

MARIA LUGIA RANDI  
FABRIZIO FABRISDipartimento di Scienze Mediche e  
Chirurgiche, Università di Padova  
UOC Medicina Interna CLOPD, Italia

**N**ella pratica clinica, la grande maggioranza dei casi di piastrinosi sono dovuti a forme reattive; ciononostante, ogni caso di trombocitosi persistente deve essere preso in considerazione come dovuto ad una possibile trombocitemia essenziale (ET). La trombocitemia essenziale è una malattia mieloproliferativa cronica, caratterizzata da disturbi del microcircolo (cefalea, parestesie, vertigini, eritromelalgia), predisposizione a trombosi maggiori sia arteriose che venose e ad emorragie e capacità di trasformazione in mielofibrosi e leucemia acuta. La sua prevalenza viene stimata in 2 casi/100000 abitanti/anno.

All'inizio della malattia e per la prima decina d'anni del follow up, la sopravvivenza dei malati di ET è simile a quella della popolazione normale. Eventuali complicanze in questo periodo sono complicanze trombo-emorragiche ma nei pazienti più giovani, (<60 anni d'età) che non abbiano avuto precedenti emostatici, il rischio trombotico è considerato simile a quello della popolazione normale.

La ET, unica tra le malattie mieloproliferative croniche Ph-, è discretamente frequente tra le donne in età fertile<sup>1</sup>: pertanto il problema del management della gravidanza nelle ET è rilevante ed esiste una ampia letteratura sull'argomento.

Le prime due gravidanze in donne trombocitemiche sono state descritte da Hoagland nel 1978;<sup>2</sup> a seguire sono usciti vari case reports negli anni ottanta,<sup>3,4,5,6</sup> a metà degli anni novanta sono comparse le prime reviews sull'argomento<sup>7, 8, 9</sup> seguite da altre più recenti;<sup>10, 11, 12, 13</sup> queste ultime, che in genere prendono in considerazione lavori con non meno di 6 gravidanze, riportano in totale circa 280 gravidanze in 147 pazienti.

Nel complesso la letteratura suggerisce che il rischio di complicanze nelle donne gravide affette da ET sia superiore a quanto si osserva nella popolazione generale; le complicazioni materne sembra siano rare, mentre sono state spesso descritte alterazioni feto-placentari quali aborti, parti pre-

maturi, ritardi della maturazione intrauterina e casi di abruption placentae.

La relativa rarità di gravidanze in donne con ET, comunque, rende difficile avviare studi controllati e prospettici e pertanto le analisi retrospettive risultano al momento l'unica fonte di informazioni disponibili per definire la storia naturale della gravidanza nelle ET.

### **Fisiopatologia**

La fisiopatologia delle complicanze gravidiche in corso di ET non è ancora del tutto chiarita ma sono stati spesso documentati istologicamente infarti placentari o distacchi da emorragie placentari.

Benché sia noto che la combinazione di più fattori protrombotici, siano essi congeniti o acquisiti, causi un incremento del rischio di complicanze al feto e alla madre, sono disponibili pochi studi in cui siano stati eseguiti sistematicamente screening coagulativi in donne gravide con ET e pertanto le informazioni disponibili sull'argomento non sono adeguate.

### **Associazione tra ET e difetti coagulativi protrombotici: esperienza di Padova**

A Padova, è stato effettuato lo studio coagulativo delle pazienti affette da trombocitemia essenziale comprendente dosaggio dell'antitrombina III, della proteina C ed S (attività ed antigene), del PAI-1, la ricerca del fattore V Leiden e della variante protrombinica A20210G, degli anticorpi antifosfolipidi, dell'omocisteina.

Tra le 16 gravidanze in 13 donne con ET da noi pubblicate nel 1999,<sup>16</sup> solamente in 2 pazienti (15.4%) è stata riscontrata l'associazione con fattori di rischio protrombotico. Si trattava rispettivamente di una donna con fattore V Leiden omozigote la cui unica gravidanza si è conclusa con parto cesareo pretermine di un bambino immaturo e di un'altra donna con sindrome da anticorpi antifosfolipidi che ha presentato 2 aborti nel primo trimestre. Una (7.7%) delle altre 13 gravidanze in donne

senza fattori di rischio protrombotico si è conclusa in aborto del 1° trimestre e le altre 12 hanno avuto esito favorevole. Successivamente, abbiamo avuto l'opportunità di studiare altre 24 gravidanze in 17 donne con ET, una delle quali portatrice di anticorpi antifosfolipide le cui 2 gravidanze sono risultate in aborti del 1° trimestre.

Nessuna delle altre donne era portatrice di alterazioni coagulative protrombotiche. Ciononostante, 5 gravidanze sono esitate in aborti del 1° trimestre mentre le rimanenti 17 in nascite di bambini sani. Nell'insieme, pertanto, abbiamo valutato 40 gravidanze in 30 donne. Delle 10 gravidanze registrate con esito infausto, 5 (50%) sono occorse nelle uniche 3 donne portatrici di alterazioni coagulative protrombotiche.

#### **Fattori predittivi di complicanze ostetriche**

È noto che nel corso della gravidanza il numero di piastrine tende a ridursi; tale fenomeno viene osservato abitualmente anche nelle donne con ET ed è anzi più rilevante di quanto si osservi nelle gravidanze delle donne sane. La riduzione del numero di piastrine va attribuita all'aumento dei volumi plasmatici nella gravidanza (da diluizione) ed in parte al sequestro placentare (da sequestro). Secondo alcuni autori, tanto più si riduce il numero delle piastrine nei casi di ET tanto più migliora l'outcome della gravidanza<sup>9,14</sup> ma i dati disponibili non chiariscono se esista una relazione tra il numero di piastrine all'inizio della gravidanza e l'esito della stessa. Anche l'esito infausto di una prima gravidanza non appare condizionare in alcun modo l'esito delle successive.<sup>15</sup>

#### **Nati vivi**

I 2/3 delle gravidanze di donne con ET si conclude con la nascita di bambini sani dei quali circa il 10% nasce pretermine.

Un 1/3 circa delle gravidanze ha invece esito infausto, prevalentemente per aborto nel primo trimestre e, con minore frequenza, per morte fetale intrauterina, ritardi di crescita e abruption placentae.

#### **Aborti del primo trimestre**

La maggioranza dei problemi nelle donne con ET è dovuto ad aborti del primo trimestre che incidono per circa il 27% di tutte le gravidanze. Va peraltro ricordato che l'incidenza di tale complicazione è, nella popolazione gravida normale, del 15-20%. Inoltre circa il 2% di tutte le donne in età fertile va incontro ad aborti ricorrenti.

#### **Aborti, perdite fetali del III trimestre e nati morti**

La perdita tardiva (secondo-terzo trimestre) del prodotto del concepimento è invece rara nella popolazione

generale ed è valutata ammontare a circa 1 caso ogni 200 gravidanze. Se si sommano i casi di morte fetale intrauterina e di nati morti nelle donne con ET la percentuale sale a oltre il 10%.

#### **Immaturità fetali e parti pretermine**

Il ritardo della maturazione fetale, che si incontra nel 3% circa dei figli di donne con ET, è dovuto ad infarti placentari. Assommata ai casi di parto pretermine, queste nascite rappresentano circa il 15% di tutti i parti nelle donne con ET.

#### **Complicazioni materne**

Le complicanze trombo-emorragiche della madre con ET sembrano essere decisamente poco frequenti e non sono descritte complicanze emostatiche tra le cause di morte. Tuttavia, sono riportati in letteratura alcuni casi di trombosi maggiori (trombosi dei seni venosi cerebrali, trombosi venose profonde e attacchi ischemici transitori),<sup>10</sup> molti dei quali complicano il periodo post-partum. Più rare le emorragie maggiori avvenute tutte in soggetti non sottoposti a terapia antiaggregante, ma con malattia di von Willebrand acquisita.<sup>17</sup> Le trombosi materne complicano meno del 5% delle gravidanze e le emorragie, di regola di modesta entità, meno del 10%.

#### **Terapia della trombocitemia in gravidanza**

Il trattamento della ET in gravidanza è attualmente ancora discusso e non vi sono evidenze che ci suggeriscano decisamente le scelte migliori da fare. Facendo riferimento ai dati sempre più numerosi sul trattamento nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi e sulla trombofilia congenita, alcuni autori<sup>13</sup> ritengono difficile non offrire anche alle pazienti con ET lo stesso trattamento antiaggregante con *aspirina*. Infatti l'*aspirina* non è teratogena, riduce il rischio di nascite pretermine, induce un rischio basso di emorragie nella madre e nel feto. Peraltro, alcune ampie casistiche pubblicate sull'uso dell'*aspirina* nelle gravidanze delle donne con ET non sono state in grado di dimostrare un effetto positivo della terapia antiaggregante nemmeno nei casi la cui prima gravidanza aveva avuto esito infausto.<sup>15</sup> Al contrario, Grieshammer,<sup>18</sup> ha riportato il 68% di nati vivi in donne in terapia con *aspirina* a fronte di meno di 50% nelle donne senza terapia, differenza statisticamente significativa e Barbuì nel 2004<sup>19</sup> ha confermato che l'*aspirina* appare utile nelle gravidanze delle malattie mieloproliferative.

Non sono invece disponibili dati relativi all'uso di *eparina* nelle gravidanze delle donne con ET. Sono infatti solo riportati casi aneddotici in cui le *low molecular weight heparins* (LMWH) sono state utilizzate in pazienti con precedenti complicanze trombotiche e al momento l'indicazione sussiste per casi con associati

altri fattori di rischio protrombotico.

L'indicazione all'uso di citostatici nelle donne trombocitemiche in età fertile è molto dibattuta. È ragionevole ritenere che, allorché una donna con ET intenda procreare, sia opportuno possibilmente procrastinare l'uso di citoriduttori, riservando questi farmaci solo a casi ad elevato rischio trombotico o con elevatissime conte piastriniche associate ad emorragie maggiori.

La maggioranza degli autori<sup>13,15</sup> ritiene che, nel caso sia necessaria durante la gravidanza una citoriduzione, l'interferone- $\alpha$  (IFN) rappresenti il trattamento di prima scelta. Infatti in una recente review<sup>10</sup> l'uso di IFN migliora l'esito di gravidanze in donne con ET e precedente aborto. Una ampia e significativa letteratura documenta che l'uso di IFN in varie malattie ematologiche è scevro da complicanze o teratogenicità: il farmaco non attraversa la placenta, ma passa nel latte e quindi va sconsigliato l'allattamento nelle donne in terapia.

L'anagrelide, molecola capace di passare la placenta e causare piastrinopenia nel feto, non è raccomandata durante la gravidanza. Tuttavia, sono state segnalate una gravidanza normale ed un aborto del primo trimestre in donne trattate con anagrelide all'inizio della gravidanza.<sup>15</sup>

L'idrossiurea, il citostatico più comunemente usato nella ET, è una piccola molecola in grado di passare facilmente la placenta ed è teratogena in numerosi animali nei quali sono stati descritti ossificazione inadeguata delle ossa del cranio, idrocefalia, agenesie vertebrali; inoltre nelle scimmie rhesus l'idrossiurea ha causato aborti spontanei e immaturità fetali. Tali complicanze sono però state osservate con dosi 10-100 volte superiori a quelle usate negli umani. Harrison<sup>13</sup> ha recentemente preso in considerazione 55 casi di gravide affette da ET in trattamento con idrossiurea: delle 46 gravidanze a termine, il 91% è esitato in nati sani, 4 in morti intrauterine e solo in un caso sono state documentate anomalie gravi del feto. I problemi minori (10 nati prematuri, 1 immaturità fetale e 1 pre-eclampsia) sono stati frequenti quanto nella popolazione normale, ma il breve follow up dei nati non ha permesso di escludere tossicità a lungo termine, in particolare di natura maligna.

Pertanto, l'idrossiurea appare meno embriotossica di quanto ci si poteva aspettare ma i produttori suggeriscono di attendere almeno 3-6 mesi dalla sospensione del farmaco prima di avviare una gravidanza.

### **Paternità di pazienti con malattie mieloproliferative**

I più comuni affetti avversi dei farmaci chemioterapici sulla riproduzione nell'uomo sono la perdita della libido, l'infertilità e l'alterazione della morfologia e del-

la conta spermatica. Se il danno non è severo, la spermatogenesi torna rapidamente normale dopo la sospensione del farmaco e quando ciò avviene non esistono evidenze per immaginare un aumento del rischio di tossicità embrionale. Non vi è al momento alcuna segnalazione di anomalie genetiche in figli di uomini in terapia con idrossiurea ma i produttori suggeriscono la sospensione del farmaco per almeno 3 mesi prima di avviare rapporti non protetti. Tanto l'IFN che l'anagrelide rappresentano alternative adeguate all'idrossiurea in uomini che intendano procreare.

### **Conclusioni**

La gravidanza nelle donne con trombocitemia essenziale non è un evento comune, ma il problema di gestire la gravidanza di queste donne non può essere ignorato. A fronte di una buona percentuale di donne trombocitemiche che hanno gravidanze con esito favorevole, senza alcun approccio terapeutico, ve ne sono altre che sviluppano complicanze ed in particolare vanno incontro a ripetute perdite del prodotto del concepimento. Le possibilità terapeutiche per queste ultime sono rappresentate da aspirina, LMWH e IFN. Purtroppo a tutt'oggi non siamo in grado di dire con certezza quali siano le donne che richiedono un trattamento e quale sia per loro la migliore terapia. L'orientamento è per un approccio poco invasivo con somministrazione di aspirina a basse dosi in assenza di rischio trombotico o in presenza di generici rischi trombotici arteriosi (fumo, diabete, dislipidemia, ecc) e di LMWH nei casi con associate concause di rischio protrombotico. La terapia citostatica con IFN va invece riservata ai casi ad alto rischio di trombosi o di emorragia.

### **Bibliografia**

- McNelly RJ, Roman E, Cartwright RA: Leukemias and lymphomas: time trend in the UK, 1984-93. *Cancer Causes & Control* 1999;10:35-42.
- Hoagland HC, Silverstein MN: Primary thrombocythemia in the young patient. *Mayo Clin Proc* 1978;53:578-580
- Kaibara M, Kobayashi T, Shinsaku M: Idiopathic thrombocythemia and pregnancy: report of a case. *Obstet Gynecol* 1985;65:35
- Snethlage W, Ten Cate JW: Thrombocythemia and recurrent late abortion: normal outcome of pregnancies after antiaggregatory treatment. Case report. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:386-389
- Jones EC, Mosesson MW, Thomason JL, Jackson TC: Essential thrombocythemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;7:501-503
- Ferrari A, Mazzucconi G, Martinelli E, Giona F, Paesano R, Pachi A: Pregnancy in a young woman affected by essential thrombocythemia: a case report. *Haematologica* 1987;78:115-116
- Radaelli F, Colombi M, Maiolo AT: Essential thrombocythemia in pregnancy: report of four cases. *Haematologica* 1994;79:360-363
- Randi ML, Barbone E, Rossi C, Girolami A: Essential thrombocythemia and pregnancy: a report of six normal pregnancies in five untreated patients. *Obstet Gynecol* 1995; 83:915-917
- Griesshaammer M, Heimpel H, Pearson TC: Essential thrombocythemia and pregnancy. *Leuk Lymph.* 1996;22 (S1):57-63
- Vantroyen B, Vanstraelen D: Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2<sup>o</sup> and no treatment. A comparative analysis of the literature. *Acta Haematol* 2002;107:158-169

- 11 Griesshammer M, Pearson T: Fertility, pregnancy and the management of myeloproliferative disorders. *Baillere's Clin Hematol* 1998;11:859-873
- 12 Elliot MA, Tefferi A: Thrombocytopenia and pregnancy. *Best Practical Research in Clin Hematol* 2003M;16:227-242
- 13 Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br. J Haematol* 2005;129:293-306
- 14 Chow EY, Haley LP, Vickers LM: Essential thrombocytopenia in pregnancy: platelet count and pregnancy outcome. *Am J Hematol* 1992;41:249-251
- 15 Wright CA, Tefferi A: A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2001;66:152-159
- 16 Randi ML, Rossi C, Fabris F, Girolami A: Essential thrombocytopenia in young adults: treatment and outcome of 16 pregnancies. *J Int Med* 1999;246:517-518
- 17 Bangerter M, Guthner C, Beneke H, Hildebrand A, Grunewald M, Griesshammer M: Pregnancy in essential thrombocytopenia: treatment and outcome of 17 pregnancies. *Eur J Haematol* 2000;65:165-169
- 18 Griesshammer M, Grunewald M, Michiels JJ: Acquired thrombophilia in pregnancy: essential thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:205-212
- 19 Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, Mazzucconi MG, Rodeghiero F, Tura S: Practice guidelines for the therapy of essential thrombocytopenia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group of Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004;89:215-232.