

Zaburzenia hemostazy w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Haemostasis disturbances in polycythemia vera and essential thrombocythemia

Anna Szumowska, Marzenna Galar, Janusz Kłoczko

STRESZCZENIE

Przebieg kliniczny przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych związany jest ze skłonnością do zakrzepicy i/lub krwawień. W powstawaniu tych zaburzeń biorą udział czynniki związane z hemostazą płytkową, osoczną oraz naczyniową, jak również zaburzenia reologiczne krwi. Ryzyko zakrzepowe przekracza ryzyko wystąpienia skazy krwotocznej. Patogeneza powikłań zakrzepowych w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PV) i nadpłytkowości samoistnej (ET) jest złożona i zróżnicowana. Znaczący udział w patogenezie zakrzepicy w PV i ET ma obecność punktowej mutacji *JAK2 V617F*, która stanowi podłoże molekularne tych chorób. W przebiegu PV i ET aktywowane są procesy krzepnięcia, fibrynolizy oraz zapalne. Zastosowane leczenie zmniejsza aktywność prozakrzepową.

Słowa kluczowe: czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość samoistna, zakrzepica, krwawienia, mutacja *JAK2 V617F*

© by Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 10.04.2012
Zaakceptowano: 23.04.2012

Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik: Prof. dr hab. med. Janusz Kłoczko

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Adres do korespondencji:
Anna Szumowska
Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a
15-276 Białystok
tel. (85)7468603
e-mail: szumowska.anna@gmail.com

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (2b): 187–191

SUMMARY

Chronic myeloproliferative neoplasms (MPN) are commonly associated with thrombohemorrhagic complications. Pathogenesis of this complications is connected with platelet, plasma and vascular disturbances of haemostasis as well as of blood rheological disorders. Thrombotic risk constantly outweighs the risk of haemorrhage. Pathogenesis of thrombotic complications during clinical course of polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET) is complex and differentiated. Mechanism involved in thrombotic tendency have also been attributed to the *JAK2 V617F* mutation, a molecular hallmark of PV and ET. Coagulation, fibrinolysis processes and inflammation are activated in myeloproliferative neoplasms. Therapeutic modalities diminish thrombotic risk.

Key words: Polycythemia vera, Essential thrombocythemia, Thrombosis, Bleeding, *JAK2 V617F* mutation

Wstęp

Nowotwory mieloproliferacyjne są chorobami, w których mutacja hematopoetycznej komórki pnia prowadzi do nadmiernej, niekontrolowanej proliferacji jednego lub wielu szeregów szpikowych [1]. W 1951 roku William Dameshek sformułował pojęcie przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych, do których zaliczył przewlekłą białaczkę szpikową (CML; *Chronic Myeloid Leukemia*), czerwienicę prawdziwą (PV; *Polycythemia Vera*), nadpłytkowość samoistną (ET; *Essential Thrombocythemia*) oraz pierwotną mielofibrozę (PMF; *Primary Myelofibrosis*) [2]. Odkrycie chromosomu Philadelphia (Ph), odpowiedzialnego za rozwój CML pozwoliło na wyodrębnienie przewlekłych chorób mieloproliferacyjnych BCR-ABL-ujemnych [3].

W 2005 roku zdefiniowane zostało molekularne podłoże tych chorób – nabyta mutacja genu kinazy Janusowej 2 (*JAK2 V617F*), i poznano strukturę egzonów 12 i 14 genu *JAK2* oraz somatycznych mutacji genu *MPL* (W515L/K) [4]. Prowadzone badania i odkrycia były impulsem do zmian nomenklaturowych w obrębie tych chorób. W 2008 roku WHO wprowadziło nazwę: przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne (MPN; *chronic myeloproliferative neoplasms*) [5].

Powikłania krwotoczne i zakrzepowe

Przebieg kliniczny nowotworów mieloproliferacyjnych, zwłaszcza czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, związany jest ze skłonnością do

zakrzepicy dotyczącej naczyń mikrokrążenia, tętnic i żył oraz z występowaniem krwawień [6]. W powstawaniu tych zaburzeń biorą udział czynniki związane z hemostazą płytkową, osoczną oraz naczyniową, jak również zaburzenia reologiczne krwi [7]. W opublikowanych dużych badaniach retrospektywnych dotyczących częstości występowania powikłań zakrzepowych i krwotocznych w PV i ET wykazano, że ryzyko zakrzepowe (tętnicze, żylnie, dotyczące mikrokrążenia) stale przekracza ryzyko krwawień w momencie diagnozy oraz podczas okresu obserwacji (dla nowo zdiagnozowanych ET i PV odpowiednio: 7,6–29,4% i 11,2–38,6%) [8]. Krwawienia, jako początkowy objaw choroby, występują zdecydowanie rzadziej (ET: 3–18%; PV: 3–8,1%), głównie u pacjentów z ET z wysoką liczbą płytek krwi. Z klinicznego punktu widzenia krwawienia w tej grupie chorych są mniej groźne niż powikłania zakrzepowe [9, 10]. Skaza krwotoczna w chorobach mieloproliferacyjnych ma charakter skazy naczyniowej i/lub płytkowej. Trombocyty, mimo zwiększonej liczby we krwi obwodowej, nie spełniają swojej funkcji hemostatycznej i prowadzą do zaburzenia hemostazy pierwotnej [10, 11]. Mechanizm patogenetyczny krwawień stanowić może także tzw. nabyta choroba von Willebranda – zużycie znacznych ilości endogennego czynnika von Willebranda (vWF) na skutek spontanicznej agregacji trombocytów w krążeniu [10]. Częstsze i trudniejsze do opanowania są krwawienia u pacjentów z MPN otrzymujących leczenie antykoagulacyjne lub przeciwpłytkowe [8]. Złożona patogenezą powikłań zakrzepowych w przebiegu MPN, oprócz uznanych czynników zwiększających ryzyko zakrzepicy, takich jak: wiek powyżej 60 lat, dodatni wywiad zakrzepowy, współistnienie naczyniowych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca, palenie papierosów) lub wrodzonej trombofilii, obejmuje czynniki sprzyjające nadkrzepliwości: zwiększoną masę krwinek czerwonych w PV, trombocytozę i zaburzenia funkcji płytek w ET [5, 9]. Do potencjalnych czynników ryzyka zakrzepowego należą także: podwyższona leukocytoza, obecność mutacji *JAK2* V617F, jak również duża zawartość allelu V617F genu *JAK2* [12].

Wraz z odkryciem mutacji *JAK2* V617F zmieniło się podejście diagnostyczne i terapeutyczne do pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi [5, 13]. Defekt ten jest charakterystyczny dla nowotworów mieloidalnych i nie występuje w innych schorzeniach prowadzących do policitemii [14]. Obecność mutacji V617F zlokalizowanej w egzonie 14 genu *JAK2* potwierdzono u 95% pacjentów z PV, u 35–70% chorych z ET oraz w około 50% przypadków z PMF [13, 15]. U 3% pacjentów *JAK2* V617F-ujemnych wykazano defekty o podobnym znaczeniu czynnościowym w egzonie 12 genu *JAK2* [13]. Natomiast u około 5%

chorych z ET i PMF *JAK2* V617F-ujemnych, wykryto somatyczne mutacje (W515L i W515K) w obrębie genu receptora dla trombopoetyny (MPL), które prowadzą do konstytutywnej aktywacji receptora i wzmoczonej proliferacji komórek szpikowych [13, 16]. U pacjentów z ET i PV został wykazany związek mutacji punktowej *JAK2* V617F z tendencją prozakrzepową [8, 17]. Defekt ten prowadzi do wzrostu aktywności enzymatycznej kinazy Janus 2 (utrata kontroli nad procesem autoinhibicji) i jej stałego pobudzenia – pozostaje w stanie aktywnym niezależnie od wiązania ligandu z receptorem. Komórki hematopoetyczne cechuje tym samym wzmoczona wrażliwość na cytokiny wzrostowe i nasiloną proliferację w obrębie układu erytroidalnego, płytkotwórczego i granulocytarnego [13, 15]. Obecność mutacji *JAK2* sprzyja aktywacji leukocytów, co może skutkować ich zwiększoną adhezyjnością, uszkodzeniem komórek śródbłonna oraz aktywacją krzepnięcia, przyczyniając się do rozwoju stanu nadkrzepliwości [18].

Szczególnie interesującą cechą nowotworów mieloproliferacyjnych, zwłaszcza czerwienicy prawdziwej jest fakt, że pojedyncza mutacja w obrębie genu *JAK2* odpowiedzialna jest za proliferację trzech szeregów szpikowych oraz ich komórek potomnych we krwi obwodowej i za stan nadkrzepliwości towarzyszący chorobie [6]. Ponadto związana jest z występowaniem objawu patognomicznego tych chorób – uogólnionego świądu skóry [19] oraz odpowiedzią na leczenie – większa liczba komórek hematopoetycznych z nieprawidłowym allelem genu *JAK2* wymaga mniejszych dziennych dawek hydroksymocznika (HU) [20].

Zaburzenia hemostazy osoczowej

Ważną rolę w patogenezie zakrzepicy w MPN odgrywa wzmoczona aktywacja leukocytów i płytek krwi, jak również ich zwiększona adhezyjność do komórek śródbłonna. Neutrofile oddziałują na układ hemostazy poprzez 3 główne mechanizmy: 1) produkcję i wydzielanie substancji prozakrzepowych/proagregacyjnych, 2) zmianę właściwości hemostatycznych płytek krwi i komórek śródbłonna oraz 3) interakcję ze zaktywowanymi płytkami krwi skutkującą wytwarzaniem agregatów płytkowo-leukocytarnych [9, 8, 21]. U pacjentów z PV 40–50% leukocytów krąży z płytkami krwi przyczepionymi do ich błony. Procent ten jest wyższy w ET, gdzie płytki krwi wykazują adhezję do 50–60% neutrofilów i 80% monocytów. Leczenie hydroksymocznikiem prowadzi do ustąpienia tych zmian, prawdopodobnie poprzez zablokowanie interakcji pomiędzy P-selektyną na płytkach krwi, a glikoproteinowym ligandem 1 P-selektyny (PSGL-1) na neutrofilach [9, 22].

Aktywacji leukocytów wielojądrazstych u pacjentów z PV i ET towarzyszy zwiększone uwalnianie enzymów proteolitycznych, takich jak: elastaza neu-

trofilowa (NE), fosfataza alkaliczna (LAP), mieloperoksydaza (MPO) oraz katepsyna G. O stałej aktywacji leukocytów świadczą: utrzymywanie się zwiększonych stężeń MPO oraz NE mimo normalizacji leukocytozy, jak również zwiększona ekspresja antygenów powierzchniowych – β_2 -integryny i CD11b. Wysokie poziomy elastazy mogą być skutkiem dużego obrotu komórkowego ze wzrostem ilości młodych form leukocytów wielojądrzastych bogatych w ten enzym [6,18]. W PV i ET wzmoczonej aktywacji płytek krwi i leukocytów towarzyszą podwyższone stężenia markerów aktywacji krzepnięcia: fragmentów protrombiny 1+2 (F1+2), D-dimeru (DD), kompleksów trombina-anty-trombina (TAT) oraz osoczowych markerów aktywacji i/lub uszkodzenia śródbłonka – czynnika von Willebranda i trombomoduliny (TM) [9, 18, 23]. W innych badaniach Falanga i wsp. wykazali, że osoczowe poziomy sTM były podwyższone tylko u pacjentów z ET wykazujących mutację w genie JAK2 [21].

U pacjentów z MPN wzmoczona trombinogeneza wyraża się zwiększonymi stężeniami kompleksów trombina-anty-trombina. Wskutek zwiększonej aktywności zakrzepowej przekraczającej możliwości kompensacyjne ustroju, u pacjentów z PV obserwowano istotne obniżenie aktywności antytrombiny (AT) [24]. O przesunięciu równowagi hemostatycznej w kierunku zakrzepicy w PV i ET świadczyć może podwyższone stężenie inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1). Źródłem PAI-1 u badanych chorych są nadwrażliwe trombocyty, które podczas degranulacji uwalniają inhibitor z cytoplazmatycznych ziarnistości [25,26]. Niezależnie od zwiększonych stężeń PAI-1 u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne stwierdza się wzrost stężenia kompleksów plazmina-antypazmina (PAP), wskazujących na wtórną aktywację procesu fibrynolizy [25, 27].

Upośledzenie aktywności fibrynolitycznej oraz dysfunkcja śródbłonka mogą być odpowiedzialne za powstawanie zakrzepów u pacjentów z PV [25, 27]. Zarówno zabiegi flebotomii, jak i leczenie hydroksymocznikiem oddziałują na aktywność fibrynolityczną u pacjentów z PV, wpływając na ograniczenie skłonności do zakrzepicy. Flebotomia zmniejsza hematokryt i lepkość krwi, zachowana jednak zostaje stała aktywacja leukocytów, ich agregacja z płytkami krwi oraz uwalnianie czynników prozakrzepowych z uszkodzonego śródbłonka. Upusty krwi nie wpływają korekcyjnie na zwiększone poziomy TM, PAI-1 oraz inhibitora fibrynolizy aktywowanego trombiną (TAFIa) w PV, zmniejszając natomiast stężenie kompleksów PAP. Zastosowanie leczenia cytoredukcyjnego hydroksymocznikiem (HU) znacząco obniża stężenia TAFIa, PAI-1, PAP oraz TM. Ponadto HU zmniejsza liczbę erytrocytów, płytek krwi oraz redukuje liczbę leukocytów, zmniejszając ich aktywację i liczbę recep-

torów adhezyjnych, które odgrywają rolę w interakcjach pomiędzy komórkami śródbłonka a płytkami krwi, co ostatecznie prowadzi do zmniejszenia ryzyka zakrzepowego [25]. Poza wymienionymi efektami terapeutycznymi wykazano, że HU jest wysoce efektywny w redukowaniu klonów komórkowych noszących mutację V617F kinazy Janus 2 [28].

Wyniki badań Bucalossi i wsp. wykazały, że niedobór naturalnych antykoagulantów i/lub nabyta oporność na aktywne białko C (APCR), w połączeniu z innymi czynnikami prozakrzepowymi (trombocytoza, nadlepkość krwi), mogą być przyczyną jawnych stanów zakrzepowych u pacjentów z PV i ET [29]. Pojedyncze lub złożone niedobory naturalnych antykoagulantów obserwowane były u 43,5% pacjentów z PV i ET ze współistniejącą zakrzepicą (niedobory dotyczyły: białka C (PC) – 23,9%; AT – 15,2%; PC+PS – 2,2%, PC+AT – 2,2%) i tylko u 5,7% (niedobór PC) pacjentów bez zakrzepicy w wywiadzie. U 15% pacjentów z PV i ET z zakrzepicą wykryto APCR, podczas gdy nie obserwowano tego defektu u żadnego pacjenta bez zakrzepicy. Przy porównaniu wartości średnich aktywności PC i AT oraz całkowitego stężenia antygeny białka S (PS) w grupie chorych (PV, ET) i kontrolnej osób zdrowych – tylko aktywność PC wykazywała znaczące różnice. Etiologia niedoborów naturalnych antykoagulantów w przebiegu nowotworów mieloproliferacyjnych pozostaje nieznana. Według autorów badania, nie mają one podłoża dziedzicznego, nie są wynikiem zastosowanej chemioterapii ani zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby (prawidłowy PT) [29]. Nie można jednak wykluczyć subklinicznej wewnątrznaczyniowej aktywacji krzepnięcia (DIC) i uszkodzenia komórek śródbłonka [9, 29]. W badaniach *in vitro* wykazano, że elastaza neutrofilowa może proteolitycznie inaktywować niektóre inhibitory krzepnięcia krwi: białko C, białko S, antytrombinę oraz kofaktor heparyny II (HC II) [25]. Wykazano ponadto nabytą oporność na aktywne białko C, która korelowała ze zredukowanym stężeniem cz.V i wolnego białka S. U pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi stała degranulacja leukocytów wywołana ich aktywacją oraz uwalnianiem elastazy i katepsyny G może skutkować zużyciem cz.V oraz PS, a także prowadzić do APCR [9]. W innych badaniach stwierdzono, że wzrost ryzyka zakrzepowego w ET był niezależny od obecności APCR [23]. Wrodzony niedobór naturalnych antykoagulantów jest uznaną przyczyną zakrzepicy żyłnej. W badaniu Bucalossi i wsp., w grupie pacjentów z PV i ET zakrzepica dotyczyła głównie tętnic (41,3% przypadków zakrzepicy). Prawdopodobnie za ten charakterystyczny rozkład zakrzepicy mogą odpowiadać inne czynniki osoczowe i/lub płytkowe [29].

Ekspresja integryn i selektyn leukocytarnych stymuluje produkcję reaktywnych form tlenu oraz

cytokin zapalnych. Mechanizm ten łączy aktywację komórek krwi z zapaleniem, które może mieć znaczenie przyczynowe zarówno w tworzeniu zakrzepów żylnych, jak i tętnicznych. Fakt ten jest szczególnie interesujący ze względu na możliwość wykorzystania markerów zapalenia jako biomarkerów trombofilii towarzyszącej nowotworom mieloproliferacyjnym. Barbui i wsp. oznaczali osoczowe poziomy markerów zapalenia – białka C-reaktywnego (CRP) i pentraksyny 3 (PTX3) oraz oceniali ich powiązanie z zakrzepicą i występowaniem mutacji *JAK2* V617F. Wykazali oni związek między poziomem CRP, obecnością mutacji *JAK2* oraz wzrostem ryzyka zakrzepowego, jednak mała liczebność grupy badanej nie pozwoliła na ocenę wartości predykcyjnej markera w zakrzepach żylnych i tętnicznych [7, 30].

Na powstawanie powikłań zakrzepowych u pacjentów z PV wpływ mają również właściwości reologiczne krwi i zmiany w jej przepływie. W krążeniu żylnym siły ścinania są niskie, zatem wysoki hematokryt wywiera istotny wpływ na lepkość krwi i wywołuje zaburzenia w jej przepływie [6]. Przy wysokich siłach ścinania, obserwowanych w naczyniach tętnicznych, zaburzenia przepływu są słabsze na skutek osiowej migracji krwinek czerwonych. Jednakże wzrost masy krwinek czerwonych przemieszcza płytki w kierunku ściany naczyniowej. Płytki krwi łatwiej ulegają aktywacji wysokimi siłami ścinania, co przy trombocytozie skutkuje również wzrostem interakcji płytka–płytki [6]. Duże napięcie ściany naczyń wskutek nadlepkości krwi odpowiada za przewlekłą dysfunkcję śródbłonna oraz aktywację płytek krwi i leukocytów [7]. Zmniejszenie lepkości krwi nie znosi ryzyka zakrzepowego, ponieważ pacjenci z ET z prawidłowymi wartościami hematokrytu są narażeni na powstawanie powikłań zakrzepowych w podobnym stopniu jak pacjenci z PV [8, 10].

PIŚMIENNICTWO

- Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, et al. Chronic myeloproliferative disorders. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003; 200–224.
- Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*, 1951; 6: 372–375.
- Nowell PC, Hungerford D. A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 142: 1497.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation *JAK2* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1779–1790.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol*, 2011; 29:761–770.
- Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia*, 2008; 22: 2020–2028.
- Landolfi R, Di Gennaro L. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*, 2011; 96: 183–186.
- Papadakis E, Hoffman R, Brenner B. Thrombohemorrhagic complications of myeloproliferative disorders. *Blood Rev*, 2010; 24: 227–32.
- Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A. Blood cell activation in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*, 2009; 94: 1484–1488.
- Landolfi R, Cipriani MC, Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006; 19: 617–633.
- Sagripanti A, Ferretti A, Nicolini A, Carpi A. Thrombotic and hemorrhagic complications in chronic myeloproliferative disorders. *Biomed Pharmacother*, 1996; 50: 376–382.
- Carventes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia*, 2008; 22: 905–914.
- Lewandowski K. Rola kinaz *JAK* w patogenezie nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. Możliwości terapii celowanej. *Onco Review*, 2011; 1: 171–182.
- Melzner I, Weniger MA, Menz CK, Möller P. Absence of the *JAK2* V617F activating mutation in classical Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leukemia*, 2006; 20: 157–158.
- Lippert E, Boissinot M, Karlovics R et al. The *JAK2*-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*, 2006; 108: 1865–1867.
- Ma W, Zhang X, Wang X, et al. MPL mutation profile in *JAK2* mutation-negative patients with myeloproliferative disorders. *Diag Mol Pathol*, 2011; 20: 34–39.
- Caramazza D, Caracciolo C, Barone R, et al. Correlation between leukocytosis and thrombosis in Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol*, 2009; 88: 967–971.
- Falanga A, Marchetti M, Evangelista V et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*, 2000; 96: 4261–4266.
- Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P, et al. The *JAK2*V617F mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils of polycythemia vera. *Haematologica*, 2009; 94: 1537–1545.
- Sirhan S, Lasho TL, Hanson CA, Mesa RA, Pardani A, Tefferi A. The presence of *JAK2* V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea. *Am J Hematol*, 2008; 83: 363–365.
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, et al. V617F/*JAK*-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relations to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol*, 2007; 35:702–711.
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential

- thrombocytopenia and polycythemia vera. *Exp Hematol*, 2005; 33:523–530.
23. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC, et al. 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*, 2009; 84: 102–108.
 24. Rość D, Krempleska-Należyta E, Gadomska G, Kowalewska A, Buczkowska E. Trombinogeneza w przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych. *Pol Merkuriusz Lek*, 2006; 20: 717–720.
 25. Sonmez M, Saglam F, Karahan SC, et al. Treatment related changes in antifibrinolytic activity in patients with polycythemia vera. *Haematology*, 2010; 15(6): 391–396.
 26. Cancelas JA, Garcia-Avello A, Garcia-Frade LJ. High plasma levels of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in polycythemia vera and essential thrombocythemia are associated with thrombosis. *Thromb Res*, 1994; 75: 513–520.
 27. D. Rość, E. Krempleska-Należyta, G. Gadomska, W. Drewniak, W. Koczubik. Wytwarzanie plazminy we krwi chorych z przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi. *Pol Arch Med Wewn*, 2006; 115: 25–30.
 28. Spanoudakis E, Bazdiara I, Kotsianidis I, et al. Hydroxyurea (HU) is effective in reducing *JAK2V617F* mutated clone size in the peripheral blood of essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV) patients. *Ann Hematol*, 2009; 88: 629–632.
 29. Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C, Galieni P, Dispensa E. 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*, 1996; 52: 14–20.
 30. Barbui T, Carobbio A, Finazzi G, et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica*, 2011; 96: 315–318.