

Gebelikte Trombositopeni: Akut Lösemi Olabilir mi?

Thrombocytopenia in Pregnancy: Could It Be Acute Leukemia?

Yaşam Kemal AKPAK¹, Nuri KAYA², İsmet GÜN², Vedat ATAY²

¹Sarıkamış Asker Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

²GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Geliş Tarihi: 10.01.2013, Kabul Tarihi: 26.04.2013

Özet

Gebelikte izlenen akut lösemnin prevalansı yaklaşık 1/100.000'dir. Akut myeloid lösemi (AML) gebelik sırasında tereddütler yaratan sitotoksik bir tedavi gerektirmektedir. Öncelikle gebelikte izlenen AML, annenin tam katılımıyla beraber hematolog ve obstetrisyen tarafından tedavi edilmelidir. İlk trimesterde kemoterapiden, yüksek fetal malformasyon riski sebebiyle, mümkünse kaçınılmalıdır. Gebeliğin sonlandırılması fikri aileyle tartışılmalıdır. Eğer sonlandırma kabul edilmezse ve annenin hayatı tehlikedeysse, kemoterapiye hemen başlanılmalıdır. İkinci trimesterde verilen kemoterapi sırasında, AML'nin remisyona girmesi ve sağlıklı infantların doğması daha sık izlendiği için sonlandırma gerekmez. Pek çok etiyolojik neden gebelikte trombositopeniye neden olabilir. Bunlardan bir çoğu olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olmasa da, lösemiler gibi bazıları maternal ve/veya neonatal morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Bu çalışmada 27. gebelik haftasında AML tanısı almış bir olguyu literatür ışığında sunduk. Ailenin isteği üzerine doğum planlanırken fetus anne karnında ani olarak kaybedildi. Doğumdan sonra, idarubisin ve arabinozid kombinasyonu ile kemoterapi uygulandı. Hasta, kombine kemoterapiye rağmen, bir ay sonra kaybedildi. Biz bu vaka sunumunda, anne ve bebeğin yaşam şansı için gebelikte izlenen trombositopeni gibi bazı bulguların ve erken başlanan kemoterapi tedavisinin önemini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: Akut Myeloid Lösemi, trombositopeni, fetal, malformasyon

Abstract

The prevalence of pregnancy associated acute leukemia is approximately 1 case out of 100,000 pregnancies. Acute myeloid leukemia (AML) requiring cytotoxic treatment occurring during pregnancy poses a very inconvenient therapeutic dilemma. First of all, AML in pregnancy should be managed between the haematologist and the obstetrician with full involvement of the mother. Chemotherapy should be avoided if possible in the first trimester, because it is associated with a high risk of fetal malformation. The possibility to terminate the pregnancy should be discussed with the family. If termination is refused and the mother's life is at risk, chemotherapy should be started immediately. Chemotherapy treatment during the second or third trimester may not require termination of pregnancy, because of the remission of AML and delivery of a normal infant is likely to be obtained. Thrombocytopenia in a pregnant women may result from a number of diverse etiologies. While some of these are not associated with adverse pregnancy outcomes, others like leukemias are associated with substantial maternal and/or neonatal morbidity and mortality. In this study, we present a case who had a 27 weeks of gestation complicated with AML, in light of the literature. When the delivery was being planned by the request of the family, fetus died in utero suddenly. Following the birth, induction was performed with the combination of idarubicin and arabinoside. Despite the combined chemotherapy, the patient died one month later. In this case report, we aimed to emphasize some findings like thrombocytopenia and the importance of early chemotherapy in pregnancy for the chance of life for the mother and baby

Key words: Acute Myeloid Leukemia, thrombocytopenia, fetal, malformation

Giriş

Gebelikte lösemi, tanısı nadir ve zor konulan agresif bir hastalıktır. Epidemiyolojisi iyi çalışılmış bir hastalık olmamakla birlikte akut lösemiler yaklaşık 1/100.000 oranında görülür.¹ Gebelikte tanı konulan lösemilerin çoğu akut olup, bilhassa son dönemde akut myeloid lösemi (AML) görülme sıklığında artış mevcuttur.²

Lösemide sık gözüken halsizlik, yorgunluk, dispne benzeri şikayetlerle anemi ve lökositoz gibi laboratuvar bulguları gebelikte de sık izlenmektedir. Bu nedenle gebelikte sıklıkla tanı atlanabilmektedir. Akut lösemiler agresif ve hızlı seyirli malignitelerdir. Tedavi edilmeyen veya geç tanı konulan vakalarda maternal ölüm, intaruterin fetal ölüm veya spontan abortus oranları fazladır.³ Gebelikte tanı konulduğunda anne sağlığı gözetilerek hemen tedavi edilmelidir. Ancak yeterli klinik çalışma yokluğu nedeniyle yönetim ile ilgili belirsizlikler söz konusudur.

Bu olguyu sunmadaki amacımız, gebelikte sık izlenen trombositopeninin, nadir de olsa akut lösemilerin tanısında önemli bir belirti olabileceğini ve gebelikte tanı almış AML vakasının yönetimini tartışmaktır.

Olgu

30 yaşında olan hasta, birinci çocuğuna 27 hafta gebe iken Aralık 2011'de trombositopeni etyolojisinin araştırılması amacıyla özel bir merkezden kliniğimize refere edildi. Hastanın kişisel ve ailesel anamnezinde özellik arzeden bir durum yoktu. Yaklaşık 2 aydır devam eden yorgunluk, halsizlik ve solukluk yakınması mevcuttu. Yapılan obstetrik ultrasonda fetal biyometri ve amniyon mayisi haftasıyla uyumlu idi. Hastanın tam kan analizi, Hb: 11 g/dl, Htc: %30,4, Plt: 38x10⁹/L, Wbc: 9,640x10⁹/L (nötrofil: 2,6x10⁹/L, lenfosit: 4,0x10⁹/L, monosit: 0,9x10⁹/L) idi. Yapılan geniş rutin analizinde anormal bulgu ile karşılaşılmadı. Trombositopeni sebebiyle hematoloji konsültasyonu istendi. Hematologlar tarafından yapılan periferik yaymada yaygın blastlar izlenmesi üzerine, hastaya kemik iliği biopsisi uygulandı. Biopsi sonucunda, %20'yi geçen blast izlenmesi sebebiyle hastaya AML tanısı konuldu. Bunun üzerine hastanın tedavisi ve fetüsün yaşam şansı bulması amacıyla aileyle beraber gebeliğin sonlandırılması kararlaştırıldı. Hastanın doğum için kliniğe yatması planlanırken ani intrauterin fetal ölüm gerçekleşti. Takiben 1500 g ağırlığındaki kız fetüsün, induksiyonla doğumu gerçekleştirildi. Hastaya doğum sonrası hemen sitozin arabinosid ve idorubisin kombine kemoterapi protokolu uygulandı. Hasta 1 ay sonra anemiye bağlı kardiyopulmoner yetmezlik sebebiyle kaybedildi.

Tartışma

Gebelikte ortak semptom ve laboratuvar bulguları sebebiyle lösemi tanısı koymak zordur. Tedavide kullanılan kemoteropatik ajanların fetal yan etkileri sebebiyle tedavinin şekli ve zamanlaması önemlidir. Prospektif ve randomize çalışmaların eksikliği karar vermeyi güçleştirmektedir. Bu nedenle obstetrisyenlerde maternal ve fetal sağ kalım açısından endişeler mevcuttur.

Gebelikte görülen akut lösemilerin 2/3'ünü oluşturan AML vakamızda da olduğu gibi, genellikle ikinci trimester sonrasında tanınır.⁴ Tanısı konulduktan sonra mutlaka annenin de yönetime katıldığı, hematolog ve obstetrisyenlerin beraber karar verdiği hemen başlatılan bir süreç izlenmelidir. Bizim olgumuzda da acil tedavi kararı alınmış ancak ani intrauterin ölüm sebebiyle bu tedavi doğum sonrası başlamıştır. İntrauterin ani ölümlerin, lösemik infiltrasyon ile birlikte oluşan plasental infarktlerin fetal hipoksiye yol açması sonucu olduğu düşünülmektedir.⁵ Bu sebeplerden dolayı gebelikte izlenen hematolojik kanserler, fetal ve maternal sağ kalım açısından, mutlaka hemen tedavi edilmelidir.

Standart tedavisi daunorubisin ve sitarabin ile kombine kemoterapi induksiyonudur. Kemoterapi için en riskli dönem 3-8. gebelik haftası arasında organogenezisin olduğu dönemdir.^{6,7} Birinci trimesterde tanısı konan AML olguları için, kemoterapötiklerin teratojenik etkilerinden ve gebelik sonlandırmaları sonrası spontan regresyon izlenen vakalar sebebiyle terapötik abortus önerilmelidir.^{2,8,9} Hasta ilk trimesterde sonlandırmayı kabul etmezse, %10-20 major fetal malformasyon riski hakkında bilgi verilmeli ve anne hayatı göz önüne alınarak hemen kemoterapiye başlanmalıdır. Anti-metabolitlerin major anomali açısından en riskli kemoterapötikler olduğu akılda tutulmalıdır.¹⁰ İkinci trimesterden sonra verilen kemoterapinin, fetal malformasyon açısından riski %3 olup, normal gebelik rakamlarından farklı değildir.¹¹ Yine de hastalar fetal kardiyak ve ekstremit gelişimi açısından takip edilmelidir.¹² Ayrıca devam eden gebeliğin seyrinde düşük doğum ağırlığı veya intrauterin büyüme kısıtlılığıyla karşılaşılmaktadır.¹³ Doğuma yakın verilen kombine kemoterapinin ise yenidoğanda pansitopeni yapabilme riski mevcuttur.¹⁴ Annesi gebelikte kemoterapi almış 84 çocuğun ortalama 18.7 yıl takibi sonucu, uzun dönemde fiziksel, nörolojik ve psikolojik bir anormallikle karşılaşılmamıştır.⁵

Aksini düşünen yazarlar olsa da genel olarak akut lösemilerin gebeliğin seyrine negatif bir etkileri

olmadığı yönünde fikir birliği mevcuttur.^{3,5} Ancak, AML'nin bir alt tipi olan akut promyelositik lösemi (APML), annede dissemine intravasküler koagülopati görülme sıklığını arttırarak hayatı tehdit eden bir klinik tablo oluşturabilir.¹⁵ Tedavide kullanılan all-trans retinoik asit (ATRA) ilk trimesterde kardiyak ve nörolojik malformasyonlara yol açarken ikinci trimesterde kardiyak aritmi dışında major anomali oluşturmaz.¹⁶

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artan plazma hacmi, glomerüler filtrasyon hızı ve üçüncü boşluğa kaçan sıvı sebebiyle kemoterapötik ajanların etkinliği normal gebelere göre daha düşük olabilir. İlaçların dozları buna göre ayarlanmalıdır. 3. Nötropenik sepsis için penisilin, sefalosporin, metronidazol, aminoglikozidler ve amfoterisin B destekleyici tedavi olarak gebelikte güvenle kullanılmaktadır.¹⁴

Her ne kadar gebelikte trombosit sayısında dramatik olmayan bir azalma olsa da trombosit sayısının 50.000/mm³'ün altına düşmesine, gebelerin %0,1'inde rastlanır.¹⁷ Gebelikte trombositopenili hastalara dikkatli bir şekilde yaklaşılmalıdır.

Akut lösemiler her ne kadar az oranda görülse de trombositopeni varlığında mutlaka akla getirilmelidir. Tanı konulduktan sonra ailenin de katılımıyla karar verilerek gerekirse full dozda hemen tedaviye başlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Hass JF. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer: a population based epidemiological assessment. *Int J Cancer* 1984; 34: 229-5.
2. Dilek I, Topcu N, Demir C, Bay A, Uzun K, Gul A, et al. Hematological malignancy and pregnancy: a single-institution experience of 21 cases. *Clin Lab Haematol* 2006; 28(3): 170-6.
3. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5(5): 283-91.
4. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, Farquharson HA, Garvey MB, Baker MA. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1098-106.
5. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 173-7.
6. Yealez MW, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K, Robison LL. History of maternal fetal loss and increased risk of childhood acute leukemia at an early age. *Cancer* 1995; 75: 1718-27.
7. Buekers TE, Lallas TA. Chemotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 323-9.
8. Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981; 95: 669-75.
9. Antunes de Mayolo JA, Ahn YS, Temple JD, Harrington WJ. Spontaneous remission of acute leukemia after the termination of pregnancy. *Cancer* 1989; 63: 1621-3.
10. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol* 2006; 135(4): 450-74.
11. Ali R, Ozkalemkaş F, Özçelik T, Ozkocaman V, Ozan U, Kimya Y, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 12 pregnancies at 16 years. *Leuk Res* 2003; 27(5): 381-5.
12. El-Hemaidi I, Robinson SE. Management of haematological malignancy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26(1): 149-60.
13. Zuazu J, Julia A, Sierra J, , Valentin MG, Coma A, Sanz MA, et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991; 67: 703-9.
14. Einarson A, Shuhaiber S, Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 803-16.
15. Ganzitti L, Fachechi G, Driul L, Marchesoni D. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2330 e5-6.
16. Sanz MA, Lo Coco F. Standard practice and controversial issues in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2005; 90(6): 840-5.
17. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003; 17: 7-14.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Yaşam Kemal AKPAK

Sarıkamış Asker Hastanesi

e-posta: yasamaster@gmail.com