

Trombo-hemoragický syndróm pri myeloproliferatívnych neopláziách

MUDr. Zuzana Jedináková, PhD., doc. MUDr. Ján Staško, PhD., mim. prof., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.
Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, JLF UK a UN Martin, Martin

Ph-negatívne myeloproliferácie sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku trombo-hemoragických komplikácií. Dominuje výskyt artériových trombóz. Patogenéza trombóz je multifaktoriálna – úlohu zohrávajú kvantitatívne, no najmä funkčné zmeny jednotlivých krvných buniek, aktivácia endotelu i zápalových mechanizmov, mutačný status JAK2V617F mutácie. K potvrdeným rizikovým faktorom patrí vyšší vek a predchádzajúca trombotická komplikácia v anamnéze. Leukocytóza a vysoká alelická záťaž bývajú asociované so zvýšeným výskytom trombotických komplikácií. Prevalencia a charakteristika trombo-hemoragických komplikácií v našom sledovanom súbore 68 pacientov korešpondovala s literárnymi údajmi.

Kľúčové slová: polycytémia vera, esenciálna trombocytémia, trombóza, krvácanie, rizikové faktory

Thrombo-haemorrhagic syndrome in myeloproliferative neoplasias

Ph-negative myeloproliferative neoplasms are associated with increased thrombo-haemorrhagic risk. Occurrence of arterial thrombosis is dominant. Pathogenesis of their development is multifactorial – quantitative and functional changes of blood elements, activation of endothelial cells, inflammation and JAK2V617F status play the role. Increased age and previous thrombotic complication are confirmed as prognostic risk factors. Leucocytosis and also high allele burden are often associated with higher incidence of thrombotic events. Prevalence and nature of complications observed in our group of 68 patients are comparable to literature data.

Key words: polycythemia vera, essential thrombocytosis, thrombosis, bleeding, risk factors

Vask. med., 2016, 8(1): 31–35

Pravá polycytémia (polycytémia vera – PV), esenciálna trombocytémia (ET) a primárna myelofibróza (PMF) patria medzi Ph-negatívne myeloproliferatívne neoplázie (MPN). Sú charakterizované malígnou transformáciou hemopoetickej kmeňovej bunky, ktorá sa prejavuje autonómnou klonálnou proliferáciou jednej alebo viacerých myeloidných línií v kostnej dreni (erytroidnej, megakaryocytovej a/alebo granulocytov) (1). Vedie k nadprodukcii erytrocytov, trombocytov a leukocytov. Priebeh Ph-negatívnych MPN sa vyznačuje pomerne dlhou chronickou fázou ochorenia v závislosti od podtypu neoplázie. Prognóza ochorenia je výrazne ovplyvnená najmä výskytom komplikácií – vznikom trombo-hemoragických príhod, progresiou do ťažkej myelofibrózy, ako i možnou blastickou transformáciou. Trombóza, najmä arteriálna, výraznou mierou ovplyvňuje celkovú morbiditu a mortalitu chorých, predovšetkým pacientov s ET a PV. Na strane druhej, adekvátna profylaxia dokáže výraznou mierou ovplyvniť výskyt prejavov porúch hemostázy. Incidencia, charakteristika, etiológia, ako aj patogenéza trombo-hemoragických komplikácií je preto predmetom mnohých klinických štúdií.

Charakteristika a patogenéza krvávacích komplikácií

Hodnotenie incidencie a intenzity krvávacích komplikácií je pomerne obťažné. Najčastejšie sa

Tabuľka 1. Spektrum trombotických komplikácií pacientov s PV a ET (podľa Falanga et al., 2012)

Artériová trombóza	Venózna trombóza	Poruchy mikrocirkulácie
<ul style="list-style-type: none"> ■ infarkt myokardu ■ nestabilná angína pectoris ■ ischemická cievna mozgová príhoda ■ tranzitný ischemický atak ■ akútny periférny a viscerálny tromboembolizmus 	<ul style="list-style-type: none"> ■ hlboká venózna trombóza ■ embolizácia do art. pulmonalis ■ venózna trombóza v atypickej lokalizácii (viscerálne vény, venózne splavy) ■ povrchová venózna trombóza 	<ul style="list-style-type: none"> ■ erytromelalgia ■ mravčenie, trpnutie ■ migrény ■ tinitus ■ skotómy ■ amaurosis fugas

vyskytuje v podobe ekchymóz, epistáx, menorágií a gingiválneho krvácania (2). Výskyt sa podľa niekoľkých štúdií pohybuje v rozmedzí 3,6 – 37 % v prípade ET a 1,7 – 20 % v prípade PV (3). Toto relatívne široké rozmedzie môže byť ovplyvnené viacerými faktormi, najmä výberom pacientov, rozdielnym definovaním charakteru a závažnosti príhod a nedôsledným oddiferencovaním pacientov so sekundárnym krvácaním (najmä vplyvom užívanej terapie). Život ohrozujúce krvácania sú zriedkavé, sú asociované s extrémnym vzostupom počtu trombocytov ($> 1\,500 \times 10^9/l$) (1). Dominuje krvácanie z gastrointestinálneho traktu. Krvácanie z ezofageálnych alebo gastrických varixov môže byť prvým príznakom portálnej hypertenzie, ktorá vznikla následkom nerozpoznannej parciálnej trombózy abdominálnych vén (4).

Charakteristika trombotických prejavov

Incidencia trombotických komplikácií sa pohybuje v rozmedzí 12 % – 39 % v prípade

pacientov s PV, v prípade ET v rozmedzí 11 % – 25 % (1). Klinická manifestácia trombózy je veľmi variabilná – od nenápadných porúch mikrocirkulácie až po život ohrozujúce artériové a žilové trombózy (tabuľka 1).

Artériová trombóza predstavuje 60 – 70 % všetkých príhod asociovaných s MPN (1). Najčastejšie ide o ischemickú cievnu príhodu, infarkt myokardu a oklúziu periférnych artérií. V najväčšej epidemiologickej štúdií pacientov s PV (ECLAP – the European Collaboration on Low-Dose Aspirin) bolo až 41 % všetkých úmrtí pacientov zapríčinených kardiovaskulárnou morbiditou (1,5 úmrtí na 100 osôb a rok) (6). Kumulatívny výskyt nefatálnych trombotických komplikácií je 3,8 prípadov na 100 osôb a rok bez rozdielu medzi artériovými a venóznymi trombózami (1). Naopak, incidencia artériovej trombózy v prípade ET je 2 – 3-násobne vyššia v porovnaní s venóznou, postihuje 2 – 4 % všetkých pacientov s ET (6, 7).

Hlboká venózna trombóza je pri PV pomerne častá, predstavuje až tretinu všetkých udalostí (6). Prevalencia trombózy splachnicových a cerebrálnych vén je nezvyčajne vysoká a môže byť prvým príznakom ochorenia. Prípady MPN asociované s Budd-Chiariho syndrómom vykazujú niektoré špecifické črty – ženské pohlavie, nižší vek, normálny krvný obraz (6).

Poruchy mikrocirkulácie sa manifestujú bolesťami hlavy, závratmi, poruchami zraku, distálnymi parestéziami, akrocyanózou a erytromelalgou (6).

Patogenéza získanej trombofilie pacientov s ET a PV

Patogenéza trombotických komplikácií je v prípade myeloproliferatívnych ochorení multifaktoriálna. Úlohu nezohrávajú len kvantitatívne zmeny počtu jednotlivých krvných buniek, no najmä ich funkčné zmeny. V plazme sú vo zvýšených koncentráciách detegovateľné markery aktivácie koagulácie. Diskutuje sa o prediktívnej hodnote jednotlivých sledovaných parametrov.

K jednoznačne potvrdeným nezávislým rizikovým faktorom trombotických komplikácií patrí vyšší vek a predchádzajúca trombotická komplikácia. Podľa výsledkov Európskej pracovnej skupiny zaoberajúcej sa užívaním nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej, predchádzajúca trombotická príhoda pacienta s PV zvyšuje riziko opakovaného výskytu až 4,85-násobne, v prípade pacientov starších ako 60 rokov až 17,3-násobne (8). Po prekonaní trombózy sa riziko recidívy zvyšuje z 3,4 % na 13,4 % na pacienta a rok (9).

Zmeny erytrocytov, trombocytov, leukocytov a endoteliálnych buniek

Erytrocyty. In vivo ovplyvňuje dynamiku krvného prúdenia okrem zvýšeného hematokritu a s tým súvisiacej zvýšenej viskozity krvi aj zvýšená oxygenácia artériovej krvi. V organizme sa následkom zmeny spomínaných parametrov spomaľuje prietok krvi cerebrálnymi artériami. Toto spomalenie prietoku však nikdy nesprievádza kompenzačné zvýšenie hematokritu z hypoxických príčin, čo potvrdzuje významný vplyv oxygenácie krvi (10). Zvýšený počet červených krviniek pohybujúcich sa v axiálnej zóne krvného prúdu in vivo spôsobí presun krvných doštičiek do marginálnej zóny, a tým ich vystaví maximálnemu pôsobeniu šmykového napätia – „shear“ stresu (3). So zvyšujúcim sa hematokritom sa zužuje marginálna zóna a zvyšuje koncentrácia trombocytov v tejto oblasti, čo umožňuje interakciu trombocytov s endotelovými bunkami a trombocytov navzájom. Tento efekt je výraznejší najmä v oblastiach s vysokým šmykovým napätím,

čo vysvetľuje predominantný vznik trombotických komplikácií v arteriolách a kapilárach. V týchto podmienkach dochádza k modifikácii väzbových miest na povrchu trombocytov a k vystupňovaniu viazaniu vWF na doštičkový glykoproteín Ib/IX/V. Z uvedeného vyplýva, že spolupôsobenie zvýšeného hematokritu a zvýšeného počtu trombocytov najmä v marginálnom prúde podporuje vzájomné interakcie trombocytov a môže sa spolupodieľať na patogenéze trombotických komplikácií predovšetkým u pacientov s cievnym poškodením (3).

Trombocyty. Samotné zvýšenie počtu trombocytov nekoreluje s rizikom trombotických komplikácií ani pri PV, ani pri ET (3). Paradoxne, extrémna trombocytóza je asociovaná s krvácanými prejavmi (3).

Funkčné vyšetrenia trombocytov pacientov s PV a ET poukazujú na funkčné zmeny. Agregáčna odpoveď trombocytov je často abnormálna (či už v zmysle hypo- alebo hyperagregability), chýbajú dostatočné informácie o korelácii medzi nameranými výsledkami a klinickým obrazom. Najčastejšie opisované zmeny zahŕňajú pokles v primárnej aj sekundárnej agregácii po pridaní induktorov. Znížená expresia adrenergických receptorov pravdepodobne zodpovedá za zníženie alebo chýbajúcu odpoveď na pridanie epinefrínu (3). Prediktívna hodnota agregometrického vyšetrenia sa v mnohých štúdiách nepotvrdila (3, 11). Typickou abnormalitou trombocytov pri MPN je aj získaná porucha skladovacích granúl. Na rozdiel od vrodených defektov vzniká pravdepodobne in vivo následkom abnormálnej stájej aktivácie trombocytov a následnej uvoľňovacej reakcie (12). Toto tvrdenie podporuje nález zvýšených hodnôt tromboxánu B2 v plazme i v moči, proteínov uvoľnených z α -granúl (rastového faktora odvodeného od doštičiek, β -tromboglobulínu, doštičkového faktora 4, P-selektínu a trombospondínu) a membránových markerov doštičkovej aktivácie (13). Vyšetrenie exprese membránových markerov aktivácie (P-selektín, trombospondín) metódou prietokovej cytometrie potvrdilo signifikantne zvýšenú expresiu týchto markerov na povrchu doštičiek u pacientov s MPN v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Zvýšenie exprese bolo evidentnejšie u pacientov s pozitívnou anamnézou v zmysle výskytu trombózy (13).

Leukocyty. V porovnaní s kontrolnou skupinou boli u pacientov detegované vyššie hodnoty parametrov svedčiacich o aktivácii leukocytov (CD11b na povrchu neutrofilov, zvýšené koncentrácie leukocytovej alkalické fosfatázy, bunkovej elastázy, myeloperoxidázy) (14). Taktiež dochádza k zvýšenej tvorbe trombocyto-leukocytových ag-

regátov. Ich pozitívna korelácia s výskytom trombotických príhod a mikrocirkulačných prejavov bola potvrdená (15). Kyselina acetylsalicylová inhibuje túto interakciu medzi trombocytmi a neutrofilmi (6). Leukocytóza bola potvrdená ako ďalší nezávislý rizikový faktor artériovej trombózy pacientov s MPN. V podskupine chorých s celkovým počtom leukocytov $> 15 \times 10^9/l$ bol pozorovaný o 70 % vyšší výskyt infarktu myokardu (6).

Endotelové bunky. Voľné kyslíkové radikály a intracelulárne proteázy uvoľňované z neutrofilov indukujú poškodenie a/alebo lýzu endotelových buniek, čo zvyšuje riziko trombogenézy. V cirkulácii sa nachádza zvýšené množstvo endoteliálnych buniek (pokojových, aktivovaných, odumretých aj prekurzorových) a zvýšené koncentrácie markerov endotelového poškodenia (trombomodulín, vWF antigén) (6).

V plazme pacientov sú detekovateľné markery aktivovanej koagulácie – komplex trombín-antitrombín, protrombínové fragmenty 1 + 2, D-diméry (14).

Vplyv mutačného stavu

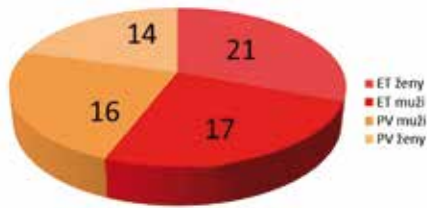
Vplyv JAK2V617F mutácie a alelickej záťaže na výskyt trombotických komplikácií bol skúmaný v niekoľkých štúdiách. Pacienti s alelickou záťažou > 75 % JAK2V617F majú vyššie relatívne riziko vývinu veľkých kardiovaskulárnych príhod v porovnaní s pacientmi s alelickou záťažou pod 25 % (7, 16). V prípade PMF, najvyššia incidencia fatálnych i nefatálnych trombóz bola pozorovaná pri koincidencii JAK2V617F mutácie a leukocytózy (17). Treba však podotknúť, že výsledky jednotlivých štúdií sa vyznačujú významnou heterogenitou.

Vplyv ostatných rizikových faktorov

Riziko trombotických komplikácií, najmä artériových, zvyšuje aj prítomnosť známych rizikových faktorov aterosklerotického poškodenia cievnej steny – fajčenie, hypercholesterolémia, diabetes mellitus, hypertenzia. Najčastejšie vrodené i získané trombofilné stavy (faktor FVLeiden, mutácia protrombínu, hyperhomocysteinémia, získaný antifosfolipidový syndróm) môžu zohrávať určitú úlohu, dostupné údaje sú ale veľmi limitované a vyžadujú ďalšie klinické štúdie.

Výskyt trombo-hemoragických príhod v sledovanej skupine pacientov

Súbor pacientov: Výskyt trombotických komplikácií a krvácaných prejavov bol sledovaný v skupine pacientov s PV a ET dispenzarizovaných v onko-hematologickej ambulancii Kliniky hematológie a transfúziológie JLF UK a UNM. Do vyšetřovaného

Graf 1. Zastúpenie pacientov podľa typu diagnózy a pohlavia v súbore

súboru pacientov bolo celkovo zahrnutých 68 pacientov s MPN, z toho 33 mužov a 35 žien. 38 pacientov s potvrdenou diagnózou esenciálnej trombocytémie a 30 pacientov s diagnózou pravej polycytémie. Zastúpenie pacientov podľa diagnózy a pohlavia znázorňuje graf 1. Vek pacientov sa pohyboval v rozmedzí 26 – 87 rokov s priemerom 53,46 roka. O rozložení pacientov v jednotlivých vekových skupinách vypovedá graf 2.

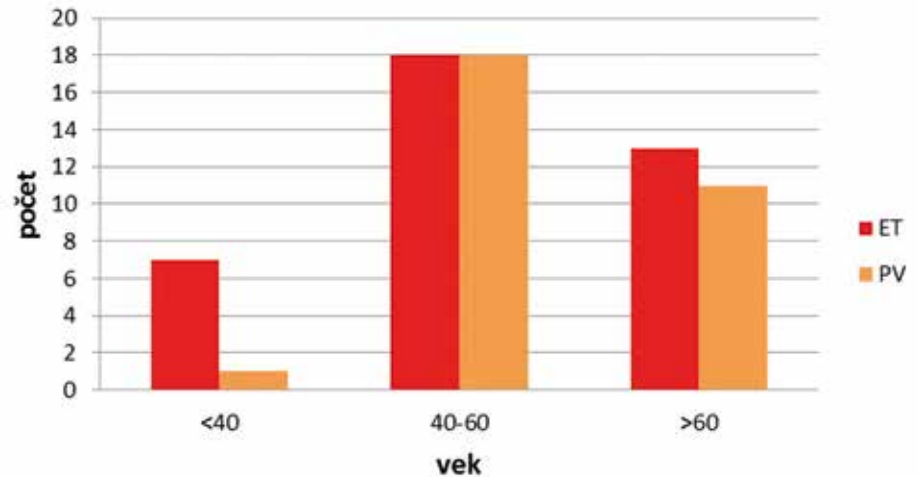
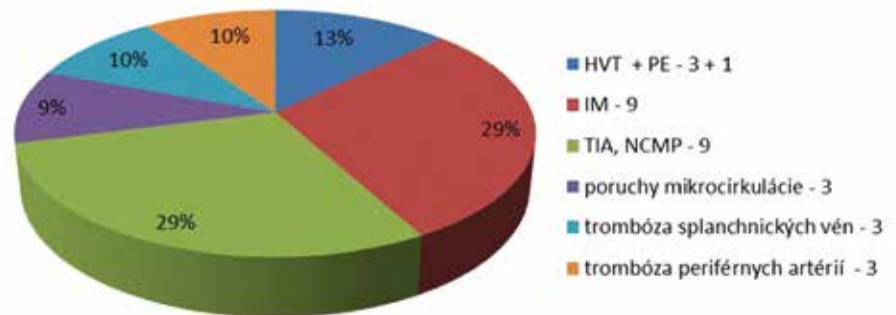
Výsledky: V 23 prípadoch pacientov (33,8 %) bol pozorovaný vznik trombotickej komplikácie, hemoragické prejavy sa vyskytli u 12 pacientov (17,6 %). Z trombotických komplikácií dominovali závažné, život ohrozujúce artériové trombózy – infarkt myokardu a ischemická cievna mozgová príhoda. Hlboká venózna trombóza, trombóza splachnických ciev a poruchy mikrocirkulácie sa vyskytovali menej často (graf 3). V šiestich prípadoch sa trombotická komplikácia zopakovala. Z nešpecifických príznakov 5 pacientok opisovalo opakujúce sa migrenózne bolesti hlavy.

V skupine vyšetrovaných pacientov sme nepozorovali výskyt život ohrozujúcich ani závažných krvácaní opisovaných v literatúre. Vyskytli sa iba nezávažné, no klinicky relevantné krvácané prejavy, definované podľa ISTH/SSC (18). Išlo najčastejšie o krvácanie slizničného pôvodu, v mnohých prípadoch však bola miera krvácania zaťažená vysokým stupňom subjektívneho vnímania intenzity krvácaných prejavov samotným pacientom (napríklad intenzita menštruačného krvácania). V jednom prípade došlo k spontánnemu zakrvácaniu do stehenného svalu (graf 4).

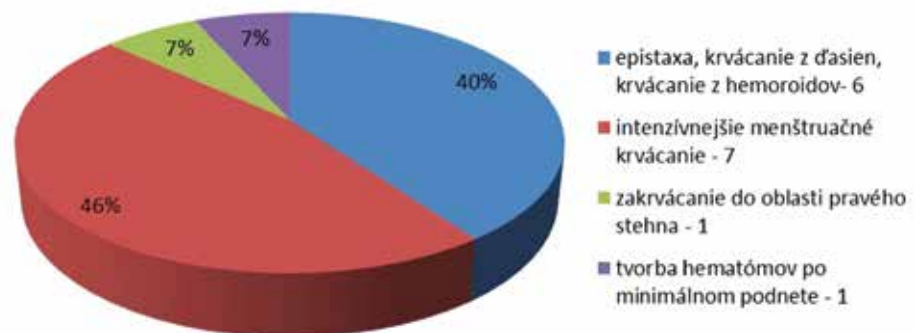
Štatistická analýza dát v sledovanom súbore pacientov

V danej skupine pacientov sme štatisticky analyzovali vzťah výskytu trombo-hemoragických komplikácií k jednotlivým rizikovým faktorom – k veku, k prítomnosti JAK2V617F mutácie, ako i k hodnotám základných laboratórnych parametrov v čase stanovenia diagnózy MPN, medzi ktoré patrí stupeň leukocytózy, počet trombocytov, hodnota hematokritu a koncentrácia hemoglobínu v periférnej krvi (tabuľka 2).

Pri analýze dát v celom vyšetrovanom súbore bol potvrdený štatisticky významný vzťah medzi

Graf 2. Zastúpenie pacientov v jednotlivých vekových skupinách v súbore**Graf 3.** Spektrum trombotických komplikácií pacientov v súbore

Vysvetlivky: HVT – hlboká venózna trombóza, PE – pľúcna embólia, TIA – tranzitórny ischemický atak, NCMP – náhla cievna mozgová príhoda

Graf 4. Spektrum hemoragických prejavov pacientov v súbore

klesajúcim počtom leukocytov v periférnej krvi pacienta a výskytom krvácaných prejavov (graf 5). Dokázali sme signifikantne významný vzťah medzi stúpajúcim vekom pacientov a výskytom trombotických komplikácií (graf 6). Štatisticky významný vzťah medzi ostatnými sledovanými laboratórnymi a klinickými parametrami a výskytom porúch hemostázy sa nepodarilo dokázať (tabuľka 3, 4, 5).

Diskusia

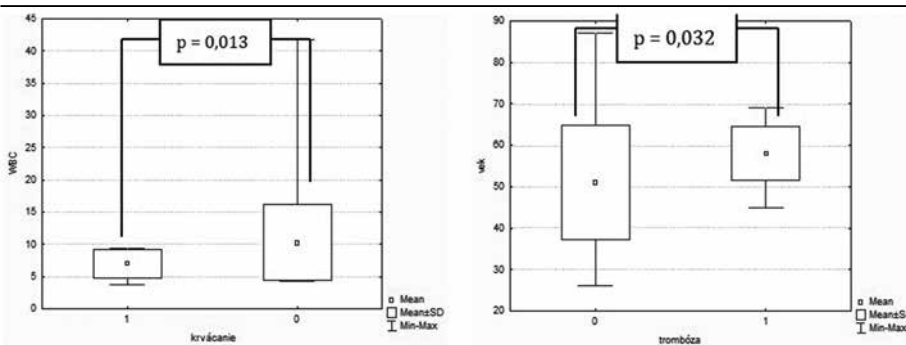
Hodnotenie intenzity krvácaných komplikácií je zaťažené vysokým stupňom subjektivity a je náročné intenzitu kvantifikovať za účelom porov-

návania. Z krvácaných prejavov v produktívnom veku prevládalo intenzívnejšie menštruačné krvácanie, celkovo epistaxy, krvácania z ďasien, prípadne z hemoroidov. Celkovo sa vyskytli u 17,6 % pacientov. V hodnotení rizika krvácania je uvedený počet trombocytov ($> 1\ 500 \times 10^9/l$) iba orientačný a vysoko individuálny. Príčinou krvácaných komplikácií je pravdepodobne získaný von Willebrandov syndróm (AvWS), navodený trombocytózou, charakterizovaný zvýšeným klírensom multimérov von Willebrandovho faktora s vysokou molekulovou hmotnosťou (3, 19). Klinicky relevantný AvWS je prakticky definovaný

Tabuľka 2. Sledované klinické a laboratórne parametre a kvalitatívna analýza JAK2V617F

	vek (roky)	Leu (x 109/l)	Tr (x 109/l)	Htk	Hb (g/l)	JAK2 (+/-)
počet analyzovaných pacientov	68	68	68	68	68	62
PV + ET						
priemer	53,46	9,68	655,71	0,47	150,03	
smerodajná odchýlka	12,21	5,53	355,87	0,16	25,29	50/62 (80,6 %)
medián	56	8,77	590	0,44	148	
min – max	26 – 87	3,75 – 41,80	62 – 1 705	0,23 – 1,55	75 – 238	
ET						
počet analyzovaných pacientov	38	38	38	38	38	32
priemer	52,32	9,51	787,08	0,42	139,84	
smerodajná odchýlka	13,94	6,6	347,94	0,05	17,63	21/32 (65,6 %)
medián	56,5	8,23	728	0,41	141	
min – max	26 – 87	3,75 – 41,8	62 – 1 686	0,30 – 0,53	111 – 177	
PV						
počet analyzovaných pacientov	30	30	30	30	30	30
priemer	54,9	9,89	489,3	0,54	162,93	
smerodajná odchýlka	9,64	3,89	284,74	0,22	27,8	29/30 (96,7 %)
medián	56	9,4	402	0,51	166,5	
min – max	28 – 71	4,22 – 22,6	73 – 1 705	0,23 – 1,55	75 – 238	

Vysvetlivky: ET – esenciálna trombocytémia, Hb – hemoglobín, Htk – hematokrit, Leu – počet leukocytov, PV – polycytémia vera, Tr – počet trombocytov

Graf 5. Grafické znázornenie vzťahu klesajúceho počtu leukocytov a výskytu krvácajúcich prejavov. Grafické znázornenie vzťahu stúpajúceho veku pacienta a výskytu trombotických komplikácií

Vysvetlivky: mean – priemer, p – hodnota pravdepodobnosti, SD – smerodajná odchýlka, min – max – rozmedzie hodnôt, WBC – white blood cells = počet leukocytov, 0 – bez udalosti, 1 – s udalosťou

Tabuľka 3, 4. Štatistická analýza vzťahu medzi sledovanými parametrami a výskytom krvácajúcich a trombotických komplikácií

	Z _{adj}	p (M-W)		Z _{adj}	p (M-W)
krvácanie			trombóza		
vek	-1,547	0,122	vek	-2,149	0,032
Leu	-2,486	0,013	Leu	-0,629	0,529
Tr	1,480	1,139	Tr	1,121	0,262
Htk	-1,377	0,168	Htk	-1,765	0,078
Hb	-1,512	0,130	Hb	-1,569	0,117

Vysvetlivky: Hb – hemoglobín, Htk – hematokrit, Leu – počet leukocytov, p (M-W) – hodnota pravdepodobnosti Mannovho-Whitneyho testu, Tr – počet trombocytov, Z_{adj} – symbol testovej štatistiky

ako pokles ristocetín-kofaktorovej aktivity pod 20 – 30 % (5). Takýto vysoko individuálny prístup však nie je v našom prostredí súčasťou štandardných diagnostických postupov. Redukcia počtu

trombocytov vedie k normalizácii zastúpenia jednotlivých podtypov multimérov vWF v plazme (1, 3). Ako už bolo uvedené, krvácajúce prejavy môžu byť aj dôsledkom prvej trombotickej

komplikácie. Typickým príkladom je krvácanie z ezofageálnych varixov, ktoré vznikli ako následok portálnej hypertenzie po trombotizácii portálnej vény alebo hepatálnych vén. Zvýšené riziko krvácania z ezofageálnych varixov sme zaznamenali v jednom prípade.

Výskyt trombotických príhod u pacientov s MPN je závažnou, často život ohrozujúcou komplikáciou. V skupine sledovaných pacientov sme pozorovali významný výskyt týchto komplikácií (33,8 % pacientov). Prevládali artériové komplikácie – infarkt myokardu, náhla cievna mozgová príhoda. Z venózných trombotických komplikácií sme zaznamenali pomerne vysoké zastúpenie trombóz ciev v splachnickej oblasti. Mnohokrát je intraabdominálna trombóza prvou klinickou manifestáciou MPN aj u dovtedy nezdiagnotikovaných pacientov (3). Títo pacienti sú väčšinou ženy, mladšie v porovnaní s vekovým priemerom pacientov s MPN, často bez zmien v periférnom krvnom obraze.

Výsledky kvalitatívnej analýzy prítomnosti JAK2V617F mutácie (pomocou AS-PCR) nepotvrdili úlohu genetického vyšetrenia ako prediktívneho faktora trombotických komplikácií. Tieto výsledky však môžu byť do istej miery zaťažené malým počtom pacientov v súbore, nakoľko niektorí autori poukazujú na vplyv prítomnosti mutácie u pacientov s ET na priebeh ochorenia (5). V predikcii trombotických komplikácií v tomto prípade zohráva dôležitú úlohu alelická záťaž (percento všetkých mutovaných alel), nie samotná prítomnosť mutácie. Počet leukocytov podľa niektorých literárnych údajov odráža riziko trombotických komplikácií (20), my sme túto koreláciu nepotvrdili, no je zaujímavým zistením, že pacienti s krvácaním mali v porovnaní s pacientmi bez krvácania signifikantne nižší počet leukocytov.

Počet trombocytov ani hodnota hematokritu nie sú vhodným ukazovateľom rizika trombotických komplikácií. No práve podľa hodnoty týchto bazálnych ukazovateľov v klinickej praxi mnoho lekárov určuje agresivitu a pokročilosť ochorenia. Často sú napriek nepotvrdennej korelácii s aktivitou samotného ochorenia vodidlom na začatie trombotoprolifaktickej i myelosupresívnej liečby. Naopak, naše zatiaľ nepublikované výsledky svedčia o negatívnej korelácii alelickej záťaže s počtom trombocytov. Napriek tomu, zníženie počtu trombocytov u vysokorizikových pacientov pomocou cytoredukčnej terapie pod 400 x 10⁹/l redukuje incidenciu trombotických príhod (3, 21). Nie je však jasné, či ide len o vplyv redukcie počtu trombocytov alebo potlačenia proliferácie patologického klonu myelosupresívnou terapiou (9).

Tabuľka 5. Analýza vzťahu prítomnosti JAK2V617F mutácie a výskytu krvácajúcich a trombotických komplikácií

JAK2	krvácanie		p (chi2)	p (chi2-Yates)
	nie	áno		
nie	15,09 %	44,44 %	0,039	0,109
áno	84,81 %	55,56 %		

JAK2	trombóza		p (chi2)	p (chi2-Yates)
	nie	áno		
nie	28,21 %	4,35 %	0,022	0,050
áno	71,79 %	95,65 %		

Vysvetlivky: JAK2 – mutácia JAK2V617F, p (chi2) – hodnota pravdepodobnosti chi-kvadrátového testu, p (chi2-Yates) – hodnota pravdepodobnosti chi-kvadrátového testu s korekciou podľa Yatesa

Záver

Etiológia a patogenéza trombo-hemoragických komplikácií je komplexná. Opisované funkčné zmeny trombocytov, erytrocytov a leukocytov sa významnou mierou podieľajú na vzniku trombofilnej predispozície pacienta. Sú prítomné známky aktivácie endotelu, ako aj zápalových imunitných reakcií. Sú sprevádzané zvýšenými plazmatickými koncentráciami špecifických markerov. Napriek možnosti laboratórneho stanovenia širokého spektra parametrov a dostupnosti už aj kvantitatívnych metód molekulovej biológie, ich prognostický význam zostáva zatiaľ nejasný. Pretrváva dominantný vplyv vyššieho veku a prekonanej trombotickej komplikácie. Dôsledná trombotická profylaxia významnou mierou redukuje výskyt trombózy, čím priaznivo ovplyvňuje celkovú morbiditu a mortalitu pacientov s Ph-negatívnymi myeloproliferatívnymi neoplastickými ochoreniami.

Literatúra

1. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology*. 2012;571–581.
2. Randi ML, Stocco F, Rossi C, et al. Thrombosis and haemorrhage in thrombocytosis: evaluation of a large cohort of patients (357 cases). *Journal of Medicine*. 1991;22:213–223.

3. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythemia. Blackwell Publishing Ltd. *British Journal of Haematology*. 2004;128:275–290.
4. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2004;350:578–585.
5. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms 2012: The John M. Bennett 80th birthday anniversary lecture. *Leukemia Research*. 2012;36:1481–1489.
6. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176–2183.
7. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J. ANAHYDRET Study Group. Anagrelid compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720–1728.
8. Barbui T, Finazzi G. Indications for cytoreductive therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology*. 2003;202–209.
9. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1995;332:1132–1136.
10. Wade JP, Pearson TC, Russell RW. Cerebral blood flow and blood viscosity in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*. 1981;283:689–692.
11. Barbui T, Cortelazzo S, Viero P. Thrombohaemorrhagic complications in 101 cases of myeloproliferative disorders: relationship to platelet number and function. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1983;19:1593–1599.
12. Wehmeier A, Fricke S, Scharf RE. A prospective study of haemostatic parameters in relation to the clinical course of myeloproliferative disorders. *European Journal of Haematology*. 1990;45:191–197.
13. Jensen MK, de Nully Brown P, Lund BV. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein con-

tent and redistribution in myeloproliferative disorders. *British Journal of Haematology*. 2000;110:116–124.

14. Falanga A, Marchetti M, Evangelist V. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*. 2000;96:4261–4266.
15. Pearson L, Thom J. A rapid flow cytometric technique for the detection of platelet-monocyte complexes, activated platelets and platelet-derived microparticles. Blackwell Publishing Ltd. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2008; publikované on-line 1. apríla 2008.
16. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P. MPD Research Consortium. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK1 (V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007;21(9):1952–1959.
17. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*. 2010;115(4):778–782.
18. Available from: <http://www.wikidoc.org/index.php/International_Society_on_Thrombosis_and_Haemostasis_bleeding_scale>.
19. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1997;23:425–431.
20. Tóthová E. Trombocytóza a trombóza pri myeloproliferatívnych ochoreniach. *Vaskulárna medicína*. 2011;3(1):14–17.
21. Tefferi A, Murphy S. Current opinion in essential thrombocythemia: pathogenesis, diagnosis and management. *Blood Reviews*. 2001;15:121–131.

MUDr. Zuzana Jedináková, PhD.

Národné centrum hemostázy
a trombózy
Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UN Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
Zuzana.Jedinakova@jfm.uniba.sk