

## Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα και κύηση

Χάρις Ματσούκα, Αθανασία Σταμέλου, Ευστάθιος Κουλιέρης

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα (ΙΘΠ) είναι ένα περίπλοκο κλινικό πρόβλημα για τη λύση του οποίου απαιτείται η στενή συνεργασία του αιματολόγου με τον γυναικολόγο και ενδεχομένως και με τον παιδίατρο. Η δυσκολία έγκειται τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να περιλαμβάνει νοσήματα που προκαλούν θρομβοπενία εκτός κύησης αλλά και καταστάσεις που συνδέονται με θρομβοπενία στην κύηση. Όταν χρειάζεται ιατρική θεραπευτική παρέμβαση, αγωγή πρώτης γραμμής αποτελούν τα κορτικοστεροειδή και η γ-σφαιρίνη. Το πρόβλημα της αντιμετώπισης της ΙΘΠ στην εγκυμοσύνη γίνεται ιδιαίτερα δυσεπίλυτο όταν η νόσος αποδεικνύεται ανθεκτική στη θεραπεία πρώτης γραμμής οπότε συζητείται η πιθανότητα της σπληνεκτομής. Όσον αφορά τη θρομβοπενία στο έμβryo-νεογνό δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια παράμετρος που αξιόπιστα μπορεί να προβλέψει το βάθος της θρομβοπενίας και τον κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας γι' αυτό απαιτείται στενή παρακολούθηση των αιμοπεταλίων του νεογνού μετά τον τοκετό.

Haema 2010; 1(2): 157-162 Copyright EAE

---

Η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα (ΙΘΠ) είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (PLT<150000/μl). Η κλινική εικόνα ποικίλλει από την ασυμπτωματική ήπια θρομβοπενία έως την εμφάνιση βαριάς θρομβοπενίας με σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις.

### Επιδημιολογία - Παθογένεια

Η ΙΘΠ στην κύηση εμφανίζεται με συχνότητα 1-2 ανά 1000 κύσεις και αφορά το 3-5% των περιπτώσεων θρομβοπενίας κατά την κύηση.<sup>1</sup> Ωστόσο είναι η συχνότερη αιτία μεμονωμένης θρομβοπενίας που συμβαίνει σε πρώιμα στάδια της κύησης.

Λεπτομερής ανάλυση του παθογενετικού μηχανισμού της ΙΘΠ γίνεται στο κεφάλαιο του Σπανουδάκη και συν. του παρόντος τεύχους του ΑΙΜΑ. Συνοπτικά, ωστόσο, αναφέρουμε τα παρακάτω.

Ο βασικός παθογενετικός μηχανισμός στην ΙΘΠ (ίδιος τόσο στην κύηση όσο και εκτός κύησης) είναι η καταστροφή των αιμοπεταλίων μέσω κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων.<sup>2</sup> Συχνότατα τα αυτοαντισώματα είναι της τάξης IgG (85%), σπανιότερα είναι IgM ή IgA. Στρέφονται έναντι των γλυκοπρωτεϊνών IIb-IIIa και Ib-IX της

μεμβράνης των αιμοπεταλίων. Τα καλυμμένα με αυτοαντισώματα αιμοπετάλια καταστρέφονται κυρίως στη μικροκυκλοφορία του σπλήνα, όπου συνδέονται με τα μακροφάγα που φέρουν τους αντίστοιχους Fc υποδοχείς. Στην απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία συμμετέχουν και άλλα όργανα και ιστοί του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ).

Η επιβίωση των αιμοπεταλίων στην ΙΘΠ είναι μειωμένη. Η παραγωγή τους αν και θα περίμενε κανείς ότι είναι αυξημένη, σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται να είναι περιορισμένη. Αυτό συμβαίνει είτε διότι τα νέα αιμοπετάλια μόλις παράγονται καλύπτονται από αυτοαντισώματα και καταστρέφονται από μακροφάγα του μυελού ή διότι τα αυτοαντισώματα στρέφονται και κατά των μεγακαρυοκυττάρων. Η θρομβοποιητίνη, η οποία συνδέεται με τα μεγακαρυοκύτταρα και είναι υπεύθυνη για τη διαφοροποίησή τους, βρίσκεται σε φυσιολογικά ή μόνο ελαφρώς αυξημένα επίπεδα παρά τον χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων.

Όσον αφορά τα αυτοαντισώματα έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των μηχανισμών παραγωγής αυτών.<sup>3</sup> Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν αλληλεπίδραση μεταξύ αιμοπεταλίων –κυττάρων που παρουσιάζουν το αντιγόνο (Antigen Presenting Cells, APCs) και T και B λεμφοκυττάρων. Στην ανασκόπηση του θέματος της παθογένειας της ΙΘΠ που έγινε στο συνέδριο της Αμερικανικής Αιματολογικής Εταιρείας (ASH) το 2006 περιγράφονται συνοπτικά οι μηχανισμοί αυτοί ως εξής : οι γλυκοπρωτεΐνες των αιμοπεταλίων διασπώνται σε πε-

---

Αιματολογικό τμήμα Νοσοκομείου Αλεξάνδρα Αθηνών  
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Χάρις Ματσούκα, Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα,  
E-mail: charma@hol.gr

πτίδια από τα μακροφάγα ή άλλα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) και φέρονται στην περιφέρεια αυτών των κυττάρων μέσω μορίων MHC τάξης II. Οι υποδοχείς στα T λεμφοκύτταρα συνδέονται με το σύμπλεγμα MHC-πεπτίδιο και σηματοδοτούν δραστηριοποίηση που ενεργοποιεί τα CD154 + κύτταρα ώστε να αλληλεπιδράσουν με CD40 + κύτταρα. Τα δραστηριοποιημένα αυτά λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες (ιντερλευκίνη 2, ιντερφερόνη  $\gamma$ ) που ευνοούν τη διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων και την παραγωγή των αυτοαντισωμάτων τα οποία στρέφονται κατά των αιμοπεταλίων.

Τα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα δεν ανευρίσκονται σε όλους τους ασθενείς με ΙΘΠ, αυτό πιθανόν οφείλεται σε μία εναλλακτική οδό καταστροφής των PLTs κατευθείαν από τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (μηχανισμός ο οποίος in vivo δεν είναι γνωστός και βρίσκεται υπό διερεύνηση).<sup>4</sup>

### Διάγνωση της ΙΘΠ στην κύηση

Η διάγνωση της ΙΘΠ στην κύηση, όταν δεν είναι γνωστή προ της εγκυμοσύνης, είναι διάγνωση εξ αποκλεισμού άλλων καταστάσεων που συνοδεύονται από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων.<sup>5</sup>

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει αίτια θρομβοπενίας μη σχετιζόμενα με κύηση και αίτια θρομβοπενίας σχετιζόμενα με κύηση. Στις καταστάσεις και νοσήματα που είναι γνωστό ότι προκαλούν θρομβοπενία εκτός κύησης συμπεριλαμβάνονται ψευδής θρομβοπενία (EDTA clumping), αυτοάνοσα νοσήματα όπως συστηματικός ερυθρελαιώδης λύκος και αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, νεοπλασματικά νοσήματα (σπάνια στην κύηση), θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα-ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, HIV λοίμωξη, άλλες ιογενείς λοιμώξεις (πχ. CMV, EBV, HCV), διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, μυελική δυσλειτουργία, διατροφικές ανεπάρκειες (έλλειψη B12 και φυλλικού οξέος), θρομβοπενία από φάρμακα (σουλφοναμίδη, κινιδίνη, ηπαρίνη), κατάχρηση οινόπνευματος, συγγενής τύπος 2B νόσου von Willebrand, πρόσφατες μεταγγίσεις ή εμβολιασμοί. Τα αίτια της θρομβοπενίας τα σχετιζόμενα με κύηση περιλαμβάνουν την καλοήγη θρομβοπενία, υπερτασικές διαταραχές της κύησης (προεκλαμψία-εκλαμψία), σύνδρομο HELLP, οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης, μαζική μαιευτική αιμορραγία, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Η πιο συχνή κατάσταση η οποία συγγέεται με την ΙΘΠ στην κύηση είναι η καλοήγη θρομβοπενία της κύησης (gestational benign thrombocytopenia of pregnancy). Η ΙΘΠ είναι 100 φορές λιγότερο συχνή από τη θρομβοπενία της κύησης.

Η καλοήγη θρομβοπενία της κύησης είναι το συχνότερο αίτιο θρομβοπενίας στην κύηση (6-7% των κύσεων, 75-80% των περιπτώσεων θρομβοπενίας σε εγκύους). Η θρομβοπενία είναι συνήθως ήπια, δεν υπάρχει ιστορικό (πλην ίσως επί προηγούμενης κύσεως), συμβαίνει στο δεύτερο και κυρίως στο τρίτο τρίμηνο και αποκαθίσταται πλήρως μετά τον τοκετό (το αργότερο σε δύο μήνες). Ο

αριθμός των αιμοπεταλίων συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 100000-150000/μl. Μόνο το 1% παρουσιάζει αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 70000-100000/μl. Συνήθως πρόκειται για υγιείς γυναίκες με φυσιολογική χωρίς επιπλοκές κύηση που αποκαλύπτουν τυχαία θρομβοπενία στον έλεγχο. Για τη θρομβοπενία της κύησης δεν χρειάζεται ιατρική παρέμβαση παρά μόνο στενή παρακολούθηση ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο. Η γυναίκα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τους συνήθεις μαιευτικούς χειρισμούς όσον αφορά την οδό του τοκετού, μπορεί δε να υποβληθεί σε επισκληρίδιο αναισθησία. Δεν παρατηρείται θρομβοπενία στο έμβρυο ή στο νεογνό. Η αιτιοπαθογένεια της θρομβοπενίας της κύησης δεν είναι σαφής. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί όπως: αιμοαραιώση, αυξημένη κάθαρση των αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία του πλακούντα, ανοσολογικός μηχανισμός, ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης αλλά και της ινωδολύσης στα πλαίσια της υπερπηκτικότητας ή της «αντισταθμιζόμενης διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (ΔΕΠ)» που παρατηρείται στην κύηση και που ίσως φυσιολογικά προφυλάσσει από αιμορραγίες κατά τον τοκετό. Η διαφορική διάγνωση της θρομβοπενίας της κύησης από την ΙΘΠ είναι δύσκολη ειδικά όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων κυμαίνεται γύρω από 100000/μl, αλλά αριθμός των αιμοπεταλίων <70000/μl απομακρύνει τη διάγνωση της θρομβοπενίας της κύησης.

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης προεκλαμψία και εκλαμψία είναι το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο θρομβοπενίας στην κύηση και ευθύνονται για το 21% των περιπτώσεων. Η προεκλαμψία χαρακτηρίζεται από υπέρταση, οίδημα και λευκωματουρία, ενώ εκλαμψία είναι η εμφάνιση σπασμών ή και άλλων νευρολογικών σημείων σε προεκλαμπτική γυναίκα. Η νόσος συχνά συνοδεύεται από ποικίλης βαρύτητας νεφρική βλάβη, ενώ μπορεί να επιπλακεί με διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Η προεκλαμψία έχει επίπτωση 5-10% επί όλων των κύσεων, είναι συχνότερη σε πρωτότοκους, συνήθως συμβαίνει στο τρίτο τρίμηνο και λύεται με τον τοκετό. Θρομβοπενία εμφανίζεται σε 15% των περιπτώσεων ενώ σπάνια εμφανίζεται και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία.<sup>6</sup>

Το σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) αποτελεί μια βαριά μορφή προεκλαμψίας. Έχει επίπτωση 5-20% επί των προεκλαμπτικών κύσεων, αν και της εμφάνισής του δεν προηγείται πάντα προεκλαμψία. Είναι συχνότερο σε πολυτόκους, συνήθως συμβαίνει στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (60%), αν και σε 10% των γυναικών παρατηρείται νωρίτερα, ενώ 30% εμφανίζουν το σύνδρομο μετά τον τοκετό. Κλινικά χαρακτηρίζεται από κοιλιακό άλγος κυρίως δεξιού υποχονδρίου και εμέτους. Η διάγνωση στηρίζεται εκτός από την κλινική συμπτωματολογία στην παρουσία μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενίας (<100000/μl), αύξησης της LDH (>600 IU/L) και της AST (>70 IU/L). Το σύνδρομο εμφανίζει τυπικά ηπατική βλάβη, ενώ μπορεί να υπάρχει συμμετοχή του νεφρού, του κεντρικού νευρικού συστήματος και του πνεύμονα στα πλαίσια πολυοργανικής ανεπάρκειας, μπορεί τέλος

να επιπλακεί με ΔΕΠ.

Η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη κατά τη διάρκεια της κύησης είναι συνήθως αποτέλεσμα σοβαρών μαιευτικών επιπλοκών όπως η εμβολή αμνιακού υγρού, η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα και η κατακράτηση νεκρού εμβρύου. Μπορεί επίσης να επιπλέκει σηψαιμία οφειλόμενη σε ρήξη των εμβρυικών υμένων και χοριοαμνιονίτιδα. Τέλος οι υπερτασικές διαταραχές προεκλαμψία και εκλαμψία και το σπάνιο, βαρύ οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης μπορεί επίσης να προκαλέσουν διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Σε όλες τις περιπτώσεις ΔΕΠ οι χρόνοι πήξεως προοδευτικά παρατείνονται, ενώ εμφανίζεται ινωδογονοπενία και αυξανόμενοι τίτλοι προϊόντων αποδομής ινωδογόνου-ινώδους.

Γυναίκες με ΙΘΠ προ κύησης είναι γνωστό ότι μπορεί να υποστούν έξαρση ή υποτροπή της νόσου με την ευκαιρία της εγκυμοσύνης.<sup>7</sup> Στην περίπτωση που η ΙΘΠ παρουσιάζεται για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη, η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση, τη γενική αίματος, το επίχρισμα περιφερικού αίματος, τον πηξιολογικό έλεγχο (PT, APTT, ινωδογόνο, D-dimers), την ηπατική λειτουργία, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, το αντιπηκτικό λύκου, τον έλεγχο για ιογενείς λοιμώξεις.<sup>7</sup> Η εξέταση μυελού των οστών σπανίως θεωρείται απαραίτητη για τη διάγνωση της ΙΘΠ σε άτομα μικρότερα των 60 ετών, όπως είναι οι εγκυμονούσες. Η αναζήτηση αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων επί των αιμοπεταλίων ή στο πλάσμα της μητέρας δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας για τη διάγνωση της ΙΘΠ, λόγω της χαμηλής ειδικότητας και ευαισθησίας της μεθόδου ειδικά στο παρελθόν και αφού δεν είναι παθογνωμονικό κριτήριο για τη νόσο (τα αντισώματα απουσιάζουν στο 50% των περιπτώσεων και είναι δυνατόν να βρεθούν θετικά τόσο σε πρωτοπαθή όσο και σε δευτεροπαθή θρομβοπενική πορφύρα). Τα νεώτερης γενιάς αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα που ανιχνεύουν IgG συνδεδεμένη επί των γλυκοπρωτεϊνών GP IIb/IIIa και GPIIb/IX των αιμοπεταλίων καθώς έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία (50-60%) και ειδικότητα (>90%) έχουν κάποια χρησιμότητα στην τεκμηρίωση της διάγνωσης, κυρίως σε άτυπες και ανθεκτικές περιπτώσεις.<sup>8</sup> Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η παρουσία των αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων συνδέεται με ανάγκη για πιο εντατική θεραπεία και με μεγαλύτερη συχνότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω σημαντικών κλινικών εκδηλώσεων.

### Παρακολούθηση και αντιμετώπιση της ΙΘΠ στην κύηση

Σε απουσία συμπτωματολογίας, ελέγχουμε τον αριθμό των αιμοπεταλίων μηνιαίως τα πρώτα δύο τρίμηνα, κάθε δεκαπέντε ημέρες το τρίτο τρίμηνο, εβδομαδιαίως καθώς ο τοκετός πλησιάζει και πιο συχνά όταν ενδείκνυται.<sup>9</sup> Λόγω του ότι η εγκυμοσύνη αποτελεί μία προπηκτική κατάσταση εξαιτίας της αύξησης των επιπέδων του ινωδογόνου, του παράγοντα VIII, του παράγοντα von

Willebrand, της μειωμένης ινωδόλυσης και της μείωσης της πρωτεΐνης S, γίνονται καλύτερα ανεκτές χαμηλότερες τιμές αιμοπεταλίων.<sup>10</sup>

Για την αντιμετώπιση της ΙΘΠ στην κύηση, καθώς είναι ένα περίπλοκο πρόβλημα, απαιτείται στενή συνεργασία του αιματολόγου με το γυναικολόγο και ενδεχομένως τον νεογνολόγο. Τα βασικά ερωτήματα που έχουμε να απαντήσουμε όσον αφορά τη θεραπεία είναι: 1) ποιες γυναίκες χρήζουν θεραπείας, καθώς οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις στην κύηση είναι γενικά ανεπιθύμητες, 2) ποια είναι η θεραπεία επιλογής, 3) πόσο προβλέψιμη είναι η νεογνική θρομβοπενία.

Στα πρώτα δύο τρίμηνα της κύησης θεραπεύουμε όταν α) η ασθενής είναι συμπτωματική, β) PLT <20000-30000/μλ, γ) χρειάζεται να αυξηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων για να πραγματοποιηθούν επεμβατικές πράξεις. Γυναίκες με ηπιότερη θρομβοπενία (PLT: 30000-60000/μλ) δεν χρήζουν άμεσης αγωγής, οφείλουμε όμως να αναμένουμε ότι η θρομβοπενία θα επιδεινωθεί, ίσως σε επίπεδα που απαιτούν αντιμετώπιση γι' αυτό χρήζουν στενής παρακολούθησης. Γυναίκες με ακόμη μεγαλύτερο αριθμό αιμοπεταλίων (PLT: 60000-100000/μλ) δεν χρήζουν αγωγής. Καθώς πλησιάζει ο τοκετός, επιθυμητός στόχος είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι πάνω από 50000/μλ προς αποφυγή αιμορραγίας στο ενδεχόμενο επείγουσας καισαρικής τομής. Το κατώτερο όριο των αιμοπεταλίων με το οποίο μπορεί να γίνει καισαρική τομή ή φυσιολογικός τοκετός είναι PLT: 50000/μλ. Το κατώτερο όριο με το οποίο μπορεί να γίνει επισκληρίδιος ή ραχιαία αναισθησία είναι PLT: 80000/μλ.<sup>9</sup>

### Θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής σε έγκυες με ΙΘΠ

Η θεραπεία πρώτης γραμμής της ΙΘΠ στην κύηση βασίζεται στα κορτικοστεροειδή και στην γ-σφαιρίνη (IVIg) όπως και σε άτομα εκτός κύησης.<sup>11-13</sup>

Από την κατηγορία των κορτικοστεροειδών χορηγείται πρεδνιζόνη από το στόμα σε δόση 1-2mg/kg/d με σταδιακή μείωση της δόσης μέχρι την πλήρη διακοπή της σε διάστημα 4-6 εβδομάδων από την αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ασφαλή επίπεδα. Προσφάτως αναφέρεται από ειδικούς η χορήγηση εξ αρχής πρεδνιζόνης σε χαμηλή δόση (10-20mg/d). Η πρεδνιζόνη αναμένεται να προκαλέσει ανταπόκριση στο 75% των ασθενών μέσα σε 3 με 7 ημέρες, με μέγιστη δράση εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Προσοχή χρειάζεται στη μείωση της δόσης τις τελευταίες εβδομάδες πριν τον τοκετό οπότε συνήθως η θρομβοπενία επιδεινώνεται. Χαμηλές δόσεις πρεδνιζόνης για μικρό χρονικό διάστημα θεωρούνται ασφαλείς και αποδοτικές για την μητέρα, αλλά τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επιδεινώσουν ή να προκαλέσουν υπέρταση, υπεργλυκαιμία, οστεοπόρωση, ψύχωση. Άλλες παρενέργειες είναι η αυξημένη επιρρέπεια σε λοιμώξεις, η μυική αδυναμία και τέλος είναι πιθανό

νόν να προκαλέσουν ακόμη και αποβολή ή προωρότητα. Μετά τον τοκετό η μείωση της δόσης θα πρέπει να είναι αργή προς αποφυγή γρήγορης πτώσης του αριθμού των αιμοπεταλίων και με σκοπό την προφύλαξη της ψυχικής υγείας της μητέρας. Παρόλο που η πρεδνιζόνη μεταβολίζεται κατά 90% στον πλακούντα, υψηλές δόσεις μπορεί να έχουν παρενέργειες στο έμβρυο. Μια εναλλακτική τακτική στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, προς αποφυγή των παρενεργειών της μακροχρόνιας χορήγησής τους, είναι η από του στόματος χορήγηση υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης σε ώσεις. Συγκεκριμένα δόση 40mg/d για 4 ημέρες όταν δίνεται σε 4 κύκλους 14 ημερών δίνει ανταπόκριση στο 85% των ασθενών και είναι καλά ανεκτή.

Η ενδοφλεβίως χορηγούμενη γ-σφαιρίνη (IVIg) χρησιμοποιείται όταν η θεραπεία με τα κορτικοστεροειδή είναι ανεπιτυχής, ή χρειάζονται δόσεις πρεδνιζόνης μεγαλύτερες των 10 mg την ημέρα για διατήρηση των PLT > 30000/μl, ή εμφανιστούν παρενέργειες, ή χρειάζεται πιο γρήγορη αύξηση των αιμοπεταλίων (π.χ. επικείμενος τοκετός). Η δόση που χρησιμοποιείται είναι η συμβατική (0,4 gr/kg/d x 5d) ή συνηθέστερα η υψηλή δόση (1 gr/kg/d x 2d). Παρατηρείται ανταπόκριση στα 2/3 των ασθενών από το πρώτο κιόλας 24ωρο (κυρίως με την υψηλή δόση) ή μέσα σε 72h, με μεγιστοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων την πρώτη εβδομάδα από τη θεραπεία και διατήρηση του αριθμού τους για 3-4 εβδομάδες. Μετά το αρχικό σχήμα μπορεί να χορηγηθούν και μεμονωμένες εγχύσεις προς απόκτηση ασφαλούς αριθμού των αιμοπεταλίων για τον τοκετό. Παρενέργειες της χορήγησης της ανοσοσφαιρίνης είναι κεφαλαλγία, ναυτία, πυρετός, ζάλη, αλλεργικές αντιδράσεις. Άλλες παρενέργειες όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, θρόμβωση, αιμόλυση, ηπατική δυσλειτουργία, αναπνευστική ανεπάρκεια, άσηπτη μηνιγγίτιδα είναι εξαιρετικά σπάνιες. Δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες όσον αφορά τη χορήγηση των κορτικοστεροειδών και της ανοσοσφαιρίνης, ωστόσο η ανταπόκριση είναι ίδια με αυτή των ασθενών εκτός κύησης.

Για να επιτευχθεί ασφαλής αριθμός αιμοπεταλίων (PLT > 50000/μl) για τη διεξαγωγή του τοκετού, χορηγείται μια δόση IVIg 2 εβδομάδες ή κορτικοστεροειδή από το στόμα 3 εβδομάδες πριν την ημερομηνία του τοκετού.

### Θεραπευτικές επιλογές σε έγκυες με ΙΘΠ ανθεκτική στην αγωγή πρώτης γραμμής

Σε ασθενείς με ΙΘΠ ανθεκτική στην αγωγή πρώτης γραμμής, ιδίως τις εβδομάδες πριν τον τοκετό, χρησιμοποιείται συνδυασμός κορτικοστεροειδών (υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης π.χ. HDMP 1000mg IV για τρεις ημέρες) με ανοσοσφαιρίνη ενδοφλεβίως ή αζαθειοπρίνη (1-3mg/kg/d per os που φαίνεται να είναι ασφαλής στην κύηση αλλά αργά να δράσει). Μελέτες που έχουν γίνει όσον αφορά την αζαθειοπρίνη για τον ΣΕΛ και τη μεταμόσχευση νεφρού δείχνουν ότι είναι ασφαλής στην εγκυμοσύνη. Η αζαθειοπρίνη σπανίως προκαλεί λευχαι-

μία και δεν έχει περιγραφεί τέτοιου είδους ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς με ΙΘΠ.

Στην κύηση δεν χορηγούνται για ευνόητους λόγους τα ανδρογόνα (δαναζόλη), τα αλκαλοειδή Vinca, το μονοκλωνικό αντίσωμα antiCD20, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη και οι νέοι θρομβοποιητικοί παράγοντες. Από τους διάφορους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες χορηγείται μόνο η αζαθειοπρίνη, όπως ήδη αναφέρθηκε, όμως μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα, λόγω του φόβου της τερατογένεσης.

Η σπληνεκτομή καλό είναι να αποφεύγεται κατά την κύηση εάν είναι δυνατόν.<sup>14,15</sup> Συνιστάται σε γυναίκες στις οποίες τα κορτικοστεροειδή και η IVIg έχουν αποτύχει και για τιμές PLT < 10000/μl με συνυπάρχουσα αιμορραγική διάθεση. Γίνεται στο δεύτερο τρίμηνο, αφού στο πρώτο τρίμηνο οδηγεί σε επιπλοκές τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο (αποβολή), ενώ στο τρίτο τρίμηνο για καθαρά χειρουργικούς λόγους είναι πρακτικά ανέφικτη. Λαπαροσκοπικά γίνεται μέχρι την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Η λαπαροσκοπική σπληνεκτομή υπερτερεί σε σύγκριση με τη συμβατική σε ότι αφορά διεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά συμβάματα (αιμορραγικές εκδηλώσεις, λοιμώξεις, χρόνο νοσηλείας). Ο ελάχιστος αριθμός των αιμοπεταλίων που απαιτείται για να διενεργηθεί σπληνεκτομή είναι PLT: 50000/μl, στόχος που συνήθως επιτυγχάνεται με τη χορήγηση IVIg. Επιπλοκές της σπληνεκτομής αποτελούν η αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις από Strept. Pneumoniae, H. Influenzae, N. Meningitidis και η θρομβοεμβολική νόσος συμπαρομαρτούσης και της υπερπηκτικότητας που φυσιολογικά παρατηρείται στην κύηση.<sup>16</sup> Ο εμβολιασμός για τα παραπάνω παθογόνα θα πρέπει να γίνει κατά τη διάρκεια ή μετά την εγκυμοσύνη.

Στο Νοσοκομείο μας στο χρονικό διάστημα 2007-2008 υπεβλήθησαν σε σπληνεκτομή δύο ασθενείς με γνωστή ΙΘΠ από περίπου 7ετίας, στο δεύτερο τρίμηνο με επιτυχή έκβαση για τη μητέρα και το κύημα. Οι δύο ασθενείς μέχρι τώρα διατηρούν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων.<sup>17</sup>

Από τις εναλλακτικές της σπληνεκτομής θεραπείες που είναι ασφαλείς για τη μητέρα και το έμβρυο στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι η χορήγηση anti-RhD ανοσοσφαιρίνης σε δόση 50-75 μg/kg (IV).<sup>18,19</sup> Χορηγείται σε ασθενείς που είναι Rh θετικοί και δεν έχουν υποστεί σπληνεκτομή. Η ανταπόκριση των ασθενών στην anti-RhD παρατηρείται από το πρώτο κιόλας 24ωρο (ειδικά με τη δόση των 75μg/kg) και διαρκεί περίπου τρεις εβδομάδες ή και περισσότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ρίγος και πυρετός και βέβαια εξωαγγειακή αιμόλυση κυρίως στο σπλήνα. Έχει περιγραφεί και ενδαγγειακή αιμόλυση που είναι πολύ πιο σπάνια (1%) και πολύ πιο σοβαρή γι' αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με αυτοάνοση αιμολυτική αναμία και να γίνεται έλεγχος προ της χορήγησης με άμεση Coombs. Με τη χορήγηση anti-RhD αναμένεται μία πτώση της ανοσοσφαιρίνης

από 0,5 έως 2gr/dl. Άλλες σπάνιες παρενέργειες της anti-RhD είναι η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

### Θρομβοπενία νεογνών από μητέρες με ΙΘΠ

Η νεογνική ΙΘΠ που οφείλεται στην παθητική διέλευση των αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων της μητέρας στην εμβρυϊκή κυκλοφορία διαμέσου του πλακούντα, αποτελεί μόνο το 3% όλων των περιπτώσεων της θρομβοπενίας των νεογνών. Σε νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης ανευρίσκεται θρομβοπενία στο 18-35% των περιπτώσεων.<sup>20</sup> Το 6-10 % των νεογνών των οποίων οι μητέρες πάσχουν από ΙΘΠ έχουν κατά τη γέννηση αιμοπετάλια <50000/μl, ενώ στο 1-5% των νεογνών οι τιμές τους μειώνονται κάτω από 20000/μl. Σε σοβαρού βαθμού θρομβοπενία υπάρχει κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας που ευτυχώς είναι εξαιρετικά σπάνια στην ΙΘΠ (<1%).<sup>21</sup>

Δυστυχώς η νεογνική θρομβοπενία είναι δύσκολα προβλέψιμη.<sup>22</sup> Η τιμή των μητρικών αιμοπεταλίων δεν σχετίζεται καλά με τον κίνδυνο της νεογνικής θρομβοπενίας και η συσχέτιση αυτή είναι ακόμα μικρότερη όταν η μητέρα έχει υποστεί σπληνεκτομή. Έχουν γεννηθεί νεογνά με σοβαρή θρομβοπενία από μητέρες με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων μετά από ανταπόκριση τους στην αγωγή με κορτικοστεροειδή, IVIg, ή σπληνεκτομή. Επίσης, η ύπαρξη αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων (πάνω στα PLT ή στο πλάσμα της μητέρας) δεν είναι τεκμηριωμένα ασφαλής δείκτης της νεογνικής θρομβοπενίας. Έχει δοκιμαστεί η διαδερμική παρακέντηση του ομφάλιου λώρου (PUBS) ή φλέβας της κεφαλής του εμβρύου, για τη μέτρηση του αριθμού των εμβρυϊκών αιμοπεταλίων προ του τοκετού, αλλά οι μέθοδοι ενέχουν τον κίνδυνο αιμορραγίας και δεν δίνουν πάντα ακριβείς τιμές. Για το λόγο αυτό δεν συνιστώνται παρά επί υψηλής υποψίας νεογνικής θρομβοπενίας σε ειδικά κέντρα (επιπλοκές μεθόδου 2-5%). Σήμερα ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης νεογνικής θρομβοπενίας θεωρείται η ύπαρξη αδελφού που εμφάνισε νεογνική θρομβοπενία.

### Οδός τοκετού σε γυναίκες με ΙΘΠ

Σε γυναίκες με ΙΘΠ δεν είναι σαφές πιο είναι το κατάλληλότερο είδος τοκετού.<sup>23,24</sup> Από τις μελέτες που έχουν γίνει προκύπτει ότι η καισαρική τομή δεν ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας σε νεογνά με θρομβοπενία. Η καισαρική τομή σαφώς αυξάνει τη νοσηρότητα της θρομβοπενικής μητέρας. Η συσχέτιση αιμοπεταλίων μητέρας-εμβρύου δεν είναι καλή, και η ανταπόκριση της μητέρας στη θεραπεία προ τοκετού δεν αποτελεί εγγύηση της γέννησης νεογνού χωρίς θρομβοπενία. Παρότι δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία μεταξύ των γυναικολόγων για την οδό του τοκετού, σήμερα η σύ-

σταση των πλέον ειδικών είναι να επιλέγεται η οδός του τοκετού με βάση μαιευτικά κριτήρια. Η καισαρική τομή ενδείκνυται επί υψηλής υποψίας νεογνικής θρομβοπενίας (π.χ. αδελφός με νεογνική θρομβοπενία). Ο τοκετός με καισαρική τομή είναι ασφαλής με PLT>50000/μl, αν και μπορεί να διενεργηθεί και με χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων, ενώ ο κοιλικός τοκετός διεξάγεται με ασφάλεια με PLT 30000-50000/μl. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι ασκοί αιμοπεταλίων για τιμές PLT<20000-30000/μl. Ο κοιλικός τοκετός ολοκληρώνεται συνήθως χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική απώλεια αίματος ακόμη και σε γυναίκες με βαριά θρομβοπενία ενώ η απώλεια αίματος κατά την καισαρική τομή ποικίλλει ανάλογα με το βαθμό της θρομβοπενίας. Η χρήση χειρουργικών εργαλείων όπως βεντούζα και περιστροφική λαβίδα κατά τον τοκετό θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας του νεογνού.

Αντιπηκτική αγωγή μετά τον τοκετό χορηγείται αν PLT >100000/μl και πρέπει να αποφεύγονται ως αναλγητικά μετά τον τοκετό τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη για τιμή αιμοπεταλίων χαμηλότερη από 100000/μl.

Αμέσως μετά τον τοκετό, πρέπει να διενεργείται έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων του νεογνού από δείγμα του ομφάλιου λώρου. Ενδομυϊκές ενέσεις, όπως η βιταμίνη K, καλό είναι να αποφεύγονται μέχρι να γίνει γνωστός ο αριθμός των αιμοπεταλίων του νεογνού. Τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά και εργαστηριακά καθημερινά για τουλάχιστον έξι ημέρες καθώς η θρομβοπενία μπορεί να επισυμβεί όψιμα και οι χαμηλότερες τιμές εμφανίζονται συνήθως τη 2<sup>η</sup> - 5<sup>η</sup> ημέρα μετά τον τοκετό. Υπέρηχος εγκεφάλου προς αποκλεισμό εγκεφαλικής αιμορραγίας πρέπει να διενεργείται σε όλα τα νεογνά με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 50000/μl, ακόμα και επί απουσίας συμπτωματολογίας από το νευρικό σύστημα. Αν και σπανίως απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση, τα νεογνά με αιμορραγικές κλινικές εκδηλώσεις ή PLT <20000/μl αντιμετωπίζονται με μια δόση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης (1gr/kg) η οποία μπορεί να επαναληφθεί επί μη γρήγορης ανταπόκρισης. Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία αντιμετωπίζεται με συνδυασμό IVIg και μετάγγιση αιμοπεταλίων. Βαριά θρομβοπενία και σημαντικές αιμορραγικές εκδηλώσεις σε έμβρυα και νεογνά που γεννιούνται από μητέρες με ΙΘΠ είναι σπάνιες και πιο συχνά συνδέονται με την αλλοάνοση νεογνική θρομβοπενία (NAIT). Η νεογνική θρομβοπενία διαρκεί συνήθως όσο διαρκεί η ζωή των αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων (2-3 εβδομάδες).

Αν και τα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα μεταφέρονται από τη μητέρα στο νεογνό με το γάλα, η ΙΘΠ δεν αποτελεί αντένδειξη θηλασμού, ωστόσο αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων του νεογνού δεν επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα λίγες εβδομάδες μετά τον τοκετό, συστήνεται η διακοπή του θηλασμού.

## Immune Thrombocytopenia and pregnancy

by Charis Matsouka, Athanasia Stamelou, Eystathios Koulieris

*Haematology Department, Alexandras General Hospital, Athens, Greece*

**ABSTRACT:** Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a complicated clinical problem for the management of which close cooperation between the haematologist, obstetrician and the paediatrician is required. Both, diagnosis and treatment during pregnancy pose difficulties to the physician. The differential diagnosis includes diseases that cause thrombocytopenia in non pregnant population as well as conditions associated with thrombocytopenia during pregnancy. When medical intervention is necessary, corticosteroids and IVIg are the first-line treatments. Dealing with ITP in pregnancy becomes particularly intractable when the disease is resistant to first-line therapy and splenectomy is considered. Regarding the fetus-neonate there are not reliable markers that can predict the probability or the depth of thrombocytopenia and the risk of intracranial bleeding, therefore close monitoring of platelet counts of the neonate is required.

### Βιβλιογραφία

- Gill KK, Kelton JG Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hemat.* 2000; 37(3):275-289.
- Zhou B, Zhao Multidysfunction pathophysiology in ITP. *Criti Rev Oncol Hemat.* 2005; 54:107-116.
- Beardsley Diana ITP in the 21st century. *American Society of Hematology.* 2006.
- Stasi R, Evangelista ML Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008; 99:4-13.
- Drachman Jonathan Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood.* 2004; 103:390-398.
- Sibai B, Dekker G Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005; 365:785.
- Won Yw, Moon W Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Korean J Intern Med.* 2005; 20(2):129-134.
- Cines D, Bussel J The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 2009; 113(26):6511-6521.
- Fabris F, Scandellari R Platelet associated autoantibodies as detected by a solid-phase modified antigen capture ELISA test (MACE) are a useful prognostic factor in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004; 103:4562-4564.
- Calderwood Thromboembolism and thrombophilia in pregnancy. *Curr Obstet Gynecol.* 2006; 16:321-326.
- Provan D, Stasi R International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115:168-186.
- Bussel J Treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Semin Hemat.* 2006; 43(Supl 5):3-10.
- Vera EV, Gonzalez-Quintero VH Thrombocytopenia in pregnancy. *Medscape update* 2009.
- Vianelli N, Galli M Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long term results of 402 cases. *Haematologica.* 2005; 90(1):72-77.
- Kojouri K, Vesely SK Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura; a systematic review to assess long term platelet count responses, prediction of response and surgical complications. *Blood.* 2004; 104:2623-2634.
- Crary S, Buchanan G Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood.* 2009; 114:2861-2868.
- Μπαρμπαρούση Δ, Βασιλείου Ι, Χριστούλας Δ, Σταμέλου Α, Ματσούκα Χ. Σπληνεκτομή κατά την κύηση για την αντιμετώπιση ανθεκτικής ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας. Poster 256, Βιβλίο Περ. 250, 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο.
- Michel M, Bussel JB Intravenous antiD as a treatment for immune thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 123:142-146.
- Gaines R Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(D) immunoglobulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004; 106(5):1532-1537.
- Christensen RD, Henry E. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates; data from a multihospital healthcare system. *J Perinatal.* 2006; 26(6):348-353
- Fujimura K, Harada Y Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence of neonates. *Int J Hematol.* 2002; 75:426-433.
- Cines D ITP and pregnancy. *Blood.* 2003; 102:4250-4251.
- British committee for standards in Hematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 120(4):574-596.
- Webert Kathryn A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003; 102:4306-4311.