

## Trombocytoza jako problem w klinice chirurgii

### Thrombocythaemia as a problem in the Vascular Surgery Department

Damian Ziaja<sup>1</sup>, Grzegorz Biolik<sup>1</sup>, Stołtny-Sieron Karolina<sup>2</sup>, Michał Tkocz<sup>4</sup>, Jerzy Chudek<sup>3</sup>

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (Department of General and Vascular Surgery, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

Katedra i Klinika Chorób wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (Department of Internal Medicine, Angiology and Physical Medicine, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (Department of Urology, Leszczyński Hospital, Katowice, Poland)

Oddział Urologii Szpitala im. Leszczyńskiego w Katowicach (Department of Pathophysiology, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

---

#### Streszczenie

Autorzy przedstawiają w zasadzie nie poruszany w piśmiennictwie chirurgicznym problem trombocytozy — zwiększonej liczby płytek krwi, traktowany marginalnie w stosunku do trombocytopenii — zmniejszonej liczby płytek krwi. Analizując niebagatelny problem, prowadzący do zwiększenia odsetka zakrzepicy u chorych operowanych, przedstawiają przyczyny oraz epidemiologię, skupiając się na najważniejszych elementach tego schorzenia jakimi są: mikrozakrzepica, zakrzepica, krwawienie i krwotok oraz objawy neurologiczne. Oddzielny problem stanowią przypadki trombocytozy u kobiet w ciąży. Kolejno autorzy przedstawiają czynniki wywołujące, analizują odchylenia w układzie krzepnięcia oraz skupiają uwagę na problematyce związanej z wykonaniem zabiegu operacyjnego i zagrożeniami wynikającymi z zwiększonej liczby płytek krwi.

Chirurgia Polska 2012, 14, 1–2, 95–105

#### Summary

Authors described not popular in surgical data problem like is trombocytosis — high number of trombocytes in compare to trombocytopenia which was very popular problem in surgery patients. Authors analyzed very basic problems which proved to increase of the thromobosis in patietnts after surgery would like to stress reasons and epidemiology, focused on micro and macrothrombosis, haemorrhagias and neurological findigs. Authors analyzed disturbances in haemostatic system and stressed problems which was high number of trombocytes after surgery.

Polish Surgery 2012, 14, 1–2, 95–105

---

W przeglądzie piśmiennictwa dotyczącego zaburzeń krzepnięcia związanych z zaburzeniami liczby płytek krwi u pacjentów po operacyjnym leczeniu schorzeń naczyń obwodowych dominują doniesienia opisujące i odnotowujące trombocytopenię, czyli zmniejszoną liczbę płytek krwi związaną z operacją oraz leczeniem następowym [1–8].

Na temat trombocytozy, czyli zwiększonej liczby płytek krwi liczba doniesień jest znacznie mniej liczna, zaś prace dotyczące leczenia tego problemu są mniej eksponowane.

A review of the literature concerning coagulation disorders connected with blood cell count disorders in patients after surgical treatment of diseases of the peripheral vessels shows a prevalence of reports on trombocytopenia, that is a decreased number of blood cells in connection with surgery and further treatment [1–8].

The number of reports on thrombocythaemia, that is an increased number of blood cells, is considerably smaller, and works concerning the treatment of this problem are less publicized.

Jako definicję trombocytozy przyjęto arbitralnie wzrost poziomu płytek krwi powyżej 450 tys. w 1 mm<sup>3</sup> [9–12].

Trombocytozę można podzielić na samoistną i reaktywną [5, 7, 11, 12–22].

W 1934 roku Epstein i Goedel [23] określili trombocytozę samoistną (ET, essential thrombocythemia) jako nieodczynową, przewlekłą chorobę mieloproliferacyjną ze wzrostem liczby płytek powyżej 600 tys., hiperplazją megakariocytów, splenomegalią, w przebiegu których spozstrzega się powikłania krwotoczne i/lub zakrzepowozatorowe.

W patofizjologii trombocytozy obserwuje się zwykle brak wydłużenia czasu przeżycia płytek krwi, zwiększeniu ulega jednak liczba megakariocytów w szpiku [5, 7, 18–21, 24–27]. Czyli mamy do czynienia z nadprodukcją płytek lub brakiem reakcji na nadprodukcję, jakim winno być szybsze niszczenie płytek. Kolejnym elementem wzrostu liczby płytek jest usunięcie chirurgiczne ich cementaryzka jakim jest śledziona. Do czasu przejęcia jej funkcji przez inne elementy układu siateczkowo-śródbłonkowego notuje się wzrost liczby płytek krwi.

Inną przyczyną jest wzrost reaktywności na cytokiny (nadreaktywność na IL-3) z jednoczesnym zmniejszeniem wrażliwości na inhibitory, np. TGF-alfa, czy wreszcie defekt komórek towarzyszących mikrośrodkowemu szpiku [18–20, 28–30].

Liczbę chorych z trombocytozą w Polsce trudno jest ustalić, bowiem brakuje danych na ten temat, można jedynie pośrednio ustalić pewne liczby, ale będą to dane pośrednich rozpoznaw wyjętych z informacji Narodowego Funduszu Zdrowia.

## Trombocytoza reaktywna

Wzrost liczby płytek we krwi obwodowej jako reakcja na zabieg operacyjny i związaną z tym utratę krwi jest zjawiskiem dość dobrze znanym, ale nie do końca poznanym. Nie wiadomo czy ta obronna reakcja organizmu na utratę krwi związaną z operacyjnym zabiegiem czy urazem jest jedną z głównych przyczyn wzrostu zapadalności na żylną chorobę zakrzepowozatorową, czy też wzrost liczby płytek, często w górnej granicy normy jest jedynie elementem wyrównawczej reakcji organizmu na ubytek płytek krwi na zasadzie reakcji na wzrost i obniżenie poziomu glukozy w surowicy krwi i związanej z tym reakcji wysypek Langerhansa [19, 31–37].

Pomijając wszystkie inne aspekty, chirurg musi przyjąć do wiadomości, że w okresie okołoperacyjnym może się spodziewać wzrostu liczby płytek krwi. Z tego powodu kontrola liczby płytek krwi jest obligatoryjna w okresie okołoperacyjnym, tzn. do 30. doby, jak i później, szczególnie po dużych operacjach onkologicznych naczyń [2, 38–43].

Choroby infekcyjne, bakteryjne i wirusowe, w tym zakażenie HIV oraz choroby zapalne jelit mogą być przyczyną wzrostu liczby płytek. Jednorazowe stwierdzenie tego faktu w badaniach laboratoryjnych wymaga wielokrotnej kontroli, z rozważeniem wdrożenia terapii lekami blokującymi funkcję płytek lub terapii lekami przeciwplytk-

The arbitrary definition of thrombocythaemia is an increase in the level of blood cells exceeding 450 000/1 mm<sup>3</sup> [9–12].

There are two types of thrombocythaemia: essential and reactive [5, 7, 11, 12–22].

In 1934 Epstein and Goedel [23] defined essential thrombocythaemia as non-reactive, chronic, myeloproliferative disease with platelet level > 600 000 mm<sup>3</sup> and megakaryocytic hyperplasia, splenomegaly resulting in haemorrhagic and/or thromboembolic complications.

Although the pathophysiology of thrombocythaemia usually reveals a lack of prolongation of platelet survival time, the number of megakaryocytes in the bone marrow increases [5, 7, 18–21, 24–27]. In other words, there is a platelet overproduction or lack of response to this overproduction, in the form of faster platelet destruction. Another element in the increase of platelet levels is the surgical removal of their “cemetery” that is the spleen. Until this function is taken over by other elements of the reticulo-endothelial system, the number of blood platelets increases.

Another cause is increased reactivity to cytokines (over-reactivity to IL-3), with a simultaneous decrease in sensitivity to inhibitors, e.g. TGF-alpha, or a defect of cells accompanying the micro-environment of the bone marrow [18–20, 28–30].

It is difficult to assess the number of patients suffering from thrombocythaemia in Poland as there are no data on the subject, and an estimation, therefore, can only be carried out indirectly.

## Reactive thrombocythaemia

Although an increase in the number of platelets in peripheral blood as a reaction to a surgical procedure and the ensuing loss of blood is a relatively well-known phenomenon, it is as yet not fully understood. Is this defensive reaction of the body to blood loss connected with a surgical procedure or trauma one of the main causes of the increased incidence of venous thromboembolic disease? Is the increase in platelet numbers, often within the upper threshold of the norm, only an element of the body's compensatory reaction to blood cell loss as in the case of reaction to increased and decreased glucose level in serum and the ensuing reaction of the islets of Langerhans? [19, 31–37].

Regardless of all this, the surgeon must be aware of the possibility of an increase in blood platelets during the perioperative period. For this reason, monitoring of the level of blood platelets is essential during this period, that is up to 30 days or even longer, especially following extensive vascular oncological operations [2, 38–43].

Infectious diseases, both bacterial and viral and including HIV and inflammatory bowel disease, may be the cause of increased platelet numbers. Such laboratory test results require multiple check and treatment with drugs inhibiting platelet function or antiplatelet drugs, that is those inhibiting their production, should be considered [18, 19, 29, 30].

kowymi, tzn. hamującymi ich produkcję [18, 19, 29, 30].

Choroba nowotworowa stanowi sama w sobie czynnik wzrostu zagrożenia zakrzepicą poprzez rozchwianie poszczególnych elementów kaskady krzepnięcia. Wpływa jednak również na wzrost liczby płytek. Fakt ten jest jednak niedostrzegany przez lekarzy, a może być przyczyną dodatkowych powikłań związanych nie tylko z zakrzepicą żylną, ale i tętniczą [4, 18, 27, 30, 44–47].

Coraz powszechniejsze stosowanie leków steroidowych doprowadza do zwiększenia liczby płytek. Samo stwierdzenie tego faktu, logiczne dla lekarza chorób wewnętrznych w przypadku konieczności wykonania zabiegu operacyjnego, może być przyczyną nieoczekiwanych powikłań zakrzepowych, leczenie których będzie napotykało na spore trudności związane z koniecznością kontynuowania u licznych chorych terapii steroidowej [20, 23, 42, 48, 49].

Ze zjawiskiem trombocytozy reaktywnej mamy do czynienia w przypadkach chorób mieloproliferacyjnych, samoistną nadpłytkowością, czerwienicą prawdziwą, zwłóknieniem szpiku czy wreszcie z zespołem mielodysplastycznym. Innym trudnym problemem leczniczym jest trombocytoza związana z rozchwianiem hormonalnym, a w szczególności wzrostem TSH, ACTH czy CRF. Zjawisko to samo w sobie, nie będąc zbyt wysokim zagrożeniem, w połączeniu z koniecznością wykonania operacji, w tym operacji doraźnej ze wskazań życiowych, zaczyna stanowić podstawowy problem możliwych powikłań zakrzepowych po stronie żyłnej, jak i tętniczej [18, 20, 21, 23, 37, 42, 43, 49–51].

## Trombocytoza samoistna

W Stanach Zjednoczonych ocenia się liczbę nowych zachorowań na 6000 rocznie, co daje 2,38 zachorowania na 100 000 ludności [2–7].

Hehlman i wsp. podają 10-letnie przeżycie chorych z rozpoznaniem trombocytozy na poziomie 64–80%, Fenaux i wsp. oceniają odsetek 5-letnich przeżyć na poziomie 81%, zaznaczając, że znacząco wydłuża się czas życia osób młodych do 10–15 lat. U 0,6–5% chorych obserwuje się transformację do AML u pacjentów leczonych lekami blokującymi płytki, jednak aż u 2% istnieje ryzyko transformacji w kierunku mielofibrozy, szczególnie u tych leczonych hydroksykarbamidem [6, 26].

Biorąc pod uwagę gwałtowny wzrost liczby chorych, w tym „chorych naczyniowych” leczonych lekami przeciw-płytkowymi, można oczekiwać, że problem transformacji do ostrej białaczki szpikowej będzie ulegał zwiększeniu.

Samoistna trombocytoza rzadko jest notowana u dzieci [11, 30, 52–54]. Znaczący wzrost jej występowania powyżej 20% obserwuje się u pacjentów powyżej 40. rż., maksymalna zapadalność odnotowywana jest po 60. rż. Można zaryzykować stwierdzenie, że większość populacji w tym przedziale wiekowym przyjmuje leki przeciw-płytkowe, najczęściej kwas acetylosalicylowy, ale również inne leki blokujące płytki krwi [10, 55–61].

Nie spostrzega się różnic w występowaniu trombocytozy w zależności od płci.

Neoplastic disease in itself constitutes a risk factor for thrombosis by impairing certain elements of the coagulation cascade. However, this also causes an increase in platelet numbers. Nevertheless, though this fact may be a cause of additional complications connected not only with venous but also arterial thrombosis, it has remained unnoticed by doctors [4, 18, 27, 30, 44–47].

The widespread use of steroid drugs also leads to an increased platelet count. This fact, which is logical to a specialist in internal medicine, may be a cause of unexpected thrombotic complications in the case of a surgical procedure, the treatment of which may prove very difficult due to the necessity to continue steroid treatment in numerous patients [20, 23, 42, 48, 49].

Reactive thrombocythaemia appears in myeloproliferative diseases, essential thrombocythaemia, polycythaemia vera, myelofibrosis or myelodysplastic syndrome. Another difficult medical problem is thrombocythaemia connected with hormonal impairment, and in particular the increase of TSH, ACTH and CRF. This phenomenon, though in itself not constituting a serious risk, when combined with the necessity to perform surgery, including immediate life-saving operations, may become a major source of possible thrombotic complications, both venous and arterial [18, 20, 21, 23, 37, 42, 43, 49–51].

## Essential thrombocythaemia

The incidence of thrombocythaemia in the USA is estimated as 6000 per year, which works out at 2.38 cases per 100 000 people [2–7].

Hehlman et al. report 10-year survival in patients with thrombocythaemia at level 64–80% (not significantly different from the mortality rate of the general population). Fenaux et al. estimate the rate of the 5-year survival as 81%, emphasizing significantly longer survival in young patients (10–15 years). In 0.6–5% patients taking antiplatelet blocking agents the transformation to AML is observed (in 2% the risk of transformation towards myelofibrosis, especially in patients treated with hydroxycarbamide, was reported) [6, 26].

Taking into account the rapid growth in the number of patients, including vascular patients being treated with antiplatelet drugs, it may be expected that the problem of transformation into acute myeloblastic leukaemia will also increase.

Essential thrombocythaemia is rarely observed in children [11, 30, 52–54]. A considerable increase of its occurrence > 20% is seen in patients aged over 40, whilst the maximum morbidity is noted after the age of 60. We can venture a statement that it is in this age span that most of the population takes antiplatelet drugs, most frequently ASA but also other blood platelet blockers [10, 55–61].

No gender-related differences have been observed with regard to the occurrence of thrombocythaemia.

Essential thrombocythaemia does not manifest itself through any symptoms in as many as 25% to 33% of patients. The most frequently observed symptoms are

Trombocytoza samoistna nie daje żadnych objawów chorobowych aż u 25–33% chorych. Najczęściej obserwowane objawy dotyczą zaburzeń naczynioruchowych, nie rzadziej notuje się powikłania zakrzepowe, które dotyczą dużych i małych naczyń krwionośnych. Najrzadziej występują objawy związane z krwotokami mięszowymi (zwykle nadzianka krwawa, rzadziej krwiak) lub do jam ciała [23, 47, 51].

### **Mikrozakrzepica**

Mikrozakrzepica dotyczy najczęściej palców kończyn górnych, jak i dolnych (najczęściej paluch), charakteryzuje ją silny, piekący ból. U części chorych po wykrzepieniu tętniczki palucha dochodzi do jego zgorzeli. Czasami obserwuje się objawy erythromelagii: ciemnosine przebarwienie palucha z bardzo silnym, piekącym — kausalgicznym — bólem oraz ciemnym przebarwieniem skóry dalszej części goleni [1, 2, 48, 51, 62].

Wszystkie wyżej wymienione objawy mogą występować oddzielnie, ale u części chorych w skrajnych przypadkach jednocześnie. Przebieg choroby u takich osób jest bardzo ciężki, doprowadzając do amputacji palucha, czasami przodostopia, a czasami nawet goleni.

W łagodniejszych postaciach erythromelagii dominują silne piekące bóle palców rąk i nóg, ciemnosine ich zabarwienie [23, 36, 42, 48, 62]. Dolegliwości nasilają się w porze letniej, szczególnie ciepło nasila dolegliwości bólowe. Zimno i ochłodzenie kończyn zmniejsza, a nawet znosi dolegliwości bólowe [5, 7, 11, 14–20].

### **Zakrzepica**

Problem zakrzepicy jest jednym z zasadniczych w klinice trombocytozy, obejmuje ona bowiem całość drzewa naczyniowego po stronie tętniczej, jak i żylniej, dotyczy w jednakowym odsetku małych i dużych naczyń [20, 23, 36, 42, 48, 45, 62].

Zakrzepicę notuje się 10–15 razy częściej u chorych po 60. rż. w stosunku do chorych po 40. rż. Najczęściej dotyczy naczyń kończyn górnych, naczyń wieńcowych, mózgowych i nerkowych. Najtrudniejszym klinicznie problemem rozpoznawczym to zakrzepica naczyń śledzionowych, wątrobowych oraz żył miednicy małej [2, 40–42].

Wyjątkowo trudnym problemem leczniczym jest zakrzepica ciał jamistych prącia — priapizm, w skrajnych przypadkach może prowadzić do częściowej utraty narządu i jego areaktywności.

### **Krwawienie — krwotok**

Około 40% krwotoków spowodowanych jest martwicą śluzówki dwunastnicy. Doprowadza do tego zakrzepica tętnicznych arkad, wskutek czego tworzą się owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwotoku. Podobny mechanizm powstawania krwawiącego owrzodzenia spostrzega się w jelicie cienkim. U tych chorych liczba płytek zwykle sięga powyżej 1 mln/mm<sup>3</sup>, jednak i u części takich chorych obserwuje się łagodny prze-

vasculomotor disorders, followed by thrombotic complications concerning both the large and small blood vessels. Among the rarest are symptoms connected with parenchymatous haemorrhage (usually blood-saturated necrotic tissue — rarely haematoma) or haemorrhages into body cavities [23, 47, 51].

### **Microthrombosis**

- most frequently affects fingers and toes (particularly the big toes), characterised by a strong burning pain;
- in some patients after clotting of the arteriole, gangrene takes place;
- sometimes symptoms of erythromelagia are observed — dark livid discolouring of the big toe with a very strong burning causalgic pain and dark discolouring of the skin of the shin [1, 2, 48, 51, 62].

All of the above-mentioned symptoms may occur separately but in extreme cases they may co-occur. The course of the disease in such patients is very serious and leads to the amputation of the big toe, sometimes the front of the foot, and sometimes even the shin.

Milder forms of erythromelagia manifest themselves through a strong burning pain of fingers and toes and their dark livid discolouring [23, 36, 42, 48, 62]. The ailments intensify in the summer, particularly due to heat, while low temperatures and cooling of the extremities alleviate and even eliminate the pain [5, 7, 11, 14–20].

### **Thrombosis**

Thrombosis constitutes a major problem in thrombocythaemia as it involves the vascular tree in its entirety, both on the arterial and venous sides, and affects small and large vessels equally [20, 23, 36, 42, 48, 45, 62].

Thrombosis is observed 10 to 15 times more frequently in patients over the age of 60 as compared with patients over 40. Most frequently this concerns the vessels of the upper extremities, coronary, cerebral and renal vessels. The most difficult clinically diagnostic problem is thrombosis of the splenic and hepatic vessels, as well as the veins of the pelvis minor [2, 40–42].

An exceptionally difficult therapeutic problem is thrombosis of the cavernous bodies of the penis — priapism, which in extreme cases may lead to a partial loss of the organ and its areactivity.

### **Bleeding — haemorrhage**

Forty percent of haemorrhages are caused by necrosis of duodenal mucosa. This is due to thrombosis of arterial arcades which leads to ulceration, which in turn may be the cause of a haemorrhage. A similar mechanism creating bleeding ulceration is observed in the small intestine. Although in such patients the platelet count is usually > 1 mln/mm<sup>3</sup>, even in these patients the illness may be mild, with light gingival bleeding and bleeding from the oral and nasal cavity mucosa. Because of the mild course of the illness, this last group of patients con-

bieg schorzenia. Chorzy ci mają niezbyt nasilone krwawienia z dziąseł i śluzówek jamy ustnej i nosa. Ta ostatnia grupa chorych ze względu na łagodny przebieg stanowi duży problem kliniczny z powodu późnego rozpoznania istoty choroby, zwykle związanej z awitaminozami [23, 36, 47, 51, 63].

## Objawy ogólnoustrojowe

Wyżej wymienione objawy obserwuje się u 30–40% chorych. Najczęściej to nieuzasadniona utrata masy ciała. Obrzęki kończyn zwykle są związane z niewydolnością mięśnia sercowego oraz chorobami układu krążenia, często z przewlekłą niewydolnością żylną.

Podwyższona temperatura jest kolejnym bardzo trudnym do zinterpretowania objawem klinicznym, zaś nasilony świąd skóry, bardzo trudny do zaakceptowania przez chorego, nie poddaje się leczeniu objawowemu. Często pacjent informuje lekarza o istocie swojej choroby, jednak jej niezbyt częste występowanie kieruje rozpoznanie w innych niż zasadniczy kierunkach [3, 6, 8, 11, 17, 19, 22, 30, 64].

## Objawy neurologiczne

Najczęściej obserwowanym objawem są silne bóle głowy, zwykle nieustępujące po leczeniu objawowym. Rzadziej chorzy skarżą się na parestezje, zwykle związane ze schorzeniami kręgosłupa. Nagły napad niedokrwienności (TIA), będąc jednym z objawów trombocytozy, nie jest na tyle charakterystycznym zespołem objawów, by wiązać go wyłącznie z notowaną zwiększoną liczbą płytek krwi [5, 7, 11, 16–21].

Symptomatologia objawów neurologicznych, trudna do interpretacji nawet przez doświadczonego lekarza, obejmuje ponadto chwiejny chód, dyzartrię, zaburzenia nastroju — od objawów depresji po nadmierne wzmożone samopoczucie.

Część chorych skarży się na zaburzenia równowagi występujące okresowo lub stale przez kilka dni. Wiąże się one zwykle z zawrotami głowy. Inni chorzy zgłaszają się do lekarza z powodu omdleń, ubytków pola widzenia, a nawet dużych napadów padaczkowych [5, 7, 11, 15–19].

## Ciąża

U kobiet w ciąży wzrasta zagrożenie samoistnymi poronieniami, szczególnie w pierwszym trymestrze jej trwania. W drugim a szczególnie trzecim trymestrze występują wylewy i krwotoki w obrębie łożyska — jest to najbardziej prawdopodobna przyczyna spowolnienia wzrostu płodu.

W trzecim trymestrze wzrasta zagrożenie śmiercią wewnątrzmaciczną płodu bez uprzednich objawów prodromalnych [18, 65, 66].

Niezbyt często, ale wzrasta jednak zagrożenie masywnym krwotokiem w czasie porodu.

Innym ciekawym objawem jest spadek liczby płytek krwi u niemowląt oraz u małych dzieci.

stitutes a serious clinical problem, due to late diagnosis, usually connected with avitaminosis [23, 36, 47, 51, 63].

## Systemic symptoms

Systemic symptoms are observed in 30–40% of patients and most frequently involve unjustified body mass loss. Oedema of the extremities is usually connected with myocardial insufficiency and diseases of the circulatory system, often with chronic venous insufficiency.

Elevated temperature is another very difficult to interpret clinical symptom, whilst intensified pruritus, though burdensome for the patient, does not respond to symptomatic treatment. Frequently, although the patient informs the doctor about the disease, its relative rarity tends to mislead the diagnosis [3, 6, 8, 11, 17, 19, 22, 30, 64].

## Neurological symptoms

The most frequently observed symptoms are strong headaches, which usually do not recede after symptomatic treatment. Less frequently patients report paraesthesia, usually connected with spinal ailments. TIA, which is one of the symptoms of thrombocythaemia, is not characteristic enough a syndrome to be associated exclusively with the observed increase in blood platelet count [5, 7, 11, 16–21].

The neurological symptomatology, which is difficult to interpret even by an experienced physician, includes a staggering gait, dysarthria, mood swings — depression/euphoria.

Some patients complain of balance disorders, which may be periodical or lasting continuously for a few days, and are usually combined with vertigo. Other patients usually report to the doctor because of fainting, a limited field of vision and even major epileptic attacks [5, 7, 11, 15–19].

## Pregnancy

In pregnant women there is an increased risk of spontaneous abortion, especially in the first trimester. In the second, and particularly in the third trimester there are haemorrhages within the placenta, which is the most probable cause of slower foetal growth.

In the third trimester the risk of intrauterine foetal death with no prior prodromal symptoms increases [18, 65, 66].

Although not very frequent, there is nevertheless an increased risk of massive haemorrhage during delivery.

Another interesting symptom is a drop in blood platelet levels in both babies and children.

## Deviations in physical examination

These are usually inconclusive for a correct diagnosis. Splenomegaly occurs most frequently in 40–50% of patients while less frequently, in approximately 20% of patients, the liver is enlarged. These symptoms, however, are so uncharacteristic that in a way they some-

## Odchylenia w badaniu przedmiotowym

Odchylenia w badaniu przedmiotowym zwykle są niemiarodajne do ustalenia prawidłowego rozpoznania. Najczęściej występuje splenomegalia — u 40–50% chorych, rzadziej powiększenie wątroby — u około 20% badanych. Objawy te są na tyle niecharakterystyczne, że dopiero po ustaleniu rozpoznania niejako dopasowuje się je do całości obrazu klinicznego [11, 30, 52–54].

## Przyczyny — czynniki predysponujące

Do chwili obecnej nieustalone są czynniki powstania trombocytozy. Przyjmuje się, że występowanie rodzinne i czynniki genetyczne są jednymi z decydujących o uformowaniu się zespołu objawów trombocytozy. Innymi przyczynami wymienianymi w piśmiennictwie są rozpoznawane zaburzenia w syntezie trombopoetyny oraz zaburzenia w obrębie receptora dla trombopoetyny [33, 54, 67–72].

## Rozpoznanie

Rozpoznanie wydaje się niezmiernie proste, ale staje się takim po rzeczywistym jego ustaleniu.

Jednym z podstawowych jego elementów to dokładna ocena rozmazu krwi obwodowej, gdzie stwierdza się: znaczący wzrost liczby płytek krwi, wzrost stężenia leukocytów i erytrocytów; często jednak odnotowuje się anemię. W krwi obwodowej zwiększa się liczba niedojrzałych komórek prekursorowych — mielocytów i metamielocytów.

Zwykle występują płytki olbrzymie, czasami obserwuje się łagodną eozynofilię oraz wzrost liczby bazofilów [5, 7, 18, 19, 20, 25, 28, 73].

W szpiku kostnym obserwuje się:

- zwiększoną komórkowość szpiku aż u 90% badanych;
- hiperplazję megakariocytów;
- megakariocyty olbrzymie zebrane w klastry;
- hiperplazję granulocytów i retikulocytów;
- wzrost retikuliny w szpiku;
- zwykle niskie stężenie żelaza w szpiku.

## Układ krzepnięcia

Wydaje się, że układ krzepnięcia oceniany na podstawie podstawowych badań laboratoryjnych jest bez odchylenia od normy, co czasami, szczególnie u „chorych naczyniowych” może być przyczyną licznych powikłań pooperacyjnych związanych jednak z zakrzepicą.

Czas protrombinowy, APTT czy indeks APTT są w granicach normy, jej górnej granicy, ale nadal w normie.

Czas krwawienia może, ale nie musi być wydłużony, częściej jest w granicach normy [18, 20, 21, 23, 37, 42, 43, 50].

Spostrzega się jednak znacznego stopnia zaburzenia agregacji płytek pobudzonych epinefryną, ADP lub kolagenem. Jednocześnie nie obserwuje się zaburzeń agre-

what fit into the clinical picture as a whole, only once the diagnosis has been made [11, 30, 52–54].

## Causes — predisposing factors

To date the factors conducive to the occurrence of thrombocythaemia remain undetermined. It is accepted that familial and genetic factors play a deciding role in the forming of thrombocythaemic symptoms. Among other causes discussed in the literature are disorders of thrombopoietin synthesis and disorders within thrombopoietin receptors [33, 54, 67–72].

## Diagnosis

Although diagnosis seems incredibly simple, it becomes so only once it is really determined.

One of its basic elements is a precise evaluation of a peripheral blood smear in which we observe a significantly increased blood platelet count and an increased leukocyte and erythrocyte level. However, frequently anaemia is observed while the number of immature precursor cells — myelocytes and metamyelocytes in peripheral blood increases.

Usually present are giant platelets, while sometimes we may observe mild eosinophilia and an increase in the number of basophils [5, 7, 18, 19, 20, 25, 28, 73].

In bone marrow there are the following features:

- increased bone marrow cellularity in as many as 90% of patients;
- megakariocytic hyperplasia;
- giant megakariocytes gathered in clusters;
- hyperplasia of granulocytes and reticulocytes;
- an increase in bone marrow reticulin;
- a usually low-level of iron in the marrow.

## Coagulation system

Coagulation system evaluated on the basis of basic laboratory tests seems to display no deviation from the norm, which sometimes may be the cause of numerous postoperative thrombosis-related complications, particularly in vascular patients.

Prothrombin time, APTT and APTT index are within the upper borderline of the norm.

Bleeding time may, but does not have to be prolonged, and most frequently is within norm [18, 20, 21, 23, 37, 42, 43, 50].

There is, however, a significant aggregation disorder of platelets stimulated by epinephrine, ADP or collagen. At the same time, there are no aggregation disorders of platelets stimulated with ristocetin or arachidonic acid. On the other hand, for no apparent reason, a tendency for spontaneous platelet aggregation may be observed periodically [20, 21, 23, 43, 49, 51].

However, when carrying out laboratory screening tests of the coagulation system, the entire picture of the patient should be taken into consideration and, in particular, a history of past incidents of thrombosis, a platelet count exceeding the norm in previous labo-

gacji płytek po stymulacji rydocetyną czy kwasem arachidonowym. Z kolei bez uchwytnej przyczyny okresowo występuje tendencja do samoistnej agregacji płytek [20, 21, 23, 43, 49, 51].

Wykonując przesiewowe oznaczenia laboratoryjne układu krzepnięcia należy jednak wziąć pod uwagę cały obraz kliniczny chorego, w szczególności wywiad o przebiegach incydentach zakrzepicy, wysokiej ponad normę liczbie płytek w uprzednio wykonywanych badaniach laboratoryjnych, ewentualnych niecharakterystycznych objawach ogólnych, neurologicznych czy obecności splenomegalii lub powiększenia wątroby w badaniu przedmiotowym.

### Inne oznaczenia biochemiczne w krwi obwodowej

U około 25% chorych odnotowuje się wzrost stężenia kwasu moczowego bez typowych dolegliwości związanych z objawami dny. Często zaznaczone jest podwyższone stężenie jonów potasu. Spostrzega się fałszywie dodatni wzrost stężenia fosforanów i fosfatazy kwaśnej. U większości chorych obserwuje się wzrost stężenia witaminy B 12. U chorych, u których rozpoznano zakrzepicę obwodową żylną, jak i tętniczą, notuje się pseudohipoksemię. Wszystkie wyżej wymienione oznaczenia nie są jednoznacznie charakterystyczne dla omawianej jednostki chorobowej i dopiero na podstawie całego obrazu klinicznego można ustalić prawidłowe rozpoznanie [5, 7, 11, 15–20].

Celem ustalenia jednolitego postępowania w postawieniu diagnozy trombocytozy w 2005 roku ustalono konsensus obejmujący kryteria rozpoznania (tab. I).

Aby rozpoznać trombocytozę muszą być spełnione kryteria A razem z B3 do B6 lub A1 razem z B1 do B6.

ratory tests, possible non-characteristic general or neurological symptoms, the presence of splenomegaly and an enlarged liver during the physical examination.

### Other biochemical markers in peripheral blood

In approximately 25% of patients an increase of uric acid is observed without the typical ailments connected with gout. Frequently, the level of potassium ions is elevated. There is a falsely positive increase in the concentration of phosphates and acid phosphatase. In the majority of patients the level of Vitamin B 12 is elevated while in patients with recognised peripheral thrombosis, both venous and arterial, pseudohypoxemia is observed. As none of the above-listed markers is unequivocally characteristic of the disease in question, a correct diagnosis can be made only based on the entire clinical picture [5, 7, 11, 15–20].

In order to establish uniform conduct for diagnosing thrombocythaemia a consensus was reached in 2005 (Tabl. I).

In order for thrombocythaemia to be diagnosed, criteria A together with B 3 to B 6 or A 1 together with B 1 to 6 must be met.

### Surgical procedure

Although surgical treatment in patients with diagnosed thrombocythaemia is dangerous because of the very high risk of venous thrombosis, embolism and arterial thrombosis, it facilitates protecting the patient from possible complications. Surgery performed in patients with undiagnosed thrombocythaemia, often carried out as an emergency,

**Tabela I. Kryteria rozpoznania trombocytozy (konsensus 2005)**  
**Table I. Criteria for diagnosis of thrombocythaemia (2005 consensus)**

A1. Poziom płytek > 600 × 10 <sup>9</sup> /l w ciągu ostatnich miesięcy/ <i>platelet level &gt; 600 × 10<sup>9</sup>/L during the previous 2 months</i>
A2. Współwystępowanie mutacji V617F JAK2/ <i>coexistence of mutations V617F JAK2</i>
B1. Brak reaktywnej trombocytozy/ <i>absence of reactive thrombocythaemia</i>
— prawidłowy poziom białek ostrej fazy/ <i>correct protein level of the acute phase</i>
B2. Brak objawów niedoborów żelaza w szpiku oraz prawidłowe stężenie żelaza w krwince czerwonej/ <i>absence of symptoms of iron deficiency in the marrow; correct iron concentration in erythrocytes</i>
B3. Brak objawów <i>polycythemia vera</i> / <i>absence of symptoms of polycythemia vera</i>
— hematokryt < wartości prawidłowych przy prawidłowym stężeniu żelaza w krwince/ <i>haematocrit &lt; correct values with correct iron concentration in the blood cells</i>
B4. Brak objawów przewlekłej gorączki szpikowej/ <i>absence of symptoms of chronic myeloid leukaemia</i>
— brak chromosomu Philadelphia czy genu <i>bcr-abl</i> / <i>absence of the Philadelphia chromosome and gene bcr-abl</i>
B5. Brak objawów myelofibrozy/ <i>absence of symptoms of myelofibrosis</i>
— brak włóknienia kolagenowego przy zwłóknieniu retikuliny ≤ 2 stopnia (dla skali 0–4)/ <i>absence of collagen fibrosis with reticulin fibrosis ≤ 2<sup>nd</sup> degree (scale 0–4)</i>
B6. Brak objawów zespołów mielodysplastycznych/ <i>absence of symptoms of myelodysplastic syndromes</i>
— brak objawów dysplazji/ <i>absence of symptoms of dysplasia</i>
— brak zaburzeń cytogenetycznych wskazujących na mielodysplazję/ <i>absence of cytogenetic disorders suggesting myelodysplasia</i>

## Zabieg operacyjny

Operacyjne leczenie chorych z ustalonym rozpoznaniem trombocytozy jest co prawda ryzykowne ze względu na bardzo wysokie ryzyko zakrzepicy żyłnej, zatorowości, jak i zakrzepicy tętniczej, umożliwia jednak zabezpieczenie chorego przed możliwymi powikłaniami. Zabieg operacyjny wykonywany u chorego bez ustalonego rozpoznania trombocytozy, a chorującego na to schorzenie, często wykonywany w warunkach ostrego dżuru niesie za sobą ryzyko powikłań zakrzepowo zatorowych, na które zespół leczący nie jest przygotowany. U takich chorych wzrasta ryzyko zgonu w okresie okołooperacyjnym.

Przygotowanie chorego z rozpoznaniem trombocytozy do zabiegu operacyjnego wymaga podawania leków obniżających liczbę płytek krwi (zalecenie 1A) lub blokujących płytki. Należy unikać wykonania rutynowo splenektomii [5, 7, 11, 17–22].

W przygotowaniu do planowej operacji chorego z trombocytozą należy rozważyć ścisłą współpracę z hematologiem. Możliwości lecznicze obejmują takie leki, jak hydroxycarbamid, interferon alfa, anagrelid, melfalan, busulfan, fosfor radioaktywny P-32, aferzę krwi. Kwas acetylosalicylowy podawany w małych dawkach zmniejsza ryzyko zakrzepicy, jednak przy wysokiej licznie płytek wzrasta znacznie ryzyko powikłań krwotocznych.

W profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej u chorych operowanych z rozpoznaną trombocytozą stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, jak i doustnych antykoagulantów jest dyskusyjne. Podawanie UFH w pompie pod kontrolą APTT wydaje się najbezpieczniejszym z możliwych elementów profilaktyki. W przeciwieństwie do LMWH, UFH daje możliwość uzyskania stałego, leczniczego poziomu wlewu heparyny, podczas gdy zdeponowana podskórnie LMWH osiąga lecznicze stężenie w ciągu 12–16 godzin, potem jej stężenie jest poniżej terapeutycznego. Dodatkowym elementem zwiększającym bezpieczeństwo operowanego chorego jest doraźna możliwość odwrócenia działania UFH podaniem siarczanu protaminy w przypadku krwotoku. W czasie takiego powikłania podczas stosowania LMWH terapię należy kontynuować przez czas działania leku, tym samym, rozważając teoretycznie, winno się podać siarczan protaminy w pompie przez hipotetyczny czas wydzielania zdeponowanej podskórnie dawki LMWH [29, 58, 59, 74].

Zabieg operacyjny u chorego wysycanego leczniczymi dawkami pochodnych kumaryny byłby nieuzasadnionym ryzykiem, związanym z bezpośrednim zagrożeniem życia chorego ciężkim krwotokiem.

Należy mocno zalecać kompresjoterapię kończyn dolnych, umiarkowaną hemodylucję: stężenie Hb w granicach 8–10 g%, Ht w granicach 32–35%. Należy zabezpieczyć dla takiego chorego doświadczony zespół operacyjny, aby uniknąć nieuzasadnionego wydłużenia operacji. Po zabiegu operacyjnym tak szybko jak tylko to jest możliwe należy uruchomić chorego [23, 36, 42, 48, 62].

U kobiet w ciąży profilaktyczne stosowanie LMWH jest zalecane i zmniejsza ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

carries a high risk of thromboembolic complications, for which the medical team is not prepared. In such patients the mortality risk increases during the perioperative period.

The preparation of a patient with diagnosed thrombocythaemia for a surgical procedure involves administering drugs lowering blood platelet levels (recommendation 1 A) or blocking them. Routine splenectomy should be avoided [5, 7, 11, 17–22].

When planning surgery on a thrombocythaemic patient, close co-operation with a haematologist should be considered. Treatment possibilities encompass medications such as: hydroxycarbamide, interferon alpha, anagrelid, melphalan, busulfan, radioactive phosphorus P-32, blood apheresis. Although aspirin administered in small doses decreases the risk of thrombosis, in those with a high platelet level, the risk of haemorrhagic complications increases considerably.

In the prophylaxis of venous thromboembolic disease in patients with diagnosed thrombocythaemia undergoing surgery, the use of low molecular weight heparins and oral anticoagulants is debatable. The administering of UFH in a pump and APTT monitoring seems the safest available element of prophylaxis. Unlike LMWH, UFH gives one the possibility to obtain a constant, therapeutic level of heparin infusion, whilst subcutaneous LMWH reaches therapeutic concentration within 12–16 hrs and thereafter its concentration decreases below the therapeutic level. An additional element increasing the safety of the patient undergoing surgery is the immediate possibility to reverse UFH activity by administering protamine sulphate in the case of a haemorrhage. In the case of such a complication occurring during LMWH administration, the treatment must be continued throughout the entire duration time of the drug, bearing in mind that, theoretically, protamine sulphate should be administered in the pump throughout the hypothetical time of subcutaneous LMWH secretion [29, 58, 59, 74].

A surgical procedure in a patient saturated with therapeutic doses of coumarin derivatives would be an unjustified risk connected with putting the patient's life in immediate danger of heavy haemorrhage.

Compression therapy of the lower extremities and moderate haemodilution of Hb level to 8–10 g% and Ht to 32–35% is strongly recommended. Such a patient should be ensured an experienced surgical team in order to avoid unnecessary prolonging of the operation. Moreover, the patient should resume activity as soon as possible after surgery [23, 36, 42, 48, 62].

Prophylactic use of LMWH is recommended for pregnant women as it decreases the risk of venous thromboembolic disease.

Another issue is the prophylaxis and treatment of patients at risk of arterial thrombosis. This is an increasing group of patients, including not only those after invasive procedures on coronary vessels with an implanted stent but also those treated endovascularly with or without stent implantation into the peripheral vessels, from the carotid artery to shin arteries.

The prophylactic use of ASA, clopidogrel or dipyridamole is recommended.



Innym problemem jest profilaktyka i leczenie chorego zagrożonego zakrzepicą tętniczą. To coraz większa grupa pacjentów nie tylko po inwazyjnych zabiegach na naczyniach wieńcowych z wszczepionym stentem, ale coraz większa grupa chorych leczonych endowaskularnie z wszczepieniem i bez wszczepienia stentu do naczyń obwodowych począwszy od tętnicy szyjnej aż do tętnic goleni.

W profilaktyce wskazane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego, krodidogrelu lub dipirydamolu.

O ile powyższa propozycja jest celowa u chorych, u których rozważa się dalsze leczenie endowaskularne, to zakwalifikowanie takiego chorego do odtwórczej operacji na tętnicach staje się dużym problemem klinicznym, wymagającym znakomitej współpracy z hematologiem, jak również współpracy z dostępnym przez całą dobę serwisem badań koagulologicznych.

## Piśmiennictwo (References)

- Soyer T, Ciftci AO, Tanyel FC, Senocak ME, Buyukpamukcu N. Portal vein thrombosis after splenectomy in pediatric hematologic disease: risk factors, clinical features, and outcome. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 1899–1902.
- Ahmed S, Sadiq A, Siddiqui AK, Borgen E, Mattana J. Paradoxical arterial emboli causing acute limb ischemia in a patient with essential thrombocytosis. *Am J Med Sci.* 2003; 326: 156–158.
- Besses C, Cervantes F, Pereira A *et al.* Major vascular complications in essential thrombocytosis: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia* 1999; 13: 150–154.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ *et al.* Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 366: 122.
- Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocytosis. *Semin Thromb Hemost.* 1997; 23: 463–472.
- Gugliotta L, Marchioli R, Fiacchini M *et al.* Epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of essential thrombocytosis in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients [abstract]. *Blood* 1997; 90 (suppl. 1): 348a.
- Harrison CN, Gale RE, Machin SJ. A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocytosis do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood* 1999; 93: 417–424.
- Randi ML, Barbone E, Zerbinati P. Essential thrombocytosis following polycythemia vera: an unusual sequence. *J Med.* 1996; 27: 363–368.
- Babu E, Basu D. Platelet large cell ratio in the differential diagnosis of abnormal platelet counts. *Indian J Pathol Microbiol.* 2004; 47: 202–205.
- Blann A, Caine G, Bareford D. Abnormal vascular, platelet and coagulation markers in primary thrombocytosis are not reversed by treatments that reduce the platelet count. *Platelets* 2004; 15: 447–449.
- Chistolini A, Mazzucconi MG, Ferrari A. Essential thrombocytosis: a retrospective study on the clinical course of 100 patients. *Haematologica* 1990; 75: 537–540.
- Hehlmann R, Jahn M, Baumann B. Essential thrombocytosis. Clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer* 1988; 61: 2487–2496.
- Tefferi A. Classification, Diagnosis and Management of Myeloproliferative Disorders in the JAK2V617F Era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 240–245.
- Hur JW, Lee YY, Lee WS, Jun JB. Erythromelalgia as a presenting manifestation in a patient with essential thrombocytosis complicating renovascular hypertension due to unilateral renal artery stenosis. *Rheumatol Int.* 2005; 26: 83–85.
- Kaftan O, Balcik OS, Cipil H *et al.* Plasma levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in primary and secondary thrombocytosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005; 11: 449–454.
- Ho CH. White blood cell and platelet counts could affect whole blood viscosity. *J Chin Med Assoc.* 2004; 67: 394–397.
- Wiwanitkit V. Extreme thrombocytosis: What are the etiologies? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006; 12: 85–87.
- Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocytosis and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976–1995. *Am J Hematol.* 1999; 61: 10–15.
- Emilia G, Sacchi S, Temperani P. Progression of essential thrombocytosis to blastic crisis via idiopathic myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 1993; 9: 423–426.
- Kobayashi S, Teramura M, Hoshino S. Circulating megakaryocyte progenitors in myeloproliferative disorders are hypersensitive to interleukin-3. *Br J Haematol.* 1993; 83: 539–544.
- Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocytosis and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976–1995. *Am J Hematol* 1999; 61: 10–15.
- van Genderen PJ, Michiels JJ, van der Poel-van de Luytgaarde SC. Acquired von Willebrand disease as a cause of recurrent mucocutaneous bleeding in primary thrombocytosis: relationship with platelet count. *Ann Hematol.* 1994; 69: 81–84.
- Fabris F, Casonato A, Grazia del Ben M. Abnormalities of von Willebrand factor in myeloproliferative disease: a relationship with bleeding diathesis. *Br J Haematol.* 1986; 63: 75–83.
- Lannutti BJ, Minear J, Blake N, Drachman JG. Increased megakaryocytopoiesis in Lyn-deficient mice. *Oncogene* 2006; 25: 3316–3324.
- Cervantes F, Tassies D, Salgado C. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol.* 1991; 85: 124–127.
- Jantunen R, Juvonen E, Ikkala E. The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocytosis. *Ann Hematol* 2001; 80: 74–78.
- Ziája K, Simka M, Krupowies A, Długa M, Ludyga T. Thrombocytosis after prophylactic administration of enoxaparin: unexpected finding in a Polish prospective multicenter trial on the efficacy and safety of enoxaparin in the prevention of postoperative thromboembolism. *Int Angiol.* 1998; 18: 65–69.
- Unsal E, Aksaray S, Koksall D, Sipit T. Potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J.* 2005; 81: 604–607.
- Ellaurie M. Thrombocytosis in pediatric HIV infection. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 627–629.

30. Harrison CN, Donohoe S, Carr P *et al.* Patients with essential thrombocythaemia have an increased prevalence of antiphospholipid antibodies which may be associated with thrombosis. *Thromb Haemost* 2002; 87: 802-807.
31. Ito K, Asano T, Yoshii H, Satoh A, Sumitomo M, Hayakawa M. Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2006; 13: 1365-1370.
32. Valade N, Decailliot F, Rebufat Y, Heurtematte Y, Duvaldestin P, Stephan F. Thrombocytosis after trauma: incidence, aetiology, and clinical significance. *Br J Anaesth*. 2005; 94: 18-23.
33. Cole B, Zhou H, McAllister N, Affy Z, Coffin CM. Inflammatory myofibroblastic tumor with thrombocytosis and a unique chromosomal translocation With ALK rearrangement. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 1042-1045.
34. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL *et al.* Antiphospholipid antibodies and platelet activation as risk factors for thrombosis in thrombocythaemia. *Hematology* 2005; 10: 451-456.
35. Sharikadze VV, Gongadze NV. The modulatory role of phospholipids, phosphorylcholine ethers and alkylphosphocholines in signal transduction. *Georgian Med News*. 2006; 130: 91-97.
36. Peredo R, Vila S, Goni M, Colon E, Rios-Sola G. Reactive thrombocytosis: an early manifestation of Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2005; 11: 270-273.
37. Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C. Reduction of antithrombin III, protein C, and protein S levels and activated protein C resistance in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients with thrombosis. *Am J Hematol* 1996; 52: 14-20.
38. Gangat N, Wolanskyj AP, Tefferi A. Abdominal vein thrombosis in essential thrombocythemia: prevalence, clinical correlates, and prognostic implications. *Eur J Haematol*. 2006; 77: 327-333.
39. Ozben B, Ekmekci A, Bugra Z, Umman S, Meric M. Multiple coronary thrombosis and stent implantation to the subtotally occluded right renal artery in a patient with essential thrombocytosis: a case report with review. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 79-84.
40. Hur JW, Lee YY, Lee WS, Jun JB. Erythromelalgia as a presenting manifestation in a patient with essential thrombocythemia complicating renovascular hypertension due to unilateral renal artery stenosis. *Rheumatol Int*. 2005; 26: 83-85.
41. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB *et al.* Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg*. 2006; 141: 663-669.
42. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1132-1136.
43. Fenaux P, Simon M, Caulier MT. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990; 66: 549-556.
44. Chistolini A, Filoni V, Dragoni F. Hepatitis C virus antibody in coagulopathic patients: ELISA and RIBA methods. *Haematologica* 1993; 78: 252-254.
45. Kutti J, Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. *Pathol Biol (Paris)*. 2001; 49: 164-166.
46. Epstein E, Goedel A. Hamorrhagische thrombocythamie bei vasculärer schrumpfmilz. *Virch Arch (Pathol Anat)* 1934; 292: 233.
47. Ruggeri M, Gisslinger H, Tosetto A *et al.* Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2002; 71: 1-6.
48. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer* 1986; 58: 2440-2447.
49. Shabbad E, Cassel A, Froom P. Effect of adherent cells on the regulation of BFU-E in patients with myeloproliferative disease. *Am J Hematol*. 1990; 33: 225-229.
50. Budde U, Schaefer G, Mueller N. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984; 64: 981-985.
51. Zauli G, Visani G, Catani L. Reduced responsiveness of bone marrow megakaryocyte progenitors to platelet-derived transforming growth factor beta 1, produced in normal amount, in patients with essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 1993; 83: 14-20.
52. Nigrovic LE, Nigrovic PA, Harper MB, Chiang VW. Extreme thrombocytosis predicts kawasaki disease in infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 446-452.
53. Thiele J, Kvasnicka HM. Grade of bone marrow fibrosis is associated with relevant hematological findings — a clinicopathological study on 865 patients with chronic idiopathic myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2006; 85: 226-232.
54. Randi ML, Putti MC, Pacquola E, Luzzatto G, Zanesco L, Fabris F. Normal thrombopoietin and its receptor (c-mpl) genes in children with essential thrombocythemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 47-50.
55. Penninga EI, Bjerrum OW. Polycythaemia vera and essential thrombocythaemia: current treatment strategies. *Drugs* 2006; 66: 2173-21787.
56. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, Mesa RA, Tefferi A. Estrogen-based hormone therapy and thrombosis risk in women with essential thrombocythemia. *Cancer* 2006; 106: 2406-2411.
57. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Safety* 2005; 28: 333-349.
58. Matthai Jr WH, Cines DB. Towards a diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemos*. 2004; 2: 1879-1881.
59. Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M *et al.* Utilisation and safety of low molecular weight heparins: Prospective observational study in medical inpatients. *Drug Saf* 2003; 26: 197-207.
60. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L. Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. *Cancer* 1991; 67: 2926-2930.
61. el-Kassar N, Hetet G, Briere J. Clonality analysis of hematopoiesis in essential thrombocythemia: advantages of studying T lymphocytes and platelets. *Blood* 1997; 89: 128-134.
63. Saigusa T, Kikuchi Y, Yamada M *et al.* A case of essential thrombocytosis developing nephrotic syndrome and severe endothelial damage. *J Nephrol* 2006; 19: 656-659.
64. Levine RL, Wernig G. Role of JAK-STAT Signaling in the Pathogenesis of Myeloproliferative Disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 233-239.
65. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P. *et al.* Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 1793-1800.
62. Lankipalli R, Konkle B, Mohler ER 3rd. An unusual case of toe ulceration. *Vasc Med*. 2006; 11: 35-37.
66. Jonsson V, Bock JE, Mortensen TH, Staun M, Thorsen S. Pregnancy-related thrombocytosis. *Geskrift for Laeger* 2002; 164: 3946-3949.
67. Lin FR, Wang Y, Chen J. Report of 8 cases of bcr-abl gene positive thrombocytosis and review of the literature. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2004; 25: 528-531.
68. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G *et al.* Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006; 108: 2173-2181.

69. McCormack MP, Hall MA, Schoenwaelder SM *et al.* A critical role for the transcription factor Scl in platelet production during stress thrombopoiesis. *Blood* 2006; 108: 2248–2256.
70. Spiess BD, Chandler W. Genetic basis of procoagulant and fibrinolytic perioperative adverse events. *Bailliere's Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2001; 15: 195–211.
71. Levine RL, Wadleigh M, Cools J *et al.* Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005; 7: 387–397.
72. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G *et al.* United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 85–86.
73. Bumm TG, Elsea C, Corbin AS *et al.* Characterization of Murine JAK2V617F-Positive Myeloproliferative Disease. *Cancer Res.* 2006; 66: 11 156–11 165.
74. Hummel MC, Morse BC, Hayes LE. Reactive thrombocytosis associated with enoxaparin. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1667–1670.
- Remacha AF, Puget G, Nomdedeu JF, Estivill C, Sarda MP, Canals C. Valoracion de la mutacion V617F del gen JAK2 en sindromes mieloproliferativos cronicos con cromosoma Filadelfia negativo. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 601–604.
- Barbui T, Finazzi G. Treatment indications and choice of a platelet-lowering agent in essential thrombocythemia. *Curr Hematol Rep.* 2003; 2: 248–256.
- Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 22–28.

**Adres do korespondencji (Address for correspondence):**

dr n. med. Damian Ziąja  
Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Angiologii ŚUM  
ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice  
tel.: (32) 359-82-75; 359-81-98; faks: (32) 202-95-77  
e-mail: damianziąja@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.10.2012 r.