

Ciąża i poród u pacjentki z mielofibrozą – opis przypadku

MARTA BACZYŃSKA¹, PAWEŁ RADWAN², KRZYSZTOF CHOJNOWSKI³, JAROSŁAW KALINKA¹

Streszczenie

Pierwotna mielofibroza (PMF) jest klonalnym nowotworem mieloproliferacyjnym charakteryzującym się postępującym zastępowaniem szpiku przez włókna łącznotkankowe i powstawaniem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. PMF ma bardzo złe rokowanie. Chorzy umierają z powodu zakażeń, krwotoków, powikłań zakrzepowo-zatorowych lub transformacji białaczkowej. Choroba ta bardzo rzadko występuje w populacji kobiet w wieku rozrodczym (0-02-0-06/100 000). W pracy tej opisujemy przypadek 31-letniej pacjentki chorującej na mielofibrozę od 5 lat ze złą przeszłością położniczą. Choroba przebiegała bez objawów ogólnych z niedokrwistością normocytową, nadpłytkowością oraz splenomegalią. W badaniu szpiku wzmożone włóknienie retikulino- we. Badania genetyczne wykazały brak chromosomu Filadelfia oraz mutację czynnika V Leiden (heterozygota). W czasie ciąży nadpłytkowość (405 K/ μ l) i splenomegalia. Hospitalizowana w 26. tyg. ciąży z powodu zagrożenia porodem przedwczesnym. Urodziła w 38. tyg. ciąży drogą cięcia cesarskiego zdrową córkę o masie 3580 g. Przed ciążą leczona początkowo kwasem acetylosalicylowym, następnie hydroksymocznikiem. Przez całą ciążę i połóg otrzymywała LMWH i kwas acetylosalicylowy jako profilaktykę przeciwzakrzepową. Obecnie została wstępnie zakwalifikowana do allogenicznego przeszczepu szpiku. Według naszej wiedzy jest to pierwszy w Polsce opis ciąży i żywego urodzenia u pacjentki z PMF. Tak sporadyczne przypadki PMF u ciężarnych nie pozwalają na ustalenie jednoznacznego schematu postępowania. Pacjentki takie wymagają opieki zarówno doświadczonego hematologa, jak i położnika

Słowa kluczowe: pierwotna mielofibroza, ciąża, poród, nowotwór mieloproliferacyjny

Wstęp

Pierwotna mielofibroza (PMF) bądź inaczej samoistne zwłóknienie szpiku, jest klonalnym nowotworem mieloproliferacyjnym charakteryzującym się postępującym zastępowaniem szpiku przez włókna łącznotkankowe i powstawaniem pozaszpikowych ognisk krwiotworzenia. Choroba jest najczęściej rozpoznawana u osób powyżej 50. roku życia, a szczyt zachorowań przypada na 6. i 7. dekadę życia.

PMF jest nowotworem mieloproliferacyjnym bez chromosomu Filadelfia o najgorszym rokowaniu. W obrazie klinicznym często dominują objawy związane ze znacznym powiększeniem śledziony. Większość chorych umiera z powodu zakażeń, krwotoków, powikłań zakrzepowo-zatorowych lub transformacji białaczkowej. Nie ma skutecznego leczenia farmakologicznego. Allogeniczny przeszczep szpiku pozwala na długotrwałą remisję choroby, ale jednocześnie wiąże się z dużym ryzykiem zgonu [1].

Wzajemne relacje między ciążą a PMF nie są znane, ponieważ choroba ta bardzo rzadko występuje w populacji kobiet w wieku rozrodczym (0-02-0-06/100 000 w tej grupie wiekowej)[2]. Dlatego nie ma opracowanych standardów postępowania u kobiet ciężarnych z PMF.

Opis przypadku

31-letnia pacjentka chorująca na mielofibrozę od 5 lat (od 2007 roku). W wywiadzie: pierwsza ciąża w 2006 roku zakończona poronieniem samoistnym w 5. tygodniu ciąży. W tym samym roku ciąża druga ukończona cięciem cesarskim w 23. tygodniu z powodu oddzielenia się łożyska

i krwotoku z dróg rodnych, w wyniku którego urodzono martwy płód o masie 460 g.

Od 2005 roku pacjentka miała zwiększoną liczbę płytek krwi. W 2007 roku została skierowana do Poradni Hematologicznej z podejrzeniem nowotworu mieloproliferacyjnego. W badaniu morfologii krwi stwierdzono niedokrwistość normocytową (Hb 10 g/dl), nadpłytkowość ($628 \times 10^9/l$) i prawidłową leukocytozę ($8,87 \times 10^9/l$). W rozmazie krwi obwodowej uwidoczono obecność młodszych postaci rozwojowych granulocytów (blasty 2%, promielocyty 3%, metamielocyty 4%, pałeczkowate 4%) oraz erytroblastów i krwinek czerwonych w kształcie łez. Przy zastosowaniu metody FISH nie wykazano obecności chromosomu Filadelfia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększoną śledzionę, której długość w USG wynosiła 154 mm. Obraz kliniczny i badania dodatkowe przemawiały za rozpoznaniem pierwotnej mielofibrozy, które zostało potwierdzone oceną histopatologiczną szpiku kostnego (wzmoczone włóknienie retikulino- we ++).

Pacjentka rozpoczęła starania o kolejną ciążę w 2008 roku. Ze względu na wcześniejszą złą przeszłość położniczą wykonano badania w kierunku trombofilii. W leczeniu początkowo stosowano kwas acetylosalicylowy, a od 20.05.2009 roku do momentu zajścia w ciążę hydroksymocznik w dawce 1000 mg na dobę.

Dodatkowo wykonane badania genetyczne wykazały mutację genu V Leiden (heterozygota). Pacjentka zaszła w ciążę spontanicznie po uprzedniej immunizacji limfocytami męża.

¹ Klinika Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Centrum Leczenia Niepłodności Gameta w Łodzi

³ Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przebieg ciąży

19 sierpnia 2010 r. stwierdzono ciążę pojedynczą. Początkowy przebieg ciąży prawidłowy. W badaniach morfologii stwierdzono utrzymująca się nadpłytkowość oraz niedokrwistość normocytową. Przez całą ciążę pacjentka otrzymywała codziennie 40 mg soli sodowej enoksaparyny i kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg na dzień. Dodatkowo ze względu na ciążę wysokiego ryzyka przyjmowała Duphaston od 5. tygodnia ciąży.

W 26. tygodniu ciąży pacjentka była hospitalizowana z powodu zagrożenia porodem przedwczesnym. W trakcie hospitalizacji otrzymywała 20 mg dydrogesteronu, 30 mg nifedypiny oraz preparaty żelaza (Tardyferon fol 80 mg 1 × dziennie) ze względu na stwierdzoną niedokrwistość.

W 38. tygodniu przyjęta do Kliniki Perinatologii z powodu okresowych poboлеваń podbrzusza oraz towarzyszącej infekcji górnych dróg oddechowych.

W wykonanej przy przyjęciu morfologii krwi stwierdzono nieznaczna nadpłytkowość (405 K/ μ l) oraz prawidłowe parametry krzepnięcia.

W wykonanym w trakcie hospitalizacji badaniu USG stwierdzono hepato-splenomegalię, hiperechogeniczny miąższ obu nerek oraz pętlę pępowiny obok szyi płodu.

Ciążę zakończono drogą cięcia cesarskiego w dniu 08.04.2011 ze względu na wskazania hematologiczne do cięcia cesarskiego (znaczna splenomegalia), stan po cięciu cesarskim w 2006 roku oraz podejrzenie konfliktu pępowinowego. Pacjentka urodziła córkę o masie 3580 g w stanie ogólnym dobrym z punktacją w skali APGAR po pierwszej minucie 10 punktów. Potwierdzono obecność konfliktu pępowinowego. Ze względu na niekompletność łożyska wyłuszczano jamę macicy uzyskując resztki oraz oddano łożysko do badania histopatologicznego. Badanie histopatologiczne łożyska wykazało obecność zwapnień i włóknienia międzykosmkowego.

W trakcie operacji stwierdzono liczne płaszczynowe zrosty sieci większej z otrzewną pokrywającą przednią ścianę jamy brzusznej oraz z przednią ścianą macicy.

W trakcie porodu nieznaczna niedokrwistość oraz nadpłytkowość (HGB 9,9 g/dl; PLT 492 K/ μ l). Utrzymano leczenie heparyną drobnocząsteczkową oraz preparatami żelaza w takich samych dawkach jak w czasie ciąży. Pacjentka została wypisana z zaleceniem dalszej opieki w poradni hematologicznej. Obecnie została wstępnie zakwalifikowana do allogenicznego przeszczepu szpiku.

Dyskusja

Według naszej wiedzy jest to pierwszy w Polsce opis ciąży i żywego urodzenia u pacjentki z PMF. W omawianym przypadku choroba podstawowa pacjentki miała przebieg łagodny bez objawów ogólnych. Przebieg ciąży był prawidłowy. Obserwowana w czasie ciąży zwiększona liczba płytek była związana z PMF. Nadpłytkowość wiąże się z ryzykiem nawykowych poronień nawracających oraz hipotrofii płodu [3].

Pacjentka miała monitorowaną morfologię przez całą ciążę rutynowo w odstępach 4-tygodniowych. Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo zatorowych ciężarne z mielofibrozą powinny otrzymywać heparyny drobnocząsteczkowe [4]. Harrison zaleca stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg raz dziennie przez całą ciążę i 6 tygodni połogu [5]. Ciąża u pacjentki została zakończona drogą cięcia cesarskiego ze względów położniczych (stan po cięciu cesarskim, konflikt pępowinowy), jak i hematologicznych (splenomegalia), nie istnieją jednak jednoznaczne wytyczne wskazujące na najbardziej optymalny sposób zakończenia ciąży.

Prowadzenie ciąży u pacjentki z PMF jest bardzo trudne, gdyż istnieją nieliczne doniesienia dotyczące kobiet ciężarnych z mielofibrozą. [6, 7]

Opisywana przez nas pacjentka dodatkowo była heterozygotą dla czynnika V Leiden. Mutacja ta wiąże się z 4-8-krotnym wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowo zatorowych [8]. Hammerová i wsp. wykazali jedynie większe krwawienie i mniejszą masę urodzeniową u pacjentek ciężarnych z mutacją Leiden bez wzrostu częstości występowania stanu przedrzucawkowego, rzucawki i przedwczesnego oddzielenia łożyska [9].

Taylor i wsp. jako pierwsi opisali ciążę u pacjentki z mPMF, którą zakończono w 36. tygodniu indukcją porodu, w wyniku której urodzono zdrowe dziecko. W trakcie ciąży nie było stosowane żadne specjalne leczenie [6].

Gotic opisał przypadek pacjentki 29-letniej leczonej interferonem alfa w trakcie ciąży. Kobieta ta miała w wywiadzie dwie ciążę zakończone śmiercią płodów w 30. i 27. tygodniu ciąży. Choroba u niej przebiegała bez objawów ogólnych, ale ze splenomegalią w badaniu fizykalnym oraz z nadpłytkowością stwierdzoną w morfologii krwi. Terapię interferonem rozpoczęto, gdy pacjentka postanowiła zająć w kolejną ciążę. Początkowo otrzymywała 3 MU s.c. interferonu trzy razy w tygodniu, dzięki czemu uzyskano spadek ilości płytek z 651 × 10(9)/l do 260-370 × 10(9)/l. Ciążę stwierdzono pięć miesięcy później. W 24. tygodniu ciąży liczba płytek krwi wzrosła do 690 × 10(9)/l i zdecydowano o zwiększeniu dawki interferonu – 3 MU s.c. raz dziennie. Równocześnie kontrolowano stan płodu w badaniach USG. Ciążę zakończono w 34. tygodniu drogą cięcia cesarskiego ze względu na nieprawidłowe przepływy w naczyniach pępowinowych. Kobieta urodziła płód płci męskiej o masie 2000 g, u którego początkowo stwierdzono zespół zaburzeń oddychania, następnie uzyskując poprawę stanu dziecka. Terapię interferonem u matki kontynuowano również po porodzie [10]. Interferon alfa pozwala u pacjentów z zespołami mieloproliferacyjnymi na kontrolę liczby leukocytów i płytek krwi oraz na zmniejszenie rozmiarów śledziony. Remisja może utrzymywać się również przez dłuższy czas nawet po zaprzestaniu terapii interferonem [5].

Harrisom et al. opisała cztery ciążę u dwóch pacjentek z nieleczoną mielofibrozą. Pierwsza pacjentka była w ciąży trzeciej (pierwsze dwie przed rozpoznaniem mielofibrozy)

urodziła zdrowe dziecko drogami i siłami natury. W ciąży otrzymywała kwas acetylosalicylowy. Przebieg ciąży był prawidłowy bez nadpłytkowości. W 37. tygodniu ciąży pacjentka zachorowała na zapalenie płuc. Druga pacjentka miała w wywiadzie napady padaczkowe pojawiające się przed chirurgicznym usunięciem guza mózgu (gangliocytoma), ponadto chorowała na zespół Sjorgena. Stwierdzono u niej obecność przeciwciał anty-Ro, anty-La oraz przeciwciał antyfosfolipidowych, była heterozygotą dla czynnika V Leiden. We wszystkich ciążach pacjentka otrzymywała kwas acetylosalicylowy oraz heparynę drobnocząsteczkową. W pierwszej ciąży pacjentka urodziła drogami i siłami natury o czasie zdrowe dziecko. Przebieg ciąży był powikłany niedokrwistością, natomiast po porodzie wystąpił krwotok poporodowy. Pacjentka urodziła drogami i siłami natury o czasie zdrowe dziecko. W drugiej ciąży w 20. tygodniu stwierdzono wadę serca płodu, która doprowadziła do zgonu wewnątrzmacicznego płodu w 24. tyg. ciąży. Nie stwierdzono związku między chorobą podstawową matki a obumarciem płodu. Trzecia ciąża zakończyła się poronieniem w I trymestrze [11].

Harrisom przedstawia plan postępowania w zespołach mieloproliferacyjnych między innymi u ciężarnych z mielofibrozą, którą określiła jako chorobę o najgorszym rokowaniu. Wskazuje na konieczność wizyty przedkonceptyjnej i stworzenie specjalnego planu prowadzenia ciąży. Podkreśla konieczność regularnego monitorowania wzrostu płodu i badania przepływów ok. 20-24. tygodnia ciąży (m.in. badanie USG co 4 tygodnie). Jako lek cytoredukcyjny z wyboru wskazuje interferon alfa. Badania na zwierzętach nie wskazują na jego teratogenne działanie na płód. Istnieją doniesienia o jego bezpiecznym stosowaniu oraz dobrym wpływie na ciążę już przy minimalnych dawkach. Autorka podkreśla konieczność stosowania kwasu acetylosalicylowego oraz heparyn drobnocząsteczkowych w czasie ciąży oraz przez 6 tygodni połogu. Nie wskazuje, jaki jest najbardziej optymalny sposób zakończenia ciąży [7].

Tak sporadyczne przypadki mielofibrozy u ciężarnych nie pozwalają na ustalenie jednoznacznego schematu pos-

tępowania, ale należy pamiętać, że jest to z pewnością ciąża wysokiego ryzyka. Pacjentki takie wymagają opieki zarówno doświadczonego hematologa, jak i położnika.

Bibliografia

- [1] Tefferi A., Lasho T.L., Jimma T. et al. (2012) *One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience*. Mayo Clin. Proc. 87: 25-33.
- [2] McNally R.J., Roman, E., Cartwright, R.A. (1999) *Leukemias and lymphomas: time trends in the UK, 1984-93*. Cancer Causes and Control. 10: 35-42.
- [3] Valera M.C., Parant O., Vayssiere C. et al. (2011) *Essential thrombocythemia and pregnancy*. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 158: 141-7.
- [4] Wright C.A., Tefferi A. (2001) *A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia*. Eur. J. Haematol. 66: 152-9.
- [5] Gilbert H.S. (1998) *Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy*. Cancer 83: 1205-13.
- [6] Taylor, U.B., Bardeguet, A.D., Iglesias, N. et al. (1992) *Idiopathic myelofibrosis in pregnancy: a case report and review of the literature*. Am. J. Obstet. Gynecol. 167: 38-39.
- [7] Harrison C. (2005) *Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases*. Br. J. Haematol. 129: 293-306.
- [8] Calderwood C.J., Greer I.A. (2005) *The role of factor V Leiden in maternal health and the outcome of pregnancy*. Curr. Drug Targets 6: 567-76.
- [9] Hammerová L., Chabada J., Drobný J. et al. (2011) *Factor V Leiden mutation and its impact on pregnancy complications*. Acta Medica (Hradec Kralove) 54: 117-21.
- [10] Gotic M., Cvetkovic M., Bozanovic T. et al. (2001) *Successful treatment of primary myelofibrosis with thrombocytosis during pregnancy with alfa-interferon*. Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo 129: 304-308.
- [11] Tulpule S., Bewley S., Robinson S.E. et al. (2008) *The management and outcome of four pregnancies in women with idiopathic myelofibrosis*. Br. J. Haematol. 142: 480-482.

✉ Jarosław Kalinka
Klinika Perinatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
94-029 Łódź, ul. Wileńska 37
e-mail: j.kalinka@csk.am.lodz.pl

Primary myelofibrosis in pregnancy. Case report

Primary myelofibrosis (PMF) is a myeloproliferative neoplasm characterized by stem cell derived clonal myeloproliferation and extramedullary hematopoiesis (EMH). PMF has poor prognosis. Causes of death are infections, hemorrhage, thrombosis or leukemic progression. Myelofibrosis is the myeloproliferative disease that is least common in patients of child bearing age (0-02-0-06/100 000). We report the case of a 31-year-old pregnant woman who suffered from PMF for 5 years. She had medical history of one miscarriage and one still-birth. She presented splenomegaly, anemia, thrombocytosis but no constitutional symptoms. Bone marrow biopsy showed increased amounts of reticular fibres. She was Philadelphia chromosome negative, heterozygous for Factor V Leiden. During pregnancy and puerperium thrombocytosis (405 K/ μ l) and splenomegaly. She was hospitalized at 26 weeks of gestation because of increased risk of preterm birth. She delivered at 38 weeks of gestation via cesarian section healthy female baby, weighting 3580 g. Before pregnancy she received aspirin initially and then hydroxyurea which was administered till conception. Thromboprophylaxis in the form of aspirin and LMWH was continued during pregnancy and for 6 weeks after delivery. In puerperium she was initially qualified for allogenic bone marrow transplant. To our knowledge, this is the first case report of a patient with idiopathic myelofibrosis who carried a term pregnancy in Poland. There is only limited published data that is informative specifically in relation to the management of PMF in pregnancy. Infrequent cases of myelofibrosis do not enable to establish a clear diagram of procedure but one has to bear in mind that it is surely a high risk pregnancy. Such patients require care of both experienced hematologist and obstetrician.

Key words: primary myelofibrosis, pregnancy, labour, myeloproliferative neoplasm