https://doi.org/10.36290/vnl.2026.089

Operační zákroky u jedinců s myeloproliferativním onemocněním

Petr Dulíček, Pavel Žák
IV. interní hematologická klinika, FN a LF v Hradci Králové

Myeloproliferativní onemocnění (MPN) představují klonální onemocnění krvetvorby. Dle současné klasifikace mezi Ph – MPN řadíme mimo jiné polycytemia vera (PV), esenciální trombocytémii (ET) a myelofibrózu (MF), která jsou z této skupiny chorob nejčastější a liší se od Ph+ chronické myeloidní leukémie (CML). Poruchy hemostázy patří do obrazu těchto onemocnění a jsou hlavní příčinou morbidity a mortality. Operační výkony jsou jednou ze situací, kde se poruchy hemostázy mohou manifestovat a vést jak ke zvýšenému riziku trombózy, tak krvácení. V článku se proto zabýváme managementem operace u Ph-MPN.

Klíčová slova: Ph-myeloproliferativní onemocnění, poruchy hemostázy, operace.

Surgery in patients with myeloproliferative neoplasms

Myeloproliferative diseases (MPN) are clonal diseases of hematopoiesis. According to the current classification, Ph-MPN includes polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and myelofibrosis (MF). They are completely different diseases than Ph+ chronic myeloid leukemia (CML). Disorders of hemostasis are part of MPN and are the main cause of morbidity and mortality. Surgical procedures are one of the situations where hemostatic disorders can manifest themselves and lead to both an increased risk of thrombosis and bleeding. Therefore, in this article, we deal with the management of surgery in Ph-MPN.

Key words: Ph-myeloproliferative diseases, coagulopathy, surgery.

Úvod

Myeloproliferativní onemocnění (MPN) představují klonální onemocnění krvetvorby (1).

Dnes mezi Ph-MPN řadíme polycytemia vera (PV), esenciální trombocytemii (ET) a myelofibrózu (MF). Z epidemiologického hlediska jsou také tyto 3 jednotky nejčastější (2). Ve srovnání s jinými myeloidními malignitami mají Ph-MPN chroničtější průběh a mnoholeté přežití, což souvisí se pokrokem v následujících oblastech.

Ve znalostech biologické podstaty onemocnění

Velký posun znamenal rok 2005 a popsání získané bodové mutace v pseudokinázové doméně Janus kinázy 2 (JAK2(V617F)). Ta se stala časem předmětem diagnostického a prognostického zájmu, i terapeutickým cílem. Retrospektivní data identifikovala JAK2(V617F) jako rizikový faktor trombózy a také prokázala úzkou souvislost s trombózou abdominálních žil. JAK2(V617F) je variabilně asociována s trombózou a konzistentněji se zvýšením počtu krevních elementů. Zdá se, že existuje i jasná souvislost mezi leukocytózou, JAK2(V617F) a aktivací hemostatického systému. V posledních letech, díky dostupnějším moderním molekulárně-biologickým technikám, jako je NGS a sekvenování celého genomu (WGS), bylo objeveno velké množství mutací i u MPN, které přispěly k objasnění nových faktorů ovlivňujících patogenezi a evoluci těchto onemocnění (3).

Formulování lepších prognostických skóre

Pro MPN bylo vyvinuto několik prognostických skóre: pokud jde o ET a PV, věk, mutační status JAK2-V617F a rekurence trombózy byly nejdůležitějšími prognostickými faktory. V MF bylo studováno několik skóre: před érou sekvenování nové generace (NGS) byly v klinické praxi nejčastěji používané Dynamic International Prognostic Score System (DIPSS) a DIPSS-plus (4). Současná riziková stratifikace pro léčbu u ET odhadující pravděpodobnost rizika trombózy se označuje jako revidované IPSET skóre (5) a zahrnuje 4 rizikové kategorie: velmi nízké riziko (věk

prof. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika, FN a LF v Hradci Králové
petr.dulicek@fnhk.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(7):480-484
Článek přijat redakcí: 16. 4. 2026
Článek přijat po recenzích: 4. 6. 2026

≤ 60 let, žádná anamnéza trombózy, bez mutace JAK2), nízké riziko (věk ≤ 60 let, žádná anamnéza trombózy, mutace JAK2), střední riziko (věk > 60 let, bez anamnézy trombózy, bez mutace JAK2), a vysoké riziko (anamnéza trombózy nebo věk > 60 let s mutací JAK2).

Pokrokem v poznání poruch hemostázy

Nemocní s Ph-MPN mohou mít různé poruchy hemostázy. Někteří jsou zcela bez potíží, většina má sklon k trombóze, menší počet nemocných pak sklon ke krvácení. Poruchy hemostázy, zejména trombotické komplikace, jsou nejčastěji příčinou morbidity a mortality, a to jak z důvodu arteriálního tromboembolizmu (ATE), tak venózního tromboembolizmu (VTE). Typické jsou trombózy v neobvyklé lokalizaci, zejména splanchnické, které bývají často prvním příznakem onemocnění. Pro stratifikaci míry rizika trombózy vycházíme hlavně z věku (> 60 let) a osobní anamnézy VTE. Dnes je popsána celá řada mechanismů, které mohou způsobit nebo přispívat k získanému trombofilnímu stavu. Jedná se zejména o trombocytopatie, zvýšený počet leukocytů aj. Trombocyty, leukocyty a erytrocyty pocházející z postižené hematopoetické kmenové buňky jsou aktivovány a vykazují prokoagulační a/nebo proagregační znaky: Trombocyty mají tendenci k spontánní agregaci v důsledku zvýšené regulace povrchových receptorů, jako je P-selectin, trombospondin a aktivovaný fibrinogenní receptor gpIIb/IIIa (6). Aktivované leukocyty přispívají k aktivaci krevních destiček tvorbou trombogenních komplexů.

Navzdory pokrokům ve stratifikaci trombotického rizika, zůstává v klinické praxi značná variabilita v detekci rizika krvácení (7, 8). Jedním z důležitých rizik je možnost vzniku získaného von Willebrandova syndromu (AVWS). To je přičítáno ztrátě multimerů s vysokou molekulární hmotností při zvýšeném štěpení ADAMTS-13 (9). Určení skutečné prevalence AVWS je obtížné kvůli nedostatečné diagnostice, chybným diagnózám, vycházejících z nedostatku vhodných laboratorních testů. Retrospektivní analýza 170 pacientů s ET (10) ukázala, že až 1 z 5 pacientů může rozvinout AVWS. Ve skupině 142 nemocných s PV je to až 12 % (11).

Mezi rizikové faktory pro krvácení patří pozitivní osobní anamnéza krvácení a trombocytóza s trombocytopatií (12). U nemocných s trombocytózou může být riziko krvácení zvýšeno požitím aspirinu, zejména u ET s mutací CALR (5).

Management operačního výkonu

Protože operace je výkon, který je zejména u pacientů s Ph-MPN testem hemostázy, v další části se zabýváme postupem při elektivních zákrocích.

Již v době diagnózy MPN jsou všichni nemocní kompletně vyšetřeni stran hemostázy, a to i s vědomím úskalí interpretace výsledků stran klinických projevů. Na našem pracovišti provádíme následující vyšetření:

- V primární hemostáze: PFA-100, agregaci trombocytů, vWF aktivitu a retrakci plazmatického koagula
- V plazmatické části koagulace pak protrombinový čas (PT), aPTT, fibrinogen
- Selektivně mají jedinci i vyšetření na trombofilní stav.

Samozřejmě výběr testů se liší dle osobní anamnézy. Výsledky nám umožní základní představu o hemostatickém profilu nemocného a také srovnání s aktuálními hodnotami v době operačního výkonu. Hemostáza se může měnit léčbou základního onemocnění, při progresi onemocnění a v neposlední řadě na základě užívané antitrombotické terapie. I u MPN se nabízí otázka ev. přínosu globálních testů. Nicméně tč. platí, že výsledky z testů globální hemostázy neumožňují predikovat hyperkoagulační stav, protože nálezy jsou nekonzistentní a neprůkazné (13).

V případě elektivního výkonu postupujeme na základě zhodnocení těchto informací

- Osobní anamnéza trombotické komplikace či krvácení
- Věk dotyčného
- Charakter výkonu s ohledem na riziko VTE a krvácení
- Zdali je pacient na antiagregační (APT) či antikoagulační (AKT) terapii
- Ostatní interní choroby

Pak provedeme v rámci předoperačního vyšetření: KO + diff., PT, aPTT, fibrinogen, antitrombin, PFA-100, agregaci trombocytů, vWF aktivita (či vWFRCo).

Osobní anamnéza ATE či VTE

Pokud je nemocný na AKT, tak postupujeme následovně:

Pokud nemocný již trombózu prodělal, je výhodné dosáhnout cytologické remise a normalizovat počet trombocytů.

A. u jedinců na warfarinu

V intervalu 5–7 dnů před výkonem provedeme INR a dle hodnoty INR, dávky warfarinu, a základní indikace VKA (v této situaci dnes většinou jedinci s náhradou chlopně), zahájíme podávání LMWH v patřičné dávce. Dávka může být terapeutická (např. mechanická náhrada ale i vyšší profylaktická (stav po DVT)). V každém případě je nutné individuální posouzení rizika krvácení a trombózy. Co se týče fibrilace síní, zde obecně „bridging" (převádění na LMWH) není doporučován, navíc LMWH nemají v SPC tuto indikaci. Nicméně tento postup byl a stále zůstává v našich krajích poměrně častý.

B. u jedinců na přímých orálních antikoagulanciích (DOACs) (14) postupujeme dle tabulky 1.

Dle průběhu zákroku a základní indikace pak volíme návrat k AKT, u FIS přímo DOACs, u VTE většinou přes LMWH.

C. V případě APT

V tomto případě můžeme postupovat dle následujícího schématu (Obr. 1).

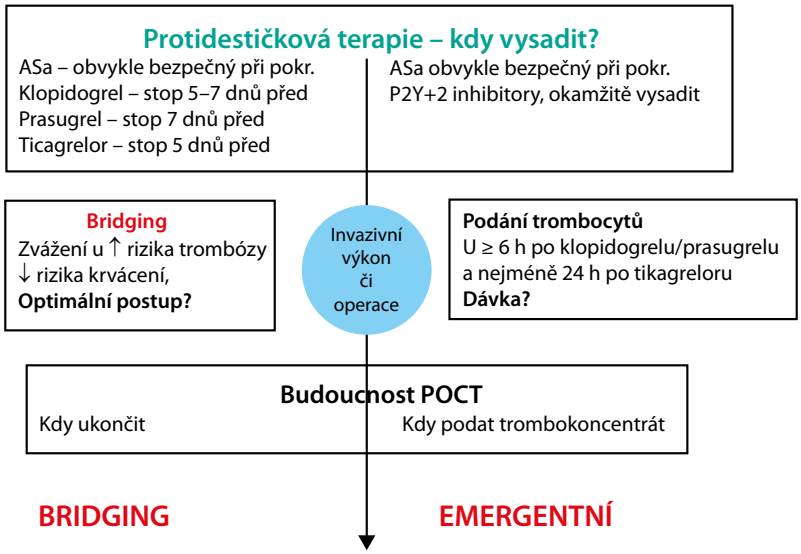
Úprava antiagregační terapie před elektivní operací je popsána v tabulce 2.

Postup závisí na indikaci, jiný význam má např. pro nemocného v období 6 týdnů po zavedení stentu a akutní operace vůči např. podávání ASa v rámci primární prevence ICHS.

Negativní osobní anamnéza ATE či VTE

Zde někteří jedinci, kteří jsou dlouhodobě asymptomatičtí a se stabilním KO nemusejí být v cytologické remisi. Vlastní chirurgický zákrok vždy zajišťujeme LMWH, ev. v případě náhrady nosných kloubů lze použít DOACs. U operací s vysokým rizikem trombózy volíme prolongovanou profylaxi.

Obr. 1. *Protidestičková terapie – kdy vysadit?*



Tab. 1. *Úprava DOACs před operací*

CrCl (ml/min)	Riziko krvácení	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
≥ 80	Nízké	≥ 24	≥ 24	≥ 24
	Vysoké	≥ 48	≥ 48	≥ 48
50–79	Nízké	≥ 24	≥ 24	≥ 36
	Vysoké	≥ 48	≥ 48	≥ 72
30–49	Nízké	≥ 24	≥ 24	≥ 48
	Vysoké	≥ 48	≥ 48	≥ 96
15–29	Nízké	≥ 36	≥ 36	kontraindikace
	Vysoké	≥ 48	≥ 48	terapie

Tab. 2. *Úprava antiagregační terapie před elektivní operací*

ASa	Obvykle není potřeba vysazovat, individuální postup
Klopidogrel	Vysadit 5–7 dnů před výkonem
Prasugrel	Vysadit 7 dnů před výkonem
Tikagrelor	Vysadit 5 dnů před výkonem

U jedinců s OA krvácení, či při laboratorně prokázaném sklonu ke krvácení

Zde je situace složitější, protože i přesné vyšetření primární hemostázy má limity z pohledu klinického významu. Sami jsme pozorovali situace, kde počet trombocytů a všechna laboratorní vyšetření byla zcela normální, ale každý intervenční výkon byl spojen s velkým krvácením, jedenkráte i s život ohrožujícím. Vždy jsme dosáhli podáním koncentrátu trombocytů velmi dobrého efektu. Samotný počet trombocytů tak není spolehlivým prediktorem sklonu ke krvácení. U jedinců s hodnotou ≥ 800 × 10^9/l je potřeba vyšetřit aktivitu vWF (15). Pokud by hodnoty trombocytů byly > 1000 × 10^9/l, tak je vhodné je snížit, což pak modifikuje čas do operace. Pokud lze medikamentózně, tak tento postup preferujeme, pokud ne, lze provést (u extrémně zvýšeného počtu krevních destiček) trombocytaferézu. V případě prokázaného získaného von Willebrandova syndromu pak záleží na hodnotě vWF a typu zákroku, zcela výjimečně se můžeme dostat do situace s použitím koncentrátu při operaci s vysokým rizikem krvácení. Ještě jednou zdůrazňujeme, že v případě velkého krvácení, pro které není vysvětlení (lokální příčina, medikace, laboratorní nález), není od věci podání trombocytárního koncentrátu. Riziko podání není velké, případný efekt pak překvapivě výborný.

Diskuze

Ph negativní MPN představují heterogenní skupinu onemocnění, které navíc mohou navzájem přecházet v jednotlivé formy. V terapii byly učiněny velké pokroky, které mají vliv na přežití nemocných. Historicky byly možnosti léčby omezené a zaměřovaly se především na zmírnění příznaků a prevenci dysfunkce koncových orgánů. Průlomový objev mutace JAK2 V617F v multipotentních progenitorových buňkách MPN svědčící pro klonální povahu onemocnění v roce 2005 představil nový terapeutický přístup k léčbě. Antiproliferativní léčba, především interferonem alfa a inhibitory JAK2 se rychle dostaly do centra pozornosti pro další vývoj. Od té doby se objevilo i několik inhibitorů JAK2 (16), které vedou k zmenšení velikosti sleziny a zmírnění konstitučních příznaků. Některé další zlepšují anémii, zvyšují toleranci k zátěži a přibírání na váze. Nicméně přes pokrok v terapii MPN a pochopení změn hemostázy u MPN, jsou tyto změny stále podstatnou příčinou morbidity a mortality. To je dáno i faktem, že závažné splanchnické příhody či trombózy mozkových splavů mohou být prvním příznakem těchto onemocnění. Navíc problém není, jak bylo i výše uvedeno, jen trombotický, ale u některých nemocných i krvácivý. Proto není vždy jednoduché zajistit operaci bez komplikací. Neexistuje mnoho doporučených postupů, ale jedním z komplexních je doporučení německo-rakouské (17).

Závěr

Myeloproliferativní onemocnění jsou velmi zajímavou skupinou onemocnění spojující v hematologii jak část „onkologickou“, tak „hemostazeologickou“. Proto považujeme správný management všech zátěžových situací, jako jsou např. operace, za velmi důležitý.

INZERCE

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: **Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Giai V, Secreto C, Freilone R, et al. Philadelphia-Negative MPN: A Molecular Journey, from Hematopoietic Stem Cell to Clinical Features. Medicina (Kaunas). 2021; Sep 30;57(10):1043. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina57101043>. PMID: 34684081; PMCID: PMC8537741.

2. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol. 2014; Apr;92(4):289-297. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1111/ejh.12256.Epub2014Feb3>. PMID: 24372927.

3. Mahmud M, Vasireddy S, Gowin K, et al. Myeloproliferative Neoplasms: Contemporary Review and Molecular Landscape. Int J Mol Sci. 2023; Dec 12;24(24):17383. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms242417383>.

4. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. Blood. 2010; Oct 14;116(15):2857-8. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-293415>. PMID: 20947690.

5. Martin K. Risk Factors for and Management of MPN-Associated Bleeding and Thrombosis. Review Curr Hematol Malig Rep 2017; Oct;12(5):389-396. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0400-3.PMID:28948496DOI:10.1007/s11899-017-0400-3>.

6. Falanga A, Marchetti M, Schieppati F. Prevention and Management of Thrombosis in BCR/ABL-Negative Myeloproliferative Neoplasms. Hamostaseologie. 2021; Feb;41(1):48-57. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-1334-3259.Epub2021Feb15>.

7. Koren-Michowitz M, Lavi N, Ellis MH, et al. Management of extreme thrombocytosis in myeloproliferative neoplasms: an international physician survey. Ann Hematol. [Internet]. 2017;96:87-92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2826-4.[DOI][PubMed][GoogleScholar]>.

8. Awada H, Voso MT, Guglielmelli P, et al. Essential thrombocythemia and acquired von Willebrand syndrome: the shadowlands between thrombosis and bleeding. Cancers (Basel). [Internet]. 2020;12:1746. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers12071746.[DOI][PMCfreearticle][PubMed][GoogleScholar]>.

9. Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, et al. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. Best Pract Res Clin Haematol. [Internet]. 2001;14:401-436. Available from: <https://doi.org/10.1053/beha.2001.0141.[DOI][PubMed][GoogleScholar]>.

10. Mital A, Prejzner W, Bieniaszewska M, et al. Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients. Pol Arch Med Wewn. [Internet]. 2015;125:914-920. Available from: <https://doi.org/10.20452/pamw.3211.[DOI][PubMed][GoogleScholar]>.

11. Mital A, Prejzner W, Świątkowska-Stodulska R, et al. Factors predisposing to acquired von Willebrand syndrome during the course of polycythemia vera–retrospective analysis of 142 consecutive cases. Thromb Res. [Internet]. 2015;136:754-757. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015. 07. 029.[DOI][PubMed][GoogleScholar]>.

12. Pradeep A, Falade AS, Botero JP, et al. Acquired Gray platelet syndrome as a rare hematologic complication in a case of JAK2-positive post polycythemia Vera myelofibrosis. Ann Hematol. 2025; Dec;104(12):6447-6450. doi: 10.1007.

13. Tiu A, Chiasakul T, Kessler CM. The Pitfalls of Global Hemostasis Assays in Myeloproliferative Neoplasms and Future Challenges. Semin Thromb Hemost. 2024 Mar;50(2):213-223. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0043-57010.Epub2023;Apr17>. PMID: 37068511.

14. Douketis JD, Wang G, Chan N, et al. Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure. J Thromb Haemost. 2016;14:89-97.

15. Simini G, Innes A, Vinayagam S, et al. Thrombocytosis and bleeding in myeloproliferative neoplasms: exploring clinical diversity and risk of acquired von Willebrand syndrome-insights from a UK center. Res Pract Thromb Haemost. 2025; Jun 24;9(5):102954. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102954>. PMID: 40709222; PMCID: PMC12284493.

Další literatura u autorů a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

INZERCE