

TROMBOCITOSI INDOTTA DA FARMACI

A cura della Dott.ssa Eugenia Gallo Cantafio

INTRODUZIONE

La trombocitosi è un aumento oltre la soglia del range di normalità ($150-450 \times 10^9$ cellule/L) del numero delle piastrine. Il riscontro di un numero di piastrine circolanti superiore a 450×10^9 cellule/L è stato stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come valore soglia per definire la trombocitosi essenziale. La trombocitosi può essere classificata in primaria (essenziale) e secondaria (reattiva): la trombocitosi primaria è generalmente caratterizzata come trombocitosi essenziale, una malattia mieloproliferativa del midollo osseo, che è estremamente rara nei bambini. La grande maggioranza dei casi di trombocitosi osservati negli adulti e nei bambini sono secondari: le cause più comuni di trombocitosi reattiva sono infezioni, interventi chirurgici, emorragie, anemia, tumori maligni, infiammazione cronica, asplenia o rottura della milza e reazioni ai farmaci (1-3). Il meccanismo alla base dell'aumento del numero di piastrine nei pazienti con trombocitosi reattiva è probabilmente mediato dal rilascio di interleuchina (IL)-6 e IL-11 (2). Le complicanze vascolari sono il principale problema clinico nella trombocitosi essenziale, questi includono trombosi arteriosa (30%-40%), trombosi venosa (5%) e ischemia causata da disturbi del microcircolo (5). La trombocitosi reattiva è solitamente un processo transitorio e generalmente non richiede interventi terapeutici diversi dal trattamento della malattia di base (2). Sebbene sia difficile differenziare clinicamente la trombocitosi reattiva dalla trombocitosi essenziale, una biopsia del midollo osseo di solito rivela risultati di un midollo anormale nella trombocitosi essenziale e normale nella trombocitosi reattiva (2). *La trombocitosi indotta da farmaci è considerata un tipo di trombocitosi reattiva, ma è relativamente rara.* Rose et al. (4) hanno condotto uno studio su 801 pazienti con trombocitosi, definita come un aumento delle piastrine $> 500 \times 10^9$ cellule/L in pazienti trattati con alcaloidi della vinca, gemcitabina, solfato di ferro, ciprofloxacina o piperacillina/tazobactam. Franchini et al. (8) descrivono un aumento dell'eritropoietina nell'anemia da deficit di ferro, che potrebbe causare un aumento delle piastrine attraverso diverse vie (7-9). Tefferi et al. (10) hanno scoperto che livelli elevati di IL-6 sono rari nella trombocitosi essenziale non complicata, ma sono aumentati nel 60% dei casi di pazienti con trombocitosi reattiva. Gli autori hanno suggerito che misurare la proteina C-reattiva, come misura surrogata di IL-6, potrebbe essere un metodo per aiutare a discriminare tra trombocitosi essenziale da quella reattiva.

CASI CLINICI E CASE SERIES

Una recente revisione ha valutato la trombocitosi indotta da farmaci, per valutare la causalità è stata utilizzata la scala di probabilità di Naranjo (11). Sono stati identificati un totale di 43 casi clinici e 8 case series di trombocitosi indotte da farmaci (12-18). Nei 43 casi riportati, 19 pazienti erano di sesso maschile (44%), 16 erano di sesso femminile (37%) e 8 non erano specificati (19%), con un'età media di 43 anni. I punteggi medi di Naranjo erano in media di 4 (range=2-8). Di seguito le descrizioni di casi clinici in cui è comparsa la trombocitosi come effetto secondario ad un trattamento farmacologico.

ACIDO TRANS-RETINOICO (ATRA)

La chemioterapia combinata con ATRA è la terapia di prima linea per la leucemia promielocitica acuta di nuova diagnosi ed ha portato a tassi di sopravvivenza a lungo termine superiori al 90% (20). Tuttavia, sono stati riportati tre casi di trombocitosi indotta da ATRA (20,21), in cui la conta piastrinica dei pazienti aumentava progressivamente, raggiungendo valori elevati, superiori a 1000×10^9 cellule/L dopo circa un mese (intervallo=30-38 giorni) dall'inizio del trattamento. Il tempo medio di recupero della conta piastrinica è stato di 12 giorni (intervallo=3-18 giorni). In due di questi casi (20), in particolare, l'elevata conta piastrinica si è normalizzata dopo somministrazione intramuscolare di interferone alfa ricombinante senza interrompere il regime con ATRA. Tra questi pazienti, uno solo è stato sottoposto nuovamente a trattamento con ATRA senza, tuttavia, sviluppare nuovamente trombocitosi (21). Alcuni studi hanno ipotizzato che il meccanismo principale alla base della trombocitosi potesse essere legato all'aumento della trombopoietina indotto dall'ATRA che stimola direttamente la megacariocitopoiesi (22,23), sebbene i pazienti con leucemia promielocitica acuta che ricevono ATRA dimostrino anche l'aumento dei livelli di IL-1 β , IL-6, IL-8 e fattore di necrosi tumorale α (24), alcuni dei quali possono contribuire alla trombocitosi. L'evidenza di comparsa della trombocitosi, come effetto secondario, durante il trattamento con ATRA è minima, poiché i tre casi di trombocitosi associata ad ATRA sono prove quantitative insufficienti, anche associate ai punteggi bassi di Naranjo. Sebbene il meccanismo per la trombocitosi correlato all'ATRA sia convincente, al momento è disponibile una scarsa evidenza clinica di vera causalità diretta.

ANTIBIOTICI

Un numero significativo di antibiotici è stato implicato nello sviluppo della trombocitosi (25-29), identificando 10 casi di trombocitosi attribuiti ad antibiotici, con almeno un caso con punteggio di Naranjo superiore a 5, tuttavia, una varietà di condizioni infiammatorie, compresa la malattia infettiva acuta, può causare trombocitosi reattiva (2,3). Parry et al. (30) hanno condotto uno studio retrospettivo su 350 pazienti in

Trombocitosi da farmaci

terapia con antibiotici (penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi, clindamicina, eritromicina, trimetoprim-sulfametossazolo e tetraciclina), e 50 pazienti come gruppo di controllo (36 con infarto miocardico acuto e 14 con procedure chirurgiche), non riscontrando differenze statisticamente significative nell'incidenza della trombocitosi.

CLOZAPINA

Sono stati riportati due casi (31,32) di trombocitosi durante il trattamento con clozapina. Nel caso riportato da Eranti e Chaturvedi (31), variazioni significative della conta piastrinica si sono verificate a diverse dosi di clozapina, riducendosi alle dosi più basse. Inoltre, Hampson (32) ha descritto il caso di un paziente con trombocitosi, piressia, malessere, nausea, artralgia e ipotensione, sia in seguito alla prima somministrazione di clozapina che in seguito alla risomministrazione. Lee et al. (33) hanno condotto uno studio retrospettivo valutando l'effetto della clozapina sugli indici ematologici. Su 101 pazienti che hanno iniziato il trattamento con clozapina, si sono verificati tre casi di trombocitosi entro un tempo medio di 12 settimane (intervallo = 4-32 settimane), inoltre, sono stati riscontrati aumentati livelli di citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie, inclusa IL-6. La trombocitosi, secondaria alla clozapina, è stata risolta mediamente entro 10 giorni dalla sospensione del farmaco o dalla riduzione della dose. Entrambe le segnalazioni hanno ricevuto punteggi di valutazione della causalità pari a 9. Questi casi, forniscono una prova modesta che la clozapina possa indurre trombocitosi secondaria.

EPINEFRINA

Leucocitosi e trombocitosi sono state riportate dopo somministrazione endovenosa di adrenalina. Bierman et al. (34) hanno descritto 12 casi di pazienti con malattie neoplastiche ai quali è stata somministrata epinefrina per via endovenosa da 0,1 a 0,3 mg a velocità costante. I leucociti e la conta piastrinica sono stati valutati simultaneamente dal sangue venoso e arterioso ed entro 120s dopo l'iniziale somministrazione di epinefrina. In 4 pazienti, la conta piastrinica è aumentata di oltre il 100% nel sangue arterioso e diminuita di oltre il 50% nel sangue venoso. Tuttavia, solo 2 di questi pazienti avevano una conta piastrinica che aumentava più di 450×10^9 cellule/L dopo somministrazione di epinefrina (intervallo= 580×10^9 cellule/L a 660×10^9 cellule/L). Il meccanismo proposto è la demarginazione delle piastrine presenti nella vascolarizzazione polmonare (ricca fonte di piastrine e leucociti), che viene rilasciata in circolo in risposta alla stimolazione da parte dell'epinefrina (34); è probabile che altre catecolamine abbiano questo stesso effetto. Tuttavia, la trombocitosi è transitoria e solo un piccolo numero di pazienti ha una conta piastrinica sufficientemente alta per raggiungere la soglia maggiore di 450×10^9 cellule/L.

GEMCITABINA

La gemcitabina è un analogo nucleosidico della deossicitidina comunemente usata per il trattamento del cancro del pancreas e del cancro del polmone non a piccole cellule. La gemcitabina è stata segnalata come associata ad un'alta incidenza di trombocitosi. Due casi clinici di trombocitosi durante il trattamento con gemcitabina sono stati riportati da Utagawa et al. (35) e altre 2 case series sono stati descritti (14,15), con un totale di 30 pazienti che hanno manifestato trombocitosi durante la terapia con gemcitabina. Inoltre, Rossi et al. (14) hanno valutato 37 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule o carcinoma pancreatico trattati con gemcitabina in combinazione con cisplatino, e hanno riscontrato 22 (59,4%) casi di trombocitosi, specificatamente 10 con conta piastrinica che vanno da 401×10^9 cellule/L a 596×10^9 cellule/L, invece 9 con conta piastrinica che vanno da 606×10^9 cellule/L a 781×10^9 cellule/L, e 3 aventi conta piastrinica superiore a 800×10^9 cellule/L. Świeboda-Sadlej e al. (15) hanno valutato 6 pazienti (2 uomini e 4 donne di età compresa tra 60 e 78 anni) trattati con gemcitabina, mentre uno ha ricevuto un trattamento combinato con erlotinib, dimostrando che dopo il trattamento il numero di piastrine è aumentato gradualmente e ha raggiunto il picco nella prima settimana del secondo e del terzo ciclo (intervallo= 223×10^9 a 1059×10^9 cellule/L), per poi normalizzarsi il 15° giorno di ciascun ciclo (15). Bisogna considerare la possibilità che erlotinib e cisplatino in combinazione con gemcitabina possano svolgere un ruolo nello sviluppo della trombocitosi, pertanto sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo della gemcitabina in pazienti che sviluppano trombocitosi.

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (LMWH)

Quattro casi clinici (37-40) e 2 case series (12,38) sono stati descritti in seguito a somministrazione di eparina. In media, la trombocitosi si è sviluppata 14 giorni circa dopo la somministrazione di LMWH con una persistenza di 7 giorni. Liautard et al., (38) utilizzando il sistema di farmacovigilanza francese, hanno individuato 51 casi di trombocitosi associata a trattamento con LMWH, 26 donne e 25 uomini, con un'età media di 50 anni. Nello specifico, 23 pazienti erano in terapia con enoxaparina, 17 con nadroparina, 7 con dalteparina e 4 con reviparina. La conta delle piastrine era in media 758×10^9 cellule/L, in un tempo medio di 15 giorni. Cestac et al. (13) hanno condotto uno studio prospettico su 334 pazienti. Enoxaparina è stata utilizzata nel 61% dei pazienti e 13 pazienti (3,9%) hanno sviluppato trombocitosi. In un altro studio multicentrico di Ziaja et al. (12), 58 pazienti su 290 che hanno ricevuto 20 o 40mg di enoxaparina una volta al giorno, hanno manifestato un lieve, ma statisticamente significativo aumento nella conta piastrinica. Sebbene il meccanismo della trombocitosi indotta da LMWH non sia chiaro, i casi riportati suggeriscono una probabile associazione.

ALCALOIDI DELLA VINCA

Feliu et al. (41) hanno riportato 4 casi di trombocitosi con un punteggio di Naranjo pari a 2,45, dopo 3 mesi di trattamento con vincristina e 6-mercaptopurina in pazienti con leucemia mieloide cronica. È interessante notare che ognuno di questi 4 pazienti aveva dimensioni della milza più piccole del normale (1,2). In uno studio condotto da Pazdur et al., (18) 12 su 14 pazienti trattati con vindesina 3 mg/m² EV a settimana per carcinoma del colon, hanno presentato un picco piastrinico compreso tra 150-610×10⁹ cellule/L durante la quarta settimana di trattamento. Inoltre, Carbone et al. (42) hanno studiato 40 pazienti in trattamento con vincristina, dimostrando che 13 hanno sviluppato trombocitosi in modo dose-dipendente. Altri ricercatori hanno esplorato il meccanismo della trombocitosi vinca-indotta in modelli animali, e hanno concluso che la vinblastina potrebbe aumentare la produzione di megacariociti, con conseguente trombocitosi periferica (43). Un'altra ipotesi è stata fornita da Harris e Penington (44) utilizzando vincristina a basse dosi (0,1 mg/kg) su cellule formanti colonie di megacariociti e ploidia megacariocitica nei topi. Questo studio ha rilevato che anche la vincristina a basse dosi causava nei topi un piccolo, ma significativo aumento delle piastrine. Questi autori hanno postulato che gli effetti tossici significativi della vincristina sui megacariociti splenici attivano un meccanismo di feedback omeostatico che rilascia trombopoietina o altri fattori umorali nella circolazione, con conseguente trombocitosi. Tuttavia, esistono dati clinici modesti nei pazienti trattati con alcaloidi della vinca.

TROMBOCITOSI NEONATALE

La trombocitosi essenziale è estremamente rara nei neonati (45); la maggior parte dei casi di trombocitosi nei neonati sono di solito secondari o reattivi (46,47), come ad esempio associata all'uso materno narcotico e non narcotico di psicotropi (48,49). Nako et al. (50) hanno riportato un caso di una bambina di 15 giorni di vita la cui madre era HIV positiva e aveva ricevuto metadone durante la gravidanza. A 7 giorni di età, la neonata ha presentato segni e sintomi di astinenza ed è stata trattata con clorpromazina per 15 giorni. La neonata era HIV negativa e non aveva alcuna infezione batterica, e la conta piastrinica era normale al momento del ricovero in ospedale. Tuttavia, le piastrine sono aumentate progressivamente tra i 17 ed i 23 giorni di età da 1049×10⁹ a 1167×10⁹ cellule/L. La conta piastrinica si è ridotta progressivamente a 290×10⁹ cellule/L a 8 settimane ed è rimasta normale. Chambers e Haslam (49) hanno segnalato 2 casi di trombocitosi neonatale associata ad abuso di stupefacenti materni. Un neonato nato a 31 settimane di gestazione, ha sviluppato trombocitosi con un valore di 838×10⁹ cellule/L nella terza settimana di vita e 919×10⁹ cellule/L entro la sesta settimana di vita. Nel secondo caso, il neonato nato da madre in trattamento con metadone, aveva una conta piastrinica di 721×10⁹ cellule/L alla fine della seconda settimana aumentata fino ad un picco di 969×10⁹ cellule/L nella quarta settimana e al momento della dimissione. A 8 settimane di vita, il suo

Trombocitosi da farmaci

numero di piastrine era ancora alto (818×10^9 cellule/L). Nako et al. (50) hanno anche riportato un caso di un neonato la cui madre è stata trattata con psicofarmaci non narcotici (aloperidolo, biperiden, prometazina, nitrazepam e clorpromazina) durante la gravidanza. Il conteggio delle piastrine alla nascita era 402×10^9 cellule/L con sindrome da astinenza neonatale da farmaco. La conta piastrinica inizialmente è scesa a 117×10^9 cellule/L al sesto giorno di vita e poi è passata da 832×10^9 a 1310×10^9 cellule/L entro il 15° giorno. È stato utilizzato il dipiridamolo (2 mg/kg/die) per prevenire le complicanze trombotiche interrotto al 91° giorno quando la conta piastrinica è scesa a 820×10^9 cellule/L. Dopo i 3 mesi di età, i conteggi delle piastrine del paziente si sono normalizzati. Burstein et al. (48) pubblicarono una serie di casi di 33 neonati le cui madri erano o in mantenimento di metadone o in abuso di metadone durante la gravidanza. Tutti i neonati presentavano una conta piastrinica aumentata (media $550 \pm 64 \times 10^9$ cellule/L) a partire dalla seconda settimana di vita, con una persistenza per più di 16 settimane. Di questi 13 hanno presentato trombocitosi per più di 30 settimane di vita. García-Algar et al. (51) e Burstein et al. (48) hanno indicato il metadone come farmaco responsabile della trombocitosi neonatale. È probabile che la sindrome da astinenza neonatale possa causare una trombocitosi reattiva, tuttavia sono necessari ulteriori studi per chiarire completamente la causa di questa trombocitosi osservata nei neonati.

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI ANALIZZATI

REFERENCE	N. PZ	FARMACO	CONTA PIASTRINICA INIZIALE (X10 ⁹ CELLULE/L)	PICCO DI CONTA PIASTRINICA (X10 ⁹ CELLULE/L)	NUMERO MASSIMO DI PIASTRINE/ DURATA DEL TRATTAMENTO	ALTRE TERAPIE
Liautard et al (2002) ⁽³⁸⁾	51	Enoxaparina 23 pz nadroparina 17 pz dalteparina 7 pz reviparina 4 pz	“normale” prima o appena dopo la somministrazione di LMWH in 24 pz	Picco medio di 758 (range 516-1173)	Tempo medio di 15 giorni (4-35 giorni)	Non riportato
Cestac et al (2003) ⁽¹³⁾	13	LMWH (enoxaparina per il 61% del totale)	Non riportato	965	Non riportato	Non riportato
Rossi et al (2001) ⁽¹⁴⁾	22	Gemcitabina 1000mg/m ² nei giorni 1 e 8	Non riportato	401-596 in 10 pz; 606-781 in 9 pz; > 800 in 3 pz	Dopo il primo ciclo in 16 su 22 pz, 1 settimana prima del giorno 1 del secondo ciclo o pochi giorni dopo	Cisplatino 80 mg/m ² nel secondo giorno ogni 28 giorni
Świeboda-Sadlej et al (2012) ⁽¹⁵⁾	6	Gemcitabina 1000 mg/m ² nei giorni 1, 8, 15 di 28 giorni di ciclo	“Normale”	Media 547 (range 223-1059)	8° giorno del terzo ciclo	1 pz ha ricevuto trattamento combinato con erlotinib 100 mg/giorno
Ahmed et al (2012)	220	Gemcitabina (dose non specificata)	Mediana basale =300 (range 44-449)	Mediana di conta=632 (range 457-1385)	Non riportato	Carboplatino o cisplatino
Canova et al (2017)	318	Gemcitabina (dose non specificata)	Mediana basale= 250 (range 111-430)	6 pz hanno avuto un picco >600	Circa 63 giorni	Carboplatino o cisplatino

CONCLUSIONI

La trombocitosi indotta da farmaci è una causa non comune di trombocitosi reattiva. Parte della diagnosi differenziale di trombocitosi è la differenziazione tra trombocitosi essenziale e reattiva. L'epinefrina causa un modesto aumento transitorio delle piastrine, ma nella maggior parte dei casi è insufficiente per raggiungere la soglia della trombocitosi. Gli antibiotici hanno una modesta evidenza di casi clinici ma sono mascherati dalle possibili reazioni di fase acuta causate dall'infezione. Allo stesso modo, la gemcitabina ha evidenze cliniche ma manca di un meccanismo chiaro e l'aumento delle piastrine potrebbe essere un effetto rebound della soppressione del midollo osseo indotta dalla chemioterapia. Gli alcaloidi della vinca hanno una buona evidenza meccanicistica, ma poche evidenze cliniche. L'acido trans retinoico, la clozapina ed una miriade di altri agenti rimangono senza prove di causa di trombocitosi indotta da farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Frenkel EP. The clinical spectrum of thrombocytosis and thrombocythemia. *Am J Med Sci.* 1991;301:69-80.
2. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med.* 2004;350:1211-1219. doi:10.1056/NEJMra035363
3. Sulai NH, Tefferi A. Why does my patient have thrombocytosis? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26:285-301.
4. Rose SR, Petersen NJ, Gardner TJ, Hamill RJ, Trautner BW. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: analysis of 801 cases with emphasis on infectious causes. *J Clin Med Res.* 2012;4:415-423.
5. Bellucci S, Michiels J. The role of JAK2 V617F mutation, spontaneous erythropoiesis and megakaryocytopoiesis, hypersensitive platelets, activated leukocytes, and endothelial cells in the etiology of thrombotic manifestations in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32:381-398.
6. Dan K. Thrombocytosis in iron deficiency anemia. *Intern Med.* 2005;44:1025-1026.
7. Besarab A, Horl WH, Silverberg D. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *Oncologist.* 2009;14:22-33. doi:10.1634/theoncologist.2009-S1-22
8. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. *Ann Hematol.* 2008;87:167-173.
9. Bilic E, Bilic E. Amino acid sequence homology of thrombopoietin and erythropoietin may explain thrombocytosis in children with iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:675-676.
10. Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzmann JA, Greippe PR. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med.* 1994;97:374-378.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245.
12. Ziaja K, Simka M, Krupowies A, Dugaj M, Ludyga T. Thrombocytosis after prophylactic administration of enoxaparin: unexpected findings in a Polish prospective multicenter trial on the efficacy and safety of enoxaparin in the prevention of postoperative thromboembolism. *Int Angiol.* 1999;18:65-69.
13. Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, et al. Utilization and safety of low molecular weight heparins: prospective observational study in medical inpatients. *Drug Saf.* 2003;26:197-207.
14. Rossi D, Alessandrini P, Fedeli S, et al. Thrombocytosis and gemcitabine. *Internet J Oncol.* 2001;1:1-3.
15. Świeboda-Sadlej A, Kraj L, Krawczyk J, Nita E, Dwilewicz-Trojaczek J. Thrombocytosis in patients with pancreatic cancer treated with gemcitabine—does it have clinical significance? Description of 6 cases. *Contemp Oncol (Pozn).* 2012;16:353-355.
16. Ahmed S, Shahid RK, Bhatt H, Lee-Ying R, Lim J. Chemotherapy-related thrombocytosis: does it increase the risk of thromboembolism? *Oncology.* 2012;82:327-332.
17. Canova S, Cicchieollo F, Agustoni F, et al. Gemcitabine-induced thrombocytosis as a potential predictive factor in non-small cell lung cancer: analysis of 318 patients. *Tumori.* 2017;103:143-147.
18. Pazdur R, Rossif AH, Chandra G, Bonomi PD, Slayton RE, Wolter J. Vindesine: phase II evaluation in colon cancer and description of its platelet stimulating activity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982;9:41-44.
19. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol.* 2016;27:1474-1481.
20. Losada R, Espinosa E, Hernandez C, Dorticos E, Hernandez P. Thrombocytosis in patients with acute promyelocytic leukaemia during all-trans retinoic acid treatment. *Br J Hematol.* 1996;95:704-705.

21. Kentos A, Le Moine F, Crenier L, et al. All-trans retinoic acid induced thrombocytosis in a patient with acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1997;97:685.
22. Kinjo K, Kizaki M, Takayama N, et al. Serum thrombopoietin and erythropoietin levels in patients with acute promyelocytic leukaemia during all-trans retinoic acid treatment. *Br J Haematol.* 1999;105:382-387.
23. Visani G, Ottaviani E, Zauli G, et al. All-trans retinoic acid at low concentration directly stimulates normal adult megakaryocytopoiesis in the presence of thrombopoietin or combined cytokines. *Eur J Haematol.* 1999;63:149.
24. Degos L, Dombret H, Chomienne C, et al. All-trans retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1995;85:2643-2653.
25. Balaji O, Sreen RT, Amita D, Navin P. Augmentin-induced thrombocytosis: a maiden case series. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10:15-16.
26. Finsterer J, Kotzailias N. Thrombocytosis under ciprofloxacin and tazobactam/piperacillin. *Platelets.* 2003;14:329.
27. Yang CJ, Hwang JJ, Hung JY, Chong IW, Huang MS. Extreme thrombocytosis under the treatment by amoxicillin/clavulanate. *Pharm World Sci.* 2006;28:326-328.
28. Chen HC, Wang CY, Wang CS. Marked thrombocytosis during treatment with ceftazidime for pulmonary infection. *Pharm World Sci.* 2008;30:70-72.
29. Wynn RF, Laing RB, Leen CL. Case report of dapsone-related thrombocytosis in an AIDS patient. *Am J Med.* 1995;98:602.
30. Parry MF, Jacobs B, Scully B, Neu HC. Thrombocytosis: an acute-phase reactant, not an adverse reaction to the new betalactam antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1984;2:229-231.
31. Eranti SV, Chaturvedi SK. Marked thrombocyte count variations without agranulocytosis due to clozapine. *Indian J Psychiatry.* 1998;40:300-302.
32. Hampson ME. Clozapine-induced thrombocytosis. *Br J Psychiatry.* 2000;176:400.
33. Lee J, Takeuchi H, Fervaha G, et al. The effect of clozapine on hematological indices: a 1-year follow-up Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35:510-516.
34. Bierman HR, Kelly KH, Cordes FL, Byron RL Jr, Polhemus JA, Rappoport S. The release of leukocytes and platelets from the pulmonary circulation by epinephrine. *Blood.* 1952;7:683-692.
35. Uwagawa T, Misawa T, Fujiwara Y, et al. Erlotinib-induced thrombocytosis in patients with recurrence of pancreatic cancer after distal pancreatectomy. *Pancreas.* 2013;42:1196-1197.
36. Caprini JA, Arcelus J, Sehgal LR, Cohen EB, Reyna JJ. The use of low molecular weight heparins for the prevention of postoperative venous thromboembolism in general surgery: a survey of practice in the United States. *Int Angiol.* 2002;21:78.
37. Hummel MC, Morse BC, Hayes LE. Reactive thrombocytosis associated with enoxaparin. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1667.
38. Liautard C, Nunes AM, Vial T, et al. Low-molecular-weight heparins and thrombocytosis. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1351.
39. Rizzieri DA, Wong WM, Gockerman JP. Thrombocytosis associated with low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med.* 1996;125:157.
40. Tonbul A, Uras N, Tayman C, Halici T, Polat A, Tatli MM. Thrombocytosis associated with enoxaparin: a very rare cause in newborns. *Platelets.* 2010;21:300-302.

Trombocitosi da farmaci

41. Feliu E, Cervantes F, Blade J, Rozman C. Thrombocytosis in quiescent chronic granulocytic leukaemia after vincristine and 6-mercaptopurine therapy. *Acta Haematol.* 1980;64:224-226.
42. Carbone PP, Bono V, Frei E III, Brindley CO. Clinical studies with vincristine. *Blood.* 1963;21:640-647.
43. Klener P, Donner L, Hyncica V, Safrankova D. Possible mechanism of vinblastine-induced thrombocytosis. *Scand J Haematol.* 1974;12:179-184.
44. Harris RA, Penington DG. The effects of low-dose vincristine on megakaryocyte colony-forming cells and megakaryocyte ploidy. *Br J Haematol.* 1984;57:37-48.
45. Kapoor G, Correa H, Yu LC. Essential thrombocythemia in an infant. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18:381-383.
46. Chan KW, Kaikov Y, Wadsworth LD. Thrombocytosis in childhood: a survey of 94 patients. *Pediatrics.* 1989;84:1064.
47. Sutor AH. Thrombocytosis in childhood. *Semin Thromb Hemost.* 1995;21:330-339.
48. Burstein Y, Giardina PJ, Rausen AR, Kandall SR, Siljestrom K, Peterson CM. Thrombocytosis and increased circulating platelet aggregates in newborn infants of polydrug users. *J Pediatr.* 1979;94:895-899.
49. Chambers HM, Haslam RR. Maternal narcotic abuse and neonatal thrombocytosis. *Arch Dis Child.* 1989;64:426.
50. Nako Y, Tachibana A, Fujiu T, Tomomasa T, Morikawa A. Neonatal thrombocytosis resulting from the maternal use of non-narcotic antischizophrenic drugs during pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:F198-F200.
51. Garcia-Algar O, Brichs LF, Garcia ES, Fabrega DM, Torne EE, Sierra AM. Methadone and neonatal thrombocytosis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;19:193-195.