proLékaře.cz | 10.2.2026

14. **Greipp PR, San Miguel JF, Fonseca R, et al.** Development of an International prognostic index (IPI) for myeloma: report of the internatiomal myeloma group. Hemat J 2003; 4 (Suppl 1): S42–43.
15. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al.** International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 3412–3420.
16. **Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, et al.** A new staging system for multiple myeloma pacients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. Brit J Hemat 2003; 122: 441–450.
17. **Hérnandez J, Olivier O, Fisac R, et al.** Comparison of the internatiomal prognostic index and Durie – Salmon staging system to detect differences in the levels of biochemical markers of bone remodeling and serum cytokines in multiple myeloma. Hemat J 2005; 90: 97.
18. **Wang M, Alexanian R, Delasalle KB, et al.** Confirmation of the prognostic value of international staging system for multiple myeloma proposed by the International myeloma working group and South west oncology group staging system with similar results using beta$_2$microglobulin alone. Hemat J 2005; 90: 97.

MUDr. Tomáš Pika
III. interní klinika LF UP a FN, Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc

Vypracováno s podporou VVZ – HOK (6198959205).
Došlo do redakce: 10. 8. 2006
Přijato: 10. 10. 2006

Compound heterozygosity of novel missense mutations in the gamma-glutamyl-carboxylase gene causes hereditary combined vitamin K-dependent coagulation factor deficiency
Dhouha Darghouth, Kevin W. Hallgren, Rebecca L. Shtofman et al.
Blood, 15 September 2006, Volume 108, Number 6, pgs 1925–1931

Hereditární kombinovaná deficience všech koagulačních faktorů závislých na vitaminu K (VKD faktorů) je vzácné autozomálně recesivní krvácivé onemocnění. Je způsobeno buď deficitem gama-karboxylázy, která zprostředkuje karboxylaci VKD proteinů a činí je tak aktivními pro další proces koagulace, nebo deficitem epoxid-reduktázy vitaminu K (VKORC1), která je potřebným kofaktorem pro karboxylaci prekurzorů koagulačních faktorů. Jak VKORC1 tak karboxyláza jsou integrální membránové enzymy, které tkví v endoplazmatickém retikulu, kde jsou VKD hemostatické faktory modifikovány během jejich sekrece z buňky. To vysvětluje, proč kongenitální defekty buď v karboxyláze, nebo VKORC1 vedou ke kombinované funkční deficienci VKD faktorů.

Mutace spojené s kombinovanou deficiencí VKD koagulačních faktorů jsou vzácné. Karboxyláza je zakódována v jediném genu. Dosud byly identifikovány pouze 3 přirozeně se vyskytující missense mutace. Ve všech 3 případech odpověděla suplementace vitaminem K alespoň částečnou úpravou funkce VKD faktorů. V případech VKORC1 byla identifikována pouze jedna missense mutace, která se projevuje jako příčina velkého poklesu v aktivitě VKORC1. Uvedená práce podává podrobnou analýzu případu kombinované deficience VKD hemokoagulačních faktorů v souvislosti se složenou heterozygocií karboxylázového genu. Sekvenční analýza prokázala 3 nové heterozygotní missense mutace v genu karboxylázy, které způsobily substituce Asp31Asn, Trp157Arg a Thr591Lys. Asp31Asn a Thr591Lys byly koalelické a přeneseny matkou, zatímco Trp157Arg byla přenesena otcem. Genomický screen 100 zdravých jedinců vyloučil časný polymorfismus. V popsaném případě šlo o 2letou tuniskou dívku s akutním infektem, ekchymózami, těžkou epistaxí a krvácením z dásní. Vyžadovala transfuze. Pacientka měla vývojovou retardaci, poruchu růstu, faciální dysmorfii způsobenou abnormalitou skeletu. U bratra byla rovněž zjištěna kombinovaná deficience VKD faktorů, další sestra byla v normě, rovněž jejich rodiče. U pacientky byly přítomny těžké defekty v aktivitě jak prokoagulačních faktorů II, VII, IX, a X, tak inhibičních proteinů C a S v rozmezí 1 % až 9 %. Práce podrobně diskutuje nálezy molekulárně genetické analýzy. Uvádí též funkční dopady karboxylázového deficitu na VKD proteiny s nehemostatickými funkcemi, které zahrnují vývoj kostí, apoptózu a signální transdukci. Obě děti měly též inkompletní uzávěr komorového septa, což by také mohlo být způsobeno vadnou proteinovou karboxylací, protože nebyly pozorovány anatomické abnormality sdružené s jinými syndromy, které postihují uzavření komorového septa. U popsané pacientky nevedly vysoké dávky vitaminu K podaného intramuskulárně (10 mg po 3 týdny) ani k úpravě protrombinovaného času ani aktivovaného parciálního tromboplastinu. Uvedená práce z předních laboratorních ústavů a výzkumných center v Paříži a Tunisu je doplněna ještě komentářem: Martin J. Shearer, St. Thomas Hospital, London: Gama- glutamyl carboxylation: squaring the vitamin K cycle. Zabývá se též mimo jiné možnými důsledky mutačních defektů v cyklu vitaminu K mimo koagulační oblasti. Blood 15 September 2006, Vol 108, Number 6, pp. 1795-1786.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.
FN Motol Praha