

Małopłytkowość w czasie ciąży

Gestational thrombocytopenia

© GinPolMedProject 3 (17) 2010

Artykuł poglądowy/Review article

ANDRZEJ SERAFIN¹, DOROTA DARMOCHWAŁ-KOLARZ², MAREK JAWORNIK¹

¹ Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Sandomierzu

Kierownik: dr n. med. Marek Jawornik

² Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Jan Oleszczuk

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Andrzej Serafin

Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Sandomierzu

ul. Schinżla 13, 27-600 Sandomierz, Poland

tel. +48 15 833 07 13, e-mail: serafinandrzej@gmail.com

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1939/2405

Tabele/Tables 2

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 29

Received: 24.11.2009

Accepted: 03.02.2010

Published: 28.08.2010

Streszczenie

Małopłytkowość wiktła około 5-8% przypadków ciąży fizjologicznych i zwykle jest charakteryzowana, jako obniżenie liczby płytek poniżej $150 \times 10^9/l$. Najczęstszą przyczyną trombocytopenii w ciąży jest małopłytkowość ciężarnych, która uważana jest za 3/4 wszystkich przypadków. Dolegliwość ta zasadniczo nie stanowi ryzyka dla matki, czy płodu. Jednak trombocytopenia może być związana z ciężkimi chorobami takimi jak: stan przedrzucawkowy, zespół HELLP, czy samoistna płamica małopłytkowa, które mogą powodować znaczną zachorowalność i śmiertelność.

Wyzwaniem dla lekarza jest rozważenie ryzyka powikłań krwotocznych wobec korzyści testów diagnostycznych i zabiegów.

Słowa kluczowe: małopłytkowość, ciąża, liczba płytek, powikłania, postępowanie.

Summary

Thrombocytopenia is a complication of approximately 5-8% of pregnancy and classically is defined as a platelet count of lower than $150 \times 10^9/l$. Gestational thrombocytopenia is the most common cause of thrombocytopenia during pregnancy, which accounts for three fourths of all cases. This condition essentially poses no risk to either the mother or fetus. Thrombocytopenia, however, can also be associated with several diseases such as preeclampsia and HELLP syndrome or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), which can cause serious morbidity and mortality.

The challenge to the physician is to weigh the risk of maternal and fetal bleeding complications against the benefits of diagnostic tests and interventions.

Key words: thrombocytopenia, pregnancy, platelet count, complications.

WSTĘP

Małopłytkowość (trombocytopenia) klasycznie definiowana jest jako liczba płytek krwi poniżej $150 \times 10^9/l$ [1,2]. Przy ilości trombocytów $100-150 \times 10^9/l$ określana jest jako łagodna, przy $50-100 \times 10^9/l$ jako umiarkowana, a poniżej $50 \times 10^9/l$ – ciężka, opisywana u mniej niż 0,1% ciężarnych [3,7].

Trombocytopenia dotyczy około 5-8% przypadków prawidłowych ciąży, co w naszym kraju oznacza ok. 30 000 przypadków rocznie [4]. Może być wynikiem różnorodnych procesów fizjologicznych, jak i patologicznych, dlatego też stanowi jeden ze znaczących problemów w położnictwie wymagających nieraz pilnej interwencji. Najgroźniejszym następstwem trombocytopenii u matki są krwotoki w czasie ciąży lub porodu, a u płodu lub noworodka – krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. Zmniejszenie ilości płytek spowodowane jest ich nadmiernym niszczeniem (najczęstszy mechanizm), sekwestracją, obniżonym wytwarzaniem, bądź utratą w czasie krwawienia [5]. Zanim rozpocznie się postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u ciężarnej, należy wykluczyć małopłytkowość rzekomą (pseudotrombocytopenię), którą sugerować może liczba płytek $< 100 \times 10^9/l$ przy braku objawów skazy krwotocznej. Zjawisko to zachodzi tylko *in vitro* i związane jest z obecnością przeciwciał, które w obecności EDTA (antykoagulantu używanego przy pobieraniu krwi) zlepiają płytki w konglomeraty, co fałszywie zaniża ich liczbę [4,6]. Wykluczenie pseudotrombocytopenii skłania do dalszego postępowania, które ma ustalić, czy prawdziwemu obniżeniu liczby płytek towarzyszą objawy kliniczne oraz czy można ustalić współistnienie choroby będącej przyczyną obniżenia liczby płytek.

PRZYCZYNY MAŁOPŁYTKOWOŚCI W PRZEBIEGU CIAŻY

Istnieje wiele przyczyn, które mogą powodować trombocytopenię w czasie ciąży. Najczęstszą, stanowiącą około 75% przypadków, jest małopłytkowość indukowana ciążą [4]. Pozostałe przyczyny to [1]:

- nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą (PIH),
- Zespół HELLP (hemoliza, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych i mała liczba płytek),
- małopłytkowość rzekoma,
- HIV,
- Zespół antyfosfolipidowy (APS),
- układowy toczeń rumieniowaty,
- samoistna plamica małopłytkowa (ITP),
- hypersplenizm,
- Zespół DIC,
- Zespół hemolityczno-mocznicy,
- wrodzone małopłytkowości,
- zakrzepowa plamica małopłytkowa,
- niedobór kwasu foliowego,
- białaczka,
- niedokrwistość plastyczna,
- leki (np. ampicylina, penicylina, rifampicyna, furosemid, heparyna).

INTRODUCTION

Thrombocytopenia is classically defined as the number of thrombocytes below $150 \times 10^9/l$ [1,2]. When the number of thrombocytes is $100-150 \times 10^9/l$, it is defined as mild, when the number is $50-100 \times 10^9/l$ it is moderate, and below $50 \times 10^9/l$ – severe, found in less than 0,1% of pregnant women [3,7].

Thrombocytopenia concerns about 5-8% cases of regular pregnancies, what in our country amounts to about 30 000 cases yearly [4]. It may results from various physiological as well as pathological processes, that is why it is one of the most significant problems in obstetrics requiring sometimes urgent intervention. The most dangerous outcome of thrombocytopenia in the mother are hemorrhages during the pregnancy or the delivery, and in the foetus or the neonate – hemorrhages to the central nervous system. The reduction of the number of thrombocytes is caused by their excessive destroying (the most frequent mechanism), sequestration, reduced production, or a loss during the hemorrhage [5]. Before diagnostic-therapeutic procedure in the pregnant woman, one should exclude pseudothrombocytopenia, which may be suggested by the number of thrombocytes $< 100 \times 10^9/l$ with a lack of hemorrhagic condition symptoms. This phenomenon takes place only *in vitro* and is linked with the presence of immunoglobulins, which in EDTA presence /ethylenediaminetetraacetic acid; anticoagulant agent used at blood collection/ agglut the elementary bodies in conglomerates, which falsely reduced their number [4,6]. Foreclosure of pseudothrombocytopenia prompts to further procedure, which has to establish, whether the reduction of the number of thrombocytes is accompanied by clinical symptoms and if we can establish the coexistence of the disease being the cause of the reduction of the number of elementary bodies.

CAUSES OF THROMBOCYTOPENIA IN THE PROGRESS OF THE PREGNANCY

There exist many causes for thrombocytopenia presence in pregnancy. The most frequent, constituting about 75% of all cases, is thrombocytopenia induced by pregnancy [4]. The remaining causes are [1]:

- Pregnancy induced hypertension (PIH),
- HELLP syndrome (hemolysis, elevated concentration of liver enzymes and small number of thrombocytes),
- pseudothrombocytopenia,
- HIV,
- Antiphospholipid syndrome (APS),
- Systemic lupus erythematoses
- Idiopathic thrombocytopenia (ITP),
- hypersplenism,
- DIC syndrome,
- HUS (hemolytic-uremic syndrome),
- Innate thrombocytopenia,
- Thrombotic thrombocytopenic purpura,
- deficiency of pteroylglutamic acid,
- leukaemia,

Dość częstą przyczyną małopłytkowości w ciąży jest stan przedrzucawkowy (preeklampsja) odpowiadający za 21% przypadków oraz choroby autoimmunologiczne (ITP i alloimmunologiczna małopłytkowość płodów i noworodków) powodujące około 4% przypadków [1].

MAŁOPŁYTKOWOŚĆ INDUKOWANA CIĄŻĄ

Małopłytkowość ciężarnych (*gestational (incidental) thrombocytopenia* – GT), zwana łagodną małopłytkowością ciężarnych, stwierdzana jest w 7-8% wszystkich ciąż [2,4]. Przebiega bezobjawowo i zasadniczo nie stanowi ryzyka dla matki, płodu i noworodka, co potwierdzają liczne badania retrospektywne [8,9]. Cechy charakterystyczne GT przedstawia tabela 1. [10].

Rozpoznawana jest najczęściej od II trymestru ciąży i nasila się podczas porodu. Może nawrócić w kolejnej ciąży i mieć bardzo podobny przebieg. Przyczyny małopłytkowości indukowanej ciążą są nadal niejasne. Uważa się, że związana jest z nadmiernym niszczeniem trombocytów, krótszym czasem ich przeżycia, czy też wzmożoną objętością osocza w przebiegu ciąży [4,10]. U kobiet z GT często wykrywa się we krwi przeciwciała przeciw płytkowe, które można również stwierdzić w przypadku samoistnej plamicy małopłytkowej, małopłytkowości występującej w przebiegu nadciśnienia, cukrzycy, kolagenoz, chorób tarczycy, a także w powikłaniach położniczych, takich jak zatrucie ciążowe, preeklampsja [11,12]. Ich wykrycie nie jest jednak pomocne w rozpoznawaniu GT, ani w różnicowaniu z innymi przyczynami trombocytopenii.

NADCIŚNIENIE INDUKOWANE CIĄŻĄ I ZESPÓŁ HELLP

Przypadki związane z PIH stanowią około 21% małopłytkowości w ciąży. Przebieg jest zwykle umiarkowany, sporadycznie związany z krwotokiem, a liczba płytek rzadko spada poniżej $20 \times 10^9/l$ [10]. Mała liczba trombocytów jest najczęstszą nieprawidłowością hematologiczną w stanie przedrzucawkowym i może wystąpić jeszcze przed pojawieniem się objawów preeklampsji. Liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ sygnalizuje ciężką postać choroby i jeśli poród się odwleka, może się gwałtownie zmniejszać, zwiększając tym samym ryzyko krwawień. Jeśli małopłytkowości towarzyszą hemoliza i podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, wówczas rozpoznaje się zespół HELLP, który ma gorsze rokowanie, częściej występują groźne dla życia

- plastic anaemia,
- drugs (e.g. ampicillin, penicillin, rifampicin, furosemide, heparin).

A quite frequent cause of thrombocytopenia in pregnancy is pre-eclampsia accountable for 21% of cases and auto-immunologic diseases (ITP and fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia) causing about 4% of cases [1].

THROMBOCYTOPENIA INDUCED BY PREGNANCY

Gestational (incidental) thrombocytopenia – GT, called mild gestational thrombocytopenia, is diagnosed in 7-8% of all pregnancies [2,4]. It runs without symptoms and substantially does not constitute a risk for the mother, foetus and the neonate, which is confirmed by numerous backward researches [8,9]. Table 1 presents GT characteristics. [10]

It is diagnosed most often from the II trimester of the pregnancy and increases during the delivery. It may recur in the subsequent pregnancy and have a very similar procedure. The causes in pregnancy-induced thrombocytopenia remain still unclear. It is considered that is linked with excessive thrombocytes destruction, shorter survival time or increased capacity of the blood plasma in the gestation progress [4,10]. In women with GT, antiplatelet immunoglobulins are frequently detected in blood, which can also be found in case of idiopathic thrombocytopenia, thrombocytopenia occurring in the progress of hypertension, diabetes, collagenic conditions, thyroid diseases, as well as in obstetric complications, such as toxemia, pre-eclampsia [11,12]. Their detection, however, is neither helpful in GT diagnosis nor in the differentiation with other thrombocytopenia causes.

HYPERTENSION INDUCED BY PREGNANCY AND HELLP SYNDROME

Cases linked with PIH constitutes about 21% of thrombocytopenia in pregnancy. The progress is usually moderate, sporadically linked with hemorrhage, and the number of elementary bodies rarely falls below $20 \times 10^9/l$ [10]. The small number of thrombocytes is the most frequent hematologic abnormality in pre-eclampsia and may still occur before pre-eclampsia symptoms appearance. The number of thrombocytes $<100 \times 10^9/l$ indicates a severe form of the disease and if the delivery is delayed, it may violently decrease, increasing at the same time the hemorrhage risk. If thrombocytopenia is accompanied by hemolysis and heightened concentration

Tab. 1. Cechy charakterystyczne małopłytkowości ciężarnych

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Łagodna lub umiarkowana trombocytopenia z liczbą płytek $> 70 \times 10^9/l$ 2) Przebieg bezobjawowy 3) Rozpoznawana jest po raz pierwszy w przebiegu ciąży 4) Liczba płytek krwi we wczesnej ciąży jest prawidłowa 5) Ustępuje w okresie od 2 do 12 tygodni po porodzie |
|---|

Tab. 1. Characteristics of thrombocytopenia in pregnant women

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Benign or moderate thrombocytopenia with a number of thrombocytes $> 70 \times 10^9/l$ 2) Asymptomatic progress 3) It is diagnosed for the first time in the progress of the pregnancy 4) The number of thrombocytes in early pregnancy is regular 5) It disappears in the period between 2 and 12 weeks after delivery |
|--|

matki i płodu powikłania. Gorsze rokowanie mają ciężarne, u których zespół ten ujawnił się przed 28 tygodniem ciąży, jednak prawie 1/3 przypadków tego zespołu ujawnia się już po porodzie. Charakterystyczna jest możliwość nagłego pogorszenia, stąd postawienie tego rozpoznania związane jest z koniecznością ścisłego monitorowania stanu ciężarnej. Ryzyko przedwczesnego oddzielenia łożyska wzrasta, gdy liczba płytek obniża się do $\leq 50 \times 10^9/l$. Pacjentki z zespołem HELLP są ponadto zagrożone wystąpieniem pełnoobjawowego zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) [13,14].

Przyczyny małopłytkowości związanej z nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą i zespołem HELLP nie są znane. Obserwuje się odkładanie trombocytów w miejscach uszkodzenia śródbłonna, wzrost objętości płytek, a także zaburzenie procesów immunologicznych [15,16].

SAMOISTNA PLAMICA MAŁOPŁYTKOWA

Jest chorobą przewlekłą ujawniającą się u kobiet w II i III dekadzie życia, dlatego też często rozpoznaje się ją w ciąży (1/1000 – 10000 ciąż). Dotyczy około 3% wszystkich trombocytopenii w przebiegu ciąży. Czasem określana jest jako autoimmunologiczna plamica małopłytkowa (AIM). Związana jest ze skróceniem czasu przeżycia trombocytów oraz ze zwiększoną ich destrukcją w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, wynikającą z obecności przeciwciał z grupy IgG skierowanych przeciwko płytkom krwi (GP Ib/IX, Iib/IIIa) i megakariocytom. Przeciwciała przeciwplateletowe skierowane do glikoprotein (GP) błony komórkowej krwinek płytkowych, które są nośnikami swoistych antygenów płytkowych HPA, po przejściu przez łożysko mogą spowodować małopłytkowość i/lub krwawienia narządowe u płodu, albo noworodka [4,17].

Jednocześnie należy pamiętać, że niewykrycie przeciwciał nie wyklucza immunologicznego tła małopłytkowości. Niekiedy może dojść do sytuacji, kiedy w surowicy matki wykrywa się przeciwciała przeciwplateletowe, a liczba płytek krwi nie jest obniżona. Wówczas mamy do czynienia z tzw. małopłytkowością utajoną lub z remisją ITP. Zwykle choroba ta rozpoznawana była przed ciążą [11,12]. U noworodków urodzonych przez takie kobiety może wystąpić trombocytopenia, jednak nie obserwuje się u matek znaczących czynników rokowniczych, które mogłyby sugerować wystąpienie takiego stanu, czy też stopień jego nasilenia.

Rozpoznanie samoistnej plamicy małopłytkowej jest rozpoznaniem z wykluczenia. Wiele kobiet zgłasza w wywiadzie łatwiejsze siniaczenie, wybroczyny, krwawienia z nosa, z dziąseł jeszcze w okresie przed ciążą. Na dzień dzisiejszy brak jest jednoznacznych objawów, czy testów laboratoryjnych, które potwierdzałyby rozpoznanie ITP. Małopłytkowość tą mogą sugerować pewne charakterystyczne cechy przedstawione w tabeli 2 [18,10].

of liver enzymes, then HELLP syndrome with a worse prognosis is diagnosed: severe complications for the life of the mother and the foetus appear more frequently. Worse prognostication have those pregnant women in whom this syndrome appeared before the 28th week of the pregnancy, however almost 1/3 of all cases of this syndrome occur after the delivery. The possibility of sudden deterioration is characteristic, that is why the diagnosis is linked with the necessity of constant monitoring of the state of the pregnant woman. The risk of untimely separation of placenta increases when the number of thrombocytes decreases to $= 50 \times 10^9/l$. Patients with HELLP syndrome are moreover threatened by the occurrence of a full-symptom DIC syndrome/intravascular coagulation syndrome [13,14].

Causes of thrombocytopenia linked with hypertension induced by pregnancy and HELLP syndrome are still unknown. We observe adipogenesis of thrombocytes in places of endothelial tissue damage, increase of elementary bodies volume, as well as disorder of immunological processes [15,16].

THROMBOCYTOPENIC PURPURA

It is a chronic disease revealing in women in the II and III decade of life, that is why it is often diagnosed in pregnancy (1/1000 – 10000 pregnancies). It concerns about 3% of all thrombocytopenia in the pregnancy progress. It is sometimes defined as autoimmunologic thrombocytopenia (AIM). It is linked with a shortened time of thrombocytes survival and their increased destruction in the reticuloendothelial system, resulting from the presence of immunoglobulin from IgG group directed against thrombocytes (GP Ib/IX, Iib/IIIa) and megakaryocytes. Antiplatelet immunoglobulin directed at glycoproteins (GP) of the cell membrane of thrombocytes blood cells, which are carriers of HPA specific thrombocytes' antigens, after passing through the placenta may cause thrombocytopenia and/or organ hemorrhages in the foetus or the neonate [4,17].

At the same time it should be remembered that not revealing immunoglobulins does not exclude the immunological background of thrombocytopenia. Sometimes a situation may occur where in the serum of the mother there are antiplatelet immunoglobulins, and the number of elementary bodies is not reduced. Then, we are dealing with so-called latent thrombocytopenia or ITP remission. Usually this disease was diagnosed before the pregnancy [11,12]. In neonates of such women, thrombocytopenia may be diagnosed, however one does not observe in mothers significant predictors, which may suggest the occurrence of such state, or the level of its intensification.

The diagnosis of idiopathic thrombocytopenia is a diagnosis of exclusion. Many women report in the medical history easier bruising, ecchymosis, nasal and gum hemorrhages even before the pregnancy. So far there are no explicit symptoms or laboratory tests, which would confirm ITP diagnosis. Some characteristic features presented in table 2 may indicate thrombocytopenia occurrence [18,10].

Ciąża nie pogarsza przebiegu ITP, jednak przypadki ciężkiej małopłytkowości mogą powodować poważne powikłania dla matki i płodu. W przypadku liczby płytek $< 20 \times 10^9/l$ ryzyko krwotoku okołoporodowego u matki znacznie wzrasta. Retrospektywne badania wskazują, że 12-15% noworodków matek z ITP rozwinięciem ciężką małopłytkowość ($< 50 \times 10^9/l$), a w 3% przypadków spośród nich wystąpią poważne powikłania krwotoczne, łącznie z krwawieniami do ośrodkowego układu nerwowego (mniej niż 1% przypadków) [19,20].

ALLOIMMUNOLOGICZNA MAŁOPŁYTKOWOŚĆ PŁODÓW I NOWORODKÓW

FNAIT (*fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia*) jest konfliktem serologicznym matczyno-płodowym, spowodowanym niezgodnością w zakresie ludzkich antygenów płytkowych HPA (*human platelet antigens*) pomiędzy matką a płodem.

Układ immunologiczny ciężarnej produkuje przeciwciała przeciwplateletowe klasy IgG, które swobodnie przenikają barierę łożyskową i opłaszczają płytki płodu posiadające odpowiedni antygen odziedziczony po ojcu, a nieobecny u matki. W rezultacie dochodzi do ich niszczenia i rozwoju małopłytkowości. Poznano, co najmniej 16 antygenów płytkowych. W większości przypadków (85%) immunizację powoduje antygen HPA-1a, który występuje z częstością 1:350 ciąż, jednak małopłytkowość rozwija się tylko u 1:1000- 1:1500 noworodków. Innym antygenem mającym znaczenie w patofizjologii FNAIT jest HPA-5b, odpowiedzialny za ok.5% tej małopłytkowości [10,21]. W przypadku alloimmunologicznej małopłytkowości płodów i noworodków może dojść do ciężkiej trombocytopenii ze spadkiem liczby płytek poniżej $20 \times 10^9/l$, zwykle związanej z krwawieniem wewnątrzczaszkowym (10-20% przypadków FNAIT) [10], a w konsekwencji z wewnątrzmacicznym obumarciem płodu lub ciężkimi zaburzeniami neurologicznymi. Inną manifestacją u noworodka może być plamica o charakterze skórnej i śluzówkowej skazy krwotocznej, występująca najczęściej już w 1 dobie po porodzie, a także krwawienia z przewodu pokarmowego i dróg oddechowych [5,22].

Ponad połowa przypadków FNAIT rozwija się podczas pierwszej ciąży, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia w kolejnej wynosi ok.90% i zwykle ma nieco cięższy przebieg [22,23].

The pregnancy does not worsen ITP progress, however cases of severe thrombocytopenia may cause serious complications for the mother and the foetus. In case of the number of elementary bodies $< 20 \times 10^9/l$, the risk of perinatal hemorrhage in the mother significantly increases. Backward researches indicate that 12-15% neonates of mothers with ITP will develop a severe thrombocytopenia ($< 50 \times 10^9/l$), and in 3% cases there will be serious hemorrhage complications, together with hemorrhages to the central nervous system (less than 1% of cases) [19,20].

FETAL AND NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA

FNAIT (*fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia*) is a serological conflict maternofetal, caused by incompatibility in HPA (*human platelet antigens*) between the mother and the foetus.

The immunological system of the pregnant woman produces antiplatelet immunoglobulins of IgG class, which freely permeate the placenta barrier and coat the thrombocytes of the foetus containing the proper antigen inherited after the father, and absent in the mother. As a result, it causes their damage and thrombocytopenia develops. At least 16 thrombocyte antigens are known. In most cases (85%) immunisation is caused by antigen HPA-1a, which occurs with a frequency of 1:350 gestations, however thrombocytopenia develops only in 1:1000- 1:1500 neonates. Another antigen significant in FNAIT pathophysiology is HPA-5b, responsible for about 5% of this thrombocytopenia [10,21]. In case of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia, it may lead to a severe thrombocytopenia with a diminution of the number of thrombocytes below $20 \times 10^9/l$, usually linked with intracranial hemorrhage (10-20% FNAIT cases) [10], and as a consequence with intrauterine death or severe neurological disorders. Another manifestation in the neonate may be purpura of a skin and mucous character of the hemorrhagic condition, occurring most frequently already after 1 day after delivery, as well as hemorrhages from the alimentary tract and air passages [5,22].

More than a half of FNAIT cases develop during the first gestation, and the probability of its occurrence in the following amounts to about 90% and usually has a slightly more severe course [22,23].

Tab. 2. Cechy charakterystyczne samoistnej plamicy małopłytkowej

- 1) Umiarkowana trombocytopenia ($50-100 \times 10^9/l$)
- 2) Liczba płytek $< 100 \times 10^9/l$ we wczesnej ciąży i okresie prekonceptyjnym
- 3) Normalna lub zwiększona liczba megakariocytów w szpiku kostnym
- 4) Wykluczenie innych chorób układowych czy stosowania leków, które mogłyby spowodować trombocytopenię
- 5) Brak splenomegalii.

Tab. 2. Characteristic of idiopathic thrombocytopenia

- 1) Moderate thrombocytopenia ($50-100 \times 10^9/l$)
- 2) Number of thrombocytes $< 100 \times 10^9/l$ in early pregnancy and in pre-conception period
- 3) Regular or heightened number of megakariocytes in bone marrow
- 4) Elimination of other systemic diseases or use of drugs which could lead to thrombocytopenia
- 5) Lack of splenomegaly.

POSTĘPOWANIE U KOBIET CIĘŻARNYCH Z MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ

Ma na celu ograniczenie ryzyka ewentualnych powikłań zarówno ze strony matki, jak i płodu. Diagnostyka różnicowa małopłytkowości jest niezwykle istotna zarówno ze względu na ryzyko związane z samą trombocytopenią, jak i z przyczyną jej wystąpienia.

Postępowanie należy rozpocząć od szczegółowego badania podmiotowego i przedmiotowego. Duże znaczenie ma wywiad rodzinny, stosowane leki, objawy skazy małopłytkowej, obecność PIH, choroby układowej, ekspozycja na HIV. Rozpoznanie jest stawiane w oparciu o morfologię i rozmaz krwi obwodowej, umożliwiając wykluczenie małopłytkowości rzekomej. Rutynowo nie wykonuje się testów wykrywających przeciwciała przeciwpłytkowe (przeważnie ok. 20 tygodnia ciąży) zarówno ze względu na ich koszt, jak i małą swoistość. Powinno się je wykonać jedynie w przypadku:

- każdej kolejnej ciąży, gdy urodziło się dziecko z FNAIT - ciężkiej małopłytkowości,
- przed każdą kordocentezą, ze względu na możliwość wystąpienia krwawienia groźnego dla życia płodu z FNAIT,
- gdy w rodzinie wystąpiła immunizacja matczyno-płodowa w zakresie krwinek płytkowych,
- u kobiet, które wytworzyły przeciwciała czerwono-krwinkowe – przypadki podwójnej immunizacji (płód poza małopłytkowością może mieć chorobę hemolityczną) [6,24-26].

Biorąc po uwagę, że większość przypadków stanowi trombocytopenia indukowana ciążą, w pierwszej kolejności należy wykluczyć lub potwierdzić to rozpoznanie pamiętając, że zwykle manifestuje się w trzecim trymestrze ciąży. Jeśli za przyczynę małopłytkowości uzna się GT dalsze postępowanie ogranicza się jedynie do okresowej kontroli liczby płytek [10].

Zupełnie odmienne jest prowadzenie ciąży w przypadku samoistnej plamicy małopłytkowej. Ukierunkowane jest na zminimalizowanie ryzyka krwawień związanych z ciężką trombocytopenią. Przy różnicowaniu małopłytkowości ciężarnych i ITP należy pamiętać, że ta ostatnia zwykle jest obecna przed ciążą, cechuje się redukcją płytek poniżej $70 \times 10^9/l$, a objawy kliniczne mogą się pojawić przy liczbie płytek poniżej $50 \times 10^9/l$.

Leczenie matki, u której rozpoznano autoimmunologiczną plamicę małopłytkową zależy od stopnia ciężkości choroby. Obecnie uważa się, że terapię należy rozpocząć w przypadku zmniejszenia liczby płytek poniżej $50 \times 10^9/l$, a powyżej tej wartości tylko w przypadkach jednoczesnego występowania objawów skazy krwotocznej [10,18]. W pierwszej kolejności stosuje się glikokortykosterydy. Zwykle podaje się prednizon w dawce początkowej 1-2mg/kg/dobę do uzyskania efektu leczniczego, przez co najmniej 2-4 tygodnie, a następnie w dawce podtrzymującej 0,5mg/kg/dobę. Leki z tej grupy mogą u matki prowadzić do wystąpienia

PROCEDURE IN PREGNANT WOMEN WITH THROMBOCYTOPENIA

Its aim is to limitate the risk of eventual complications both from the side of the mother, as the foetus. The differentiation diagnosis of the thrombocytopenia is extremely important both due to the risk linked with the thrombocytopenia itself as is the cause of its occurrence.

The procedure should began from a detailed subject and object research. Family medical history, the taken medication, symptoms of trombocytopenia condition, PIH presence, the systemic disease, exposure to HIV are all very important. The diagnosis is based on the morphology and peripheral blood smear, allowing for the foreclosure of pseudothrombocytopenia. Routinely there are no tests detecting antiplatelet immunoglobulin (mostly in around the 20th week of the gestation) both due to the their cost as their small specificity. They should be carried out only in case of:

- every subsequent gestation, when a baby was born from FNAIT- severe thrombocytopenia,
- before every percutaneous umbilical cord blood sampling, PUBS, due to the possibility of hemorrhage occurrence life-threatening for the foetus with FNAIT,
- when in the family there was a case of maternofetal immunisation within the thrombocytes,
- in women, who created red blood cells immunoglobulins – cases of double immunisation (the foetus, apart from thrombocytopenia, may have hemolytic disease) [6,24-26].

Considering that most cases are case of trombocytopenia induced by pregnancy, in the first order we should exclude or confirm this diagnosis remembering that usually it manifests itself in the third trimester of pregnancy. If we consider GT as the cause of trombocytopenia, further procedure is limited only to periodic control of the number of thrombocytes [10].

Monitoring a pregnancy in case of idiopathic trombocytopenia is completely different. It is aimed at minimalising the risk of hemorrhages linked with severe trombocytopenia. When differentiating trombocytopenia of pregnant women and ITP., it should be kept in mind that the flatter usually precedes the gestation, it characterizes with a reduction of thrombocytes below $70 \times 10^9/l$, and the clinical symptoms may appear when the number of thrombocytes is below $50 \times 10^9/l$.

The treatment of the mother, in whom autoimmune trombocytopenic purpura was diagnosed, depends on the level of severity of the disease. At present, it is considered that the therapy should begin in case of diminishing number of elementary bodies below $50 \times 10^9/l$, and above this value only in cases of simultaneous occurrence of symptoms of hemorrhagic condition [10,18]. In the first place glicocorticosterides are applied. Usually prednison in administered in an initial dose of 1-2mg/kg/a day until the treatment effect is obtained, at least during 2-4 weeks, and then in a maintenance dose 0,5mg/kg/a day. Medicines from

nadciśnienia tętniczego, objawów preeklampsji, psychoz, upośledzenia tolerancji glukozy, czy osteoporozy. U ok.30% ciężarnych stosowanie glikokortykosteroidów nie przynosi zamierzonego efektu terapeutycznego. Wówczas należy rozpocząć podawanie dożylnych wlewów immunoglobulin (IVIG). Postępowanie takie jest wskazane w przypadku stwierdzenia liczby płytek poniżej $10 \times 10^9/l$ w trzecim trymestrze ciąży, a także przy spadku liczby płytek poniżej $30 \times 10^9/l$ z towarzyszącymi krwawieniami, przed porodem lub zabiegiem operacyjnym. Gdy u pacjentki obserwuje się oporność na farmakoterapię należy rozważyć wykonanie splenektomii. Zabieg ten wiąże się jednak z dużym ryzykiem dla płodu, a remisja występuje w $2/3$ przypadków.

Innym sposobem leczenia, znajdującym zastosowanie jedynie w przypadku krwotoków zagrażających życiu lub w celu przygotowania ciężarnej do nagłej operacji, jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych [6,10,18].

Rozpoznanie alloimmunologicznej małopłytkowości płodów i noworodków obliguje do podjęcia szybkich decyzji terapeutycznych ze względu na ryzyko wystąpienia groźnych powikłań. Leczeniem pierwszego rzutu jest podawanie do krążenia matczyngo jedynie IVIG w dawce 1-2g/kg lub łącznie z prednizonem (0,5-1g/kg/d). Kontrolę skuteczności terapii przeprowadza się poprzez pobieranie próbek krwi płodowej (FBS - fetal blood sampling) metodą kordocentezy, podczas której w przypadku ciężkiej trombocytopenii można stosować wewnątrzmaciczne przetaczanie płytek (IUPT). Metoda ta jest jednak obarczona dość dużym ryzykiem wynikającym z konieczności powtarzania IUPT, co 7 dni ze względu na krótki czas przeżycia przetoczonych płytek w krążeniu płodowym (ok. 8-10 dni) [22,27,28].

Zgodnie z obowiązującą wiedzą najlepszym sposobem rozwiązania ciąży w przypadku FNAIT jest cięcie cesarskie. Postępowanie takie, jako leczenie przyczynowe zaleca się również u ciężarnych z PIH, czy zespołem HELLP. Uważa się, że poród drogami natury może być brany pod uwagę przy ilości płytek $> 50 \times 10^9/l$, a cięcie cesarskie w znieczuleniu regionalnym można wykonać przy ilości płytek $> 80 \times 10^9/l$, jednak ostateczny sposób ukończenia ciąży uzależniony jest od sytuacji położniczej [4,6,25].

PODSUMOWANIE

Małopłytkowość w przebiegu ciąży jest dość częstym zaburzeniem hematologicznym, zajmującym po niedokrwistości drugie miejsce. Wykazano, że u kobiet ciężarnych liczba płytek jest niższa niż u nieciężarnych i zazwyczaj nie koreluje z obrazem klinicznym i nasileniem skazy [29].

Reasumując prowadzenie ciąży powikłanej trombocytopenią jest sporym wyzwaniem dla lekarza, wymagającym znajomości różnorodnych przyczyn, które mogą spowodować obniżenie liczby płytek krwi, a tak-

this group may lead in the mother to the appearance of arterial hypertension, pre-eclampsia symptoms, psychosis, impairment of glucose tolerance, or osteoporosis. In about 30% of pregnant women, the use of glucocorticosteroids does not lead to the required therapeutic effect. Then, the administration of intravenous immunoglobulin injections should take place (IVIG). Such procedure is advisable in case of stating number of thrombocytes bodies below $10 \times 10^9/l$ in the third trimester of the pregnancy, as well as in case of diminution of the number of thrombocytes below $30 \times 10^9/l$ with accompanying hemorrhages, before pregnancy or surgical procedure. If you observe in the patient pharmacotherapy resistance, one should consider the performance of splenectomy. This procedure is linked however with a high risk for the foetus, and the remission occurs in $2/3$ of all cases.

Another method of treatment, to be applied only in case of life-threatening hemorrhages or in order to prepare the pregnant woman for urgent surgery, is the transfusion of the concentrate of thrombocytes [6,10,18].

The diagnosis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia obliges to make quick therapeutic decisions due to the risk of serious complications occurrence. The primary treatment consists in administering to the mother blood circulation only IVIG in a dose of 1-2g/kg or jointly with prednison (0,5-1g/kg/d). The control of the therapy effectiveness is made by collecting FBS - fetal blood sampling through percutaneous umbilical cord blood sampling, PUBS, during which – in case of severe thrombocytopenia – we can apply intrauterine plates transfusion (IUPT). This method, however, is burdened with a high risk resulting from the necessity of repeating IUPT, every 7 day due to a short life-time of transfused plates in the foetal circulation (about 8-10 days) [22,27,28].

In accordance with current knowledge, the best way of solving the pregnancy in case of FNAIT is the caesarian section. Such procedure, as causal treatment, is recommended also in pregnant women with PIH, or HELLP syndrome. It is considered that physiological delivery may be taken into consideration when the number of plates $> 50 \times 10^9/l$, and the caesarian section in local anesthetization may be done when the number of plates $> 80 \times 10^9/l$, however the final method of gestation completion depends on the obstetrical situation [4,6,25].

SUMMARY

Thrombocytopenia in the pregnancy progress is a quite frequent hemotologic disorder, holding the second place after anaemia. It was proved that in pregnant women the number of elementary bodies is lower than in not pregnant women and usually does not correlate with the clinical image and the intensification of the condition [29].

To sum up, the management of the pregnancy complicated with thrombocytopenia is a considerable chal-

że umiejętności doboru odpowiedniego leczenia, mającego na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia powikłań u matki i płodu. W razie jakichkolwiek wątpliwości niezwykle istotna jest współpraca lekarza ginekologa-położnika i hematologa umożliwiająca szybkie postawienie właściwego rozpoznania, a tym samym uniknięcie zbędnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

lenge for a doctor, requiring knowledge of various causes, which may lead to the reduction of the number of thrombocytes, as well as the ability to chore the proper treatment, timing at minimalizing the risk of complication occurrence in the mother and the foetus. In case of any doubts, cooperation of the gynaecologist-obstetrician and hematologist is of utmost importance, allowing for a quick and proper diagnosis, and thus avoidance of unnecessary diagnostic-therapeutic procedure.

Piśmiennictwo / References:

1. **Shehata N, Burrows R, Kelton JG.** Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:327-34.
2. **Burrows RF, Kelton JG.** Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6,715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:731-4.
3. **Magann EF, Martin JN Jr.** Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:532-50.
4. **Bręborowicz G.** Położnictwo i ginekologia – Warszawa 2006; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 159-161.
5. **Burrows RF, Kelton JG.** Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:731-4.
6. **Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E.** Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu – Lublin 2002; Bifolium, 114.
7. **Karim R, Schacher RA.** Thrombocytopenia in Pregnancy. *Current Hemat Reports* 2004;3:128-133.
8. **Burrows RF, Kelton GJ.** Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463-6.
9. **Nagey DS, Alger LS, Edelman BB et al.** Reacting appropriately to thrombocytopenia in pregnancy. *South Med J* 1986;79:1385-8.
10. **Silver R, Berkowitz R, Bussel J.** Thrombocytopenia in pregnancy. Practice bulletin, No 6. Chicago: *American College of Obstetrics and Gynecology*, 1999;
11. **Porcelijn L, Kanhai HHH.** Fetal thrombocytopenia. *Current Opin Obstet Gynecol* 1998;10:117-122.
12. **Provan D et al.** Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Brit J Haemat* 2003;120:574-596.
13. **Teliga-Czajkowska J.** Ogólnoustrojowe zaburzenia w przebiegu nadciśnienia ciążowego- zespół HELLP. W: Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska E i wsp., (red.) *Nadciśnienie tętnicze*. Kraków: Wydawnictwo *Medycyna Praktyczna* 2004;729-32.
14. **Magann EF, Martin JN.** Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:532-50.
15. **McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD.** Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992;80:2697-714.
16. **Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG.** A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1987;70:334-33.
17. **McCrae KR et al.** Platelets: An Update on Diagnosis and Management of Thrombocytopenic Disorders. In: Schechter GP, Broudy VC, Williams ME, editors. *Hematology 2001 American Society of Hematology Education Program Book*. 1st ed. Orlando: Bajus JL 2001; p. 282-305.
18. **Johnson JR, Samuels P.** Review of autoimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:317-26.
19. **Silver RM, Branch DW, Scott JR.** Maternal thrombocytopenia in pregnancy: time for a reassessment. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:479-82.
20. **Payne SD, Resnik R, Moore TR et al.** Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:149-55.
21. **Roberts I, Murray NA.** Neonatal thrombocytopenia. *Fetal & Neonatal Medicine* 2008;13:256-264.
22. **Bussel JB, Primani A.** Fetal and neonatal autoimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev* 2008;22:33-52.
23. **Van den Akker ESA, Oepkes D.** Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Clin Obstet and Gynaecol* 2008;22:3-14.
24. **Skupski DW, Bussel JB.** Alloimmune thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:335-48.
25. **ACOG practice bulletin.** Thrombocytopenia in pregnancy. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;67:17-28.
26. **Kępińska M i wsp.** Przypadek podwójnej immunizacji krwinek płytkowych i czerwonych. *Nowa Pediatría* 1998;4:7-10.
27. **Porcelijn L, Van den Akker ESA, Oepkes D.** Fetal thrombocytopenia. *Fetal & Neonatal Medicine* 2008;13:223-230.
28. **Sharif U, Kuban K.** Prenatal Intracranial Haemorrhage and Neurologic Complications In Alloimmune Thrombocytopenia. *J Child Neurol* 2001;16:838-842.
29. **Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P et al.** Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000;95:29-33.