

Trombohemoragický syndrom u nemocných s myeloproliferativním onemocněním s trombocytemií

M. Penka¹, J. Kisořová¹, A. Buliková¹, J. Zavřelová¹, J. Ovesná¹, T. Pavlík²

¹ Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

² Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty MU Brno, vedoucí pracoviště doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Souhrn: Trombohemoragický syndrom je klinický syndrom projevující se současným výskytem krvácení a trombózy. Vyskytuje se v souvislosti s řadou chorobných stavů a je příznačný pro myeloproliferativní choroby, paraproteinemie a jaterní choroby. Dále se objevuje v souvislosti s diseminovanou intravaskulární koagulací a jí podobnými syndromy (tzv. DIC-like syndrom). Trombohemoragický syndrom může být projevem chronických myeloproliferací, zejména jsou-li provázeny trombocytemií. Nejčastěji tedy provází esenciální trombocytemii. U tohoto onemocnění se však ukazuje, že se nemusí jednat o bezprostřední závislost klinické symptomatologie krvácení a trombózy na počtu krevních destiček, jak by se nabízelo, ale že může být důsledkem i jiných změn. Z nich se vedle současné přítomnosti rizikových trombofilních dispozic, kardiovaskulárního rizika, leukocytózy a dalších nabízejí poruchy funkce krevních destiček. Právě poruchám funkce krevních destiček v souvislosti s klinickou symptomatologií krvácení a trombózy je věnována přiložená studie.

Klíčová slova: trombohemoragický syndrom – trombóza – krvácení – myeloproliferace – trombocytemie

Thrombohaemorrhagic syndrome in patients with a myeloproliferative disease with thrombocythemia

Summary: Thrombohaemorrhagic syndrome is a clinical syndrome manifesting with concurrent bleeding and thrombosis. It is associated with a range of pathological states, typically with myeloproliferative diseases, paraproteinaemia, liver disease as well as disseminated intravascular coagulation and similar syndromes (so called DIC-like syndrome). Thrombohaemorrhagic syndrome might be a symptom of chronic myeloproliferations, particularly if these are associated with thrombocythemia. It is most frequently linked to essential thrombocythemia. However, in this disease, it seems that the clinical symptoms of bleeding and thrombosis might not be directly determined by the number of platelets, as it would suggest itself, but that this can be consequent to other changes. These may include predisposition to thrombophilia, cardiovascular risk, leukocytosis etc. as well as, for example, platelet dysfunction. The present study focuses on platelet dysfunction in conjunction with clinical symptoms of bleeding and thrombosis.

Key words: thrombohaemorrhagic syndrome – thrombosis – bleeding – myeloproliferation – thrombocythemia

Úvod

Trombohemoragický syndrom je klinický syndrom projevující se současným výskytem krvácení a trombózy. Většinou se jedná o souběžný výskyt zmíněné symptomatologie v kratším časovém úseku u jednoho a téhož pacienta, mnohdy v důsledku jedné choroby.

Trombohemoragický syndrom se vyskytuje v souvislosti s řadou chorobných stavů a provází poruchy krevního srážení primární či sekundární geneze. Z těch sekundárních se s ním setkáváme především u myeloproliferativních chorob [5], paraproteinemii a jaterních onemocnění, vyskytuje se též typicky v souvislosti s disemino-

vanou intravaskulární koagulací a jí podobnými syndromy (tzv. DIC-like syndromy: antifosfolipidový syndrom – APS, mikroangiopatické hemolytické syndromy – MAS, heparinem indukovaná trombocytopenie – HIT apod.).

Jak již bylo řečeno, typický je mimo jiné trombohemoragický syndrom pro chronická myeloproliferativní onemocnění provázená trombocytemií – tedy pro esenciální trombocytemii (ET), pravou polycytemii (polycythemia vera – PV), primární myelofibrózu (PMF), popřípadě i chronickou myelogení leukemii (CML). U těchto chorob dochází ke vzniku trombózy a krvácení [14], přičemž údaje o jejich výskytu se liší (tab. 1 a 2) [7].

Klinické projevy nejsou, jak se ukazuje, pouze výrazem kolísání počtu trombocytů, i když s ním souvisí a jistou závislost na něm, jak trefně znázornil Michiels na modelu „doutníku a klínu“ (obr. 1) [10], vykazují. Klinické projevy jsou však důsledkem i jiných okolností a faktorů či jejich kombinací. Ke krvácení dochází také v důsledku funkční nedostatečnosti krevních destiček, sekundárního von Willebrandova syndromu, současného výskytu koagulačních defektů apod. Ke klinické symptomatologii trombózy dochází u myeloproliferací s trombocytemií především u nemocných s mutací JAK2V617F, dále za současného výskytu kardiovaskulárních rizikových okolností či trombofil-

Tab. 1. Výskyt trombózy a krvácení u ET [1].

	Tefferi A 1999	Barbui T 2004
trombóza	9–22 %	15–20 %
krvácení	3–37 %	5–10 %
mikrovaskulární okluze	30–40 %	

Passamonti F et al [11]

trombóza	11 % (66/605)
ischemická mozková příhoda	26 % (17/605)
TIA	27 % (18/605)
AIM	18 % (12/605)
PAT	6 % (4/605)
DVT DKK	14 % (9/605)
DVT abd.	9 % (6/605)
kumulativní riziko trombózy	5 % – 5 let 14 % – 10 let

Tab. 2. Výskyt 107 trombotických a krvácivých projevů v souboru 672 pacientů českého registru [13].

tepenné trombózy velké	19 (17,5 %) při průměrném počtu destiček	556 × 10 ⁹ /l
tepenné trombózy malé	21 (19,6 %) při průměrném počtu destiček	533 × 10 ⁹ /l
mikrovaskulární příhody	22 (20,5 %) při průměrném počtu destiček	527 × 10 ⁹ /l
žilní trombózy (velké)	2 (1,87 %) při průměrném počtu destiček	477 × 10 ⁹ /l
žilní trombózy (malé)	2 (1,87 %) při průměrném počtu destiček	944 × 10 ⁹ /l
krvácení (velké)	8 (7,48 %) při průměrném počtu destiček	410 × 10 ⁹ /l
krvácení (malé)	33 (30,1 %) při průměrném počtu destiček	407 × 10 ⁹ /l

Tab. 3. Prognostické faktory ET (navrženo Tefferim A 1999) [15].

Nízké riziko (NR) (všechny 4 položky) (T – 1,9 %, K – 1,12 %)	věk do 60 let destičky 1 500 × 10 ⁹ /l (10 %) absence anamnézy trombózy absence kardiovaskulárního rizika (DM, HLP, obezita)
Střední riziko (SR)	mezi NR a VR
Vysoké riziko (VR) (pouze 1 položka) (T 3,6 × 24 %) – Barbui 2004	věk nad 60 let (15 %) předchozí trombóza (31 %)

T – výskyt trombózy, K – výskyt krvácení

ních dispozic [17], eventuálně leukocytózy [3]. Podle toho lze stratifikovat nemocné do rizikových pásem – na nízké, střední a vysoké riziko vzniku klinických příznaků (tab. 3)[15] – a dle zařazení nemocné léčit [19]. Sama Česká pracovní skupina pro myeloproliferativní choroby (CZEMP) rozlišuje jen pacienty bez rizika a pacienty s rizikem (tab. 4) [12]. V současné době jsou stu-

dovány příčiny vzniku klinické symptomatologie v detailních analýzách [4], proto je pochopitelné, že pozornost poutá, jak bylo již výše naznačeno, i studium funkce krevních destiček [6].

Cíl studie

V naší studii jsme se zaměřili na vyhodnocení destičkových funkcí dle výsledků vyšetření PFA-100 a agregace

destiček indukované ADP a kolagenem v korelaci s počtem krevních destiček a s výskytem hemoragických a trombotických příhod a na srovnání zmíněných parametrů před zahájením a v průběhu léčby pacientů.

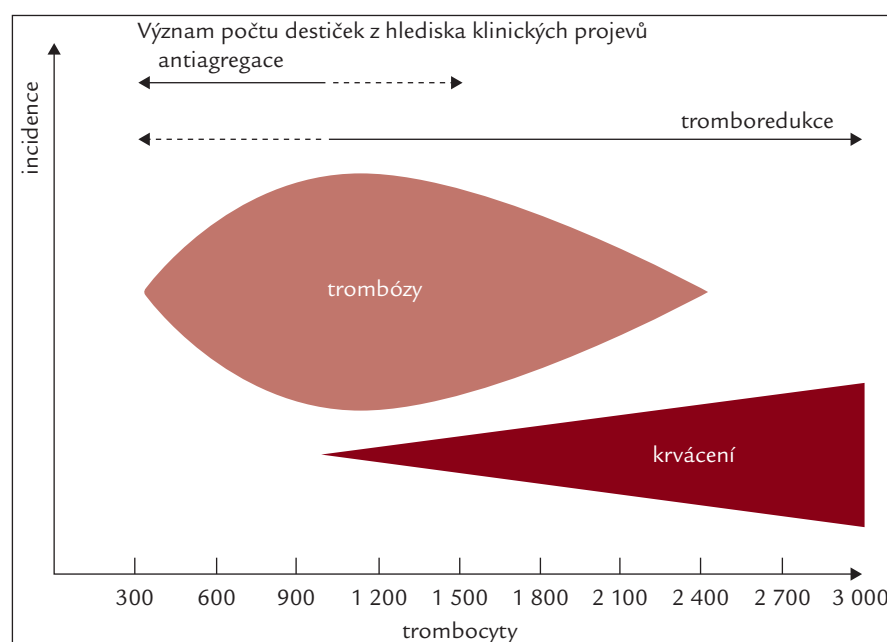
Soubor nemocných a metoda

Soubor nemocných

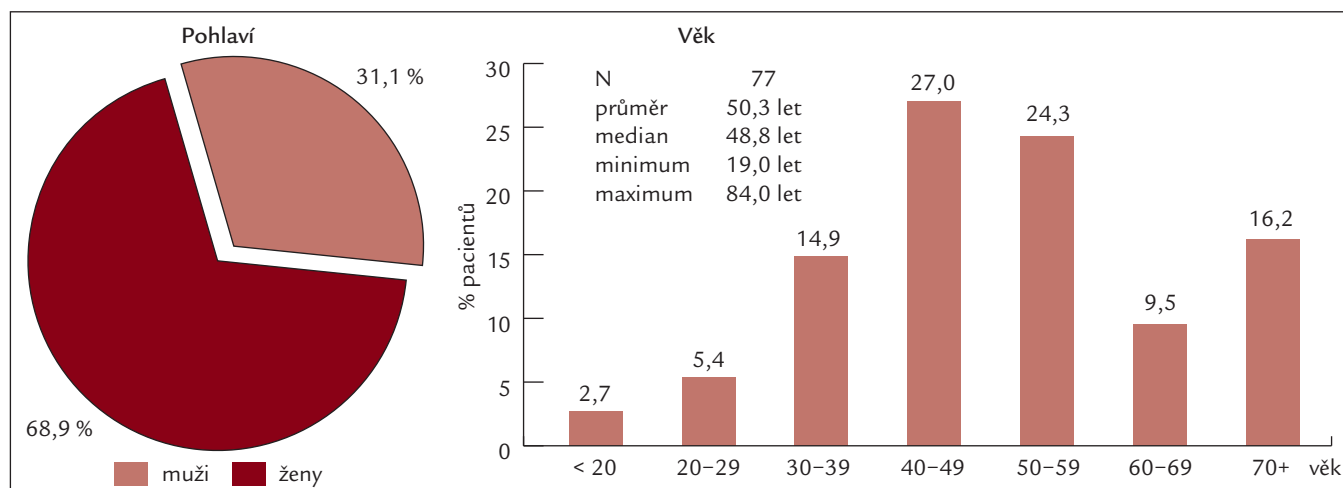
Soubor představuje 77 pacientů, z toho 53 žen a 24 mužů, s věkovým průměrem 50,3 let a mediánem věku 50 let (obr. 2), vyšetřených na Oddělení klinické hematologie FN Brno v letech 2004 až 2008. U všech nemocných byla stanovena diagnóza Ph-myeloproliferativního onemocnění (dle PVSG či WHO 2001) a u všech byla přítomna periferní trombocytemie. K léčbě byl aplikován anagrelide (Thromboreductin) a/nebo hydroxyurea (Litalir).

Panel vyšetření obsahoval:

- stanovení počtu krevních destiček (na plně automatizovaném analyzátoru krevních elementů – normální hodnota 150–350 × 10⁹/l),
- analýzu funkce destiček (platelet function analysis 100 – PFA-100) s indukcí kolagenem/epinephrinem (normální hodnota 85–165 s),



Obr. 1. Model „doutníku a klínu“ dle [10,12].



Obr. 2. Demografické údaje.

- agregometrii dle Borna po indukci ADP 5 % a kolagenem (normální hodnoty > 60 % po obou induktorech).

Vyšetření se provádělo před nasazením léčby a za 3–6 měsíců od jejího zahájení.

Statistické hodnocení

Popis souboru pacientů a sledovaných charakteristik byl proveden pomocí frekvenčních tabulek a standardních popis-

ných statistik: průměru, mediánu, minima, maxima a kvantilů. Pro vizualizaci byly použity krabicové grafy, v případě kategoriálních dat pak kontingenční tabulky. Hodnocení vztahu dvou kategoriálních proměnných binárního charakteru bylo provedeno pomocí Fisherova exaktního testu. Pro stanovení statistické významnosti byla použita standardní hladina $\alpha = 0,05$. Data byla zpracována v programu Statistica 9 [18].

Výsledky

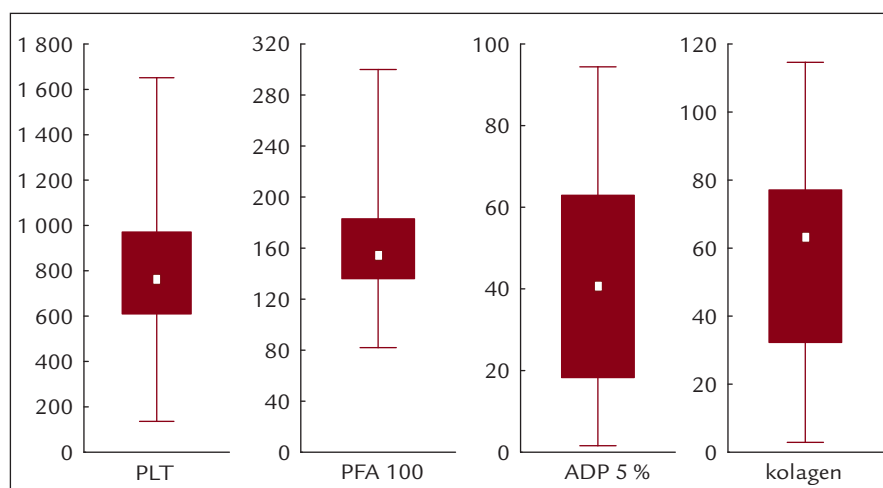
Před léčbou činila průměrná hodnota krevních destiček $814,2 \pm 331,8 \times 10^9/l$, průměrná hodnota ADP indukované agregace $41,9 \pm 27,2\%$, kolagenem indukované agregace $55,5 \pm 30,8\%$ a průměrná hodnota PFA-100 byla $167,1 \pm 62,2$ s (obr. 3 a tab. 5).

U pacientů s počtem destiček nižším než $1\,000 \times 10^9/l$ byla ADP agregace $39,9 \pm 25,9\%$, kolagenem indukovaná agregace $55,2 \pm 28,7$ a PFA-100 $172,1 \pm 63,1$ s.

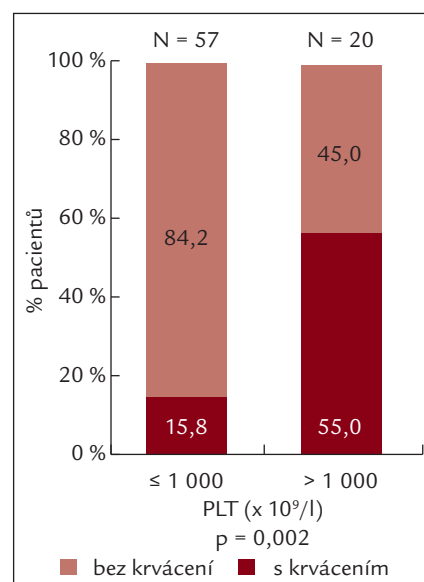
U pacientů s počtem destiček vyšším než $1\,000 \times 10^9/l$ byla ADP agregace $49,0 \pm 31,3\%$ a kolagenem indukovaná agregace $56,6 \pm 37,9$ a PFA-100 $148,1 \pm 57,4$ s (tab. 6).

Tab. 4. Rizika klinické symptomatologie u nemocných s myeloproliferací.

- hodnota krevních destiček nad $1\,000 \times 10^9/l$ nebo
- progresivní nárůst za 2 měsíce o $200 \times 10^9/l$
- věk nad 60 (resp. 65) let
- přítomnost kardiovaskulárních rizik – hypercholesterolemie, dyslipidemie, metabolický syndrom a další
- přítomnost trombofilních dispozic (FVL, PT20210A, defekt antitrombinu, proteinu C či S)



Obr. 3. PFA-100, ADP a kolagenem indukovaná agregace v závislosti na počtu krevních destiček.



Obr. 4. ADP indukovaná agregace a výskyt krvácení.

Tab. 5. ADP a kolagenem indukovaná agregace destiček a PFA-100 v závislosti na počtu krevních destiček.

	PLT ($\times 10^9/l$)	ADP 5 (%)	Kolagen (%)	PFA 100 (s)
median	766,5	40,9	63,4	155,0
průměr	814,2	41,9	55,5	167,1
SD	331,8	27,2	30,8	62,2
min	136,0	1,6	2,9	82,0
max	1651,0	94,4	114,6	300,0

Tab. 6. ADP a kolagenem indukovaná agregace destiček a PFA-100 u nemocných s trombocytemií nižší a vyšší než $1\,000 \times 10^9/l$.

	PLT ($\times 10^9/l$)		p-value
	$\leq 1\,000$	$> 1\,000$	
ADP 5 (%)	$39,9 \pm 25,9$	$49,0 \pm 31,3$	0,294
kolagen (%)	$55,2 \pm 28,7$	$56,6 \pm 37,9$	0,695
PFA 100 (s)	$172,1 \pm 63,1$	$148,1 \pm 57,4$	0,227

Tab. 7. Krvácení v závislosti na ADP indukované agregaci destiček.

	Krvácení		p-value
	ano (n = 20)	ne (n = 57)	
ADP 5 (%)	$36,8 \pm 25,05$	$49,76 \pm 31,21$	0,002

U pacientů s počtem destiček do $1\,000 \times 10^9/l$ byl výskyt krvácení nižší než výskyt krvácení u nemocných s výskytem destiček vyšším než $1\,000 \times 10^9/l$ (n = 20).

U pacientů s výskytem krvácení (n = 20) byla ADP indukovaná agregace $36,8 \pm 25,05\%$, zatímco u pacientů bez krvácení byla ADP agregace $49,76 \pm 32,21\%$ (tab. 7).

U pacientů s výskytem trombózy nebyla zjištěna žádná závislost na hodnotách ADP či kolagenem indukované agregace, taktéž zde ne-

byly zjištěny rozdíly ani ve výsledcích PFA-100.

Současný výskyt krvácení a trombózy byl pozorován u 2 nemocných bez závislosti na agregaci destiček po ADP a kolagenu či PFA-100.

Diskuze

Ze sledování vyplývá, že u našich nemocných je po stimulaci ADP a kolagenem zjišťována nižší průměrná hodnota agregace, a to jak před zahájením léčby, tak i po ní. Podobně i PFA-100 vykazuje subnormální hod-

noty, ale ani zde není zjišťován rozdíl u nemocných před léčbou či v jejím průběhu.

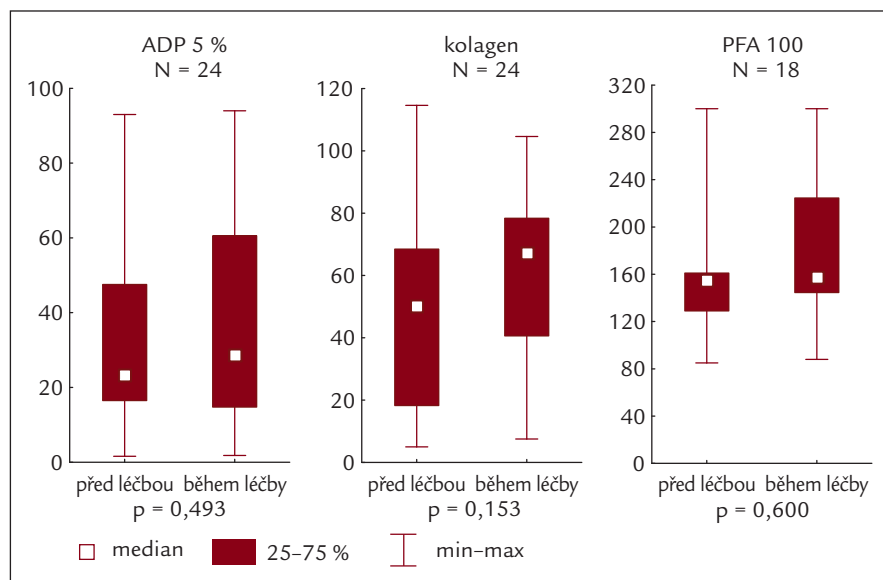
Fenomén poruchy destičkové funkce byl však vyjádřen rozdílně u pacientů s počtem destiček vyšším než $1\,000 \times 10^9/l$ a u pacientů s počtem destiček nižším než $1\,000 \times 10^9/l$ (rovněž však statisticky nevýznamně). Byl přitom (neočekávaně) výraznější u nemocných s počtem destiček nižším než $1\,000 \times 10^9/l$, u nichž se častěji setkáváme s trombózou (viz Michielsův „doutník a klín“ [10]) a kde bychom očekávali normální funkční schopnost krevních destiček.

Naopak, jak by bylo možné očekávat, u nemocných s výskytem krvácení byla zjišťována statisticky významně nižší agregace po ADP než u nemocných bez krvácivých projevů. Briere [2] se nicméně domnívá, že v souvislosti s krvácením nehraje roli porucha funkce krevních destiček, ale spíše různě vystupňovaná porucha charakteru von Willebrandovy choroby. Z našich výsledků vyplývá, že funkční změny primární hemostázy určitou roli hrát mohou.

Žádné rozdíly nebyly zjištěny mezi skupinou pacientů s počtem destiček vyšším nebo nižším než $400 \times 10^9/l$ (= limit kompletní léčebné odpovědi), ale počet destiček pod $400 \times 10^9/l$ během léčby vykazoval nižší procento poruchy ADP indukované agregace v porovnání s pacienty s počtem destiček vyšším než $400 \times 10^9/l$ (tab. 8) [13], což by odpovídalo předpo-

Tab. 8. ADP a kolagenem indukovaná agregace a PFA-100 v závislosti na kolísání počtu krevních destiček pod a nad $400 \times 10^9/l$.

		ADP 5 (%)		Kolagen (%)		PFA 100 (sec.)	
		PLT během léčby	PLT během léčby	PLT během léčby	PLT během léčby	PLT během léčby	PLT během léčby
		≤ 400	> 400	≤ 400	> 400	≤ 400	> 400
PLT před léčbou ≤ 400	N	5	0	3	0	4	0
	median	-14,1	-	-89,2	-	0,0	-
	min, max	-25,4, -4,6	-	-105,1, -81,8	-	-10,0, 5,0	-
PLT před léčbou > 400	N	15	4	13	3	12	2
	median	-20,8	31,0	-77,9	-94,6	0	89,0
	min, max	-37,2, 33,2	-0,4, 55,0	-269,4, -6,8	-111,1, -74,7	-44,0, 179	-15,0, 193,0



Obr. 5. ADP a kolagenem indukovaná agregace a PFA-100 před a během terapie.

kladu úpravy poruchy funkce destiček při dosažení kompletní odpovědi hodnocené pouze dle počtu krevních destiček.

Zajímavým zjištěním ale je, že se hodnoty agregace destiček či PFA-100 nemění ani v důsledku cytoredukční terapie (obr. 5) [13]. Přitom některé výsledky naznačují (viz předchozí odstavec), že se v důsledku léčby upravuje celkový profil nemoci, kdy se při adekvátní kontrole minimalizuje nebezpečí vzniku klinické symptomatologie krvácení či trombózy. Jediným signálem v tomto směru je, že se při kompletní léčebné odpovědi dané snížením počtu krevních destiček snižuje procento patologické agregace indukované ADP [20]. Poněkud odlišná však bude odezva funkce krevních destiček na specifickou antiagregační léčbu [9] a na typ této léčby. Tato okolnost však v naší studii analyzována nebyla.

Závěr

Výsledky analýzy některých destičkových funkcí ukazují možnost odhalení rizika vzniku klinické symptomatologie nezávisle na počtu krevních destiček a mohou přispět k zajištění preventivních opatření či specifické léčby [8].

Zatímco některé výsledky vyznívají v očekávaném smyslu, jiné mají nejen neočekávané, ale i protichůdné vyznění,

které bude vyžadovat podrobnější studium na větším souboru a vícečetná opakování vyšetření při zohlednění známých okolností stavu nemoci (dosažení odpovědi, přítomnost komorbidit či rizikových faktorů [15], souběžná léčba). Zvláště souběžná léčba antiagregancii, kterou nemusejí mít pacienti paušálně podávanou, může velmi významně sledovaný profil měnit.

Destičkové funkce odrážejí tedy i terapeutické konsekvence a, i když neposkytují jednoznačné vysvětlení (nebo právě proto), budou muset být předmětem dalších studií.

Poděkování

Děkuji za spolupráci také MUDr. Jiřímu Schwarzovi, CSc., vedoucímu České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) a všem jejím členům.

Literatura

1. Barbui T, Barosi G, Grossi A et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004; 89: 215–232.
2. Brière JB. Essential thrombocythemia. Review. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2–3: 1–17.
3. Carobbio A, Antonioni E, Guglielmelli P et al. Leukocytosis and risk stratification assesment in essential throbocythemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2732–2736.

4. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A et al. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* 2005; 33: 523–530.

5. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia Vera: The NaTURAL History of 1 213 Patients Followed for 20 Years. *Ann Intern Med* 1995; 123: 656–664.

6. Jensen MK, de Nully Brown P, Lund BV et al. Increase platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 2000; 110: 116–124.

7. Landolfi R, Cipriani MC, Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Pathogenetic mechanism and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 617–633.

8. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. Spotlight review. *Leukemia* 2008; 22: 2020–2028.

9. Messa RA. Navigating the Evolving Paradigms in the Diagnosis and Treatment of Myeloproliferative Disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 92: 355–362.

10. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W et al. Platelet-mediated thrombotic complications in patients with ET: Reversal by aspirin, platelet reduction, and by coumadin. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36: 199–205.

11. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in Essentials throbocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica* 2008; 93: 1645–1651.

12. Penka M, Schwarz J, Pytlík R et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální trombocytemie a trombocytemie provázející myeloproliferativní onemocnění. *Vnitř Lék* 2005; 51: 741–751.

13. Penka M, Schwarz J, Ovesná P et al. Esenciální trombocytemie a jiné myeloproliferace s trombocytemií léčené Thromboreductinem. Výstupy z databáze Registru k prvnímu čtvrtletí roku 2010. *Vnitř Lék* 2010; 56: 503–512.

14. Petrides PE, Siegel F. Thrombotic complications in essential throbocythemia (ET): Clinical Facts and biochemical riddles. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36: 379–384.

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

16. Ruggeri M, Gisslinger H, Tosi A et al. Factor V Leiden mutation carrier-ship and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Hematol 2002; 71: 1-6.

17. Schwarz J, Hrachovinova I, Vorlova Z et al. Thromboembolism in thrombocythemia patients with an additional thrombo-

philic state. (Abstr. 974). Hematol J 2004; 5 (Suppl 2): S321.

18. StatSoft, Inc. (2009). STATISTICA (data analysis software system), version 9.0. www.statsoft.com

19. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Teffer A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. Cancer J Clin 2009; 59: 171-191.

20. Wu KK. Platelet hyperaggregability and thrombosis in patients with thrombocythemia. Ann Intern Med 1978; 88: 7-11.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: m.penka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 31. 1. 2011

KOMPLEXNÍ ŘEŠENÍ PRO VAŠI ORDINACI

BTL-08 EKG holter

- ◇ 3,7 nebo 12-ti kanálový EKG náběh
- ◇ 1-7 denní doba náběru

NABÍZÍME ODKUP A VÝMĚNU VAŠEHO STAVAJÍCÍHO HOLTERU ZA NOVÝ SYSTÉM BTL-08 EKG HOLTER.

DÍKY MODULARITĚ SI VYBERETE SYSTÉM, KTERÝ PŘESNĚ SPLNÍ VAŠE POŽADAVKY NA TOTO VYŠETŘENÍ.



AKCE

BTL-08 ABPM II

- ◇ 24-51 hodinový monitor TK
- ◇ Normy BHS a AAMI



BTL-08 ERGO III

- ◇ Dvanáctisvodový ergometrický systém
- ◇ Kontinuální uložení vyšetření
- ◇ Podrobná analýza záznamu

Vyžádejte si podrobné informace a návštěvu produktového specialisty!



NOVINKA

BTL-08 LC

- ◇ Dvanáctikanálové EKG
- ◇ Barevný dotykový displej



BTL zdravotnická technika, a.s., Šantrochova 16, 162 00 Praha 6
TEL 270 002 411 | FAX 235 361 392 | GSM 777 920 272-5
E-MAIL obchod@btl.cz | www.btl.cz

