

CASOS CLÍNICOS

Tratamiento antiagregante en la trombocitemia esencial asociada al embarazo

J. Garriguet^a, A. Vicente^b, C. Chica^a, J.A. Castillejo^b y M. Gómez-Vidal^a

^aLínea de Procesos Materno-Infantil y Ginecológicos S. Hospital Alto Guadalquivir, Jaén. España.

^bServicio de Hematología. Hospital Alto Guadalquivir. Jaén. España.

SUMMARY

The association between essential thrombocytemia and pregnancy is infrequent. Our patient was in a thrombocytosis study when she became pregnant. She had a previous obstetric history with a poor outcome, having had a previous pregnancy interrupted in the first trimester and a threatened abortion in this pregnancy. After weighing up the risks and benefits we decided on a therapeutic interventionist stance, prescribing low dose antiaggregatory platelets combined with 100 mg of aspirin until the 36th week of pregnancy, and then changing to 2,500 units daily of dalteparin until delivery. The pregnancy and labour developed favourably, without any complications.

INTRODUCCIÓN

En 1951 el hematólogo americano William Damshek acuñó el término de síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) a un grupo diverso de hemopatías adquiridas¹. Los procesos incluidos dentro de la denominación genérica de SMPC fueron los siguientes: leucemia granulocítica crónica (LGC), policitemia vera (PV), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MF/MM) y trombocitemia esencial (TE), siendo éste el menos frecuente.

Los marcadores analíticos de la TE que definen el diagnóstico son trombocitosis superior a 600.000 plaquetas/ml (si bien aportaciones actuales bajan este límite a 400.000 plaquetas/ml), hiperplasia megacariocítica en el estudio de médula ósea, cultivo in vitro de progenitores mieloideos de sangre periférica y ausencia del cromosoma philadelfia, de fibrosis medular importante con cuadro leucoeritroblástico y de masa eritrocitaria elevada como diagnóstico diferencial de otros SMPC (LCM, MF/MM y PV respectivamente).

Aceptado para su publicación el 20 de noviembre de 2002.

TABLA I. Causas de trombocitosis reactiva

Hemorragia aguda
Esplenectomía y atrofia esplénica
Neoplasias
Enfermedades inflamatorias crónicas
Infecciones
Síndromes linfoproliferativos
Postoperatorios y fracturas
Estados ferrodeficitarios
Ciertas anemias hemolíticas

te)^{1,2}. Se deben descartar, a su vez, procesos que originen trombocitosis reactiva (tabla I)^{1,2}.

En el tratamiento de la TE se han ensayado diferentes alternativas: desde agentes citorreductores (fundamentalmente hidroxiureas, busulfán y pipobromán)¹⁻⁴ hasta fármacos más recientes (anagrelida, interferón alfa)^{4,7}, sin olvidar los antiagregantes, como el ácido acetilsalicílico (AAS)^{4,8} y las heparinas⁹, e incluso el recambio plaquetario¹⁰. El empleo de una u otra terapia dependerá del grado de severidad de la enfermedad y de las complicaciones trombohemorrágicas.

En general, el pronóstico es bueno, con una supervivencia mejor que otros SMPC y un acortamiento discreto de las expectativas de vida^{1,11}. Una pequeña proporción de casos realiza una transformación a leucemia aguda (< 5%) o más excepcional a MF/MM^{1,12,13}.

CASO CLÍNICO

Paciente sundigesta de 30 años de edad acude a nuestra consulta prenatal en la semana 10 de gestación por referir sangrado vaginal. Tras exploración y ecografía se diagnostica amenaza de aborto. Entre los antecedentes obstétricos cabe destacar un aborto difrido del primer trimestre en su anterior embarazo. En el control analítico advertimos trombocitosis ya conocida y en estudio por hematología de una probable TE, confirmándose tras las pruebas complementarias y analíticas practicadas (tabla II). Decidimos conjun-

TABLA II. Pruebas complementarias y analíticas practicadas

Hematimetría: Leucocitos 10 millones/ml (80 segmentados, 18 linfocitos y 2 monocitos); hemoglobina: 14,2 g; hematocrito: 41%; VCM: 88,5 fl; HCM: 30,1 pg; CHCM: 34,1 g; plaquetas: 588.000/ml
Frotis s.p.: ocasional presencia de megatrombosis
Estudio de coagulación: AP, 98%; TTPa, 32"/32"
VSG: 12 mm la primera hora
Bioquímica: normal, incluida LDH
PCR: normal
Serología virus hepatitis B y C: negativas
ANA: negativos
Proteinograma: normal
Cuantificación de inmunoglobulinas: normal
Beta-microglobulina sérica: normal
Fosfatasa alcalina intragranculocitaria: 78 (normal: 20-80)
Ecografía abdominal: sin alteraciones relevantes
Estudio de agregación plaquetaria: normalidad con los inductores testados
Reordenamiento BCR/ABL: negativo
Estudio citogenético: normal
Biopsia ósea: hallazgos compatibles con trombocitemia esencial
Masa eritrocitaria: 29,04 ml/kg (normal < 32 ml/kg)
Cultivo in vitro de progenitores mieloides de sangre periférica: patrón de crecimiento compatible con síndrome mieloproliferativo crónico

VCM: valor corpuscular medio; HCM: concentración media de hemoglobina; PCR: proteína Creativa; ANA: anticuerpos antinucleares.

tamente con los hematólogos, teniendo en cuenta el antecedente de aborto y la amenaza de éste en la gestación actual, instaurar tratamiento antiagregante con AAS a dosis bajas (100 mg), suspendiéndolo a las 36 semanas en prevención de posibles complicaciones hemorrágicas en el alumbramiento e instaurando heparina de bajo peso molecular (HBPM) a razón de 2.500 U/día. El control prenatal es llevado a cabo muy de cerca en la consulta de alto riesgo obstétrico y en hematología. Todos los controles, tanto clínicos, analíticos, ecográficos y perfiles biofísicos, transcurrieron dentro de la normalidad hasta el parto, aconteciendo éste espontáneo a las 40 semanas sin complicaciones periparto y obteniendo un recién nacido de 3.390 g sin alteraciones neonatales.

DISCUSIÓN

La TE es un trastorno hematológico de escasa incidencia, y en asociación con el embarazo existen pocas series descritas en la literatura. Se presenta generalmente en edad adulta (55-60 años)^{1,4,14}, sin embargo hay un pico de frecuencia en mujeres jóvenes (25-30 años)^{4,15}. Alrededor del 50% evoluciona de

manera asintomática¹. En otras ocasiones el diagnóstico ya es conocido antes de la gestación, bien porque se haya iniciado con manifestaciones trombohemorrágicas o sencillamente después de un análisis de sangre casual, como fue nuestro caso. En estudio por el servicio de hematología cuando quedó embarazada.

Una vez establecido el diagnóstico nos planteamos, conjuntamente con el servicio de hematología, qué actitud tomar, siempre teniendo en cuenta el antecedente de aborto previo y la amenaza de aborto actual en la semana 10 de gestación.

Efectos del embarazo sobre la enfermedad

El embarazo *per se* no afecta negativamente a la historia natural de la TE^{2,4}. Cuando la enfermedad afecta a mujeres jóvenes la evolución es normalmente benigna¹⁶.

Efectos de la enfermedad sobre el embarazo

Por el contrario, la gestación sí se ve salpicada adversamente en un porcentaje muy elevado por esta hemopatía. Las complicaciones más frecuentes descritas son: *aborto del primer trimestre, retardo del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta, preeclampsia, parto pretérmino*^{2,4,9,10,15,17-20} e *incluso muerte fetal intrauterina*^{10,21}.

Varias eran las alternativas que adoptar: abstenernos de cualquier tratamiento, como abogan algunos autores², al no hallar diferencias significativas en cuanto a la evolución de la gestación entre las mujeres tratadas y las que no recibieron tratamiento; o pasar a un manejo activo mediante terapia antiagregante, como hicimos nosotros, una vez obtenido el consentimiento de la paciente y teniendo en cuenta los antecedentes obstétricos desfavorables. Lógicamente no consideramos en ningún momento el empleo de fármacos citotóxicos (hidroxiurea, busulfán, pipobromán, anagrelida) de eficacia incuestionable^{3,4}, pero de una teratogenicidad contrastada⁴. La tromboféresis se lleva a cabo como medida de emergencia²². El interferón alfa parece una buena opción terapéutica cuando está indicada la mielosupresión²³ por su seguridad en el embarazo al no cruzar la barrera placentaria²⁴, pero éste no era nuestro caso. Por consiguiente decidimos aplicar terapia antiagregante combinando AAS y HBPM al final de la gestación después de suspender la aspirina a la 36 semanas de gestación, a dosis bajas (100 mg y 2.500 U/día, respectivamente) en un intento de frenar los posibles efectos de la TE sobre el embarazo. El inconveniente de este tratamiento son los probables trastornos hemorrágicos inhe-

rentes a los antiagregantes²⁵, sin embargo a las dosis administradas no suelen aparecer. Nos abstuvimos de aplicar analgesia epidural en el parto al considerarla contraindicada en la TE, sin embargo un reciente estudio utiliza la tromboelastografía como marcador diagnóstico en el empleo con éxito de técnicas regionales durante el parto en gestantes portadoras de esta enfermedad²⁶.

CONCLUSIONES

La TE forma parte de los SMPC, presentándose con más frecuencia en edad adulta. No obstante, hay un pico de incidencia en la mujer joven, y en este caso puede describirse asociada a la gestación.

Esta entidad puede estar diagnosticada antes del embarazo o diagnosticarse durante éste al evolucionar, generalmente en gente joven, de manera asintomática. En estos casos, quizás la mejor actitud sea la no intervencionista desde el punto de vista terapéutico.

Creemos que los agentes antiagregantes son una alternativa válida como profilaxis de malos resultados obstétricos cuando hay antecedentes al respecto.

Otros tratamientos más agresivos, como los anti-neoplásicos, deben reservarse exclusivamente para cuando la gravedad de la enfermedad así lo aconseje, y discutiéndolo con la paciente. Otras pautas de tratamiento, como la plaquetoféresis, sólo se emplean a modo de emergencia para obtener una reducción rápida de plaquetas. El interferón alfa, al poder utilizarse durante el embarazo por estar exento de riesgos teratógenos, se convierte en el fármaco de primera elección en la gestante con TE que requiere mielosupresión, pero la experiencia con este agente en el embarazo es reducida.

RESUMEN

La trombocitemia esencial y embarazo es una asociación infrecuente. Nuestra paciente estaba en estudio por trombocitosis cuando quedó embarazada. Presentaba antecedentes de malos resultados obstétricos, como una gestación interrumpida previa del primer trimestre y una amenaza de aborto actual. Tras sopesar riesgos-beneficios nos decantamos por una actitud intervencionista desde el punto de vista terapéutico, prescribiendo antiagregantes plaquetarios a dosis bajas, combinando 100 mg de aspirina hasta la semana 36 de gestación, sustituyéndola por 2.500 unidades de dalteparina diarias hasta el parto. El embarazo y parto evolucionaron favorablemente sin ningún tipo de com-

plicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Sánchez Fayos J, Outerío T, Calabuig J, Sánchez Guilarte J, Bosch JM, Rodríguez Centella C, Prieto E. Síndromes mieloproliferativos crónicos. En: Tratado de Medicina Interna Medicine. Internacional de Ediciones y Publicaciones, S.A., Madrid, 1988; 550-563
- Beressi AH, Tefferi A, Silverstein MN, Petitt RM, Hoagland CH. Outcome analysis of 34 pregnancies in women with essential thrombocythaemia. *Arch Intern Med* 1995; 155(11): 1217-1222
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodighiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythaemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1132-1136
- Tefferi A, Solberg LA Jr, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythaemia. *The American Journal of Medicine* 2000; 109(2): 141-149
- Tefferi A, Silverstein MN, Petitt RM, Mesa RA, Solberg LA Jr. Anagrelide as a new platelet-lowering agent in essential thrombocythaemia: mechanism of action, efficacy, toxicity, current indications. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 379-383
- Solberg LA Jr, Tefferi A, Oles KJ, Tarach JS, Petitt RM, Forstrom LA, Silverstein MN. The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis. *Br J Haematol* 1997; 99: 174-180
- Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythaemia. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 463-472
- Van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, Van de Moesdijk D, Michiels JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol* 1997; 97 (1): 179-184
- Snethlage W, Ten Cate JW. Thrombocythaemia and recurrent late abortions: normal outcome of pregnancies after antiaggregatory treatment: case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 386-388
- Mercer B, Drouin J, Jolly E, D'Anjou G. Primary thrombocythaemia in pregnancy: a report of two cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159 (1): 127-128
- Rozman C, Giralt M, Feliu E, Rubio D, Cortés MT. Life expectancy of patients with chronic non leukemia myeloproliferative disorders. *Cancer* 1991; 67 (10): 2658-2663
- Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F. Clinical course of essential thrombocythaemia in 147 cases. *Cancer* 1990; 66 (3): 549-556
- Tefferi A. Risk-based management in essential thrombocythaemia. In: *Hematology* 1999; Washington, DC: American Society of Hematology; 1999: 172-177
- McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol* 1997; 15 (4): 173-189
- Bellucci S, Janvier M, Tobalem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, et al. Essential thrombocythaemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer* 1986; 58 (11): 2440-2447
- Hoagland HC, Silverstein MN. Primary thrombocythaemia in the young patient. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 578
- Falconer J, Pineo G, Blahey T, Bowen T, Docksteader B, Jadusingh I. Essential thrombocythaemia associated with recurrent abortions and fetal growth retardation. *Am J Hematol* 1987; 25: 345-347
- Linares M, Pastor E, Jarque I, Sanz G, Sanz M. Essential th-

- rombocythaemia and pregnancy. Am J Hematol 1988 (1); 28-66
- 19. Sanada M. Three successful pregnancies in a woman with essential thrombocythaemia. Eur J Haematol 1989; 42: 215-216
 - 20. Ferrari A, Mazzucconi MG, Martinelli E, Giona F, Paesano R, Pachi A. Pregnancy in a young woman affected by essential thrombocythaemia: a case report. Haematologica 1989; 74 (1): 115-116
 - 21. Kaibara M, Kobayashi T, Matsumoto S. Idiopathic thrombocythaemia in pregnancy: a report of a case. Obstet Gynecol 1985; 65 (3): 18-19
 - 22. Hoagland HC, Perry MC. Thrombocythaemia (thrombocytosis). J Am Med Assoc 1976; 21:2330
 - 23. Delage R, Demers C, Cantin G, Roy J. Treatment of essential thrombocythaemia during pregnancy with interferon-alpha. Obstet Gynecol 1996; 87(5): 814-817
 - 24. Waysbort A, Giroux M, Mansat V, Teixeira M, Dumas JC, Puel J. Experimental study of transplacental passage of alpha-interferon by two assay techniques. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37(6):1232-1237
 - 25. Beard J, Hillmen P, Anderson CC, Lewis SM, Pearson TC. Primary thrombocythaemia in pregnancy. Br J Haematol 1991; 177 (3): 371-374
 - 26. Lowenwirt I, Dadic P, Krishnamurthy V. Essential thrombocythaemia and epidural analgesia in the parturient. Reg Anesth 1996; 21(6): 525-528

INFORMACIÓN

XVI Simposio anual sobre Ecografía Obstetrico-Ginecológica

Madrid, 13 y 14 de marzo de 2003.

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Fax: 915 374 401 (Srta. Raquel).