

How I treat Thrombocytopenia in pregnancy

Gernsheimer T, James A, Stasi R *Blood* 121, 2013,38-47

Lehčí forma trombocytopenie je v těhotenství relativně častá a nemá výraznější dopad na zdraví matky či plodu. Etiologicky může být trombocytopenie způsobená celou řadou patologických stavů. V prezentovaném článku jsou předkládány k diskuzi 3 klinické scénáře, první je diferenciální diagnostika mezi benigní těhotenskou trombocytopenií a primární imunitní trombocytopenií, druhý modelový případ přináší situaci rozvíjející se preklampsie a její odlišení od trombotické trombocytopenické purpury či hemolyticko-uremického syndromu.

Trombocytopenie s hodnotami trombocytů pod $150 \times 10^9/l$ je po anemii druhá nejčastější abnormalita, jež se vyskytuje v graviditě. Tři velké klinické soubory pacientek, které společně zahrnuly více jak 26 000 žen ukázaly, že prevalence trombocytopenie na konci gravidity je mezi 6.6% a 11.6 %. Pokud vezmeme hranici trombocytů dle IWG kritérií ($100 \times 10^9/l$) dojdeme k prevalenci pouze 1 %. Vzhledem k absenci randomizovaných klinických studií u pacientek s ITP jsou publikovaná doporučení založená na názorech expertů.

ČÁST I.

Prezentace I: 22 pacientka s lehkou formou trombocytopenie ($82 \times 10^9/l$) v 16 týdnu gestace bez krvácivých projevů.

Příčiny trombocytopenie v graviditě mohou i nemusí s graviditou souviset. **Benigní gestační trombocytopenie** zahrnuje cca 70-80% pacientek s trombocytopenií. Projevy onemocnění bývají zaznamenány na konci druhého a v třetím trimestru a její patogeneze dosud není objasněná. Předpokládá se, že příčina onemocnění je hemodiluce a zrychlená clearance trombocytů. V rámci diagnózy nemáme k dispozici žádné konfirmační laboratorní testy a diagnóza je typicky stanovena per exclusionem. Gestační trombocytopenie bývá obvykle mírná a autoři doporučují hladinu pod $80 \times 10^9/l$ pro pátrání po alternativní etiologii onemocnění. Dle názorů autorů je gestační trombocytopenie nepravděpodobná při hladině trombocytů pod $50 \times 10^9/l$ a velmi málo případů má hladiny trombocytů mezi $40-50 \times 10^9/l$. Pro stanovení gestační trombocytopenie je požadováno, aby pacientky neměly historii trombocytopenie (mimo graviditu) a trombocytopenie se upravila spontánně během 1-2 měsíců po porodu a také normální hladina trombocytů u novorozence.

Imunitní trombocytopenie (ITP) je druhou nejběžnější příčinou izolované trombocytopenie v těhotenství, postihující cca 3 % žen. Diferenciální diagnostika oproti gestační trombocytopenii může být problematická až nemožná. Pokud dochází u těhotné k progresivnímu poklesu trombocytů v prvním trimestru jde povětšinou spíše o diagnózu imunitní trombocytopenie. Velmi vzácná vrozená příčina trombocytopenie může být typ II.B von Willebrandovy choroby. Pacientky s tímto onemocněním mohou rozvinout

trombocytopenii v těhotenství, jež může být zaměněna za imunitní trombocytopenii. Hladina trombocytů je při tomto onemocnění někdy nízká jako například $10-20 \times 10^9/l$ s nadírem 1-3 dny před porodem, ale po porodu dochází k rapidnímu vzestupu trombocytů.

Jaké testy jsou vhodné při nově zjištěné trombocytopenii v graviditě ?

Základním vyšetřením je velmi pečlivé vyšetření nátěru periferní krve. Další doporučená vyšetření jsou koagulační vyšetření (protrombinový čas, APTT, DD hladina fibrinogenu), jaterní testy, antifosfolipidové protilátky a stanovení lupus antikoagulant a testy na systémový lupus erytematoses. Další doporučená vyšetření zahrnují screening HIV, hepatitis B a hepatitis C a serologické testování *Helicobacter pylori*. Abnormality štítné žlázy jsou v graviditě časté a mohou představovat riziko pro matku i plod. Pokud jsou v anamnéze u pacientky časté infekce je vhodné i vyšetření kvantitativní hladiny imunoglobulinů. Vyšetření kostní dřeně ani anti trombocytárních protilátek není v graviditě obecně doporučeno. Vyloučení typu 2B morbus vol Willebrand je vhodné u žen s anamnézou krvácivých projevů či pokud není léčba ITP úspěšná.

Jak často má být pacientka vyšetřována? Jaké jsou indikace pro léčbu trombocytopenie?

Stanovení frekvence kontrol pacientky v graviditě je individuální. Pokud máme vysokou míru jistoty, že se jde o gestační trombocytopenii provádíme vyšetření v rámci běžných těhotenských kontrol, vhodné je i kontrolní vyšetření 1-2 měsíce po porodu abychom se ujistili, že se jednalo o gestační trombocytopenii. Pokud je diagnóza ITP nejistá vyšetřujeme hladinu trombocytů každé 2-4 týdny v závislosti na hladině krevních destiček. Pokud je hodnota trombocytů pod $80 \times 10^9/l$ po týdnu 34 monitorujeme hodnotu trombocytů v týdenních intervalech. Při diagnóze gestační trombocytopenie není zahájení terapie indikováno s jediným omezením eventuelní epidurální anestezie při porodu a nižších hodnotách trombocytů. Pokud je diagnóza ITP pravděpodobná a počty trombocytů se pohybují mezi $50-80 \times 10^9/l$ zahajujeme léčbou 10mg prednisonu/ den od 10 dne před dnem předpokládaného porodu. Jiní autoři zahajují vyšší dávkou kortikoidů a dávku postupně snižují. Další experti doporučují podání 1 cyklu IVIG v dávce 1g/kg.

Autoři sdělení léčí pacientky s ITP v prvním a druhém trimestru gravidity pokud mají krvácivé projevy, hladina trombocytů je pod $30 \times 10^9/l$ či je plánovaná diagnostická či léčebná procedura s požadovanou vyšší hladinou trombocytů. Vzhledem k možnému poklesu trombocytů v třetím trimestru je nutná mnohem častější monitorace, léčba je v pozdním těhotenství závislá na riziku krvácení matky při porodu.

Prezentace II : Management ITP v graviditě

36- letá pacientka s dvěma porody v historii a anamnézou ITP od 28 let přichází s dotazem zda může opět bezpečně otěhotnět.

Co může pacientka v tomto případě očekávat ?

V publikovaném shrnutí průběhu těhotenství 92 žen s ITP během 119 gravidit za posledních 11 let bylo prokázáno, že ženy s dříve diagnostikovanou ITP potřebují méně často zahájení

léčby v graviditě než pacientky s nově diagnostikovanou ITP, ačkoliv se frekvence krvácení mezi oběma skupinami nelišila. Ve většině případů byl průběh těhotenství nekomplikován, 31 % pacientek vyžadovalo během gravidity zahájení terapie. Trombocytopenie byla nalezena u 31 z 109 novorozenců (28.4%), 11 (10%) mělo počet trombocytů pod $50 \times 10^9/l$, V souboru byly popsány dvě úmrtí plodu, z nichž jedno bylo způsobeno krvácením.

Jaká je bezpečná léčba ITP v graviditě ?

Ženy bez krvácivých projevů s počtem trombocytů více jak $30 \times 10^9/l$ nejsou indikovány k zahájení léčby až do bezprostředního termínu porodu. Léčba ITP v graviditě je shodná s léčbou ITP u negravidních pacientek s nově diagnostikovaným ITP. Autoři doporučují zahájení terapie nízkou dávkou prednisonu 10mg /den. Dávka kortikoidu je individuální (obvykle do 30mg prednisonu denně), přičemž cílová hladina trombocytů je více jak $30 \times 10^9/l$. I přes svou relativní bezpečnost v graviditě mohou nežádoucí účinky kortikoidů jako je vzestup hmotnosti, hyperglykemie, zhoršení hypertenze těhotnou obtěžovat. Dle Cochran metaanalýzy byla potvrzena prospěšnost podání kortikoidů s cílem akcelerace plicní maturace plodu bezprostředně před porodem (24 mg dexamethasonu) v případě trvání těhotenství méně jak 34 týdnů. V jiné metaanalýze bylo zjištěno 3.4 násobné riziko rozštěpu patra u dětí, jejichž matky byly v prvním trimestru léčeny kortikoidy. Kortikoidy podané před porodem neovlivňují počty trombocytů u novorozence a neměly by proto za tímto účelem být matkám podávány. Vysazování kortikosteroidů po porodu musí být provedeno postupně, aby se předešlo syndromu z vysazení kortikoidů či rychlému poklesu hladiny trombocytů. Pokud není léčebný efekt kortikoidů uspokojivý či při nežádoucích účincích kortikoidní terapie jena zvážení podání intravenozních imunoglobulinů v dávkování 1g/kg samostatně či v kombinaci s kortikoidy. Podání anti RhD imunoglobulinu není v graviditě indikováno v první linii především kvůli riziku akutní hemolýzy a vzniku anemie. V ojedinělých případech bylo popsáno úspěšné podání anti RhD imunoglobulinu v případech rezistence na kortikoidy a IVIG. Pokud není u těhotné pacientky dostatečný efekt terapie ITP první linie je ke zvážení zahájení terapie druhé linie. Azatioprin byl použit v minulosti v této indikaci s dobrým efektem. Podání vysokodávkovaných kortikosteroidů v kombinaci s IVIG a azatioprinem je doporučeno pro pacientky, jež jsou rezistentní k perorální terapii. Podání cyklospornu bylo popsáno u pacientek s zánětlivým postižením střev bez signifikantní toxicity ale vzhledem k absenci publikovaných případů u ITP je jeho použití vyhrazeno v případě selhání ostatních medikamentů druhé linie. Provedení splenektomie v druhém trimestru gravidity v ojedinělých popsáných případech vedlo k navození remise onemocnění. Tento postup je doporučen u pacientek rezistentních na jiné terapie, nebo se signifikantní toxicitou jiných léčebných modalit. Transplacentární přestup protilátek z těla matky k plodu není provedením splenektomie ovlivněn. Podání rituximabu v graviditě není doporučeno pro jeho možný přestup placentou do fetu. Krátkodobé podání danazolu v kombinaci s IVIG a kortikosteroidy bylo popsáno u refrakterních pacientek v třetím trimestru. Danazol ale prokazatelně může způsobovat poruchy plodu a proto jeho použití není doporučeno stejně tak i použití vincristinu či cyklofosfamidu. Dosud nebyly publikovány případy použití agonistů TPO receptoru v těhotenství, ale jejich užití není všeobecně doporučeno.

Léčba gravidních pacientek se sekundární ITP při SLE či antifosfolipidovém syndromu je obdobná jako u pacientek s primární ITP. U sekundárních forem ITP v graviditě vídáváme méně závažné trombocytopenie než u primárních forem. Poněkud vyšší je trombogenní riziko dané základním onemocněním. Pokud je počet trombocytů vyšší jak $50 \times 10^9/l$ léčíme tyto pacientky nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové. Pokud má pacientka anamnézu spontánního potratu či trombózy zahajujeme v případně hladiny trombocytů více jak $50 \times 10^9/l$ terapii nízkomolekulárním heparinem.

ČÁST II.

Trombotické mikroangiopatie v těhotenství

Preeklampsie, HELLP syndrom (hemolýza, elevace jaterních enzymů a nízké trombocyty) a akutní steatóza jater v graviditě mají překrývající se klinické a laboratorní nálezy s trombotickými mikroangiopatiemi, jež nejsou specifické pouze pro graviditu a mohou představovat nelehký diagnostický problém.

Prezentace III.

38-letá pacientka přichází v 39. týdnu gravidity pro tonicko- klonické křeče. Laboratorně je zjištěná proteinurie, při vyšetření krevního nátěru byla zjištěna trombocytopenie a přítomnost fragmentů erytrocytů.

Jaká je pravděpodobná příčina trombocytopenie ?

Preeklampsie jeduhá nejčastější příčina trombocytopenie vzniklé v těhotenství ke konci třetího trimestru, čítající cca 21% pacientů ze souboru pacientek s trombocytopenií v době porodu. Preeklampsie je definována jako nový výskyt hypertenze s více jak 140 mm Hg systolického a více jak 90mm Hg diastolického krevního tlaku v kombinaci s proteinurií (více jak 0.3 gramu proteinu za 24 hodin)s typickým výskytem po 20. týdnu gestace. Okolo 15-25 % žen s gestační hypertenzí rozvine příznaky eklampsie. U některých žen může dojít k rozvoji příznaků preeklampsie 4-6 týdnů po porodu. Diagnóza eklampsie je stanovena výskytem křečí (při vyloučení jiných příčin) u žen s preeklampsií. Trombocytopenie může být jediným iniciálním projevem preeklampsie. Hladina trombocytů pod $50 \times 10^9/l$ je nacházena u cca 5% žen s preeklampsií. Intravaskulární rozpad erytrocytů může být v některých případech též přítomen, ale není dominujícím příznakem. Poruchy koagulace nejsou běžné, může být lehká elevace jaterních enzymů.

Rozvoj HELLP syndromu

HELLP syndrom postihuje 10-20% pacientek s těžkou preeklampsií, ale cca 15-20% pacientek nemá předcházející arteriální hypertenzi či dokumentovanou proteinurii. Kriteria pro HELLP syndrom jsou hemolýza, elevace jaterních tesů a snížení počtu trombocytů. Okolo 70 % pacientek s HELLP syndromem má rozvoj onemocnění před porodem, cca 30% případů se rozvíjí až po porodu. Hemolýza je typickým příznakem mikroangiopatické hemolytické anemie včetně nálezu fragmentů erytrocytů (schistocyty), zvýšení hladiny sérového bilirubinu, snížení serového haptoglobinu a elevací laktát dehydrogenázy. Elevace jaterních enzymů je variabilní od mírného zvýšení až k extrémním hodnotám. Syndrom DIC (disseminovaná intravaskulární koagulace) může komplikovat těžké případy. Trombocytopenie jako nejranější koagulační abnormalita určuje tíži onemocnění dle

klasifikace. Riziko závažně morbidity se zvyšuje s klesajícím počtem trombocytů. Syndrom HELLP je potřeba diferenciatně diagnostikovat od Akutní těhotenské steatózy, která je vzácným život ohrožujícím onemocněním ve třetím trimestru gravidity. Okolo 50% pacientek s akutní těhotenskou steatózou splňuje kritéria i pro preeklampsii či HELLP syndrom. U cca 15-20% pacientek s akutní těhotenskou steatózou nejsou vyjádřeny symptomy a přesto může dojít k intrauterinnímu odumření plodu. Při vyšetření krevního obrazu prokazujeme normochromní anemii bez průkazu mikroangiopatické hemolýzy. Konstantním nálezem je trombocytopenie většinou těžšího rázu s doprovodným syndromem DIC. Zvýšení sérových transamináz je pravidlem, dále prokazujeme akutní renální insuficienci a metabolickou acidózu.

Jaký je standardní postup terapie trombotických mikroangiopatií v graviditě ?

Základem léčby preeklampsie či eklampsie, HELLP syndromu či akutní těhotenské steatózy je porod plodu. Promptní porod je indikován pro gravidity po 34. týdnu gestace při zjištění fetálního stresu či těžkém onemocnění matky. Pro těhotné před 34. týdnem gestace je indikováno podání glukokortikoidů 48 hodin před porodem s cílem akcelerace plicní zralosti. Před porodem bývá nutno korigovat hematologické parametry podáním čerstvě mražené plazmy, transfuze erytrocytů či trombocytů. Cílová hladina trombocytů pro akutní sekci je arbitrárně $50 \times 10^9/l$. Pacientky jsou léčeny stran hypertenze. V rámci prevence křečových stavů bývá indikována terapie magnesiem sulfátem. Poporodně může u pacientek docházet k horšení laboratorních parametrů s nadírem LDH a trombocytů 24-48 hodin po porodu. Pokud se podaří celkový stav stabilizovat dochází k postupné normalizaci hladiny trombocytů 4. den s vzestupem nad $100 \times 10^9/l$ šestý den po porodu. Autoři textu doporučují terapii pacientek s těžkým HELLP syndromem intravenózním dexamethasonem 10mg každých 12 hodin 2-4 dny před porodem a 2 další dávky každých 12 hodin po porodu. Autoři textu doporučují léčbu výměnnou plazmaferézou pokud trombocytopenie, hemolýza a renální selhání pokračuje i 48-72 hodin po porodu a diferenciatní diagnostika mezi preeklampsii/HELLP syndromem/ a TTP může být obtížná až nemožná.

Prezentace IV .

28-letá prvorodička přichází na oddělení akutního příjmu pro 1 týdenní historii horšení celkové únavy, dušnosti, bolesti břicha a krvácivých projevů.

Jaká je nejpravděpodobnější příčina etiologie trombocytopenie ?

Ačkoliv jsou patofyziologicky rozdílné mají HUS (hemolyticko uremický syndrom) a TTP / trombotická trombocytopenická purpura) překryvné klinické projevy a jejich odlišení může být problematické jak navzájem tak i s ostatními těhotenskými MAHA syndromy. Incidence TTP/HUS v graviditě je cca 1 na 25 000. TTP jako onemocnění souvisí s deficiencí metaloproteinázy ADAMST 13 a může se v graviditě manifestovat kdykoliv. Ve většině případů se jedná o autoimunitní onemocnění s přítomností neutralizujících protilátek proti ADAMST 13, pokud se jedná o výrazné snížení aktivity ADAMST 13 pod 5% poté je specifické pro TTP. HUS je heterogennější onemocnění s nejčastější asociací s infekcí *Escherichia coli* produkující Shiga toxin. Atypická forma HUS je v těhotenství nejčastější a bývá spojena s vrozenými defekty alternativní dráhy aktivace komplementového systému. Včasná diagnóza TTP/ HUS je stěžejní pro zahájení léčby protože nejvíce fatálních průběhů onemocnění se rozvine u neléčených pacientů do 24 hodin od rozvoje příznaků. Každý pacient s trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anemií při absenci obvyklých vyvolávajících příčin by měl být klasifikován jako pacient s TTP/HUS.

Jaký je management pacientů s TTP/HUS v těhotenství

Zahájení léčby pacientek s TTP/HUS v graviditě se neliší u negravidních žen. Porod obvykle nevede k stabilizaci onemocnění, a proto není rutinně indikován, ačkoliv některé formy TTP mohou být asociovány s preeklampsií. Výměnná plazmaferéza je nejefektivnější léčebná metoda a měla by být zahájena neodkladně, jelikož riziko onemocnění je vyšší jak potenciální riziko výměnné plasmaferézy. Léčba plasmaferézou je prováděna denně dokud počet destiček nevystoupí nad $150 \times 10^9/l$ po nejméně 3 dny a nedojde k normalizaci hladiny LDH. V literatuře byly publikovány případy úspěšné léčby PNH eculizumabem v průběhu gravidity, ale v rámci aHUS v graviditě zatím terapie eculizumabem publikována nebyla.

Shrnutí

Trombocytopenie je v graviditě relativně běžná. Přesná diagnóza je závislá na čase vzniku trombocytopenie, tíži trombocytopenie a přítomnosti dalších abnormalit. Izolovaná lehká trombocytopenie vyžaduje pouze observaci a nepředstavuje riziko pro matku či plod. Závažnější trombocytopenie nebo asociace s arteriální hypertenzí, elevací jaterních testů, neurologickým či renálním postižením vyžaduje zvážení jiných patofyziologických mechanismů onemocnění.