

# Syndróm lepiivých doštičiek – súčasný stav a perspektívy

Ján Staško<sup>1</sup>, Miroslava Dobrotová<sup>1</sup>, Jela Ivanková<sup>1</sup>, Mária Škereňová<sup>2</sup>, Pavol Hollý<sup>1</sup>, Juraj Sokol<sup>1</sup>, Lucia Stančiaková<sup>1</sup>, Peter Kubisz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie,

Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, SR

<sup>2</sup>Ústav klinickej biochémie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, SR

**Ciel:** Cieľom článku je podať stručný prehľad o histórii, diagnostike a liečbe trombofilných trombocytopatií, ale tiež o súčasných výzvach a perspektívach v tejto problematike so zameraním sa na doštičkovú hyperagregabilitu a tzv. „syndróm lepiivých doštičiek“ (sticky platelet syndrome – SPS).

**Prehľad problematiky:** Doštičková hyperagregabilita, ako známa príčina trombózy, bola po prvýkrát popísaná v 70. rokoch 20. storočia. Názov SPS bol zavedený v 80. rokoch pre trombofilnú trombocytopatiu s familiárnym výskytom a autozomálnym typom dedičnosti, ktorá bola charakterizovaná hyperagregabilitou krvných doštičiek po nízkych koncentráciách adenosindifosfátu (ADP) a/alebo epinefrínu (EPI). V posledných 30 rokoch viacerí autori, ale najmä E. F. Mammen a R. L. Bick, sa zaslúžili o to, že boli vytvorené doposiaľ platné diagnostické kritériá. Na základe výsledku agregometrie doštičiek po ADP a EPI existujú 3 podtypy SPS, ktoré sa môžu klinicky manifestovať viacerými typmi trombózy – a) artériovou trombózou, vrátane infarktu myokardu a ischemickej mozgovej príhody, b) venóznym tromboembolizmom a c) tehotenskými komplikáciami (strata plodu, intrauterinná rastová retardácia). O SPS sa spočiatku predpokladalo, že ide o zriedkavú poruchu, ale neskôr bol popísaný ako prekvapujúco častá príčina inak nevysvetliteľnej trombózy a tehotenských komplikácií. Napriek tomu, niektoré kľúčové problémy, ako je etiológia, genetika a epidemiológia SPS, zostali stále nejasné. Prvá časť článku podáva prehľad o publikovaných výsledkoch výskumu SPS. Okrem zahraničných prác v nej uvádzame aj výsledky retrospektívnej štúdie nášho súboru pacientov s SPS (>450 symptomatických osôb s SPS). V druhej časti sa venujeme súčasným problémom a výzvam pri SPS.

**Záver:** Trombóza predstavuje významnú príčinu morbiditu a mortality v rozvinutých krajinách. Niektoré trombofilné trombocytopatie, a v rámci nich najmä SPS, sa zdajú byť kontroverzné, ale stále dôležité a nie celkom objasnené príčiny trombózy so špecifickým diagnostickým a liečebným prístupom.

**Kľúčové slová:** syndróm lepiivých doštičiek, doštičková hyperagregabilita, trombóza, adenosindifosfát, epinefrín.

## Sticky platelet syndrome – current status and perspectives

**Aim:** The aim of the review is to give a brief insight (history, diagnosis, treatment strategies, current issues) into thrombophilic thrombocytopathies with a focus on platelet hyperaggregability and the so-called “sticky platelet syndrome” (SPS).

**Problem overview:** Platelet hyperaggregability as a distinct cause of thrombosis was recognized for the first time in the late 1970s. In the 1980s, the term SPS was proposed for a thrombophilic thrombocytopathy with familiar occurrence and autosomal trait, characterized by increased platelet aggregation after low concentrations of adenosine diphosphate (ADP) and/or epinephrine (EPI). In the last 30 years, several authors – E. F. Mammen and R. L. Bick in the first place – provided clinical evidence that led to the definition of exact diagnostic criteria, with three types of aggregation patterns, and associated SPS with a variety of thrombotic events – a) arterial, including myocardial infarction and stroke, b) venous thromboembolism, and c) pregnancy complications (fetal loss and intrauterine growth retardation). SPS was initially thought to be a rare disorder but it was subsequently reported

unexpectedly often as a cause of otherwise unexplained thrombosis and pregnancy complications. However, key issues, such as the syndrome's etiology, genetics and epidemiology, remain unclear. The first part of the review summarizes the published results of research on SPS. In addition to studies of well-known researchers, the authors include and demonstrate the syndrome's characteristics with a retrospective analysis of their own patient cohort (> 450 symptomatic SPS cases). The second part deals with unresolved and controversial issues.

**Conclusion:** Thrombotic events represent a significant cause of morbidity and mortality in developed countries. Certain thrombophilic thrombocytopathies such as SPS seem to be controversial, yet important and not fully understood causes of thrombosis with a specific diagnostic and therapeutic approach.

**Key words:** sticky platelet syndrome, platelet hyperaggregability, thrombosis, adenosine diphosphate, epinephrine.

## Úvod

Poznatky o krvných doštičkách a ich úlohe v hemostáze sa začali objavovať koncom 19. a začiatkom 20. storočia (1). Prvé kvalitatívne poruchy krvných doštičiek boli popísané relatívne skoro, hoci ich podrobnejšia charakteristika bola dokončená až po vyvinutí novších laboratorných metód, obzvlášť po zavedení agregometrie trombocytov v 60. rokoch 20. storočia (1, 2). Je zaujímavé, že napriek tomu, že tromboembolické príhody sú vo všeobecnosti častejšie než krvácavé, v prípade doštičiek bol výskum dosť jednostranný, zameraný hlavne na krvácavé poruchy (1). V posledných 30 rokoch však bolo popísaných viacero doštičkových porúch spojených s tromboembolizmom (trombofilných trombocytopenií) – syndróm lepiivých doštičiek (sticky platelet syndrome – SPS), Wien-Penzigov defect, HPA-1 (PIA1/2) polymorfizmus glykoproteínu (GP) IIIa a polymorfizmus T-5C GPIb (1–4). Spomedzi nich bol SPS identifikovaný ako prvý a zdá sa, že z klinického hľadiska je aj najvýznamnejší.

## Historický prehľad

Prvá štúdia, venovaná kvalitatívnym poruchám doštičiek so zvýšenou agregáciou doštičiek a zvýšeným rizikom trombózy – trombofilným trombocytopeniám, bola publikovaná v roku 1979 (5). Al-Mefty et al. popísal 22 pacientov s tranzitórnym ischemickým atakom (TIA) so zvýšenou adhéziou a/alebo agregáciou doštičiek bez inej hemostatickej poruchy a bez inej bežnej príčiny ischemie centrálného nervového systému (CNS). Nasadenie protidoštičkového lieku – acetylsalicylovej kyseliny (ASA) viedlo k rýchlemu klinickému zlepšeniu, zatiaľčo prerušenie tejto liečby malo u časti pacientov za následok rekurenciu trombózy (5).

V roku 1983 Holliday et al. prezentoval na 9th International Joint Conference on Stroke

and Cerebral Circulation súbor pacientov s ischemickou mozgovou príhodou a TIA, ktorí mali abnormálnu hyperagregabilitu po nízkych koncentráciách adenosindifosfátu (ADP) a/alebo epinefrínu (EPI) (3). Holliday predpokladal, že ide o významný klinický syndróm a označil ho „Sticky platelet syndrome“ (SPS) v súlade so zdôraznením podmieňujúcej doštičkovej poruchy (3).

Počas ďalších 30 rokov niekoľko výskumníkov publikovalo kazuistiky alebo retrospektívne, rozsahom malé štúdie pacientov s trombózou a doštičkovou hyperagregabilitou po ADP a/alebo EPI, bez inej hemostatickej poruchy (7–21). U týchto pacientov boli v rámci klinickej manifestácie zistené rozličné trombotické príhody artériové, ale aj venózne (napr. cievna mozgová príhoda – CMP, angina pectoris a infarkt myokardu, retinálna trombóza, strata plodu a intrauterinná rastová retardácia plodu, hlboká venózna trombóza a pľúcna embolizácia), pričom artériové trombózy boli častejšie než venózne. Neobvyklým nálezom nebol ani výskyt artériovej a venózne trombózy u toho istého pacienta alebo jeho príbuzného. Potvrdil sa tiež vzťah SPS k zníženej funkcii štepú po transplantácii obličky (22–23). Aj keď SPS bol pôvodne popísaný ako samostatná porucha bez inej sprievodnej poruchy hemostázy, relatívne často – až u 1/3 pacientov s týmto syndrómom, sa neskôr zistila kombinácia s inou dobre definovanou trombofiliou (napr. defekt inhibítorov koagulácie, zvýšený factor VIII, mutácia protrombínu G20210A, factor V Leiden, hyperhomocysteinémia, antifosfolipidový syndróm) (12, 24). O definíciu a klasifikáciu SPS sa zaslúžili dvaja výskumníci – E. F. Mammen a R. L. Bick (7–10). Na základe ich skúseností s významným počtom pacientov boli definované presné laboratorné kritériá s 3 typmi SPS (tabuľka 1).

Taktiež bol pozorovaný familiárny výskyt SPS s autozomálnym typom dedičnosti a vo

**Tab. 1.** Diagnostické kritériá a klasifikácia SPS (7–10, 19, 38 – upravené)

Laboratórne vyšetrenie: agregácia krvných doštičiek						
	Agregácia doštičiek po indukcii:					
	ADP			EPI		
Koncentrácia induktora [μM]	0,58	1,17	2,34	0,55	1,10	11,00
Referenčné hodnoty <sup>a</sup> (% agregácie)	0–12	2–36	7,5–55	9–20	15–27	39–80
*NCHT Martin (% agregácie)	3–10	11–23	20–60	8–15	11–30	20–60
Diagnostické kritériá						
Suspektná dg.:	anamnéza TE + hyperagregabilita po 1 konc. 1 induktora, jednorázovo vyš.					
Potvrdená dg.:	anamnéza TE + hyperagregabilita po 2 konc. 1 induktora					
	anamnéza TE + hyperagregabilita po 1 konc. 2 induktorov					
	anamnéza TE + hyperagregabilita po 1 konc. 1 induktora, opakovane vyš.					
Laboratórna klasifikácia						
	ADP hyperagrega- bilita		EPI hyperagrega- bilita		prevalencia <sup>a</sup>	
typ I	+		+		~ 1/3	
typ II	-		+		najčastejší; ~ 2/3	
typ III	+		-		veľmi zriedkavý	

<sup>a</sup> – informatívne, môžu (-e) byť rozdielne (-a) pre vybranú populáciu a dané laboratórium; konc. – koncentrácia; \*NCHT – Národné centrum hemostázy a trombózy; dg. – diagnóza; TE – tromboembolizmus; ADP – adenosindifosfát; EPI – epinefrín (adrenalin); vyš. – vyšetrené

**Tab. 2.** Prehľad klinických štúdií zameraných na prevalenciu SPS vo vybraných populáciách pacientov (9, 10, 13, 17, 18, 21, 24 – upravené)

Autori	Charakteristika súboru	Typ populácie	SPS počet pac. (%)
Bick et al., 1998	195 pac. s nevysvetlenou trombózou	biela rasa	34 (17,6)
Andersen et al., 1999	195 žien s trombózou	biela rasa	56 (28,0)
Bick et al., 2005	351 žien s opakovaným potratom	biela rasa	64 (18,2)
Ruiz-Argüelles et al., 2005	46 pac. s neprovokovanou trombózou	Mexickí mestici	22 (48,0)
Tekgündüz et al., 2013	28 pac. s neprovokovanou trombózou	biela rasa	6 (21,0)
Vasilev et al., 2013	172 ambulantných pacientov, vyš. pre trombofiliu	biela rasa	70 (41,0)

SPS – syndróm lepiivých doštičiek; pac. – pacienti

**Tab. 3.** Charakteristika súboru pacientov s SPS v NCHT Martin (25)

Charakteristika pacientov	vyšetrení na SPS / pacienti s SPS, N/n (%)	2730/600 (21,9)
	pohlavie, muži / ženy, N/n (%)	186 (31,0)/414 (69,0)
	priemerný vek, roky	47,5 (9–64)
Typ SPS, n (%)	typ I	164 (27,3)
	typ II	426 (71,0)
	typ III	10 (1,7)
klinická manifestácia, n (%)	asymptomatickí	147 (24,5)
	symptomatickí	453 (75,5)
	■ venózna trombóza/plúcna embólia	156 (34,4)
	■ artériová trombóza	239 (52,8)
	■ cievna mozgová príhoda, TIA	168 (37,1)
	■ koronárne syndrómy	32 (7,1)
	■ artériová a venózna trombóza	9 (1,9)
	■ tehotenské komplikácie	58 (12,8)

SPS – syndróm lepiivých doštičiek; NCHT – Národné centrum hemostázy a trombózy; N/n – počet vyšetrených/počet pacientov resp. počet mužov/počet žien; TIA – tranzitórny ischemický atak

väčšine prípadov účinnosť liečby ASA (normalizácia agregácie doštičiek a prevencia trombotických príhod) v nízkej dávke (80–100 mg/deň). SPS bol obzvlášť častý medzi pacientmi bielej rasy s nevysvetliteľnými trombotickými príhodami a u žien s tehotenskými komplikáciami (8–10, 13, 17–18, 21, 24) (tabuľka 2).

Uvedená charakteristika SPS je v súlade s našimi výsledkami retrospektívnej analýzy 600 pacientov s SPS, vedených v Národnom registri trombofilných stavov SR (25) (tabuľka 3).

Počas posledných 10 rokov sa niekoľko štúdií zameralo na výskum etiológie SPS. Napriek tomu, že porucha zodpovedná za SPS mala vzťah k procesu doštičkovej aktivácie (zvýšená povrchová expresia neoantigénov – CD62P, CD51, CD63 – bola pozorovaná len po doštičkovej aktivácii u SPS pacientov) (26), presná príčina SPS zistená nebola. Genetické analýzy urobené v posledných rokoch (27–34) predpokladali vzťah určitých jednonukleotidových polymorfizmov (single nucleotide polymorphisms – SNP), alel a haplotypov doštičkových glykoproteínových receptorov a agregácie doštičiek k trombotickým príhodám (GPIIIa PIA1/A2 a GP1a polymorfizmus, Gas6 c. 834+7G>A, GP6, PEAR1, MRV11 a i.). Avšak, doposiaľ neboli nájdené konzistentné

zmeny týchto genetických variácií u pacientov s SPS, ktoré by boli typické pre fenotyp SPS, resp. pre jednotlivé typy SPS alebo pre definovanú klinickú manifestáciu pri SPS (artériová a/alebo venózna trombóza a/alebo opakovaná strata plodu) (27–34).

## SPS – súhrn súčasného poznania

SPS je definovaný klinickými a laboratórnymi charakteristikami, ktoré sú založené na kritériách zavedených Mammenom a Bickom (7–10) (tabuľka 1). Pri SPS ide o trombofilnú trombocytopeniu s familiárnym výskytom a autozomálnym typom dedičnosti (hoci nie všetci pokrvní príbuzní musia byť nositeľmi SPS), charakterizovaný hyperagregabilitou doštičiek in vitro po nízkych dávkach ADP a/alebo EPI, pričom agregácia po iných doštičkových induktoroch je fyziologická. Syndróm sa manifestuje tromboembolickými príhodami, najmä artériovými, tehotenskými komplikáciami (intrauterinná rastová retardácia plodu, opakované straty plodu), a pravdepodobne aj porušenou funkciou štetu po transplantácii obličky (22–23). Podľa výsledku agregácie doštičiek sa rozlišujú 3 typy SPS (7–10) (tabuľka 1), aj keď klinický či terapeutický význam tejto klasifiká-

cie nie je známy (nie je korelát medzi typom SPS a typom klinickej manifestácie, ani korelát medzi typom SPS a typom liečby).

Klinická manifestácia SPS má niekoľko dôležitých charakteristík (tabuľka 4). Prvá trombotická príhoda sa bežne vyskytuje v relatívne mladom veku (<40 rokov), výnimkou však nie je ani detský vek. SPS sa pomerne často zistí u pacientov s nevysvetliteľným tromboembolizmom. V súbore 195 pacientov s nevysvetlenou trombózou našiel Bick 21 % pacientov s artériovou a 13,2 % pacientov s venóznou trombózou (9). V prípade venózne trombózy ide najmä o hlbokú venózu trombózu (HVT), pri artériovej trombóze sú postihnuté najmä cerebrálne a koronárne artérie. Trombózy sa síce vyskytujú prevažne v typických lokalizáciách, ale výnimkou nie je ani atypický výskyt v menej častých lokalitách, ako sú mozgové splavy, retinálne, mesenterálne, renálne, axilárne cievy a pod. Dokonca staršie štúdie uvádzajú, že SPS má vedúce postavenie ako príčina trombózy v atypickej lokalizácii

**Tab. 4.** „Špecifická“ klinická charakteristika SPS (19, 21, 38)

- mladí dospelí < 40 rokov) bez iných známych rizikových faktorov pre tromboembolizmus
- tehotné ženy (opakované straty plodu – fetal loss syndrome)
- často atypická/menej obvyklá lokalizácia trombózy (retinálne vény, cerebrálne sínusy a i.)
- artériová (častejšie) a venózna trombóza
- rekurentné trombózy napriek adekvátnej anti-koagulačnej liečbe (najmä AVK)
- pozitívna rodinná anamnéza na tromboembolizmus s postihnutím oboch pohlaví

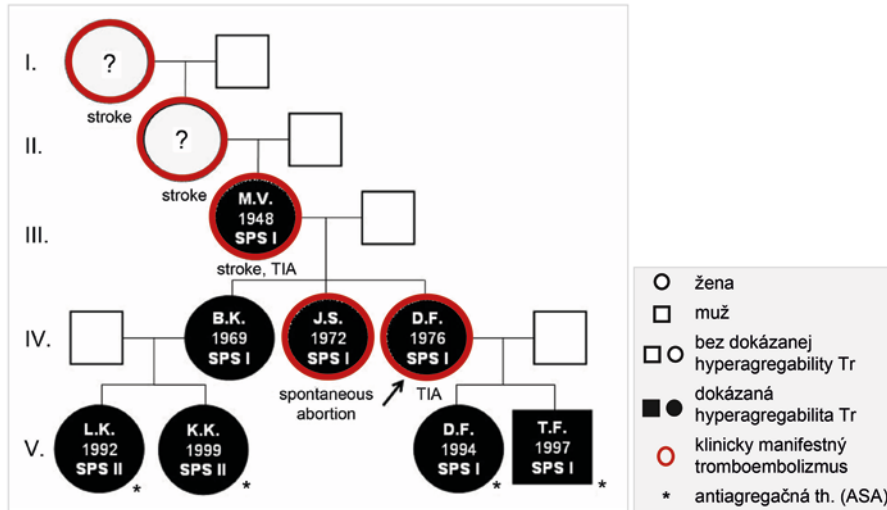
SPS – syndróm lepiivých doštičiek; AVK – antitrombotický K

**Tab. 5.** Stratégia liečby SPS v rizikových situáciách (10, 21, 38 – upravené)

- invazívny výkon:
  - pred plánovaným výkonom vysadiť ASA aspoň na 3 dni a prejsť na trombopropylaxiu LMWH
  - na 2.–3. pooperačný deň začať znova liečbu ASA
- tehotenstvo:
  - pri tehotenstve bez trombotických komplikácií od začiatku tehotnosti je indikovaná liečba ASA kontinuálne, obvykle v dávke 100 mg/deň (50–130 mg/deň), čo je bezpečné pre matku aj plod
  - 35.–36. týždeň vysadenie ASA, prechod na LMWH v preventívnej dávke
  - znova nasadiť ASA 7.–10. deň po pôrode
  - v niektorých prípadoch je potrebné už na 2. deň po pôrode začať kombinovanú liečbu LMWH s redukovanou dávkou ASA a po 10–14 dňoch prejsť na monoterapiu plnou dávkou ASA

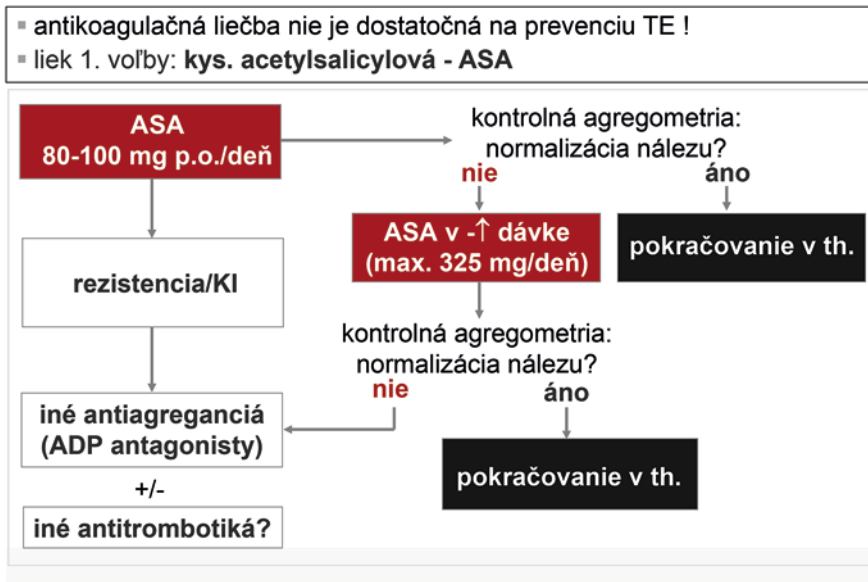
ASA – kyselina acetylsalicylová; LMWH – heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (low molecular weight heparin)

Obr. 1. Familiárny výskyt SPS (36, 37)



Kubisz P et al., Rev Hematol Mex 2011; 12 (2): 99-104; Šimonová R et al., Clin Appl Thromb Haemost 2013; 19(4): 395-401

Obr. 2. Algoritmus liečby SPS (9–10, 19, 21, 38–39)



trombózy, napr. pri retinálnej trombóze je to až 50 % pacientov (9). U žien je bežná klinická manifestácia SPS počas tehotnosti. V súbore 351 žien s opakovaným potratom bol SPS zistený až u 18,2 % žien (10). Typické je tiež, že ak sa syndróm vyskytne familiárne, sú postihnuté obe pohlavia, a že častým vyvolávajúcim podnetom je stres. Pozoruhodným je vzťah SPS k migrenóznym stavom. Je zaujímavé, že v tej istej rodine môžu mať jedinci rozličný typ SPS (napr. jedni SPS I. typu a ďalší SPS II. typu) (obrázok 1) (35–37). SPS sa môže vyskytovať v kombinácii s inou známou trombofiliou, preto by mal byť u pacientov s SPS urobený komplexný skríning trombofilie (21, 38, 39).

Bežne používané antikoagulanty (antagonisty vitamínu K – AVK; heparíny s nízkou

molekulovou hmotnosťou, low molecular weight heparins – LMWH) sú pri SPS obvykle neúčinné, a napriek ich adekvátnemu dávkovaniu môže vzniknúť recidíva trombózy (7, 9, 10, 19, 21, 38, 39). Naopak, protidoštičkové lieky, hlavne ASA, sú v liečbe, ako aj v prevencii trombózy veľmi účinné už v nízkej dávke; ASA (80–100 mg/deň) vedie k normalizácii hyperagregability in vitro u väčšiny pacientov (obrázok 2). U pacientov, ktorí nedosiahli adekvátnu odpoveď je indikovaná titrácia a eskalácia dávky ASA až do 325 mg (9, 10, 19, 21, 38, 39).

Skúsenosti s inými protidoštičkovými liekmi (najmä antagonisty ADP – tiklodipin, klopidoogrel a i.) sú limitované, hoci nedávno boli publikované prospektívne údaje aj o liečbe klopidoogrelom pri SPS (40). V štúdií Velázquez-Sánchez-de-Cima et

al. bolo sledovaných 55 pacientov s trombózou a SPS počas 1–129 mesiacov, pričom 40 z nich užívalo ASA, 13 pacienti dostávali kombináciu ASA s klopidoogrelom a 2 pacienti len klopidoogrel. Agregácia doštičiek sa pri liečbe významne znížila a len u 2 pacientov sa vyvinula trombóza (40). V prípade niektorých pacientov môže byť nedostatočná odpoveď na liečbu ASA, preto je oprávnené po začatí liečby kontrolne testovať agregáciu doštičiek (9, 10, 19, 21, 38, 39) (obrázok 2). Liečba pacientov s SPS kombinovaným s inými trombofílnymi stavmi je problematická a vyžaduje kombináciu antitrombotickej liečby – najčastejšie AVK alebo LMWH s protidoštičkovými liekmi. Osobitnú stratégiu si vyžaduje liečba SPS v rizikových situáciách ako je invazívny výkon, a tehotenstvo (tabuľka 5) (10, 21, 38).

Napriek tomu, že SPS je definovaný presnými klinickými a laboratórnymi kritériami, jeho príčina zostáva neznáma. Familiárny výskyt SPS s autozomálnou dedičnosťou bol pozorovaný už od prvotných popisov SPS. Doposiaľ bolo rôznymi autormi popísaných niekoľko rodokmeňov rodín s až 4 generáciami postihnutými týmto syndrómom (35–37) (obrázok 1). Preto bol SPS považovaný, prinajmenšom vo významnej časti postihnutých jedincov, za vrodenú poruchu. Avšak, v aktuálne publikovaných štúdiách sa nepodarilo identifikovať spoločný genetický defekt pre všetkých jedincov s SPS. A to napriek štúdiu polymorfizmov génov kódujúcich proteínov, u ktorých sa predpokladá kontrola doštičkovej aktivity (GPIIIa, Gas6 proteín, GPVI). Zdá sa, že patofyziológia tohto syndrómu je multifaktoriálna a úlohu pri nej zohrávajú tak vrodené (pravdepodobne viaceré mutácie), ako aj získané faktory (19–21, 27–34).

## Otvorené a kontroverzné otázky

Napriek tomu, že klinické a laboratórne nálezy pri SPS už boli podrobne popísané, nezodpovedaných zostáva viacero klinicky závažných otázok, ktoré naznačujú možné ciele pre ďalší výskum SPS. Ako už bolo spomenuté vyššie, patofyziológia syndrómu nie je jasná. Absencia univerzálneho molekulového defektu, neúplný dôkaz o dedičnosti (rodinná anamnéza nie je pozitívna u všetkých členov rodiny, rozličný typ syndrómu v tej istej rodine) a skutočnosť, že doštičková agregácia môže byť zvýšená aj pri určitých chronických ochoreniach (napr. ateroskleróza, diabetes mellitus, chronické obličkové



ochorenie, systémové autoimunitné ochorenie) viedli k tomu, že významná časť odborníkov zostala kritická k prijatiu SPS ako skutočnej klinickej jednotky. Argumentom pre kritikov SPS je aj to, že viaceré predchádzajúce štúdie pravdepodobne zahrnuli súčasne jedincov s vrodenu a získanou hyperagregabilitou, keďže kritériá pre ich rozlíšenie v týchto štúdiách neboli jednoznačné.

Nie sú známe ani epidemiologické údaje SPS pre celú populáciu, rovnako ako ani pre subpo-

pulácie s trombotickými príhodami. Publikované články zahŕňali kazuistiky, série kazuistík alebo štúdie zamerané na vybratú skupinu pacientov s tromboembolizmom (obzvlášť pacientov s neobjasnenou trombózou). Veľká väčšina štúdií analyzovala jedincov bielej rasy, pričom údaje výskytu v iných rasách sú limitované.

Ako bolo uvedené, účinnosť protidoštičkového liečby bola pri SPS opakovane dokázaná. Avšak, viaceré terapeutické problémy (použitie

iných protidoštičkových liekov než ASA, dĺžka liečby, liečba asymptomatických jedincov, profylaxia v rizikových situáciách, liečba pacientov s kombinovanou trombofiliou) neboli stále v klinických štúdiách plne zodpovedané a zostávajú tak výzvou pre ďalší výskum SPS do budúcnosti.

*Práca bola podporená projektami CEPV II (ITMS 26220120036) a CEPVET (ITMS 26220120053), spolufinancovanými zo zdrojov EÚ a projektom Vega 1/0168/16.*

## LITERATÚRA

1. Collier BS. Historical perspective and future directions in platelet research. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl. 1): 374–395.
2. Hayward CP. Diagnostic evaluation of platelet function disorders. *Blood Rev*. 2011; 25: 169–173.
3. Holiday PL, Mammen E, Gilroy J. Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. Paper presented at: The Ninth International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation; 1983; Phoenix, AZ, USA.
4. Sinzinger H, Kaliman J, O'Grady J. Platelet lipooxygenase defect (Wien-Penzing defect) in two patients with myocardial infarction. *Am J Hematol* 1991; 36: 202–205.
5. Al-Mefty O, Marano G, Raiaraman S, et al. Transient ischemic attacks due to increased platelet aggregation and adhesiveness. Ultrastructural and functional correlation. *J Neurosurg* 1979; 50: 449–453.
6. Mammen EF, Barnhart ML, Selik NR, et al. "Sticky platelet syndrome": a congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis? *Folia Haematologica Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1988; 115: 361–365.
7. Mammen EF. Ten years' experience with the "Sticky platelet syndrome". *Clin Appl Thromb Hemost* 1995; 1: 66–72.
8. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 361–365.
9. Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998; 4: 77–81.
10. Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 1–13.
11. Chittoor SR, Elsehety AE, Roberts GF, et al. Sticky Platelet Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998; 4(4): 280–284.
12. Chaturvedi S, Dzieczkowski JS. Protein S deficiency, activated protein C resistance and sticky platelet syndrome in a young woman with bilateral strokes. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 127–130.
13. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, et al. Primary thrombophilia in Mexico V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005; 78(1): 21–26.
14. Andersen J. Sticky platelet syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4(6): 432–434.
15. Randhawa S, Van Stavern GP. Sticky platelet syndrome and anterior ischaemic optic neuropathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35(8): 779–781.
16. Sand M, Mann B, Bechara FG, Sand D. Sticky Platelet Syndrome type II presenting with arterial microemboli in the fingers. *Thromb Res* 2009; 124: 244.
17. Tekgündüz E, Demir M, Akyol Erikçi A, et al. Sticky platelet syndrome in patients with uninduced venous thrombosis. *Türk J Haematol*. 2013; 30(1): 48–52.
18. Vasilev SA, Vinogradov VL, Gemdzian EG, et al. Experience with outpatient treatment for thromboses and thrombophilias. *Ter Arkh*. 2013; 85(12): 47–50.
19. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39: 674–683.
20. Kubisz P, Ruiz-Argüelles GJ, Stasko J, et al. Sticky platelet syndrome: history and future perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 526–534.
21. Kubisz P, Stančíková L, Staško J, et al. Sticky platelet syndrome: an important cause of life-threatening thrombotic complications. *Expert Rev Hematol* 2016; 9(1): 21–35.
22. Mühlfeld AS, Ketteler M, Schwaborn K. Sticky platelet syndrome: an underrecognized cause of graft dysfunction and thromboembolic complications in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 1865–1868.
23. El-Amm JM, Andersen J, Gruber SA. Sticky platelet syndrome: a manageable risk factor for posttransplant thromboembolic events. *Am J Transplant* 2008; 8(2): 465.
24. Andersen JA. Report: bleeding and thrombosis in women. *Biomed Progress* 1999; 12: 40.
25. Staško J, Ivanková J, Dobrotová M, a spol. Syndróm lepiivých doštičiek – mýtus alebo realita? 17. česko-slovenská konferencia laboratorní hematologie 10.–11. 11. 2016, Hradec Králové: Hanzo Production, 2016. Zborník abstraktov, s.34. ISBN 978–80–906205–4–4.
26. Staško J, Bartošová L, Mýtník M, Kubisz P. Are the platelets activated in sticky platelet syndrome? *Thromb Res* 2011; 128: 96–97.
27. Kubisz P, Ivanková J, Holý P, et al. The glycoprotein IIIa Pl (A1/A2) polymorphism – a defect responsible for sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12(1): 117–119.
28. Kubisz P, Bartošová L, Ivanková J, et al. Is Gas6 protein associated with sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16(6): 701–704.
29. Kotuličová D, Chudý P, Škereňová M, et al. Variability of G6 gene in patients with sticky platelet syndrome and deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23(6): 543–547.
30. Kubisz P, Ivanková J, Škereňová M, et al. The prevalence of the platelet glycoprotein VI polymorphisms in patients with sticky platelet syndrome and ischemic stroke. *Hematology* 2012; 17(6): 355–362.
31. Sokol J, Biringir K, Škereňová M, et al. Platelet aggregation abnormalities in patients with fetal losses: the GP6 gene polymorphism. *Fertil Steril* 2012; 98(5): 1170–1174.
32. Sokol J, Biringir K, Škereňová M, et al. Different models of inheritance in selected genes in patients with sticky platelet syndrome and fetal loss. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(3): 330–335.
33. Sokol J, Škereňová M, Jedináková Z, et al. Progress in the understanding of sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43(1): 8–13.
34. Škereňová M, Sokol J, Biringir K, et al. GP6 haplotype of missense variants is associated with sticky platelet syndrome manifested by fetal loss. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; DOI: 10.1177/1076029616685428.
35. Ruiz-Argüelles GJ, Alarcon-Urdaneta C, Calderón-García J, et al. Primary thrombophilia in Mexico VIII: Description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol Mex* 2011; 12(2): 73–78.
36. Kubisz P, Kotuličová D, Chudý P, et al. Sticky platelet syndrome in a patient with transitory ischemic attack and the family. A case report. *Rev Hematol Mex* 2011; 12(2): 99–104.
37. Šimonová R, Bartošová L, Chudý P, et al. Nine Kindreds of Familial Sticky Platelet Syndrome Phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 395–401.
38. Bartošová L, Dobrotová M, Holý P, a spol. Syndróm lepiivých doštičiek – jeho diagnostika a liečba. *Lek Obzor* 2008; 57(7–8): 318–322.
39. Kubisz P, a kol. Hematológia a transfúziológia. Grada Publishing, a.s., 2006: 159–214.
40. Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernández-Reyes J, et al. Primary Thrombophilia in México X: A Prospective Study of the Treatment of the Sticky Platelet Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 21(1): 91–95.