

# Tekrarlayan Gebelik Kaybı Bulunan Yüksek Riskli Esansiyel Trombositemili Gebede Tedavi

Kadir ACAR<sup>1</sup>, Murat BAĞLİCAKOĞLU<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Hematoloji BD.

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.

Esansiyel trombositemia (ET) trombositoz, megakaryosit hiperplazisi, kanama veya trombozlar ile karakterize bir hastalıktır. ET kadınlarda daha sık görülmektedir ve yaklaşık %15-20'sini doğurganlık çağındaki hastalar oluşturmaktadır. ET'li kadınlarda gebelik kayıpları normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Yaklaşık 1/3'ü erken gebelik kayıpları şeklindedir. Hidroksiüre tedavisi altında 3 adet erken gebelik kaybı, 1 adet ölü doğum gerçekleştiren, portal ven trombozu bulunan yüksek riskli bir ET hastasında interferon-alfa (IFN-α) ve düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi ile miadında sağlıklı, canlı doğum gerçekleştiren bir olgu sunulmuştur. ET'li gebelerde tedavi amacı maternal komplikasyonların ve fetal kayıplara neden olacak vazooklüsiv olayların önlenmesi olmalıdır. Sonuç olarak ta IFN-α, aspirin ve DMAH tedavisi gebelerde güvenli olduğu ve gebelik sonuçlarını olumlu etkilediği görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** ET, gebelik, gebelik kaybı, IFN-α, DMAH

**Selçuk Tıp Derg 2009;25 (3):167-170**

## MANAGEMENT OF HIGH RISK ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA IN PREGNANT WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

Essential Thrombocythemia (ET) is a disease characterized by an increased platelets count, megakaryocyte hyperplasia and increased thrombotic or hemorrhagic events. ET is frequent in women and 15-20% of patients with ET are diagnosed in childbearing age. Pregnancy loss is more in patients with ET than normal population. Early pregnancy loss occurs in 1/3 of patients with ET. We present a women, with ET complicated with portal vein thrombosis who had 3 early and 1 late pregnancy loss with hydroxyurea treatment. She had live birth after treatment with interferon-alfa (IFN-α) and low molecular weight heparin (LMWH). Aims of treatment of pregnant women with ET prevent of maternal complications and pregnancy loss due to vasoocclusive events. Thus, treatment with IFN-α, aspirin and LMWH are safe and improve pregnancy outcomes.

**Key words:** ET, pregnancy, pregnancy loss, IFN-α, LMWH

## GİRİŞ

Esansiyel trombositemia (ET) trombositoz, megakaryosit hiperplazisi ve kanama veya trombozlar ile karakterize bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir ve yaklaşık %15-20'si 50 yaş altındaki hastalar oluşturmaktadır (1). ET'li gebelerde gebelik kayıpları, kanama veya tromboz gibi hastalığa ait komplikasyonlar ve tedavi ile ilişkili olarak teratojenite görülebilir. ET hastalarında gebelik kayıpları artmıştır ve yaklaşık 1/3'ü

birinci trimester kayıpları şeklindedir (2,3,4). Vaka sunumları ve az sayıda ki retrospektif çalışma olmasına karşın uygun tedaviler ile bu hastalarda iyi neticelenen gebelik sonuçları bildirilmiştir (5). Burada tekrarlayan gebelik kaybı olan portal ven trombozlu esansiyel trombositemili bir olguda interferon-alfa (IFN-α) ve düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi (DMAH) ile sağlıklı ve canlı doğum gerçekleştiren bir olgu sunulmuştur.

## OLGU

Yirmi dört yaşında kadın hasta 6 yıl önce üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle yapılan tetkiklerinde trombositozu, portal ven trombozu, özefagus varisleri tespit edilmiş. Hastaya kronik karaciğer hastalığı ve esansiyel trombositemi tanısı konarak hydroxiürea başlanmış. İki yıl önce ise sol lomber bölgede sırtına vuran şiddetli karın ağrısı şikayetleri olması üzerine yapılan incelemelerde bunun splenik infarktlar ile ilişkili olduğu düşünülerek splenektomi yapılan hasta sonrasında kliniğimize müracaat etti. Hastanın hydroxyürea kullanırken 4 gebeliği olduğu bunlardan 3'ünde erken gebelik kaybı olduğu ve 1'inin ise ölü doğum ile sonuçlandığı öğrenildi. Hastalığı ile ilgili olarak yeniden değerlendirilen hastanın laboratuvar tetkiklerinde Hb: 10.2 gr/dL, Hct: % 33.4, trombosit: 1963000/mm<sup>3</sup>, lökosit: 12200/mm<sup>3</sup>, INR: 1.28, aPTT: 33, ALT: 31U/L, albumin:4.1g/dL, HBsAg:(-), AntiHCV:(-), ANA:(-), AMA:(-), LKM1:(-), SMA:(-), serüloplazmin 42.3mg/dl (25-63), ferritin 149 ng/ml olarak tespit edildi. Ultrasonografide karaciğer parankimi normal, portal ven ve dalları tromboze ve splenektomiliydi. Endoskopisinde 2. dereceden özefagus varisleri mevcuttu. Splenektomi sırasında yapılan karaciğer biyopsisi sonucu yeniden değerlendirildi ve hafif derecede nodüler transformasyon gösteren ve rejeneratif değişiklikler olarak geldi. Tromboz ve tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle ET dışında ilave risk faktörlerin araştırılması için yapılan tetkiklerinde ACA IgM (-), ACA IgG (-), protein C: %67.7 (10-150), protein S: %91.3 (10-150), antitrombin: %102 (80-120), homosistein: 8.6 umol/L (5.5-14) idi. Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu ve MTHFR gene mutasyonu saptanmadı. Periferik kan yaymasında bol kümeli iri trombositleri mevcut idi. Kemik iliği biyopsisi sonucu hiperselüler kemik iliği ve megakaryosit artışı tespit edildi. FISH yöntemi ile bakılan bcr-abl (-) idi. Mevcut bulgular ile hastanın yüksek riskli esansiyel trombositemisi olduğu kabul edildi. Trombosit sayısı hydroxyürea ile kontrol altına alındıktan sonra tedavisine aspirin 100mg/g eklendi. Gebelik şüphesi

ile 20 gündür hydroxyürea ilacını kesen hasta dört haftalık adet gecikmesi ve  $\beta$ -hCG (+) sonucu ile tekrar kliniğimize müracaat etti. Yapılan tetkiklerde Hb.11.4g/dL, lökosit: 10300/mm<sup>3</sup> ve trombosit: 752000/mm<sup>3</sup> idi. Daha önceki gebelik kayıpları da göz önünde bulundurularak hastanın tedavisine interferon alfa 3 milyon ünite/gün olarak haftada 3 gün, aspirin 100mg/g ve DMAH 4000IU/gün şeklinde yeniden düzenlendi. Hasta mevcut tedavi ile miadında, sağlıklı ve canlı erkek bebek doğurdu. Tedavi süresince anne ve bebekte herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

## TARTIŞMA

ET hastalarında gebelik kaybı riski normal popülasyona göre 2.5-3.4 kat daha fazla olduğu hesaplanmıştır (2,5). Erken dönem gebelik kayıpları normal popülasyonda %15-20 iken ET hastalarında %26-36, geç dönem kayıpları ise normal popülasyonda %0.5 iken ET hastalarında %5-9.6 olarak bulunmuştur (6). Hücre içi sinyal iletiminde rol alan Jasus kinaz 2 (JAK2) mutasyonu ET hastalarının yaklaşık %50'sinde tespit edilmektedir. Bazı araştırmacılar JAK2 mutasyonu olan hastalarda gebelik komplikasyonlarının daha yüksek olduğunu ve gebelik sonuçlarının kötü olduğunu belirtmelerine karşın JAK2 mutasyonu varlığının gebelik sonuçlarını etkilemediğini belirten çalışmalarda mevcuttur (2,3,5).

ET'da 60 yaş üzeri ve/veya tromboz öyküsü olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir ve bu grubun tedavi endikasyonu vardır. Tedavide hydroxyürea, IFN- $\alpha$  ve anagrelid gibi sitoredüktif ilaçların yanı sıra aspirin kullanımı önerilmektedir. ET tedavisinde sıklıkla da hydroxyürea kullanılmaktadır. Gebelerde bu ilacın kullanımı güvenli kabul edilmekle birlikte çelişkiler mevcuttur (4). Gebelerde hydroxyürea'nın kullanımı ile ilgili bilgiler hayvan çalışmalarının yanı sıra az sayıdaki vaka sunumu ve retrospektif çalışmaya dayanmaktadır. Hayvan çalışmalarında hydroxyürea'nın teratojenik olduğu gösterilmiştir (7). Buna karşılık gebelik süresince hydroxyürea'nın kullanıldığı ve bu kadınların sağlıklı çocuk dünyaya

getirdikleri bildirilmiştir (8,9,10). Her ne kadar bu az sayıdaki hastada gebelik sonuçları iyi olsa da hayvan çalışmalarının sonucu göz önünde bulundurularak hydroxyurea kullanılacaksa ilk trimester den sonra kullanılması daha uygun gözükmektedir.

Anagrelide ile yapılan çalışmalarda hydroxyurea ile kıyaslandığında anagrelide kullanan grupta artmış kanama, arteriyel tromboz ve fibrozis riski olduğu belirtilmiştir (11). Bu nedenle ET tedavisinde anagrelide devre dışı kalmış gibi gözükmektedir. Yine de tedavide kullanıldığı durumlar vardır ve gebelerde kullanımı ile ilgili olarak vaka sunumu şeklinde canlı doğum bildirimleri mevcuttur (12).

IFN'nun ise bilinen lökomojenik ve teratojenik etkisi yoktur ve amnion sıvısında ve fetal kanda IFN tespit edilmemiştir (4,13). Yine vaka sunumları ve retrospektif çalışmalar ile ET'li gebelerde IFN tedavisinin canlı doğum oranlarını artırdığı gösterilmiştir (5,14). Bu da gebelerde en uygun tedavi seçeneğinin IFN olduğunu düşündürmektedir.

Son olarak DMAH tedavisi, özellikle başka nedenlerle açıklanamayan gebelik kayıpları olan trombofilik hastalarda gebelik sonuçlarını olumlu etkilediği ve güvenli olduğu bilinmektedir (15). Bizim hastamız daha önce hydroxyurea kullanırken 3 erken gebelik kaybı ve 1 ölü doğum yaşamıştı, portal ven trombozu nedeniyle yüksek riskli ET kabul edilen hastamıza IFN- $\alpha$ , aspirin ve DMAH tedavisi başladık. Bu tedavi ile hastamızda hastalık ve tedavi ile ilişkili herhangi bir komplikasyon izlenmedi ve hastamız miadında canlı ve sağlıklı bir bebek doğurdu.

Sonuç olarak ET'lu gebelerde amaç plasental infarktlara ve fetal kayıplara neden olacak vazooklüsiv olayların önlenmesi olmalıdır. Özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olan yüksek riskli ET'li gebelerde IFN, aspirin ve DMAH kullanımının güvenli olduğu ve gebelik sonuçlarını olumlu etkilediği görülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadottir EA, Samuelsson J, Björkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood* 2008; 112: 2199-204.
2. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, Pungolino E, Elena C, Pietra D, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood* 2007;110:485-9.
3. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol* 2009; 82: 350-3.
4. Elliott MA, Tefferi A. Thrombocythaemia and pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 227-42.
5. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, Radaelli F, Ciancia R, Specchia G, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol* 2009; 84: 636-40.
6. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005; 129: 293-306.
7. Liebelt EL, Balk SJ, Faber W, Fisher JW, Hughes CL, Lanzkron SM, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of hydroxyurea. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; 80: 259-366.
8. Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E, Elefant E, Guy H, Caillot D, et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia* 2001; 15: 1309-11.
9. Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, DeCastro L, Bellevue R, Barton BA, et al. Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc* 2009; 101: 1046-51.
10. Italia KY, Jijina FF, S C, Nadkarni AH, Sawant P, Ghosh K, et al. Exposure to Hydroxyurea During Pregnancy in Sickle- $\beta$  Thalassemia: A Report of 2 Cases. *J Clin Pharmacol* 2009 Oct 1. [Epub ahead of print].
11. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, 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: 33-45.
12. Doubek M, Brychtova Y, Doubek R, Janku P, Mayer J. Anagrelide therapy in pregnancy: report of a case of essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 2004; 83: 726-7.
  13. Pons JC, Lebon P, Frydman R, Delfraissy JF. Pharmacokinetics of interferon-alpha in pregnant women and fetoplacental passage. *Fetal Diagn Ther* 1995 Jan-Feb;10:7-10.
  14. Martinelli P, Martinelli V, Agangi A, Maruotti GM, Paladini D, Ciancia R, Rotoli B. Interferon alfa treatment for pregnant women affected by essential thrombocythemia: case reports and a review. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 2016-20.
  15. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J. Efficacy and safety of two doses enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 227-9.