematológia v iných klinických disciplínach

Prehľad príspevkov

Súčasný stav a nové možnosti v diagnostike von Willebrandovej choroby J. Žolková, J. Ivanková, P. Kubisz, J. Staško	1
Naše klinické skúsenosti s terapiou pacienta so získanou hemofíliou A L. Čabiňáková, T. Guman, V. Takáč	2
Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria a jej komplikácie J. Holasová	3
Diseminovaná intravaskulárna koagulopatia – kazuistiky M. Kandrová	4
Trombotické komplikácie myeloproliferácií F. Sasváry, O. Virsta, V. Homonai	5
Rivaroxabanom a warfarínom indukovaná trombocytopenia (kazuistika) M. Hulíková, J. Hulíková	6
MicroRNA ako nový biomarker agregácie doštičiek Ľ. Vadelová, J. Ivanková, J. Staško	7
Chronická myelocytová leukémia u mladého pacienta – kazuistika K. Dedinská, J. Gabzdilová	8
Netypické CML z pohľadu genetika – kazuistiky Ľ. Majerová, A. Hatalová, K. Slezáková, M. Tomka, K. Juríková, R. Lukačková	9
Akútna myeloblastová leukémia s FLT3 mutáciou J. Lukáš	10
Prietoková cytometria v diagnostike akútnych leukémií A. Vážanová, I. Škorňová, Ľ. Váleková, R. Šimonová, Ľ. Agricolová, A. Kucianová, J. Staško	11
Genetická diagnostika mnohopočetného myelómu v rutinej praxi A. Žákovičová, K. Juríková, L. Žideková, A. Tóthová, R. Lukačková, K. Lengyelová, A. Blahová, A. Oravcová, F. Farkaš, M. Mistrík, D. Harachová, C. Valchálková, P. Szépe, K. Gbúrová, M. Leitnerová	12
Aktuálne možnosti prvolíniovej liečby CLL E. Mikušková	13
Ako ďalej v terapii CLL, ak zlyháva línia liečby inhibítormi BCR J. Chudej, M. Hrnčár, J. Sokol, I. Plameňová, J. Staško	14
Checkpoint inhibítory, nová nádej pre pacientov s relabujúcim Hodgkinovým lymfómom (skúsenosti jedného pracoviska) B. Kašperová	15
Gray zone lymfóm, poznáme optimálnu liečbu? L. Fekete	16
Výhody a nevýhody aplikácie biologickej liečby NHL subkutánnou formou R. Šimonová, J. Chudej	17



Nie je C.I.A. ako CIA	18
I. Plameňová	
Použitie subkutánneho Ig v imunomodulačnej liečbe v onkohematológii	19
R. Pizurová	
Diferenciálna diagnostika febrilného stavu v hematologickej ambulancii – kazuistika	20
L. Čingerová, M. Kučeráková, L. Okonová, D. Paulínyová	
Periférna neuropatia u pacientov s mnohopočetným myelómom	21
J. Gabzdilová, D. Horváthová, P. Zimmerman, Š. Raffáč, P. Kalanin	
Vplyv onkologickej liečby na mužskú fertilitu	22
M. Hrnčár, P. Lalíková, M. Jablonická	
Vplyv onkologickej liečby na ženskú fertilitu	23
P. Lalíková	
Syndróm nádorového rozpadu	24
M. Jablonická	
Hematoonkologický pacient z pohľadu intenzivistu - kazuistika	25
R. Križanová	
Obtiažne klasifikovateľné myeloidné lézie	26
J. Marcinek, T. Balhárek, P. Szépe, L. Plank	
Genetická predispozícia k myeloidným malignitám	27
V. Urbán	
Obtiažne klasifikovateľné lymfoproliferácie v KD	28
T. Balhárek, J. Marcinek, P. Szépe, L. Plank	
Genotypizácia RhD	29
M. Kučeráková, J. Čamajová, M. Laurincová, J. Melegová, L. Okonová	
Priame perorálne antikoagulanciá (DOACs) v onkológii	30
F. Nehaj, M. Mokáň ml., R. Michalová, M. Kubašková, M. Mokáň, J. Chudej, J. Sokol	
Mikrovotrelci v krvi – horor alebo komédia?	31
R. Rosoľanka, K. Šimeková, P. Bánovčín, M. Schnierer	
Extragastrické prejavy Helicobacter pylori	32
P. Bánovčín, L. Bubernaková, M. Schnierer, R. Rosoľanka, R. Hyrdel	
Leukaferéza, ako liečba hyperleukocytózy, u dieťaťa s relapsom AML	33
K. Bešeniová, I. Tresová, M. Hlebašková, J. Bocková, M. Fialeková, N. Galóová	
Ako sa môže prejaviť lymfóm?	34
L. Stančiaková, E. Flochová, P. Hollý, M. Samoš, T. Bolek, P. Kubisz, J. Staško	
Histiocytárny sarkóm - kazuistika	35
M. Schnierer, P. Bánovčín ml., M. Kalman, J. Božíková, P. Szépe, R. Šimonová	
Postavenie brentuximab vedotinu v liečbe relabovaného a refraktérneho systémového anaplastického veľkobunkového lymfómu na Slovensku	36
M. Ladická	



Úvod

Milí kolegovia,

rád by som vás všetkých privítal na poradí už III. ročníku Školy hematológie. Konferencia sa už tradične koná pod záštitou Kliniky hematológie a transfuziológie v Martine a Klinky hematológie a onkohematológie v Košiciach. Organizátorom podujatia je občianske združenie HematológiaSK. Tohtoročným odborným garantom je pán doc. MUDr. Ferdinand Sasváry, PhD., ktorý pôsobí ako dlhoročný primár Interného oddelenia v nemocnici v Šahách.

Hostiteľským miestom je malebná obec Vyhne, ktorá sa nachádza v chránenej krajinskej oblasti Štiavnické vrchy, iba 15 km od historického kráľovského banského mesta Banská Štiavnica. Táto obec je známa predovšetkým svojou baníckou a kúpeľnou tradíciou, 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 nielen s hematológmi, ale aj internistami, onkológmi, infektológmi, patológmi a genetikmi.

Program je rozdelený do dvoch dní. V prvý deň konferencie majú dominantné postavenie workshopy zamerané na právne poradenstvo a prezentačné techniky. Po workshopoch plynulo prejdeme na blok prednášok, ktorý sa venuje problematike hemostázy. Druhý deň nás čaká celkovo šesť sekcií prednášok. Z mnohých zaujímavých prednášok, ktoré odznejú na tohtoročnej konferencii, si vás dovoľím upozorniť na prednášky venované vplyvu onkologickej liečby na mužskú a ženskú fertilitu, nakoľko ide o málo diskutovanú tématiku.

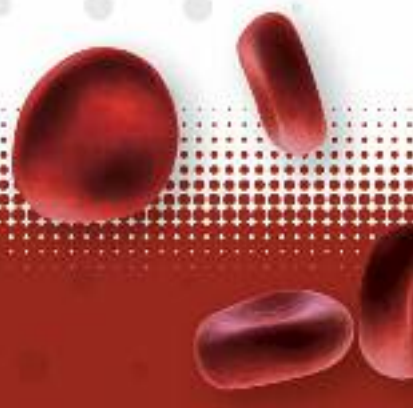
Dovoľte mi, aby som sa na záver poďakoval predovšetkým všetkým prednášajúcim, ktorí sú ochotní sa o svoje poznatky a vedomosti z praxe podeliť s nami ostatnými. Osobitá vďaka, patrí aj sponzorom, ktorí pri nás stoja a pomáhajú nám už tretím rokom.

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



MUDr. Juraj Sokol, PhD.

predseda občianskeho združenia HematológiaSK



Súčasný stav a nové možnosti v diagnostike von Willebrandovej choroby

J. Žolková, J. Ivanková, P. Kubisz, J. Staško

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

Úvod:

Von Willebrandova choroba (vWCH) je krvácavé ochorenie spôsobené vrodeným defektom koncentrácie, štruktúry alebo funkcie plazmatického glykoproteínu, von Willebrandovho faktora (vWF). vWCH je charakterizovaná ako najčastejšie vrodené krvácavé ochorenie. Podľa epidemiologických dát je prevalencia tohto ochorenia v populácii asi 1 %, avšak realistickejšia prevalencia, založená na počte symptomatických pacientov v medicínskych zariadeniach sa pohybuje okolo 0,05 %.

Cieľ práce a metodika:

Analýzou dostupných literárnych zdrojov zosumarizovať aktuálne poznatky o danej problematike.

Výsledky a záver:

Laboratórna diagnostika s cieľom potvrdiť alebo vylúčiť diagnózu vWCH a určiť typ (typ 1, 2, 3), prípadne podtyp vWCH (2A, 2B, 2M, 2N) je založená na skríningových testoch – APTT, počet trombocytov a vyšetrenie časukrvácania. Špeciálne testy zahŕňajú stanovenie aktivity faktora VIII (FVIII:C), vyšetrenie antigénu vWF (vWF:Ag), stanovenie funkčnej aktivity vWF pomocou aktivity ristocetínového kofaktora vWF (vWF:RCo) alebo väzobnej kapacity vWF pre kolagén (vWF:CBA). K diskriminačným testom patrí ristocetínom indukovaná agregácia trombocytov (RIPA), vyšetrenie multimérov vWF elektroforézou na agarózovom géli a stanovenie väzobnej kapacity vWF pre FVIII.

V súčasnosti vzniká potreba hľadať komplexnejšie vyšetrenia, ktoré by nám poskytli viac informácií o miere poškodenia vWF v jednom kroku, a tým pomohli urýchliť diagnostický proces. V literatúre sú popísané novšie pracovné postupy, napríklad vyšetrenie prietokovou cytometriou, modifikovanou rotačnou tromboelastometriou alebo semiautomatický systém na separáciu multimérov vWF, ktorých spoľahlivosť je ešte potrebné overiť. Pozície mutácií v géne pre vWF čiastočne korelujú s fenotypmi ochorenia, preto aj sekvenovanie DNA môže byť užitočnou diagnostickou metódou pri tomto ochorení.

Podakovanie:

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

poznámky:

.....

.....

.....

.....



Naše klinické skúsenosti s terapiou pacienta so získanou hemofíliou A

L. Čabiňáková, T. Guman, V. Takáč

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

Úvod:

Získaná hemofília A je zriedkavá autoimunitne podmienená koagulopatia charakterizovaná prítomnosťou špecifických autoprotilátok proti koagulačnému FVIII, ktoré sú zodpovedné za jeho inhibíciu. Incidencia ochorenia sa pohybuje medzi 0,1-4 prípady na 1 milión obyvateľov ročne. Rovnako často postihuje obe pohlavia s výnimkou častejšieho výskytu u žien v gravidite. Medián veku je viac ako 60 rokov. Až v 50 - 60 % prípadov je ochorenie idiopatické, v ostatných prípadoch vzniká pri autoimunitných, lymfoproliferatívnych ochoreniach, solidných nádoroch alebo v rámci poliekovej reakcie. V klinickom obraze dominuje náhle vzniknuté spontánne alebo provokované životohrožujúce krvácanie. Najčastejšie ide o kožné, intramuskulárne krvácanie, krvácanie do gastrointestinálneho, urogenitálneho traktu. V hemokoagulograme býva často normálny protrombínový (PT) a trombínový čas (TT), predĺžený aktivovaný parciálny trombotoplastínový čas (APTT) a znížená aktivita FVIII. Diagnóza sa definitívne potvrdí stanovením titra inhibítora FVIII vyjadrenom v Bethesda jednotkách (BU). Liečba je zameraná na zastavenie krvácania (hemostyptiká, rFVIII, preparáty s bypassovou aktivitou - rPCC, rFVIIa), eradikáciu inhibítora (imunosupresíva, imunoglobulíny, plazmaferéza), liečbu vyvolávajúceho ochorenia a symptomatickú liečbu (hemoterapia, antiinfekčná liečba). Výber spôsobu liečby závisí od závažnosti krvácania a titra inhibítora.

Kazuistika:

Vo svojej kazuistike prezentujem prípad 72-ročného pacienta so získanou hemofíliou A klinicky sa manifestujúcou spontánnym kožným krvácaním, expanzívnyim intramuskulárnym krvácaním do svalov pravého ramena, pravého stehna, krvácaním do pravej obličky a proximálnej časti pravého močovodu. Pri prijatí na naše pracovisko bola laboratórne zistená ťažká anémia, elevované renálne parametre v rámci akútneho poškodenia obličiek z postrenálnych príčin. V hemokoagulograme výrazne predĺžené APTT (120 sekúnd), nízka hladina FVIII (0,8%) a vysoký titer inhibítora FVIII (50 BU). V spolupráci s Klinikou hematológie a transfuziológie v Martine sme pristúpili k liečbe. Pre závažnosť krvácania bola nutná až kombinácia rFVIII s rPCC. Eliminácia inhibítora bola zabezpečená aplikáciou kortikoidov s cyklofosfamidom. Pri tejto liečbe sme po mesiaci zaznamenali signifikantný pokles inhibítora, úpravu hemokoagulačných parametrov a zastavenie krvácania. Aj napriek maximalizovanej cielenej antiinfekčnej liečbe septického stavu, bronchoinvasívnej pľúcnej aspergilózy ťažko imunosuprimovaný imobilizovaný pacient exitoval. V rámci objasnenia etiológie ochorenia sa nepreukázala pozitivita autoprotilátok (RF, ANA, ENA, ANCA, anti-dsDNA) a ani patologické hodnoty onkomárkerov (NSA, CEA, AFP, PSA, CA 125, CA 15-3, CA 19-9) .

Kľúčové slová:

získaná hemofília A, inhibítor FVIII, krvácanie, imunosupresívna liečba

poznámky:

.....

.....

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria a jej komplikácie

J. Holasová

Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod:

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH) je vzácne získané klonové ochorenie krvotvorných buniek, ktoré charakterizuje trojica príznakov: intravaskulárna hemolýza sprostredkovaná komplementom, venózna (vzácne arteriálna) trombóza a zlyhanie kostnej drene. Incidencia ochorenia je 1–10 prípadov/1 mil. obyvateľov/rok. Postihuje obe pohlavia rovnako. Vyskytuje sa v každom veku, najčastejšie do 40 roku života. Udáva sa že 35 % pacientov s PNH umiera do 5 rokov od stanovenia diagnózy.

Cieľ práce:

PNH je charakterizovaná somatickou (získanou) mutáciou génu *PIG-A*, z toho dôvodu krvné bunky nedisponujú kľúčovými, prirodzene sa vyskytujúcimi terminálnymi inhibítormi komplementu (napr. CD55 a CD59) na bunkových povrchoch. Nedostatok proteínov zabezpečujúcich ochranu proti komplementu na povrchu bunky vedie k nekontrolovanej aktivácii komplementu a k hemolýze erytrocytov. Pri intravaskulárnej hemolýze erytrocytov dochádza k uvoľneniu veľkého množstva voľného hemoglobínu do plazmy, ktorý spôsobuje konzumpciu oxidu dusíka, čo sa prejavuje únavou, abdominálnou bolesťou, ezofágovými spazmami, erektilnou dysfunkciou a trombózou. Ochorenie zapríčiňuje porucha krvotvorných kmeňových buniek, čiže PNH abnormality nachádzame na všetkých typoch krviniek. Najzávažnejšou komplikáciou ochorenia je trombóza. Vo väčšine prípadov ide o venóznou, menej často o arteriálnu trombózu. Najčastejšie vzniká vo vnútrobrušných (pečeňová, portálna, mezenterická, splenická vena atď) a mozgových (sagitálny a kavernózný sinus) žilách. Príčina trombofilie u PNH je multifaktoriálna. Predpokladá sa ovplyvnenie aktivácie a agregácie trombocytov, zvýšenie cytokínov ako IL-6, IL-8 a TNF faktor α a porucha fibrinolýzy. Trombóza je hlavnou príčinou úmrtia u pacientov s PNH. Tromboembólia (TE) zapríčiňuje 40 až 67 % úmrtí u pacientov s PNH. Všetci pacienti s PNH majú zvýšené riziko vzniku trombózy, a to bez ohľadu na veľkosť klonu, nutnosť použitia transfúzie a antikoagulačnej terapie.

Záver:

V priebehu posledných dvoch dekád došlo k lepšiemu pochopeniu molekulárnych a bunkových zmien u pacientov PNH. Použitie inhibitorov terminálnej časti komplementu v liečbe týchto pacientov zlepšilo celkové prežívanie.

poznámky:

.....

.....

.....

.....

MicroRNA ako nový biomarker agregácie doštičiek

L. Vadelová, J. Ivanková, J. Staško

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

Úvod:

MicroRNA (miRNA) sú malé (21-23 nukleotidov) nekódujúce RNA molekuly, ktoré majú dôležitú úlohu v posttranskripčnej regulácii expresie proteínov. Nedávne výskumy dokázali, že bezjadrové doštičky sú bohatým zdrojom miRNA, pričom expresia miRNA koreluje s ich reaktivitou. Doštičková miRNA sa zúčastňuje agregácie, sekrécie a adhézie doštičiek, príkladom je schopnosť regulácie expresie proteínov sekrécie doštičiek, napríklad VAMP8 (hlavný proteín sekrécie doštičiek), pričom vyššia expresia tohto proteínu bola asociovaná s ich zvýšenou aktivitou. Naopak protidoštičková liečba redukuje hladinu miRNA. Ďalšie štúdie preukázali, že miRNA dokáže regulovať doštičkový receptor P2Y12, a tým aj ich odpoveď na ADP.

Cieľ práce:

Súhrn a prezentácia literárnych poznatkov o význame miRNA pri abnormalitách funkcie doštičiek spojených s ich hyperaktivitou.

Metodika:

Analýza dostupných literárnych zdrojov o význame miRNA pri abnormalitách funkcie doštičiek spojených s ich hyperaktivitou.

Výsledky a záver:

Mnohé štúdie poukazujú na význam miRNA ako nových biomarkerov, nielen v hematologických ochoreniach. Vývoj nových technológií, ktoré by poskytli podmienky pre rýchlejšiu extrakciu a priamu analýzu miRNA, by prispel k diagnostike ochorení, ale aj k lepšiemu pochopeniu mechanizmov génov v krvných doštičkách.

Podakovanie:

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

Kľúčové slová:

microRNA, trombocyty, agregácia

poznámky:

.....

.....

.....

Netypické CML z pohľadu genetika – kazuistiky

Ľ. Majerová¹, A. Hatalová², K. Slezáková², M. Tomka¹, K. Juríková¹, R. Lukačková¹

¹ Oddelenie klinickej genetiky, Medirex a.s., Bratislava

² Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava

Úvod:

Atypická CML (aCML) je charakterizovaná neprítomnosťou Ph chromozómu a fúzneho génu *BCR/ABL*, incidencia aCML je 1-2% z *BCR/ABL* pozitívnej CML. Podľa WHO klasifikácie vykazuje aCML myeloproliferatívne, ako aj myelodysplastické znaky. Z klinických znakov je prítomná leukocytóza, ako aj dysplázia myeloidnej rady. Medzi pomerne časté chromozómové aberácie aCML, patria delécie lokusov 5q, 13q, 17p.

BCR/ABL negatívna CML je asociovaná s mutáciami v génoch *CSF3R* (40%), *SETBP1* (~10%), *JAK2V617F* (~5%), *KRAS* a *NRAS* (35%), *ETNK1* 8–13%.

K netypickej CML môžeme zaradiť aj *BCR/ABL* pozitívne CML s mutáciami v génoch *CALR*, *JAK2*, *MPL*.

Cieľ práce:

Charakterizácia génov pri diagnostike netypickej CML. Genetické pozadie netypickej CML.

Metodika a materiál:

Molekulové genetické vyšetrenie sa realizuje zo vzorky periférnej krvi alebo kostnej drene odobratej do nezážňavého roztoku (EDTA) alebo do skúmaviek so stabilizačným roztokom (Tempus™ Blood RNA Tube). Po izolácii DNA a RNA genetická analýza prebieha viacerými metódami: multiplex PCR, real-time PCR, HRM (high resolution melting), Sangerova metóda sekvenovania, tzv. sekvenovanie novej generácie (NGS-next generation sequencing).

Záver:

Nové poznatky vedú k vyššej špecificite diagnostických kritérií. Skúmanie prítomnosti fúzneho génu *BCR-ABL* ako aj iných vyššie spomenutých markerov v rôznych časových intervaloch môže pomôcť k interpretácii klinických a patologických znakov myeloproliferatívnych ochorení.

poznámky:

.....

.....

.....

.....

.....



Akútna myeloblastová leukémia s FLT3 mutáciou

J. Lukáš

Klinika hematológie a transfuziológie LFUK, SZU a UN Bratislava

Úvod:

FLT3 je tyrozínkinázový receptor na povrchu buniek, ktorý po naviazaní ligandu podlieha dimerizácii a fosforiláciou proteínov prenáša signál podporujúci proliferáciu do bunkového jadra. Mutácia vo FLT3 géne sa vyskytuje približne u 30% pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou (AML). Klinicky najvýznamnejšia a najčastejšia mutácia (23% AML) je vnútorné tandemové zdvojenie (internal tandem duplication – ITD) v juxtamembránovej doméne, tzv. FLT3-ITD mutácia. Výsledkom mutácie je narušenie autoinhibičnej funkcie juxtamembránovej domény. Zriedkavejší výskyt (7% AML), prevažne u pacientov s priaznivou cytogenetikou a menej známy klinický význam má bodová mutácia v tyrozínkinázovej doméne FLT3-TKD.

Výsledky:

Pacienti s FLT3-ITD sa väčšinou iniciálne prezentujú hyperleukocytózou a sú liečení štandardnou indukčnou chemoterapiou 7+3 (cytozar + antracyklín). Počet dosiahnutých remisií sa nelíši od nemutovaných pacientov, ale častejšie a rýchlejšie relabujú. Medián času do relapsu je 6-7 mesiacov, na porovnanie 9-11 mesiacov u iných subtypov AML. Závažný klinický problém predstavuje relaps u FLT3-ITD AML, ktorý je veľmi agresívny, druhá kompletná remisia (KR2) je štandardnou reindukčnou chemoterapiou dosiahnutá iba v 15% a medián prežívania je 3-6 mesiacov od relapsu. Vzhľadom na relabujúci charakter ochorenia sa odporúča vyhnúť opakovaným cyklom konsolidačnej CHT typu HiDAC a všetkých pacientov s FLT-ITD mutáciou konsolidovať alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek (TKB).

FLT3 inhibitory sú stále v štádiu klinického skúšania. Najväčšie skúsenosti u novo diagnostikovaných AML sú s multikinázovým inhibítorom – midostaurinom, ktorý sa pridáva ku štandardnej indukčnej chemoterapii 7+3 a recentná prospektívna randomizovaná štúdia RATIFY preukázala jeho benefit v celkovom prežívaní. V štádiu skúšaniu sú aj selektívne, viac potentné FLT3 inhibitory (quizartinib, gilteritinib), ktoré sa skúšajú v monoterapii u refrakterných/relabovaných AML.

Záver:

V roku 2017 vyšla nová ELN stratifikácia rizika AML podľa molekulovej genetiky, ktorá berie do úvahy koincidenciu NPM1 mutácie a veľkosť alelickej záťaže FLT3-ITD a je pravdepodobné, že v budúcnosti spoločne s FLT3 inhibítormi ovplyvní liečebnú stratégiu.

poznámky:

.....

.....

.....

Prietoková cytometria v diagnostike akútnych leukémii

A. Vážanová, I. Škorňová, L. Váleková, R. Šimonová, L. Agricolová, A. Kucianová, J. Staško

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

Úvod:

Prietoková cytometria je analytická metóda využívajúca fluorescenčne značené protilátky k staveniu expresie antigénov na povrchu ale aj vnútri bunky. Je to jedna z kľúčových diagnostických metód, ktorá poskytuje rýchlu a umožňuje včasnú diagnostiku ochorení. Pri diagnostike akútnych leukémii je v súčasnosti trend viacfarebnej analýzy. Ako usmernenia v rámci štandardizácie diagnostiky akútnych leukémii nám slúžia výstupy z konferencie v Bethesde z roku 2006 (Bethesda International Consensus Conference on Flow Cytometric Immunophenotyping of Hematolymphoid Neoplasia), ďalej WHO klasifikácia hematopoetických ochorení (The WHO classification for tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues) a odporúčania konzorcia EuroFlow. Ako každá metóda aj táto má svoje indikačné a materiálovo-metodické obmedzenia. Indikácie pre vyšetrenie prietokovou cytometriou sú cytopénie (bi-/pan-), zvýšené leukocyty, prítomnosť atypických buniek a blastov v PK, KD a iných telových tekutinách, plazmacytóza/monoklonálna gamopatia a organomegália a infiltrácia v tkanive.

Metodika:

Prietokovou cytometriou je možné vyšetrovať rôzne typy vzoriek, najčastejšie je to kostná dreň, periférna krv, likvor, pleurálny punktát a ďalšie. Pri vyšetrení za účelom diagnostiky akútnych leukémii sa vzorka odoberá do EDTA alebo heparínu.

Cieľ: Cieľom prietokovej cytometrie pri diagnostike akútnych leukémii je potvrdenie prítomnosti patologických blastických buniek, určenie ich špecifického fenotypu a stanovenie LAIP fenotypu. Aj po stanovení diagnózy akútnej leukémie ďalej využívame prietokovú cytometriu k sledovaniu odpovede pacienta na podanú liečbu, určenie minimálnej reziduálnej choroby, potvrdenie remisie alebo naopak relapsu ochorenia.

Výsledky:

V prednáške budú odprezentované aj príklady analýz pacientov s diagnózou akútnej leukémie vyšetrených na KHaT UNM.

Záver:

Tento príspevok má poslucháčov oboznámiť s metódou prietokovej cytometrie a jej aplikáciou pri diagnostike akútnych leukémii.

PodĎakovanie:

Táto práca bola podporená projektom CEVYPET (ITMS 26220120053), APVV 16-0020 a Vega 1/0168/16.

poznámky:

.....
.....



Genetická diagnostika mnohopočetného myelómu v rutinatej praxi

A. Žákovičová¹, K. Juríková¹, L. Žideková¹, A. Tóthová¹, R. Lukačková¹, K. Lengyelová¹, A. Blahová¹, A. Oravcová¹, F. Farkaš², M. Mistrík², D. Harachová², C. Valchálková², P. Szépe³, K. Gbúrová⁴, M. Leitnerová⁵

1 Oddelenie Genetiky, Medirex, Bratislava, **2** UNB Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava, **3** Martinské biopické centrum, s. r. o., Martin, **4** Oddelenie laboratórnej medicíny UNLP, Košice, **5** Oddelenie genetiky, NOÚ, Bratislava

Úvod:

Mnohopočetný myelóm (MM) je geneticky heterogénne ochorenie. Mnohé rekurentné genetické abnormality sú prítomné od počiatkových až po koncové štádiá ochorenia, naopak- niektoré vznikajú až neskôr v priebehu ochorenia. Tieto abnormality majú výpovednú hodnotu pri stanovení cytogenetických rizikových skupín v závislosti od štádia ochorenia.

Cieľ práce:

Cieľom prezentácie je poukázať na cytogenetickú klasifikáciu MM, laboratórne vyšetrovacie stratégie a ich výstupy do diagnostickej praxe.

Materiál a metodika:

Vstupným materiálom pre genetické vyšetrenie MM v našom laboratóriu je kostná dreň. Heparinizovaná kostná dreň sa následne spracuje magnetickou separáciou založenou na pozitívnej selekcii CD138+ buniek. Vyseparovaná populácia plazmocytov sa podrobí FISH analýze, kde vyšetrujeme primárne (hyperdiploidie, delécie 13q, translokácie IGH génu a jeho fúznych partnerov) a sekundárne chromozómové aberácie (delécie TP53 génu, zisky 1q, delécie 1p, príležitostne MYC prestavby). Z kostnej drene v K3EDTA alebo Tempus skúmavkách sa molekulovo-genetickými analýzami vyšetruje expresia cyklínového génu CCND1. Pri diferenciálnej diagnostike Waldenströmovej makroglobulinémie a MM hrá kľúčovú úlohu vyšetrenie mutačného stavu génu MYD88 a CXCR4.

Záver:

Genetické vyšetrenie je dôležité pri klasifikácii a stratifikácii rizika pacientov so smoldering myeloma (SMM) a MM, čoho je dôkazom aj inkorporácia high-risk cytogenetických abnormalít do Revised International Staging System for Multiple Myeloma.

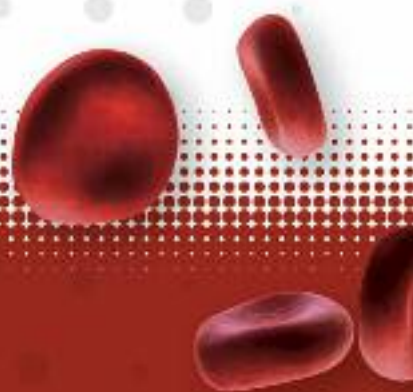
poznámky:

.....

.....

.....

.....



Aktuálne možnosti prvolíniovej liečby CLL

E. Mikušková

Oddelenie onkohematológie II, Klinika onkohematológie LF UK a Národného onkologického ústavu, Bratislava

Úvod:

Chronickú lymfocytovú leukémiu (CLL) stále považujeme za konvečnou chemoterapiou nevyliciteľné ochorenie. Chemoterapia v liečbe CLL ale zaznamenala v posledných dvoch dekádach významný pokrok, keď po dlhej ére chlorambucilu vstúpil do 1. línie fludarabín a jeho kombinácia s cyklofosfamidom. Pred érou monoklonových protilátok nepriniesol žiadny konvenčný liečebný postup (alkylačné látky, purínové analógy, polychemoterapia) zásadnú zmenu v prirodzenom priebehu ochorenia.

Ciel:

Významnejšiu zmenu koncepcie postupu u CLL spôsobil až príchod monoklonových protilátok, ktoré predstavujú inú skupinu protinádorovej liečby cielene pôsobiacu na nádorovú bunku s indukciou jej zániku iným mechanizmom ako klasické cytostatiká. Doterajší konzervatívny paliatívny prístup so snahou o minimálnu toxicitu u starších pacientov vzhľadom k ich veku a komorbidite tak postupne nahrádza snaha terapeuta ušit liečbu CLL na mieru s eradikáciou minimálnej reziduálnej choroby (MRD) hlavne u mladších a „fit“ pacientov s ambíciou predĺžiť prežívanie.

Výsledky:

Predĺženie prežívania sa prvýkrát pozorovalo pri aplikácii alemtuzumabu u pacientov pri dosiahnutí MRD a neskôr sa tento fakt aj potvrdil v multicentrickej randomizovanej štúdií CLL 8 - kombinácia fludarabínu s cyklofosfamidom s monoklonovou protilátkou rituximabom. FCR je v súčasnosti štandard liečby pre mladších „fit“ pacientov do 65 rokov. Existuje ale potreba alternatív s porovnateľnou účinnosťou a nižšou toxicitou pre komorbídnych a high-risk pacientov. K dispozícii máme nielen rituximab, ale aj novšie anti-CD20 monoklonové protilátky, ktoré majú vyššiu účinnosť aj s miernejšou chemoterapiou. Perspektívne sú malé molekuly – cieľová liečba, ktoré inhibujú špecifické signalizačné dráhy s výraznou aktivitou a bez ťažkej toxicity (ibrutinib). Kombinované režimy s monoklonovými anti-CD 20 protilátkami: bendamustín + rituximab, chlorambucil + obinutuzumab, chlorambucil + ofatumumab, bendamustín + ofatumumab priniesli signifikantný benefit s toleranciou liečby aj u „unfit“ pacientov bez del(17p)/mutácie *TP53* s možnosťou optimalizácie liečby podľa veku a profilu komorbidity. Pri del(17p)/mutáciou *TP53* dávame prednosť ibrutinibu.

Záver:

Monoklonové protilátky sú v kombinovaných režimoch efektívne a dobre tolerované.

poznámky:

.....

.....

.....

.....

Ako ďalej v terapii CLL, ak zlyháva lína liečby inhibítormi BCR

J. Chudej¹, M. Hrnčár², J. Sokol¹, I. Plameňová¹, J. Staško¹

¹ Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Martin

² Onkologická klinika SZU, FNŠP FDR Banská Bystrica

Úvod:

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je klonálne ochorenie, ktoré vzniká z tzv. pamäťových B-lymfocytov postgerminálnych centier. Vzhľadom na množstvo nových poznatkov o biológii, diagnostike a liečbe tejto zaujímavej diagnózy patrí jej manažment do rúk špecialistov hematológov a onkológov. Pre výber liečebnej stratégie je rozhodujúci vek a výkonnosť stav pacientov, komorbidity, rizikové faktory a odpoveď na liečbu. Schválenie nových inhibitorov BCR dráhy v liečbe CLL, významne prispelo k zlepšeniu prognózy pacientov. Aj napriek významnému posunu v prežívaní pacientov na liečbe inhibítormi BCR dráhy s postupujúcou dĺžkou liečby sa objavujú progresie ochorenia alebo pacienti, ktorí nie sú schopní naďalej tolerovať túto liečbu, čo viedlo k hľadaniu ďalších terapeutických alternatív v sekvencii liečby CLL. V decembri 2016 bol v Európe schválený Bcl-2 inhibitor venetoklax.

Cieľ a metodika:

Literárny prehľad o nových BCR inhibitorov a prezentácia kazuistiky pacienta liečeného venetoklaxom.

Výsledky:

Prezentácia kazuistiky 47-ročného muža, ktorému bola diagnostikovaná CLL v roku 2009. Do septembra 2017 absolvoval celkovo päť línií liečby. Posledná línia obsahovala ibrutinib. Následne sme pozorovali výraznú progresiu ochorenia, preto bol indikovaný venetoklax. Začiatková dávka venetoklaxu bola 20 mg raz denne počas 7 dní. Dávka sa postupne zvyšovala, kým sa nedosiahla odporúčaná denná dávka 400 mg. 5-týždňová schéma titrácie dávky je navrhnutá tak, aby sa postupne znižovala nádorová záťaž a znižovalo sa riziko syndrómu z rozpadu nádoru. Aktuálne je pacient po 3-mesačnej liečbe venetoklaxom s veľmi dobrým terapeutickým efektom, zachovanou kvalitou života.

Záver:

CLL bola v malej pozornosti po celé desaťročia. Z veľkej časti preto, že má chronický priebeh, a mnoho ľudí s CLL žije relatívne dlhý život. Napriek zdanlivému nezaujímavému pozadiu CLL, je pochopenie patogenézy a navrhovanie nových terapeutických možností výzvou. Terapia budúcnosti bude už presne cieľená napr.: na signálne dráhy zodpovedné za rozvoj tohto ochorenia.

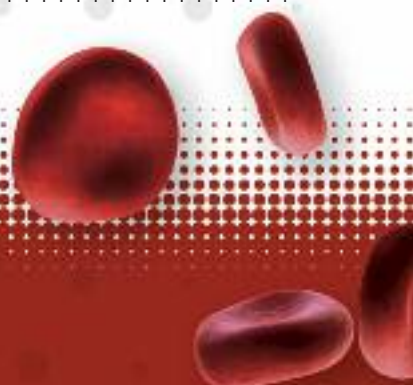
Podakovanie:

Táto práca bola podporená grantami VEGA 1/0187/17.

Kľúčové slová:

chronická lymfocytová leukémia, inhibitory BCR dráhy, Bcl-2 inhibitor

poznámky:



Checkpoint inhibítory, nová nádej pre pacientov s relabujúcim Hodgkinovým lymfómom (skúsenosti jedného pracoviska)

B. Kašperová

Klinika onkohematológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Úvod:

Hodgkinov lymfóm patrí medzi jedno z najlepšie liečiteľných malignít. U 10-20% pacientov sa však nepodarí prvoliniovou liečbou - kombinovanou chemoterapiou a rádioterapiou, dosiahnuť dlhodobú remisiu, hovoríme tak o relabujúcom/refraktérnom Hodgkinovom lymfóme (rrHL). U týchto pacientov bolo potrebné zaradenie ďalších liečebných modalít, a to intenzifikovanej záchranej liečby a následnej autológnej transplantácie kmeňových buniek (SCT), pri dobrom klinickom stave aj absolvovanie alogénnej SCT. Ani takáto intenzívna liečba však u všetkých pacientov nebola kuratívna. Dôležitým medzníkom v liečbe rrHL bolo preto zavedenie novej generácie liečiv, a teda šance na dosiahnutie liečebnej odpovede aj napriek ťažkej predliečenosti, pri tolerabilnej toxicite. Patria tu preparáty ako brentuximab vedotin, checkpoint inhibítory a ďalšie: everolimus, panobinostat, JAK inhibítory, lenalidomide.

Jedným z únikových protiimunitných mechanizmov Hodgkinových a Reed Sternbergových buniek (HRS) je PD-1 (programmed cell death - 1) signálna dráha. HRS bunky sú totiž charakteristické zvýšenou expresiou PD-1 ligandov na svojom povrchu a po naviazaní na PD-1 receptory T-lymfocytov inhibujú ich antitumoróznú odpoveď. Checkpoint inhibítory sa naviaže na PD-1 receptor a odblokuje imunitnú odpoveď T-lymfocytov. V doposiaľ realizovaných klinických štúdiách bola popisovaná veľmi dobrá účinnosť, napríklad v štúdií fázy I publikovanej v r. 2015 Ansell a spol., dosiahol nivolumab u 23 pacientov s rrHL 87% objektívnych odpovedí, z toho 17% kompletných remisii. Checkpoint inhibítory nivolumab, pembrolizumab, sú schválené organizáciami Food and Drug Administration a European Medicines Agency na liečbu pacientov s rrHL po zlyhaní autológnej SCT a brentuximab vedotinu.

Výsledky:

Na našom pracovisku sme retrospektívne analyzovali efektivitu a toxicitu nivolumab u heterogénnej skupiny 11 pacientov s cHL, podtyp nodulárna skleróza, v čase od marca 2016 do decembra 2017. išlo o ťažko predliečených pacientov, s mediánom predošlých chemoterapeutických režimov 6 (4-8) a s vekovým mediánom 38 rokov. Nivolumab bol podávaný každé 2 týždne v dávke 3mg/kg až do dosiahnutia kompletnej remisie, progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo smrti. Liečebná odpoveď bola hodnotená zobrazovacími modalitami - CT/PET CT podľa Lugano kritérií. V našom súbore pacientov sme zaznamenali po 6 mesiacoch u 54% pacientov dosiahnutie objektívnej odpovede, z toho u 1 pacienta (9%) dosiahnutie kompletnej remisie a u troch pacientov išlo o premostujúcu liečbu k alogénnej SCT. Počas liečby sme zaznamenali komplikácie rôznej závažnosti u 91% pacientov, najčastejšie boli infekčnej etiológie (42,4%), ďalej kožné reakcie (15%), endokrinné poruchy (12%) a hepatotoxicita (12%). U väčšiny komplikácií nepredpokladáme imunitne podmienené reakcie, nutnosť kortikoterapie bola v dvoch prípadoch. Nami prezentovaná analýza preukázala efektivnosť a dobrú toleranciu nivolumabu.

Záver:

Checkpoint inhibítory predstavujú novú nádej pre pacientov s rrHL, či už ako premostujúca liečba k alogénnej transplantácii, alebo na dosiahnutie liečebnej odpovede a zároveň zlepšenie kvality života u paliatívnych pacientov. Zaradenie PD-1 inhibítory do včasnejších línií a do kombinácie s ďalšími liekmi je naďalej predmetom štúdií a v budúcnosti možnou sľubnou alternatívou.

Výhody a nevýhody aplikácie biologickej liečby NHL subkutánnou formou

R. Šimonová, J. Chudej

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

Úvod:

Monoklonová protilátka anti CD-20 (rituximab) je dnes súčasťou štandardnej terapie väčšiny B-NHL. V závislosti od typu ochorenia môže byť použitá v indukčnej alebo udržiavacej fáze liečby. Protilátka sa viaže na CD-20 antigén a eliminácia nádorových buniek je následkom priamej apoptózy v kombinácii s cytotoxickým poškodením v spolupráci s mechanizmami vlastného imunitného systému. Kombinovaná imunochemoterapia signifikantne predĺžila prežívanie pacientov s B-NHL oproti liečbe samotnou chemoterapiou. So zaužívaným intravenóznym spôsobom podávania (v dávke 375 mg/m²) máme skúsenosti najviac, avšak má viacero nevýhod (príprava infúzie, opakované zaistenie i.v. prístupu, trvanie infúzie 2,5-5 hodín, infúzne reakcie, dávkovanie v závislosti od povrchu tela). Nový prístup v liečbe predstavuje subkutánnu formu rituximabu, podávaná vo fixnej dávke 1400 mg s.c. počas približne piatich minút. Okrem praktickej aplikácie subkutánnu formu sa cez intersticiálny priestor rýchlejšie vstrebáva do lymfatických ciev a dostáva sa do lymfatických uzlín. Klinické štúdie potvrdili porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť subkutánnej a intravenózne formy rituximabu u predtým neliečených pacientov s folikulovým lymfómom a difúznym veľkobunkovým lymfómom. Výskyt celkových nežiaducich účinkov bol porovnateľný, lokálne reakcie po aplikácii subkutánnej formy boli reverzibilné a vo väčšine prípadov miernej intenzity. Subkutánnu formu lieku je preferovaná väčšinou pacientov.

Cieľ práce:

Práca informuje o nových možnostiach aplikácie biologickej liečby u pacientov s B-NHL.

Metodika:

Prezentujeme kazuistiky pacientov s B-NHL liečených kombinovanou imunochemoterapiou za použitia subkutánnej formy rituximabu.

Výsledky:

Naše skúsenosti nasvedčujú, že rituximab, podávaný subkutánne, je dobre tolerovaný, v jednom prípade sme zaznamenali vznik lokálnej alergickej reakcie v mieste aplikácie.

Záver:

Subkutánnu aplikáciu rituximabu je rýchla a praktická, s účinnosťou a bezpečnosťou porovnateľnou s intravenóznou formou.

Podakovanie:

Prednáška bola podporená spoločnosťou Roche Slovensko, s.r.o.

poznámky:

.....

.....

Nie je C.I.A. ako CIA

I. Plameňová

Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin, Martin

Úvod:

Anémia sa vyskytuje u 30–90% onkologických pacientov a podstatne vplyva na kvalitu života pacientov. V čase diagnózy má anémiu 32% pacientov s NHL. Prispievajúcim faktorom vzniku anémie je myelosupresívna chemoterapia. Cytostatiká priamo zhoršujú hemopoézu v kostnej dreni, navyše nefrotoxické účinky niektorých cytostatík môžu zhoršovať anémiu znížením produkcie erythropoetínu obličkami a myelosupresívny účinok niektorých liekov sa môže počas opakovaných cyklov chemoterapie kumulovať. Pri podozrení na anémiu pri aktívnom nádorovom ochorení alebo po myelosupresívnej chemoterapii treba zhodnotiť klinický stav pacienta s rozhodnutím o potrebe okamžitej substitúcie erytrocytov (ery).

Podľa NCCN existujú tri kategórie pacientov: 1. asymptomatickí pacienti bez významnej komorbidity, pre ktorých je optimálna observácia a opakované vyšetrenie, 2. asymptomatickí pacienti s komorbiditou alebo vysokým rizikom komplikácií, kde treba zvážiť transfúziu ery, 3. symptomatickí pacienti, ktorí majú dostať transfúziu ery. Prípadné použitie erythropoetínu (EPO) je s ohľadom na nástup jeho účinku a možné vedľajšie účinky vecou dlhodobiejšieho manažmentu anémie.

Metodika:

Meta-analýza dostupných literárnych zdrojov.

Cieľ:

Manažment pacienta s anémiou indukovanou chemoterapiou.

Výsledky a diskusia:

EPO je cytokín produkovaný v obličkách, ktorý kontroluje produkciu ery. Syntetický, rekombinantný ľudský EPO stimuluje erytropoézu u pacientov s nízkym počtom ery. Nástup účinku (vzostup Hb) môže trvať niekoľko týždňov a ďalšie podávanie EPO môže tieto hladiny udržať. Cieľová hodnota terapie EPO je Hb 110–120 g/l.

Odporúčania NCCN: EPO u onkologických pacientov sa má používať pri chemoterapiou-indukovanej anémii a má sa ukončiť po skončení chemoterapie. Dávkovanie: erythropoetín alfa 150 IU/kg s.c. 3-krát týždenne alebo 40 000 IU s.c. raz týždenne, darbepoetín 2,25 µg s.c. raz týždenne alebo 500 µg raz za 3 týždne. Odporúča sa redukcia dávky o 25–40%, ak sa dosiahne vzostup Hb o 10 g/l á 2 týždne alebo nezávislosť od transfúzií. Odporúča sa zvýšenie dávky u pacientov na chemoterapii, u ktorých nedôjde k vzostupu Hb (<10 g/l) po 4 týždňoch liečby erythropoetínom alfa alebo po 6 týždňoch liečby darbepoetínom. Pri chemoterapiou-indukovanej anémii sa odporúča súčasne s erythropoetínom substitúcia železom, ak je dokázaný jeho „funkčný“ deficit (ferritin ≤800 µg/l, saturácia transferínu ≤50%), pretože je zvýšená potreba železa pri erythropoetínom zrýchlenej produkcii ery. Benefitom terapie EPO je zníženie potreby/spotreby transfúzií ery u onkologických pacientov liečených chemoterapiou.

Záver:

Anémia u onkologických pacientov podstupujúcich chemoterapiu je v súčasnosti dobre manažovateľná. Dávkovanie EPO má jasne definované pravidlá, pričom pacienti z liečby hmatateľne profitujú.

Použitie subkutánneho Ig v imunomodulačnej liečbe v onkohematológii

R. Pizurová

Univerzitná nemocnica a JLF UK, Martin

Úvod:

Substitučná liečba imunoglobulínmi má absolútnu indikáciu u pacientov so závažnou poruchou tvorby IgG protilátok a s klinickými známkami imunodeficiencie. Kvalita života pacientov je z dlhodobého hľadiska znížená vplyvom opakovaných infekčných a neinfekčných komplikácií. Vzhľadom k tomu sú títo pacienti odkázaní na pravidelnú aplikáciu imunoglobulínov spojenú s intravenóznou aplikáciou v zdravotníckych zariadeniach. Táto liečba je indikovaná aj u pacientov s dg. B-NHL – CLL, pre ktoré je charakteristický tak humorálny defekt ako aj defekt bunkovej imunity, je kombináciou biologickej podstaty samotného ochorenia a efektu imunosupresívnej liečby.

Cieľ práce:

V prezentácii chceme poukázať na možnosť novej aplikácie podávania imunoglobulínov – subkutánnu aplikáciu. Rozoznávame klasické subkutánne imunoglobulíny a novšie typy subkutánnych imunoglobulínov. Novšie typy subkutánnych imunoglobulínov obsahujú rekombinantnú ľudskú hyaluronidazu, ktorá uľahčuje subkutánne podanie aj vyššej dávky imunoglobulínu, a tým menej časté aplikácie. Liečebné použitie hyaluronidazy umožňuje fakt, že je veľmi rýchlo metabolizovaná, nemá teda žiadne systémové účinky a jej efekt na podkožie trvá maximálne 48 hodín.

Výsledky:

Subkutánnu domácu liečbu má výhody hlavne vo väčšej flexibilitě pri aplikácii, je bezpečná, významne redukuje nežiaduce účinky intravenózneho podania, nežiaduce účinky po subkutánnej aplikácii sú veľmi zriedkavé, a sú skôr len lokálneho charakteru v oblasti miesta podania lieku. Po individuálnom zaškolení špecializovaného pracovníka a lekárom dokážu domácu liečbu zvládnuť aj mladší aj starší pacienti pričom nie je nutný venózný prístup. Táto liečba významne zlepšuje aj kvalitu života pacientov a šetrí čas pacienta (možnosť domáceho podania, je odbúrané dochádzanie na podávanie liečby, a aj čas podania si pacient prispôbi vlastným potrebám).

Záver:

Subkutánnu liečbu v domácom prostredí bola zavedená s cieľom uspokojiť potreby pacienta, a zároveň táto liečba aj šetrí celkové náklady na liečbu možných infekčných komplikácií u pacienta.

poznámky:

.....

.....

.....

.....

Diferenciálna diagnostika febrilného stavu v hematologickej ambulancii – kazuistika

L. Čingerová¹, M. Kučeráková¹, L. Okonová¹, D. Paulínyová²

¹ Hematologické oddelenie FNŠP Žilina

² Imunoalergologická ambulancia Žilina

Úvod:

V hematologickej praxi sa často stretávame s požiadavkou na diferenciálnu diagnostiku febrilných stavov, nie len v súvislosti s primárnymi hematologickými malignitami. V prípade rekurentných febrilií so spontánnym ústupom, bez dokázaného etiologického agens je potrebné pri diferenciálnej diagnostike myslieť aj na familiárnu stredomorskú horúčku. Jedná sa o najčastejšie geneticky podmienené autoinflamačné ochorenie. Prejavuje sa krátkymi epizódami horúčky a serozitídy vyúsťujúcej do bolestí brucha, bolesti na hrudi, bolesťami kĺbov a svalov. Významne ovplyvňuje kvalitu života a môže viesť k rozvoju systémovej amyloidózy.

Ciel:

Upozorniť na zriedkavú príčinu febrilného stavu. Diagnózu sa podarilo stanoviť na základe interdisciplinárnej spolupráce

Metodika:

retrospektívna analýza prípadu pacienta s familiárnou stredomorskou horúčkou

Kazuistika:

34-ročný muž odoslaný na hematologickú ambulanciu pre febrilný stav k diferenciálnej diagnostike. Pacient subjektívne udáva horúčky do 39 °C trvajúce 3-4 dni, opakujúce sa v pravidelných mesačných intervaloch, ťažkosti začínajú bolesťami chrbta. Opakovane preliečovaný antibiotikami. Zvažovali sme autoimunitný proces, lymfoproliferatívne ochorenie bolo nepravdepodobné. Napriek širokej diferenciálnej diagnostike, vrátane PET-CT a vyšetrenia hladiny IgD, sa iničiálne nepodarilo dokázať origo ťažkostí. Následne bolo vyslovené podozrenie na geneticky podmienené ochorenie typu familiárna stredomorská horúčka, ktoré sa potvrdilo genetickým vyšetrením mutácie MEFV. Pacient je v sledovaní imunoalergológa, ktorý zahájil liečbu kolchicínom.

Výsledky:

V práci sme prezentovali prípad pacienta z Hematologického oddelenia FNŠP Žilina. Po rozsiahlej diferenciálnej diagnostike febrilného stavu v interdisciplinárnej spolupráci bola stanovená diagnóza familiárna stredomorská horúčka. Po zahájení adekvátnej terapie nastala úprava klinického stavu.

Záver:

Nepredvídateľné, krátke a spontánne ustupujúce epizódy horúčok sprevádzané bolesťami brucha či na hrudníku, by mali viesť k zváženiu diagnózy stredomorská familiárna horúčka. Vzhľadom k raritnému výskytu a nedostatku skúseností s týmto ochorením môže byť diagnostika zdĺhavá a trvať aj niekoľko rokov.

Kľúčové slová:

febrilný stav, stredomorská kongenitálna horúčka.

Periférna neuropatia u pacientov s mnohopočetným myelómom

J. Gabzdilová¹, D. Horváthová², P. Zimmerman³, Š. Raffáč⁴, P. Kalanin⁵

1 Klinika hematológie a onkohematológie LF UPJŠ a UNLP, Košice **2** Neurologické oddelenie, Železničné zdravotníctvo Košice, s.r.o **3** Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice **4** Oddelenie klinickej imunológie, OLM UNLP Košice **5** Klinika všeobecného lekárstva LF UPJŠ a 1. súkromnej nemocnice Šaca, a.s., Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety

Úvod:

Mnohopočetný myelóm (MM) predstavuje jednu z najčastejších hematologických malignít. Incidencia na Slovensku je 4,5 prípadov/100-tisíc obyvateľov. MM je nevyliciteľná choroba, ktorá však dobre reaguje na liečbu a je možné dosiahnuť roky trvajúcu remisiu ochorenia. Predpokladom úspešnej liečby je včasná diagnostika a začatie kauzálnej liečby. Klinický obraz MM charakterizuje skratka CRAB: C – hyperkalciémia, R – renálna insuficiencia, A- anémia, B – osteolytické kostné ložiská. K tomu sa pridáva aj zvýšená náchylnosť k infekciám v dôsledku sekundárneho imunodeficitu a hyperviskóznym syndrómom.

Cieľ a metodika:

U pacientov s MM a ostatnými formami monoklonálnej gamapatie dochádza k poškodeniu periférnych nervov nielen pri jeho liečbe, ale periférna neuropatia (PN) je často prítomná už ako **jeden z klinických príznakov**. Rozpoznaná klinickým alebo elektrofyziologickým vyšetrením môže byť detegovaná až u **54% novodiagnostikovaných pacientov** s MM.

Výsledky a záver:

Vstupné zhodnotenie neurologického statusu pacientov s novodiagnostikovaným MM a monoklonálnou gamapatiou je preto dôležité pre zhodnotenie preexistujúcej neuropatie, pričom na jej odhalenie postačujú jednoduché **dotazníky**. Terapia s minimálnymi vedľajšími účinkami na periférny nervový systém umožní kontinuálnu liečbu pacienta s pre-existujúcou PN bez nutnosti redukcie alebo predčasného ukončenia dobre liečiteľného ochorenia a zabráni progresii poškodenia periférneho nervového systému.

Kľúčové slová:

mnohopočetný myelóm, pre-existujúca polyneuropatia, dotazníky, myelómová liečba

poznámky:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Vplyv onkologickej liečby na ženskú fertilitu

P. Lalíková

Onkologická klinika SZU, FN sP FDR Banská Bystrica

Úvod:

Zvyšujúci sa počet prežívajúcich mladých onkologických pacientiek je dôvodom k hľadaniu nových prístupov k zlepšeniu ich života, vrátane zachovania fertility. V hodnotení kvality života onkologických pacientiek je neplodnosť považovaná za jeden z najvýznamnejších nežiadúcich účinkov liečby.

Cieľ práce:

Protinádorová liečba (chemoterapia, biologická liečba, rádioterapia, chirurgické zákroky na reprodukčných orgánoch) negatívne ovplyvňuje fertilitu. U žien môžu poruchy siahť od tranzitných foriem v podobe hypo- až amenorey k trvalým poruchám cyklu, dočasnej až trvalej sterilite a predčasnej menopauze. V súčasnej onkológii sa možnému zachovaniu reprodukčných funkcií venuje veľká pozornosť. V týchto súvislostiach stúpa dôležitosť techník asistovanej reprodukcie. V práci by som chcela poukázať na vplyv protinádorovej liečby na fertilitu ženských onkologických pacientiek a prezentovať prehľad možností ochrany reprodukčných funkcií.

Materiál a metodika:

Prehľad protinádorovej liečby, jej dôsledky na fertilitu a možnosti asistovanej reprodukcie.

Záver:

Liečba nádorového ochorenia má jednoznačne prioritu pred šancou na zachovanie reprodukcie. Na druhej strane dané možnosti môžu významným spôsobom zlepšiť kvalitu života mladej pacientky. Ohrozenie materstva v dôsledku protinádorovej liečby netreba podceňovať. Poruchy fertility patria k najčastejším príčinám psychickej traumatizácie onkologických pacientiek.

Kľúčové slová:

protinádorová liečba, fertilita, ženské pohlavie

poznámky:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Syndróm nádorového rozpadu

M. Jablonická

Onkologická klinika, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod:

Syndróm nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome - TLS) je závažná, život ohrozujúca komplikácia onkologickej liečby. K manifestácii stavu dochádza uvoľnením rozpadových produktov vznikajúcich pri deštrukcii nádorovej bunky navodenej najčastejšie chemoterapiou. Rozvinutý TLS môže viesť k srdcovej arytmii alebo k renálnemu zlyhaniu, preto sú včasná diagnostika a voľba terapie kľúčové v zabránení rozvoja týchto život ohrozujúcich komplikácií. Najdôležitejšia je však prevencia. Vysoké riziko incidencie TLS je predovšetkým u hematologických malignít – u akútnych leukémií a non-Hodgkinových lymfómov.

Ciel:

Súhrn literárnych poznatkov o syndróme nádorového rozpadu.

Metodika:

Metaanalýza dostupných literárnych zdrojov.

Výsledky:

Najčastejším patologickým príznakom TLS je hyperurikémia. V prítomnosti kyslého pH vznikajú kryštály kyseliny močovej, ktoré sa ukladajú v obličkách, kĺboch a mäkkých tkanivách. Ak sa kryštály vytvoria v zberných kanálikoch a v renálnych tubuloch, môžu viesť k inflamácii alebo deštrukcii renálneho tkaniva. Ďalšími znakmi TLS sú hyperkalémia, hyperfosfatémia a sekundárna hypokalciémia. Konvenčný manažment TLS sa skladá z intenzívnej parenterálnej hydratácie, diuretickej liečby, alkalizácie moču a inhibície produkcie urátov podávaním high-dose allopurinolu. Niekoľko štúdií potvrdilo, že rasburikáza je efektívnou a dobre tolerovanou látkou v prevencii a liečbe chemoterapiou-indukovanej hyperurikémie. Terapeutické možnosti hyperkalémie zahŕňajú hypertonickú glukózu s inzulínom, kľúčkové diuretiká, calcium resonium a bikarbonáty. Hyperfosfatémia je riešená redukcii príjmu fosfátov zo stravy a viazačmi fosfátov. V prípade perzistentnej hypokalciémie je indikované parenterálne podanie calcium gluconicum. Hemodialýza by mala byť zvažovaná u každého pacienta s excesívne elevovanou hladinou kyseliny močovej, fosfátov a/alebo kálie a u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním.

Záver: Včasné rozpoznanie klinických symptómov TLS a laboratórnych zmien, ktoré ho sprevádzajú, sú základom pre jeho optimálnu terapiu. U vysokorizikových chorých je stále rozhodujúca predovšetkým prevencia.

Kľúčové slová:

tumor lysis syndrome (TLS), hematologické malignity, hyperurikémia, renálne zlyhanie, allopurinol, parenterálna hydratácia, prevencia

poznámky:

.....

.....

.....

Hematoonkologický pacient z pohľadu intenzivistu - kazuistika

R. Križanová

Národný onkologický ústav, Bratislava

Kazuistika:

57-ročný pacient s anamnézou novozisteného, agresívneho B-NHL-Burkittového lymfómu, IV.B št., s hilovou, mezenterálnou, parailickou lymfadenopatiou, infiltráciou tenkého čreva, KD negat., bol prijatý na OAIM pre respiračnú insuficienciu na podklade CT verifikovanej bilaterálnej pneumónie za účelom intenzivistickej liečby. Pacient bol dovtedy hospitalizovaný na Onkohematologickom oddelení, kde po 1. cykle systémovej liečby dochádza k rozvoju febrilnej neutropénie, klostrídiovej kolitidy. Pre rozvoj subileózneho stavu, susp. mikroperforácie tenkého čreva dľa CT konzultovaný chirurg, ktorý navrhuje konzervatívny postup. Onkológ nasadzuje ATB liečbu. Po prijímaní na OAIM je pacient pre progresiu respiračnej insuficiencie urgentne zaintubovaný, napojený na umelú ventiláciu pľúc. Vzhľadom na pretrvávajúce febrility, rozvoj septického šoku s nutnosťou vazopresorickej podpory Noradrenalinom opakujeme CT vyšetrenie, na základe ktorého sa zisťuje progresia pľúcneho nálezu, pretrvávajúci subileózný stav, mikroperforácia čreva je vylúčená. Rozširujeme kombinovanú ATB, antimykotickú liečbu. Vzhľadom na nález sukces. embolizácie do art. pulmonalis, zahajujeme antikoagulačnú liečbu nízkomolekulárnym heparínom, ktorý postupne navyšujeme až na terapeutickú dávku. Následne sa objavuje enterorágia, GFS je negat., rektoskopia s nálezom vnútorných hemoroidov, bez aktívneho krvácania. Upravujeme dávku LMWH.

V ďalšom priebehu hospitalizácie dochádza k poklesu zápalových parametrov, regenerácii krvotvorby, regresii pľúcneho nálezu, vazopresorickej podpory je možné postupne detrahovať až úplne vysadiť. Pacient je živý parenterálne, postupne zahájená enterálna výživa. Úprava kombinovanej antimikrobiálnej liečby realizovaná na základe mikrobiologických záchytov. Vzhľadom na potrebu dlhodobej umelej ventilácie pľúc je realizovaná konvenčná tracheostómia, zahájené odpájanie z umelej ventilácie pľúc, opakovaná bronchoskopia s BAL. RTG hrudníka vylučuje zápalové infiltráty, prítomný pleurálny výpotok bilaterálne, avšak podľa USG v množstve nevhodnom na odľahčovaciu punkciu. Pri vyhovujúcich ventilačných a oxygenačných parametroch je pacient postupne odpojený od umelej ventilácie pľúc, dýcha cez umelý nos.

Pacient je po 23 dňoch hospitalizácie dekantovaný, mobilizovaný, eupnoický, bez potreby oxygenoterapie, cirkulačne stabilizovaný, afebrilný. Pacienta v stabilizovanom stave prekladáme na Onkohematologické oddelenie.

Kľúčové slová:

B-NHL- Burkittov lymfóm, respiračná insuficiencia, umelá ventilácia pľúc, odpájanie z umelej ventilácie pľúc, antimikrobiálna liečba

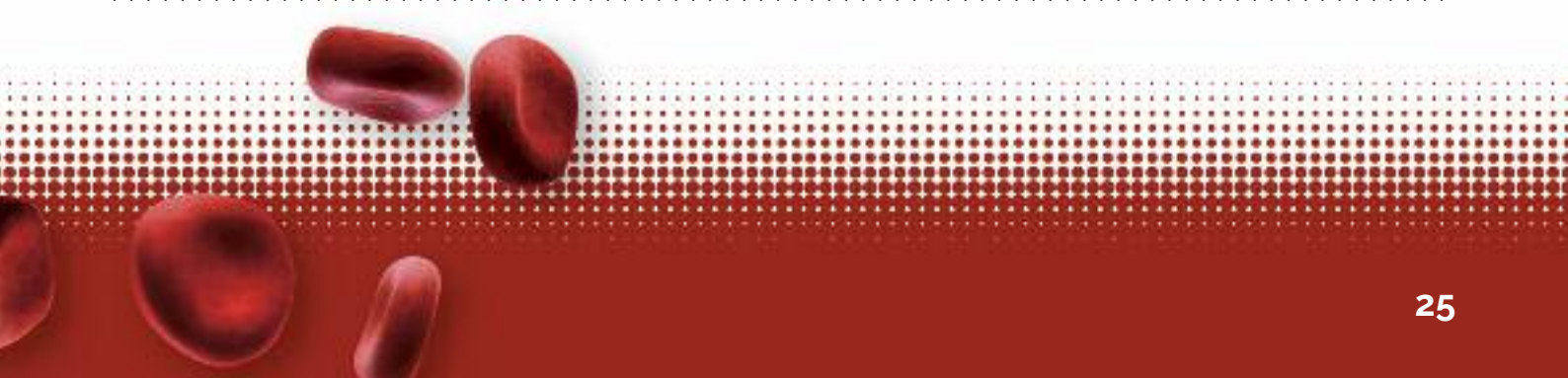
poznámky:

.....

.....

.....

.....



Obtiažne klasifikovateľné myeloidné lézie

J. Marcinek, T. Balhárek, P. Szépe, L. Plank

Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty a Univerzitnej nemocnice Martin, Martinské bioptické centrum

Bioptické vyšetrenie kostnej drene (KD) je často súčasťou diferenciálnej diagnostiky reaktívnych versus nádorových lézií hemopoézy a je aj štandardnou a nevyhnutnou súčasťou diagnostiky a typizácie myeloidných neoplázií (MN), najmä myeloproliferatívnych neoplázií (MPN) a myelodysplastických syndrémov (MDS). V praxi sa stretávame s rôznymi problémami biptickej interpretácie KD, spôsobenými jednak postupným vývojom klinickej manifestácie a morfológického obrazu MN, ako aj ľudským faktorom. Skoré štádiá MPN často vykazujú podobnú klinickú manifestáciu a morfológia KD nie vždy jednoznačne umožňuje potvrdiť a bližšie typizovať MPN, resp. ich odlišenie od reaktívnych zmien hemopoézy, ktoré najmä v detskom veku môžu byť veľmi výrazné. Dysplázie hemopoézy bývajú spôsobené širokým spektrom rôznych vonkajších aj vnútorných patologických faktorov ovplyvňujúcich hemopoézu a prítomnosť dysplázií v MDS nie vždy koreluje so zmenami krvného obrazu (KO). Myeloproliferatívne a myelodysplastické zmeny hemopoézy sa môžu vzájomne kombinovať a ich interpretácia (vrátane potvrdenia či vylúčenia MPN) môže byť problematická, najmä po liečbe značne alterujúcej morfológiu KD. Terminálne fibrotické štádiá MPN neumožňujú bližšiu typizáciu ochorenia, pokiaľ nie je k dispozícii biopsia KD odobratá v počiatkovej fáze a podrobné klinické a laboratórne údaje o priebehu ochorenia (trvanie ochorenia, rozvoj zmien v KO, mol-genetická analýza, liečba). Problémom je aj spoľahlivé zhodnotenie množstva a charakteru blastov v KD (reaktívna aktivácia KD versus počínajúca akútna leukémia), najmä pri hraničnom rozsahu blastov ($\leq 20\%$). Pri rozsiahlej blastickej infiltrácii KD nemožno spoľahlivo zhodnotiť reziduálnu hemopoézu s cieľom potvrdiť resp. vylúčiť možnosť blastickej transformácie predchádzajúcej MN. Problémom bývajú aj kvalitatívne resp. kvantitatívne limity vyšetrovaného materiálu. Ľudský faktor zlyháva najmä pri sprostredkovaní základných resp. relevantných klinických údajov (KO, dif. KO, výsledky FC resp. molekulárne-genetických analýz, klinická manifestácia, závažné pridružené ochorenia, liečba). Konfúzna a zaťažujúca býva aj extenzívna sprievodná dokumentácia (kompletná klinická správa), bez zkoncentrovania pre zhodnotenie biopsie KD relevantných údajov do formálne a rozsahovo prijateľnej epikrízy.

Cieľ:

Cieľom príspevku je formou kazuistik poukázať na najčastejšie resp. najzávažnejšie z horeuvedených problémov.

poznámky:

.....

.....

.....

.....

.....

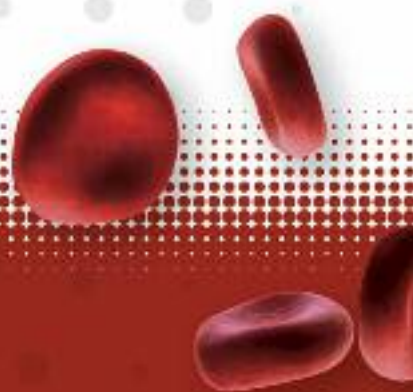
.....

.....

.....

.....

.....



Genetická predispozícia k myeloidným malignitám

V. Urbán

Oddelenie lekárskej genetiky, Národný onkologický ústav, Bratislava

Úvod:

Rýchly vývoj DNA diagnostických metód nám v poslednom období priniesol množstvo nových informácií o genetickom pozadí vrodených hematologických malignít. Diagnostika týchto zriedkavých ochorení môže zásadným spôsobom ovplyvniť ďalší manažment pacienta a taktiež umožňuje identifikáciu asymptomatických príbuzných, ktorí potrebujú preventívnu starostlivosť.

Cieľ práce:

Poskytnúť stručný prehľad aktuálnych poznatkov o vrodenej predispozícii k myeloidným malignitám.

Metodika:

Analýza dostupnej literatúry.

Výsledky:

Aktuálna klasifikácia nádorov hemopoetického a lymfoidného tkaniva podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) z roku 2016 obsahuje - po prvýkrát - aj sekciu myeloidných malignít (MN) spojených so zárodočnými genetickými mutáciami. Rozlišuje tri základné skupiny ochorení podľa toho, či sa predispozícia k MN spája aj s inými abnormalitami. Prvú skupinu tvoria MN spôsobené zárodočnými mutáciami génov *CEBPA* a *DDX41*, ktoré sa nespájajú s charakteristickými sprievodnými anomáliami. Do druhej skupiny patria MN spojené so zárodočnými mutáciami génov *RUNX1*, *ETV6* a *ANKRD1* - v týchto prípadoch vzniku MN často predchádza trombocytopatia (chronická trombocytopenia, porucha funkcie trombocytov) a môže byť zvýšené aj riziko vzniku lymfoidných malignít. Tretia skupina zahŕňa ochorenia so širokou škálou sprievodných abnormalít - patria sem MN spojené so zárodočnou mutáciou génu *GATA2*, MN asociované so syndrómami zlyhania kostnej drene (Fanconiho anémia, Blackfan-Diamondova anémia, Schwachman-Diamond syndróm, dyskeratosis congenita, ťažká kongenitálna neutropénia), MN asociované s poruchou biológie telomér (mutácie génov *TERT* a *TERC*), JMML asociovaná s Noonan syndrómom / ochoreniami podobnými Noonan syndrómu a MN asociované s Downovým syndrómom.

Záver:

Diagnostika vrodenej predispozície k MN sa opiera o dôkladné fyzikálne vyšetrenie a cieleňú osobnú a rodinnú anamnézu, pričom definitívny záver môže priniesť genetické vyšetrenie. Spektrum kauzálnych génov a dostupné metódy genetickej analýzy sa neustále rozširujú, čo otvára nové možnosti v personalizovanej liečbe hematologických malignít.

poznámky:

.....

.....

.....

Obtiažne klasifikovateľné lymfoproliferácie v KD

T. Balhárek, J. Marcinek, P. Szépe, L. Plank

Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty a Univerzitnej nemocnice Martin
Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin

Biopsia kostnej drene (KD) poskytuje cenné informácie v rámci diagnostiky a sledovania nenádorových a nádorových ochorení hematolymfoidného či iného pôvodu, vrátane ich komplikácií. Trepanobioptické vyšetrenie KD je často pasované do pozície konečného arbitra rozhodujúceho o definitívnej diagnóze, no v mnohých prípadoch tomu tak nie je z objektívnych i subjektívnych dôvodov. Lymfocyty, či už disperzné alebo v agregátoch (uzlíkoch), sú štandardnou súčasťou strómy a mikroprostredia KD. Po eliminovaní reaktívnych nálezov a prípadov, ktoré morfológicky a fenotypovo zodpovedajú nádorovej infiltrácii, sa relatívne často stretávame s prípadmi, kedy sa lymfoproliferácia vymyká medziam normy (rozsahom, lokalizáciou, zložením, fenotypom a pod.), ale jej biologický význam, dignita či vzťah k základnému ochoreniu sú nejasné. Tak ako hemopoéza, aj stromálny kompartment KD je veľmi plastický a reaguje na množstvo stimulov. V prípade lymfocytózy majú veľký vplyv faktory ako je stav imunity, výživa, vírusové a iné infekcie, vek, pridružené ochorenia, liečba, osobitne imunosupresívna, chemoterapia a imunoterapia a pod. V podozrivých, ale nejednoznačných prípadoch ostáva záver vyšetrenia otvorený, prípadne v rovine viacerých možností prichádzajúcich do úvahy. Jednotlivé nálezy musia byť kriticky interpretované v korelácii s klinicko-laboratórnym obrazom a výsledkami ďalších vyšetrení. Pri interpretácii pritom netreba čítať len samotný nález a záver, ale aj kódy, ktorými bol nález zakódovaný. Najmä v prípade onkologických ochorení tu totiž platia striktné pravidlá, ktorých poznanie napomáha pochopeniu miery istoty či rozpakov hematopatológa. V prípade neoplastického charakteru lymfoproliferácie je nález kódovaný príslušným C--.-, resp. C--.-- (MKCH-10) a morfológickým kódom ----/3 (SZO 2017), v procesoch s nejasným významom, ako napr. MGUS, príslušným D--.- a morfológickým kódom ----/1. Podozrivý nález, ktorý núti zvážiť, resp. neumožňuje vylúčiť nádorový pôvod lymfoproliferácie, sa spravidla kóduje ako D47.9, bez morfológického kódu, prípadne sa MKCH kód zvažovaného nádorového ochorenia uvádza ako druhý v poradí. V prípade negatívnych štádiovacích vyšetrení sa uvádza samotný C--.- kód základného ochorenia, bez morfológického kódu, alebo tam, kde to umožňuje MKCH-10, sa uvádza kód ochorenia v úplnej remisii C--.-1.

poznámky:

.....

.....

.....

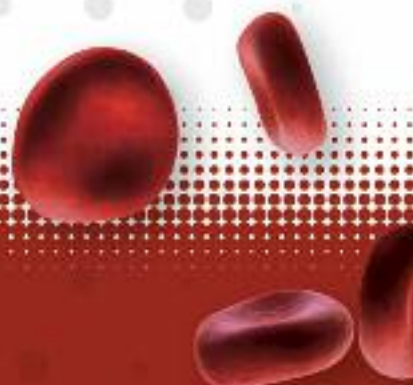
.....

.....

.....

.....

.....



Genotypizácia RhD

M. Kučeráková¹, J. Čamajová², M. Laurincová³, J. Melegová², L. Okonová¹

¹ Oddelenie hematológie a krvnej banky, FNŠP Žilina

² Klinická biochémia s.r.o., Žilina,

³ Národná transfúzna služba Slovenskej republiky, Žilina

Úvod:

RhD antigén erytrocytov patrí do najpolymorfnejšej Rh krvnej skupiny a je kódovaný RHD génom na chromozóme 1. Je jedným z najimunogénnejších a tým klinicky najvýznamnejších antigénov. Môžeme ho definovať ako súbor epitopov na povrchu extramembranóznej časti RhD proteínu. Imunogénnosť D je daná tým, že RhD negatívnym jedincom chýba celý RhD proteín a po kontakte s ním tvorí anti-D protilátku so 75 % pravdepodobnosťou. Jeho správne určenie má preto veľký význam pri prevencii hemolytickej potransfúznej reakcie a pri prevencii a liečbe hemolytického ochorenia novorodencov, ktoré anti-D môže spôsobiť. V našej kaukazskej populácii je 85 % ľudí RhD pozitívnych, 15 % RhD negatívnych. Stanovenie RhD je komplikované existenciou jeho kvalitatívnych (= variantné D antigény, ktorým chýbajú niektoré epitopy) a kvantitatívnych (= slabé D antigény) foriem. Sérologické vyšetrenie antigénu D neumožňuje jednoznačné odlišenie variantných a slabých D. Presná hranica medzi týmito kategóriami však nie je úplne ostrá. Sú spôsobené génovou konverziou alebo bodovými mutáciami RHD. Aloimunizácia anti-D po podaní RhD pozitívnej krvi alebo počas gravidity nastáva u ľudí s variantným, nie slabým D. V súčasnosti je známych viac ako 200 aliel tohto génu. V kaukazskej populácii je nositeľmi Dw/v 0,2 – 1 % populácie. Znalosť zastúpenia jednotlivých variantných a slabých D antigénov v konkrétnej populácii je dôležitá pre správny výber sérologických diagnostík na vyšetrenie darcov krvi a pacientov.

Výsledky a záver:

Z praktického hľadiska je významné hlavne odlišenie D weak typ 1, 2 a 3, pri ktorých nebola dokázaná aloimunizácia anti-D a teda títo pacienti môžu dostať pri hemoterapii RhD pozitívnu krv a tehotné ženy a ženy po pôrode nevyžadujú RhIG imunoprophylaxiu. Pri iných RhDv/w sa odporúča podanie RhD negatívnej krvi a u gravidných podľa zváženia RhIG imunoprophylaxia. Pri štandardnom vyšetrení RhD pacientov s anti-D sa nedajú jednoznačne odlišiť weak a variantné D. Vďaka spolupráci s pracoviskom Klinickej biochémie a. s. v Žiline sme zahájili genotypizáciu RHD. Z doterajších výsledkov vyplýva, že najčastejším RhDv/w je u nás RhD weak 1.

poznámky:

.....

.....

.....

.....

.....

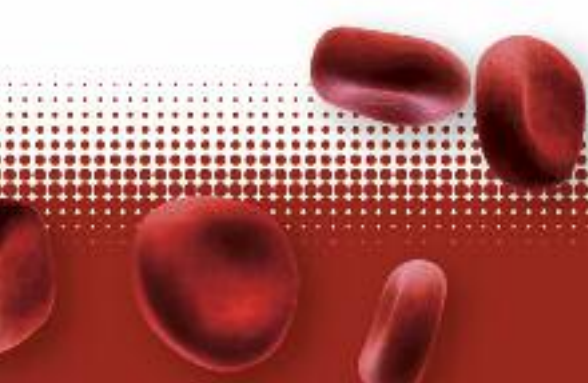
.....

.....

.....

.....

.....



Priame perorálne antikoagulanciá (DOACs) v onkológii

F. Nehaj¹, M. Mokáň ml.¹, R. Michalová¹, M. Kubašková², M. Mokáň¹, J. Chudej³, J. Sokol³

1 I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica v Martine **2** Rádiologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica v Martine **3** Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica v Martine

Úvod:

Nástupom priamych perorálnych antikoagulancií (DOACs) sa pravdepodobne už o pár rokov zmení aj klinická prax prevencie a liečby trombózy u onkologických pacientov.

Metodika:

Meta-analýza dostupných literárnych zdrojov.

Výsledky:

RECOVER I a RECOVER II boli multicentrické a dvojako zaslepené klinické štúdie fázy III. Do týchto štúdií boli zaradení pacienti s akútnou VTE, ktorí boli následne randomizovaní na rameno s dabigatranom alebo warfarinom. Záverom štúdie bolo, že dabigatran má podobnú účinnosť a bezpečnosť ako warfarín. V subanalýze štúdií EINSTEIN-DVT a EINSTEIN-PE do ktorej boli zaradení len pacienti s rakovinou, bola pozorovaná opakovaná VTE u 5,1% pacientov v ramene s rivaroxabanom vs. 7,1% pacientov v štandardnom terapeutickom ramene. Riziko veľkého krvácania bolo vyššie u pacientov v ramene s VKA a autori dospeli k záveru, že použitie rivaroxabanu u pacientov s rakovinou má svoj klinický benefit. Subanalýzou štúdie AMPLIFY bola zaznamenaná mierna vyššia miera rekurencie VTE u pacientov s rakovinou v ramene s konvenčnou terapiou vs. s apixabanom. Subanalýzou štúdie HOKUSAI bola mierna vyššia miera rekurencie VTE u pacientov s rakovinou pozorovaná v ramene s konvenčnou terapiou vs. s edoxabanom. Dostupné sú aj iné analýzy zo štúdií, ktorým v našej práci budeme venovať pozornosť.

Záver:

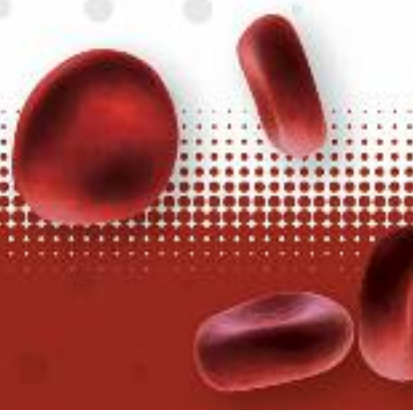
Údaje o využívaní DOAC u onkologických pacientov sú nedostačujúce. Veľké klinické štúdie s dabigatranom, apixabanom, rivaroxabanom a edoxabanom vylúčili pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo predpokladanou dĺžkou života kratšou ako 3 roky. Tieto exklúzne kritéria vylúčili veľké množstvo pacientov s aktívnym nádorovým ochorením. Vzhľadom k absencii údajov o bezpečnosti a účinnosti DOAC u pacientov a aktívnym onkologickým ochorením by mali byť tieto lieky užívané s najväčšou opatrnosťou.

Kľúčové slová:

antikoagulačná liečba, priame perorálne antikoagulanciá, kardiológia, onkológia, tromboembolická choroba, prevencia

poznámky:

.....
.....



Extragastrické prejavy *Helicobacter pylori*

P. Banovčin¹, L. Bubernaková¹, M. Schnierer¹, R. Rosolanka², R. Hyrdel¹

¹ Interná klinika -Gastroenterologická JLF UK v Martine

² Klinika infektológie a cestovnej medicíny JLF UK v Martine

Úvod:

Helicobacter pylori (*H. pylori*) je celosvetovo najčastejšia infekcia gastrointestinálneho traktu. Existujú nesporné dôkazy o jeho úlohe pri vzniku gastritídy, vredovej choroby žalúdka a duodena ako aj niektorých nádorových ochorení gastrointerstínálneho traktu. Taktiež sú relatívne dobre známe mechanizmy vedúce k ich vzniku. Okrem gastrointestinálneho postihnutia je *H. pylori* asociovaný s niektorými extra-gastrickými ochoreniami (hlavne CagA-pozitívne kmene).

Výsledky a záver:

Podiel *H. pylori* na vzniku niektorých hematologických diagnóz je vo všeobecnosti uznaný a začlenený aj do nových odporúčaní odborných spoločností. (1) Medzi všeobecne akceptované asociácie *H. pylori* a hematologických ochorení patrí sideropenická anémia (*H.P.* podieľa sa viacerými mechanizmami), idiopatická trombocytopenická purpura (po eradikácii *H.P.* dochádza často k úprave ochorenia). Deficit vitamínu B12 môže byť taktiež asociovaný s *H. pylori* prostredníctvom navodenia atrofie sliznice žalúdka a následne zníženej produkcie intrinsic faktoru. Okrem hematologických ochorení sa predpokladá súvis aj s inými extra-gastrickými ochoreniami vplyvom chronického zápalu. Boli vyslovené hypotézy o podiele *H.pylori* na vzniku, zhoršovaní ev. udržiavaní aterosklerózy, kardiovaskulárnych a CNS ochorení a to hlavne u pacientov s vysokými titrami anti -CagA. Niektoré údaje naznačujú možnú spojitosť medzi *H. pylori* a niektorými hepatobiliárnymi, pankreatickými, a neurologickými ochoreniami (napr. Alzeheimerova, Parkinsonova choroba). Chýbajú však kvalitné štúdie, ktoré by tieto asociácie potvrdili resp. vyvrátili.

Použitá literatúra:

1. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et. al. ; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30

poznámky:

.....

.....

.....

.....

.....

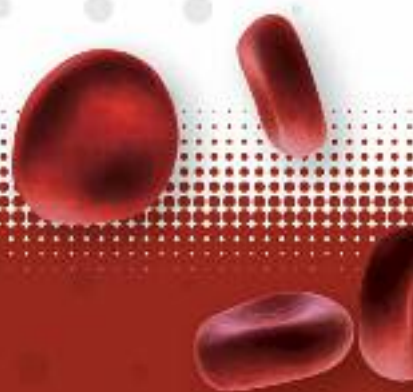
.....

.....

.....

.....

.....



Leukaferéza, ako liečba hyperleukocytózy, u dieťaťa s relapsom AML

K. Bešeniová¹, I. Tresová¹, M. Hlebašková¹, J. Bocková¹, M. Fialeková¹, N. Galóová²

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

² Oddelenie detskej onkológie a hematológie, Detská fakultná nemocnica, Košice

Úvod:

Hyperleukocytóza sa vyskytuje približne u 5 – 25% všetkých leukémii, u AML je definovaná počtom leukocytov nad $100 \times 10^9/L$. Rizikovými faktormi sú nižší vek pacientov, genetické abnormality, monocytová diferenciácia patologického klonu. Všeobecne je spojená s vysokou morbiditou a mortalitou, zníženou mierou kompletnej remisie a skrátenou dobou prežívania bez ochorenia. Môže viesť k leukostáze, rozvoju tumor lysis syndrómu a diseminovanej intravaskulárnej koagulopatii, najviac postihnutými orgánmi bývajú centrálny nervový systém a pľúca. Hlavným cieľom manažmentu hyperleukocytózy a/alebo leukostázy je redukcia počtu bielych krviniek, predtým ako začneme s indukčnou chemoterapiou. Cytoredukciu dosiahneme buď pomocou leukaferézy a/alebo použitím hydroxyurey.

Leukaferéza je aferézna procedúra, pomocou ktorej, sa z tela odstraňujú leukocyty. Plazma, trombocyty a erytrocyty sa vracajú pacientovi späť do krvného obehu. Najčastejšie sa používa pri AML, ale tiež na liečbu hyperleukocytózy a leukostázy spojenej s ALL, CML, CLL. Leukaferézou môžeme zmierniť alebo dosiahnuť vymiznutie klinických príznakov, zlepšiť mortalitu počas prvých 2-3 týždňov, neovplyvňuje však dlhodobé a celkové prežívanie. Asymptomatickí pacienti s AML sú indikovaní na leukaferézu v prípade $Leu >100 \times 10^9/L$, symptomatický už pri počte $>50 \times 10^9/L$.

Metodika:

Popisujeme prípad dieťaťa s druhým relapsom AML typu M4, po alogénnej príbuzenskej transplantácii kostnej drene. Cytoredukcia bola realizovaná na separátore Cobe Spectra, u pacientky bol zavedený centrálny venózný katéter. Celkovo sme vykonali dve leukaferézy a počas procedúry sa nevyskytli žiadne komplikácie.

Záver:

Leukaferéza sa považuje za bezpečný spôsob cytoredukcie u pediatrických pacientov, je efektívna v redukcii počtu leukocytov u všetkých typov leukémie. Umožňuje začať agresívnu chemoterapiu bez obáv z tumor lysis syndrómu, okamžite zlepšuje klinický stav u symptomatických pacientov.

poznámky:

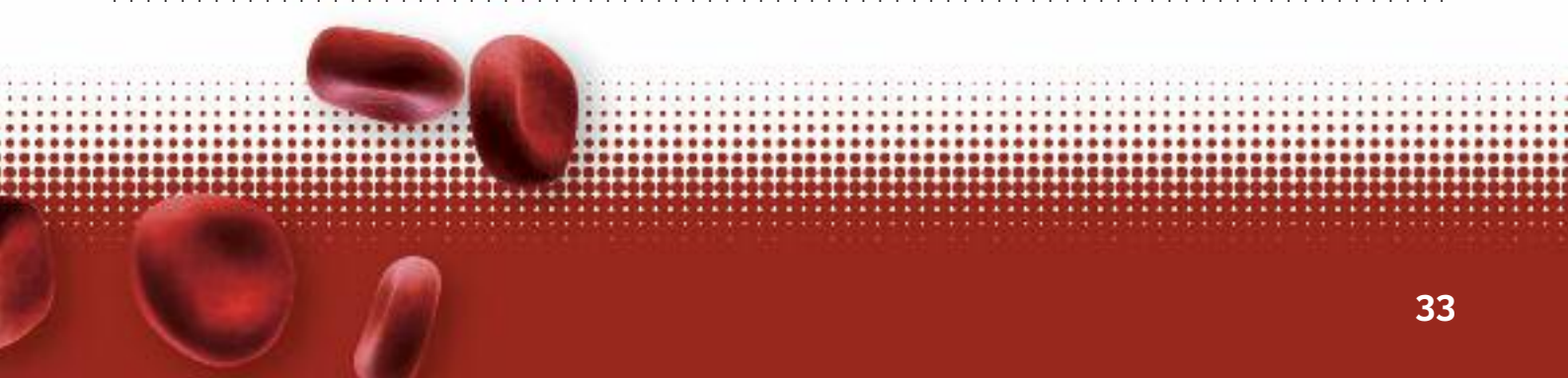
.....

.....

.....

.....

.....



Ako sa môže prejavíť lymfóm?

L. Stančiaková¹, E. Flochová¹, P. Hollý¹, M. Samoš², T. Bolek², P. Kubisz¹, J. Staško¹

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 I. Interná klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica Martin, Martin

Úvod:

Lymfoproliferatívne procesy môžu byť reaktívne alebo neoplastické a môžu postihovať nodálne alebo extranodálne oblasti. Extranodálne postihnutie sa potenciálne môže vyskytovať v akejkoľvek lokalizácii. Neoplázie tvorené lymfocytmi v extranodálnych lokalitách sú väčšinou non-Hodgkinove lymfómy (NHL) B- alebo T/NK pôvodu; približne 30% NHL vzniká v tkanivách, v ktorých iniciálne nie sú prítomné lymfocyty. Plúcne tkanivo, pečeň, kosť a kostná dreň sú najčastejšími extranodálnymi miestami vzniku Hodgkinovho lymfómu s podielom iba 5-10% prípadov.

Cieľ práce:

Prezentácia kazuistík pacientov s malígnym lymfómom vzniknutým v atypických lokalitách.

Materiál a metodika:

Autori opisujú prípady pacientov s rozličnými lokalitami rozvoja malígneho lymfómu vrátane postihnutia kože, slinných žliaz, a tiež centrálného systému, ich klinické prejavy, liečbu a prognózu.

Výsledky a záver:

Aj zriedkavé extranodálne prejavy môžu byť jednou z prvých známk hematologickej malignity, prispievajúce k jeho včasnej diagnostike a terapii. Údaje o raritných lymfómoch vo svetovej literatúre pochádzajú väčšinou z kazuistík. Z dôvodu ich relatívnej ojedinelosti je u pacientov obvykle odporúčaný individualizovaný manažment. Diagnostika by preto mala byť založená na poznatkoch osobnej anamnézy a ich liečba vo všeobecnosti vyžaduje multidisciplinárny prístup.

Kľúčové slová:

malígnym lymfóm, extranodálne postihnutie, manažment

Podakovanie:

Práca bola podporená Grantom Agentúry na podporu výskumu a vývoja APVV-16-0020 a projektom Vedeckej grantovej agentúry Vega 1/0168/16.

poznámky:

.....

.....

.....

.....

Histiocytárny sarkóm - kazuistika

M. Schnierer¹, P. Bánovčin ml.¹, M. Kalman², J. Božíková¹, P. Szépe², R. Šimonová³

¹ Interná klinika gastroenterologická UNM a JLF UK v Martine,

¹ Ústav patologickej anatómie UNM a JLF UK v Martine

³ Klinika hematológie a transfuziológie UNM a JLF UK v Martine

Úvod:

Histiocytárny sarkóm je raritné onkologické ochorenie charakterizované proliferáciou maligných buniek nesúcich morfológické a imunohistochemické charakteristiky zreých tkanivových histiocyto. Etiopatogenéza ochorenia nie je známa. Toto ochorenie tvorí menej ako 1% všetkých Non-Hodgkinových lymfómov. Vyskytuje sa rovnako u mužov a žien prevažne v 4-5. decéniu života. Najčastejšie je lokalizované extranodálne, postihujúce kožu, slezinu a gastrointestinálny trakt. Klinické prejavy sú nešpecifické zahrňajúce teploty, anorexiu, váhový úbytok, exantém, lymfadenopatiu, príznaky obštrukcie tráviaceho traktu, hepatosplenomegáliu. Definitívnu diagnózu možno stanoviť na základe histopatologického vyšetrenia postihnutého orgánu, vyžadujúce špecifické imunohistochemické a morfológické vyšetrenia.

Ciel:

Prezentácia komplikovaného prípadu pacienta s histiocytárnym sarkómom.

Metodika:

Retrospektívna analýza prípadu pacienta s histiocytárnym sarkómom.

Výsledky: Naša kazuistika opisuje prípad 59-ročného muža s histiocytárnym sarkómom s generalizáciou základného ochorenia. Poukazujeme na náročnosť diagnostického procesu, a súčasne aj úskalia v diagnostike tohto raritného ochorenia ako aj možnosti jeho terapie.

Záver:

Prognóza pacientov s histiocytárnym sarkómom je zlá. Jedná sa o veľmi agresívne, rýchlo progredujúce ochorenie. V súčasnosti sa v terapii využíva multidisciplinárny prístup vrátane chemoterapie, rádioterapie a chirurgickej terapie. Kauzálna liečba neexistuje. Lepšie prežívanie majú pacienti s včasne diagnostikovaným ochorením. Vzhľadom k tomu je žiadúca včasná správna diagnostika a liečba, ktorá má potenciál čiastočne zlepšiť prognózu pacientov.

Kľúčové slová:

histiocytárny sarkóm, diagnostika, terapia

poznámky:

.....

.....

.....

.....



Postavenie brentuximab vedotinu v liečbe relabovaného a refraktérneho systémového anaplastického veľkobunkového lymfómu na Slovensku

M. Ladická

Národný onkologický ústav, Bratislava

Úvod:

Brentuximab vedotin (BV) je protilátka konjugovaná s monometyl auristatinom E (MMAE), ktorý sa selektívne uvoľňuje v CD30 pozitívnych bunkách. Štúdie fázy I a II s BV preukázali signifikantnú aktivitu s priaznivým bezpečnostným profilom u pacientov s relabovanými a refraktérnymi (R/R) CD30 pozitívnymi lymfómami.

Pacienti a metódy:

Ide o retrospektívnu analýzu 8 pacientov s R/R systémovým anaplastickým veľkobunkovým lymfómom (sALCL) liečených v čase od 1/2014- 12/2016 na troch slovenských pracoviskách: Národný onkologický ústav, Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej LFUK v Martine a Klinika hematológie a transfuziológie LFUK, SZU a UNB. Všetci pacienti absolvovali v období od 11/2014-11/2016 liečbu BV. Brentuximab vedotin bol aplikovaný v dávke 1,8 mg/kg v intravenózne infúzii každé 3 týždne. Cieľom analýzy je zhodnotenie epidemiologických údajov pacientov s R/R sALCL a ich prežívanie po BV liečbe.

Výsledky:

Medián veku v čase diagnózy bol 40 rokov a v čase analýzy 47,5 rokov. Čas od zahájenia prvej línie liečby do zahájenia liečby BV bol s mediánom 15,5 mesiacov, 3 pacienti mali progresiu ochorenia do 3 mesiacov od predchádzajúcej liečby. Zaradených bolo 6 pacientov s R/R sALCL nevhodných na autológnu transplantáciu periférnych kmeňových buniek (ASCT) a 2 pacienti s R/R sALCL po ASCT. Všetci pacienti mali medián 2,5 predchádzajúcich línií. Do analýzy odpovedí neboli zaradení 2 pacienti, ktorí pre úmrtie (priamo súvisiace s ALCL) do jedného mesiaca od aplikácie BV nemali hodnotenú efektivitu. Analýzy prežívania sme vzhľadom na malý súbor nevykonali. Zo 6 hodnotených pacientov 3 pacienti dosiahli kompletnú remisiu ochorenia, 1 pacient mal parciálnu remisiu ochorenia a 2 pacienti mali progresiu ochorenia. Dvaja pacienti iniciálne nevhodní na ASCT z dôvodu nedostatočnej odpovede na aplikovanú liečbu, po dosiahnutí liečebnej odpovede po BV absolvovali v rámci konsolidácie ASCT, jeden z nich absolvoval alogénnu transplantáciu krvotvornými bunkami (aloSCT). V čase analýzy 2 pacienti (25%) boli bez podávania ďalšej liečby.

Medián aplikovanej dávky BV bol 150 mg, čo predstavovalo medián 3 balenia na jedno podanie. Pacienti absolvovali liečbu BV s mediánom 6 cyklov, pričom 2 pacienti (25%) absolvovali 16 cyklov liečby.

Záver:

sALCL je agresívny podtyp T- bunkový non Hodgkinov lymfóm, ktorý predstavuje cca 2-3 % všetkých lymfoproliferatívnych malignít, preto je v našom súbore zaradených iba 8 pacientov. V súbore pacientov nebola pozorovaná závažná toxicita liečby. Brentuximab vedotin u 2 pacientov bol aplikovaný ako tzv. premostujúca liečba pred ASCT. V súbore hodnotených 6 pacientov bola u 66% pacientov dosiahnutá objektívna odpoveď (ORR). Naše výsledky sú v súlade s publikovanými výsledkami klinickej štúdie fázy II (B. Pro a spol., 2012), kde ORR dosiahlo 86% pacientov a observačnej štúdie talianskych autorov (A. Broccoli a spol., 2017), kde 62,5% pacientov malo ORR. Naša analýza potvrdila efektivitu BV u ťažko predliečených pacientov s R/R sALCL v bežnej klinickej praxi.

Kľúčové slová:

relabovaný a refraktérny systémový anaplastický veľkobunkový lymfóm (R/R sALCL), brentuximab vedotin, autológna transplantácia periférnych kmeňových buniek (ASCT), alogénná transplantácia kmeňových buniek (aloSCT)

Škola hematológie

3. ročník

Škola hematológie

2. – 4. február 2018

Hotel Sitno, Vyhne

Recenzenti: MUDr. Eva Mikušková, PhD.
MUDr. Ivana Plameňová, PhD.
MUDr. Tomáš Guman, PhD.

Odborný garant podujatia: doc. MUDr. Ferdinand Sasváry, PhD.

Vydavateľ a dizajn: layout architects, s.r.o.

Náklad: 100 ks

Vydanie: prvé

Miesto a rok vydania: Bratislava, 2018

ISBN: 978-80-971468-3-2

Zborník obsahuje príspevky účastníkov konferencie Škola hematológie, ktorá sa konala v dňoch od 2. – 4. februára 2018 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: 978-80-971468-3-2



9 788097 146832