

Vrodená dysfibrinogenémia

– laboratórna diagnostika a manažment liečby

MUDr. Tomáš Šimurda, PhD.¹, MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD.¹, Ing. Ingrid Škorňová, PhD.¹, Mgr. Jana Žolková¹, MUDr. Ivana Plameňová, PhD.¹, RNDr. Jela Ivanková¹, doc. RNDr. Zora Lasabová, PhD.², prof. MUDr. Ján Staško, PhD.¹, prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta Martin a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav molekulyvej biológie, Divízia onkológia - Martinské biomedicínske centrum, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta Martin

Vrodená dysfibrinogenémia je kvalitatívna porucha fibrinogénu, ktorá je charakterizovaná diskrepanciou medzi funkčnou hodnotou a antigénom fibrinogénu. Na diagnostiku sú potrebné laboratórne a genetické metódy. Z genetického hľadiska ide o heterozygotné missense mutácie lokalizované hlavne v exóne 2 génu *FGA* a exóne 8 génu *FGG*. Táto zmena na úrovni génu vedie k poruche v jednej alebo vo viacerých fázach premeny fibrinogénu na fibrín, tvorby fibrínovej siete a ďalších dôležitých funkcií fibrinogénu. Klinické prejavy sú veľmi heterogénne, od absencie príznakov až po závažné krvácania alebo trombózy. Vzhľadom na nedostatočný počet randomizovaných štúdií je manažment liečby založený najmä na konsenze odborníkov v hemostáze. Optimálnym spôsobom liečby krvácania je podanie koncentráту fibrinogénu. Liečba trombózy môže byť veľmi náročná. Konkrétne, stratégie manažmentu by mali byť šité na mieru, pričom by sa mal brať do úvahy genotyp, ako aj osobná a rodinná anamnéza krvácania a trombózy.

Kľúčové slová: vrodená dysfibrinogenémia, krvácanie, trombóza, genetická analýza, manažment liečby

Congenital dysfibrinogenemia - laboratory diagnostics and treatment approaches

Congenital dysfibrinogenemia is a qualitative congenital fibrinogen disorder characterized by normal antigen levels of a dysfunctional fibrinogen. The diagnosis is usually based on discrepancies between fibrinogen activity and antigen levels. Diagnosis requires laboratory and genetic methods. Molecular abnormalities, which are frequently heterozygous missense mutations localized in exon 2 of *FGA* and exon 8 of *FGG*, lead to defects in one or more phases of fibrinogen to fibrin conversion, fibrin network formation, and other important functions of fibrinogen. Clinical manifestations of dysfibrinogenemia are very heterogeneous, from absence of symptoms to major bleeding or thrombosis, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, and renal amyloidosis. Owing to the absence of controlled randomized studies, clinical management is mainly based on expert consensus. For the treatment of bleeding, plasma-derived fibrinogen concentrate is the optimal choice. Treatment of thrombosis may be challenging. More specifically, management strategies should be tailored to each patient, taking the personal and familial history of bleeding and thrombosis, the genotype.

Key words: congenital dysfibrinogenemia, bleeding, thrombosis, genetic analysis, treatment approaches

Vask. med., 2018,10(2-3):90-93

Úvod

Vrodené poruchy fibrinogénu sú vzácné poruchy hemostázy, ktoré sú buď kvantitatívne (hypofibrinogenémia, ktorá sa vyznačuje hodnotou fibrinogénu nižšou ako 1,5 g.l⁻¹, a afibrinogenémia, ktorá sa vyznačuje úplným nedostatkom fibrinogénu), alebo kvalitatívne poruchy (dysfibrinogenémia, ktorú charakterizujú štrukturálne abnormality molekuly fibrinogénu vedúce k zmene jeho funkčných vlastností, a hypodysfibrinogenémia, pri ktorej je znížená aj imunologická hladina abnormálneho fibrinogénu pod 1,5 g.l⁻¹) (1, 2). Dodnes je vo svete opísaných viac ako 500 prípadov dysfibrinogenémií. Prvý pacient s vrodenou dysfibrinogenémiou bol diagnostikovaný v roku 1958. V roku 1968 bola identifikovaná aj prvá bodová mutácia

vedúca k vzniku vrodenej dysfibrinogenémie – Fibrinogen Detroit I (2).

Molekulové mechanizmy a identifikácia jednotlivých mutácií nám pomáhajú zlepšovať pochopenie molekuly fibrinogénu a fibrínovej štruktúry (3, 4), polymerizačných mechanizmov (5) a fibrinolýzy (6). Pochopenie týchto mechanizmov rozšírilo naše vedomosti, ktoré sú dôležité pre správny manažment liečby (7). Avšak aj napriek tomu hematológovia, ktorí sa starajú o pacientov s vrodenou dysfibrinogenémiou, musia stále riešiť niekoľko nezodpovedaných otázok. Diagnostika vrodenej dysfibrinogenémie je všeobecne založená na posúdení funkčnej a antigénnej hodnoty fibrinogénu. Toto však môže byť komplikované nedostatočnou senzitivitou niektorých fibrinogénových testov

(3), ako aj potrebou potvrdiť diagnózu genetickou analýzou. Manažment je preto náročný, keďže málo genotypov jasne koreluje s klinickým fenotypom (2), a dokonca asymptomatickí pacienti môžu byť vystavení riziku vzniku kardiovaskulárnych alebo závažných krvácajúcich príhod (8). Cieľom tohto prehľadového článku je uviesť možnosti laboratórnej a molekulyvej diagnostiky a manažmentu liečby vrodených dysfibrinogenémií, ktoré sa používajú v Národnom centre hemostázy a trombózy v Martine.

Laboratórna diagnostika

Laboratórna diagnostika dysfibrinogenémie je založená najmä na štandardných hemostazeologických testoch (t. j. aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), protrombínový čas (PT)

a testy na stanovenie fibrinogénu (1). Funkčné vyšetrenie fibrinogénu podľa Clausa je najpoužívanejšou metódou na stanovenie aktivity fibrinogénu, hoci niektoré automatizované koagulačné analyzátory umožňujú vyšetriť hodnotu fibrinogénu odvodenú od stupňa zmeny rozptylu svetla alebo optickej hustoty počas protrombínového času (PT – derivovaný fibrinogénový test) (9). Medzi týmito dvoma testami sa pozorovala typická variabilita, pričom fibrinogénový test odvodený od PT vykazoval abnormálne hodnoty u pacientov s dysfibrinogenémiou, približne 6-krát vyššie. U pacientov s podozrením na dysfibrinogenémiu by v prvom kroku mal byť vyšetrený aPTT a PT, ako aj funkcia a antigén fibrinogénu. Ak nie je možné vyšetrenie antigénu fibrinogénu, ako metóda druhej voľby sa môže použiť pomer PT – derivovaný fibrinogénový test/FGB podľa Clausa (3). Reptilázový (RT) a trombínový čas (TT) merajú rýchlosť tvorby fibrínu po odštiepení fibrinopeptidov A a B, sú užitočnými testami v diagnostike, ale nie je potrebné ich stanoviť v prvodiagnostike (10). Vo väčšine prípadov je TT a RT predĺžený. Je však potrebné poznamenať, že TT môže byť normálny pri niektorých variantoch fibrinogénu (7). Pri diagnostike dysfibrinogenémie sa využíva aj pomer hodnoty funkcie/antigénu fibrinogénu, ktorý je v prípade dysfibrinogenémie < 0,7. Avšak senzitivita a špecifickosť tejto hodnoty neboli validované prospektívnou štúdiou (3). Po realizácii týchto testov by sa mala vykonať genetická analýza s cieľom potvrdenia diagnózy s následnou realizáciou skríningu blízkyh príbuzných pacienta s vrodenu dysfibrinogenémiou. Navyše by mal genotyp korelovať s klinickým fenotypom. Táto korelácia sa objavuje najmä u pacientov s trombotickým fenotypom (3, 11).

Národné centrum hemostázy a trombózy v Martine v spolupráci s Ústavom hematologie a krvní transfuze v Prahe v súčasnosti začalo realizovať aj ďalšie analýzy – funkčné (t. j. meranie rýchlosti odštiepenia fibrinopeptidov, analýza polymerizácie fibrinového monoméru a fibrinolýza) a štruktúrne (t. j. skenovacia elektrónová mikroskopia, laserová konfokálna mikroskopia, permeabilita, viskoelastické vlastnosti jednotlivých

fibrinových vlákien). Okrem výskumného charakteru týchto analýz, ktorými chceme lepšie pochopiť spôsob tvorby zrazeniny, by nám to malo pomôcť predvídať klinické komplikácie u daného pacienta (obrázok 1). Veľkosť pórov vo fibrinovej sieti, ktorá sa najčastejšie vyhodnocuje pomocou skenovacej elektrónovej mikroskopie, môže napríklad odhaliť krehkosť zrazeniny (čo vedie k vzniku krvácania) alebo môže naznačiť fenotyp k protrombotickej fibrinovej zrazenine (12).

Veľmi dôležité sú v diagnostike aj globálne testy hemostázy, ako je tromboelastografia alebo rotačná tromboelastometria, Tieto metódy patria v súčasnosti medzi kľúčové metódy v diagnostike a manažmente liečby vrodených porúch fibrinogénu. Často sa používajú v klinických štúdiách na hodnotenie odpovede na substitučnú liečbu u pacientov s vrodeným alebo získaným deficitom fibrinogénu (12). Poskytujú informácie o hemostatickej účinnosti založenej na maximálnej pevnosti koagula a umožňujú lepšie zhodnotiť ďalšie aspekty, ako sú kinetika tvorby koagula, interakcie fibrínu s trombocytmi a rýchlosť fibrinolýzy (14).

Genetická diagnostika

Dysfibrinogenémia je autozomálne dominantná porucha fibrinogénu spôsobená zväčša heterozygotnou missense mutáciou v kódujúcej oblasti jedného z troch génov fibrinogénu (FGA, FGB, FGG). Molekulové defekty sú zvyčajne spôsobené bodovou mutáciou, ktorá vedie k substitúcii aminokyseliny. Tieto substitúcie vedú k zmenám, ktoré porušujú štruktúru fibrinogénu tak, že ovplyvňujú uvoľňovanie fibrinopeptidu, fibrinovú polymerizáciu, zosieťovanie fibrínu alebo fibrinolýzu (15). Existujú dve najčastejšie tzv. hotspots mutácie, ktoré sú najdôležitejšie v rámci skríningu mutácií u pacientov s dysfibrinogenémiou. Ide o mutáciu v exóne 2 v géne FGA, Arg35 (v „staršej“ nomenklature, Arg16 bez signálneho peptidu, čo je o 19 aminokyselín menej), ktorá sa nachádza v molekule fibrinogénu v mieste štiepenia trombínom v Aa reťazci. Druhá mutácia je v exóne 8 v géne FGG, Arg301 (Arg275 bez signálneho peptidu s 26 aminokyselinami), ktorá je dôležitá pre fibrinovú polymerizáciu (8). Mutácie v týchto

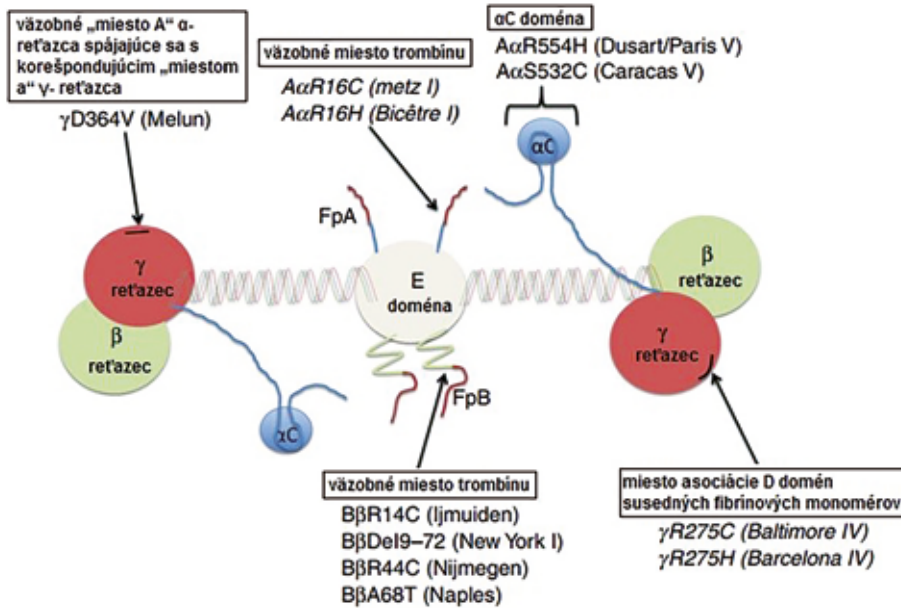
dvoch miestach predstavujú 74 % z mutácií, ktoré boli v rámci švajčiarskej štúdie identifikované u 101 pacientov s dysfibrinogenémiou (11). Tieto hotspots mutácie boli hlásené so širokou škálou klinických prejavov od závažného krvácania po trombotické komplikácie. Podľa údajov zozbieraných Francúzskou skupinou hemostázy a trombózy (GEHT) sa zdá, že väčšina pacientov s mutáciami hotspots je asymptomatická (73 %) (3). U pacientov by sa teda mala začať genetická analýza práve v oblasti exónu 2 v géne FGA 2 a exónu 8 v géne FGG, po ktorom by následne mala pokračovať analýza zvyšných kódujúcich oblastí. Ak však nie je identifikovaná žiadna kauzálna mutácia, je nutné prehodnotiť diagnózu vrodenej dysfibrinogenémie. Niektoré ochorenia, ako sú ochorenia pečene alebo nádorový proces, môžu byť zodpovedné za získané dysfibrinogenémie (11).

Existuje aj niekoľko ďalších kauzálnych mutácií u pacientov s dysfibrinogenémiou, ktoré boli identifikované najmä ako trombofilné mutácie. V roku 1994 Haverkate a Samama vykonali dôležitú štúdiu so zameraním na 26 pacientov. U týchto pacientov bola v mladosti prítomná venózna trombóza bez akéhokoľvek iného vrodeného trombofilného stavu. Analýza 187 príbuzných týchto pacientov ukázala, že 20 z 99 jedincov – členov rodiny s vrodenu dysfibrinogenémiou trpelo trombózou, zatiaľ čo v skupine 88 príbuzných bez defektu nebola hlásená žiadna trombóza. Presvedčivé dôkazy o spojitosti medzi vrodenu dysfibrinogenémiou a trombofiliou sa zistili pri piatich mutáciách fibrinogénu: Fibrinogen Caracas V, Vlissingen, Melun, Naples a Dusart (obrázok 1) (17). Dosiaľ boli opísané rôzne mechanizmy, ktoré vedú k zvýšenému riziku trombózy: zvýšené hodnoty cirkulujúceho trombínu v dôsledku poruchy väzby na fibrinogén (18), zmenená pevnosť, štruktúra a stabilita fibrínu a znížená fibrinolýza vyplývajúca z poškodenia väzby plazminogénu alebo tkanivového aktivátora plazminogénu na abnormálny fibrinogén (11).

Klinické prejavy

Klinické prejavy sú vysokoheterogénne, od asymptomatických až po závažné krvácania alebo trombózy.

Obrázok 1. Schematické znázornenie lokalizácie hotspots mutácií a mutácií, ktoré sú spojené s trombózou, upravené podľa Casini et al., 2015 (3)



U týchto pacientov sú často predĺžené rutinne parametre koagulácie. Krvácavé prejavy sú častejšie, ale zvyčajne majú mierny charakter. Ide najmä o slizničné krvácania. Vo švajčiarskej štúdií boli u 101 pacientov zaznamenané ľahké podliatiny a epistaxa. Je potrebné zdôrazniť, že krvácanie sa zriedkavo objavuje spontánne, ale častejšie súvisí s poranením, pôrodom alebo chirurgickým výkonom (19). Štúdia, ktorá bola realizovaná na 62 pacientoch, ktorí podstúpili 35 malých a 102 veľkých chirurgických výkonov, ukázala, že abnormálne krvácanie bolo počas 9 (6,5 %) veľkých chirurgických výkonov (8). Trombóza je dobre známa komplikácia vrodených dysfibrinogenémii. Niekoľko mutácií fibrinogénu: Paríž V, Caracas V, New York, Neapol (v homozygotnom stave), Nijmegen a Melun sú spojené so zvýšenou citlivosťou na vznik tepnovej a venóznej trombózy vrátane splachnickej a cerebrálnej oblasti (19, 20). Zohľadňujú sa viaceré mechanizmy, ktoré zvyšujú trombotické riziká. Najčastejšie ide o zvýšenú hodnotu cirkulujúceho trombinu v dôsledku poškodenia väzby na fibrinogén, zmenenú pevnosť, permeabilitu, stabilitu fibrinovej siete (21) alebo hypofibrinolýzu vyplývajúce z defektu plazminogénu a tkanivového aktivátora plazminogénu (19). Bol zaznamenaný aj výskyt kardiovaskulárnych ochorení. Väčším rizikom bol vznik venóznych ako tepnových trombóz. Päť mutácií Fibrinogén San Diego I-V bolo

spojených so zvýšenou citlivosťou na rozvoj chronickej tromboembolickej pľúcnej choroby (22). Funkčná analýza purifikovaného fibrinogénu naznačila, že abnormálna štruktúra zrazeniny a hypofibrinolýza prispela k neúplnému rozpusteniu zrazenín po akútnom venóznom tromboembolizme (23). Je však potrebné zrealizovať väčšie analýzy fenotypu a genotypu, ktoré lepšie zhodnotia prevalenciu týchto komplikácií a potvrdia kauzalitu mutácie. Okrem toho môže byť vrodená dysfibrinogenémia spojená aj s renálnou amyloidózou Niekoľko mutácií v C-terminálnej časti fibrinogénu Aα- retazca (Fibrinogén Indianapolis) vedú k extracelulárnemu ukladaniu amyloidných vlákien vytvorených z dysfunkčného fibrinogénu. Následkom tohto procesu je, že tieto fragmenty vedú k zlyhaniu obličiek (24). Zaujímavé je, že pri tomto ochorení je plazmatická aktivita fibrinogénu v norme (19).

Manažment liečby

Odporúčania pre manažment liečby u pacientov s dysfibrinogenémiou sú odvodené od konsenzu odborníkov v oblasti hemostázy a trombózy (25, 26). Zistenie osobnej a rodinnej anamnézy je dôležité pred každou liečbou, o ktorej sa u pacienta uvažuje. Dokonca aj pacienti, ktorí sú v čase diagnostiky asymptomatickí, sú vystavení riziku vzniku symptómov v priebehu života (3). Malo by sa realizovať pravidelné sledovanie

ochorenia sofistikovanejšími analýzami v špecializovaných laboratóriách s cieľom zlepšiť charakteristiku klinického fenotypu. V prípadoch krvácania sa podľa dostupnosti môžu podávať transfúzie čerstvej zmrazenej plazmy (ČZP) alebo protivírusovo ošetrovaného koncentráту fibrinogénu, ktorý uprednostňujeme aj v Národnom centre hemostázy a trombózy v Martine (27). Tento koncentrát predstavuje najlepšiu voľbu liečby z hľadiska bezpečnosti oproti ČZP. Navyše, ČZP nemá presne štandardizované koncentrácie fibrinogénu, čo následne môže byť spojené s potransfúznymi reakciami alebo objemovým preťažením (28). Dosiaľ nie sú, s výnimkou niektorých prípadových štúdií, k dispozícii žiadne jednoznačné dôkazy, ktoré by poskytli usmernenia pre čo najlepšie využitie koncentrátu fibrinogénu v liečbe krvácania pri vrodenej dysfibrinogenémii (7).

Z odporúčaní, ktoré existujú, sa odporúča podať koncentrát fibrinogénu v prípade závažného krvácania tak, aby sa udržala aktivita fibrinogénu nad 1 g/l (28). V prípadoch mierneho krvácania alebo pri menoráгии sa môže zvážiť podanie kyseliny tranexámovej, ak neexistujú žiadne kontraindikácie. Riziko trombózy spojené so substitúciou fibrinogénu je hlavným problémom a malo by sa vždy brať do úvahy (7). Na prevenciu trombózy niektorí lekári kombinujú malé dávky heparínu alebo heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) s podaním koncentrátu fibrinogénu (1). V liečbe trombózy má prednosť podanie antikoagulačnej liečby s LMWH pred kumarínmi, keďže medzinárodné normalizované pomery (INR) môžu byť skreslené v prípade predĺženého PT. Dosiaľ nie sú k dispozícii žiadne jednoznačné údaje o použití priamych perorálnych antikoagancií pri liečbe vrodenej dysfibrinogenémie. Dĺžka liečby sa má dôkladne zhodnotiť na základe genotypu pacienta, osobnej, rodinnej anamnézy a ďalších pridružených trombofilných mutácií. Dlhodobá antikoagulačná liečba by sa mala podávať u pacientov, ktorí majú mutácie spojené s trombofiliou (29,30).

Osobitnú dôležitosť je potrebné klásť na manažment liečby u žien počas gravidity a šestonedelia. Substitučná liečba fibrinogénom koncentrá-

tom je potrebná na udržanie gravidity. Optimálna hodnota koncentrácie fibrinogénu však ešte nebola stanovená. Na základe niekoľkých prípadových štúdií sa zistilo, že v priebehu prvých dvoch trimestrov by mala byť hodnota fibrinogénu vyššia ako 0,5 g/l a na konci tehotenstva by mala byť vyššia ako 1 g/l. V peripartálnom období by sa mala hodnota fibrinogénu pohybovať na úrovni 1,5 – 2,0 g/l (31). Je dôležité mať na pamäti, že tieto režimy musia byť prispôbené každej pacientke individuálne. Hodnotenie minimálnych a maximálnych hodnôt fibrinogénu v priebehu tehotenstva, opakované sonografické kontroly na sledovanie potenciálneho placentárneho krvácania a dôkladná postpartálna tromboprofylaxia môžu znížiť riziko komplikácií (32). Ak ide o použitie spinálnej anestézie, údaje sú obmedzené a mali by sa použiť všeobecné odporúčania pri manažmente iných zriedkavých krvácajúcich porúch (33). U žien počas tehotenstva by mal byť manažment dysfibrinogenémie založený na fenotype. Taktiež boli navrhnuté rôzne stratégie liečby aj v prípadoch opakovaných spontánnych abortov (31). Vo všeobecnosti majú ženy s krvácajúcim fenotypom zvýšené riziko pôrodných komplikácií. Preto by sa mal u nich koncentráta fibrinogénu podávať tak, aby sa udržala hodnota aktivity nad 1,5 g/l. Veľmi dôležité je aj následné pozorovanie týchto žien počas peripartálneho obdobia (19). Pre ženy s trombotickým fenotypom je potrebná dôsledná tromboprofylaxia v období gravidity, v peripartálnom a postpartálnom období (34).

Záver

Napriek relatívnej vzácnosti vrodených porúch fibrinogénu, v súčasnosti aktívne prebiehajú výskumy týchto porúch. Dôležitý pokrok sa dosiahol v pochopení jednotlivých molekulárných mechanizmov, ale aj nových diagnostických metód, ktoré skúmajú funkčné pozadie molekuly fibrinogénu (3). Avšak na zlepšenie pochopenia klinických prejavov u pacientov s vrodenou dysfibrinogenémiou je stále potrebné veľké úsilie na vytvorenie veľkých štúdií, ktorými by sa ešte lepšie pochopili jednotlivé funkč-

né a klinické dôsledky mutácií, ktoré vedú k vzniku týchto ochorení. Vytvorenie medzinárodnej spolupráce a registrov, dokončenie rozsiahlych prospektívnych štúdií a vývoj optimálnych liečebných postupov sú kľúčové kroky, ktoré môžu pomôcť k zlepšeniu manažmentu liečby.

Podakovanie: Práca bola podporovaná projektmi: Grant VEGA 1/0187/17, VEGA 1/0168/16, Grant Univerzity Komenského (UK/64/2018) a Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin, ITMS 26220220187), ktoré sú spolufinancované zo zdrojov EÚ.

Literatúra

1. de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(6):585-595.
2. Šimurda T, Dobrotova M, Staško J, Kubisz P. Vrodené poruchy fibrinogénu, *Interná med* 2016;16(3)95-98.
3. Casini A, Neerman-Arbez M, Ariens RA, et al. Dysfibrinogenemia: from molecular anomalies to clinical manifestations and management. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):909-919.
4. Sugo T, Endo H, Matsuda M, et al. A classification of the fibrin network structures formed from the hereditary dysfibrinogens. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1738-1746.
5. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood.* 2013;121(10):1712-1719.
6. Soria J, Soria C, Caen P. A new type of congenital dysfibrinogenemia with defective fibrin lysis – Dusard syndrome: possible relation to thrombosis. *Br J Haematol.* 1983;53(4):575-586.
7. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, et al. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost.* 2011;9(9):1687-1704.
8. Casini A, Blondin M, Lebreton A, et al. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood.* 2015;125(3):553-561.
9. Miesbach W, Schenk J, Alesci S, et al. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thromb Res.* 2010;126(6):e428-e433.
10. Khare M, Kumar V, Marwah S, Nigam AS, Buxi G. Dysfibrinogenemia with Subgaleal Hematoma: An Unusual Presentation. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32:239-241.
11. Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Casini A. Laboratory and Genetic Investigation of Mutations Accounting for Congenital Fibrinogen Disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(4):356-365.
12. Ariens RA. Fibrin(ogen) and thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* 2013;11:294-305.
13. Lancé, MD. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J.* 2015;13:1.
14. Simurda T, Zolkova J, Snahnicanova Z, et al. Identification of Two Novel Fibrinogen B β Chain Mutations in Two Slovak Families with Quantitative Fibrinogen Disorders. *Int J Mol Sci.* 2017;19:pii: E100.
15. Shapiro SE. Diagnosis and management of dysfibrinogenemia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2018;16(9):602-605.
16. Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, et al. Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(4):499-505.

17. Casini A, Brungs T, Lavenu-Bombled C, et al. Genetics, diagnosis and clinical features of congenital hypodysfibrinogenemia: a systematic literature review and report of a novel mutation. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):876-888.
18. Meh DA, Mosesson MW, Siebenlist KR, et al. Fibrinogen naples I (B beta A68T) nonsubstrate thrombinbinding capacities. *Thromb Res.* 2001;103(1):63-73.
19. Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical features and management of congenital fibrinogen deficiencies. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(4):366-374.
20. Shen YM, Trang V, Sarode R, et al. Fibrinogen Dusart presenting as recurrent thromboses in the hepatic portal system. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25:392-394.
21. Sugo T, Endo H, Matsuda M, et al. A classification of the fibrin network structures formed from the hereditary dysfibrinogens. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1738-1746.
22. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood.* 2009;114(9):1929-1936.
23. Marsh JJ, Chiles PG, Liang NC, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-associated dysfibrinogenemias exhibit disorganized fibrin structure. *Thromb Res.* 2013;132(6):729-734.
24. Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar A, et al. Hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis: clinical phenotype and role of liver transplantation. *Blood.* 2010;115(21):4313, author reply 4314-4315.
25. Peyvandi F, Bidlingmaier C, Garagiola I. Management of pregnancy and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(6):311-317.
26. de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Treatment of congenital fibrinogen disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(7):979-992.
27. Šimurda T, Dobrotová M, Staško J a spol. Afibrinogenémia a dysfibrinogenémia. *Vaskulárna medicína.* 2015;7(2):78-80.
28. Bevan DH. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? *Thromb Res.* 2009;124:S12-16.
29. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdhary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N, BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014;167(3):304-326.
30. Neerman-Arbez M, de Moerloose P. Hereditary fibrinogen abnormalities. In: Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Prchal J, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*, 8th edn. New York, NY: McGraw-Hill, 2010. 1-33 p.
31. Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res.* 2012;130:S7-S11.
32. Lebreton A, Casini A, Alhayek R, Kouteich KL, Neerman-Arbez M, de Moerloose P. Successful pregnancy under fibrinogen substitution in a woman with congenital afibrinogenemia complicated by a postpartum venous thrombosis. *Haemophilia.* 2015;21(1):e108-e110.
33. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2011;17:20-30.
34. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia.* 2004;10(5):593-628.

MUDr. Tomáš Šimurda, PhD.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UN Martin
Kollárova 2, 036 01 Martin
tomas.simurda@uniba.sk

