

Intervenční zákroky u jedinců s myeloproliferativními chorobami – prevence a léčba poruch hemostázy

P. Dulíček, J. Voglová, J. Malý

Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Přes mnohaletý výzkum patogeneze krvácivých a trombotických stavů a snahu identifikovat rizikové faktory poruch hemostázy nebylo z pohledu klinické praxe zatím dosaženo uspokojivých výsledků. V naší práci se zabýváme incidencí, patogenezí, klinickými projevy a rizikovými faktory poruch hemostázy u jedinců s myeloproliferativními chorobami. Intervenční zákroky jsou spojeny s větší morbiditou a mortalitou. Cílem práce je formulovat doporučení o zajištění chirurgických zákroků s vizí snížení rizik krvácení a trombózy.

Klíčová slova: myeloproliferativní onemocnění – trombóza – krvácení – intervenční zákrok

Surgical interventions in patients with myeloproliferative disease – prophylaxis and treatment of haemostatic disorders

Summary: Despite many decades of laboratory and clinical research of pathogenesis bleeding and thrombosis and the search for the identification of the risk factors, the accomplished results are unsatisfactory in clinical praxis. In our article, we discuss incidence, pathogenesis, clinical manifestation and the risk factors for coagulopathy in patients with myeloproliferative disease. The surgical procedures are associated with higher risk of morbidity and mortality. The aim of the article is the formulation of the recommendations concerning management of surgical interventions with the goal to reduce the risk of bleeding and thrombotic diathesis.

Key words: myeloproliferative disorders – thrombosis – bleeding – surgical interventions

Úvod

Myeloproliferativní onemocnění (MPD) jsou předmětem léčby nejen z pohledu poruchy krvetvorby, ale i z pohledu poruch hemostázy, které tyto choroby mohou provázet. Velmi zajímavý je fakt, že tyto změny v krevním srážení jsou nejen různě vyjádřené u jednotlivých onemocnění patřících do MPD, ale také v rámci jedné klinické jednotky. Poruchy se vyskytují jak v plazmatické části koagulace, tak zejména v primární hemostáze a jsou různé tíže. Navíc u některých nemocných se vyskytuje krvácivá diatéza, u některých trombotická, někdy obě najednou a někteří nemocní tyto problémy nemají vůbec. Během vývoje nemoci se může také koagulační nálezní měnit, např. při progresi hepatomegalie a koagulopatie z ní vyplývající. Protože poruchy krevního srážení jsou častou příčinou morbidity a mortality, a to zejména v souvislosti s intervenčními zákroky, zabýváme se v našem článku poruchami hemostázy u MPD s cílem formulovat na základě dostupné litera-

tury a vlastních zkušeností postup při chirurgických zákrocích.

Incidence

Přesnou incidenci krvácivých a trombotických komplikací je jak u pravé polycytemie (PV), tak u esenciální trombocytemie (ET) obtížné určit [1,2]. Po zhodnocení publikovaných prací, které se věnují této problematice, lze však říci, že výskyt trombotických komplikací (arteriálních, venózních a v oblasti mikrocirkulace) převládá nad krvácivými, a to jak při manifestaci choroby, tak i v jejím průběhu [3]. Frekvence výskytu poruch hemostázy je ukázána v tab. 1 [4].

Podle některých recentních prací je však výskyt komplikací v době stanovení diagnózy nižší, což je vysvětlováno

lepší (časnější) diagnostikou [5], nicméně výskyt komplikací během sledování zůstává stejný, což je naopak odrazem faktu, že přes pokroky v léčbě nedošlo k zásadnímu ovlivnění výskytu těchto příhod.

Patogeneze

V patogenezi krvácivých a trombotických příhod se mohou uplatňovat změny ve všech krevních elementech. Komplexně se změnami hemostázy (krvácení, trombóza) zabývá Landolfi et al [6].

1. zvýšení hematokritu, počtu erytrocytů: Vztah mezi trombózou, hematokritem a in vitro parametry viskozity + faktoru tkáňové perfuze je komplexní. Vyšší hematokrit a počet

Tab. 1. Výskyt trombózy a krvácení u PV a ET.

	Trombóza	Krvácení
PV	v době stanovení diagnózy 12–39 %, 1,2%/pacient/rok	v době stanovení diagnózy 1,7–20 %, 0%/pacient/rok
ET	v době stanovení diagnózy 11–25 %, 6,6%/pacient/rok	v době stanovení diagnózy 3,6–37 %, 0,33%/pacient/rok

erytrocytů vedou ke zvýšení viskozity krve a k zhoršení tkáňové perfuze [7], což spolu se zvýšením saturace kyslíkem vede ke zpomalení průtoku, zejména v mozkových cévách.

2. trombocytemie: Zvýšení trombocytů je považováno za rizikový faktor pro trombotické příhody, zejména v počtech od 400 do $700 \times 10^9/l$. Proto také redukce počtu trombocytů pod $400 \times 10^9/l$ vede ke snížení výskytu trombóz [8,9]. Je otázkou, do jaké míry se však na snížení výskytu trombóz podílí tromboredukce či současná myelosuprese [10]. Trombocytemie, zejména $> 1\,500 \times 10^9/l$, vede k získanému von Willebrandovu syndromu (vWS) a k zvýšenému riziku krvácení. Získaný von Willebrandův syndrom je charakterizován ztrátou velkých multimerů, což má za následek snížení funkce von Willebrandova faktoru (vWF). Měření antigenu vWF (vWF:Ag) či aktivity F VIII (F VIII:C) může být proto v normě [11]. Stanovení funkce vWF dává patologické výsledky – např. stanovení vWF:RCo (ristocetinový ko-faktor vWF) či vWF:CB (collagen binding assay). Jedinci s MPD (PV a ET) a s poruchami mikrocirkulace mají zkrácený poločas přežívání krevních destiček, zvýšení β -tromboglobulinu (β -tg), destičkového faktoru 4 (PF4) a hladiny trombomodulinu, zvýšený výdej tromboxanu B2 (TxB2). Nasazení aspirinu vede nejen k úpravě klinických příznaků, ale i laboratorních [12].

3. trombocytopatie: Porucha funkce trombocytů je častým nálezem. Byly popsány následující změny: získaný „storage pool deficiency“ [13], změny v metabolismu kyseliny arachidonové vedoucí k patologické tvorbě tromboxanu A [14,15]. Dochází též ke změnám destičkových receptorů. U ET i PV může dojít ke snížení Gp Ib a Gp IIb/IIIa [16,17]. Průkaz těchto změn (průtokovou cytometrií) nevede však k přesnější identifikaci sklonu ke krvácení či trombóze. Byla pouze popsána korelace mezi zvýšenou expresí Gp IV a rizikem arteriální trombózy [17]. Změny primární hemostázy popisuje velmi in-

struktivně ve svém článku Michiels [18]. Při funkčním vyšetření trombocytů – měření agregace – je nejčastějším nálezem patologická agregace po adrenalinu (absence sekundární vlny), zvýšení prahu pro ADP. Normální bývá agregační odpověď po kyselině arachidonové a kolagenu. Agregační vyšetření však bohužel neidentifikuje jedince s vyšším rizikem krvácení či trombózy (při průkazu snížené, nebo naopak zvýšené agregace) [13,19,20]. Hodnocení funkce trombocytů lze provést také pomocí PFA-100 (platelet function analyzer, Dade Behring). Také zde dochází k prodloužení časů po adrenalinu [21]. Vyšetření pomocí PFA-100 se jeví jako rychlé vyšetření funkce trombocytů [22].

4. aktivace leukocytů: Můžeme prokázat známky aktivace leukocytů (CD11b, zvýšení AF, buněčné elastázy a myeloperoxidázy) [23]. Průtokovou cytometrií lze detekovat zvýšení agregátů destiček s leukocyty a byla popsána dokonce korelace mezi zvýšeným počtem těchto agregátů a trombózami v oblasti mikrocirkulace. Vlastní leukocytóza představuje rizikový faktor pro trombózu u nemocných s PV [24]. Proto snížení počtu leukocytů vede ke snížení trombotických komplikací [10,24].

Klinické projevy

Mezi typické klinické projevy u jedinců s ET patří tromboembolické nebo hemoragické příhody nebo obojí u jednoho pacienta. Jsou u jednotlivých pacientů nepředvídatelné a laboratorní nálezy nekorelují s mírou rizika. Koagulopatie je pravděpodobně multifaktoriální etiologie s poruchami, které vedou k dysbalanci prokoagulačních a antikoagulačních mechanismů [25].

Trombózy se vyskytují jak v oblasti venózní, arteriální, tak v oblasti mikrocirkulace. Celkově převládají trombotické příhody v oblasti arteriální nad venózními trombózami [2,4]. Cerebrovaskulární trombózy, trombózy věnčitých tepen a trombózy ve venózní oblasti jsou častější u PV než ET, u ET jsou naopak častější poruchy mikrocirkula-

ce [2]. Mezi trombózami ve venózní oblasti je velký výskyt trombóz v tzv. neobvyklé lokalizaci (abdominální oblast, CNS) [26–30], kromě výskytu hluboké žilní trombózy na dolní končetině a plicní embolie [31]. U trombóz v. portae či Budd-Chiariho syndromu je nález MPD velký (až 50 % případů) [27], zejména u mladých jedinců. Proto je velmi důležité v těchto situacích držet hodnoty trombocytů v normě. Proto je výhodná dostupnost léku, který není cytostatikem, a to Thromboreductinu® (anagrelid, AOP Orphan). Velmi nápomocný je v terapii Thromboreductinem® i pečlivě vedený registr [32], kde jsou data o účinnosti a bezpečnosti této terapie. Přínos hematologa v terapii Budd-Chiariho syndromu je uvedena i ve Vnitřním lékařství [33]. Poruchy mikrocirkulace – bolesti hlavy, parestzie či erytromelalgie – jsou častější u ET než u PV. Někteří nemocní trpí tranzitními neurologickými komplikacemi, přechodnými poruchami vidění. Problémy vymizí po nasazení aspirinu a snížení počtu trombocytů pod $400 \times 10^9/l$ [12]. Zde také u mladých jedinců je lékem volby výše uvedený Thromboreductin®. U jedinců s PV a trombocytemií zvýšený hematokrit a celková viskozita krve zhoršují projevy mikrocirkulární ischemie a trombóz ve větších žilách či arteriích. Snížení hematokritu signifikantně snižuje riziko arteriální a žilní trombózy ve velkých žilách, ale není prevencí mikrovaskulárních problémů.

Krvácení u ET a PV se projevuje zejména slizničním a kožním krvácením, ekchymózami, epistaxí, krvácením do dásní, u žen dochází k meno- a metroragiím [34]. Krvácivé projevy se často manifestují při vyšších hodnotách trombocytů a požití aspirinu [35]. Takto dochází např. k těžkým krvácením do gastrointestinálního traktu [36]. Jak již bylo uvedeno, trombocytemie může vést u MPD k získanému von Willebrandovu syndromu (2. typu) [37,38], který pak vede ke krvácivým projevům [39]. Byly popsány i případy získané hemofilie.

Rizikové faktory

Mezi rizikové faktory (RF) pro trombozu patří věk, osobní anamnéza trombozy, rizikové faktory kardiovaskulárních chorob, vrozené a získané trombofilní stavy.

Věk

Je obecně RF pro venózní tromboembolismus (VTE) [40] a také u PV dochází k trombotickým komplikacím v závislosti na věku (1,8 případů na 100 pacientů/rok u jedinců mladších 40 let věku, zatímco u jedinců > 70 let věku je výskyt 5,1 na 100 pacientů/rok) [41]. Největší epidemiologická studie z roku 2003 prokázala, že riziko cerebrovaskulárních příhod je u nemocných starších 60 let 8,6krát větší než u mladších nemocných [42].

Osobní anamnéza (OA)

Je jasným nezávislým RF pro trombozu. Tato anamnéza společně s věkem je základem pro stratifikaci nemocných dle míry rizika a k zvážení zahájení cyto-reduktivní terapie. Osobní anamnéza trombozy zvyšuje téměř 5krát riziko recidivy trombozy a spolu s věkem (nad 60 let) dokonce 17,3krát [42].

Rizikové faktory pro kardiovaskulární choroby

Kouření, arteriální hypertenze, vyšší cholesterol, cukrovka přispívají k riziku arteriálního tromboembolismu, nutno však zdůraznit, že jednotlivé práce a studie nepřikládají jednotlivým faktorům stejný význam. Riziko arteriální trombozy stoupá zejména při kumulaci těchto faktorů. V epidemiologické studii ECLAP (European Collaboration on Low-Dose aspirin in Polycythemia Vera), která byla analyzována [24], bylo hodnoceno 1 636 jedinců s PV (sledovaných 2,7 roku/± ± 1,3 roku). Studie prokázala, že kromě věku a OA trombotické komplikace se i ostatní rizikové faktory mohou podílet na výskytu kardiovaskulární morbidity a mortality [42]. Z 1 638 pacientů s PV mělo 205 jedinců trombozu. Jedinci s arteriální hypertenzí měli zvý-

šené (statisticky nevýznamné) riziko arteriální trombozy, které bylo signifikantně zvýšené u kuřáků. Nemocní s leukocytózou > $15 \times 10^9/l$ měli signifikantní riziko trombozy ve srovnání s těmi, u kterých byl počet leukocytů < $10 \times 10^9/l$, a to zejména riziko infarktu myokardu [24].

Vrozené a získané trombofilní stavy

V posledních letech byla věnována velká pozornost vrozeným trombofilním stavům – zejména mutaci FV Leiden a mutaci protrombinu F II G20210A. V retrospektivní studii z roku 2002 Ruggeri et al [43] prokázal vyšší výskyt FV Leiden u jedinců s venózní trombozou u PV a ET (16%) než u jedinců u těchto chorob bez výskytu VTE (3%). Vyšší sklon k tromboze mají jedinci s prokázanou mutací JAK 2-kinázy [44], zejména při výskytu trombozy v tzv. neobvyklých lokalizacích, např. Budd-Chiari syndromu. K průkazu hyperkoagulačního stavu u jedinců s ET a PV byl použit trombin generační test a stanovení APC-rezistence [45]. U jedinců s ET a PV byla větší frekvence fenotypu získané APC-rezistence (pravděpodobně díky snížení volného proteinu S). Fenotyp APC-rezistence byl také ovlivněn přítomností JAK-2 kinázy.

Mezi rizikové faktory pro krvácení patří počet trombocytů, věk, antiagregační či antikoagulační terapie. Jak již bylo uvedeno, výše nemocní s počtem trombocytů > $1\,000 \times 10^9/l$ mají větší riziko krvácení.

Laboratorní vyšetření

K diagnostice poruch hemostázy nám slouží jak záchytné testy, tak testy speciální. Vzhledem k složitosti těchto vyšetření a jejich interpretaci patří diagnostika poruch hemostázy u MPD do center, která se zabývají poruchami krevního srážení. Nutno připomenout, že výsledky vyšetření primární hemostázy vždy nemusí korelovat s klinickými projevy. Vyšetření hemostázy se na našem pracovišti u nově diagnostikované MPD (idiopatické myelofibrózy, PV, ET) skládá z následujících testů:

Testy prováděné v 1. linii

- **plazmatická část koagulace:** protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), trombinový čas (TT), D-dimer, fibrinogen
 - **primární hemostáza:** PFA-100 (platelet function analyzer), retrakce plazmatického koagula, agregace trombocytů
 - **trombofilní stavy vrozené:** stanovení proteinu C, proteinu S, antitrombinu, mutace F V Leiden, mutace protrombinu F II G20210A
 - **trombofilní stavy získané:**
 - v rámci antifosfolipidového syndromu: stanovení protilátky typu LA (lupus antikoagulans): aPTT na LA (aPTT s reagenty citlivou na LA), dRVVT (diluted Russell's Viper Venom Time), ACA (antikardiolipinové protilátky), protilátky proti β_2 -glykoproteinu I
 - JAK-2 kináza
 - vrozené či získané – stanovení homocysteinu
- V případech podezření na získaný vWS: vWF:RCo, vWF:Ag, FVIII:C, krvácivost (Simplate).

Testy prováděné v 2. linii

Stanovení aktivity jednotlivých koagulačních faktorů, konfirmační testy při podezření na přítomnost LA (korekční test s hexagonálními fosfolipidy), vyšetření CD znaků na trombocytech pomocí průtokové cytometrie.

Celé spektrum těchto vyšetření není prováděno vždy u všech nově diagnostikovaných případů MPD, ale je individualizováno dle věku, stadia choroby aj.

Terapie

Cytoreduktivní terapie nevede k vyléčení základní choroby, ale slouží k prevenci či terapii trombohemoragických projevů. Před event. zahájením terapie je potřeba nemocného zařadit do jedné ze 3 skupin dle míry rizika trombotické komplikace. Do **skupiny s vysokým rizikem** patří jedinci starší 60 let a jedinci s osobní anamnézou (OA) trombotické příhody. Do **sku-**

Tab. 2. Stratifikace jedinců s MPD dle míry rizika trombózy.

Míra rizika	Věk	OA trombózy	Další RF	Cytoredukce	Antitrombotická léčba
vysoké	> 60 let	+OA	bez RF	+	anopyrin, warfarin
střední	< 60 let	-OA	+	dle RF	anopyrin
nízké	< 60 let	-OA	bez RF	-	anopyrin

Warfarin je indikován u jedinců s prodělanou příhodou venózního tromboembolizmu.

piny se středním rizikem patří nemocní pod 60 let věku a jedinci bez předchozí anamnézy trombotické události, ale mají buď počet trombocytů nad $1\,500 \times 10^9/l$, či alespoň jedno z následujících rizik (RF) pro kardiovaskulární nemoci: kouření, diabetes, vyšší cholesterol, arteriální hypertenzi. Do **skupiny pacientů s nejnižším, resp. nízkým rizikem** patří jedinci mladší 60 let, jedinci bez osobní anamnézy trombózy a jedinci bez rizikových faktorů. U nemocných s polycytemií vera je v rámci prevence VTE nutno udržovat hematokrit $< 0,46$ u mužů a $< 0,42$ u žen. U nemocných s PV, ale i ET, kteří patří do nejvyššího stupně rizika, je indikována cytoreduktivní terapie. Tato terapie je individuálně zvažována i u nemocných se středním rizikem. Jak postupovat v terapii ET a trombocytémie provázející jiné myeloproliferativní choroby, je formulováno i v našem písemnictví [46].

V tab. 2 je ukázána stratifikace nemocných dle míry rizika trombózy [3].

Intervenční zákroky u jedinců s MPD

Pacienti s MPD mají vyšší riziko morbidit a mortality během chirurgického zákroku. Riziko je zejména tehdy, když základní onemocnění není dobře pod kontrolou z hlediska počtu erytrocytů (vyšší hematokrit) a trombocytů. Pokud je počet trombocytů v době zákroku $> 1\,000 \times 10^9/l$, lze očekávat krvácivé komplikace. Navíc musíme vzít v úvahu, že po operaci může dojít k sekundární trombocytóze, což bývá více vyjádřeno u nemocných s MPD. To je ještě výraznější, pokud je indikována splenektomie [47].

V případě intervenčního zákroku pak postupujeme následovně:

Plánovaný zákrok:

Aktuální zhodnocení:

1. Rodinná anamnéza výskytu VTE či průkazu vrozeného trombofilního stavu.
2. Věk: zvyšuje riziko VTE, ale také krvácení při event. antikoagulační terapii.
3. OA: nejcennějším údajem je průběh zákroku při již manifestním MPD, v kontextu se stadiem choroby a terapií.
4. Laboratorního vyšetření s vědomím, že testy in vitro neodráží vždy situaci in vivo; lze celkem dobře interpretovat (z klinického hlediska) testy plazmatické části koagulace, ale obtížně primární hemostázy. Testy provádíme v rozsahu 1. linie (viz výše), kromě vyšetření trombofilního stavu.
5. Charakter výkonu – lokalizace, délka: zařazení do skupiny dle míry rizika VTE [48]; zástava krvácení – možnost lokální komprese.

Vlastní příprava:

1. úprava hematokritu do normy; u jedinců s PV riziko trombózy koreluje s hematokritem, proto je nutné dosáhnout hodnoty hematokritu stejně a méně $0,46$ u mužů, resp. $0,42$ žen [49]
2. počet trombocytů $< 400 \times 10^9/l$
3. vysazení anopyrinu 5–7 dnů před výkonem; zejména kde lze očekávat krvácení nebo kde i minimální krvácení je nežádoucí – neurochirurgie [50]
4. kontrola INR při užívání warfarinu 5–7 dnů před výkonem a jeho vysazení; nasadit LMWH, a to v dávce vycházející z indikace warfarinu (od dávky profylaktické až po terapeutickou)
5. zvážit podání plazmy: u koagulopatie při hepatopatii, trombokoncentrátu: při OA krvácení v souvislosti s intervenčním zákrokem (při normálních testech plazmatické části koagulace

a vyloučení lokální příčiny krvácení), při patologickém nálezu při vyšetření primární hemostázy a u zákroků s vysokým rizikem krvácení nebo kde i minimální krvácení je nežádoucí

6. po zákroku při dobrém průběhu, a pokud neočekává chirurg krvácivé komplikace, lze nasadit anopyrin zpět 2. den, a to také v kontextu indikované profylaktické dávky LMWH
7. užívání anagrelidu (Thromboreductinu®) v terapeutických dávkách nezvyšuje riziko krvácení

Emergentní zákrok:

1. laboratorní vyšetření: statim KO, PT, aPTT, TT, fibrinogen, D-dimer, (event. krvácivost);
 - po výkonu profylaktická dávka LMWH
2. u jedinců na antiagregační terapii: trombokoncentrát:
 - u zákroku s vysokým rizikem krvácení – např. neurochirurgické zákroky
 - u OA krvácení při normální plazmatické koagulaci a vyloučení lokální příčiny
 - individuálně dle typu zákroku či event. dle průběhu zákroku

3. u jedinců na antikoagulační terapii warfarinem: podání Kanavitu (K_1 vitaminu) v dávce 1–3 mg
 - plazma či koncentrát obsahující F II, F VII, F IX, F X (např. Prothromplex či Ocplex) – dle hmotnosti jedince, aktuální hodnotě INR, času, který máme k dispozici a možností volumového zatížení; po operaci pak návrat k antiagregační či antikoagulační terapii

Závěr

Trombotické a krvácivé komplikace jsou nejčastější příčinou morbidit

a mortality u jedinců s chronickými myeloproliferativními chorobami. Toto riziko ještě stoupá ve vyšším věku a při přítomnosti dalších rizikových faktorů a v souvislosti s operačním zákrokem. Proto je zcela nezbytná dobrá znalost všech úskalí. Plánované větší operační zákroky by měly být prováděny v centrech, která mají klinické zkušenosti, laboratorní vybavení a dostupné léčebné prostředky.

Práce byla podpořena výzkumným projektem č. 00179906 Ministerstva zdravotnictví České republiky.

Literatura

1. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984; 64: 1–12.
2. Landolfi R, Rocca B, Patron C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanism and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 20: 203–222.
3. Elliot MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2004; 128: 275–290.
4. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythaemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 556–562.
5. Jensen MK, de Nully Brown P, Nielsen OJ et al. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area. *Eur J Haematol* 2000; 65: 132–139.
6. Landolfi R, Cipriani MC, Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythaemia: pathogenic mechanism and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 617–633.
7. Pearson TC. Hemorheologic considerations in the pathogenesis of vascular occlusive events in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 433–439.
8. Regev A, Stark P, Blickstein D et al. Thrombotic complications in essential thrombocythaemia with relatively low platelet counts. *Am J of Haematol* 1997; 56: 168–172.
9. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythaemia. *Blood* 2001; 97: 863–866.
10. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythaemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J of Med* 1995; 332: 1132–1136.
11. Michiels JJ, Budde U, van der Planken M et al. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, etiology, pathophysiology, classification and management. *Baillieres Best Pract Clin Haematol* 2001; 14: 401–436.
12. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W et al. Platelet – mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythaemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadine-resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 2006; 17: 528–544.
13. Wehmeier A, Fricke S, Scharf RE et al. A prospective study of haemostatic parameters in relation to the clinical course of myeloproliferative disorders. *Eur J Haematol* 1990; 45: 191–197.
14. Schafer AI. Deficiency of platelet lipoxigenase activity in myeloproliferative disorders. *N Engl J of Med* 1982; 306: 381–386.
15. Rocca B, Ciabattini G, Tartaglione R et al. Increased thromboxane biosynthesis in essential thrombocythaemia. *Tromb Haemost* 1995; 74: 1225–1230.
16. Le Blanc K, Lindahl T, Rosendahl K et al. Impaired platelet binding of fibrinogen due to the lower number of GPIIb/IIIa receptors in polycythemia vera. *Thrombosis Research* 1998; 91: 287–295.
17. Jensen MK, de Nully Brown P, Lund BV et al. Increased platelet activation and abnormality membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 2000; 110: 116–124.
18. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythaemia and polycythemia vera. *Semin Tromb Hemost* 2006; 32: 589–604.
19. Barbui T, Cortelazzo S, Viero P et al. Thrombohaemorrhagic complications in 101 cases of myeloproliferative disorders: relationship to platelet number and function. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 1593–1599.
20. Fenaux P, Simon M, Caulier MT et al. Clinical course of essential thrombocythaemia in 147 cases. *Cancer* 1990; 66: 549–556.
21. Cesar JM, de Miquel D, Garcia Avello A et al. Platelet dysfunction in primary thrombocythaemia using the platelet function analyzer, PFA-100. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 772–777.
22. Trelinski J, Tybura M, Chojnowski K. The assessment of platelet function in patients with essential thrombocythaemia. *Pol Merkuri Lekarski* 2008; 25: 19–22.
23. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythaemia and polycythemia vera. *Blood* 2000; 96: 4261–4266.
24. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007; 109: 2446–2552.
25. André-Kerneis E, Gaussem P. Role of platelet dysfunction in the haemostatic manifestations occurring during essential thrombocythaemia. *Ann Biol Clin* 2004; 62: 279–290.
26. Cardin F, Graffeo M, McCormick PA et al. Adult „idiopathic“ extrahepatic venous thrombosis. Importance of putative „latent“ myeloproliferative disorders and comparison with cases with known etiology. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 335–339.
27. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31: 587–591.
28. Anger BR, Seifried E, Scheppach J et al. Budd-Chiari syndrome and thrombosis of other abdominal vessels in the chronic myeloproliferative diseases. *Klinische Wochenschrift* 1989; 67: 818–825.
29. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythaemia. *Ann Hematol* 1999; 78: 539–543.
30. Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U et al. Should a platelet limit of $600 \times 10^9/l$ be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br J of Haematol* 1998; 100: 15–23.
31. Najman Y, Mugnier P, Dresch C et al. Polycythemia vera in young people: an analysis of 58 cases diagnosed before 40 years. *Br J Haematol* 1987; 67: 285–291.
32. Penka M, Schwarz J, Pavlík T et al: Výsledky léčby nemocných s esenciální trombocytemií a dalšími myeloproliferacemi provázenými trombocytemií – zpráva z registru pacientů léčených Thromboreductinem®. *Vnitř Lék* 2009; 55: I–XII.
33. Dulíček P, Malý J. Budd-Chiari syndrom – úloha hematologa v multidisciplinárním přístupu. *Vnitř Lék* 2008; 54: 842–845.
34. Randi ML, Stucco F, Rossi C et al. Thrombosis and hemorrhage in thrombocytosis: evaluation of a large cohort of patients (357 cases). *J Med* 1991; 22: 213–223.
35. Kessler CM, Klein HG, Havlik RJ. Uncontrolled thrombocytosis in chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 1982; 50: 157–167.
36. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L et al. Thrombotic and hemorrhagic complica-

tions in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. *Cancer* 1991; 67: 2926–2930.

37. Budde U, Scharf RE, Franke P et al. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood* 1993; 82: 1749–1757.

38. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 425–431.

39. Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Semin Hematom* 2006; 43 (Suppl 1): S48–S58.

40. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol* 1997; 34: 171–187.

41. Grupo Italiano Studio Policitemia (GISP). Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *An Intern Med* 1995; 123: 656–664.

42. Barbui T, Finazzi G. Indications for cytoreductive therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology* 2003; 95: 202–209.

43. Ruggeri M, Gisslinger H, Tossetto A et al. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hemat* 2002; 71: 1–6.

44. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenic factor and speculation. *Leukemia* 2008; 22: 2020–2028.

45. Marchetti M, Castoldi E, Spronk HM et al. Trombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2008; 112: 4061–4068.

46. Penka M, Schwarz J, Pytlík R et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální trombocytemie a trombocytemie provázející jiné myeloproliferativní choroby. *Vnitř Lék* 2005; 51: 555–565.

47. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM et al. Splenectomy in myelofibrosis with mye-

loid metaplasma: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 2000; 95: 2226–2233.

48. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic therapy. *Chest* 2004; 126: 341S.

49. Pearson TC. Hemorheologic considerations in the pathogenesis of vascular occlusive events in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 433–439.

50. Barbui T, Barosi G, Grossi A et al. Practise guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Experimental Hematology. *Hematologica* 2004; 89: 215–232.

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: dulicpet@fnhk.cz,

PetrDulicek@seznam.cz

Doručeno do redakce: 11. 10. 2009

Přijato po recenzi: 13. 1. 2010

www.csnn.eu