

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriával szövődött várandósság ritka esete

Horányi Dániel dr.¹ ■ Várkonyi Andrea dr.² ■ Nagy Gyula Richárd dr.³
Bodó Imre dr.² ■ Masszi Tamás dr.²

Egyesített Szent István és Szent László Kórház, ¹Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály,

²Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria igen ritka hematológiai betegség. Várandósság alatt különösen nagy kockázatot jelent, mind az anyára, mind a magzatra nézve. A betegségben szenvedőknél a terhesség sokáig ellenjavallt volt a magas kockázat miatt. Az utóbbi időben az eculizumab monoklonális antitest alkalmazása mellett a szövődmények csökkentésével lehetővé vált a terhességek biztonságosabb kiviselése. A betegséggel szövődött várandósságok esetén leggyakrabban thromboemboliás szövődmények fordulnak elő, a várandósság alatt folyamatos véralvadást gátló kezelés javasolt. Az ismertetett esetben az 5 éve ismert paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában szenvedő beteg 29 éves korában esett teherbe először. A terhessége 11. hetében sinusthrombosis alakult ki, amelyből szövődménymentesen gyógyult. Ezt követően, eculizumab védelmében terhessége és szülése is szövődménymentes volt. A szakirodalomban nagyon kevés eset áll rendelkezésre a paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriával szövődött várandósságokat tekintve, de az utóbbi időben a kezelésében alkalmazott eculizumab várandósság alatti alkalmazhatóságával több sikeres terhességet mutattak be. *Orv. Hetil.*, 2016, *157*(23), 916–918.

Kulcsszavak: paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria, várandósság, thrombosis

Rare case of a pregnancy in a woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Case report

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare hematological disease. It is associated with increased maternal and fetal complications to such an extent that pregnancy has been considered relatively contraindicated in woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Recently, eculizumab, a monoclonal antibody, has been shown to decrease complications during pregnancies. The highest risk is thromboembolic complication and, therefore, anticoagulant is a standard therapy during pregnancy. In the presented case, a 29-year-old woman with a 5-year history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria had a pregnancy. It was her first pregnancy and was complicated by a sinus thrombosis at the 11th gestational week. After the introduction of eculizumab treatment, the remaining period of pregnancy and delivery were uncomplicated. There are only a few cases in the literature about pregnancy in woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who are treated with eculizumab. This monoclonal antibody seems to be safe and it likely prevents many of the complications otherwise observed.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, pregnancy, thrombosis

Horányi, D., Várkonyi, A., Nagy, Gy. R., Bodó, I., Masszi, T. [Rare case of a pregnancy in a woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Case report]. *Orv. Hetil.*, 2016, *157*(23), 916–918.

(Beérkezett: 2016. február 19.; elfogadva: 2016. március 26.)

Rövidítések

DAF = decay accelerating factor; FLAER = fluorescein-labeled aerolysin; LMWH = alacsony molekulásúlyú heparin; MAC = membrane-attack complex; PIG-A = phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyl; PNH = paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria

A paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH) a haemopoeticus őssejtek PIG-A (phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyl) mutációjának következménye. E mutáció következtében a PNH-s klónhoz tartozó sejtekről hiányzik a „foszfoinozitolhorgony”, és következésképpen valamennyi olyan membránfehérje, amelyet normálsejteken az a horgony rögzít a membránhoz. Számos ilyen fehérje van, ezek közül a patogenezis szempontjából a komplementrendszer CD55 és CD59 fehérjéinek a hiányát tartják legfontosabbnak. A CD55 (decay accelerating factor – DAF) a komplementrendszer fontos inhibitora, gátolja a C3/C5 konvertázokat és ezáltal a C3a/C5a lerakódását a sejtmembránba. A CD59 is a komplementrendszer inhibitora, a membrane-attack complex (MAC) kialakulását közvetlenül gátolja. E két fehérje hiánya a PNH-s klón vörösvértestjeinek membránjában e sejteket a komplementrendszerrel szemben sebezhetővé teszi – ez a mechanizmusa a PNH-ban észlelhető intravasculáris hemolízisnek. A szabad hemoglobin egy jó része a vesén keresztül haemosiderinuria formájában elvész, ezért e betegek gyakran vashiányossá válnak. A komplementindukált sejtsejtésés során, amely a fehérvérsejteket és trombocytákat is érinti, nagy mennyiségű trombolasztin szabadul fel. Ez felelős e betegek súlyos thromboshajlamáért. Végül a csontvelői működés károsodása – ennek mechanizmusát ismerjük a legkevésbé – pancytopeniához, csontvelő-elégtelenséghez vezethet. A PNH felismerésének nehézségét az adja, hogy a fent említett tünetek (intravasculáris Coombs-negatív anaemia, vashiány, thromboticus események és csontvelő-elégtelenség) külön-külön vagy változatos kombinációkban jelentkezhetnek. Régen a diagnózis laboratóriumi felállítása sem volt könnyű, e tünetek laboratóriumi megjelenését kellett megragadni (emelkedett LDH- és indirektbilirubin-, csökkent haptoglobinszint, haemosiderinuria, Coombs-reakció negativitása, sucrose lysis test stb.), de a flowcitometria elterjedése óta ez a nehézség megszűnt, mert e módszerrel a sejteken a foszfoinozitolhorgony által kötött membránfehérjék hiánya közvetlenül vizsgálható.

A diagnózist flowcitometriás vizsgálattal állítjuk fel. Legalább két GPI-horgonyzott fehérjét (korábban CD55 és CD59, de újabban pontosabb módszerek is rendelkezésre állnak) és legalább két sejtvonalat (általában granulocyták és monocyták) kell vizsgálni. Fontos, hogy a vörösvértestek vizsgálata, különösen egy haemolyticus shub után, fals negatív eredményt adhat. A GPI-molekulához közvetlenül kapcsolódó aerolysin (fluorescein-labeled aerolysin – FLAER) vizsgálat, ami

pontosabb, specifikusabb, egyre inkább a standard diagnosztika részévé válik [1, 2].

A PNH a várandósság során komoly szövődeményekkel járhat, emeli a morbiditást és mortalitást [3]. Egy retrospektív tanulmány szerint 25%-ban a PNH-t először a várandósság alatt ismerik fel, ugyanebben a tanulmányban azt is leírták, hogy 24 esetből 5 halállal végződött, thromboembolia vagy fertőzés következtében [4]. PNH-val szövődött várandósságban a thromboemboliás szövődemények előfordulása 10% [4], ez a mortalitást jelentősen emelő tényező [3]. Hasonlóan a nem várandós esetekhez, a máj vagy agyi vénák thrombosisa fordulhat elő leggyakrabban, ennek megelőzéséhez, illetve kezeléséhez folyamatos antikoagulálás szükséges [1]. Alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH) adása mellett a trombocytaszám ellenőrzése javasolt, mert az antikoagulálás során a trombocytopenia rosszabbodhat, illetve heparin indukálta trombocytopenia kockázata áll fenn. Szüléskor ennek felfüggesztése, majd a szülés után, amilyen hamar csak lehet, az újraindítása indokolt legalább 6 héti a gyermekágyas időszakban [3].

A PNH kezelésében áttörést jelentett az eculizumab megjelenése. Az eculizumab egy humanizált rekombináns komplement (C5 komponens) -ellenes monoklonális antitest, amely a komplementrendszer végső közös útját gátolja, így gátolva a – PNH esetén folyamatosan aktivált – terminális komplementaktivációt és az ezáltal kiváltott lysis. 2003-ban minősítették „ritka betegség elleni gyógyszeré” [5]. Egy 2003-as esettanulmányban (az eculizumab előtti érában) PNH-val szövődött terhességben folyamatos antikoagulálás mellett, 37 hetes korban szülésindukciót végeztek idő előtti burokrepedés miatt, de tekintettel a sikertelenségre, császármetszéssel hozták a világra egy egészséges újszülöttet. A gyermekágyas időszakban vérzés miatt ismételt műtetre kényszerültek és eltávolították a méhet, illetve egy májvéna thrombosisa is kialakult [6]. 2013-ban *Morita és mtsai* 2 PNH-s kismama szerencsés kimenetelű várandósságáról számoltak be folyamatos antikoagulálás és eculizumabkezelés mellett [7]. Egy másik munkacsoport 7 várandósnál alkalmazta az eculizumabkezelést biztonsággal és sikerrel [8].

Esetismertetés

Az 5 éve ismertén PNH-ban szenvedő betegünk 29 éves korában esett teherbe. A beteg 14 évesen súlyos aplasticus anaemia miatt sikeres antithymocytoglobulin és cyclosporinkezelésen esett át, a PNH diagnózisát 5 évvel később panaszmentesen végzett kontroll laboratóriumi vizsgálatok alapján állították fel. Korábban terhessége nem volt, a már terhessége előtt ismert 90% körüli PNH-s klón jelenléte miatt profilaktikus warfarinkezelésben részesült (INR: 2–3), amit a terhesség felfedezésekor, a 4–5. héten terápiás dóziszú LMWH-ra (Clexane 2x0,6 ml sc.) váltottunk. Várandóssága első harmadában – a 11. terhességi héten – az anti-Xa-hoz illesztett terápi-

ás dózisban adott LMWH ellenére súlyos sinus transversus thrombosis alakult ki, ami miatt idegsebészeti beavatkozásra is szükség volt. Tekintettel arra, hogy terápiás antikoagulálás mellett következett be az életveszélyes thromboticus esemény, és a terhesség – mint a PNH miatt már amúgy is emelkedett thrombosis-hajlamosító tényező – még fennállt, az egyetlen további lehetőségnek az intravasculáris haemolysis és a thrombosis-hajlamosító csökkentésére az eculizumabkezelés maradt. A szükséges engedélykérés beszerzése után sürgősséggel – az anti-Xa-szinthez illesztett, terápiás dózisú LMWH folytatása mellett – eculizumabkezelést indítottunk (az első négy héten heti 600 mg, majd kéthetente 900 mg dózisban). Ezzel a terápiával, folyamatos hematológiai kontrollvizsgálatok mellett, a beteg várandóssága panaszmentesen és a korábbi sinustrombosison kívül más rendkívüli eseménytől mentesen telt, neurológiai tünetei teljesen regrediáltak. Az évek óta laboratóriumi jellemzőkkel (1000 U/L körüli LDH, reticulocytosis, mérhetően alacsony haptoglobin, enyhe anaemia) jól követhető folyamatos intravasculáris haemolysis megszűnt, laboreltérései normalizálódtak. A 39. terhességi héten szülésindítást végeztünk ballonos méhszájérleléssel, majd oxitocinos fájásasszisztálás mellett segítettünk a világra egy egészséges fiú újszülöttet. A szülést követő harmadik napon a mamát és egészséges kisfiát otthonába bocsátottuk.

Mivel PNH esetén az eculizumabkezelés a szerzett mutáció révén kialakult betegséget nem gyógyítja meg, hanem kezeli, az eculizumabkezelés élethossziglan adandó, felfüggesztése esetén „rebound effektusról”, súlyos szövődményekről is beszámoltak. Így esetünkben a kismamát élete végéig tervezzük – 2 hetente adott rövid fenntartó infúziós kezeléssel – eculizumabbal kezelni. A gyermekágyas időszak folyamatos antikoagulálás és eculizumab adása mellett szövődménymentesen telt. Az azóta eltelt időben orális antikoagulálásra tértünk vissza az eculizumabkezelés mellett. Anya és gyermeke jelenleg is jól vannak.

Megbeszélés

Az irodalomban rendkívül kevés eset áll rendelkezésünkre PNH-s nők várandósságával kapcsolatos tapasztalatokat illetően. A PNH nagyon ritka betegség, a thrombosis kialakulásának kockázata még ritkábbá tette e terhességek kiviselését. A folyamatos antikoagulálás és eculizumabkezelés mellett, ahogy más szerzők is [7, 8] tapasztalták, a várandósság kiviselése nagyobb biztonságban és sikerrel történhet. Természetesen így is hangsúlyoznunk kell, hogy terhesség során a PNH emelkedett kockázatot jelent a thromboemboliák tekintetében.

Az irodalmi adatok alapján a PNH-val szövődött várandósságok mind az anyára, mind a magzatra nézve is nagy kockázatot jelentenek. Kiemelendő, hogy a PNH-

ban szenvedő nőknél a kórtörténet részletes áttekintése alapvető fontosságú, különösképpen a korábbi cytopeniára, thrombosisokra és egyéb társuló betegségekre tekintettel. Váratlan eseményre minden második PNH-s várandósnál lehet számítani. A PNH-val szövődött várandósságokat magas kockázatúknak kell kezelni, folyamatos hematológiai kontrollvizsgálatok mellett, hematológus és szülész szoros együttműködésével biztosítva a várandósság biztonságos kiviselését [4], a szövődmények megfelelő gyors ellátását. További esetekre és tapasztalatokra van szükség ilyen hematológiai betegségekben szenvedő terhességeket illetően. Megállapítható – még a kisszámú esetet tekintve is –, hogy az eculizumabkezelés áttörést jelent a PNH-s kismamák számára, és e kezelés mellett a szövődmények kockázata lényegesen csökken.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A cikk megírásában minden szerző részt vett, végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Parker, C., Omine, M., Richards, S., et al.: Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2005, 106(12), 3699–3709.
- [2] Brodsky, R. A.: How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2009, 113(26), 6522–6527.
- [3] Tichelli, A., Socié, G., Marsh, J., et al.: Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann. Intern. Med.*, 2002, 137(3), 164–172.
- [4] Ray, J. G., Burows, R. F., Ginsberg, J. S., et al.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis*, 2000, 30(3), 103–117.
- [5] EPAR summary for the public: Soliris, ekulizumab. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000791/WC500054210.pdf
- [6] Björge, L., Ernst, P., Haram, K. O.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2003, 82(12), 1067–1071.
- [7] Morita, Y., Nishimura, J., Shimada, T., et al.: Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era. *Int. J. Hematol.*, 2013, 97(4), 491–497.
- [8] Kelly, R., Arnold, L., Richards, S., et al.: The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on long term eculizumab. *Br. J. Haematol.*, 2010, 149(3), 446–450.

(Horányi Dániel dr.,
Budapest, Nagyvárad tér 1., 1097
e-mail: horanyidani@gmail.com)