

Postępowanie u pacjentek z nowotworem mieloproliferacyjnym *BCR-ABL* ujemnym w ciąży

Management of patients with *BCR-ABL*-negative myeloproliferative neoplasm during pregnancy

Article history:

Received: 17.07.2019

Accepted: 31.07.2019

Joanna Góra-Tybor*

Klinika Hematologii UM w Łodzi, Polska

Streszczenie

Ciąża u pacjentki z nowotworem mieloproliferacyjnym (*myeloproliferative neoplasms* – MPN) *BCR-ABL* ujemnym wiąże się z szeregiem możliwych powikłań dotyczących zarówno matki, jak i płodu, takich jak: częstsze powikłania zakrzepowe i krwotoczne u matki, zwiększone ryzyko poronień, częstsze dysfunkcje łożyska i związane z nimi: opóźnienie wzrostu płodu, porody przedwczesne, późne utraty płodu. Opieka nad ciężarną z MPN wymaga ścisłej współpracy specjalistów hematologa i ginekologa oraz wdrożenia postępowania zgodnego z obowiązującymi standardami (właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej i ewentualnego leczenia cytoredukcyjnego). W artykule omówiono aktualne zalecenia dotyczące monitorowania i terapii w trakcie ciąży i okresie połogu u kobiety z MPN.

Abstract

Pregnancy during the course of *BCR-ABL*-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) characterizes increasing risk of maternal and fetal complications like: thrombotic and bleeding events, spontaneous abortion, utero-placental dysfunction resulted in fetal growth restriction, premature delivery, stillbirth.

Pregnancy in MPN patient necessarily requires effective collaboration between hematologists and obstetricians and introducing of treatment according to actual standards (proper antithrombotic prophylaxis and in some cases introduction of a cytoreductive therapy). The present paper provide an overview of an actual management algorithm during pregnancy and early post-partum period in women with MPN.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Insitute of Hematology and Transfusion Medicine. Published by Sciendo. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

nowotwór mieloproliferacyjny, nadpłytkowość samoistna, czerwienica prawdziwa, ciąża, terapia

Keywords:

myeloproliferative neoplasm, essential thrombocythemia, polycythemia vera, pregnancy, management

Wstęp

Nowotwory mieloproliferacyjne *BCR-ABL* ujemne – czerwienica prawdziwa (*polycythemia vera* – PV), nadpłytkowość samoistna (*essential thrombocytosis* – ET) i mielofibroza pierwotna (*primary myelofibrosis* – PMF) to choroby osób starszych, z medianą wieku zachorowania wynoszącą 60-65 lat, jednak około 10-15% pacjentek z MPN jest w wieku rozrodczym [1]. Problemy związane z ciążą u kobiet z MPN to zwiększone ryzyko poronień, częstsze powikłania zakrzepowe i krwotoczne, częstsze dysfunkcje łożyska i związane z nimi: opóźnienie wzrostu płodu, porody przedwczesne, odklejenie łożyska, późne utraty płodu. Uważa się, że powikłania te są związane przede wszystkim z zaburzeniami mikrokrążenia towarzyszącymi MPN [2-4].

Ze względu na małą częstość ciąż w tej grupie chorych zalecenia opierają się przede wszystkim na opisach przypadków i doświadczeniu ekspertów. Najwięcej publikacji dotyczy przebiegu ciąż u pacjentek z

ET, znacznie mniej z PV, natomiast tylko pojedyncze opisy odnoszą się do ciąż u kobiet chorych na PMF.

W artykule opisano ryzyko powikłań u matki i dziecka, a także aktualne zalecenia dotyczące monitorowania i terapii w trakcie ciąży i okresie połogu u kobiety z MPN.

Powikłania związane z ciążą

Wśród pacjentek z MPN najwięcej przypadków ciąż dotyczy chorych na ET. Grishammer i wsp. przeanalizowali przebieg 793 takich przypadków, opublikowanych w artykułach od 2000 r. i dotyczących ciąż u co najmniej 4 pacjentek i/lub co najmniej 9 ciąż [5]. Wśród 793 analizowanych ciąż 68,5% zakończyło się urodzeniem żywego dziecka, w 26,5% doszło do samoistnego poronienia, w 4,8% do porodu martwego płodu (śmierć płodu > 20. tygodnia ciąży). Dla porównania, w zdrowej populacji samoistne poronienia dotyczą ok. 11-15% ciąż, a

* Corresponding author: Joanna Góra-Tybor, Klinika Hematologii UM w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-533 Łódź, tel.: +48426895191, fax: +48426895192, e-mail: joannagora@op.pl

śmierć płodu po 20. tygodniu zdarza się jedynie u 0,43% ciężarnych [6, 7]. W analizie Grishammer i wsp. powikłania dotyczące matek były stosunkowo rzadkie – stwierdzono 1,8% incydentów zakrzepowych i 2,4% krwotocznych. Jednakże porównując te dane z ryzykiem zakrzepowym i krwotocznym u zdrowych ciężarnych (odpowiednio 0,15% i 0,59%) jest ono istotnie wyższe [8, 9].

Donesienia dotyczące ciąży u pacjentek z PV pojawiają się znacznie rzadziej. Robinson i wsp. opisali przebieg 18 ciąż u 8 kobiet chorych na PV [10]. Siedem ciąż było prowadzonych standardowo, natomiast w przypadku pozostałych 11 wdrożono postępowanie wg protokołu dla chorych na PV. W tej grupie wszystkie pacjentki otrzymywały niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid* – ASA) w trakcie ciąży i heparynę drobnocząsteczkową (*low molecular weight heparin* – LMWH) w okresie połogu, 4 chore wymagały krwioupustów w trakcie ciąży, a 3 terapii interferonem alfa (INF α). Ogółem 11 ciąż (60%) zakończyło się urodzeniem żywego dziecka. Odnotowano 4 spontaniczne poronienia, 3 porody martwych płodów, 1 śmierć noworodka, 3 przypadki opóźnionego wzrostu wewnątrzmacicznego i 3 porody przedwczesne. Wśród powikłań dotyczących matek stwierdzono 3 przypadki stanu przedzręczawkowego i zatorowość płucną u 1 pacjentki. Należy podkreślić, że porównując powikłania ciąży w przypadku standardowej opieki (7 ciąż) i opieki wg protokołu dla pacjentek z PV (11 ciąż), istotnie mniej powikłań odnotowano w drugiej grupie ($p = 0,0017$). W grupie standardowej opieki tylko 1 ciąża zakończyła się porodem żywego dziecka.

Również na podstawie wstępnych danych rejestru ciąż chorych na MPN prowadzonego pod patronatem European Leukemia Net można sądzić, że właściwe prowadzenie ciąży z PV skutkuje istotnie wyższym odsetkiem ciąż zakończonych urodzeniem żywego dziecka [11]. Na EHA 2016 zaprezentowano przebieg 121 ciąż 48 pacjentek z PV. Trzydzieści dziewięć ciąż miało miejsce przed rozpoznaniem PV (grupa 1), a 82 po diagnozie (grupa 2). W grupie 1 jedynie 19 ciąż (49%) zakończyło się urodzeniem żywego dziecka. W 9 przypadkach (23%) doszło do samoistnego poronienia, w 11 (24%) do porodu martwego płodu. Natomiast spośród 70 ciąż pacjentek z wcześniej rozpoznaną PV, prowadzonych zgodnie z wytycznymi (ASA, krwioupusty, LMWH w okresie połogu), 54 (77%) zakończyły się urodzeniem żywego dziecka, odnotowano 12 (17%) samoistnych poronień, 1 ciążę pozamaciczną i 3 (4%) porody martwego płodu. Ciężkie powikłania zakrzepowe dotyczyły 1 pacjentki w grupie 1 (zatorowość płucna powikłana wstrząsem kardiogennym) i 2 w grupie 2 (zakrzepica żył wątrobowych). Z kolei w grupie 2 częściej obserwowano powikłania krwotoczne (8 mniejszych i 3 większe krwawienia) w porównaniu do tylko 1 epizodu mniejszego krwawienia w grupie 1, co można wyjaśnić powszechnym stosowaniem ASA i LMWH w grupie 2.

Istnieje bardzo mało danych dotyczących ciąży u pacjentek z PMF. Większość opisywanych chorych ma wczesną fazę mielofibrozy z dominującą w obrazie nadpłytkowością. Obserwowane przebiegi ciąż nie różnią się istotnie od ET i PV [5].

W 2016 r. Alimam i wsp. opublikowali wyniki prospektywnego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii w latach 2010-2012, mającego na celu ocenę przebiegu ciąż u kobiet z MPN, prowadzonych zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [12]. Zidentyfikowano 58 kobiet: 47 (81%) z ET, 5 (9%) z PV, 5 (9%) z PMF i 1 (2%) z

MPN nieklasyfikowalnym. Odnotowano 58 porodów zakończonych urodzeniem żywego dziecka, częstość samoistnych poronień wyniosła 17%, urodzeń martwego płodu lub śmierci noworodka – również 17%. Powikłania dotyczące matek wystąpiły u 12 kobiet (21%) i były to: stan przedzręczawkowy u 5 (9%), krwawienie okołoporodowe u 5 (9%) i krwaki po porodzie u 2 (3,5%). Nie obserwowano żadnych powikłań zakrzepowych. Dwadzieścia dwa procent noworodków miało poniżej 10 centyla wzrostu. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że właściwe, zgodne ze standardami prowadzenie ciąży u kobiet z MPN, skutkuje jej pomyślnym przebiegiem, jednakże w porównaniu ze zdrową populacją ryzyko zarówno dla matki, jak i dziecka pozostaje wyższe. Autorzy zaznaczają, że niski odsetek poronień (17%) wynika najprawdopodobniej z niedoszacowania związanego z późną (powyżej I trymestru) zgłaszalnością ciężarnych. Istotnie gorsze wyniki raportowali badacze francuscy na podstawie retrospektywnej analizy obejmującej 14 pacjentek (9 z ET i 5 z PV) i 19 ciąż [13]. W badanej grupie odnotowano 70% urodzeń żywych noworodków, ale jedynie 30% ciąż przebiegało bez powikłań. Obserwowane powikłania dotyczące płodu to: spontaniczne poronienia (22%), opóźnienie wzrostu płodu (15%), poród przedwczesny (15%). U 15% kobiet odnotowano powikłania zakrzepowe (zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepica żył wątrobowych, zawał serca), u 11% powikłania krwotoczne wymagające transfuzji KKCz. U 15% kobiet doszło do powikłań związanych z niewydolnością macicznolozyskową – stanu przedzręczawkowego i zespołu HELLP. Autorzy podkreślają, że w analizowanej grupie w porównaniu z badaniem Alimam i wsp. było istotnie więcej ciężarnych z grupy wysokiego ryzyka (28% pacjentek z wywiadem zakrzepicy w porównaniu do 7%), a także wszystkie, poza 1 pacjentką, miały mutację *JAK2 V617F*, co może wiązać się z większym ryzykiem zakrzepowym.

Czynniki ryzyka

Powszechnie uznawane czynniki ryzyka dla kobiety z MPN w ciąży to pozytywny wywiad w kierunku przebytej zakrzepicy tętniczej lub żyłnej, a także krwotok w wywiadzie. Za czynnik ryzyka uważa się również wysoką liczbę płytek, przekraczającą 1000 G/L lub 1500 G/L przede wszystkim ze względu na zagrożenie nabytym zespołem von Willebranda. Ryzyko powikłań zwiększają również: wysoka leukocytoza, hematokryt (Hct) > 45%, choroby towarzyszące, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, a także starszy wiek matki (> 35. roku życia) [5, 14-16].

Nadal nie jest jasny wpływ obecności mutacji *JAK2 V617F* na przebieg ciąży pacjentek z ET. Niektóre publikacje wskazują na niekorzystne rokowniczo działanie obecności mutacji *JAK2 V617F*, inne nie potwierdzają tej obserwacji [17-20]. Rumi i wsp. analizowali wpływ rodzaju mutacji na przebieg 155 ciąż u 94 pacjentek z ET [21]. U 59 (62,8%) pacjentek stwierdzono obecność mutacji *JAK2 V617F*, u 19 (20,2%) mutację *CALR*, u 2 (2,1%) mutację *MPL*, u 14 (14,9%) nie stwierdzono żadnej z 3 badanych mutacji. Autorzy nie znaleźli związku między rodzajem mutacji a częstością powikłań dotyczących płodów i matek. Natomiast zawężając analizę do późnych utrat płodu (w II i III trymestrze) stwierdzili, że dotyczą one istotnie częściej matek z mutacją *JAK2 V617F* ($p = 0,027$).

Tabela I. Kryteria definiujące ciążę „wysokiego ryzyka” u pacjentki z nowotworem mieloproliferacyjnym BCR-ABL ujemnym (ESMO, NCCN) [14, 15]

Table I. Criteria for defining „high risk” pregnancy in the course of a myeloproliferative neoplasm BCR-ABL minus (ESMO, NCCN) [14, 15]

- Liczba PLT > 1500 G/L (wg NCCN > 1000 G/L)
- Przebyta zakrzepica tętnicza lub żylna
- Przebyty krwotok
- Powikłania ciąży w wywiadzie:
 1. ≥ 1 śmierć prawidłowego morfologicznie płodu ≥ 10 . tygodnia ciąży
 2. ≥ 1 przedwczesny poród prawidłowego morfologicznie płodu < 34. tygodnia ciąży, spowodowany stanem przedzruciawkowym, rzucawką lub niewydolnością łożyska
 3. ≥ 3 poronienia < 10. tygodnia ciąży o niewyjaśnionej przyczynie
 4. Niewyjaśnione opóźnienie wzrostu płodu
 5. Krwotok okołoporodowy wymagający transfuzji w wywiadzie
- Nieprawidłowy wynik badania ultrasonograficznego metodą Dopplera tętnic macicznych w 20. tygodniu ciąży (wskaźnik pulsacji > 1,4)
- Wiek > 35 lat wg NCCN

Do ważnych czynników ryzyka należy wystąpienie we wcześniejszych ciążach powikłań takich jak: co najmniej 3 poronienia, obumarcie płodu, poród przedwczesny, stan przedzruciawkowy i rzucawka u matki. Bardzo istotne jest wykonanie badania ultrasonograficznego metodą Dopplera tętnic macicznych w 20. tygodniu ciąży. Nieprawidłowy wynik badania świadczy o niewydolności łożyska spowodowanej zaburzeniami przepływu w naczyniach, co kwalifikuje ciążę do wysokiego ryzyka i powinno skutkować włączeniem odpowiedniej terapii [5, 14-16].

Czynniki definiujące ciążę wysokiego ryzyka wg ESMO 2015 i NCCN 2018 [14, 15] zebrano w tabeli I.

Monitorowanie

Pacjentki z MPN w ciąży powinny pozostawać pod ścisłą kontrolą współpracujących ze sobą specjalistów hematologa i ginekologa. Zaleca się kontrolę morfologii krwi co 4 tygodnie do 24. tygodnia ciąży, a potem co 2 tygodnie. Wskazane jest wykonanie badania w kierunku nabytego zespołu von Willebranda (aktywność rycocetyny), zwłaszcza u pacjentek z wysokimi wartościami płytek krwi (> 1000 G/L). Należy pamiętać, że w trakcie ciąży zarówno liczba płytek krwi, jak i Hct ulegają na ogół samoistnemu obniżeniu [5, 14-16]. Konieczna jest ścisła kontrola ciśnienia tętniczego i regularne badanie ogólne moczu.

Jeżeli pacjentka otrzymuje LMWH w dawce terapeutycznej jest wskazane oznaczanie aktywności anty-X co 2 miesiące [5].

Badanie USG płodu powinno być wykonane w 12., 20., 26., 30., 34. i 38. tygodniu ciąży. W 20. i 24. tygodniu należy wykonać badanie dopplerowskie przepływów w tętnicach macicznych. W przypadku stwierdzenia niewydolności łożyska (wskaźnik pulsacji > 1,4) powinno się zakwalifikować ciążę jako „wysokiego ryzyka” i wdrożyć odpowiednią terapię (w zależności od sytuacji włączenie LMWH, zwiększenie dawki LMWH, leczenie cytoredukcyjne INF α) [5, 14-16].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa

Powikłania zakrzepowe są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności pacjentów z MPN. Biorąc pod uwagę, że ciąża jest stanem podwyższonej gotowości zakrzepowej, można sądzić, że

ryzyko poważnych powikłań zakrzepowych u pacjentek z MPN w ciąży istotnie wzrasta.

Skeith i wsp. analizowali przebieg 756 ciąż u 504 pacjentek z ET [22]. W trakcie ciąży 64,4% pacjentek otrzymywało ASA, a 16,8% LMWH. W okresie połogu 29,5% pacjentek było leczonych LMWH. Podczas przebiegu 756 ciąż obserwowano 8 (1,3%) żylnych powikłań zakrzepowych (VTE), dodatkowo kolejnych 8 (1,3%) w okresie połogu. W podgrupie kobiet, które nie otrzymywały LMWH ryzyko VTE w trakcie ciąży wynosiło 2,5% (95% CI, 1,3-4,3), a w okresie połogu 4,4% (95% CI, 1,2-9,5). Uważa się, że ryzyko VTE u zdrowych ciężarnych wynosi 0,1% (5-12/10 000 ciąż) i 0,05% w okresie połogu (3-7/10 000) [8, 9]. Przyjmuje się, że korzyść z profilaktyki LMWH odnoszą kobiety, u których ryzyko VTE wynosi $\geq 3\%$. Autorzy zalecają zatem profilaktykę LMWH w okresie połogu u wszystkich pacjentek z MPN bez przeciwwskazań do tej terapii.

Chore na MPN narażone są również na większe ryzyko krwawień. W obserwowanej grupie odnotowano 12 epizodów krwawienia (2,3%) w trakcie ciąży i 11 (2%) w okresie połogu.

Decyzja o rodzaju profilaktyki przeciwzakrzepowej w ciąży powinna być zawsze podejmowana indywidualnie na podstawie bardzo dokładnie zebranego wywiadu i ustalonych czynników ryzyka.

Leczenie

Powszechnie przyjęte jest stosowanie ASA u wszystkich ciężarnych z MPN, u których nie ma przeciwwskazań do takiej terapii. Większość opublikowanych analiz przebiegu ciąż u pacjentek z MPN dowodzi, że ASA jest lekiem bezpiecznym i mogącym zmniejszyć liczbę powikłań [5]. Duża metaanaliza opublikowana przez Askie i wsp. w Lancet w 2007 r. wykazała, że stosowanie ASA u zdrowych ciężarnych zmniejsza ryzyko stanów przedzruciawkowych i porodów przedwczesnych [23]. ASA należy odstawić 2 tygodnie przed planowanym porodem i zastąpić LMWH w dawce profilaktycznej. Ostatnią dawkę heparyny należy podać 12 godzin przed porodem, a następnie profilaktycznie stosować LMWH i ASA przez 6 tygodni połogu. Należy pamiętać, że okres połogu jest związany ze szczególnie wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.

U pacjentek z PV, Hct należy utrzymywać < 45% za pomocą krwiopustów. Według części ekspertów Hct powinien być

Tabela II. Terapia u pacjentki z nowotworem mieloproliferacyjnym w ciąży w zależności od czynników ryzyka [5, 14, 16]
Table II. Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasm according to risk factors [5, 14, 16]

Ryzyko	Terapia w trakcie ciąży	Terapia w trakcie porodu*
1. Standardowe	ASA 75 mg	ASA 75 mg LMDH (dawka profilaktyczna 1x dziennie)
2. Wysokie	ASA 75 mg LMWH (dawka profilaktyczna 1x dziennie, od 16-20 Hbd 2x dziennie) INFα	ASA 75 mg LMDH (dawka profilaktyczna 1x dziennie) INFα – do indywidualnej decyzji
• Wysokie z zakrzepicą tętniczą w wywiadzie	ASA 75 mg LMWH (dawka profilaktyczna 2x dziennie) INFα	ASA 75 mg LMDH (dawka profilaktyczna 1x dziennie) INFα – do indywidualnej decyzji
• Wysokie z krwotokiem wymagającym przetoczenia KKCz w wywiadzie	ASA 75 mg INFα	ASA 75 mg LMDH (dawka profilaktyczna 1x dziennie) INFα – do indywidualnej decyzji

ASA – kwas acetylosalicylowy, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, INFα – interferon alfa, KKCz – koncentrat krwinek czerwonych, Hbd (łac. hebdomas – tydzień), *6 tygodni po porodzie

dostosowany do normy obowiązującej w danym trymestrze ciąży (31-41% w I trymestrze, 30-38% w II trymestrze i 28-39% w III trymestrze) [16]. Nie jest wskazana suplementacja żelaza ze względu na ryzyko wzrostu parametrów czerwonych krwinek.

U pacjentek w ciąży „wysokiego ryzyka” dodatkowo jest wskazane stosowanie LMWH w dawce profilaktycznej (np. enoksaparyna 40 mg 1 x dziennie) i podwojenie tej dawki po 16.-20. tygodniu ciąży. U pacjentek z przebyłym epizodem zakrzepicy tętniczej zalecenia brytyjskie proponują podanie podwójnej dawki profilaktycznej, tj. w przypadku enoksaparyny 40 mg 2 x dziennie. Lecznicze dawki LMWH są stosowane w przypadku powikłań zakrzepowych w trakcie ciąży [5, 14-16].

Pacjentki z grupy „wysokiego ryzyka” często wymagają również leczenia cytoredukcyjnego. Dotyczy to przede wszystkim chorych z wcześniejszymi powikłaniami zakrzepowymi lub krwotocznymi, wymagających leczenia cytoredukcyjnego przed ciążą, z wysoką liczbą płytek (> 1000 G/L) lub z Hct przekraczającym 45% mimo krwioupuśców (lub u ciężarnych źle tolerujących krwioupuśc). Lekiem cytoredukcyjnym z wyboru w okresie ciąży jest INFα. Chociaż więcej doświadczeń dotyczy klasycznych form INFα, większość ekspertów przychyliła się do opinii, że preferowaną formą INFα powinien być INF pegylowany ze względu na mniejszą częstość iniekcji i lepszą tolerancję [5, 14-16]. Beauverd i wsp. analizowali przebieg 10 ciąży u 8 kobiet z ET leczonych pegylowanym INFα [24]. Mediana dawki INFα wynosiła 270 µg/miesiąc (zakres 90-1080 µg/miesiąc), nie obserwowano objawów niepożądanych 3-4 stopnia. Dodatkowo wszystkie ciężarne, poza 1, otrzymywały ASA, 5 kobiet profilaktyczne, a 2 terapeutyczne dawki LMWH. Dziewięć ciąży (90%) zakończyło się porodem żywego dziecka, 1 poronieniem w 9. tygodniu ciąży. Nie obserwowano powikłań zakrzepowych ani krwotocznych u matek, nie stwierdzono żadnych wad wrodzonych u dzieci.

Schemat postępowania terapeutycznego u ciężarnej z MPN w zależności od czynników ryzyka zamieszczono w tabeli II.

Nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią przy stosowaniu ASA i LMWH. Udowodniono, że INFα stosowany w dużych dawkach

podawanych dożylnie przenika do mleka matki, zatem jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią [5, 14-16].

Planowanie ciąży

Przed planowanym zajściem w ciążę pacjentka (i partner) powinni być szczegółowo poinformowani o ryzyku związanym z ciążą. Około 3 miesiące przed podjęciem prób zajścia w ciążę powinny być odstawione leki cytoredukcyjne, takie jak hydroksymocznik, busulfan – ze względu na ich potencjalne działanie teratogenne. Odstawienia wymaga również anagrelid, ponieważ może przyczynić się do małopłytkowości u płodu. Jeżeli pacjentka powinna otrzymywać terapię cytoredukcyjną, lekiem z wyboru jest INFα [5, 14-16].

Podsumowanie

Warunkiem niezbędnym do właściwego prowadzenia ciąży u pacjentki z MPN jest dobra współpraca specjalistów hematologa i ginekologa-położnika. Podczas ciąży konieczne jest częste monitorowanie parametrów morfologii krwi obwodowej, USG płodu, a także ocena przepływów w tętnicach macicznych w 20. i 24. tygodniu ciąży. Bardzo istotna jest ocena czynników ryzyka i wdrożenie odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej, a także – w razie konieczności – leczenia cytoredukcyjnego.

Wkład autorów/ Authors' contributions

JG-T – całość pracy.

Konflikt interesu/ Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/ Financial support

Nie występuje.

Etyka/ Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo
References**

- [1] Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014;92:289–97.
- [2] Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev* 2008;22:235–45.
- [3] Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005;129:293–306.
- [4] Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(2):261–75.
- [5] Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K. Contemporary management of patients with *BCR-ABL1*-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Expert Rev Hematol* 2018;11:697–706.
- [6] Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37(3):625–34.
- [7] Andersen N, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708–12.
- [8] Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):387–92.
- [9] Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:92–128.
- [10] Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, Radia DH, Harrison CN. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematologica*. 2005;90:1477–83.
- [11] Griesshammer M, Andreoli A, Schauer S, et al. Outcome of 121 pregnancies in patients with polycythemia vera (PV). Paper presented at: 21st EHA Annual Meeting; 2016 June 9-12; Copenhagen, Denmark
- [12] Alimam S, Bewley S, Chappell LC, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol* 2016;175:31–6.
- [13] Lapoirie J, Contis A, Guy A, et al. Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;26:1–8.
- [14] Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v85–99.
- [15] Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1193–1207.
- [16] McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2019;184:161–175.
- [17] Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the *JAK2* (617V>F) mutation. *Blood* 2007;110:485–9.
- [18] Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: a report from the Italian registry. *Am J of Hematol* 2009;84:636–40.
- [19] 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.
- [20] Randi ML, Bertozzi I, Rumi E, et al. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2014;89:306–9.
- [21] Rumi E, Bertozzi I, Cassetti IC, et al. Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia. *Haematologica* 2015;100:e443–5.
- [22] Skeith L, Carrier M, Robinson SE, Alimam S, Rodger MA. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2017;129:934–9.
- [23] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791–8.
- [24] Beauverd Y, Radia D, Cargo C, et al. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. *Haematologica* 2016;101:e182–4.