

Nadpłytkowość a powikłania zakrzepowo-zatorowe

Thrombocytosis and thromboembolic complications

Jacek Trelński

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Nadpłytkowość jest najczęściej wtórna do infekcji, stanu zapalnego lub innych chorób związanych ze zwiększoną produkcją trombopoetyny. W zdecydowanej większości przypadków ma ona charakter przejściowy i nie prowadzi do powikłań zakrzepowo-zatorowych, a tym samym nie wymaga leczenia cytoredukcyjnego i przeciwpłytkowego. Znacznie rzadziej nadpłytkowość jest chorobą klonalną związaną z nabytym defektem wielopotencjalnej komórki krwiotwórczej, jak ma to miejsce w przypadku nadpłytkowości samoistnej czy czerwienicy prawdziwej. Powikłania zakrzepowo-zatorowe są główną przyczyną śmiertelności w tych nowotworach mieloproliferacyjnych (MPN). Ich patogenеза wiąże się między innymi z: dysfunkcją płytek krwi, nadmierną liczbą i aktywacją leukocytów, nadlepkością krwi, a także patologiczną aktywacją krzepnięcia krwi i śródbłonna naczyń. Przyпуска się, że istotne znaczenie ma także obecność mutacji JAK2V617F, a jej związek z zakrzepicą jest przedmiotem intensywnych badań. Podstawą sposobu postępowania w tych MPN są wyniki badań randomizowanych i zależy on głównie od stratyfikacji chorych do odpowiedniej grupy ryzyka powikłań zakrzepowych.

Słowa kluczowe: nadpłytkowość, powikłania zakrzepowo-zatorowe, patogenеза, leczenie

Hematologia 2013; 4, 1: 43–50

Abstract

Thrombocytosis is usually due to infection, inflammation or other causes connected with increased production of thrombopoietin. For most patients it is transient and benign phenomenon without thromboembolic complications with no need for cytoreductive or antiplatelet therapy. Thrombocytosis can also be caused by myeloproliferative neoplasms like essential thrombocythemia (ET) or polycythemia vera (PV), involving a defect of hematopoietic stem cells. Pathogenesis of thrombotic complications which comprise the main source of mortality in ET and PV is very complex. Dysfunction of platelets, increased activation of leukocytes, hyperviscosity of blood, pathological activation of coagulation system and endothelium are among most recognized causes. The role of JAK2V617F mutation in thrombosis development is under active research. The therapy options are based on the results of few randomized trials and depend mainly on patients stratification according to thrombotic risk.

Key words: thrombocytosis, thromboembolic complications, pathogenesis, treatment

Hematologia 2013; 4, 1: 43–50

Adres do korespondencji: Jacek Trelński, Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Ciołkowskiego 2, 90–507 Łódź, tel.: 42 689 50 58, faks: 42 689 51 92, e-mail: jacek.trelinski@umed.lodz.pl

Wprowadzenie

Nadpłytkowość stanowi narastający problem w praktyce klinicznej. Zwykle jest ona stwierdzana przypadkowo, po wykonaniu morfologii krwi obwodowej, a do jej częstszego rozpoznawania przyczyniło się upowszechnienie automatycznych analizatorów hematologicznych. Nadpłytkowość jest najczęściej odczynem na toczący się w organizmie proces chorobowy. Zdecydowaną większość (> 75%) przypadków powodują: infekcje, uszkodzenie tkanek, przewlekły stan zapalny lub choroba nowotworowa [1, 2]. Znacznie rzadziej nadpłytkowość ma charakter klonalny, w tym rodzinny (tab. 1).

Nadpłytkowości odczynowe

W badaniach populacyjnych przeprowadzonych przez Ruggeri i wsp. [3] w grupie 10 000 zdrowych ochotników z miasta Vicenza z północnych Włoch potwierdzono przypuszczenie, że zdecydowana większość przypadków nadpłytkowości ma charakter odczynu przejściowego. Wyjściowo nadpłytkowość (liczba płytek [PLT, *platelets*] > 400 G/l) stwierdzono u 99 (1%) osób. Jednak w czasie powtórnego badania morfologii, wykonanego kilka tygodni później, występowała ona już tylko u 8 ochotników. Po kolejnych 5 latach obserwacji nadpłytkowość dotyczyła jedynie 5 osób, u których ostatecznie rozpoznano nadpłytkowość samoistną (ET, *essential thrombocythemia*).

Nadpłytkowość utrzymująca się w dłuższym czasie ma także najczęściej charakter odczynowy. Świadczą o tym między innymi wyniki badania Griesshammera i wsp. [1], w którym prześledzono losy 732 chorych z liczbą PLT powyżej 500 G/l, hospitalizowanych w szpitalu w Ulm. W 643 (88%) przypadkach rozpoznano nadpłytkowość wtórną, najczęściej w przebiegu urazów, infekcji, nowotworów czy przewlekłego stanu zapalnego. Natomiast u 89 (12%) chorych rozpoznano nadpłytkowość pierwotną związaną z ET, przewlekłą białaczką szpikową, czerwienicą prawdziwą (PV, *polycythemia vera*), innymi nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) lub zespołami mielodysplastycznymi. W 2005 roku Valade i wsp. [4] przeanalizowali odsetek chorych z nadpłytkowością u 176 osób hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii z powodu rozległych urazów. U 36 (20%) chorych liczba PLT wynosiła powyżej 600 G/l, a u 10 (6%) chorych powyżej 1000 G/l. Nadpłytkowość najczęściej pojawiała się około 14. dnia hospitalizacji, utrzymując się przez 17–73 dni (mediana 35 dni). Chorzy z nadpłytkowością

Tabela 1. Główne przyczyny nadpłytkowości

Table 1. Major causes of thrombocytosis

Odczynowa/wtórna

Przejściowa:

- infekcja, stan zapalny
- nagły krwotok
- z odbicia: regeneracja po chemioterapii, po leczeniu niedokrwistości megaloblastycznych
- leki (steroidy, winkrystyna, czynniki wzrostu)
- po wysiłku

Utrzymująca się:

- przewlekłe stany zapalne
- niedobór żelaza
- nowotwory
- przewlekła niedokrwistość hemolityczna
- po splenektomii

Klonalna

Wrodzona lub rodzinna

Nadpłytkowość samoistna

Czerwienica prawdziwa

Pierwotna mielofibroza

Przewlekła białaczka szpikowa

Zespół mielodysplastyczny (5 q-)

Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością

Atypowa przewlekła białaczka szpikowa

Przewlekła białaczka mielomonocytoza

Nowotwory mielodysplastyczno/mieloproliferacyjne niesklasyfikowane

charakteryzowali się gorszym stanem ogólnym oraz częstszymi infekcjami (83% v. 17%). Należy podkreślić, że powikłania zakrzepowo-zatorowe wystąpiły jedynie u 4 (2,3%) pacjentów, w tym tylko u jednego chorego z PLT powyżej 600 G/l. W innej pracy Stone i wsp. [5] określili wpływ nadpłytkowości na czas przeżycia 619 kobiet z rakiem jajnika. Nadpłytkowość występowała w czasie rozpoznania u 31% chorych, co wiązało się ze znamienne krótszym czasem przeżycia oraz wyższymi stężeniami tromboopoetyny (TPO, *thrombopoietin*) i interleukiny 6 (IL-6) ($p < 0,001$). Warto odnotowania są także wyniki pracy Buss i wsp. [6], w której określono przyczynę nadpłytkowości wśród 280 chorych z bardzo wysoką liczbą PLT — powyżej 1000 G/l. Także w tym przypadku zdecydowaną większość (82%) stanowiła nadpłytkowość odczynowa.

Kluczową rolę w patogenezie większości przypadków nadpłytkowości odczynowych pełni nadprodukcja TPO zachodząca pod wpływem IL-6 i innych

Tabela 2. Charakterystyczne cechy nadpłytkowości wrodzonych

Table 2. Typical features of familiar thrombocytosis

Badanie	Dziedziczenie	Liczba PLT [G/l]	Mutacja	Uwagi
Wiestner, 1998 [11]	AD, n = 11	533–1516	TPO	–
Kondo, 1998 [12]	AD, n = 5	847–1600	TPO	–
Ding, 2004 [13]	AD, n = 8	600–1300	MPLS505N	–
Moliterno, 2004 [14]	AD	424 (średnia)	MPLK39N	–
Teofili, 2010 [15]	AD, n = 21	5426–2500	MPLS505N	Zakrzepica, splenomegalia

AD (autosomal dominant) — dziedziczenie autosomalne dominujące; TPO (thrombopoietin) — trombopoetyna; MPL (Mpl receptor) — receptor dla trombopoetyny

cytokin prozapalnych [7]. Nadpłytkowość wtórna może mieć także związek z nagłym krwotokiem lub być wyrazem zwiększonej aktywności szpiku kostnego w fazie regeneracji po leczeniu cytostaticznym czy w trakcie leczenia niedokrwistości megaloblastycznych. Nadpłytkowość odczynowa niekiedy może być spowodowana wysiłkiem fizycznym, który poprzez stymulację produkcji katecholamin prowadzi do uwolnienia PLT z puli śledzionowej. Podstawą terapii nadpłytkowości wtórnych jest leczenie stanów chorobowych prowadzących do jej powstania.

Powszechnie uważa się, że ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z nadpłytkowością odczynową jest niskie, co nie stanowi uzasadnienia dla leczenia cytoredukcyjnego i przeciwpłytkowego, ponieważ nadpłytkowość w tym przypadku zwykle ma charakter przejściowy, a PLT nie wykazują anomalii czynnościowych. Świadczą o tym między innymi wyniki wspomnianego wyżej badania Griesshammera i wsp. [1], w którym zakrzepicę stwierdzono jedynie u 1,6% spośród 643 chorych z nadpłytkowością odczynową. We wszystkich przypadkach była to zakrzepica żylna, a chorzy byli jednocześnie obciążeni innymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, takimi jak zabieg operacyjny czy choroba nowotworowa. Także wyniki badania przeprowadzonego w grupie chorych z bardzo wysoką liczbą PLT (> 1000 G/l) wskazują na stosunkowo niskie ryzyko powikłań zakrzepowych (4–6%) i udział dodatkowych czynników ryzyka zakrzepicy w ich patogenezie [6, 8]. Z powyższych obserwacji wynika wniosek, że u wszystkich chorych z rozpoznaną nadpłytkowością odczynową obarczonych znaczącymi czynnikami ryzyka zakrzepicy należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwpłytkowej. Natomiast u pacjentów z nadpłytkowością o niejasnej przyczynie, powikłaną istotną klinicznie zakrzepicą, jednocześnie z próbą wyjaśnienia przyczyny nadpłytkowości,

należy rozpocząć leczenie cytoredukcyjne i przeciwpłytkowe, a w razie wystąpienia objawów ostrego niedokrwienia mózgu lub palców rozważyć wykonanie płytkoferezy [9, 10].

Nadpłytkowości klonalne

Nadpłytkowość wrodzona (rodzinna)

Do tej pory opisano jedynie kilkadziesiąt przypadków nadpłytkowości wrodzonych (tab. 2) [11–15]. We wszystkich stwierdzono autosomalny dominujący typ dziedziczenia, a wzrost produkcji PLT wiązał się z wystąpieniem tak zwanej mutacji uzyskania funkcji w genie *TPO* lub w genie kodującym receptor dla trombopoetyny (*c-Mpl receptor*). Do cech charakterystycznych nadpłytkowości wrodzonych zalicza się wczesne rozpoznanie (w okresie noworodkowym lub w dzieciństwie), brak transformacji do białaczki lub mielofibrozy (MF, *myelofibrosis*) w przebiegu choroby, a także rzadkie występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Nadpłytkowości pierwotne

W tej grupie chorób zakrzepica ma najistotniejsze znaczenie w ET oraz PV. W pozostałych MPN i zespołach mielodysplastycznych, w których stwierdza się nadpłytkowość klonalną, powikłania zakrzepowo-zatorowe występują rzadziej i stanowią mniejszy problem kliniczny.

W przeciwieństwie do nadpłytkowości odczynowych i rodzinnych przebieg kliniczny ET i PV charakteryzuje się stanem nadkrzepliwości, który objawia się zaburzeniami w mikrokrążeniu, a także występowaniem zakrzepicy tętniczej i żylniej [16]. Z jednej strony, jak wskazują wyniki badań, powikłania zakrzepowe są głównym źródłem chorobowości i śmiertelności w tych nowotworach [17]. Z drugiej strony, do typowych objawów klinicznych ET i PV należą krwawienia, które zwykle pojawiają się w przypadku znacznie zwiększonej liczby PLT

(> 1000 G/l) i są związane z nabytym niedoborem wielkocząsteczkowych multimerów czynnika von Willebranda (tzw. nabyta choroba von Willebranda), a także innymi zaburzeniami czynności PLT [18].

Większość incydentów zakrzepowych stwierdza się w czasie rozpoznania choroby. W ET zakrzepica tętnicza stanowi około 70% przypadków, przy czym najczęściej lokalizuje się w naczyniach mózgowych, wieńcowych i tętnicach obwodowych. Natomiast zakrzepica żylna jest bardziej charakterystyczna dla PV, w której stanowi około 40% przypadków i może się pojawiać w nietypowych miejscach, takich jak: żyły wątrobowe, żyła wrotna, żyły krezkowe czy zatoki mózgu. Wykazano, że brzuszna lokalizacja zakrzepicy jest wyraźnie powiązana z występowaniem mutacji *V617F* genu *JAK2* [19]. Skumulowane ryzyko wystąpienia zakrzepicy w trakcie trwania choroby określono na 2,5% i 5% chorych/rok dla PV oraz 1,9% i 3% chorych/rok dla ET, zależnie od stratyfikacji do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych [20, 21]. Z kolei ryzyko nawrotu zakrzepicy po pierwszym incydencie wieńcowym wynosi 5,6% chorych/rok [22].

Przyczyna stanu nadkrzepliwości w tych chorobach jest bardzo złożona, a do uznanych czynników zwiększających ryzyko zakrzepicy należą wiek powyżej 60 lat, a także dodatni wywiad zakrzepowy [23, 24]. Do nowych, potencjalnych czynników zwiększających ryzyko zakrzepicy należą: podwyższona leukocytoza (WBC, *white blood count*), obecność mutacji *JAK2V617F*, a także duża liczba kopii zmutowanego allele *V617F* [25, 26]. Spośród innych cech sprzyjających powstaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych należy także wymienić zaburzoną czynność płytek krwi, nadmierną aktywację płytek krwi i leukocytów, tworzenie zwiększonej liczby agregatów płytkowo-leukocytarnych, nadlepkość krwi, a także patologiczną aktywację krzepnięcia krwi i śródbłonna naczyń [27–30] (tab. 3).

Doświadczenie z nadpłytkowością odczynową wskazuje, że samo zwiększenie liczby normalnie zbudowanych i prawidłowo funkcjonujących PLT bardzo rzadko prowadzi do rozwoju powikłań zakrzepowych. Także w żadnym z dotychczas przeprowadzonych badań nad nadpłytkowościami klonalnymi nie udowodniono istotnego związku między liczbą PLT a zakrzepicą. Niewątpliwie, znacznie ważniejszą rolę w patogenezie zmian zakrzepowo-zatorowych pełnią różne nabyte zaburzenia funkcji PLT (tab. 3). Świadczą o tym między innymi wyniki niedawno opublikowanej pracy Panovala-Noeva i wsp. [31]. Autorzy ci porównali tak zwa-

Tabela 3. Czynniki sprzyjające nadkrzepliwości w nadpłytkowości samoistnej (ET) i czerwonicy prawdziwej (PV)

Table 3. Factors associated with thrombosis in essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV)

Czynniki niezależne od ET i PV
Wiek > 60 lat
Dodatni wywiad zakrzepowy
Obecność czynników ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego
Trombofilia
Czynniki zależne od ET i PV
Zwiększona liczba PLT?
Zaburzenia funkcji PLT (↑ objętość, ↑ ekspresja P-selektyny, ↑ ekspresja TF, ↑ potencjał generacji trombiny płytek krwi, ↑ agregacja z epinefryną)
Zwiększona liczba i aktywacja leukocytów
Zwiększone oddziaływanie PLT z leukocytami
Zwiększona generacja trombiny
Nabyta oporność na białko C, niedobór wolnego białka S
Obecność dużej ilości prozakrzepowych mikrocząstek pochodzenia płytkowego i ze śródbłonna naczyń
Aktywacja śródbłonna (wzrost ekspresji trombo-moduliny, vWF, E-selektyny, NO)
Obecność mutacji <i>JAK2</i> , wysoki stosunek liczby aleli zmutowanych do prawidłowych (tzw. dzikich)
Zwiększona masa krwinek czerwonych

PLT (*platelets*) — płytki krwi; TF (*tissue factor*) — czynnik tkankowy; vWF (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu

ny potencjał generacji trombiny (ETP, *endogenous thrombin potential*) osocza bogatopłytkowego oraz ekspresję czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) i P-selektyny PLT pobranych od chorych na ET, PV oraz od zdrowych ochotników. Pacjentów z ET i PV cechował znamienne wyższy w stosunku do grupy kontrolnej ETP, a także większa płytkowa ekspresja TF i P-selektyny. Warto podkreślić, że najwyższe wartości badanych parametrów stwierdzono u chorych będących nosicielami mutacji *JAK2V617F*.

W 2006 i 2007 roku Wolanskyj i wsp. [32] oraz Carobbio i wsp. [25] zwrócili uwagę na podwyższoną leukocytozę jako potencjalny nowy czynnik ryzyka zakrzepicy u chorych na ET. Obserwacje poczynione przez Carobbio i wsp. wskazują, że u chorych wcześniej klasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka z liczbą WBC powyżej 8,7 G/l odsetek powikłań zakrzepowych jest zbliżony do odsetka powikłań zakrzepowych u chorych z grupy wysokiego ryzyka. Związek między podwyższoną leukocytozą a występowaniem zakrzepicy tętniczej i żyłnej udowodnili także Tefferi i wsp. [33] w gru-

pie 605 chorych na ET. Z kolei Gangat i wsp. [34] wykazali, że leukocytoza przewyższająca 15 G/l jest niezależnym czynnikiem wpływającym na skrócenie czasu przeżycia oraz odsetek zakrzepic żylnych u chorych na PV. W ET stwierdzono także obecność krążących we krwi aktywowanych neutrofilii, które są zdolne do łączenia z PLT, tworząc koniugaty płytkowo-leukocytarne [28, 30]. Wykazano także, że aktywowane leukocyty przyczyniają się do stanu nadkrzepliwości poprzez uwalnianie różnych enzymów, takich jak elastaza, katepsyna G czy mieloperoksydaza, a także wolnych rodników tlenowych uszkadzających śródbłonek naczyń [35].

Wykrycie w 2005 roku mutacji V617F genu *JAK2* dało impuls do rozpoczęcia wielu badań służących ocenie wpływu tej mutacji na przebieg kliniczny, charakterystykę laboratoryjną, a także rokowanie u chorych na MPN będących jej nosicielami [36, 37]. Szczególne zainteresowanie budzi wpływ tej anomalii molekularnej na występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wykazano, że chorzy z ET i obecnością mutacji *JAK2* charakteryzują się wyższymi wartościami hemoglobiny (Hgb, *haemoglobin*), a także liczby WBC niż chorzy bez mutacji *JAK2*. Oba te parametry zwiększają ryzyko zakrzepicy zarówno poprzez indukowanie zaburzeń w przepływie krwi (wzrost wartości Hgb), jak i indukowanie interakcji leukocytarno-płytkowych i aktywację śródbłonka (wzrost liczby WBC) [38–40]. W 2007 roku Robertson i wsp. [41] stwierdzili u pacjentów z MPN *JAK2*+, w porównaniu z chorymi *JAK2*–, podwyższone stężenie we krwi rozpuszczalnej P-selektyny — białka receptorowego odpowiadającego za łączenie się PLT z leukocytami. Natomiast Arellano-Rodrigo i wsp. [42] zaobserwowali podobną zależność, oceniając ekspresję P-selektyny na powierzchni PLT metodą cytometrii przepływowej.

W badaniach klinicznych dowiedziono, że obecność mutacji *JAK2V617F* w ET, a także wysoki odsetek stosunku liczby alleli zmutowanych do dzikich w PV wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych [43, 44]. Także wyniki dwóch stosunkowo niedawno opublikowanych metaanaliz wskazują na związek między obecnością mutacji *JAK2V617F* a zakrzepicą w przebiegu MPN [45, 46]. W analizie przeprowadzonej w grupie 2436 chorych na ET wykazano, że ryzyko zakrzepicy tętniczej (OR [*odds ratio*] 1,68; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,31–2,15) i żylniej (OR 2,5; 95% CI 1,71–3,66) w przypadkach *JAK2V617F*+ jest znamienne większe niż w przypadkach *JAK2V617F*– [45]. Podobne wyniki uzyskali Lussana i wsp. [46] w grupie

3150 chorych na ET lub MF. O związkach między występowaniem zakrzepicy a obecnością mutacji *JAK2V617F* świadczy także fakt jej wykrywania u dużego odsetka (40%) pacjentów z idiopatyczną zakrzepicą żył trzewnych (żył wątrobowych, żył wrotnej, żył krezkowych) [47]. Należy jednak podkreślić, że w kilku badaniach dotyczących dużej liczby chorych nie udało się stwierdzić istotnego związku między obecnością mutacji *JAK2V617F* a powikłaniami naczyniowymi [48, 49]. Jak wykazali De Stefano i wsp. [50] ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych u chorych z mutacją *JAK2V617F* wzrasta dodatkowo w przypadku współistnienia wrodzonej trombofilii. Z kolei Sozer i wsp. [51] przy użyciu technik molekularnych udowodnili obecność mutacji *JAK2V617F* w komórkach śródbłonka naczyń wątrobowych pobranych od 2 chorych na PV z towarzyszącym zespołem Budda-Chiariego. Autorzy ci sugerują, że patologiczna aktywacja komórek śródbłonka naczyniowego związana z obecnością mutacji *JAK2V617F* może być jedną z istotnych przyczyn zakrzepicy w MPN. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów, którzy u chorych na MPN wykazali zwiększenie ekspresji takich markerów aktywacji śródbłonka krwi, jak trombomodulina, czynnik von Willebranda, E-selektyna czy tlenek azotu (tab. 3).

Leczenie ET i PV

Sposób leczenia chorych na ET i PV zależy przede wszystkim od stratyfikacji do odpowiedniej grupy ryzyka powikłań zakrzepowych (tab. 4). Podstawą obecnych zaleceń są głównie wyniki kilku badań randomizowanych: PVSG (*Polycythemia Vera Study Group*), „Bergamo”, PT-1 (*Primary Thrombocythemia 1*), ANAHYDRET (*A single blind, multi-centre, randomised multinational Phase III Study to compare the Efficacy and Tolerability of Anagrelide vs Hydroxyurea in Patients with Essential Thrombocythaemia*) oraz ECLAP (*European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia vera*) [20, 52–55]. Na początku terapii wszystkim chorym zaleca się próbę wyeliminowania takich czynników ryzyka powikłań naczyniowych, jak palenie tytoniu, otyłość, hipercholesterolemia czy nadciśnienie tętnicze.

Chorych na ET z grupy wysokiego ryzyka należy leczyć cytoredukcyjnie. Wyniki badania „Bergamo” (hydroksymocznik [HU, *hydroxyurea*] *v.* placebo u 114 chorych) wykazały znaczące zmniejszenie częstości występowania powikłań zakrzepowych (24% *v.* 3,6%) u pacjentów leczonych HU [53]. Hydroksymocznik okazał się także bardziej skuteczny niż anagrelid (AG, *anagrelide*)

Tabela 4. Postępowanie w nadpłytkowości samoistnej i czerwienicy prawdziwej zależnie od ryzyka powikłań zakrzepowych
Table 4. Risk-Adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera

Kategoria ryzyka	Nadpłytkowość samoistna	Czerwienica prawdziwa
Niskie	Bez leczenia lub małe dawki ASA*	Krwiopusty Małe dawki ASA
Pośrednie	Małe dawki ASA	
Wysokie	Leczenie cytoredukcyjne Małe dawki ASA	Leczenie cytoredukcyjne ± krwiopusty Małe dawki ASA

*U chorych *JAK2V617F+*, a także u chorych obarczonych różnymi czynnikami ryzyka powikłań naczyniowych, nie stosować u chorych z liczbą płytek krwi > 1000 G/l i aktywnością kofaktora rylostecetyny w osoczu < 30%; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

w ograniczaniu częstości zakrzepicy tętniczej w grupie 809 chorych na ET obciążonych wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych (badanie PT-1). Z kolei częstość zakrzepicy żyłnej była znamienne niższa w grupie leczonej AG [20].

Zgodnie z opublikowanymi w 2007 roku wytycznymi ekspertów *European LeukemiaNet* podawanie AG zaleca się w drugiej linii leczenia cytoredukcyjnego u chorych źle tolerujących lub opornych na HU [56]. U pacjentów opornych na leczenie HU można także z powodzeniem stosować interferon alfa (IFN-alfa) lub busulfan (u osób > 65 lat) [57]. Interferon alfa, ze względu na brak działania teratogennego, stosuje się także u kobiet w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego [58].

Przeważa pogląd, że docelowa liczba PLT uzyskana za pomocą terapii cytoredukcyjnej powinna wynosić 400–450 G/l, chociaż nie jest on poparty twardymi danymi. W przeciwieństwie do PV nie udowodniono w badaniach randomizowanych skuteczności podawania małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) u pacjentów z ET, jednak jest ona stosowana u większości pacjentów z grup wysokiego i pośredniego ryzyka powikłań zakrzepowych. Istnieją także prace sugerujące korzyści ze stosowania ASA u chorych należących do grupy niskiego ryzyka powikłań zakrzepowych [59, 60]. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów *JAK2V617F+*, a także chorych obarczonych różnymi czynnikami ryzyka powikłań naczyniowych [57].

Krwiopusty nadal stanowią „złoty standard” postępowania u chorych na PV z grupy niskiego ryzyka zakrzepicy (tab. 4), a ich celem jest ograniczenie dostępności żelaza dla krwiotworzenia. Zgodnie z zaleceniami PVSG należy dążyć do utrzymywania wartości hematokrytu (HCT, *haematocrit*) poniżej 42% u kobiet i poniżej 45% u mężczyzn [52]. Należy podkreślić, że u chorych otrzymujących ASA

dopuszczalne są jednak wyższe docelowe wartości HCT (< 48%) [61]. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powinni być poddani leczeniu cytoredukcyjnemu, a lekiem z wyboru jest HU (zwykle w dawce 1000–1500 mg/d.). Wyniki badania ECLAP wskazują na istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów naczyniowych oraz redukcję całkowitej liczby zgonów oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych odpowiednio o 46% i 59% u chorych na PV przyjmujących ASA [55]. Dlatego większość pacjentów z PV powinna przyjmować ASA w dawce około 100 mg/dobę. Przeciwwskazaniami do jej stosowania w PV i ET są objawy nietolerancji leku, a także klinicznie jawne krwawienia, najczęściej spotykane u chorych z liczbą PLT powyżej 1000 G/l. Niektórzy autorzy wskazują na poziom aktywności kofaktora rylostecetyny poniżej 30% jako przeciwwskazanie do stosowania ASA w MPN [62].

Trwają badania kliniczne nad zastosowaniem inhibitorów *JAK2* w leczeniu PV i ET [57]. Największe nadzieje wiąże się z ich zastosowaniem u chorych na PV i opornym na konwencjonalne leki świadcem skóry, a także u pacjentów z bardzo nasilonymi objawami konstytucyjnymi lub znaczną splenomegalią.

Podsumowanie

Zależnie od etiologii wyróżnia się nadpłytkowość pierwotną i wtórną. Nadpłytkowości wtórne charakteryzują się zwykle bezobjawowym przebiegiem, a zmniejszenie liczby PLT następuje po wyleczeniu choroby podstawowej. Ta grupa chorych nie wymaga rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej ani leczenia cytoredukcyjnego. W nadpłytkowościach klonalnych zwiększenie liczby PLT jest wynikiem procesu rozrostowego, a powikłania zakrzepowo-zatorowe są istotną przyczyną chorobowości i śmiertelności w MPN. Obecnie sposób leczenia chorych na ET i PV

zależy przede wszystkim od stratyfikacji do odpowiedniej grupy ryzyka powikłań zakrzepowych. Dokładniejsze zrozumienie mechanizmów molekularnych prowadzących do stanu nadkrzepliwości występującego w ET i PV, a także lepsze poznanie czynników prognostycznych związanych ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowych może się przyczynić do postępu leczenia tych chorób.

Piśmiennictwo

1. Griesshammer M., Bangerter M., Sauer T. i wsp. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J. Intern. Med.* 1999; 245: 295–300.
2. Santhosh-Kumar C.R., Yohannan M.D., Higgy K.E., al-Mashhadani S.A. Thrombocytosis in adults: analysis of 777 patients. *J. Intern. Med.* 1991; 229: 493–495.
3. Ruggeri M., Tosetto A., Frezzato M., Rodeghiero F. The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocythemia in patients with erythrocytosis or thrombocytosis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 470–475.
4. Valade N., Decailliot F., Rébufat Y. i wsp. Thrombocytosis after trauma: incidence, aetiology, and clinical significance. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94: 18–23.
5. Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A. i wsp. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 610–618.
6. Buss D.H., Cashell A.W., O'Connor M.L., Richards F. 2nd, Case L.D. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am. J. Med.* 1994; 96: 247–253.
7. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3339–3347.
8. Coon W.W., Penner J., Clagett P., Eos N. Deep venous thrombosis and postsplenectomy thrombocytosis. *Arch. Surg.* 1978; 113: 429–431.
9. Thakral B., Saluja K., Malhotra P. i wsp. S. Therapeutic platelet-pheresis in a case of symptomatic thrombocytosis in chronic myeloid leukemia. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8: 497–499.
10. Baron B.W., Mick R., Baron J.M. Combined plateletpheresis and cytotoxic chemotherapy for symptomatic thrombocytosis in myeloproliferative disorders. *Cancer* 1993; 72: 1209–1218.
11. Wiestner A., Schlemper R.J., van der Maas A.P., Skoda R.C. An activating splice donor mutation in the thrombopoietin gene causes hereditary thrombocythaemia. *Nat. Genet.* 1998; 18: 49–52.
12. Kondo T., Okabe M., Sanada M. i wsp. Familial essential thrombocythemia associated with one-base deletion in the 5'-untranslated region of the thrombopoietin gene. *Blood* 1998; 92: 1091–1096.
13. Ding J., Komatsu H., Wakita A. i wsp. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood* 2004; 103: 4198–4200.
14. Moliterno A.R., Williams D.M., Gutierrez-Alamillo L.I. i wsp. Mpl Baltimore: a thrombopoietin receptor polymorphism associated with thrombocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 11444–11447.
15. Teofilii L., Giona F., Torti L. i wsp. Hereditary thrombocytosis caused by MPLSer505Asn associated with a high thrombotic risk, splenomegaly and progression to bone marrow fibrosis. *Haematologica* 2010; 95: 65–70.
16. Elliott M.A., Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythaemia. *Br. J. Haematol.* 2005; 128: 275–290.
17. Landolfi R., Rocca B., Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995; 20: 203–222.
18. Landolfi R., Cipriani M.C., Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2006; 19: 617–633.
19. Kiladjian J.J., Cervantes F., Leebeek F.W. i wsp. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008; 111: 4922–4929.
20. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G. i wsp. United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 33–45.
21. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. i wsp. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2224–2232.
22. De Stefano V., Za T., Rossi E. i wsp. GIMEMA CMD-Working Party. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008; 93: 372–380.
23. Cortelazzo S., Viero P., Finazzi G. i wsp. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 556–562.
24. Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 174–194.
25. Carobbio A., Finazzi G., Guerini V. i wsp. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood* 2007; 109: 2310–2313.
26. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. i wsp. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 110: 840–846.
27. Falanga A., Marchetti M., Evangelista V. i wsp. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2000; 96: 4261–4266.
28. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., Balducci D., Barbui T. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp. Hematol.* 2005; 33: 523–530.
29. Trappenburg M.C., van Schilfgaarde M., Marchetti M. i wsp. Elevated procoagulant microparticles expressing endothelial and platelet markers in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2009; 94: 911–918.
30. Trelński J., Tybura M., Smolewski P., Robak T., Chojnowski K. The influence of low-dose aspirin and hydroxyurea on platelet-leukocyte interactions in patients with essential thrombocythemia. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2009; 20: 646–651.
31. Panova-Noeva M., Marchetti M., Spronk H.M. i wsp. Platelet-induced thrombin generation by the calibrated automated thrombogram assay is increased in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 337–342.
32. Wolanskyj A.P., Schwager S.M., McClure R.F., Larson D.R., Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 159–166.
33. Tefferi A., Gangat N., Wolanskyj A. The interaction between leukocytosis and other risk factors for thrombosis in essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 109: 4105.
34. Gangat N., Strand J., Li C.Y. i wsp. Leukocytosis in polycythemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br. J. Haematol.* 2007; 138: 354–358.

35. Falanga A., Marchioli M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 571–581.
36. Campbell P.J., Scott L.M., Buck G. i wsp. United Kingdom Myeloproliferative Disorders Study Group; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1945–1953.
37. Finazzi G., Rambaldi A., Guerini V., Carobbo A., Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2V617F mutation status. *Haematologica* 2007; 92: 135–136.
38. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. i wsp. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp. Hematol.* 2007; 35: 702–711.
39. Jensen M.K., de Nully Brown P., Lund B.V., Nielsen O.J., Hasselbalch H.C. Increased circulating platelet-leukocyte aggregates in myeloproliferative disorders is correlated to previous thrombosis, platelet activation and platelet count. *Eur. J. Haematol.* 2001; 66: 143–151.
40. Pearson T.C. Hemorheologic considerations in the pathogenesis of vascular occlusive events in polycythemia vera. *Semin. Thromb. Hemost.* 1997; 23: 433–439.
41. Robertson B., Urquhart C., Ford I. i wsp. Platelet and coagulation activation markers in myeloproliferative diseases: relationships with JAK2 V617 F status, clonality, and antiphospholipid antibodies. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 1679–1685.
42. Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larrán A., Reverter J.C. i wsp. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006; 91: 169–175.
43. Antonioli E., Guglielmelli P., Poli G. i wsp. Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC). Influence of JAK2V617F allele burden on phenotype in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2008; 93: 41–48.
44. Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. i wsp. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia* 2007; 21: 1952–1959.
45. Dahabreh I.J., Zoi K., Giannouli S. i wsp. M. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk. Res.* 2009; 33: 67–73.
46. Lussana F., Caberlon S., Pagani C. i wsp. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb. Res.* 2009; 124: 409–417.
47. De Stefano V., Fiorini A., Rossi E. i wsp. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 708–714.
48. Palandri F., Ottaviani E., Salmi F. i wsp. JAK2 V617F mutation in Essentials thrombocythemia: correlation with clinical characteristics, response to therapy and long-term outcome in a cohort of 275 patients. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 247–253.
49. Wolanskyj A.P., Lasho T.L., Schwager S.M. i wsp. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br. J. Haematol.* 2005; 131: 208–213.
50. De Stefano V., Za T., Rossi E. i wsp. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. *Haematologica* 2009; 94: 733–737.
51. Sozer S., Fiel M.I., Schiano T. i wsp. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. *Blood* 2009; 113: 5246–5249.
52. Berk P.D., Goldberg J.D., Donovan P.B. i wsp. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin. Hematol.* 1986; 23: 132–143.
53. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M. i wsp. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1132–1136.
54. Gisslinger H., Gotic M., Hołowiecki J. i wsp. Final results of the ANAHYDRET-Study: non-inferiority of anagrelide compared to hydroxyurea in newly diagnosed WHO-essential thrombocythemia patients. *Blood* 2008; 112: abstrakt 661.
55. Landolfi R., Marchioli R., Kutti J. i wsp. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 114–124.
56. Barosi G., Besses C., Birgegard G. i wsp. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 2007; 21: 277–280.
57. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 285–293.
58. Elliott M.A., Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin. Thromb. Hemost.* 1997; 23: 463–472.
59. Barbui T., Finazzi G. When and how to treat essential thrombocythemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 85–86.
60. van Genderen P.J., Mulder P.G., Waleboer M., van de Moesdijk D., Michiels J.J. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: efficacy and safety of aspirin. *Br. J. Haematol.* 1997; 97: 179–184.
61. Crisa E., Venturino E., Passera R. i wsp. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann. Hematol.* 2010; 89: 691–699.
62. Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 491–497.