

Leczenie nadpłytkowości samoistnej w ciąży – doświadczenia własne ośrodka

The management and outcome of essential thrombocythemia in pregnancy
– single-center experience



dr n. med. Rafał Becht

*Klinika Hematologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Barbara Zdziarska*

STRESZCZENIE

Nadpłytkowość samoistna (ET) jest przewlekłym nowotworem mieloproliferacyjnym dotyczącym głównie linii megakariocytów, przebiegającym ze zwiększoną ponad 450 000/ul liczbą płytek krwi. Nadpłytkowość występuje przede wszystkim u ludzi starszych, dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Jest jednym z najczęstszych nowotworów mieloproliferacyjnych występujących u młodych kobiet, będących w okresie rozrodczym. U pacjentek ciężarnych z ET stwierdza się zwiększone ryzyko powikłań w postaci wad płodu oraz powikłań u ciężarnej. Najczęściej powikłania występują w pierwszym trymestrze ciąży i są to samoistne poronienia.

W pracy przedstawiono przebieg czterech ciąż u trzech pacjentek z ET leczonych w jednym ośrodku, zakończonych urodzeniem zdrowych dzieci.

W leczeniu stosowano interferon α , heparynę drobnocząsteczkową oraz kwas acetylosalicylowy.

SŁOWA KLUCZOWE: nadpłytkowość samoistna, ciąża, interferon, heparyna drobnocząsteczkowa, kwas acetylosalicylowy

ABSTRACT

Essential thrombocythemia (ET) is a myeloproliferative neoplasm characterized by an increase in platelet (PLT > 450 000/ μ l) and a tendency for either thrombosis or hemorrhage. ET is often diagnosed in elderly life and is two times more frequent in females than in males. This is the most common myeloproliferative neoplasm in women of childbearing age. An increased risk of fetal and maternal complications has been demonstrated in patients with ET. Most of complications (particularly the case of spontaneous abortion) occurs during the first trimester of pregnancy.

The paper presents four pregnancies in three patients with essential thrombocythemia who were treated in Department of Hematology Pomeranian Medical University. In the treatment of pregnant patients with essential thrombocythemia interferon alpha, acetylsalicylic acid (ASA) and low molecular weight heparin were used.

KEY WORDS: essential thrombocythemia, pregnancy, interferon alpha, acetylsalicylic acid (ASA), low molecular weight heparin

WPROWADZENIE

Nadpłytkowość samoistna (ET, *essential thrombocythemia*) w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia zaliczana jest do nowotworów mieloproliferacyjnych. Do tej grupy zaliczamy również czerwieńcę prawdziwą, przewlekłą białaczkę szpikową oraz włóknienie i kostnienie szpiku kostnego (osteomielifibrozę). W nadpłytkowości samoistnej obserwuje się klonalną proliferację megakariocytów w szpiku kostnym, czego efektem jest duża liczba płytek we krwi obwodowej [1]. Częstość zachorowania na ten nowotwór wynosi ok. 0,65–2,5/100 000 mieszkańców na rok. Dwukrotnie częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Mediana wieku rozpoznania nadpłytkowości samoistnej wynosi ok. 60 lat, jednak może ona występować u osób młodszych, a nawet w wieku dziecięcym. Wśród pacjentów dorosłych ok. 20% stanowią kobiety w wieku rozrodczym [2].

Choroba często przebiega bezobjawowo, jednak niebezpieczne dla zdrowia, a czasem nawet zagrażające życiu są powikłania zakrzepowo-zatorowe i krwawienia. Wynikają one przede wszystkim ze zmian zarówno w obrębie dużych naczyń, jak i w mikrokrążeniu. Tendencja do powikłań zakrzepowo-zatorowych występuje u ok. 70% chorych, krwawienia spotykane są w ok. 19% przypadków i często stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia [1]. Powikłania zakrzepowo-zatorowe objawiają się w postaci udarów mózgu, przemijających niedokrwień mózgu, zawałów mięśnia sercowego oraz zakrzepicy żył powierzchniowych i głębokich. Zaburzenia w mikrokrążeniu często dają objawy neurologiczne w postaci dolegliwości bólowych głowy, zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i parestezji dystalnych części rąk i stóp [3].

Powikłania krwotoczne korelują najczęściej z wysoką liczbą płytek krwi (1500 G/l), najczęstszymi z nich są epizody krwawienia z przewodu pokarmowego.

W leczeniu nadpłytkowości samoistnej stosuje się leki cytostatyczne, głównie hydroksymocznik, busulfan, oraz interferon α i anagrelid. Użycie tych leków obciążone jest ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, a przy długotrwałym stosowaniu wzrasta również ryzyko wystąpienia dysplazji szpiku kostnego czy wtórnych białaczek. Anagrelid jest lekiem nowszym, działającym supresyjnie wyłącznie na linię megakariocytarną w szpiku kostnym. Mechanizm działania anagrelidu polega na hamowaniu dojrzewania megakariocytów, przez co zmniejsza się ich zdolność do produkcji płytek krwi, czego efektem jest obniżenie liczby płytek we krwi obwodowej [1]. Zarówno cytostatyki, jak i anagrelid są przeciwwskazane do stosowania u pacjentek ciężarnych ze względu na działanie teratogenne. Jedynym lekiem, jaki

można stosować w czasie ciąży u pacjentek z nowotworami mieloproliferacyjnymi, jest interferon α [4].

U chorych z nadpłytkowością samoistną mogą wystąpić problemy z zająciem w ciążę, a sama ciąża może być powikłana samoistnym poronieniem, wadami płodu czy też powikłaniami krwotocznymi przed rozwiązaniem, w trakcie porodu czy w połoгу [2].

Problemy z zapłodnieniem u kobiet z nowotworami mieloproliferacyjnymi wynikają najczęściej z działania leków cytostacyjnych stosowanych w leczeniu przeciwnowotworowym.

W dostępnym piśmiennictwie brak wyników kontrolowanych prospektywnych badań klinicznych poświęconych leczeniu pacjentek ciężarnych z nadpłytkowością samoistną. Najczęściej opisywane są poszczególne indywidualne przypadki kliniczne lub retrospektywne analizy grup pacjentek ciężarnych z danych ośrodków hematologicznych [2–7].

W niniejszej pracy przedstawiono doświadczenia Kliniki Hematologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego (PUM) w Szczecinie w leczeniu pacjentek ciężarnych z nadpłytkowością samoistną.

PACJENCI I METODY

W pracy przeanalizowano historie chorób trzech ciężarnych pacjentek z nadpłytkowością samoistną leczonych w Klinice Hematologii PUM w Szczecinie w latach 2008–2013. Jedna z pacjentek była dwukrotnie w ciąży (w 2008 i 2012 r.), obie ciąży zakończyły się pomyślnie urodzeniem żywych, zdrowych dzieci. Pozostałe dwie pacjentki również urodziły zdrowe dzieci.

Poniżej przedstawiono charakterystykę kliniczną i leczenie omawianych przypadków.

Pacjentka 1. Ciąża pierwsza w wieku 27 lat. Pacjentka od 5 lat była leczona z powodu nadpłytkowości samoistnej pod kontrolą poradni hematologicznej. Początkowo w leczeniu stosowano hydroksymocznik, a następnie, z uwagi na złą tolerancję tego leku rozpoczęto leczenie anagrelidem. Ciążę pacjentka zaplanowała, dlatego na cztery tygodnie przed zapłodnieniem wstrzymano podawanie anagrelidu i rozpoczęto podawanie interferonu $\alpha 2b$ (Intron A, producent: Marck Sharp&Dohme) w dawce 6 milionów jednostek trzy razy w tygodniu. Dodatkowo do leczenia dołączono kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/24 h. Po potwierdzeniu przez położniczkę ciąży do leczenia dodatkowo dołączono heparynę drobnocząsteczkową (*enoxaparin sodium*) w dawce 20 mg/24 h podskórnie. Ciąża przebiegała prawidłowo, tolerancja leczenia interferonem α była dobra, nie obserwowano toksyczności hematologicznej ani niehematologicznej. Dawka interferonu

$\alpha 2b$ była stała (tab. 1). Poród odbył się siłami natury w 40. tygodniu ciąży i przebiegł bez komplikacji. Płeć dziecka: żeńska, wartości oceny w skali APGAR oraz morfologii dziecka prawidłowe (tab. 2). Przez cztery tygodnie po porodzie pacjentka przyjmowała interferon α w takiej dawce jak w całym okresie ciąży, kontynuowano podawanie heparyny drobnocząsteczkowej. Następnie powrócono do leczenia anagrelidem w dawce eskalowanej pod kontrolą liczby płytek. Dziecko nie było karmione pokarmem matki.

Ciąża druga w wieku 30 lat. Z uwagi na pomyślny przebieg pierwszej ciąży oraz dobry efekt leczenia pacjentka zdecydowała się na ponowne zajście w ciążę. Na miesiąc przed planowanym zapłodnieniem odstawiono anagrelid i rozpoczęto podawanie interferonu α w dawce 3 miliony jednostek podskórnie trzy razy w tygodniu wraz z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg, a w momencie potwierdzenia ciąży dołączono również heparynę drobnocząsteczkową w dawce 20 mg podskórnie. Leczenie interferonem α prowadzono przez całą ciążę w dawce 3 miliony jednostek (tab. 1). Tolerancja leczenia była akceptowalna, a efekt terapeutyczny dobry. Rozwiązanie siłami natury nastąpiło w 41. tygodniu ciąży. Poród przebiegł bez komplikacji. Pacjentka urodziła dziecko żywe, zdrowe, płci męskiej z maksymalną oceną w skali APGAR. Morfologia dziecka była prawidłowa (tab. 2). Po 4 tygodniach od porodu odstawiono interferon α oraz heparynę drobnocząsteczkową

i powrócono do leczenia anagrelidem i kwasem acetylosalicylowym. Pacjentka podobnie jak w przypadku pierwszej ciąży nie karmiła dziecka własnym pokarmem z uwagi na przyjmowane leki.

Pacjentka 2. Rozpoznanie nadpłytkowości samoistnej w wieku 27 lat, z tego powodu była leczona anagrelidem i kwasem acetylosalicylowym. W wieku 29 lat w momencie potwierdzenia ciąży (2. tydzień) wstrzymano podawanie anagrelidu, a do leczenia włączono interferon $\alpha 2b$ (Intron A, producent: Marck Sharp&Dohme) podskórnie w dawce początkowej 3 miliony jednostek trzy razy w tygodniu oraz heparynę drobnocząsteczkową (*enoxaparin sodium*) w dawce 20 mg/24 h podskórnie. Z uwagi na utrzymującą się wysoką liczbę płytek krwi dawkę interferonu zwiększono początkowo do 6 milionów jednostek na dobę trzy razy w tygodniu, a następnie do 9 milionów jednostek na dobę również trzy razy w tygodniu i leczenie taką dawką prowadzono do rozwiązania. Tolerancja leczenia była akceptowalna, jednak w początkowym okresie leczenia, a zwłaszcza przy jej zwiększaniu, chora informowała o okresowych, przemijających bólach głowy oraz nasilonej męczliwości. W zakresie hematologicznym nie obserwowano istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych (tab. 1). Poród odbył się w 39. tygodniu ciąży, siłami natury i przebiegał bez powikłań. Dziecko płci żeńskiej urodziło się żywe, zdrowe, z maksymalną oceną według skali APGAR. Morfologia dziecka po porodzie

TABELA 1.
Charakterystyka kliniczna pacjentek ciężarnych z nadpłytkowością samoistną.

Pacjentki ciężarne z nadpłytkowością samoistną (NS)	Wiek pacjentki z NS (lata)	Leczenie NS przed ciążą	Leczenie NS w I trymestrze ciąży	Leczenie NS w kolejnych trymestrach	Poród (tydzień ciąży)
Pacjentka 1. (ciąża 1.)	27	anagrelid + ASA	INF + ASA + HDCz	INF + ASA + HDCz	40.
Pacjentka 1. (ciąża 2.)	30	anagrelid + ASA	INF + ASA + HDCz	INF + ASA + HDCz	41.
Pacjentka 2.	29	anagrelid + ASA	INF + ASA + HDCz	INF + ASA + HDCz	39.
Pacjentka 3.	38	ASA HDCz	ASA	INF + ASA + HDCz	39.

NS – nadpłytkowość samoistna; ASA – kwas acetylosalicylowy; HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa; INF – interferon $\alpha 2b$.

TABELA 2.
Charakterystyka kliniczna urodzonych dzieci pacjentek z nadpłytkowością samoistną.

Dziecko	Tydzień ciąży	Masa (g)	Płeć	APGAR	Morfologia krwi obwodowej dziecka po porodzie				
					RBC (T/l)	HGB (g/dl)	Htc (%)	WBC (G/l)	PLT (G/l)
Pacjentka 1. (ciąża 1.)	40.	3220	K	9/10/10	5,43	19,0	53,2	12,7	212
Pacjentka 1. (ciąża 2.)	41.	3580	M	10/10/10	5,82	19,6	55,5	33,6	322
Pacjentka 2.	39.	2860	K	10/10/10	4,41	15,7	44,5	11,8	578
Pacjentka 3.	39.	2700	M	10/10/10	3,16	10,9	30,9	10,6	362

APGAR – skala do określenia stanu noworodka zaraz po porodzie; RBC – krwinki czerwone krwi; HGB – hemoglobina; Htc – hematokryt; WBC – krwinki białe; PLT – płytki krwi.

pozostawała w zakresie normy. Z uwagi na przyjmowane leki pacjentka nie karmiła dziecka własnym pokarmem (tab. 2). Po 3 tygodniach od porodu zmieniono leczenie z interferonu α i heparyny drobnocząsteczkowej na anagrelid i kwas acetylosalicylowy.

Pacjentka 3. W wieku 38 lat postawiono u chorej rozpoznanie nadpłytkowości samoistnej. Początkowo z uwagi na stabilny charakter choroby w leczeniu stosowano jedynie leki antyagregacyjne (kwas acetylosalicylowy). W wieku 39 lat pacjentka postanowiła zająć się ciążą. Była to druga ciąża pacjentki, poprzednia miała miejsce sześć lat wcześniej, przed rozpoznaniem nowotworu mieloproliferacyjnego, i przebiegała prawidłowo. W pierwszym trymestrze ciąży z uwagi na stabilne i niskie wartości liczby płytek stosowano jedynie kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/24 h oraz heparynę drobnocząsteczkową (*enoxaparin sodium*) w dawce 40 mg podskórnie. W drugim trymestrze ciąży zaobserwowano narastanie liczby płytek krwi, dlatego zdecydowano o dołączeniu do leczenia interferonu $\alpha 2b$ (Intron A, producent: Marck Sharp&Dohme) w dawce 3 milionów jednostek na dobę podskórnie trzy razy w tygodniu, dzięki czemu uzyskano zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości zalecanych. Tolerancja leczenia była dobra, pacjentka nie informowała o dolegliwościach, a w badaniach laboratoryjnych nie obserwowano toksyczności hematologicznej ani niehematologicznej. Poród siłami natury odbył się w 39. tygodniu ciąży. Dziecko płci męskiej urodziło się żywe, zdrowe, z maksymalną punktacją w skali APGAR (tab. 2). W drugiej dobie po porodzie u noworodka stwierdzono w morfologii niedokrwistość wymagającą substytucji koncentratu krwinek czerwonych. Dziecko nie było karmione pokarmem matki. U chorej kontynuowano leczenie interferonem α i heparyną drobnocząsteczkową przez 4 tygodnie, a następnie z uwagi na tendencję do wzrostu liczby płytek krwi włączono anagrelid, z dobrym efektem.

DYSKUSJA

Nadpłytkowość samoistna jest często rozpoznawana u kobiet w wieku rozrodczym, pragnących posiadania potomstwa. Jest to sytuacja trudna klinicznie i ze względu na brak jednoznacznych zaleceń co do postępowania u ciężarnych z nowotworem mieloproliferacyjnym. Przeciwwskazania do stosowania leków cytostatycznych (hydroksymocznik, anagrelid) wynikają z ich działania teratogennego. W literaturze dostępne są opisy ponad 280 ciąż u 147 pacjentek z nadpłytkowością samoistną [7]. Ponad połowa tych ciąż (tj. 50–57%) zakończyła się pomyślnie urodzeniem żywych i zdrowych dzieci [4, 5, 8]. Jednak należy pamiętać, że ciąża u pacjent-

ki z nadpłytkowością obarczona jest ryzykiem wystąpienia powikłań. Najwięcej poronień odnotowuje się w pierwszym trymestrze (26–36%), dla porównania w przypadku ciąż bez obciążeń odsetek ten waha się w granicach 15–20% [7]. Tak samo przedstawia się sprawa powikłań późnych u ciężarnych z nadpłytkowością samoistną – występują one w 5–9,6% przypadków w porównaniu z 0,5% w normalnej populacji. W nadpłytkowości samoistnej wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu wystąpiło w 4–5,1% przypadków, poród przedwczesny w 5,6–8%, a przedwczesne oddzielenie się łożyska stwierdzono w 2,8% [7].

Postępowanie terapeutyczne u ciężarnych z nadpłytkowością samoistną opiera się na stosowaniu kwasu acetylosalicylowego, heparyn drobnocząsteczkowych lub leczeniu cytoredukcyjnym (trombocytoafereza) albo zastosowaniu farmakoterapii (interferon) [7–10]. W pracy Passamontiego i wsp. wykazano, że ponad połowa ciężarnych pacjentek z nadpłytkowością samoistną była nosicielkami mutacji *JAK2* (617 > F) [11]. Autorzy wykazali, że obecność tej mutacji jest czynnikiem wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań w trakcie ciąży [11].

W pracy przedstawiono opis przebiegu czterech ciąż u trzech pacjentek z rozpoznaniem nadpłytkowości samoistnej. Wszystkie ciąże przebiegały bez większych komplikacji, a rozwiązania zakończyły się urodzeniem żywych i zdrowych dzieci. Tylko u jednego dziecka poporodowo obserwowano nasilenie niedokrwistości wymagające substytucji koncentratu krwinek czerwonych. Wszystkie pacjentki były leczone według jednolitego schematu. Od początku otrzymywały równocześnie kwas acetylosalicylowy oraz heparynę drobnocząsteczkową. W większości przypadków (3 na 4 ciążę) interferon α był podawany od pierwszego trymestru ciąży, a u jednej pacjentki – od drugiego trymestru. Leczenie interferonem okazało się bezpieczne u wszystkich ciężarnych i w większości przypadków było dobrze tolerowane. Pacjentki były regularnie kontrolowane hematologicznie z wykonywaniem badania morfologii krwi obwodowej oraz badań biochemicznych oceniających wydolność wątroby i nerek. Należy zaznaczyć, że bardzo ważna i istotna była opieka lekarza położnika przez całą ciążę oraz odpowiednie przygotowanie przed porodem. W okresie poporodowym (połóg) przez kilka tygodni kontynuowano leczenie interferonem i heparynami drobnocząsteczkowymi w celu zminimalizowania powikłań zakrzepowo-zatorowych, które mogły być nasilone zarówno przez fakt istnienia nowotworu mieloproliferacyjnego, jak i przez ciążę oraz poród.

Doświadczenia przedstawione w powyższej pracy są skromne liczbowo i pochodzą tylko z jednego ośrodka. Jednak pokazują sytuacje kliniczne, które nie zdarzają się zbyt często,

a zawsze stanowią problem interdyscyplinarny, zarówno dla położnika, jak i dla hematologa. Doświadczenia te pokazują również inny ważny aspekt, istotny dla wielu młodych pacjentek z nowotworami mieloproliferacyjnymi: rozpoznanie nowotworu nie zamyka im całkowicie możliwości posiadania potomstwa. Tylko dobra współpraca między ciężarną, lekarzem położnikiem a hematologiem i przestrzeganie zaleceń

mogą zostać zwieńczone urodzeniem zdrowego dziecka. Mały zasób literaturowy poruszonego w pracy tematu powinien być przyczynkiem do rozważenia prowadzenia ogólnokrajowego rejestru przebiegu leczenia ciąży u pacjentek z nowotworami mieloproliferacyjnymi. To pozwoli na zdobycie lepszych doświadczeń w tym zakresie oraz wypracowanie standardu postępowania terapeutycznego.

Piśmiennictwo

1. Wieczorek J., Nowicka U.: Anagrelid – nowy lek w leczeniu nadpłytkowości samoistnej. *Współczesna Onkologia* 2001; 5(4): 152-155.
2. Melillo L., Tieghi A., Candoni A. et al.: Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am. J. Hematol.* 2009; 84: 636-640.
3. Valera M.C., Parant O., Vayssiere Ch. et al.: Essential thrombocythemia and pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011; 258: 141-147.
4. Elliott M.A., Tefferi A.: Thrombocythaemia and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2003; 16(4): 227-242.
5. Wright C.A., Tefferi A.: A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur. J. Haematol.* 2001; 66: 152-159.
6. Gangat N., Wolanskyj A.P., Schwager S., Tefferi A.: Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur. J. Haematol.* 2009; 82: 350-353.
7. Marson B., Harrison C.: Controversies in the Management of Essential Thrombocythemia. *Clinical Leukemia* 2007; 1(3): 155-161.
8. Cook C.L., Pridham D.D.: Recurrent pregnancy loss. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1995; 7: 357-366.
9. Griesshammer M., Struve S., Barbui T.: Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev.* 2008; 22(5): 235-245.
10. Griesshammer M., Mergmann L., Pearson T.: Fertility, pregnancy and the management of myeloproliferative disorders. *Baillieres Clin. Haematol.* 1998; 11(4): 859-874.
11. Passamonti F., Randi M.L., Rumi E. et al.: Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood* 2007; 110: 485-489.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Rafał Becht
Klinika Hematologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1
tel.: (91) 425-33-47
e-mail: rbecht@poczta.onet.pl