

## **Mercaptopurina - L01BB02**

Antimetabolita, interferisce con la sintesi dei ribonucleosidi adenina e guanina, importanti precursori del DNA e del RNA. Ha attività citotossica, immunosoppressiva e antinfiammatoria, in base al dosaggio. La sua biodisponibilità è variabile, a causa del suo metabolismo intestinale ed epatico soltanto il 16% della dose orale raggiunge la circolazione sistemica. Ha una breve emivita, di 1-3 ore. Per sviluppare i suoi effetti citotossici deve essere trasformato in tioguanina e sotto questa forma si può ritrovare nei globuli rossi fino a 2-8 settimane dal trattamento. Disponibile in Italia dal 1955.

### **Segnalazioni di casi e studi di coorte senza controlli**

- Sono segnalati in letteratura 50 nati sani esposti nel 1° trimestre di gravidanza a mercaptopurina da sola o in associazione con altri antineoplastici (Merskey e Rigal 1956, Smith et al 1958, Parekh et al 1959, Rothberg et al 1959, Frenkel e Meyers 1960, Loyd 1961, Mangiameli 1961, Lee et al 1962, Sinykin e Kaplan 1962, Bilski-Pasquier et al 1962, Raichs 1962, Revenna e Stein 1963, Shearman et al 1963, Karnofsky 1964, Moloney 1964, Hoover e Schumacher 1966, Nicholson 1968, Coopland et al 1969, Caplan et al 1970, McConnell e Bhoola 1973, Wegelius 1975, Khursid e Salem 1978, Doney et al 1979, Okun et al 1979, Blatt et al 1980, Pizzuto et al 1980, Dara et al 1981, Burnier 1981, Gililand et al 1983, Sosa Munoz et al 1983, Haerr e Pratt 1985, Turchi e Villasis 1988, Feliu et al 1988, Aviles et al 1991, Zuazu et al 1991, Azuno et al 1995).
- Diamond et al (1960): 1 nato esposto nel 1° trimestre a busulfano e mercaptopurina con ridotto accrescimento intrauterino, palatoschisi, opacità corneale e microftalmia, iposviluppo dei genitali esterni, deceduto a 10 giorni di vita.
- Mulvihill et al (1987): 1 nato morto esposto dalla 6° settimana di gestazione a mercaptopurina e dalla 8° a ciclofosfamide con ploidattilia.

### **Studi di coorte con controlli interni**

- Francella et al (2003): 271 gravidanze in donne affette da malattie infiammatorie intestinali. 39 esposte a mercaptopurina (24 nel 1° trimestre e 15 per tutta la gravidanza); 132 controlli non esposti. L'incidenza di abortività spontanea è risultata 13% tra gli esposti vs 28% nei controlli. Un nato con difetto congenito (idrocefalo) tra gli esposti (1/32) vs 4 nati con difetti congeniti tra i controlli (4/94).

**Effetti feto-neonatali:** pancitopenia (Pizzuto et al 1980); mielosoppressione transitoria (Okun et al 1979); anemia emolitica (McConnell e Bhoola 1973); normale sviluppo psicofisico ed analisi citogenetiche in 6 nati esposti in follow-up per 3-19 anni (Aviles et al 1991); cariotipo normale, ma aberrazioni cromosomiche consistenti in frammentature ed anelli (Schleuning e Clemm 1987). Sono segnalati in letteratura 48 nati sani esposti dopo il 1° trimestre a mercaptopurina da sola o in associazione con altri antineoplastici (Frenkel e Meyers 1960, Loyd 1961, Lee et al 1962, Moloney 1964, Nicholson 1968, Coopland et al 1969, McConnell e Bhoola 1973, Khursid e Salem 1978, Doney et al 1979, Okun et al 1979, Pizzuto et al 1980, Dara et al 1981, Burnier 1981, Gililand et al 1983, Haerr e Pratt 1985, Turchi e Villasis 1988, Feliu et al 1988, Aviles et al 1991, Azuno et al 1995).

**Scheda tecnica:** "Effetto embriotossico dose-dipendente nel ratto".

**Conclusioni:** si può attribuire un rischio malformativo di 1:25 in caso di esposizione a mercaptopurina nel primo trimestre di gravidanza. Tale stima deriva solo dai casi pubblicati in cui vi è un sottoriferimento di nati sani e va considerata come stima massima.

### **Bibliografia**

- Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: Current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991;36:243-248.
- Azuno Y, Kaku K, Fujita N, et al. Mitoxantrone and etoposide in breast milk. *Am J Hematol* 1995;48:131-132.
- Bilski-Pasquier G, Charon P, Bousser J. Leukosis and pregnancy. *Nouv Rev Fr Hematol* 1962;2:289-311.

- Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL et al. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980;69:828-832.
- Caplan RM, Dossetor JB, Maughan GB. Pregnancy following cadaver kidney homotransplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:644-648.
- Coopland AT, Friesen WJ, Galbraith PA. Acute leukaemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1288-1289.
- Dara P, Slater LM, Armentrout SA. Successful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia. *Cancer* 1981;47:845-846.
- Diamond I, Anderson MM, McCreadie SR. Transplacental transmission of busulfan (Myleran) in a mother with leukaemia: production of fetal malformation and cytomegaly. Renal agenesis after first trimester exposure to chorambucil. *Pediatrics* 1960;25:85-90.
- Doney KC, Kraemer KG, Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: three case reports. *Cancer Treat Rep* 1979;63:369-371.
- Feliu J, Juarez S, Ordonez A et al. Acute leukemia and pregnancy. *Cancer* 1988;61:580-584.
- Francella A, Dayan A, Bodian C et al. The safety of 6- mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9-17.
- Frenkel EP , Meyers MC. Acute leukemia and pregnancy. *Ann Intern Med* 1960;53:656-671.
- Gililland J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:6-13.
- Haerr RW, Pratt AT. Multiagent chemotherapy for sarcoma diagnosed during pregnancy. *Cancer* 1985;56:1028-1033.
- Hoover BA, Schumacher HR. Acute leukemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:316-320.
- Karnofsky DA. Discussion. *Proc 3rt Int Congr Chemotherapy, Stutgard* 1993. ED Kuemmerle HP, Preziosi P. Hafner NY pg 1737-1739, 1964.
- Khursid M, Salem M. Acute leukaemia in pregnancy. *Lancet* 1978;2:534-535.
- Lee RA, Johnson CE, Hanlon DG. Leukemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1962;84:455-458.
- Loyd HO. Acute leukemia complicated by pregnancy. *JAMA* 1961;178:1140-1143.
- Mangiameli S. Leukosis and pregnancy. *Minerva Ginecol* 1961;13:785-792.
- McConnell JB, Bhoola R. *Postgrad Med J* 1973;49:211, in Onnis A, Grella P, Marchesoni D. I Farmaci in Gravidanza. Piccin Ed Padova 1983.
- Merskey S, Rigal W. *Lancet* 1956;2:1268, in Onnis A, Grella P, Marchesoni D. I Farmaci in Gravidanza. Piccin Ed Padova 1983.
- Moloney WC. Management of leukaemia in pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 1964;114:857-867.
- Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987;60:1143-1150.
- Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy: Review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75:307-312.
- Okun D, Groncy P, Sieger L et al. Acute leukemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. *Med Pediatr Oncol* 1979;7:315-319.
- Parekh JG, Shah KM, Sharma RS. Acute leukaemia in pregnancy (case report). *J Hosp Grant Med Coll* 1959;4:49.
- Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, et al. Treatment of acute, leukaemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980;64:679-683.
- Raichs A. Pregnancy and acute leukemia. Description of 4 cases. *Sangre* 1962;7:194-212.
- Revenna P, Stein PJ. Acute monocytic leukaemia in pregnancy. Report of a case treated with 6-mercaptopurine in the first trimestre. *Am J Obstet Gynecol* 1963;85:545-548.
- Rothberg H, Conrad ME, Cowley RG. Acute granulocytic leukemia in pregnancy: report of four cases, with apparent acceleration by prednisone in one. *Am J Med Sci* 1959;237:194-204.
- Schleunig M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1987;3:1666-1667.

- Shearman RP, Singh S, Cooke A. Systemic lupus erythematosus in pregnancy treated with mercaptopurine. *Med J Aust* 1963;1:896-897.
- Sinykin MB, Kaplan H. Leukemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:220-224.
- Smith RWB, Sheehy TW, Rothberg H. Hodgkin's disease and pregnancy. *Arch Intern Med* 1958;102:777.
- Sosa Munoz JL, Perez Santana MT, Sosa Sanchez R, Labardini JR. Acute leukemia and pregnancy. *Rev Invest Clin* 1983;35:55-58.
- Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988;61:435-440.
- Wegelius R. Successful pregnancy in acute leukaemia. *Lancet* 1975;2:1301.
- Zuazu J, Julia A, Sierra J, et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991;67:703-709.

Rivisto  
Maggio 2005