SOUHRNNÉ/EDUKAČNÍ PRÁCE

Dědičné trombocytopenie

Pešová M.[1, 2], Staňo Kozubík K.[1, 2], Pál K.[2], Šmída M.[1, 2], Baloun J.[2], Radová L.[2], Pospíšilová Š.[1, 2], Doubek M.[1, 2]
[1]Interní hematologická a onkologická klinika Lékařské fakulty a Masarykovy univerzity, Brno
[2]Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

Transfuze Hematol. dnes, 24, 2018, No. 1, p. 14–26

SOUHRN

Dědičné trombocytopenie jsou vzácnou a heterogenní skupinou onemocnění. V posledních letech se díky rozvoji zejména molekulárně biologických metod značně zlepšily možnosti jejich správné diagnózy. Pomocí sekvenování nové generace *(next generation sequencing, NGS)* bylo odhaleno mnoho vrozených variant v genech, které jsou za vznik těchto onemocnění zodpovědné. V současné době je známo několik desítek genů, které jsou se vznikem dědičných trombocytopenií asociovány. Kauzální varianty jsou často specifické pro danou rodinu. Identifikované kauzální varianty obvykle vedou k poruchám produkce nebo struktury a funkce trombocytů.
Projevy onemocnění se u různých pacientů liší. Krvácení v důsledku sníženého počtu trombocytů se u řady pacientů obvykle nevyskytuje. Zato jsou některé typy dědičných trombocytopenií asociovány s dalšími získanými onemocněními a poruchami, například se zvýšeným rizikem vzniku hematologických malignit. Znalost správné diagnózy je tedy pro pacienty zásadní z hlediska volby odborné péče, léčby a zvážení rizika pro další generace.

KLÍČOVÁ SLOVA

dědičné trombocytopenie – varianty genů – sekvenování nové generace – megakaryopoéza – trombopoéza

SUMMARY

Pešová M., Staňo Kozubík K., Pál K., Šmída M., Baloun J., Radová L., Pospíšilová Š., Doubek M.
Inherited thrombocytopenias
Inherited thrombocytopenias are a rare and heterogeneous group of diseases. In recent years, an exceedingly detailed diagnosis of thrombocytopenia has become possible thanks to developments in the methods of molecular biology. Using next-generation sequencing (NGS), many congenital variants in genes responsible for the development of this disease have been identified. Currently, dozens of genes are associated with the development of inherited thrombocytopenias. Causal variants are often family-specific. Identified causal variants usually lead to the malfunction (impairment) of production or structure and function of platelets (thrombocytes).
The disease may manifest differently in individual patients. Bleeding due to low-platelet count is usually not present in many patients. However, some inherited thrombocytopenias are associated with additional acquired disorders, for example haematological malignancies. Correct diagnosis of thrombocytopenia is essential for specialized care, therapeutic approach and risk assessment to the offspring of affected patients

KEY WORDS

inherited thrombocytopenias – gene variants – next generation sequencing – megakaryopoiesis – thrombopoiesis

ÚVOD

Trombocytopenie je patologický stav snížení počtu krevních destiček (trombocytů) v krvi pod 150×10^9/l. To může zvýšit riziko vzniku krvácení. Trombocytopenie vzniká na základě získaných nebo dědičných příčin. Obě formy trombocytopenie jsou nezřídka navzájem zaměňovány [1]. Vznik získané trombocytopenie je nejčastěji spojen s imunitními mechanismy. Dědičné trombocytopenie jsou obvykle podmíněny vrozenými mutacemi vedoucími k poruchám produkce nebo struktury a funkce trombocytů.

Trombocytopenie patří mezi vzácná onemocnění. Dosud je známo přibližně 30 forem dědičných trombocytopenií s dobře definovaným genetickým defektem [2, 3] (tab. 1).

Některé typy dědičných trombocytopenií jsou asociovány s dalšími získanými onemocněními a poruchami, které se mohou projevit jak v raném, tak

proLékaře.cz | 9.11.2026

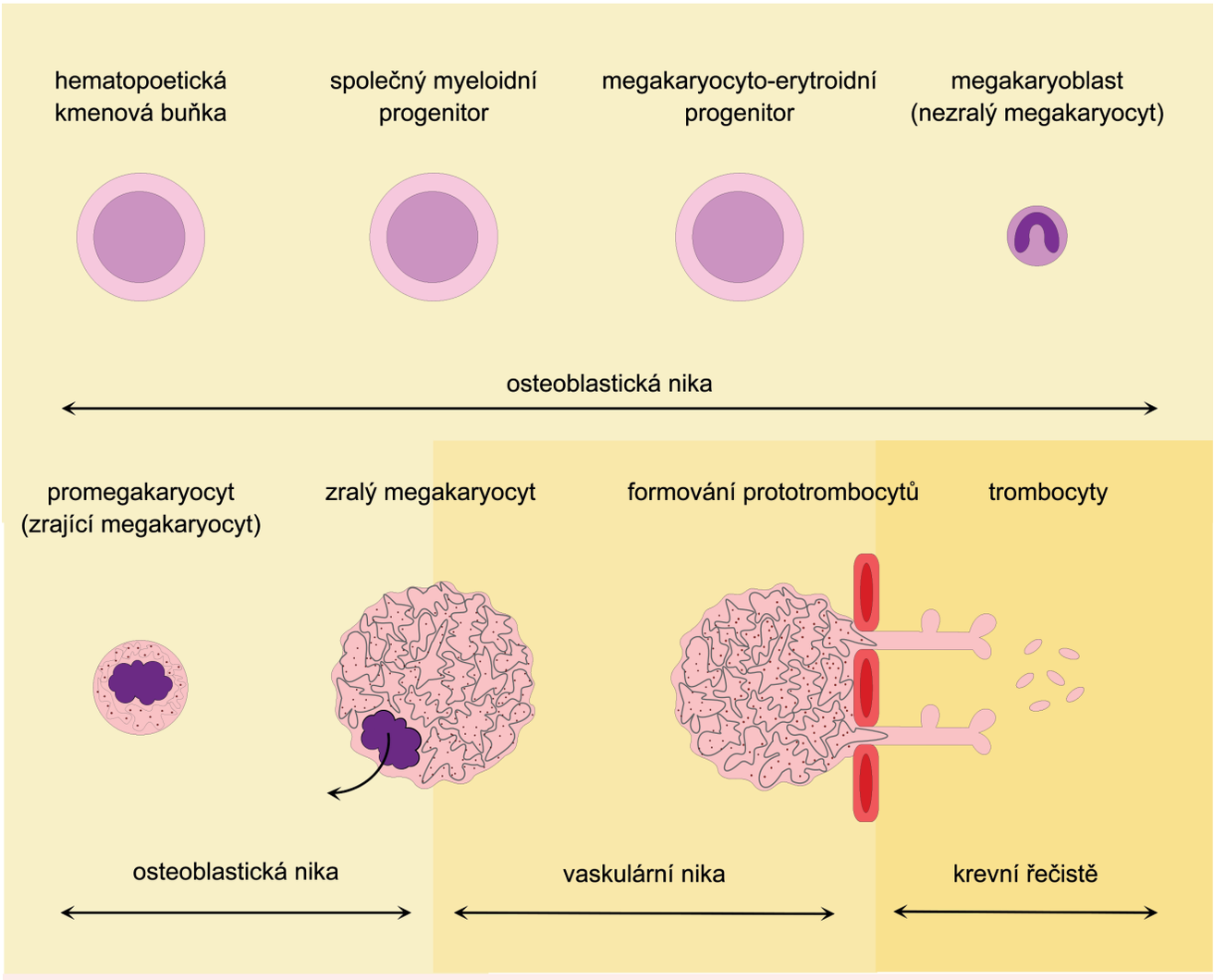
v dospělém věku a ohrožují život člověka více než krvácení. Například varianty v genu *MYH9* často vedou k poškození a následnému selhání ledvin nebo k hluchotě [3]. Varianty v genech *ETV6*, *ANKRD26*, a *RUNX1* představují vyšší riziko vzniku hematologických malignit ve srovnání se zdravou populací [4].

Na základě standardních diagnostických metod [1], které zahrnují například morfologické vyšetření trombocytů, od sebe nelze vždy odlišit jednotlivé typy dědičných trombocytopenií. Fenotyp onemocnění se liší v závislosti na povaze a umístění genetického poškození v konkrétním genu a úloze kódovaného proteinu v jiných tkáních. S nástupem metod sekvenování nové generace (*next generation sequencing*, NGS) se možnosti diagnózy dědičných trombocytopenií podstatně zlepšily [5], a lze tak snáze detekovat kauzální varianty, které jsou často unikátní a specifické pro danou rodinu [6]. U nově nalezených potenciálně kauzálních variant dosud neznámého významu je třeba pomocí funkční analýzy zjistit jejich možný patogenní vliv [7].

Ve většině případů se nové patogenní varianty podmiňující dědičnou trombocytopenii vyskytují v genech účastnících se megakaryopoézy a trombopoézy (obr. 1).

MEGAKARYOPOÉZA A TROMBOPOÉZA

Vytvoření funkčního zralého trombocytu trvá u člověka zhruba 5 dní a začíná stejně jako u ostatních krevních buněk, v kostní dřeni u hematopoetické kmenové buňky. Ta se vyvíjí ve společný myeloidní progenitor



Obr. 1. Megakaryopoéza a trombopoéza

proLékaře.cz | 9.11.2026

Tab. 1. Přehled genů způsobujících dědičné trombocytopenie a jejich základní charakteristiky

Typ defektu	Gen	Název onemocnění	Lokalizace na chromozomu	Typ dědičnosti	Fenotyp
Narušení rané fáze megakaryopoézy	*HOXA11*	radioulnární synostóza s amegakaryotickou trombocytopenií	7p15.2	AD	proximální srůst kosti loketní a vřetenní
	MECOM	radioulnární synostóza s amegakaryotickou trombocytopenií	3q26.2	AD	proximální srůst kosti loketní a vřetenní
	MPL	vrozená amegakaryotická trombocytopenie	1p34.2	AR	predispozice k pancytopenii
	RBM8A	trombocytopenie s chybějící vřetení kostí	1q21.1	AR	chybějící vřetenní kost
	THPO	nemoci asociované s THPO	3q27.1	AR	predispozice k aplastické anémii
Narušené dozrávání megakaryocytů	*ANKRD26*	trombocytopenie 2	10p12.1	AD	predispozice k hematologickým malignitám
	ETV6	trombocytopenie 5	12p13.2	AD	predispozice k hematologickým malignitám
	FLI1	trombocytopenie asociovaná s FLI1	11q24.3	AD, AR	pouze trombocytopenie
	FYB	trombocytopenie asociovaná s FYB	5p13.1	AR	pouze trombocytopenie
	GATA1	X-vázaná trombocytopenie	Xp11.23	X-vázaná	thalasemie, erytropoetická porfyrie
		X-vázaná trombocytopenie s thalasemií			
		vrozená erytropoetická porfyrie			
Narušené dozrávání megakaryocytů	*GFI1B*	krvácivá porucha destičkového typu 17	9q34.13	AD	pouze trombocytopenie
	RUNX1	rodinná poruchu destiček se sklony k myeloidním malignitám	21q22.12	AD	predispozice k hematologickým malignitám
	SRC	trombocytopenie 6	20q11.23	AD	myelofibróza a patologie kostí
Narušené formování prototrombocytů, uvolňování trombocytů a jejich předčasné odstraňování z krevního oběhu	*ACTN1*	krvácivá porucha destičkového typu 15	14q24.1	AD	pouze trombocytopenie
	CYCS	trombocytopenie 4	7p15.3	AD	pouze trombocytopenie
	DIAPH1	makrotrombocytopenie a percepční nedoslýchavost	5q31.3	AD	ztráta sluchu
	FLNA	trombocytopenie asociovaná s FLNA	Xq28	X-vázaná	onemocnění mozku, srdce a svalů
	GP1BA	Bernard-Soulierův syndrom	17p13.2	monoalelický: AD, bialelický: AR	pouze trombocytopenie
		pseudo von Willebrandova choroba		AD	pouze trombocytopenie
	GP1BB	Bernard-Soulierův syndrom	22q11.21	monoalelický: AD, bialelický: AR	pouze trombocytopenie
	GP9	Bernard-Soulierův syndrom	3q21.3	AD	pouze trombocytopenie

proLékaře.cz | 9.11.2026

Pokračování tabulky 1

Typ defektu	Gen	Název onemocnění	Lokalizace na chromozomu	Typ dědičnosti	Fenotyp
Narušené formování prototrombocytů, uvolňování trombocytů a jejich předčasné odstraňování z krevního oběhu	ITGA2B	Glanzmannova trombasténie (krvácivá porucha destičkového typu 16)	17q21.31	AD	pouze trombocytopenie
	ITGB3	Glanzmannova trombasténie (krvácivá porucha destičkového typu 16)	17q21.32	AD	pouze trombocytopenie
	MYH9	onemocnění spojená s MYH9	22q12.3	AD	predispozice k hluchotě, kataraktě a nefropatii s proteinurií
	NBEAL2	syndrom šedých destiček	3p21.31	AR	pouze trombocytopenie
	PRKACG	krvácivá porucha destičkového typu 19	9q21.11	AR	pouze trombocytopenie
	SLFN14	krvácivá porucha destičkového typu 20	17q12	AD	pouze trombocytopenie
	TRPM7	trombocytopenie asociovaná s TRPM7	15q21.2	AD?	trombocytopenie
	TUBB1	makrotrombocytopenie asociovaná s TUBB1	20q13.32	AD	pouze trombocytopenie
	vWF	von Willebrandova choroba typu 2B	12p13.31	AD	trombocytopenie
	WAS	Wiskott-Aldrichův syndrom	Xp11.23	X-vázaná	predispozice k autoimunitním onemocněním, infekcím a malignitám
		Xvázaná trombocytopenie			
geny nepodílející se na megakaryopoéze a trombopoéze	ABCG5	trombocytopenie asociovaná s fytosterolémií	2p21	AR	fytosterolemie
	ABCG8	trombocytopenie asociovaná s fytosterolémií	2p21	AR	fytosterolemie
	STIM	Stormorkenův syndrom, Yorkův destičkový syndrom	11p15.4	AD	svalová slabost
Další geny s potenciálně patogenními variantami u pacientů s dědičnou trombocytopenií: *TPM4, PADI2, TTF2, ANKRD18A, FRMPD1, GNE, MKL1.*					

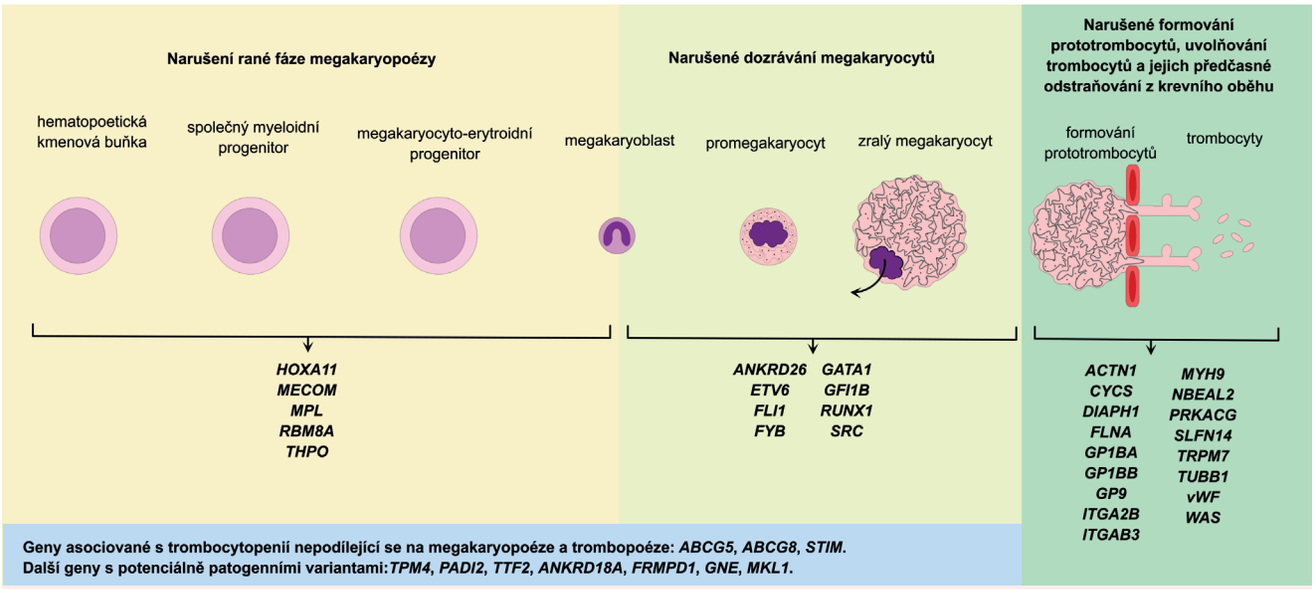
Lokalizace genů na chromozomech podle GRCh38/hg38.
AR – autozomálně recesivní, AD – autozomálně dominantní.

a následně v bipotentní megakaryocyto-erytroidní progenitor. Z něho se nakonec může přes vývojová stadia megakaryoblastu a promegakaryocytu diferencovat zralý megakaryocyt (obr. 2).

Megakaryocyt během zrání prochází endomitózou, kdy dochází k mnohonásobnému zmnožení genomu v jádře, ale buňka se již nedělí. Megakaryocyt zvětšuje svoji velikost, naplňuje svůj obsah specifickými granuly a proteiny cytoskeletu a vytváří zvrásněný povrch prostřednictvím invaginací. Celý tento proces je nazýván megakaryopoéza a trvá několik dní [8].

Zralé megakaryocyty poté mohou produkovat trombocyty – tento proces je označován jako trombopoéza a trvá pouze několik hodin. Megakaryocyt vytěsní jádro a přeuspořádá svůj objem do zhruba 10–20 prototrombocytů. Ty se postupně prodlužují, zužují a opakovaně se větví. Na konci těchto výběžků se formují trombocyty, které jsou uvolňovány do krevního řečiště, kde přežívají 7–10 dní [8].

proLékaře.cz | 9.11.2026

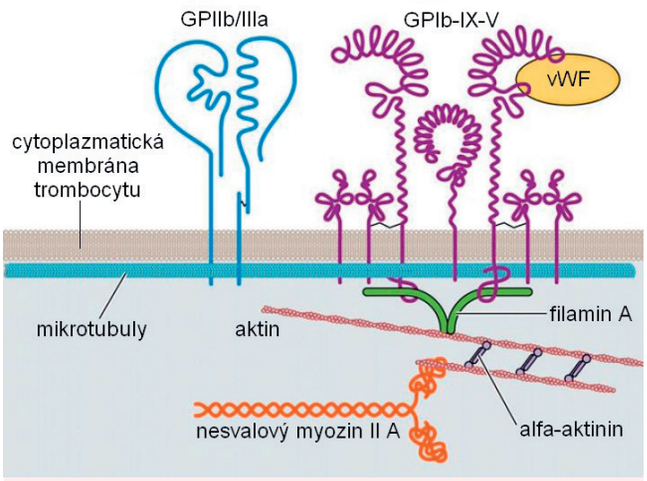


Obr. 2. Zařazení genů asociovaných s dědičnými trombocytopeniemi do jednotlivých fází megakaropoézy a trombopoézy

REGULACE MEGAKARYOPOÉZY A TROMBOPOÉZY

Hlavním růstovým faktorem megakaryopoézy je trombopoetin (TPO), který se váže na specifický receptor megakaryocytů – c-Mpl. TPO řídí proliferaci hematopoetických kmenových buněk, také stimuluje zvětšování a endomitózu megakaryocytů včetně jejich následného formování do prototrombocytů [9].

Na zrání megakaryocytů se také podílí množství transkripčních faktorů, které tvoří komplexy regulující organizaci chromatinu za účelem specifické aktivace genů pro megakaryocytární linii nebo mohou tlumit genovou expresi pro vývoj jiných buněčných typů [10].



Obr. 3. Důležité proteiny (vznikajících) trombocytů (upraveno podle [13])

Hlavním transkripčním faktorem je GATA1, který tvoří komplexy s ostatními transkripčními faktory, jako jsou FOG (*friend of* GATA), ETS (*erythroblast transformation specific*) a RUNX1 [10]. Aktivovaný protein GATA1 způsobí přeprogramování společného myeloidního progenitoru na megakaryocyto-erytroidní progenitor [11]. RUNX1 je důležitý pro vznik definitivních hematopoetických linií [10].

Dokud však nedojde k diferenciaci a dozrání megakaryocytů, je v osteoblastické nice díky kolagenu I, který se váže na integrin α2β1 na povrchu megakaryocytů, inhibováno formování prototrombocytů [12]. Nesvalový myozin IIA (NMIIA) skrze Rho/Rho-asociovanou proteinkinázovou signální dráhu zprostředkovanou vazbou kolagenu I a integrinu α2β1 také zabraňuje předčasnému uvolňování nedozrálých trombocytů z megakaryocytů, dokud nedosáhnou vaskulární niky [13]. Zatímco osteoblastická nika poskytuje megakaryocytům prostředí pro vývoj a dozrávání, vaskulární nika zvyšuje tvorbu prototrombocytů [8].

Klíčovou roli v trombopoéze hraje také cytoskelet (obr. 3). Je důležitý jak pro formování prototrombocytů, tak pro transport organel a granul do prototrombocytů. β1-tubulin zajišťuje formování a prodlužování prototrombocytů [14]. Dimery α-aktininu stabilizují a spojují aktinová filamenta [13] a F-aktin vytváří místa pro větvení prototrombocytů [15]. Na aktin je skrze filamin A navázaný také GPIba [13]. Ten je součástí membránového glykoproteinového (GP) komplexu Iba-IX-V, jehož prostřednictvím ve vaskulární nice docha-

proLékaře.cz | 9.11.2026

zí k vazbě na vWF, což umožňuje přilnutí k endotelu kapilár [8]. Prototrombocyty vznikající ve vaskulární nice se větví a dochází k uvolňování trombocytů do krevního řečiště.

GENY ASOCIOVANÉ S TROMBOCYTOPENIEMI: NARUŠENÍ RANÉ FÁZE MEGAKARYOPOÉZY

MPL

MPL gen (*MPL proto-onkogen, thrombopoietin receptor*) kóduje receptor pro TPO. Varianty tohoto genu jsou zodpovědné za vznik autozomálně recesivní (AR) vrozené amegakaryotické trombocytopenie (CAMT) [16].

CAMT se dělí na 2 podtypy [17] podle typu mutací. U 1. podtypu dochází k úplné ztrátě TPO receptoru, u 2. podtypu je typická reziduální aktivita TPO receptoru.

V důsledku poškození genu *MPL* nejsou multipotentní hematopoetické progenitory schopny sebeobnovy a dozrávání v progenitory megakaryocytů/erytrocytů, což narušuje vývoj krevních buněk a způsobuje vznik trombocytopenie nebo i pancytopenie [18].

THPO

Gen pro *THPO* (*thrombopoietin*) kóduje protein TPO. Interakce mezi TPO a jeho MPL-receptorem zodpovídá za megakaryopoézu, aktivaci trombocytů a udržování hematopoetických kmenových buněk.

Dosud byla popsaná pouze jediná rodina s *THPO* variantou, která je příčinou trombocytopenie. V homozygotním stavu zodpovídá za vznik aplastické anémie, v heterozygotním stavu způsobuje mírnou trombocytopenii. Vlivem vzniklé varianty dochází při megakaryopoéze k utlumení TPO/MPL signální dráhy [19].

HOXA11 a MECOM

Skupina *HOX* (*homeobox*) genů kóduje vysoce konzervované proteiny vázající se na DNA a má vliv na regulaci vývoje končetin u obratlovců [20]. Funkce genu *HOXA11* (*homeobox A11*) v megakaryopoéze není přesně známá. Pravděpodobně hraje roli ve vývoji raných hematopoetických buněk [21].

Gen *MECOM* (*MDS1 and EVI1 complex locus*) kóduje protein EVI1 (*ecotropic viral integration site 1*), který je důležitý pro hematopoézu a vývoj předloktí a prstů.

V důsledku delece ve vysoce konzervované oblasti *HOXA11* vzniká zkrácený protein, který není schopen interagovat se sekvencí DNA, na kterou se běžně váže. Substituce v genu *MECOM* narušují konzervovanou oblast proteinu EVI1, což ovlivňuje jeho stabilitu a schopnost vázat se na DNA [21]. Autozomálně dominantní (AD) varianty v genu *HOXA11* nebo *MECOM* byly nalezeny u pacientů s radioulnární synostózou doprovázenou amegakaryotickou trombocytopenií.

RBM8A

Gen *RBM8A* (*RNA binding motif protein 8A*) kóduje protein Y14, který je součástí komplexu spojujícího exony.

Varianty v tomto genu způsobují AR trombocytopenii s chybějící vřetenní kostí. Aby se onemocnění projevilo, musí být obě alely poškozené: buď ztráta jedné alely a mutace alely druhé, nebo mutace v obou alelách. Varianty pouze na jedné alele genu *RBM8A* byly nalezeny i ve zdravé populaci [22].

Následkem poškození obou alel *RBM8A* vzniká po translaci zkrácený produkt [22] a množství proteinu Y14 je snížené. Jak přesně tento protein působí při megakaryopoéze, není známo. Pravděpodobně jsou mutací narušeny signální dráhy ovlivňující receptor pro TPO [23].

GENY ASOCIOVANÉ S TROMBOCYTOPENIEMI: NARUŠENÉ DOZRÁVÁNÍ MEGAKARYOCYTŮ

ANKRD26

Varianty genu *ANKRD26* (*ankyrin repeat domain 26*) se nachází v 5′ nepřekládané oblasti genu [24, 25] a způsobují AD trombocytopenii typu 2. Na takto mutovanou oblast se nemohou vázat transkripční faktory *RUNX1* a *FLI1*, které působí jako negativní regulátory exprese, a proto dochází k nadměrné expresi genu *ANKRD26* ve zrajících megakaryocytech. To vede ke zvýšené aktivaci ERK (*extracellular signal-regulated kinases*) signální dráhy, k následným defektům při formování prototrombocytů a ke vzniku trombocytopenie [26].

U pacientů s mutací v genu *ANKRD26* je také pozorován zvýšený výskyt leukemie a rakoviny obecně [25].

RUNX1

Gen *RUNX1* (*runt related transcription factor 1*) je důležitý pro diferenciaci megakaryocytů a lymfocytů. Rovněž se podílí na udržování hematopoetických kmenových buněk [27].

Zárodečné varianty v genu *RUNX1* způsobují vzácnou AD rodinnou poruchu destiček se sklony k myeloidním malignitám. Nalezené varianty jsou obvykle specifické pro danou rodinu [6] a mají charakter mutací se ztrátou funkce [28]. Jejich následkem je narušena schopnost vazby na DNA.

U jedinců s defektním genem *RUNX1* dochází k narušení vzniku pluripotentních buněk a k patologické diferenciaci megakaryocytů [28].

proLékaře.cz | 9.11.2026

Varianty v genu *RUNX1* jsou spojené i se vznikem myelodysplastického syndromu a s akutní myeloidní leukemií [6].

ETV6

Gen *ETV6* (*ETS variant 6*) kóduje transkripční represor patřící do ETS rodiny [29] a je důležitý pro megakaryopoézu i trombopoézu [30].

Zárodečné varianty v *ETV6* způsobují AD trombocytopenii s predispozicí k hematologickým malignitám, zejména k akutní lymfoblastické leukemii [31, 32].

Somatické varianty v *ETV6* genu se vyskytují i v genomu solidních nádorů, T-buněčných leukemií a myelodysplastického syndromu [33, 34]. Zajímavé je, že některé zárodečné varianty se nachází v tzv. „*hot-spots*" somatických variant asociovaných s malignitami [35].

Defektní forma ETV6 transkripčního faktoru se místo v jádře vyskytuje v cytoplazmě a schopnost regulace transkripce (represe i aktivace genů) je snížená [32, 35, 36]. U zárodečných variant byl také pozorován *in vitro* narušený vývoj megakaryocytů a narušený vznik prototrombocytů [36].

FLI1

FLI1 gen (*Fli-1 proto-oncogene, ETS transcription factor*) kóduje transkripční faktor z ETS rodiny účastnící se terminálních fází diferenciace megakaryocytů. Po interakci s GATA1 se společně podílí na zvýšené expresi např. genů *GP9* a *GP1BA* [37].

Gen *FLI1* je součástí deletovaného úseku u AD Paris-Trousseauova syndromu, mezi jehož projevy patří trombocytopenie. Hemizygotní delece *FLI1* je spojována s defekty při vývoji megakaryocytů [38]. Kromě této delece bylo popsáno několik bodových záměn vedoucích k trombocytopenii jak s AD [39], tak s AR dědičností [40].

Vlivem popsaných variant je narušena schopnost vazby proteinu FLI1 na DNA, a dochází tak ke snížené aktivaci genů důležitých pro megakaryopoézu [39, 40].

GATA1

GATA1 (*GATA binding protein 1*) leží na chromozomu X a kóduje stejnojmenný transkripční faktor. Ten aktivuje geny pro diferenciaci erytrocytů a megakaryocytů a tlumí expresi genů pro jiné buněčné linie [41].

Většina variant v genu *GATA1* je popsána u X-vázané trombocytopenie. Varianty tohoto genu byly ovšem nalezeny i u X-vázané trombocytopenie s thalasemií [42] a u vrozené erytropoetické porfyrie, mezi jejíž projevy patří trombocytopenie [43].

Dosud popsané varianty způsobí sníženou interakci mezi GATA1 proteinem a jeho kofaktorem FOG1 [42, 44–46], zatímco schopnost vazby GATA1 na DNA není narušena, nebo narušení interakce GATA1 s TAL1 (*T-Cell Acute Lymphocytic Leukemia 1*) kofaktorovým komplexem [47, 48]. Tímto se naruší vývoj megakaryocytů a erytrocytů.

GFI1B

GFI1B (*growth factor independent 1B transcriptional repressor*) je transkripčním faktorem, který se váže na promotory mnoha cílových genů účastnících se hematopoézy [49].

Dosud detekované varianty způsobují buď AD makrotrombocytopenii [49, 50], nebo AR formu syndromu šedých destiček [51].

Všechny varianty narušují v proteinu GFI1B doménu důležitou pro vazbu na DNA. Narušeno je také terminální dozrávání megakaryocytů, které produkují velké prototrombocytární výběžky v malém množství [50].

FYB

Gen *FYB* (*FYN binding protein*) kóduje protein podílející se na aktivaci trombocytů. Také kontroluje expresi interleukinu 2.

Dosud popsané zárodečné varianty v genu FYB způsobují AR trombocytopenii s malými trombocyty. Varianty mají nejspíše za následek vznik předčasně ukončeného FYB proteinu [52,53]. Ten ve zkrácené formě není schopen indukovat vnitrobuněčné signální dráhy, které běžně vedou ke změnám cytoskeletu.

SRC

Gen *SRC* (*SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase*) kóduje c-Src nereceptorovovou tyrozinovou kinázu.

Byla popsána jediná varianta tohoto genu způsobující AD trombocytopenii, myelofibrózu a patologii kostí. Narušuje autoinhibici c-Src kinázy, proto dochází k její neustálé aktivaci v megakaryocytech i trombocytech. Megakaryocyty jsou proto nezralé a téměř nedochází k formování prototrombocytů [54].

GENY ASOCIOVANÉ S TROMBOCYTOPENIEMI: PORUCHA FORMOVÁNÍ PROTOTROMBOCYTŮ A UVOLŇOVÁNÍ TROMBOCYTŮ

ITGA2B, ITGB3

Geny *ITGA2B* (*integrin subunit alpha 2b*) a *ITGB3* (*integrin subunit beta 3*) kódují integrin αIIBβ3 účastnící se trombopoézy [55].

Varianty v těchto genech způsobují vzácnou AD Glanzmannovu trombastenii, mezi jejíž projevy, na rozdíl od AR typu této nemoci, patří makrotrombocytopenie.

proLékaře.cz | 9.11.2026

GP1BA, GP1BB, GP9

Geny *GP1BA* (*glycoprotein Ib platelet alpha subunit*), *GP1BB* (*glycoprotein Ib platelet beta subunit*) a *GP9* (*glycoprotein IX platelet*), kódují 3 ze 4 podjednotek GPIb-IX-V komplexu. Ten na trombocytech slouží jako receptor pro vWF. Pro správnou funkci GPIb-IX-V komplexu je třeba, aby byly účinně exprimovány všechny jeho podjednotky [56].

Varianty ve výše zmíněných genech způsobují Bernard Soulierův syndrom (BSS), a ani přes vysoký počet popsaných variant v těchto genech nebyly nalezeny žádné *hot-spot* oblasti [57].

Bialelický AR BSS je nejčastější variantou tohoto onemocnění. Vznik onemocnění je ve 28 % případů způsoben variantami v genu *GP1BA*, ve 28 % variantami v genu *GP1BB* a nejčastěji (44 %) variantami v genu *GP9*.

Podjednotky narušené některou z popsaných mutací nedokáží vytvořit stabilní GPIb-IX-V komplex. Ten poté není detekovatelný nebo vzniká pouze v malé míře [57]. vWF se na chybějící nebo nestabilní GPIb-IX-V komplex nemůže vázat a megakaryocyty nejsou schopny vytvářet prototrombocyty [58], což vede ke vzniku trombocytopenie.

Vzácnější formou onemocnění je monoalelický AD BSS. Ten může být způsoben variantami v genu *GP1BA* [59] a v genu *GP1BB* [60].

Varianty v genu *GP1BA* jsou navíc zodpovědné i za vznik AD pseudo von Willebrandovy choroby [61]. U tohoto typu onemocnění varianty zvyšují afinitu podjednotky GPIba k vWF. Dochází tak ke spontánní aglutinaci trombocytů, což vede ke sníženému výskytu plazmatického vWF a trombocytopenie vzniká v důsledku přesunu destiček mimo krevní oběh [57].

MYH9

MYH9 (*myosin heavy chain 9*) kóduje těžký řetězec NMIIA.

Varianty v tomto genu způsobují AD makrotrombocytopenii, která patří mezi nejčastější formy dědičné trombocytopenie [62]. V současné době je identifikováno několik desítek variant genu *MYH9*. Jejich následkem je poškození NMIIA a předčasné formování prototrombocytů. Počet vznikajících výběžků je omezen, což snižuje výsledný počet zralých trombocytů [63]. Uvolňování trombocytů napomáhá kapilární proudění. NMIIA je k tomuto proudění následkem variant genu *MYH9* necitlivý, což vede ke vzniku malého množství velkých trombocytů [64].

U většiny pacientů s variantou v genu *MYH9* se v průběhu života vyvinou také další defekty, např. senzoneurální hluchota, presenilní katarakta nebo nefropatie s proteinurií. Typ a umístění genetického defektu mají vliv na výsledný fenotyp, proto stanovení kauzální varianty umožňuje nastavení lékařské péče.

DIAPH1

DIAPH1 (*diaphanous related formin 1*) kóduje stejnojmenný protein, který se podílí na regulaci cytoskeletu a funguje jako Rho-efektor [65].

Popsaná varianta tohoto genu způsobuje AD makrotrombocytopenii a percepční nedoslýchavost [66]. Vlivem této varianty dochází k předčasnému ukončení proteinu v oblasti autoinhibiční DAD (*diaphanous autoregularoty*) domény, proto je protein DIAPH1 neustále v aktivním stavu. Tím pádem dochází ke změnám cytoskeletu – aktinová filamenta jsou sestavována intenzivněji a mikrotubuly jsou stabilizovány. To pravděpodobně vede k omezenému formování prototrombocytů a zrychlené proliferaci megakaryocytů.

TRPM7

Gen *TRPM7* (*transient receptor potential cation channel subfamily M member 7*) kóduje stejnojmenný neustále aktivovaný iontový kanál s cytosolickou α-kinázovou doménou.

Popsané varianty způsobují makrotrombocytopenii. Následkem mutací je snížena funkčnost membránového kanálu *TRPM7*, což vede k narušení homeostázy iontů Mg2+. Nedostatek Mg2+ iontů v buňce poté nedokáže regulovat množství aktivovaného NMIIA, dochází proto k narušení cytoskeletu a narušení formování prototrombocytů [67].

ACTN1

Gen *ACTN1* (*actinin alpha 1*) kóduje jednu z isoforem α--aktininu, která se hojně vyskytuje v megakaryocytech a trombocytech, kde se účastní organizace cytoskeletu [68].

AD vrozená makrotrombocytopenie je způsobena jednonukleotidovými záměnami. V důsledku popsaných mutací tohoto genu dochází v megakaryocytech k dezorganizaci aktinových filament, tvar a počet výběžků prototrombocytů je odlišný od „*wild-type*“ formy a tvorba trombocytů je snížená [68].

FLNA

Filamin A kódovaný genem *FLNA* (chromozom X) propojuje síť aktinových filament, váže je k buněčné membráně a také váže množství signálních proteinů.

Varianty v genu *FLNA* vedou ke vzniku vzácných vývojových onemocnění mozku, srdce a svalů [69] a v několika případech i k dědičné trombocytopenii. Vlivem těchto mutací dochází k degradaci cytoskeletu. Následkem je zamezení vzniku prototrombocytů [70].

proLékaře.cz | 9.11.2026

PRKACG

Gen *PRKACG* (*protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha*) kóduje γ-izoformu katalytické podjednotky cAMP-dependentní proteinkinázy A.

Nukleotidová substituce *PRKACG* vede k narušené aktivitě proteinkinázy A, což vede k vysoké intracelulární koncentraci cAMP. Vysoká hladina cAMP může snižovat fosforylaci filaminu A, čímž se snižuje jeho množství v megakaryocytech. Vlivem této mutace může dojít ke vzniku AR makrotrombocytopenie na úrovni formování prototrombocytů [71].

TUBB1

Gen *TUBB1* (*tubulin beta 1 class VI*) kóduje β1-tubulin, který je přítomný pouze v megakaryocytech a trombocytech. Společně s α-tubulinem tvoří mikrotubuly, které jsou klíčové pro formaci a uvolnění trombocytů.

Tento proces je narušen při AD makrotrombocytopenii v důsledku přítomnosti patogenních variant v *TUBB1*. Vznik defektního β1-tubulinu narušuje správné sestavení mikrotubulů a vzniká pouze omezený počet prototrombocytárních výběžků, ze kterých se formují trombocyty [72,73].

NBEAL2

Gen *NBEAL2* (*neurobeachin like 2*) je pravděpodobně důležitý pro vývoj α-granul u trombocytů [74].

Tento gen byl díky sekvenování nové generace určen jako kauzální u AR syndromu šedých destiček, který je nedostatkem α-granul charakteristický [75]. U jednoho jedince se může vyskytovat hned několik patogenních variant [76].

V důsledku přítomnosti patogenních variant dochází k narušení interakcí mezi kolagenem I a megakaryocyty. Defektní je také formování prototrombocytů – jsou velké, málo větvené, vznikají v omezeném množství, a to pravděpodobně vede ke vzniku makrotrombocytopenie [74].

WAS

WAS (*Wiskott-Aldrich syndrome*) gen leží na chromozomu X a kóduje stejnojmenný protein, který se při trombopoéze účastní reorganizace aktinového cytoskeletu [77].

V tomto genu bylo popsáno zhruba 300 variant [78] způsobujících tři odlišné fenotypy: Wiskott-Aldrichův syndrom (WA-sy), X-vázanou trombocytopenii (XLT) [79] a X-vázanou neutropenii [80].

V důsledku patogenních variant dochází k úplné absenci WAS proteinu (WA-sy) nebo je zachována jeho reziduální aktivita (XLT) [81]. Nedostatek WAS proteinu narušuje správnou produkci trombocytů. U pacientů s variantami v genu *WAS* je negativní regulace formování prototrombocytů skrze kolagen a α2β1 integrin inhibována. Trombocyty jsou tak uvolňovány do kostní dřeně místo do krevního řečiště [82]. Vznikající mikrotrombocyty jsou navíc předčasně odstraňovány ve slezině [83].

Defekty v genu *WAS* jsou také spojeny se zvýšeným výskytem autoimunitních onemocnění, rakoviny a náchylnosti k infekcím [83,84].

CYCS

Produkt genu *CYCS* (*cytochrome c, somatic*) je důležitou složkou elektron-transportního řetězce v mitochondriích. Také se účastní iniciace vnitřní dráhy apoptózy.

V *CYCS* genu byly nalezeny nukleotidové substituce způsobující AD trombocytopenii 4 [85, 86].

V důsledku popsaných mutací dochází k nesprávné regulaci megakaryopoézy a předčasnému uvolňování trombocytů do kostní dřeně namísto do krevního řečiště [85, 86].

SLFN14

Protein SLFN14 (*schlafen family member 14*) je spojován s regulací buněčné proliferace a diferenciace. Jeho přesná role v megakaryopoéze nebo trombopoéze však není známá [87].

Varianty v genu *SLFN14* způsobují AD trombocytopeni [87, 88]. Vedou ke snížené expresi proteinu, což pravděpodobně naruší dozrávání megakaryocytů. To způsobí defektní formování prototrombocytů [87], zejména jejich prodlužování.

vWF

Gen pro vWF (von Willebrandův faktor) vWF se účastní hemokoagulace a konečných fází trombopoézy.

AD von Willebrandova choroba typu 2B je způsobena nejčastěji variantami měnícími smysl v genu pro vWF. Fenotyp trombocytopenie závisí na konkrétní variantě. U některých pacientů nemusí být trombocytopenie přítomna vůbec [89].

Varianty ve *vWF* způsobují neustálou vazbu vWF na GPIba [90]. Trombocytopenie je způsobena pravděpodobně předčasným odstraňováním agregátů tvořených vWF a trombocyty z krevního řečiště do jater a sleziny pomocí makrofágů [91].

GENY, KTERÉ SE MEGAKARYOPOÉZY A TROMBOPOÉZY PŘÍMO NEÚČASTNÍ, ALE JSOU ASOCIOVANÉ S TROMBOCYTOPENIÍ

STIM1

STIM1 (*stromal interaction molecule 1*) kóduje transmembránový protein nacházející se v endoplazmatickém retikulu [92].

proLékaře.cz | 9.11.2026

V tomto genu byly nalezeny varianty, které jsou asociovány mimo jiné s trombocytopenií u AD Stormorkenova syndromu [92, 93].

Nadměrná exprese *STIM1* vede ke stálému přísunu Ca2+ iontů do cytoplazmy [93]. Zvýšená koncentrace Ca2+ v cytosolu trombocytů je důležitá pro jejich aktivaci [92] a bylo pozorováno, že postižené trombocyty se nachází v předem aktivovaném stavu [94].

ABCG5 a ABCG8

Geny *ABCG5* (*ATP binding cassette subfamily G member 5*) a *ABCG8* (*ATP binding cassette subfamily G member 8*) nejsou exprimovány v hematopoetických buňkách. Přesto byly nalezeny varianty způsobující AR fytosterolemii (sitosterolemii) doprovázenou makrotrombocytopenií.

Další geny nalezené u pacientů s dědičnou trombocytopenií

Ve studii Johnsona et al. (2016) [7] byly při použití celoexomového sekvenování u pacientů s trombocytopenií neznámé etiologie nalezeny v genech *TPM4*, *PADI2*, *TTF2*, *ANKRD18A*, *FRMPD1*, *GNE* a *MKL1* varianty, které se u zdravých jedinců nevyskytovaly a zpravidla nebyly doposud popsány ve spojitosti s tímto fenotypem. Byl u nich však predikován nejasný význam, proto je potřeba jejich možné patogenní působení související se vznikem trombocytopenie prověřit funkční analýzou.

VÝZNAM DIAGNOSTIKY DĚDIČNÝCH TROMBOCYTOPENIÍ

Do roku 2000 byly známy zejména dědičné trombocytopenie doprovázené závažnými krvácivými stavy – Wiskott-Aldrichův syndrom, Bernard Soulierův syndrom a syndrom šedých destiček [2]. Nyní je spektrum dědičných trombocytopenií rozšířeno o další typy, kde se krvácivé stavy zpravidla nevyskytují, zato mohou představovat zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění, poškození až selhání ledvin, nebo ztráty sluchu. Právě to je důvodem, proč je nutné tyto stavy dobře odlišit například od trombocytopenií imunitních.

Jelikož mohou být dědičné trombocytopenie způsobeny variantou v jednom z desítek popsaných genů, fenotyp onemocnění závisí na povaze a umístění genetického poškození v konkrétním genu a úloze kódovaného proteinu v jiných tkáních. Dědičné trombocytopenie bohužel dosud neumíme kauzálně léčit. Nicméně přesné určení rizika rozvoje komplikací dědičných trombocytopenií pomáhá nastavit sledování konkrétních pacientů tak, abychom tyto komplikace včas odhalili. Stanovení kauzální varianty trombocytopenie je důležité zejména u pacientů s nádorovým onemocněním v případě hledání dárce hematopoetických kmenových buněk. Je důležité vyloučit přítomnost zárodečné mutace u příbuzného dárce v případech, kdy není nalezen dárce nepříbuzný. V neposlední řadě lze nemocným, plánují-li potomky, nabídnout metody preimplantační diagnostiky k zamezení přenosu onemocnění na další generace.

ZÁVĚR

V současné době narůstá počet pacientů s přesně určenou diagnózou dědičné trombocytopenie díky novým molekulárně genetickým metodám, i když stále ještě asi u poloviny pacientů přesnou příčinu nezjistíme. Správná diagnostika je nezbytná pro určení rizik, která jsou s dědičnými trombocytopeniemi spojena. Lze předpokládat, že v brzké budoucnosti se diagnostika těchto stavů stane rutinní součástí hematologické péče.

LITERATURA

1. Balduini C, Pecci A, Noris P. Diagnosis and management of inherited thrombocytopenias. Semin Thromb Hemost 2013;39:161–171.
2. Balduini CL, Noris P. Innovation in the field of thrombocytopenias: achievements since the beginning of the century and promises for the future. Haematologica 2016;101:2–4.
3. Pecci A, Klersy C, Gresele P, et al. MYH9-related disease: A novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. Hum Mutat 2014;35:236–247.
4. Noris P. Inherited thrombocytopaenias: Beyond the bleeding. Eur Med J Decembar 11; 2014.
5. Pecci A. Diagnosis and treatment of inherited thrombocytopenias. Clin Genet 2016;89:141–153.
6. Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. Haematologica 2011;96:1536–1542.
7. Johnson B, Lowe GC, Futterer J, et al. Whole exome sequencing identifies genetic variants in inherited thrombocytopenia with secondary qualitative function defects. Haematologica 2016;101:1170–1179.
8. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation. J Cell Biol 2013;201:785–796.
9. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. J Clin Invest 2005;115:3339–3347.
10. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. Br J Haematol 2006;134:453–466.
11. Iwasaki H, Mizuno S, Wells RA, et al. GATA-1 converts lymphoid and myelomonocytic progenitors into the megakaryocyte/erythrocyte lineages. Immunity 2003;19:451–462.
12. Pallotta I, Lovett M, Rice W, Kaplan DL, Balduini A. Bone marrow osteoblastic niche: A new model to study physiological regulation of megakaryopoiesis. PLoS One 2009;4:e8359.
13. Eto K, Kunishima S. Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. Blood 2016;127:1234–1241.

proLékaře.cz | 9.11.2026

14. Lecine P, Italiano JE, Kim SW, Villeval JL, Shivdasani RA. Hematopoietic-specific beta 1 tubulin participates in a pathway of platelet biogenesis dependent on the transcription factor NF-E2. Blood 2000;96:1366–1373.
15. Italiano JE, Lecine P, Shivdasani RA, Hartwig JH. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. J Cell Biol 1999;14(7):1299–1312.
16. Ballmaier M, Germeshausen M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. Semin Thromb Hemost 2011;37:673–681.
17. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, et al. C-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Blood 2001;97:139–146.
18. Hirata S, Takayama N, Jono-Ohnishi R, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia iPS cells exhibit defective MPL-mediated signaling. J Clin Invest 2013;123:3802–3814.
19. Dasouki MJ, Rafi SK, Olm-Shipman AJ, et al. Exome sequencing reveals a thrombopoietin ligand mutation in a Micronesian family with autosomal recessive aplastic anemia. Blood 2013;122:3440–3449.
20. Zhao Y, Potter SS. Functional comparison of the Hoxa 4, Hoxa 10, and Hoxa 11 homeoboxes. Dev Biol 2002;244:21–36.
21. Horvat-Switzer RD, Thompson AA. HOXA11 mutation in amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis syndrome inhibits megakaryocytic differentiation in vitro. Blood Cells Mol Dis 2006;37:55–63.
22. Albers CA, Paul DS, Schulze H, et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. Nat Genet 2012;44:435–439.
23. Albers CA, Newbury-Ecob R, Ouwehand WH, Ghevaert C. New insights into the genetic basis of TAR (thrombocytopenia-absent radii) syndrome. Curr Opin Genet Dev 2013;23:316–323.
24. Pippucci T, Savoia A, Perrotta S, et al. Mutations in the 5′ UTR of ANKRD26, the Ankirin Repeat Domain 26 Gene, cause an autosomal-dominant form of inherited thrombocytopenia, THC2. Am J Hum Genet 2011;88:115–120.
25. Noris P, Perrotta S, Seri M, et al. Mutations in ANKRD26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. Blood 2011;117:6673–6680.
26. Bluteau D, Balduini A, Balayn N, et al. Thrombocytopenia-associated mutations in the ANKRD26 regulatory region induce MAPK hyperactivation. J Clin Invest 2014;124:580–591.
27. Ichikawa M, Asai T, Saito T, et al. AML-1 is required for megakaryocytic maturation and lymphocytic differentiation, but not for maintenance of hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. Nat Med 2004;10:299–304.
28. Sakurai M, Kunimoto H, Watanabe N, et al. Impaired hematopoietic differentiation of RUNX1-mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients. Leukemia 2014;28:2344–2354.
29. Kar A, Gutierrez-Hartmann A. Molecular mechanisms of ETS transcription factor-mediated tumorigenesis. Crit Rev Biochem Mol Biol 2013;48:522–543.
30. Wang LC, Swat W, Fujiwara Y, et al. The TEL/ETV6 gene is required specifically for hematopoiesis in the bone marrow. Genes Dev 1998;12:2392–2402.
31. Moriyama T, Metzger ML, Wu G, et al. Germline genetic variation in ETV6 and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: A systematic genetic study. Lancet Oncol 2015;16:1659–1666.
32. Topka S, Vijai J, Walsh MF, et al. Germline ETV6 mutations confer susceptibility to acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. PLOS Genet 2015;11:e1005262.
33. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2011;364:2496–2506.
34. Van Vlierberghe P, Ambesi-Impiombato A, Perez-Garcia A, et al. ETV6 mutations in early immature human T cell leukemias. J Exp Med 2011;208:2571–2579.
35. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. Nat Genet 2015;47:180–185.
36. Noetzli L, Lo RW, Lee-Sherick AB, et al. Germline mutations in ETV6 are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2015;47:535–538.
37. Eisbacher M, Holmes ML, Newton A, et al. Protein-protein interaction between Fli-1 and GATA-1 mediates synergistic expression of megakaryocyte-specific genes through cooperative DNA binding. Mol Cell Biol 2003;23:3427–3441.
38. Raslova H, Komura E, Le Couédic JP, et al. FLI1 monoallelic expression combined with its hemizygous loss underlies Paris-Trousseau/Jacobsen thrombopenia. J Clin Invest 2004;114:77–84.
39. Stockley J, Morgan NV, Bem D, et al. Enrichment of FLI1 and RUNX1 mutations in families with excessive bleeding and platelet dense granule secretion defects. Blood 2013;122:4090–4093.
40. Stevenson WS, Rabbolini DJ, Beutler L, et al. Paris-Trousseau thrombocytopenia is phenocopied by the autosomal recessive inheritance of a DNA-binding domain mutation in FLI1. Blood 2015;126:2027–2030.
41. Ferreira R, Ohneda K, Yamamoto M Philipsen S. GATA1 function, a paradigm for transcription factors in hematopoiesis. Mol Cell Biol 2005;25:1215–1227.
42. Del Vecchio GC, Giordani L, De Santis A, De Mattia D. Dyserythropoietic anemia and thrombocytopenia due to a novel mutation in GATA-1. Acta Haematol 2005;114:113–116.
43. Phillips JD, Steensma DP, Pulsipher MA, Spangrude GJ, Kushner JP. Congenital erythropoietic porphyria due to a mutation in GATA1: the first trans-acting mutation causative for a human porphyria. Blood 2007;109:2618–2621.
44. Nichols KE, Crispino JD, Poncz M, et al. Familial dyserythropoietic anaemia and thrombocytopenia due to an inherited mutation in GATA1. Nat Genet 2000;24:266–270.
45. Mehaffey MG, Newton AL, Gandhi MJ, Crossley M, Drachman JG. X-linked thrombocytopenia caused by a novel mutation of GATA-1. Blood 2001;98:2681–2688.

proLékaře.cz | 9.11.2026

46. Freson K, Matthijs G, Thys C, et al. Different substitutions at residue D218 of the X-linked transcription factor GATA1 lead to altered clinical severity of macrothrombocytopenia and anemia and are associated with variable skewed X inactivation. Hum Mol Genet 2002;11:147–152.
47. Freson K, Devriendt K, Matthijs G, et al. Platelet characteristics in patients with X-linked macrothrombocytopenia because of a novel GATA1 mutation. Blood 2001;98:85–92.
48. Campbell AE, Wilkinson-White L, Mackay JP, Matthews JM, Blobel GA. Analysis of disease-causing GATA1 mutations in murine gene complementation systems. Blood 2013;121:5218–5227.
49. Stevenson WS, Morel-Kopp M-C, Chen Q, et al. GFI1B mutation causes a bleeding disorder with abnormal platelet function. J Thromb Haemost 2013;11:2039–2047.
50. Kitamura K, Okuno Y, Yoshida K, et al. Functional characterization of a novel GFI1B mutation causing congenital macrothrombocytopenia. J Thromb Haemost 2016;14:1462–1469.
51. Monteferrario D, Bolar NA, Marneth AE, et al. A Dominant-negative GFI1B mutation in the gray platelet syndrome. N Engl J Med 2014;370:245–253.
52. Hamamy H, Makrythanasis P, Al-Allawi N, Muhsin AA, Antonarakis SE. Recessive thrombocytopenia likely due to a homozygous pathogenic variant in the FYBgene: case report. BMC Med Genet 2014;15:135.
53. Levin C, Koren A, Pretorius E, et al. Deleterious mutation in the FYB gene is associated with congenital autosomal recessive small-platelet thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2015;13:1285–1292.
54. Turro E, Greene D, Wijgaerts A, et al. A dominant gain-of-function mutation in universal tyrosine kinase SRC causes thrombocytopenia, myelofibrosis, bleeding, and bone pathologies. Sci Transl Med 2016;8:328ra30.
55. Bury L, Malara A, Gresele P, Balduini A. Outside-in signalling generated by a constitutively activated integrin αIIbβ3 impairs proplatelet formation in human megakaryocytes. PLoS One 2012;7:e34449.
56. Li R, Emsley J. The organizing principle of the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. J Thromb Haemost 2013;11:605–614.
57. Savoia A, Kunishima S, De Rocco D, et al. Spectrum of the mutations in Bernard-Soulier syndrome. Hum Mutat 2014;35:1033–1045.
58. Balduini A, Malara A, Balduini CL, Noris P. Megakaryocytes derived from patients with the classical form of Bernard-Soulier syndrome show no ability to extend proplatelets in vitro. Platelets 2011;22:308–311.
59. Noris P, Perrotta S, Bottega R, et al. Clinical and laboratory features of 103 patients from 42 Italian families with inherited thrombocytopenia derived from the monoallelic Ala156Val mutation of GPIb (Bolzano mutation). Haematologica 2012;97:82–88.
60. Kunishima S, Naoe T, Kamiya T, Saito H. Novel heterozygous missense mutation in the platelet glycoprotein Ib beta gene associated with isolated giant platelet disorder. Am J Hematol 2001;68:249–255.
61. Othman M, Notley C, Lavender FL, et al. Identification and functional characterization of a novel 27-bp deletion in the macroglycopeptide-coding region of the GPIBA gene resulting in platelet-type von Willebrand disease. Blood 2005;105:4330–4336.
62. Balduini CL, Pecci A, Savoia A. Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias. Br J Haematol 2011;154: 161–174.
63. Pecci A, Malara A, Badalucco S, et al. Megakaryocytes of patients with MYH9-related thrombocytopenia present an altered proplatelet formation. Thromb Haemost 2009;102:90–96.
64. Spinler KR, Shin J-W, Lambert MP, Discher DE. Myosin-II repression favors pre/proplatelets but shear activation generates platelets and fails in macrothrombocytopenia. Blood 2015;125:525–533.
65. Pan J, Lordier L, Meyran D, et al. The formin DIAPH1 (mDia1) regulates megakaryocyte proplatelet formation by remodeling the actin and microtubule cytoskeletons. Blood 2014;124:3967–3977.
66. Stritt S, Nurden P, Turro E, et al. A gain-of-function variant in DIAPH1 causes dominant macrothrombocytopenia and hearing loss. Blood 2016;127:2903–2914.
67. Stritt S, Nurden P, Favier R, et al. Defects in TRPM7 channel function deregulate thrombopoiesis through altered cellular Mg2+ homeostasis and cytoskeletal architecture. Nat Commun 2016;7:11097.
68. Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, et al. ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. Am J Hum Genet 2013;92:431–438.
69. Savoia A. Molecular basis of inherited thrombocytopenias. Clin Genet 2016;89:154–162.
70. Nurden P, Debili N, Coupry I, et al. Thrombocytopenia resulting from mutations in filamin A can be expressed as an isolated syndrome. Blood 2011;118:5928–5937.
71. Manchev VT, Hilpert M, Berrou E, et al. A new form of macrothrombocytopenia induced by a germ-line mutation in the PRKACG gene. Blood 2014;124:2554–2563.
72. Kunishima S, Kobayashi R, Itoh TJ, Hamaguchi M, Saito H. Mutation of the beta1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly. Blood 2009;113:458–461.
73. Kunishima S, Nishimura S, Suzuki H, Imaizumi M, Saito H. TUBB1 mutation disrupting microtubule assembly impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia. Eur J Haematol 2014;92:276–282.
74. Di Buduo CA, Alberelli MA, Glembotsky AC, et al. Abnormal proplatelet formation and emperipolesis in cultured human megakaryocytes from gray platelet syndrome patients. Sci Rep 2016;6:23213.
75. Albers CA, Cvejic A, Favier R, et al. Exome sequencing identifies NBEAL2 as the causative gene for gray platelet syndrome. Nat Genet 2011;43:735–737.
76. Bottega R, Pecci A, De Candia E, et al. Correlation between platelet phenotype and NBEAL2 genotype in patients with congenital thrombocytopenia and alpha-granule deficiency. Haematologica 2013;98:868–874.
77. Thrasher AJ, Burns S, Lorenzi R, Jones GE. The Wiskott-Aldrich syndrome: disordered actin dynamics in haematopoietic cells. Immunol Rev 2000;178:118–128.

proLékaře.cz | 9.11.2026

78. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. Ann N Y Acad Sci 2013;1285:26–43.
79. Zhu Q, Zhang M, Blaese RM, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia are caused by mutations of the same gene. Blood 1995;86:3797–3804.
80. Ancliff PJ, Blundell MP, Cory GO, et al. Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. Blood 2006;108:2182–2189.
81. Zhu Q, Watanabe C, Liu T, et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP gene mutations, protein expression, and phenotype. Blood 1997;90:2680–2689.
82. Sabri S, Foudi A, Boukour S, et al. Deficiency in the Wiskott-Aldrich protein induces premature proplatelet formation and platelet production in the bone marrow compartment. Blood 2006;108:134–140.
83. Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. Blood 2010;115:3231–3238.
84.Mahlaoui N, Pellier I, Mignot C, et al. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome. Blood 2013;121:1510–1516.
85. Morison IM, Cramer Bordé EM, Cheesman EJ, et al. A mutation of human cytochrome c enhances the intrinsic apoptotic pathway but causes only thrombocytopenia. Nat Genet 2008;40:387–389.
86. De Rocco D, Cerqua C, Goffrini P, et al. Mutations of cytochrome c identified in patients with thrombocytopenia THC4 affect both apoptosis and cellular bioenergetics. Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis 2014;1842:269–274.
87. Marconi C, Di Buduo CA, Barozzi S, et al. SLFN14-related thrombocytopenia: identification within a large series of patients with inherited thrombocytopenia. Thromb Haemost 2016;115:1076–1079.
88. Fletcher SJ, Johnson B, Lowe GC, et al. SLFN14 mutations underlie thrombocytopenia with excessive bleeding and platelet secretion defects. J Clin Invest 2015;125:3600–3605.
89. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. Blood 2009;113:526–534.
90. Nurden P, Gobbi G, Nurden A, et al. Abnormal VWF modifies megakaryocytopoiesis: studies of platelets and megakaryocyte cultures from patients with von Willebrand disease type 2B. Blood 2010;115:2649–2656.
91. Casari C, Du V, Wu Y-P, et al. Accelerated uptake of VWF/platelet complexes in macrophages contributes to VWD type 2B-associated thrombocytopenia. Blood 2013;122:2893–2902.
92. Markello T, Chen D, Kwan JY, et al. York platelet syndrome is a CRAC channelopathy due to gain-of-function mutations in STIM1. Mol Genet Metab 2015;114:474–482.
93. Nesin V, Wiley G, Kousi M, et al. Activating mutations in STIM1 and ORAI1 cause overlapping syndromes of tubular myopathy and congenital miosis. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:4197–4202.
94. Misceo D, Holmgren AA, Louch WE, et al. A dominant STIM1 mutation causes Stormorken syndrome. Hum Mutat 2014;35:556–564.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

MP – příprava první verze rukopisu, hlavní autor
KSK – příprava první verze rukopisu, finalizace rukopisu
MD – finalizace rukopisu, korespondující autor
KP, JB, ŠP – kritická revize rukopisu
LR, MŠ – grafická úprava obrázků a tabulky

Poděkování

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR AZV s reg. č. 16-29447A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů, a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne 11. 7. 2017.
Přijato po recenzi dne 11. 9. 2017.

prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
62500 Brno
e-mail: doubek.michael@fnbrno.cz