

Diferenciální diagnostika trombocytopenie v těhotenství

J. Gumulec¹, O. Šimětka², M. Procházka³, J. Ullrychová⁴

¹ Ústav klinické hematologie FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

² Porodnicko-gynekologická klinika FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Ondřej Šimětka

³ Porodnicko-gynekologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.

⁴ Oddělení laboratoří a transfúzní služby Nemocnice Děčín, o.z., přednosta prim. MUDr. Jana Ullrychová

Souhrn: Nález trombocytopenie v těhotenství je poměrně častý, objevuje se u téměř 10 % těhotných žen. Neobvyklý aspekt těchto případů je, že většina z nich je fyziologických. Tato tzv. gestační trombocytopenie musí být odlišena od ostatních, méně častých, ale klinicky významných patologických příčin poklesu destiček. Tyto případy mají často zřetelné klinické projevy a bývají potenciálně závažným problémem ve snaze udržet těhotenství a zdraví matky. V těchto případech musí být přesná diagnóza provedena velmi rychle. Navíc porod plodu bývá hlavní modalitou terapie těchto onemocnění, zatímco v jiných situacích léčebné intervence umožní plod donosit do termínu. Ačkoli většinu z nich řeší porodníci velmi dobře sami, hematologové přinášejí na trombocytopenické choroby při svých konzultacích mnohem komplexnější pohled. Proto musí mít konzultující hematologové přehled o diferenciální diagnóze a terapii trombocytopenií těhotných žen. Cílem tohoto článku je představit přehled diferenciální diagnostiky, patofyziologie a léčbu těchto onemocnění.

Klíčová slova: trombocytopenie – těhotenství – imunní trombocytopenie – gestační trombocytopenie – preeklampsie – HELLP syndrom – trombotická trombocytopenická purpura – hemolyticko-uremický syndrom – akutní steatóza jater v těhotenství – disseminovaná intravaskulární koagulace

Differential diagnosis of thrombocytopaenia in pregnancy

Summary: The recognition of thrombocytopenia is quite common in pregnancy, occurring in nearly 10 % of pregnant women. An unusual aspect of most of these events is that the majority are physiological. This, so called gestational thrombocytopenia must be differentiated from the less common, but clinically significant occurrence of a pathological mechanism for the platelet count decline. Such events are commonly associated with evident clinical features and are potentially serious issues in the maintenance of pregnancy and the health of the mother. In these cases the accurate diagnosis must be made very quickly. Moreover, uterine evacuation is indicated in the therapy of some disorders, while in others alternative interventions may allow the pregnancy to be carried to term. Though obstetricians manage most of these cases, more complex thrombocytopenic disorders are often referred for hematologic consultation. Therefore, the consulting hematologist must have a working knowledge of the differential diagnosis and therapy of pregnancy-associated thrombocytopenia. The goal of this article is to review the differential diagnosis, pathophysiology and management of these disorders.

Key words: thrombocytopenia – pregnancy – immune thrombocytopenia – gestational thrombocytopenia – preeclampsia – HELLP syndrome – thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic-uremic syndrome – acute fatty liver of pregnancy – disseminated intravascular coagulation

Úvod

Nález trombocytopenie v těhotenství je poměrně častý, objevuje se u téměř 10 % těhotných žen [1–5]. Ačkoli většinu z nich řeší porodníci velmi dobře sami, hematologové mohou při svých konzultacích přinášet „příliš“ komplexní pohled na trombocytopenické choroby. Proto musí mít konzultující hematologové přehled o praktické diferenciální diagnóze a terapii trombocytopenií těhotných žen. Cílem tohoto článku je představit přehled diferenciální diagnostiky, patofyziologie a léčbu těchto onemocnění [5].

Trombocytopenie u těhotných žen má řadu důvodů, od fyziologické, tzv.

gestační trombocytopenie po klinicky velmi závažné stavy vyžadující rozhodný diagnosticko-terapeutický postup (tab. 1) [5]. Řada z nich se typicky objevuje v určité části gravidity, na což ovšem nelze spoléhat. Klinické a laboratorní projevy některých onemocnění jsou typické a diagnostika je snadnější, mnohdy jsou však projevy nespecifické a diagnostika vyžaduje speciální vyšetření.

Gestační trombocytopenie

Gestační trombocytopenie je nejčastější příčinou sníženého počtu destiček u těhotných žen, objevuje se v 5–7 % všech gravidit a je příčinou 75–81 % trom-

bocytopenických gravidit [3,4]. Pokles destiček se zpravidla objevuje ve 3. trimestru [3,4], bývá mírný, obvykle $110\text{--}150 \times 10^9/\text{l}$ [5], anamnéza trombocytopenie před těhotenstvím a vyšetření na specifické autoprotilátky proti destičkovým glykoproteidům je negativní [6]. Řada autorit považuje trombocytopenii s počtem destiček nad $70 \times 10^9/\text{l}$ u těhotných žen bez jiných známek onemocnění, která mohou vést k poklesu destiček za fyziologickou – gestační trombocytopenii [5]. Klesne-li počet destiček pod tuto hodnotu, mělo by být indikováno podrobnější vyšetření.

Příčina gestační trombocytopenie není zcela jasná, zvažuje se hemodiluce

Tab. 1. Nejčastější, resp. nejvýznamnější příčiny trombocytopenie v těhotenství [5].

Izolované trombocytopenie

- gestační trombocytopenie
- imunitní trombocytopenie
- poléková trombocytopenie
- von Willebrandova nemoc, typ IIb
- vrozená

Trombocytopenie provázející systémová onemocnění

trombocytopenie specifické pro těhotenství

- preeklampsie
- HELLP (Hemolysis, Elevated Liver function tests, Low Platelets syndrome)
- akutní steatóza jater

nezávislé na graviditě

- trombotické mikroangiopatie
 - trombotická trombocytopenická purpura
 - hemolyticko-uremický syndrom
- systémový lupus erythematosus
- trombocytopenie dovážející přítomnost antifosfolipidových protilátek
- diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)
- virová onemocnění
 - Epstein-Barrové virus (EBV)
 - cytomegalovirus (CMV)
 - virus lidské imunodeficiency (HIV)
- onemocnění kostní dřeně (primární nebo sekundární)
- poruchy výživy
- hypersplenismus

nebo zvýšený obrát imunní nebo neimunní etiologie [5,7,8].

Gestační trombocytopenie nezvyšuje riziko krvácení ani riziko rozvoje trombocytopenie plodu [1,5,8–10]. Počet destiček má být porovnán s výsledkem krevního obrazu před těhotenstvím a sledován během těhotenství, zvláště když klesne pod hodnotu $100\text{--}115 \times 10^9/\text{l}$, podrobné vyšetření jinak zdravých žen není nutné [3,5,8].

Preeklampsie

Preeklampsie je definovaná hypertenzí, proteinurií (více než $300\text{ mg}/24\text{ hod}$), často provázená orgánovou dysfunkcí, vzniká po 20. týdnu gravidity. Vedle těchto jednoznačných kritérií bývá často provázena přítomností příznaků:

1. porucha funkce ledvin,
2. poškození jater (bolesti v pravém podžebří a elevace aktivity transamináz),
3. plicní edém (v případě těžké preeklampsie),

4. hematologické projevy (trombocytopenie, hemolýza, diseminovaná intravaskulární koagulace),
5. neurologické projevy (bolesti hlavy, perzistující poruchy vize, hyperreflexie) a
6. intrauterinní retardace růstu plodu.

Zpravidla se objevuje u nulipar nebo multipar s novým partnerem [5]. Krevní tlak nad $160/110\text{ mm Hg}$ a/nebo proteinurie nad $5\text{ g}/\text{den}$ jsou projevy těžké preeklampsie [11].

Preeklampsie komplikuje 2–5% všech těhotenství [12], je příčinou trombocytopenie u 16% všech trombocytopenických gravidit [4], resp. se trombocytopenie vyskytuje u 50% těhotných žen s preeklampií [13]. Mezi těžké následky preeklampsie patří preeklampsie s tonicko-klonickými křečemi ($0,03\text{--}0,1\%$ všech gravidit) [14] a HELLP syndrom s bolestmi v pravém horním kvadrantu břicha jako hlavním klinickým projevem

($0,17\text{--}0,8\%$ všech porodů živých plodů) [11].

Etiologie není zcela vyjasněná, hlavním patofyziologickým jevem je insuficientní trofoblastická invaze mateřských spirálních arterií, což způsobuje poruchy prokrvení fetoplacentární jednotky. Hlavní roli hraje generalizovaná aktivace endotelu vedoucí k aktivaci destiček a relativně vzácně i koagulační kaskády v rámci rozvíjející se diseminované intravaskulární koagulace (DIC) následkem vyplavování zatím ne zcela jasně definovaných faktorů z fetoplacentární jednotky do mateřského oběhu. DIC se pravidelně rozvíjí u preeklampsie komplikované abrupcí placenty [15]. Velmi pravděpodobná je účast genetických dispozic a trombofilie. Trombocytopenie bývá časný, často první příznak preeklampsie. Příčinou je vystupňovaný obrát a/nebo destrukce destiček díky jejich adhezi na aktivovaná nebo poškozená místa endotelu a konzumace při DIC nebo vystupňované odstraňování destiček potažených protilátkami elementy retikuloendotelového systému [13].

HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver function tests, Low Platelets syndrome)

HELLP syndrom se objevuje asi u 10% žen s těžkou preeklampií [15], obvykle ve 3. trimestru u multipar starších 25 let [13]. Diagnostická kritéria zahrnují:

1. mikroangiopatickou hemolytickou anémii (hemolytická anémie se zvýšením počtu schistocytů nad 4% a negativní přímý antiglobulinový test),
2. elevaci aktivity aspartátaminotransferázy (AST) anebo alaninaminotransferázy (ALT) nad $70\text{ IU}/\text{l}$, tj. $1,17\text{ }\mu\text{kat}/\text{l}$,
3. trombocytopenii pod $100 \times 10^9/\text{l}$ [16].

V některých případech může hypertenze a proteinurie chybět [17] a ve 21% případů se objevuje DIC [18]. Mezi nejčastější klinické projevy kromě přetrvávající bolesti v epigastriu a pravém podžebří patří nauzea, nevolnost, malátnost, neklid a otoky. Anamnéza

HELLP syndromu v předchozím těhotenství, zvláště došlo-li postpartálně k exacerbaci, je spojena s vyšší pravděpodobností rekurence v následujících těhotenstvích [19]. Jedno ze schémat doporučeného monitorování těhotných žen s hypertenzí je uvedeno v tab. 2 [11]. Od trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko-uremického syndromu může HELLP syndrom pomoci odlišit nepřítomnost horečky, významných neurologických projevů a těžkého selhání ledvin. Schéma diferenciální diagnostiky trombotických mikroangiopatií specifických pro těhotenství je uvedeno v tab. 3 [5,15].

Imunitní trombocytopenie

Těhotné ženy s imunitní trombocytopenií (ITP) mívají zpravidla pozitivní anamnézu trombocytopenie již před těhotenstvím, lze u nich detekovat specifické destičkové protilátky [6] a trombocytopenie obvykle bývá prokazatelná již v 1. trimestru [5,8]. Objevuje se u 0,01–0,1% gravidních žen a je příčinou asi 3–5% trombocytopenií v těhotenství [4,5,8,9,20,21]. Příčinou je:

1. tvorba autoprotilátek namířených nejčastěji proti destičkovým glykoproteínům,
2. relativní nedostatek trombopoetinu vedoucí k porušené tvorbě destiček a
3. alterace mechanismů buněčné a humorální imunity [22–26].

Tab. 2. Přístup k těhotným ženám s hypertenzí [11].

- hypertenze (krevní tlak: systolický ≥ 160 mm Hg, diastolický ≥ 100 mm Hg)
- manifestní preeklampsie (viz diagnostická kritéria)
- proteinurie a výrazný nárůst tělesné hmotnosti ve třetím trimestru (≥ 1 za týden)
- rozvíjející se preeklampsie – prodromální projevy jako těžké bolesti hlavy, epigastralgie, neurologické projevy nebo poruchy vize
- klinické podezření na HELLP syndrom: perzistující epigastralgie
- hypertenze nebo proteinurie při současném výskytu dalších rizikových faktorů:
 - preexistující mateřská morbidita (např. diabetes mellitus)
 - mnohočetná těhotenství
 - nedozrállost (< 34 týdnů)
 - špatná spolupráce matky při ambulantní péči
- známky ohrožení plodu
 - podezřelý nebo patologický výsledek kardiokografie nebo
 - podezřelý výsledek duplexní ultrasonografie (specificky chybějící nebo zpětný enddiastolický proud v pupečních tepnách) nebo
 - známky intrauterinní retardace růstu plodu

Neexistuje klinický ani laboratorní parametr diagnostický pro ITP. Pro stanovení diagnózy ITP je třeba vyloučit ostatní příčiny trombocytopenie – diagnóza *per exclusionem*. Rutinní vyšetřování destičkových protilátek ani cytologie/histologie kostní dřeně není přínosné [27]. V případech mírné trombocytopenie bez známé anamnézy trombocytopenie před graviditou může být obtížné odlišit ITP od gestační trombocytopenie [5]. Stanovení specifických autoprotilátek namířených proti destičkovým glykoproteidům není v této diferenciální diagnostice užitečné [2,28]. V praxi v situaci, kdy neznáme počet destiček před graviditou, je velmi pravděpodobné, že trombocytopenie pod

$100 \times 10^9/l$ diagnostikovaná v rané graviditě s dalším poklesem počtu destiček v průběhu těhotenství je ITP, zatímco gestační trombocytopenie se zpravidla objevuje ve 2. nebo 3. trimestru [20]. Obvykle ale bývá trombocytopenie těžká, zpravidla pod $20 \times 10^9/l$ a manifestovaná zpravidla slizničním (epistaxe, vaginální nebo gastrointestinální krvácení a hematurie) nebo kožním (petechie, purpura, ekchymózy) krvácením. Těžké, opakované nebo prolongované krvácení může vést k anemizaci. Podle dynamiky ztrát vzniká posthemoragická nebo sideropenická anemie. ITP neovlivňuje jen matku, ale díky transplacentárnímu průchodu IgG autoprotilátek se trombocytopenie vyvíjí i u plodu.

Tab. 3. Schéma diferenciální diagnostiky trombotických mikroangiopatií specifických pro těhotenství [5].

	MAHA	Trombocytopenie	Koagulopatie	Hypertenze	Nefropatie	CNS projevy	Vznik
preeklampsie	+	+	±	+++	+	+	3. trimestr
HELLP	++	+++	+	±	+	±	3. trimestr
HUS	++	++	±	±	+++	±	po porodu
TTP	+++	+++	±	±	+/-	+++	2. trimestr
SLE	± až +++	+	±	±	+/-	+	kdykoli
APS	- až ±	+	±	±	±	+	kdykoli
AFLP	+	+/-	+++	±	±	+	3. trimestr

MAHA – mikroangiopatická hemolytická anémie, CNS – centrální nervový systém, HELLP – hemolysis, elevated liver function tests, low platelets syndrome, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, TTP – trombotická trombocytopenická purpura, SLE – systémový lupus erythematosus, APS – antifosfolipidový syndrom, AFLP – akutní steatóza jater v těhotenství
± – variabilní přítomnost, + – mírný projev, ++ – střední projev, +++ – těžký projev

Tab. 4. Diagnostická kritéria CAPS [60–61].

1. postižení ≥ 3 orgánů, orgánových systémů nebo tkání (obvykle potvrzené zobrazovacími metodami; postižení ledvin je definované jako vzestup koncentrace kreatininu o 50 %, těžká arteriální hypertenze nebo proteinurie)
2. vývoj projevů současně v intervalu 1 týdne a méně
3. histopatologické potvrzení okluze drobných cév ve ≥ 1 orgánu nebo tkáni (potvrzení trombózy je nutné, protože je možná koexistence vaskulitidy)
4. laboratorní průkaz přítomnosti antifosfolipidových protilátek

Definitivní diagnóza = 4 kritéria

Pravděpodobná diagnóza při splnění následujících kombinací

- 2 + 3 + 4 kritéria a postižení 2 orgánů, orgánových systémů nebo tkání
- 1 + 2 + 3 kritéria (bez potvrzení přítomnosti antifosfolipidových protilátek po 6, resp. 12 týdnech kvůli úmrtí pacienta)
- 1 + 3 + 4 kritéria a rozvoj 3. příhody od 2. týdne do jednoho měsíce od počátku potíží přes zavedenou antikoagulaci

Tab. 5. Skórovací systémy pro diagnostiku rozvinuté DIC [37,39].

	Skórování systém pro rozvinutou DIC dle JMW		Skórování systém pro rozvinutou DIC dle ISTH	
počet destiček ($\times 10^9/l$)	≤ 50	3	≤ 50	2
	50–80	2	50–100	1
	80–120	1	≥ 100	0
	≥ 120	0		
protrombinový čas (PT)	PT-INR $\geq 1,67$	2	Prodloužení PT ≥ 6 s	2
	1,25–1,67	1	3–6 s	1
	$\leq 1,25$	0	≤ 3 s	0
fibrinogen (g/l)	$\leq 1,0$	2	$\leq 1,0$	1
	1,0–1,5	1	$\geq 1,0$	0
	$\geq 1,5$	0		
známky přítomnosti fibrinu	FDP (mg/l) ≥ 40	3	D-dimery silně zvýšené	3
	20–40	2	středně zvýšené	2
	10–20	1	v referenčních mezích	0
	≤ 10	0		
příznaky a onemocnění s rizikem rozvoje DIC	krvácivé projevy nezávislé na základním onemocnění a/nebo orgánová dysfunkce	1	onemocnění s potenciálem rozvoje DIC	nutné pro diagnostiku DIC
Pět bodů a více – ≥ 5 bodů – opakovat testy denně – < 5 bodů – pravděpodobně nerozvinutá DIC, opakovat další 1–2 dny				
průkaz DIC	sedm bodů a více			

Diseminovaná intravaskulární koagulace v těhotenství

DIC s různě těžkou trombocytopenií může komplikovat řadu onemocnění vázaných na těhotenství, včetně abrupce

placenty, embolizace plodovou vodu, ruptury dělohy nebo intrauterinního úmrtí plodu [13,29,30]. Jde o systémovou intravaskulární aktivaci koagulace, která může vést ke vzniku fibrinových

sraženin v mikrocirkulaci různých orgánů, k poruchám mikrocirkulace, k ischemii postižených tkání a k multiorgánovému selhání. V porodnictví zpravidla má prudký průběh a projevuje se primárně krvácením (64–75%) [31,32].

Pro laboratorní diagnostiku DIC je vzhledem k dynamické a heterogenní povaze tohoto syndromu nezbytné u onemocnění a stavů s potenciálem rozvoje DIC indikovat opakovaná vyšetřování celého souboru testů (krevní obraz, PT, APTT, fibrinogen, D-dimery, antitrombin a event. i protein C) [30,33–36].

Pro diagnostiku rozvinuté DIC se doporučuje používat skórovací systémy mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (ISTH) [30,37,38] nebo japonského ministerstva pro zdravotnictví a prosperitu (JMW) (tab. 5) [39] a pro diagnostiku doposud plně nerozvinuté DIC skórovací systém pro nerozvinutou DIC s vědomím skutečnosti, že validace tohoto přístupu zatím není ukončena (tab. 6) [36,37].

Trombotické mikroangiopatie

Trombotické mikroangiopatie (TMA) je skupina onemocnění definovaných poškozením endotelu s intravaskulární agregací destiček a poruchou mikrocirkulace s rozvojem multiorgánového selhání [40–42]. Patří sem kromě preeklampsie a HELLP syndromu trombotická trombocytopenická purpura (TTP), postpartální hemolyticko-uremický syndrom (HUS) a akutní steatóza jater (AFLP) [15]. Nejčastějšími iniciálními projevy TMA v graviditě jsou křeče, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, bolesti břicha a oligurie [43–47].

Schéma diferenciální diagnostiky je uvedeno v tab. 3 [5].

Trombotická trombocytopenická purpura

Trombotická trombocytopenická purpura je syndrom, který je třeba velmi rychle rozpoznat a léčit, protože odklad adekvátní terapie (výměnné plazmaferýzy zahájené během prvních 24 hod) představuje pro pacienty významné zhoršení prognózy [48]. Pro

diagnózu TTP stačí náhlý vznik těžké trombocytopenie a mikroangiopatické hemolytické anémie. V typických případech se objevují neurologické projevy, poruchy funkce ledvin a horečka. Onemocnění se obvykle projevuje před 24. týdnem těhotenství, diferenciálně diagnostické potíže mohou nastat v případě rozvoje TTP ve 3. trimestru nebo postnatálně [15,49].

Příčinou je porucha štěpení velkých multimerů von Willebrandova faktoru vedoucí k hyperagregaci destiček s tvorbou mikrotrombů poškozujících mikrocirkulaci predominantně mozku a ledvin [15]. Přestože ani TTP, ani HUS nejsou specifické pro těhotenství, incidence obou jednotek je v graviditě zvýšená (až 10%) [5,50].

Postpartální hemolyticko-uremický syndrom

Postpartální hemolyticko-uremický syndrom je definován postpartálně se rozvíjejícím, typicky subakutním, oligurickým renálním selháním provázeným mikroangiopatickou hemolytickou anémií a trombocytopenií, zpravidla u primipar [15,51,52]. Diferenciálně diagnosticky je důležité odlišit poruchu funkce ledvin vzniklou před porodem nebo během prvních 48 hod po porodu jako následek emergentních porodnických komplikací. Vzácněji se během těhotenství objevuje endemická forma HUS definovaná triádou mikroangiopatická hemolytická anémie, trombocytopenie a renální selhání navozená poškozením endotelu verotoxinem (tzv. Shiga toxinem) produkovaným zpravidla *Escherichia coli* 0157:H7 [15].

Akutní steatóza jater v těhotenství

Akutní steatóza jater v těhotenství (AFLP) je vzácná jednotka postihující asi 0,01% všech těhotenství a zpravidla se objevující mezi 30. a 38. týdnem gravidity. Byly však popsány případy vzniklé ve 26. týdnu těhotenství. Projevu se slabostí, malátností, neklidem, nauzeou, bolestmi v pravém podžebří nebo epigastriu, dušností, někdy mentálními poruchami. Laboratorní projev

Tab. 6. Skórovací systém pro diagnostiku nerozvinuté DIC [36,37].

Skórovací systém pro nerozvinutou DIC dle ISTH					
počet destiček ($\times 10^9/l$)	≤ 100	1	+	vzestup	-1
	≥ 100	0		stabilní stav	0
prodloužení pro- trombinového času (PT)	≥ 3 s	1	+	pokles	-1
	≤ 3 s	0		stabilní stav	0
				vzestup	1
D-dimery	zvýšené	1	+	pokles	-1
	nezvýšené	0		stabilní stav	0
				vzestup	1
onemocnění s rizi- kem rozvoje DIC	ano	2			
	ne	0			
antitrombin (%)	≤ 70	1			
	≥ 70	-1			
průkaz DIC			pět a více bodů		

jsou elevace aktivity transamináz, hypoglykemie a minerální rozvrat a nepravdělně mikroangiopatická hemolytická anémie a trombocytopenie. Koagulopatie bývá na rozdíl od ostatních těhotenských TMA výrazná, zprvu bývá navozena poruchou syntézy koagulačních faktorů a manifestovaná gastrointestinálním krvácením, často se stav komplikuje rozvojem DIC. Potvrzení diagnózy je možné pouze histologickým vyšetřením biopsie jater [5,15,53,54].

Systémový lupus erytematodes (SLE), antifosfolipidový syndrom (APS) a katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS) SLE

U SLE se trombocytopenie objevuje až ve 25% případů a je navozena destrukcí destiček na podkladě destičkových protilátek, cirkulujících imunních komplexů a dalšími vlivy [9,10].

Antifosfolipidový syndrom

Antifosfolipidový syndrom je definován přetrvávající přítomností antifosfolipidových protilátek (APA) u pacientů s rekurentními žilními nebo tepennými tromboembolickými příhodami a těhotenskými komplikacemi [55]. Trombocytopenie pod $100-150 \times 10^9/l$ se objevuje u asi 20% pacientů s APS a u 40% případů APS provázejícího SLE

[56-58], zpravidla bývá mírná v rozmezí $100-150 \times 10^9/l$ [56,57], jen v menšině případů pod $50 \times 10^9/l$ [56]. Trombocytopenie může být u těchto pacientů podmíněna imunitním mechanismem jako u pacientů s ITP, současně však se nabízí, že současný výskyt trombocytopenie a trombózy u pacientů s APS je dán interakcí APA a destiček v podmínkách, které vedou k agregaci destiček a k trombóze [59]. APA mohou u těhotných žen zvyšovat riziko vzniku preeklampsie, trombózy a opakovaných ztrát plodu [55].

Katastrofický antifosfolipidový syndrom

Katastrofický antifosfolipidový syndrom je život ohrožující stav charakterizovaný:

1. mnohočetnými trombotickými cévními uzávěry postihujícími zpravidla drobné cévy s rozvojem MODS,
2. velmi prudkým průběhem (obvykle během jednoho týdne) a
3. současným průkazem antifosfolipidových protilátek [60,61].

Patogeneze CAPS není zcela vysvětlená, mortalita je vysoká (kolem 50%), může však být včasnou a účinnou léčbou (antikoagulace, kortikoidy, výměnná plazmaferéza, i.v. imunoglobuliny) snížena na 20% [62]. Diagnostická kritéria jsou uvedena v tab. 4 [60,61].

Poléková trombocytopenie

Poléková trombocytopenie se objevuje u těhotných žen stejně jako u ostatních farmakologicky léčených pacientů. Správná diagnóza je velmi užitečná, protože problém může být vyřešen jednoduchým ukončením podávání léku a recidivě může být zabráněno vyvarováním se opakovaného podávání léčiva [63,64].

Většina případů polékové trombocytopenie je zapříčiněna na léku závislými protilátkami [65,66]. Typicky se poléková trombocytopenie objevuje 1–2 týdny po zahájení léčby novým lékem nebo náhle po jednotlivé dávce léku, který byl v minulosti podáván intermitentně. Počet destiček se začne upravovat obvykle 1–2 dny po přerušení léčby a typicky se znormalizuje během týdne [63]. Neustále aktualizovaná databáze léků s potenciálem rozvoje polékové trombocytopenie je k dispozici na www.ouhsc.edu/platelets [63].

Pseudotrombocytopenie

Pseudotrombocytopenie je falešně nízký počet krevních destiček stanovený *in vitro*, který neodpovídá skutečnému počtu destiček cirkulujících v krvi. Příčinou je shlukování destiček v odběrové zkumavce vlivem:

1. protilátkám závislým na ethylenediaminetetraoctové kyselině (EDTA, častěji u pacientů s těžkou sepsí, autoimunitním nebo jatrním onemocněním) [67] nebo
2. nedostatečné antikoagulaci [64].

Moderní analyzátoři upozorňují na přítomnost shluků destiček [67–69]. Snadno lze shluky destiček prokázat prohlédnutím nátěru periferní krve v mikroskopu. Přesný počet destiček lze zpravidla určit vyšetřením nového vzorku krve odebraného do zkumavky s alternativním protisrážlivým roztočkem – heparinem nebo citrátem.

Závěr

Trombocytopenie diagnostikovaná v těhotenství může mít řadu příčin. Mnohé bývají potenciálně závažným problé-

mem s riziky zdraví matky i plodu. V těchto případech musí být přesná diagnóza provedena velmi rychle. Protože diferenciální diagnostika může být složitá a tlak na rychlý diagnostický závěr bývá velký, je užitečné, aby v praxi porodníci a hematologové těsně spolupracovali a hovořili stejným jazykem.

Literatura

1. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 142–145.
2. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P et al. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 169–173.
3. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P et al. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 29–33.
4. Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S et al. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 744–749.
5. McCrae KR, Bussell JB, Mannucci PM et al. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001: 282–305.
6. Schwartz KA. Gestational thrombocytopenia and immune thrombocytopenias in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 1101–1116.
7. Verdy E, Bessous V, Dreyfus M et al. Longitudinal analysis of platelet count and volume in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 806–807.
8. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003; 17: 7–14.
9. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J et al. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 1996; 10: 8–16.
10. Shehata N, Burrows R, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 327–334.
11. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 733–738.
12. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1–S22.
13. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80: 2697–2714.

14. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Advances in the understanding of eclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 305–312.

15. Allford SL, Hunt BJ, Rose P et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; 120: 556–573.

16. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311–316.

17. Martin JN Jr, Files JC, Blake PG et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 126–137.

18. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000–1006.

19. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 125–129.

20. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000; 37: 275–289.

21. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 1299–1316.

22. Heyns AP, Badenhorst PN, Lotter MG et al. Platelet turnover and kinetics in immune thrombocytopenic purpura: results with autologous ¹¹¹In-labeled platelets and homologous ⁵¹Cr-labeled platelets differ. *Blood* 1986; 67: 86–92.

23. Kuwana M, Kaburaki J, Kitasato H et al. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98: 130–139.

24. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995–1008.

25. Cooper N, Bussell J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 133: 364–374.

26. Cines DB, Liebman HA. The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 1155–1161.

27. Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–186.

28. McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenia and their role in platelet destruction and defe-

- ctive platelet production. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 1163–1175.
29. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007; 35: 2191–2195.
 30. Levi M, Toh CH, Thachil J et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2009; 145: 24–33.
 31. Al-Mondhry H. Disseminated intravascular coagulation: experience in a major cancer center. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34: 181–193.
 32. Siegal T, Seligsohn U, Aghai E et al. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *Thromb Haemost* 1978; 39: 122–134.
 33. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101: 816–823.
 34. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R et al. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996; 88: 881–886.
 35. Faust SN, Levin M, Harrison OB et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345: 408–416.
 36. Egi M, Morimatsu H, Wiedermann CJ et al. Non-overt disseminated intravascular coagulation scoring for critically ill patients: the impact of antithrombin levels. *Thromb Haemost* 2009; 101: 696–705.
 37. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327–1330.
 38. Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 604–606.
 39. Wada H, Gabazza EC, Asakura H et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol* 2003; 74: 17–22.
 40. Mayer SA, Aledort LM. Thrombotic microangiopathy: differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies. *Mt Sinai J Med* 2005; 72: 166–175.
 41. Nguyen TC, Carcillo JA. Bench-to-bedside review: thrombocytopenia-associated multiple organ failure – a newly appreciated syndrome in the critically ill. *Crit Care* 2006; 10: 235.
 42. Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2010; 38: (2 Suppl): S35–S42.
 43. Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 950–956.
 44. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 662–668.
 45. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher* 2001; 16: 202–209.
 46. Chen YC, Chen HS, Shen CJ et al. Delayed postpartum hemorrhage – a rare clinical presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2005; 21: 532–535.
 47. Stella CL, Dacus J, Guzman E et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 381.
 48. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995; 70: 319–323.
 49. Crowther MA, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2008 update. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 369–375.
 50. Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 360–367.
 51. Robson JS, Martin AM, Ruckley V et al. Irreversible post-partum renal failure. A new syndrome. *Q J Med* 1968; 37: 423–435.
 52. Wagoner RD, Holley KE, Johnson WJ. Accelerated nephrosclerosis and postpartum acute renal failure in normotensive patients. *Ann Intern Med* 1968; 69: 237–248.
 53. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7397–7404.
 54. Mackillop L, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2010; 86: 160–164.
 55. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–1311.
 56. Finazzi G. The Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies. *Haematologica* 1997; 82: 101–105.
 57. Cuadrado MJ, Mujic F, Munoz E et al. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194–196.
 58. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–1027.
 59. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 233–239.
 60. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530–534.
 61. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205–1209.
 62. Espinosa G, Bucciarelli S, Asherson RA et al. Morbidity and mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: pathophysiology, causes of death, and prognostic factors. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 290–294.
 63. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 153–158.
 64. Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in critically ill patients: part 1: platelet disorders. *Chest* 2009; 136: 1622–1630.
 65. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357: 580–587.
 66. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 911–918.
 67. Berkman N, Michaeli Y, Or R et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *Am J Hematol* 1991; 36: 195–201.
 68. Payne BA, Pierre RV. Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 123–125.
 69. Schrezenmeier H, Muller H, Gonsilius E et al. Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia and pseudo-leucocytosis. *Thromb Haemost* 1995; 73: 506–513.

prim. MUDr. Jaromír Gumulec

www.fnsfo.cz

e-mail: jaromir.gumulec@fnsfo.cz

Doručeno do redakce: 14. 4. 2010