

# Vascular complications in essential thrombocythaemia

## Powikłania naczyniowe w nadpłytkowości samoistnej

Małgorzata Gacka, Rajmund Adamiec

Chair and Department of Angiology, Arterial Hypertension, and Diabetology, Wrocław Medical University, Poland  
(Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu)

---

### Abstract

*Essential thrombocythaemia is a myeloproliferative disorder characterised by both thrombotic and haemorrhagic events. Proper diagnosis enables administration of adequate therapeutic regimens, which can prevent occurrence of further thrombotic episodes. Treatment mainly involves cytoreductive and antiplatelet drugs administered in high-risk patients. New therapeutic agents modulating JAK2 kinase activity can possibly be used in the future.*

**Key words:** essential thrombocythaemia, vascular complications, arterial thrombosis, venous thrombosis, JAK2 V617F mutation

### Streszczenie

*Nadpłytkowość samoistna jest chorobą mieloproliferacyjną, w której przebiegu występują powikłania zakrzepowe i krwotoczne. Właściwe rozpoznanie umożliwia włączenie odpowiedniego programu terapeutycznego, który w dużej mierze zapobiega kolejnym incydentom zakrzepowym. Podstawą leczenia są leki cytoredukcyjne oraz przeciwpłytkowe podawane chorym z grupy wysokiego ryzyka. W przyszłości mogą być stosowane nowe leki, zmieniające aktywność kinazy JAK2.*

**Słowa kluczowe:** nadpłytkowość samoistna, powikłania naczyniowe, zakrzepica tętnicza, zakrzepica żylna, mutacja JAK2 V617F

Acta Angiol 2011; 17, 1: 37–48

---

Address for correspondence:

Dr med. Małgorzata Gacka

Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM

ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław

tel: +48 (71) 733 22 00, fax: +48 (71) 733 22 09

e-mail: magacka@poczta.onet.pl

## Introduction

Essential thrombocythaemia (ET) is a myeloproliferative disorder characterised by high platelet count and excessive megakaryocytic proliferation in bone marrow. Additional diagnostic criteria include demonstration of V617F mutation in the JAK2 kinase-coding gene or another clonal genetic marker (Table 1) [1, 2].

Incidence of essential thrombocythaemia is low, amounting to approximately 2.38 cases/100,000 persons/year [3]. However, not only haematologists but also other clinicians, including cardiologists, neurologists, angiologists, and general or vascular surgeons, should be aware of and capable of solving diagnostic and therapeutic problems related to the occurrence of vascular and haemorrhagic complications of this disease encountered in daily practice.

The aim of this paper is to discuss vascular complications of essential thrombocythaemia.

## Topography of vascular lesions

The incidence of complications in the microvascular network or in big vessel trunks in the course of ET is difficult to assess since most reported studies are carried out in small patient groups, and the obtained results vary markedly. Landolfi et al. [4] reported the occurrence of thrombotic complications at the time of ET diagnosis in 2–51% of patients from analysed centres. It should be noted, however, that studies in younger patient cohorts revealed severe vascular complications in as many as one third of them, whereas in 5% of patients vascular complications were life-threatening [5].

The largest body of evidence concerning ET complications in large vessel trunks concerns injuries in vital organs such as the central nervous system and heart. Such events may be encountered both before and after ET diagnosis. Up to 28% of patients who

## Wstęp

Nadpłytkowość samoistna (ET) jest zespołem mieloproliferacyjnym charakteryzującym się zwiększoną liczbą płytek krwi oraz nadmierną proliferacją megakariocytów w szpiku. Dodatkowym kryterium rozpoznania jest obecność mutacji V617F genu kinazy JAK2 lub innego klonalnego markera genetycznego (tab. 1) [1, 2].

Nadpłytkowość samoistna jest chorobą rzadko występującą, zachorowalność na nią wynosi 2,38 chorych/100 000/rok [3]. Jednak w swojej codziennej praktyce nie tylko hematolodzy, ale również inni specjaliści, zwłaszcza kardiolodzy, neurologi, angiolodzy, chirurdzy naczyń oraz chirurdzy ogólni, powinni być przygotowani do rozwiązywania problemów diagnostycznych i terapeutycznych związanych z występowaniem różnorodnych powikłań naczyniowych i krwotocznych tej choroby.

W niniejszej pracy zwrócono uwagę na udział ET w rozwoju powikłań naczyniowych.

## Lokalizacja zmian naczyniowych

Częstość występowania powikłań w zakresie mikrokrążenia, ale również i w dużych naczyniach u chorych z ET jest trudna do ustalenia — większość badań obejmuje małe grupy chorych i stąd dane są bardzo zróżnicowane. Przykładowo, Landolfi i wsp. [4] w zbiorczym zestawieniu danych z kilku ośrodków podają, że powikłania zakrzepowe w momencie rozpoznania ET dotyczą 2–51% chorych. Warto podkreślić, że w badaniach dotyczących młodych chorych u 1/3 pacjentów notowano poważne powikłania naczyniowe, a u 5% incydenty naczyniowe zagrażające życiu [5].

Najwięcej danych związanych z powikłaniami w dużych naczyniach dotyczy ważnych dla życia narządów, jak ośrodkowy układ nerwowy i serce. Mogą one wy-

**Table 1.** Diagnostic criteria of essential thrombocythaemia according to the World Health Organization (WHO) [1]

**Tabela 1.** Nadpłytkowość samoistna według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [1]

Criteria	Kryterium
Platelet count $\geq 450 \times 10^3/\mu\text{l}$	Liczba płytek $\geq 450 \times 10^3/\mu\text{l}$
Bone marrow with dominant megakaryocytic proliferation and presence of numerous large megakaryocytes; no granulopoietic or erythropoietic hyperplasia	Szpic: przewaga proliferacji linii megakariopoetycznej z dużą liczbą dużych dojrzałych megakariocytów; bez wzrostu linii granulopoezy i erytropoezy
Not meeting the diagnostic criteria of polycythaemia vera, idiopathic myelofibrosis, chronic myelogenous leukaemia, myelodysplastic syndromes, or other proliferative bone marrow conditions	Wykluczenie czerwonicy prawdziwej, samoistnego włóknienia szpiku, przewlekłej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych czy innych procesów rozrostowych szpiku
Detection of the JAK2 V617F mutation or other clonal marker, or exclusion of reactive thrombocytosis	Obecność mutacji V617F genu kinazy JAK2 lub innego klonalnego markera, lub brak cech reaktywnej trombocytozy

are later diagnosed with ET report having already undergone heart infarct, 7.9% angina pectoris, 18.7% transient ischaemic attack, and 15.65% experienced a stroke. Peripheral vascular episodes are also observed in a high percentage of cases: arterial thrombosis can be noted in 15.6% of patients, chronic lower leg ischaemia in 3.1%, and venous thrombosis in 7.9% of cases [6]. Single reports of necrosis in the course of arterial ischaemia (e.g. 3 cases in a cohort of 132 patients), lower leg ulcerations or peripheral thrombosis can be also found [7]. It should be emphasised that in the course of ET, thrombosis can be encountered in atypical locations. Thrombosis in the retina, tongue, abdominal viscera, or bone supplying arteries have been described in the literature [6–9]. Vein thrombosis affects, in turn, mainly abdominal vessels (Budd-Chiari syndrome, thrombosis in inferior vena cava, splenic, renal, or mesenteric arteries) or venous sinuses of the brain [5–7, 10]. What is of clinical importance, venous thrombosis of atypical location may sometimes, for a few years, precede the diagnosis of essential thrombocythaemia [4]. Guidelines published in the British Journal of Haematology in 2010 include the recommendation of performing haematological investigations for ET in patients with unexplained splanchnic venous thrombosis, even in cases with normal platelet count [11].

Microvascular alterations in ET contribute to the occurrence of intractable migraines, *livedo reticularis*, Raynaud's phenomenon, or erythromelalgia. These phenomena may lead to cyanosis or reddening of fingers or toes and paraesthesia, and can also cause the development of ulcers of necrotic lesions [5, 12, 13].

Most vascular complications occur before or at the time of ET diagnosis. Differential diagnostics of idiopathic arterial or venous thrombosis should always include essential thrombocythaemia since these patients require quick administration of cytoreductive and antiplatelet agents. Making tentative ET diagnosis is not always easy, even in cases of high platelet count in peripheral blood. Particularly in patients with acute clinical conditions, moderately increased amount of platelets may be erroneously interpreted as a reactive phenomenon, e.g. after bleeding (Table 2). The case reported by Johnson et al. [5] concerned a 33-year-old woman admitted because of abdominal pain and jaundice. During hospitalisation, the patient had an episode of upper digestive tract variceal bleeding as well as intestinal infarction due to extensive thrombosis of mesenteric vessels. The patient later also developed thrombosis in the subclavian vein and iliofemoral vessels. Clinical findings were re-evaluated, and only then

stępować przed rozpoznaniem ET, w jego trakcie, a także po jego ustaleniu. W okresie poprzedzającym rozpoznanie ET nawet 28% chorych podaje w wywiadzie zawał serca, 7,9% wskazuje na dławicę piersiową, 18,7% na przebyty incydent przemijającego udaru mózgu, a 15,65% na dokonany udar. W wysokim odsetku przypadków występują również zdarzenia związane z naczyniami obwodowymi: u 15,6% badanych notowano zakrzepicę tętniczą, u 3,1% przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, a u 7,9% chorych zakrzepicę żylną [6]. W opracowaniach pojawiają się pojedyncze dane o zmianach martwiczych w przebiegu niedokrwienia tętniczego (np. 3 chorych z 132-osobowej grupy), o owrzodzeniach podudzi lub o zatorowości obwodowej [7]. Warto zaakcentować fakt, że omawiana jednostka chorobowa jest częstą przyczyną zakrzepic o nietypowej lokalizacji. W danych z piśmiennictwa wymienia się zakrzepice tętnicze siatkówki, języka, narządów jamy brzusznej, kości [6–9]. Z kolei zakrzepica żylna dotyczy przede wszystkim naczyń żylnych jamy brzusznej (zespół Budd-Chiari, zakrzepica żyły czczej dolnej, żyły śledzionowej, nerkowej, kręzkowych) oraz zatok żylnych mózgu [5–7, 10]. Pod względem klinicznym istotna jest obserwacja, że często zakrzepica żylna o nietypowej lokalizacji może wyprzedzać o kilka lat rozpoznanie nadpłytkowości samoistnej [4]. Warto w tym miejscu wspomnieć o rekomendacjach hematologicznych z 2010 roku, umieszczonych w *British Journal of Haematology*, zalecających diagnostykę hematologiczną w kierunku ET u pacjentów z niewyjaśnioną zakrzepicą żylną naczyń trzewnych nawet w sytuacji prawidłowej liczby płytek krwi [11].

Zaburzenia w obszarze mikrokrążenia na podłożu ET powodują migreny oporne na leczenie, *livedo reticularis*, fenomen Raynaud oraz erytromelalię. Warto zaznaczyć, że w zakresie kończyn zmiany te mogą powodować nie tylko zasinienie czy zaczerwienienie palców, parestezje, ale również prowadzić do owrzodzeń i zmian martwiczych [5, 12, 13].

Należy podkreślić, że większość powikłań naczyniowych występuje przed rozpoznaniem lub w momencie rozpoznania nadpłytkowości samoistnej. W związku z potrzebą szybkiego włączenia leczenia cytoredukcyjnego i przeciwpłytkowego zawsze w diagnostyce różnicowej idiopatycznej zakrzepicy tętniczej lub żylniej powinno się rozważyć nadpłytkowość samoistną. Przyjęcie wstępnego rozpoznania ET, nawet w przypadku podwyższonej liczby płytek krwi, wbrew pozorom nie zawsze jest tak oczywiste, pomimo przeprowadzonego badania morfologii krwi z określeniem liczby płytek. Zwłaszcza w stanach ostrych miernie podwyższoną liczbę płytek można błędnie przypisać reakcji odczy-

**Table 2.** Causes of reactive thrombocytosis [11]**Tabela 2.** Przyczyny nadpłytkowości wtórnej — odczynowej [11]

Cause	Przyczyna
Other malignancies	Inne choroby nowotworowe
Deficiency-related, haemorrhagic, or haemolytic anaemia	Niedokrwistość niedoborowa, pokrwotoczna, hemolityczna
Inflammation	Zapalenie
Hyposplenism	Hiposplenizm
Alcohol abuse	Alkoholizm
Tissue damage	Uszkodzenie tkanek
Drugs (steroids, adrenalin)	Leki (steroidy, adrenalina)

was moderate thrombocythaemia ( $580\text{--}840 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) noted, which led to further investigations directed towards essential thrombocythaemia.

### Haemorrhagic complications

Bleeding episodes may be encountered in as many as 14% of patients but are rarely life-threatening. These are mainly gastrointestinal bleeding, epistaxis episodes (nosebleeding) or bleeding from surgical wounds. They result from the acquired von Willebrandt syndrome and thus are most often encountered in patients with platelet count over  $1.5 \text{ mil}/\mu\text{l}$  [14]. Simultaneous occurrence of thrombotic and haemorrhagic episodes poses the greatest therapeutic problem.

### Diagnostic imaging

In acute clinical conditions, arteriographic findings reveal thrombosis or embolism. Multilevel vessel obstruction can be commonly found in arteries of the fingers; paramural thrombosis can be also detected in the aorta [13, 15]. In a retrospective study by Sagripanti et al. [16], duplex Doppler ultrasound investigation revealed stenosis or hypoplasia of aortic branches in 48.9% of cases and lesions in lower leg arteries in 23.8% of patients. No data, however, was given on the incidence of clinically overt thrombotic episodes among these patients. Therefore, prospective studies need to be planned and carried out, with a focus on vascular findings in radiological investigations in the ET patients as well as the degree of chronic lower leg ischaemia. This would be of high importance, given the fact that, particularly in elderly patients, thrombotic lesions may superimpose on the already existing atherosclerotic ones.

### Histopathological findings

Histopathological examination reveals the presence of platelet-rich atherosclerotic plaques. Intimal proliferation can be observed alongside formation of thrombi

nowej, np. po przebytych krwotoku (tab. 2). W tym miejscu warto przedstawić jeden z przypadków opisanych przez Johnson i wsp. [5]. Dotyczył on młodej, 33-letniej kobiety diagnozowanej z powodu bólów brzucha i żółtaczki. W trakcie hospitalizacji wystąpił epizod krwawienia z żyłaków górnego odcinka przewodu pokarmowego wraz z zawałem jelita w przebiegu rozległej zakrzepicy naczyń trzewnych. Później rozwinęła się zakrzepica żyły podobojczykowej i żył odcinka biodrowo-udowego. Ponownie zweryfikowano całość obrazu klinicznego i dopiero wówczas zwrócono uwagę na miernie podwyższoną liczbę płytek krwi ( $580\text{--}840 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), co stanowiło przesłankę do przeprowadzenia badań hematologicznych w kierunku nadpłytkowości samoistnej.

### Powikłania krwotoczne

Krwawienia, mimo że mogą wystąpić nawet u 14% chorych, rzadko zagrażają życiu: najczęściej dotyczą błony śluzowej przewodu pokarmowego i nosa oraz ran pooperacyjnych. Ich występowanie wiąże się z nabytym zespołem von Willebrandta i z tego względu najczęściej stwierdza się je u chorych z dużą liczbą płytek przekraczającą  $1\,500\,000/\mu\text{l}$  [14]. Najtrudniejsze wyzwanie terapeutyczne stanowi sytuacja jednoczesnego występowania powikłań zakrzepowych i krwotocznych.

### Badania obrazowe

W ostrych stanach obraz arteriografii odpowiada zakrzepicy czy zatorowości, a wielopoziomowe zamknięcia najczęściej obejmują tętnice palców dłoni lub stwierdza się skrzepliny przyścienne w aorcie [13, 15]. W retrospektywnym badaniu Sagripanti i wsp. [16] na podstawie podwójnych badań dopplerowskich wykazali zwężenie lub hiperplazję odchodzących od aorty naczyń u 48,9% chorych oraz zmiany w tętnicach kończyn dolnych u 23,8% badanych. Niestety w pracy brak danych określających, jaki odsetek tych anomalii wiązał

in the affected microvessels. It should be emphasised that intimal proliferation is never encountered in reactive thrombocytosis. Moreover, thrombi contain larger amounts of von Willebrand factor and less fibrin as compared to thrombosis in the course of antiphospholipid syndrome [4, 13, 17].

### Laboratory investigations

In cases of microvascular lesions, transient cerebral ischaemia, or obstruction of ophthalmic arteries, clinical presentation and symptoms are strongly dependent on the thrombocyte count. No such correlation was observed for lesions in big vessels, in which thrombotic episodes may occur despite the achieved normal platelet levels. These findings indirectly support the role of qualitative changes in thrombocytic activity as a complement to rheological disturbances related to excessive thrombocythaemia [12, 18].

Patients with essential thrombocythaemia have normal bleeding time despite the observed variations in platelet amount and activity. This fact is related on the one hand to various platelet aberrations since as many as 97% of patients may present with excessive, impaired thrombocytic aggregative activity or aberrations of a mixed type [19]. On the other hand, it is also the technique of platelet activity measurement itself which can contribute to such diverse results. Unintended platelet activation during material processing as well as the type of material (plasma versus whole blood) should therefore be taken into consideration. When assessing platelet function in whole blood, it should be remembered that other morphotic elements can influence thrombocyte activity. Treliński et al. [19] measured aggregation properties in platelet-rich plasma by means of optical aggregation assay. They observed excessive aggregation in only one person and impaired aggregation in as many as 11 out of the 32 investigated patients. When performing the impedance aggregation assay in the same cohort, these authors observed excessive aggregation in 14 patients and impaired aggregation in four persons. Spontaneous aggregation was noted in both apparatuses in almost one third of all analysed samples (in ten and eight patients, respectively). Furthermore, abnormal response to classical factors inducing platelet aggregation could be noted [5, 14, 19].

Another method of investigating platelet activity is measuring the concentrations of substances released from thrombocytic granules on activation, such as alpha-thromboglobulin, platelet factor-4, or thrombomodulin [17]. These assays can, however, also be affected by unintended platelet activation during sampling.

się z klinicznymi powikłaniami zakrzepowymi. Z tego względu wydaje się, że niezbędne w przyszłości jest zaplanowanie badań prospektywnych, uwzględniających stan naczyń u chorych z ET w badaniach obrazowych i stan zaawansowania przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Jest to o tyle ważne, że zakrzepice, zwłaszcza w późniejszym wieku, mogą nakładać się na istniejące zmiany miażdżycowe.

### Badania histopatologiczne

W badaniach histopatologicznych stwierdza się blaszki miażdżycowe bogate w płytki. W przypadku zajęcia mikrokrążenia oprócz zakrzepu następują procesy proliferacyjne błony wewnętrznej. Warto podkreślić, że do proliferacji „intymy” nigdy nie dochodzi w reaktywnej trombocytozie, a zakrzepy zawierają więcej czynnika von Willebrandta, a mniej fibryny w porównaniu z zakrzepicami w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego [4, 13, 17].

### Badania laboratoryjne

W przypadku zaburzeń mikrokrążenia, przejściowego niedokrwienia mózgu lub zamknięcia tętnic gałki ocznej stwierdza się wyraźną zależność objawów od liczby płytek. Takiego związku nie obserwowano dla dużych naczyń, w których często występują zmiany zakrzepowe mimo uzyskanej normalizacji liczby płytek. Powyższe dane stanowią pośrednio dowód na oddziaływanie nie tylko zaburzeń reologicznych krwi związanych z nadmierną liczbą płytek krwi, ale również jakościowych zmian aktywności trombocytów [12, 18].

W ET stwierdza się prawidłowy czas krwawienia, pomimo że parametry funkcji płytek krwi są zmienne. Z jednej strony wynika to z różnorodnych zaburzeń płytek krwi: nawet u 97% chorych płytki wykazują zaburzoną funkcję w postaci nadmiernej, upośledzonej i mieszanej agregacji [19]. Z drugiej — na tak odmienne wyniki wpływa technika badania aktywności płytek. Należy uwzględnić niezamierzoną aktywację płytek podczas obróbki materiału oraz rodzaj analizowanej próbki — osocze lub krew pełna. W przypadku oceny we krwi pełnej na aktywność płytek mogą wpływać inne komórki morfotyczne. Stąd przykładowo Treliński i wsp. [19], używając agregacji optycznej, w której wykorzystuje się osocze bogatopłytkowe, stwierdzili w grupie 32 pacjentów nadmierną agregację tylko u 1 osoby, a upośledzoną aż u 11 chorych. Przeciwnie, podczas agregacji impedancyjnej w tej samej grupie pacjentów nadmierną agregację obserwowano aż u 14 pacjentów, a upośledzoną tylko u 4 chorych. W obu aparatach wykazano spontaniczną agregację prawie u 1/3 chorych

Evaluation of urine metabolites of platelet activation markers, e.g. thromboxane A2 derivatives (11-dehydrothromboxane B2, dTXB2 or 2,3-dithromboxane B2, 2,3 dinor-TxB2), is another applicable method, which can be used to assess platelet activity. Patients with ET were found to have high concentrations of these metabolites, which decrease in amount after acetylsalicylic acid administration. Significant clinical improvement was noted in cases of erythromelalgia when concentrations of these metabolites decreased [13, 17].

Another method used to investigate platelet activity is fluorescence-associated cell sorting (flow cytometry). Arellano-Rodrigo et al. [7] observed that blood platelets in ET patients presented strong expression of P-selectin in resting conditions as well as after stimulation with ADP or arachidonic acid. In addition, increased amounts of platelet-neutrophilic or platelet-monocytic aggregates were observed. Neutrophils showed brighter CD11b expression, and monocytes showed increased levels of tissue factor. Of significance for clinical practice were the findings of increased expression of P-selectin and CD11b on monocytes, stronger expression of tissue factor in monocytes stimulated with lipopolysaccharide, and increased blood concentrations of soluble P-selectin and soluble CD40-ligand (sCD40L) in patients with a history of thrombotic episodes. Furthermore, patients with arterial thrombosis and erythromelalgia showed stronger platelet expression of CD62P. Correlation between platelet activity and expression of adhesion markers such as soluble vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) was also discovered [21].

### JAK2 V617F mutation

Acquired mutation of the Janus 2-kinase gene (JAK2 V617F mutation) is not only one of the ET diagnostic criteria but also an important prognostic factor.

JAK2 V617 mutation replaces alanin with phenylalanin in the JH2 domain, which causes ligand-independent kinase phosphorylation and activation. This phenomenon results in kinase activation status independent of hematopoietic growth factors [22]. The MPL W515L/K mutations in the thrombopoietin receptor gene are believed to play a similar role, since they can also induce thrombopoietin-independent phosphorylation of JAK2 [23]. MPL mutations are detected in up to 10% of patients [11].

JAK2 V617F mutation can be found in up to 50% of ET patients. The available data concerning clinical implications of this mutation is contradictory, but most

(odpowiednio u 10 i 8 chorych). Dodatkowo notuje się zmienioną odpowiedź na typowe czynniki pobudzające agregację płytek [5, 14, 19].

Inną metodą oceniającą aktywność płytek jest pomiar w osoczu substancji uwalnianych z ziarnistości płytek w momencie aktywacji, takich jak:  $\alpha$ -tromboglobulina, czynnik 4 płytek czy trombomodulina [17]. Jednak również te parametry mogą zostać zafalszowane przez niezamierzone pobudzenie płytek podczas pobierania materiału.

Alternatywną metodą szacowania aktywności płytek jest oznaczanie w moczu metabolitów markerów aktywacji płytek, np. pochodnych tromboksanu A2: 11-dehydrotromboksanu B2 (11-dehydroTxB2) oraz 2,3-dwutromboksanu B2 (2,3 dinor-TxB2). Wykazano, że w ET występuje duże wydzielanie tych metabolitów, a zastosowanie kwasu acetylosalicylowego powoduje ich redukcję. W erytromelalgii wraz z redukcją stężenia powyższych metabolitów obserwowano istotną poprawę kliniczną [13, 17].

Kolejną metodą oceny aktywności płytek jest cytometria fluorescencyjna. W badaniu Arellano-Rodrigo i wsp. [7] płytki pacjentów z ET charakteryzowały się podwyższoną ekspresją P-selektyny w spoczynku, po pobudzeniu adenozynodifosforanem (ADP) i kwasem arachidonowym oraz podwyższoną liczbą agregatów płytkowo-neutrofilowych i płytkowo-monocytowych. Ponadto u tych chorych neutrofile cechowały się podwyższoną ekspresją CD11b, a monocyty — czynnika tkankowego. Niezwykle ważne dla praktyki klinicznej były wyniki wskazujące, że u pacjentów z incydentami zakrzepowymi w wywiadzie występuje podwyższona ekspresja P-selektyny w płytkach i CD11b w monocytach, zwiększona ekspresja czynnika tkankowego w monocytach pod wpływem liposacharydu oraz podwyższone stężenie rozpuszczalnej P-selektyny oraz rozpuszczalnego liganda CD40 (sCD40L) we krwi. U pacjentów z zakrzepicą tętniczą i erytromelalgia wykazano wzrost płytkowej ekspresji CD62P i korelację aktywności płytek z markerami adhezji, takimi jak rozpuszczalne formy naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (sVCAM-1) [20].

### JAK2 V617F

Nabyta mutacja kinazy Janus 2, JAK2 V617F, nie tylko należy do kryteriów diagnostycznych nadpłytkowości, ale również jest ważnym czynnikiem rokowniczym.

Mutacja JAK2 V617F wiąże się ze zmianą w domenie JH2 alaniny na fenylalaninę, co powoduje, niezależnie od ligandu, ufosforylowanie kinazy i zwiększenie jej aktywności. Zapewnia to niezależność aktywacji od

authors report that these patients present higher haemoglobin concentrations, higher leukocytosis, increased expression of microparticles released from platelets, formation of platelet-neutrophilic aggregates, and stronger expression of P-selectin [11, 20].

Two valuable meta-analyses concerning these issues were published recently. One of them included a total of 2,905 patients from 17 various trials, where JAK2 V617F mutation was found to correlate to an almost doubled risk of thrombosis [odds ratio (OR) 1.84; 95% confidence interval (CI) 1.40–2.43] [24]. The other meta-analysis was published in 2009 and included 3150 patients from 21 trials. This study also revealed increased risk of thrombosis in patients carrying this mutation (OR 1.92; 95% CI 1.45–2.53) [25]. Furthermore, location of thrombotic lesions was analysed. JAK2 V617F mutation increased both the risk of arterial (OR 1.77; 95% CI 1.29–2.43) and venous thrombosis (OR 2.49; 95% CI 1.71–3.61). Data concerning the clinical implications of homozygosity for mutant alleles for thrombosis risk are scarce, but it is suspected that these patients can have worse prognosis [26, 27]

### Concomitant cardiovascular risk factors

Other risk factors of cardiovascular complications, besides JAK2 V617F mutation, have been discovered recently. Typical proatherosclerotic profile (arterial hypertension, diabetes, tobacco smoking, hypercholesterolaemia, obesity, positive familial history) can play a major role [6, 10]. This seems to be more important given the fact that only one fifth of all ET patients have no such risk factors, and more than one third of patients have more than one proatherosclerotic risk factor [6]. These findings can be of clinical importance given that Radaelli et al. [6] discovered that the probability of a future vascular episode in patients with no known risk factors was only 1.6%, whereas in 43.5% of patients with such risk factors the probability was 12.3%.

Other factors influencing the risk of vascular complications include patient age and history of cardiovascular episodes. Patients under 40 years of age bear a risk of vascular episode occurrence of only 1.7%, but in the group of patients over 60 years old the estimated risk is 15% per year. As for past vascular disease, the risk of vascular complications in a patient with positive anamnesis is 30% whereas in those with no history of disease the estimated risk is only 3% [28].

Based on the above-described data, a high-risk patient group was highlighted in the cytoreductive and

czynników wzrostu linii komórek progenitorowych [21]. Uważa się, że podobną rolę może odgrywać mutacja receptora trombopoetyny MPLW515L/K, która również powoduje fosforylację JAK2, niezależnie od obecności trombopoetyny [22]. Mutacje MPL dotyczą do 10% chorych [11].

Mutację JAK2 V617F stwierdza się prawie u 50% chorych z ET. Część danych dotyczących znaczenia klinicznego tej mutacji jest rozbieżna, ale większość autorów dowodzi jej związku z wyższym stężeniem hemoglobiny, leukocytozą, zwiększoną ekspresją mikrocząsteczek pochodzących z płytek, formowaniem agregatów płytkowo-neutrofilowych, a także większą ekspresją P-selektyny [11, 23].

W ostatnich latach opublikowano dwie cenne metaanalizy. Pierwsza obejmowała w sumie 2905 osób z 17 badań — mutacja JAK2 V617F wskazywała na podwyższone prawie dwukrotnie ryzyko zakrzepicy [iloraz szans (OR): 1,84; 95% przedział ufności (CI): 1,40–2,43] [24]. Druga metaanaliza, opublikowana w 2009 roku, obejmowała 3150 pacjentów z 21 badań i również ujawniła podwyższone ryzyko zakrzepicy u osób z tą mutacją (OR: 1,92; 95% CI: 1,45–2,53) [25]. Analizie poddano również lokalizację zmian — mutacja wpływała zarówno na ryzyko zakrzepicy tętniczej (OR: 1,77; 95% CI: 1,29–2,43), jak i żyłnej (OR: 2,49; 95% CI: 1,71–3,61). Jest mało danych o wpływie występowania dwóch allelów zmutowanych u homozygot na ryzyko prozakrzepowe. Przepuszcza się, że ta grupa chorych może być obciążona gorszym rokowaniem [26, 27].

### Współistniejące czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych

W ostatnich latach oprócz mutacji JAK2 V617F wyodrębniono kolejne czynniki mogące zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe. Zwłaszcza w przypadku niedrożności tętniczych ocena typowych, promiażdżycowych determinantów (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, hipercholesterolemia, otyłość, wywiad rodzinny) może odgrywać zasadniczą rolę [6, 10]. Zagadnienie to staje się szczególnie istotne przy uwzględnieniu faktu, że tylko u 1/5 chorych z ET nie występują żadne typowe zagrożenia miażdżycy, a u ponad 1/3 można stwierdzić więcej niż jeden czynnik promiażdżycowy [6]. Ma to poważne implikacje kliniczne — przykładowo w badaniu Radaelli i wsp. [6] u 22,2% pacjentów nieobciążonych ryzyko incydentu naczyniowego w przyszłości wynosiło jedynie 1,6%, natomiast u 43,5% chorych z dodatkowymi czynnikami zagrożenie wzrastało do 12,3%.

Kolejnym czynnikiem wpływającym na powikłania naczyniowe jest wiek (u pacjentów młodych < 40. rż.

antiplatelet therapy regimens. Lack of treatment in this population may carry a risk of vascular obstruction for 13% of patients. This group includes elderly patients, persons with a history of cardiovascular episodes, increased platelet count, or diabetes. Other classical cardiovascular risk factors including smoking habit, arterial hypertension or hypercholesterolaemia moderately increase the probability of vascular complications in ET patients [12].

In the future, leukocytosis may become another factor that influences therapeutic decisions. It was recently noted that ET patients with increased leukocyte count are more often at risk of thrombotic episodes. It is currently difficult to judge if leukocytosis is the cause or the result of vascular complications, but, as previously stated, aberrant expression of some leukocytic surface molecules promotes the formation of platelet-leukocytic aggregates and can activate neutrophils, thus strongly contributing to the complex pathomechanism of thrombosis in ET [11, 14, 29, 30].

The role of inborn or acquired thrombophilia in the aetiology of thrombosis in patients with essential thrombocythaemia has not been elucidated as yet. Some authors reported higher incidence of factor V Leiden mutation in patients with venous thrombosis (16% versus 3% in patients with no mutation), decreased levels of C-reactive protein and antithrombin, increased levels of antiphospholipid antibodies or homocystein concentration [11, 31, 32]. An interesting study by De Stefano et al. [34] revealed that young patients (< 60 years of age) carrying JAK2 V617F mutation had a relative risk of thrombosis of 3.83 (95% CI: 1.27–11.49) as compared to patients with no such mutation. Coexistence of JAK2 mutation with congenital thrombophilia increased the risk of thrombosis to 2.23 as compared to patients with the same mutation but no thrombophilia (95% CI: 1.57–3.18) or 7.66 compared to patients with no JAK2 mutation and no thrombophilia (95% CI: 2.66–22.03). These findings can suggest that younger patients with atypical thrombosis who already have an ET diagnosis might also benefit from additional investigations for thrombophilia, which can help in a more precise estimation of risk of vascular episodes.

### Treatment

The main therapy regimen is aimed at platelet count reduction. The degree of platelet reduction related to the initial thrombocythaemia level in an individual patient seems more important than a fixed uniform thrombocythaemia target value [12, 18]; however, there are few randomised studies in this pa-

ryzyko incydentu naczyniowego wynosi tylko 1,7% /rok, ale u chorych > 60. rż. ryzyko wynosi 15%/rok) oraz przebyta choroba naczyń (ryzyko powikłań naczyniowych u chorego z dodatnim wywiadem wynosi 30%, podczas gdy u pacjentów z ujemnym wywiadem — 3%) [28].

Z tego względu w schematach leczenia cytoredukcyjnego i przeciwpłytkowego wyróżniono grupę wysokiego ryzyka, w której niezasosowanie leczenia może się wiązać z zamknięciem naczyń nawet u 13% pacjentów. Do tej grupy należą chorzy w starszym wieku, z przebyłym incydem naczyniowym, podwyższoną liczbą płytek oraz cukrzycą. Umiarkowane ryzyko zwiększa obecność innych „tradycyjnych” czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia [12].

W przyszłości kolejnym faktorem wpływającym na decyzje terapeutyczne może być leukocytoza. W ostatnich latach zwrócono uwagę na fakt, że chorzy ze współistniejącą zwiększoną liczbą leukocytów częściej są narażeni na ryzyko incydentów zakrzepowych. Obecnie trudno jednoznacznie stwierdzić, czy jest ono wynikiem, czy też przyczyną powikłań naczyniowych. Faktem jest, że wspomniane wcześniej zaburzenia ekspresji niektórych molekuł na powierzchni leukocytów, sprzyjających tworzeniu się agregatów płytkowo-leukocytowych i zwiększonej aktywności neutrofilów, odgrywają ważną rolę w złożonym patomechanizmie zakrzepicy w ET [11, 14, 29, 30].

Nierozstrzygnięty jest udział wrodzonej i nabytej trombofilii w etiologii zakrzepicy u chorych z ET. W niektórych pracach notowano częstsze występowanie mutacji czynnika V Leiden u pacjentów z zakrzepicą żylną niż u osób bez niej (16% v. 3%), obniżone stężenie białka C i antytrombiny, podwyższone stężenie przeciwciał antyfosfolipidowych lub homocysteiny [11, 31, 32]. Interesujące jest badanie De Stefano i wsp. [33], w którym u młodych pacjentów (< 60. rż.) z mutacją JAK2 V617F wykazano względne ryzyko zakrzepicy równe 3,83 (95% CI: 1,27–11,49) w porównaniu z pacjentami bez mutacji. Z kolei, gdy uwzględniono współwystępowanie tej mutacji z wrodzoną trombofilią, ryzyko wzrastało do 2,23 (95% CI: 1,57–3,18) w porównaniu z pacjentami bez trombofilii, ale z obecną mutacją JAK2 i do 7,66 (95% CI: 2,66–22,03) w porównaniu z chorymi bez trombofilii i bez mutacji JAK2. Z tego względu wydaje się, że zwłaszcza u młodych chorych, z nietypową lokalizacją zakrzepic, mimo rozpoznanej ET warto wykonać badania w kierunku trombofilii w celu precyzyjnego oszacowania ryzyka nawrotu incydentów naczyniowych.



tient population. A clinical study performed 15 years ago unequivocally confirmed the efficacy of hydroxyurea therapy as compared to placebo as a method of reducing the incidence of vascular episodes in patients with ET or high procoagulative risk [22, 35]. On the other hand, up to 15% of patients treated with hydroxyurea do not reach a satisfactory degree of thrombocythaemia reduction, or complain of adverse reactions.

Anagrelide was another drug evaluated in ET therapy, which showed a beneficial effect of reducing the incidence of thrombotic or haemorrhagic incidents, comparable to that of hydroxyurea in a study on 258 ET patients and 12-month follow-up [2]. Other study compared the effects of the above-mentioned cytoreductive agents with acetylsalicylic acid, showing a particular protective effect against stroke in the hydroxyurea group and against thromboembolic incidents in the anagrelide group. However, the last of the studied patient groups experienced arterial thrombosis, bleeding, and transformation to osteomyelofibrosis [12]. These observations grounded the praxis of hydroxyurea administration as a first-line treatment in patients with high risk of vascular complications. Other drugs used for this indication include interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) and its pegylated form, busulphan, pipobroman and radioactive phosphorus isotope ( $^{32}\text{P}$ ). Studies are currently ongoing to assess the effects of JAK2 kinase inhibitors [12].

Another line of ET treatment includes antiplatelet drugs, mainly acetylsalicylic acid (ASA) [14], which reduces the risk of secondary episodes by 22% and the risk of non-fatal myocardial infarct by 33%. Acetylsalicylic acid proved highly efficient in the treatment of *erythromelalgia* since most patients experienced symptom disappearance within a few days following ASA administration, which causes platelet cyclooxygenase-1 inhibition [17]. This effect is probably related to reduced thromboxane A2 (TXA2) synthesis, although the sole TXA2 inhibition in *erythromelalgia* yields a worse clinical effect than ASA therapy, which points to other effects of this agent [13]. No sufficient data is available on the role of ASA resistance or ASA treatment in thromboembolic disease in patients with essential thrombocythaemia [36]. According to the current guidelines, acetylsalicylic acid administration is recommended for all ET patients if no contraindications (e.g. platelet count  $> 1500 \times 10^9/\mu\text{l}$ ) are found.

The published data concerning thienopyridine are scarce, although it was suggested that this agent is less efficient than ASA, especially in the treatment of *erythromelalgia* [2, 22]. Single case reports of good toler-

## Leczenie

Podstawową metodą leczenia jest cytoredukcja płytek. Wydaje się, że dla każdego pacjenta ważniejszy jest stopień zmniejszenia liczby płytek w porównaniu z wartością wyjściową niż przyjęta jedna, taka sama dla wszystkich chorych, docelowa wartość płytek [12, 18].

Niestety, liczba przeprowadzonych badań z randomizacją jest bardzo mała w tej grupie chorych. W badaniu sprzed 15 lat jednoznacznie potwierdzono skuteczność terapii hydroksymocznikiem w porównaniu z placebo w redukcji epizodów naczyniowych u pacjentów z ET i z grupy wysokiego ryzyka prozakrzepowego [22, 34]. Niestety, u 15% chorych w trakcie leczenia hydroksymocznikiem nie osiągnięto zadowalającej redukcji liczby płytek krwi lub osoby te zgłaszały działania niepożądane.

Kolejnym lekiem ocenianym u chorych z ET był anagrelid, który wykazał równorzędny z hydroksymocznikiem korzystny wpływ na redukcję liczby powikłań zakrzepowych i krwotocznych (badanie obejmujące 258 pacjentów z ET, 12-miesięczna obserwacja) [2]. Następne badanie dotyczyło leczenia wymienionymi lekami cytoredukcyjnymi wraz z kwasem acetylosalicylowym. Wykazano szczególnie ochronny wpływ przed udarami w grupie stosującej hydroksymocznik oraz przed chorobami zakrzepowo-zatorowymi w grupie przyjmującej anagrelid. W tej ostatniej grupie częściej natomiast obserwowano zakrzepicę tętniczą, krwawienia i transformację w osteomielifibrozę [12]. Z tego względu obecnie u pacjentów z dużym ryzykiem powikłań naczyniowych lekiem pierwszego wyboru pozostaje jednak hydroksymocznik. Innymi stosowanymi lekami są interferon alfa (INF- $\alpha$ ) i jego forma pegylowana, busulfan, pipobroman, radioaktywny fosfor ( $^{32}\text{P}$ ). Aktualnie trwają badania kliniczne mające ocenić korzyści z zastosowania inhibitorów kinaz JAK2 [12].

Drugą grupą leków stosowanych w ET są leki przeciwplatetkowe, głównie kwas acetylosalicylowy [14]. Hamuje on ryzyko wtórnych incydentów o 22%, a zawału serca niezakończonego zgonem o 33%. Dużą efektywność wykazano w terapii *erytromelalgii* — po zastosowaniu tego kwasu wraz z zahamowaniem płytkowej cyklooksygenazy 1 u większości chorych obserwowano wycofywanie się objawów w ciągu kilku dni [17]. Ten efekt z pewnością częściowo wiąże się z ograniczeniem syntezy tromboksanu A2, chociaż samo blokowanie tromboksanu A2 daje mniejszy skutek kliniczny niż stosowanie kwasu acetylosalicylowego w terapii *erytromelalgii*, co świadczy o dodatkowych punktach uchwytu tego leku [13]. Nie ma wystarcza-

ance and beneficial effects of clopidogrel can be found. In a study with 16-months-long follow-up, Kayrak et al. [37] administered clopidogrel for 16 months with a good clinical effect after cessation of ASA treatment due to bleeding. In addition, Mosso et al. [38] changed treatment to clopidogrel when their patient experienced recurrent stroke during warfarin therapy, and observed no further incidents in a three-year follow-up.

Oral anticoagulants play no major role in prevention of arterial incidents. However, according to the current guidelines of thromboembolic disease management, these agents should be administered in most patients as a means of secondary prevention [2, 11, 36].

In cases of major arterial thrombosis, revascularisation procedures are often necessary [31] although it should be emphasised that sole surgical intervention or thrombolysis with no concurrent haematological treatment is often insufficient. In cases of imminent limb loss, platelet apheresis or microsurgical procedures, including peripheral sympathectomy, can be of benefit [13].

Perioperative risk in cases of surgical procedures for non-ET indications in ET-patients should also be considered. The risk of thrombotic complications after operation is 3-8% higher, and the risk of bleeding is 5-10%. Therefore, routine prophylaxis with low molecular weight heparin after the procedure is indicated alongside surveillance for both thrombotic and haemorrhagic events [11].

### Prognosis in essential thrombocythaemia

The most commonly observed causes of death in ET patients are solid tumours (27.7%), transformation into acute leukaemia (16.9%), lymphomas (4.6%), myocardial infarction (7.7%), stroke (12.3%), pulmonary embolism (1.5%), cerebral haemorrhage (1.5%), or other conditions (27.5%) [6].

### Conclusions

To sum up, essential thrombocythaemia is a major cause of vascular complications. Differential diagnostics of thrombotic incidents should always include myeloproliferation. Early disease detection enables administration of adequate therapeutic regimens, which can prevent occurrence of further thrombotic episodes. More studies are necessary in order to assess risk factors of thrombosis and vascular changes, particularly in patients with a history of vascular episodes and no JAK2 V617F mutation.

jących danych na temat wpływu odporności na ten kwas oraz jego roli w chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z ET [35]. Zgodnie z obecnymi wytycznymi, o ile nie ma przeciwwskazań (m.in. liczba płytek  $> 1500 \times 10^9/\mu\text{l}$ ), kwas acetylosalicylowy zaleca się w każdym przypadku ET.

W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele danych dotyczących pochodnych tienopiryrydiny, chociaż sugeruje się, że zwłaszcza w erytromelalgii preparaty z tej grupy są mniej skuteczne niż kwas acetylosalicylowy [2, 22]. Istnieją pojedyncze opisy przypadków wskazujące na dobrą tolerancję i skuteczność klopidogrelu. Przykładowo Kayrak i wsp. [36] w 16-miesięcznej obserwacji po odstawieniu kwasu acetylosalicylowego z powodu krwawień stosowali przez 16 miesięcy klopidogrel z dobrym efektem. Podobnie Mosso i wsp. [37] u chorego z nawrotem udaru mózgu w trakcie leczenia warfaryną po zamianie na klopidogrel nie obserwowali kolejnych incydentów w trakcie 3-letniej obserwacji.

Doustne antykoagulanty nie odrywają roli w prewencji zdarzeń w zakresie naczyń tętniczych. Natomiast we wtórnej prewencji chorób zakrzepowo-zatorowych w większości wypadków należy je stosować zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia choroby zakrzepowo-zatorowej [2, 11, 35].

W przypadku zakrzepicy w dużych naczyniach tętniczych często niezbędna jest terapia rewaskularyzacyjna [31], chociaż należy pamiętać, że samo leczenie operacyjne czy tromboliza bez typowej terapii hematologicznej często są niewystarczające. Korzystne efekty w przypadku zagrożenia utraty kończyny wykazano również po zastosowaniu aferazy płytek krwi lub procedur mikrochirurgicznych, jak wybiórcza sympatektomia obwodowa [13].

Warto w tym miejscu wspomnieć o ryzyku okołoperacyjnym z innych wskazań u pacjentów z ET — niebezpieczeństwo powikłań zakrzepicy po operacji wzrasta do 3-8%, a krwawień do 5-10%. Z tego względu zaleca się rutynową dawkę profilaktyczną heparyny drobnocząsteczkowej w okresie pooperacyjnym oraz wzmożoną czujność zarówno w kierunku powikłań zakrzepowych, jak i krwotocznych [11].

### Rokowanie chorych z nadpłytkowością samoistną

Przyczyną zgonu chorego z ET jest najczęściej nowotwór lity (27,7%), transformacja w białaczkę ostrą (16,9%), chłoniaki (4,6%), zawał serca (7,7%), udar (12,3%), zator płucny (1,5%), krwawienie domózgowe (1,5%) oraz inne przyczyny (27,5%) [6].

## References

1. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW (2009) The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms. *Order Out of Chaos. Cancer*, 115: 3842–3847.
2. Birgegård G (2009) Long-term management of thrombocytosis in essential thrombocythaemia. *Ann Hematol*, 88: 1–10.
3. Tomczykiewicz K, Staszewski J, Wajs J, Hałka J (2008) Nadpłytkowość samoistna istotnym czynnikiem ryzyka udaru mózgowego — opis przypadku. *Pol Merk Lek*, 25: 158–160.
4. Landolfi R, Rocca B, Patrono C (1995) Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*, 20: 203–222.
5. Johnson M, Gernsheimer T, Johansen K (1995) Essential thrombocytosis: underemphasized cause of large-vessel thrombosis. *J Vasc Surg*, 22: 443–447.
6. Radaelli F, Colombi M, Calori R et al (2007) Analysis of risk factors predicting thrombotic and/or haemorrhagic complications in 306 patients with essential thrombocythemia. *Hematol Oncol*, 25: 115–120.
7. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC et al (2006) Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica*, 91: 169–175.
8. Fernandez-Casado A, Sanchez-Gonzalez B (2009) Images in clinical medicine. Tongue necrosis in a patient with essential thrombocytosis. *N Engl J Med*, 360: e28.
9. Hur JW, Lee YY, Lee WS, Jun JB (2005) Erythromelalgia as a presenting manifestation in a patient with essential thrombocythemia complicating renovascular hypertension due to unilateral renal artery stenosis. *Rheumatol Int*, 26: 83–85.
10. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Bellosillo B (2007) Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia*, 21: 1218–1223.
11. Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P (2010) Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*, 149: 352–375.
12. Willoughby S, Pearson TC (1998) Use of aspirin in polycythaemia vera and primary thrombocythaemia. *Blood Rev*, 12: 12–22.
13. Papadonikolakis A, Chloros GD, Smith BP et al (2007) Digital ischemia due to essential thrombocythemia: A case report. *J Hand Surg*, 32A: 1053–1057.
14. Landolfi R, Ciprani MC, Novarese L (2006) Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol*, 19: 617–633.
15. Hon JK, Chow A, Abdalla S, Wolfe JH (2008) Myeloproliferative disorder as the cause of peripheral ischemia in a young patient. *Ann Vasc Surg*, 22: 456–458.
16. Sagripanti A, Ferretti A, Nicolini A, Carpi A (1996) Thrombotic and hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative disorders. *Biomed Pharmacother*, 50: 376–382.

## Podsumowanie

Reasumując, ET stanowi istotną przyczynę chorób naczyń. W przypadku incydentu zakrzepowego zawsze w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić procesy rozrostowe szpiku. Wczesne rozpoznanie umożliwia włączenie odpowiedniego programu terapeutycznego, który w dużej mierze zapobiega kolejnym incydentom zakrzepowym. Potrzebne są dalsze badania nad czynnikami ryzyka zakrzepic oraz stanem naczyń, zwłaszcza w grupie chorych z incydentami naczyniowymi w wywiadzie i brakiem mutacji JAK2 V617F

17. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W et al (2006) Platelet-mediated thrombotic complications in patients with ET: Reversal by aspirin, platelet reduction, and not by Coumadin. *Blood Cells Mol Dis*, 36: 199–205.
18. Regev A, Stark P, Blickstein D, Lahav M (1997) Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. *Am J Hematol*, 56: 168–172.
19. Trelński J, Tybura M, Chojnowski K (2008) Ocena czynności płytek krwi u chorych na nadpłytkowość samoistną. *Pol Merk Lek*, 25: 19–20.
20. Karakantza M, Giannakoulas NC, Zikos P (2004). Markers of endothelial and in vivo platelet activation in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Int J Hematol*, 79: 253–259.
21. Green AR (2006) Essential thrombocythaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 19: 439–453.
22. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A et al (2007) Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer*, 7: 673–683.
23. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC (2009) Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: Relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden. *Am J Hematol*, 84: 102–108.
24. Ziakas PD (2008) Effect of JAK2 V617F on thrombotic risk in patients with essential thrombocythemia: measuring the uncertain. *Haematologica*, 93: 1412–1414.
25. Lussana F, Caberlon S, Paganib C (2009) Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: A systematic review. *Thromb Res*, 124 : 409–417.
26. McLornan D, McMullin M (2008) How would I manage a case of essential thrombocythaemia presenting with an ischaemic toe. *Hematol Oncol*, 26: 3–7.
27. De Stefano V, Za T, Rossi E (2010) Increased risk of recurrent thrombosis with essential thrombocythemia JAK2 V617F mutation. *Ann Hematol*, 89: 141–146.
28. Tefferi A, Lawrence A, Solberg Jr, Silverstein MN (2000) A Clinical Update in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Am J Med*, 109: 141–149.
29. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G (2009) Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood*, 114: 759–763.

30. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E (2008) Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood*, 112: 3135–3137.
31. Johnson M, Gernsheimer T, Johansen K (1995) Essential thrombocytosis: underemphasized cause of large-vessel thrombosis. *J Vasc Surg*, 22: 443–447.
32. Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C (1996) Reduction of antithrombin III, protein C, and protein S levels and activated protein C resistance in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients with thrombosis. *Am J Hematol*, 52: 14–20.
33. De Stefano V, Za T, Rossi E (2009) Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. *Haematologica*, 94: 733–737.
34. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al (1995) Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*, 332: 1132–1136.
35. Watson HG, Chee YL (2008) Aspirin and other antiplatelet drugs in the prevention of venous thromboembolism. *Blood Rev*, 22: 107–116.
36. Kayrak M, Acar K, Yazici M et al (2009) Pericardial hemorrhage due to acetylsalicylic acid in a patient with essential thrombocythemia. *Clin Appl Thromb Hemost*, 15: 465–466.
37. Mosso M (2004) Progressive occlusive disease of large cerebral arteries and ischemic events in a patient with essential thrombocythemia. *Neurol Res*, 26: 702–703.
38. Amitrano L, Guardascione MA, Ames PRJ (2003) Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: Relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease. *Am J Hematol*, 72: 75–81.