

Powikłania zakrzepowe w nowotworach mieloproliferacyjnych Filadelfia-ujemnych

Thrombotic complications in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms

Andrzej Frankiewicz, Grzegorz Helbig, Sławomira Kyrz-Krzemiń

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Streszczenie

Powikłania zakrzepowe są często obserwowane u chorych z czerwienicą prawdziwą (PV) i nadpłytkowością samoistną (ET) i stanowią główną przyczynę zgonów w tych jednostkach chorobowych. W układzie żylnym mogą się objawiać jako żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, często jednak lokalizują się w miejscach nietypowych. W łożysku tętniczym zakrzepy są najczęściej zlokalizowane w naczyniach wieńcowych, w tętnicach krezkowych oraz w tętnicach mózgowia. U chorych z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF) obserwuje się także zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych. W PV/ET/PMF ryzyko jest zwiększone u pacjentów powyżej 60. roku życia oraz po przebytych epizodzie zakrzepowym. Spośród innych analizowanych czynników znaczenie wydają się mieć liczba leukocytów w momencie rozpoznania (u chorych z PV/ET) oraz obecność mutacji JAK2V617F (w PV/ET/PMF). W pracy przedstawiono aktualne poglądy dotyczące czynników sprzyjających występowaniu zakrzepicy, a także omówiono prawdopodobny patomechanizm powikłań.

Słowa kluczowe: czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość samoistna, pierwotne włóknienie szpiku, zakrzepica

Hematologia 2013; 4, 1: 51–55

Abstract

Thrombotic complications are frequently observed in patients with polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET). They remain a main cause of mortality in a majority of above mentioned patients. In venous system, thrombosis may manifest as venous thromboembolism as well as it may affect veins of unusual locations. In arterial system, it involves coronary, mesenteric and cerebral vessels. Patients with primary myelofibrosis (PMF) were found to have an increased risk of thrombotic complications as well. It was demonstrated that the risk of thrombosis is increased in patients older than 60 years and with a history of thrombotic episode. The other risk factors may include leukocyte count at diagnosis (in PV/ET) and the presence of JAK2V617F point mutation (PV/ET/PMF). Our paper presents the current views on factors influencing the development of thrombosis. The probable pathomechanism of thrombosis has also been discussed.

Key words: polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, thrombosis

Hematologia 2013; 4, 1: 51–55

Adres do korespondencji: Grzegorz Helbig, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Dąbrowskiego 25, 40–032 Katowice, tel.: 32 259 13 11, faks: 32 255 49 85, e-mail: ghelbig@o2.pl

Wprowadzenie

Nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) stanowią heterogenną grupę chorób, która charakteryzuje się nowotworową proliferacją wielopotencjalnej komórki szpiku. W tak zwanych klasycznych MPN nie wykrywa się chromosomu Filadelfia (Ph⁻, *Philadelphia negative*). Zalicza się do nich czerwienicę prawdziwą (PV, *polycythemia vera*), nadpłytkowość samoistną (ET, *essential thrombocythemia*) oraz pierwotne zwłóknienie szpiku (PMF, *primary myelofibrosis*) [1].

Powikłania zakrzepowe często obserwuje się u chorych na PV/ET i są one główną przyczyną zgonów w tych jednostkach chorobowych. U około 40% pacjentów z PV oraz u 30% z ET incydenty zakrzepowe występują przed ustaleniem rozpoznania i często są pierwszym objawem choroby [2, 3]. Wyniki niektórych badań mogą wskazywać na zwiększone ryzyko zakrzepicy u chorych z PMF [4, 5]. Powikłania zakrzepowe w przebiegu MPN są przedmiotem licznych doniesień, jednak ich patogenezę nie jest do końca poznana [6, 7].

Epizody zakrzepowe w MPN obejmują zarówno łożysko tętnicze, jak i żyłne — i to zarówno w zakresie małych, jak i dużych naczyń. W układzie żylnym mogą się objawiać jako zakrzepica żył głębokich czy zatorowość płucna, często jednak lokalizują się w miejscach nietypowych — w dużych żyłach układu wrotnego (żyła śledzionowa, żyła wrotna), żyłach wątrobowych (stanowiąc jedną z głównych przyczyn zespołu Budda-Chiariego) czy zatokach żylnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W łożysku tętniczym zakrzepy są najczęściej zlokalizowane w naczyniach wieńcowych, w tętnicach krezkowych i mózgowych. Konsekwencją zajęcia naczyń OUN mogą być przejściowe epizody niedokrwienne, udar niedokrwienno mózgu oraz zator tętnicy centralnej siatkówki [4, 8, 9].

Dotychczas zdefiniowano tak zwane klasyczne czynniki ryzyka wystąpienia zakrzepicy u chorych na PV/ET. Należą do nich wiek powyżej 60. roku życia oraz przebyty incydent zakrzepowo-zatorowy [9]. Mutację V617F genu *JAK2* po raz pierwszy opisano w 2005 roku. Jest wykrywana w 95–97% przypadków PV, 40–50% ET oraz 50–60% PMF. Wyniki badań z kilku ostatnich lat wskazują, że obecność tej nieprawidłowości genetycznej sprzyja rozwojowi zakrzepicy u chorych na MPN [10–12].

Czerwienica prawdziwa i nadpłytkowość samoistna

Ze względu na podobieństwo przebiegu klinicznego, powikłania krwotoczne i zakrzepowe w przebiegu PV/ET omówiono łącznie.

W największym z badań z udziałem 1638 chorych na PV (ECLAP [*Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera*] Study), których wyniki dotychczas opublikowano, przeprowadzono analizę czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy, jak również omówiono sposoby jej zapobiegania. Wykazano, że ryzyko zakrzepicy tętniczej zwiększa się istotnie u osób palących tytoń. Ponadto udowodniono, że liczba leukocytów powyżej 15 G/l stanowi czynnik sprzyjający powikłaniom zakrzepowym, zwłaszcza w zakresie tętnic wieńcowych. Mniejsze ryzyko zakrzepicy obserwowano u chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Krwawienia występowały częściej u pacjentów stosujących leki przeciwplatekcyjne, chorych w starszym wieku, z długim czasem trwania choroby oraz wywiadem krwotocznym. Ani flebotomia, ani leczenie cytoredukcyjne nie wpływały na częstość występowania zakrzepów [13].

W innym opracowaniu dokonano oceny wpływu leukocytozy oraz przebytych epizodów zakrzepowych na przeżycie chorych na PV. Zakrzepicę tętniczą i żylną obserwowano odpowiednio u 14% i 9% pacjentów w momencie rozpoznania choroby oraz u 25% i 15% w czasie trwania obserwacji. Analiza wielowariantowa wykazała, że zaawansowany wiek, liczba leukocytów powyżej 15 G/l oraz przebyta zakrzepica tętnicza są niezależnymi czynnikami wpływającymi na czas przeżycia. Mediana przeżycia wynosiła 272 miesiące przy braku dwóch pierwszych czynników ryzyka i 108 miesięcy, jeśli występowały dwa czynniki ryzyka [14]. Dokonano także analizy wpływu liczby leukocytów na ryzyko nawrotu zakrzepicy tętniczej u chorych na PV/ET. Wykazano, że niezależnym czynnikiem ryzyka jest leukocytoza powyżej 12,4 G/l, ale jej znaczenie prognostyczne dotyczy wyłącznie chorych poniżej 60. roku życia [15]. W odniesieniu do chorych na ET także obserwowano prognostyczny wpływ wyjściowej leukocytozy na częstość występowania zakrzepicy. Prawdopodobieństwo rozwoju epizodów zakrzepowych w grupie niskiego ryzyka było znacząco większe u chorych z leukocytozą powyżej 8,7 G/l i w tej populacji chorych było ono porównywalne ze stwierdzanym w grupie wysokiego ryzyka [16]. Należy jednak zwrócić uwagę, że inni autorzy nie potwierdzili prozakrzepowego znaczenia leukocytozy [17]. Nie wykazano wpływu liczby płytek krwi ani wartości hematokrytu na częstość incydentów zakrzepowych u chorych na PV [18].

Odrębnego omówienia wymaga nawrotowość zakrzepicy u chorych na PV i ET. Stwierdzono, że jedynie wiek chorego powyżej 60. roku życia jest czynnikiem ryzyka nawrotu zakrzepicy. Liczba leukocytów przekraczająca 15 G/l stanowiła

czynnik ryzyka nawrotu zakrzepicy wyłącznie u chorych w wieku poniżej 60 lat. U chorych po przebytych incydencie zakrzepicy żyłnej profilaktyczne znaczenie miały równocześnie stosowane leki przeciwplatekcyjne oraz antagoniści witaminy K, natomiast w przypadku zakrzepów tętnicznych korzystny wpływ wykazały leki cytoredukcyjne (po ostrym incydencie wieńcowym) oraz przeciwplatekcyjne (po incydencie mózgowym). Częstość istotnych klinicznie krwawień była większa u chorych otrzymujących zarówno leki przeciwplatekcyjne, jak i antagonistów witaminy K [19].

W ostatnich kilku latach ukazały się opracowania oceniające wpływ mutacji *JAK2V617F* na ryzyko wystąpienia zakrzepicy u chorych na PV/ET. Wyodrębniono trzy grupy chorych: 1) ET *JAK2V617F+*, 2) ET *JAK2V617F-* oraz 3) PV *JAK2V617F+*. Odsetek przypadków zakrzepicy wynosił odpowiednio: 1,4%, 2,1% oraz 2,7%. Częstość zakrzepicy narastała z czasem trwania choroby. Po 5 latach częstość zakrzepów w trzech opisanych wyżej grupach była podobna, ale po upływie 10–15 lat od rozpoznania ryzyko zakrzepu zdecydowanie wzrosło u chorych na PV/ET z mutacją *JAK2V617F+* w porównaniu z populacją ET *JAK2V617F-* [20]. Interesujące spostrzeżenia dotyczące znaczenia prozakrzepowego mutacji *JAK2* u chorych na ET przedstawili Falanga i wsp. [21]. Dokonali oni oceny wybranych markerów zwiększonej aktywności prozakrzepowej u 75 chorych z mutacją *JAK2* i bez takiej mutacji. Przeprowadzono analizę następujących markerów: stężenia czynnika tkankowego, ekspresji antygeny CD14, stężenia osoczowej trombospondyny oraz aktywności fosfatazy zasadowej. Wyniki badań potwierdziły występowanie dodatniej korelacji między obecnością mutacji V617F a aktywacją mechanizmów hemostazy [21]. Inne doniesienia wskazują na większą częstość zakrzepicy żyłnej u chorych z obecnością zmutowanego genu *JAK2* [22]. Może to być wynikiem nabytej oporności na aktywowane białko C w tej populacji chorych [23]. Na podstawie dotychczasowej wiedzy wydaje się, że przynajmniej u pewnej grupy chorych zakrzepica w naczyniach jamy brzusznej może być pierwszym objawem PV/ET, dlatego w takich przypadkach konieczne jest wykonanie badania na obecność mutacji *JAK2V617F+* [24].

Pierwotne włóknienie szpiku

Powikłania zakrzepowe w przebiegu PMF są przedmiotem intensywnych badań w okresie ostatnich kilku lat, jednak liczba doniesień o tej tematyce jest niewielka. Retrospektywną analizę

przeprowadzoną w oparciu o dużą grupę chorych na PMF przedstawili Elliot i wsp. [25]. U ponad 13% zbadanych pacjentów co najmniej jeden epizod zakrzepowy miał miejsce przed ustaleniem rozpoznania choroby. W trakcie trwania obserwacji, której mediana wyniosła 31 miesięcy, incydenty zakrzepowe wystąpiły u ponad 11% chorych, przy czym 7% stanowiły zakrzepice żyłne, a 4% tętnicze. Należy jednak zwrócić uwagę, że większość zdarzeń wiązała się z obecnością znanych czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej, tj. przebytego zabiegu operacyjnego, cewnika w dużym naczyniu czy terapii hormonalnej (estrogenami i progestagenami). W analizie wielowariantowej znaczenie prognostyczne miał jedynie przebyty epizod zakrzepowy [25].

Częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych na różnych etapach PMF oceniono u 155 chorych w badaniu grupy hiszpańskiej. Wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko rozwoju zakrzepicy niż w populacji ogólnej. Na podstawie analizy wielowariantowej zdefiniowano czynniki ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych. Zaliczono do nich: 1) liczbę płytek krwi powyżej 450 G/l, 2) przedwłóknieniową fazę choroby, 3) obecność jakiegokolwiek czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, hipercholesterolemia, cukrzyca) oraz 4) stężenie hemoglobiny powyżej 11 g/dl [4]. Analiza przeprowadzona przez Barbui i wsp. [6] dowiodła, że ryzyko zakrzepicy jest istotnie zwiększone u chorych powyżej 60. roku życia oraz z obecnością mutacji V617F genu *JAK2*. W badaniu tym natomiast nie potwierdzono znaczenia prognostycznego liczby płytek krwi oraz stężenia hemoglobiny [6].

Patogeneza rozwoju zakrzepicy u chorych z MPN

Patomechanizm rozwoju zakrzepicy u chorych na PV/ET nie jest do końca poznany. Uważa się, że zwiększona skłonność do tworzenia zakrzepów wynika z aktywacji płytek krwi wskutek nadekspresji P-selektyny i trombospondyny, jak również pobudzenia receptora IIb/IIIa przez białko TRAP (*thrombin receptor-activating peptide*) [26]. Gen dla receptora płytkowego IIb/IIIa cechuje duży polimorfizm. Wykazano związek między obecnością allele P1a2 a ryzykiem wystąpienia zakrzepicy tętniczej [27].

Ponadto u chorych na PV/ET obserwowano zwiększoną liczbę aktywowanych płytek, agregatów płytkowych, koniugatów płytka–neutrofil oraz płytka–monocyt. Stwierdzono, że powierzchnia aktywowanych płytek wchodzi w interakcje zarówno

z elementami morfotycznymi, jak i niemorfotycznymi krwi, powodując aktywację i uszkodzenie śródbłonna, co z kolei stwarza warunki do powstania zakrzepu [28]. Udowodniono ponadto, że leukocyty pełnią istotną rolę w aktywacji układu hemostazy; uwalniając proteazy, doprowadzają do aktywacji płytek krwi i uszkodzenia śródbłonna. W porównaniu z grupą kontrolną wykazano zwiększoną ekspresję błonowego antygeny CD11b, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej granulocytów, wewnątrzkomórkowej elastazy i mieloperoksydazy. Zwiększone było również stężenie osoczowych markerów uszkodzenia śródbłonna, tj. trombo-moduliny i antygeny czynnika von Willebranda, jak również stężenia kompleksów trombina–anty-trombina, fragmentów 1+2 protrombiny oraz D-dimeru [7].

Interesujące doniesienia dotyczą roli komórek śródbłonna w rozwoju zakrzepicy. U chorych na MPN wykazano obecność mutacji *JAK2V617F* w komórkach progenitorowych śródbłonna [12]. Postuluje się, że w śródbłonku zachodzi hiperfosforylacja układów STAT 3 i 5 (*signal transducer and activator of transcription*), co powoduje zwiększoną skłonność adhezyjną prekursorowych komórek erytroidalnych (CFU-E, *colony-forming unit-erythroid*) do śródbłonna i wiąże się ze zwiększoną aktywnością prokoagulacyjną [12].

Za pomocą cytometrii przepływowej u chorych na PMF oceniono ekspresję markerów zwiększonej aktywności prozakrzepowej, tj. płytkowej P-selektyny, kompleksów płytka–neutrofil i płytka–monocyt oraz ekspresji antygeny CD11b w neutrofilach i monocytach. Ponadto metodą immunoabsorpcji oznaczono stężenie następujących osoczowych czynników prozakrzepowych: rozpuszczalnej P-selektyny, rozpuszczalnego antygeny CD40L, czynnika tkankowego, trombo-moduliny, fragmentów 1+2 protrombiny i D-dimeru. Chorzy na PMF, w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, wykazywali zwiększoną aktywność płytek krwi. Ponadto ekspresja antygeny CD11b w neutrofilach i monocytach była większa u chorych z mutacją V617F genu *JAK2* w porównaniu z grupą chorych bez mutacji oraz grupą kontrolną. Aktywność prokoagulacyjna śródbłonna oraz osocza także była większa u chorych z mutacją genu *JAK2* [29].

Podsumowanie

Powikłania zakrzepowe w przebiegu MPN Ph– występują u znaczącego odsetka chorych i mogą być bezpośrednią przyczyną zgonu. W PV/ET/PMF

zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepicy występuje u chorych powyżej 60. roku życia oraz po przebytym epizodzie zakrzepowym. Spośród innych analizowanych czynników znaczenie wydają się mieć liczba leukocytów (u chorych na PV/ET) oraz obecność mutacji *JAK2V617F* (w PV/ET/PMF).

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. IARC, Lyon 2008: 32–63.
2. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Ann. Intern. Med. 1995; 123: 656–664.
3. Cortelazzo F., Finazzi G., Ruggeri M. i wsp. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and high risk of thrombosis. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 1132–1136.
4. Cervantes F., Alvarez-Larran A., Arellano-Rodrigo E. i wsp. Frequency and risk factors for thrombosis in idiopathic myelofibrosis: analysis in a series of 155 patients from a single institution. Leukemia 2006; 20: 55–60.
5. Tefferi A., Lasho T.L., Schwager M. i wsp. The *JAK2V617F* tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. Br. J. Haematol. 2005; 131: 320–328.
6. Barbui T., Carobbio A., Cervantes F. i wsp. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. Blood 2010; 115: 778–782.
7. Falanga A., Marchetti M., Evangelista V. i wsp. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Blood 2000; 96: 4261–4266.
8. Chait Y., Condat B., Cazals-Hatem D. i wsp. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. Br. J. Haematol. 2005; 129: 553–560.
9. Barbui T., Finazzi G. Risk factors and prevention of vascular complications in polycythemia vera. Semin. Thromb. Hemost. 1997; 23: 455–461.
10. Kralovics R., Passamonti F., Buser A. i wsp. A gain-of-function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1779–1790.
11. Marchetti M., Falanga A. Leukocytosis, *JAK2V617F* mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders. Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2008; 36: 148–159.
12. Teofili L., Martini M., Iachininoto M.G. i wsp. Endothelial progenitor cells are clonal and exhibit the *JAK2(V617F)* mutation in a subset of thrombotic patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. Blood 2011; 117: 2700–2707.
13. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. i wsp. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 2224–2232.
14. Gangat N., Strand J., Li C.Y. i wsp. Leucocytosis in polycythemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. Br. J. Haematol. 2007; 138: 354–358.
15. De Stefano V., Za T., Rossi E. i wsp.; GIMEMA Chronic Myeloproliferative Neoplasms Working Party. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with

- polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Hematol.* 2010; 85: 97–100.
16. Carobbio A., Antonioli E., Guglielmelli P.J. i wsp. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2732–2736.
 17. Gangat N., Wolanskyj A.P., Schwager S.M. i wsp. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer* 2009; 115: 5740–5745.
 18. Di Nissio M., Barbui T., Di Gennaro L. i wsp. The hematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br. J. Hematol.* 2006; 136: 249–259.
 19. De Stefano V., Za T., Rossi E. i wsp. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. GIMEMA CMD-Working Party. *Haematologica* 2008; 93: 372–380.
 20. Carobbio A., Finazzi G., Antonioli E. i wsp. JAK2V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp. Hematol.* 2009; 37: 1016–1021.
 21. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. i wsp. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp. Hematol.* 2007; 35: 702–711.
 22. Lussana F., Caberlon S., Pagani C. i wsp. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb. Res.* 2009; 124: 409–417.
 23. Marchetti M., Castoldi E., Spronk H.M. i wsp. Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2008; 112: 4061–4068.
 24. Pardanani A., Lasho T.L., Hussein K. i wsp. JAK2V617F mutation screening as part of the hypercoagulable work-up in the absence of splanchnic venous thrombosis or overt myeloproliferative neoplasm: assessment of value in a series of 664 consecutive patients. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 457–459.
 25. Elliot M.A., Pardanani A., Lasho T.L. i wsp. Thrombosis in myelofibrosis: prior thrombosis is the only predictive factor and most venous events are provoked. *Haematologica* 2010; 95: 1788–1791.
 26. Jensen M.K., de Nully Brown P., Lund B.V. i wsp. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.* 2000; 110: 116–124.
 27. Afshar-Kharghan V., López J.A., Gray L.A. i wsp. Hemostatic gene polymorphisms and the prevalence of thrombotic complications in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2004; 15: 21–24.
 28. Villmow T., Kemkes-Matthes B., Matzdorff A.C. Markers of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in patients with myeloproliferative syndromes. *Thromb. Res.* 2002; 108:139–145.
 29. Alvarez-Larran A., Arellano-Rodrigo E., Reverter J.C. i wsp. Increased platelet, leukocyte, and coagulation activation in primary myelofibrosis. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 269–276.