

Zakrzepowa plamica małopłytkowa w ciąży – opis przypadku

Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. A case report

Treliński Jacek¹, Perenc Małgorzata², Sierszowski Piotr², Chojnowski Krzysztof¹

¹ Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Klinika Medycyny Płodów i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) jest związana z patologiczną wewnątrznaczyniową agregacją płytek krwi. Powstające w mikrokrażeniu zakrzepy płytkowe są przyczyną małopłytkowości, mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej oraz niedokrwienia i uszkodzenia ważnych narządów wewnętrznych. Około 10-20% przypadków TTP związanych jest z ciążą. Do częstych powikłań TTP w ciąży należą przedwczesny poród i wewnątrzmaciczna śmierć płodu.

W pracy opisano 32-letnią chorą, u której w 10 tygodniu drugiej ciąży wystąpił nawrót TTP. Pomimo regularnego przetaczania osocza doszło do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu w 21 tygodniu ciąży.

Przedstawiono aktualne poglądy dotyczące leczenia kobiet z TTP w ciąży

Słowa kluczowe: **zakrzepowa plamica małopłytkowa / ciąża / leczenie /**

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia, accompanied by microvascular thrombosis that causes variable degrees of tissue ischemia and infarction. About 10-20% of TTP cases are associated with the pregnancy. Preterm delivery and intrauterine fetal death are frequent pregnancy complications of TTP. The following paper presents the case of a 32-year-old woman with TTP relapse at 10 weeks of her second pregnancy. Despite regular fresh frozen plasma transfusions, intrauterine fetal death occurred at 21 weeks of gestation. Current views on TTP management during pregnancy have been presented in the article as well.

Key words: **thrombotic thrombocytopenic purpura / pregnancy / treatment /**

Adres do korespondencji:

Jacek Treliński
Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
93-510 Łódź, ul. Ciołkowskiego 2
tel. 042 689558, e-mail: jtrel2001@yahoo.com

Otrzymało: 03.03.2008
Zaakceptowano do druku: 25.06.2008

Trelński J, et al.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) jest rzadkim zespołem chorobowym występującym u 3-5 osób/milion mieszkańców/rok [1, 2].

TTP występuje w formie wrodzonej i nabytej a jej patogeniza związana jest z niedoborem metaloproteazy ADAMTS13 rozszczepiającej wielkocząsteczkowe multimery czynnika von Willebranda (ULvWF) [3, 4]. Obecność ULvWF prowadzi do patologicznej aktywacji płytek krwi i powstawania mikrozakrzepów. W następstwie dochodzi do małopłytkowości, niedokrwistości hemolitycznej mikroangiopatyycznej i uszkodzenia narządów wewnętrznych [5, 6].

Wrodzona TTP (choroba Upshowa-Schulmana) występuje niezwykle rzadko. Dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny i jest związana z różnymi mutacjami genu kodującego ADAMTS13. Z kolei postać nabyta najczęściej związana jest z obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciw ADAMTS13 [7].

TTP występuje 2-3 razy częściej u kobiet (w rejestrze Oklahoma 70% przypadków) a około 10-20% epizodów związanych jest z ciążą, która uważana jest za typowy czynnik wyzwalający ostry rzut lub nawrót choroby [8-12]. Przed wprowadzeniem leczenia opartego na wymianie osocza śmiertelność matek a także śmiertelność płodowa związana z powstawaniem zawałów łożyska i upośledzeniem wzrostu wewnątrzmacicznego przekraczały 80% [13].

Poniżej przedstawiamy opis pacjentki z nawrotem TTP w ciąży, u której wystąpiło obumarcie płodu pomimo regularnego przetaczania świeżo mrożonego osocza (*fresh frozen plasma*, FFP)

Opis przypadku

32-letnia kobieta zgłosiła się do Poradni Hematologicznej w 10 tygodniu ciąży w listopadzie 2007 roku z powodu niedokrwistości i małopłytkowości stwierdzonych podczas rutynowej kontroli morfologii krwi. Ciąża pierwsza zakończyła się obumarciem płodu w 28 tygodniu (listopad 2006) oraz indukcją porodu martwego, niedonoszonego syna o masie 1000g. Występowała wówczas umiarkowana niedokrwistość (Hb 10,5g/dl) oraz małopłytkowość (PLT $53 \times 10^9/l$), które ustąpiły samoistnie po porodzie.

Podczas badania przedmiotowego z odchyłań od normy stwierdzono jedynie błądność powłok ciała. Chora nie gorączkowała, ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 120/70mmHg, nie występowały objawy skazy krwotocznej, a także odchylenia w badaniu neurologicznym. W morfologii krwi stwierdzono nieznaczny leukocytozę ($12,7 \times 10^3/m^3$), obniżenie stężenia hemoglobiny (8,6g/dl) i liczby płytek krwi ($41 \times 10^9/l$) a w rozmazie krwi obwodowej wykryto liczne fragmentocyty (schistocyty). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono ponadto podwyższone stężenie LDH (492U/l) i zwiększony odsetek retikulocytów (6,7%) oraz prawidłowe stężenie AspAT, AlAT, bilirubiny, mocznika i kreatyniny. Odczyny Coombsa były ujemne. Wyniki globalnych testów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, TT) pozostawały w granicach referencyjnych. USG narządu rodowego wskazywało na stosowny do wieku ciążowego rozwój płodu.

Wobec braku możliwości oznaczenia aktywności ADAMTS13 rozpoznanie TTP postawiono na podstawie obrazu klinicznego, współistnienia mikroangiopatyycznej

niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości i podwyższonego stężenia LDH. Chorej zaproponowano hospitalizację i zabiegi plazmaferezy leczniczej aż do uzyskania całkowitej remisji, jednak pacjentka wyraziła zgodę jedynie na przetaczanie świeżo mrożonego osocza w warunkach ambulatoryjnych. Przed rozpoczęciem leczenia zabezpieczono próbki krwi na badanie aktywności ADAMTS13.

Zastosowano FFP w dawce 15ml/kg m.c./dobę uzyskując normalizację liczby płytek krwi ($149 \times 10^9/l$), stężenia hemoglobiny (11,3g/dl) i LDH (210U/l) po 10 dniach terapii. Następnie kontynuowano profilaktyczne przetaczanie FFP w wyżej wymienionej dawce dwa razy w tygodniu. Pod względem położniczym przebieg ciąży był prawidłowy do 15 tygodnia. W badaniu USG wymiary biometryczne płodu odpowiadały zaawansowaniu ciąży a spektrum przepływu w przewodzie żylnym było prawidłowe (PI 0,99). Po miesiącu leczenia nastąpił ponowny spadek liczby płytek krwi ($62 \times 10^9/l$), wzrost stężenia LDH (281U/l), a w badaniu USG wykonanym w 18 tygodniu ciąży stwierdzono hipotrofię symetryczną płodu (-2 tygodnie) oraz zmniejszoną ilość płynu owodniowego. Zintensyfikowano terapię osoczem i dołączono heparynę drobnocząsteczkową (Clexan 60mg s.c.1xdziennie). Pomimo poprawy hematologicznej (liczba płytek - $130 \times 10^9/l$) w 21 tygodniu ciąży stwierdzono bezwrodzie i wewnątrzmaciczne obumarcie płodu. Ciężę zakończono indukcją poronienia w styczniu 2008r. W okresie 2 miesięcy po porodzie chora wymagała okresowego przetaczania FFP a aktualnie liczba płytek krwi wynosi $140 \times 10^9/l$.

Dyskusja

Przedwczesny poród i wewnątrzmaciczna śmierć płodu są częstymi powikłaniami TTP w ciąży. W badaniach opublikowanych w 2004 roku odsetek obumarłych płodów wynosił pomimo nowoczesnego leczenia 33% [14].

U opisaną przez nas chorej pierwszy nierozpoznany epizod TTP był prawdopodobnie przyczyną utraty pierwszej ciąży. Ryzyko nawrotu TTP w ciąży jest wysokie, według różnych autorów 60-90% [15]. Z drugiej strony w rejestrze „Oklahoma” nawroty choroby dotyczą około 20% ciąż [10].

Standardową metodą leczenia ostrego rzutu TTP jest wymiana osocza z jednoczesną plazmaferezą [6, 7, 16]. Świeżo mrożone osocze dostarcza brakującej proteazy a plazmafereza pozwala na usunięcie z krwi przeciwciał przeciwko ADAMTS13, ULvWF i cytokin uszkodzających komórki śródbłonna naczyń. Zasadnicze znaczenie ma jak najszybsze wdrożenie leczenia. U kobiet z wywiadem utraty ciąży z powodu TTP zabiegi plazmaferezy powinny być rozpoczęte już w pierwszym trymestrze ciąży co ma na celu utrzymanie prawidłowej funkcji trofoblastu [17].

Zaleca się wymianę 3-5 litrów osocza na dobę codziennie, aż do uzyskania pełnej remisji choroby. Opisana chora wyraziła zgodę tylko na przetaczanie świeżo mrożonego osocza a jak wykazały badania z randomizacją jest to mniej skuteczna metoda leczenia TTP stosowana jedynie w razie obecności przeciwskażeń do plazmaferezy [18]. Dobra odpowiedź na leczenie FFP może przemawiać za wrodzonym niedoborem ADAMTS13. Jednak dla potwierdzenia tej hipotezy należy wykluczyć obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko ADAMTS13, które występują w formie nabytej TTP.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa w ciąży...

Większość badaczy zaleca także podawanie profilaktycznych dawek heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). Ma to na celu zapobieganie niewydolności łożyska a także zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet przewlekle leczonych osoczem [17]. Należy podkreślić, że nie ma uzasadnienia do stosowania takich leków przeciwplatek jak kwas acetylosalicylowy, dipyridamol, tiklopidyna czy klopidogrel. Leki te nie hamują agregacji płytek indukowanej ULvWF a mogą nasilić objawy skazy krwotocznej. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych jest dopuszczalne jedynie w sytuacji krwawienia zagrażającego życiu chorego, ponieważ może prowadzić do zaostrzenia objawów klinicznych TTP [6].

U chorych opornych na standardowe leczenie lub z wielokrotnymi nawrotami choroby remisję można uzyskać stosując przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rituximab) lub wykonując splenektomię [19-21].

Istnieją skąpe dane literaturowe oparte na niewielkich grupach chorych z TTP w ciąży. Ducloy-Bouthors i wsp. przedstawili opis 6 ciąży u 5 kobiet z przebytą TTP [22]. U trzech kobiet doszło do nawrotu choroby. U pozostałych dwóch kobiet, u których nie obserwowano nawrotu TTP aktywność ADAMTS13 przed ciążą była prawidłowa. Ezra i wsp. opisali przebieg 16 ciąży u 5 kobiet z TTP. Chore nie miały regularnych zabiegów wymiany osocza a także monitorowania aktywności ADAMTS13, a śmiertelność płodowa wyniosła 50% [16].

W 2006 roku Scully i wsp. przedstawili 5 przypadków TTP w ciążach, które zakończyły się urodzeniem zdrowych noworodków [17]. U 4 kobiet miał miejsce nawrót choroby a u jednej był to pierwszy epizod TTP. W trzech przypadkach z niską wyjściową aktywnością ADAMTS13 stosowano regularne plazmaferezy w odstępach 2 tygodniowych w oparciu o czas półtrwania ADAMTS13 [23]. Kontrolne badania aktywności ADAMTS13 wykonane w tygodniach 10-16, 20-26, a także przed porodem wynosiły 16-78% normy. U chorej z nowo rozpoznaną TTP zabiegi plazmaferezy wykonywano częściej a pacjentka otrzymała dodatkowo cztery wstrzyknięcia rituximabu w typowej dawce. Z kolei u piątej kobiety, u której obserwowano prawidłową aktywność ADAMTS13 oraz fizjologiczne wyniki morfologii krwi i badań biochemicznych stosowano jedynie kwas acetylosalicylowy. W tym przypadku monitorowanie ADAMTS13 pozwoliło na zaniechanie plazmaferez i uniknięcie ryzyka wystąpienia ewentualnych objawów ubocznych.

Należy podkreślić, iż aktywność ADAMTS13 obniża się podczas ciąży. Jest ona prawidłowa w pierwszym trymestrze a następnie spada w 2 i 3 trymestrze osiągając wartości 25-30% normy [24, 25]. Dlatego TTP w ciąży pojawia się najczęściej w okresie okołoporodowym lub w laktacji.

W rozpoznaniu różnicowym TTP należy brać pod uwagę inne zespoły związane z ciążą, w przebiegu których może pojawić się małopłytkowość oraz niedokrwistość mikroangiopacyjna takie jak: stan rzucawkowy, zespół HELLP, zespół hemolityczno-mocznicy, zespół DIC czy zespół antyfosfolipidowy [6, 7, 24].

Podsumowując, TTP jest rzadkim zespołem chorobowym, który może być wywołany lub zaostrzony w ciąży. Brak badań randomizowanych stwarza poważne problemy w wytyczeniu standardów postępowania.

Najskuteczniejszą metodą leczenia TTP także w okresie ciąży jest wymiana osocza. Decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane w oparciu o obraz kliniczny, parametry hematologiczne (liczba płytek, rozmaz krwi obwodowej, LDH, stężenie hemoglobiny) a także monitorowanie aktywności ADAMTS13. Profilaktyczna wymiana osocza powinna być stosowana u kobiet z udokumentowaną niską aktywnością tej proteazy.

Piśmiennictwo

1. Miller D, Kaye J, Shea K, [et al.]. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology*. 2004, 15, 208-215.
2. Terrell D, Williams A, Vesely S, [et al.]. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost*. 2005, 3, 1432-1436.
3. Tsai H. Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? *Yes. J Thromb Haemost*. 2003, 1, 625-631.
4. Kokame K, Miyata T. Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2004, 41, 34-40.
5. Moake J. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002, 347, 589-600.
6. Allford S, Hunt B, Rose P, [et al.]. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2003, 120, 556-573.
7. Chojnowski K. Zakrzepowa plamica małopłytkowa – patogenezę i leczenie. *Acta Haematol Pol*. 2006, 37, 103-109.
8. Esplin M, Branch D. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1999, 42, 360-367.
9. Karim R, Sacher R. Thrombocytopenia in pregnancy. *Curr Hematol Rep*. 2004, 3, 128-133.
10. George J, Vesely S, Terrell D. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTP-HUS) Registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. *Semin Hematol*. 2004, 41, 60-67.
11. Mannucci P. Thrombotic thrombocytopenic purpura: another example of immunomediated thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006, 35, 89-97.
12. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost*. 2006, 95, 401-413.
13. Weiner C. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol*. 1987, 24, 119-129.
14. Ilter E, Haliloglu B, Temelli F, [et al.]. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy treated with fresh-frozen plasma infusions after plasmapheresis: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007, 18, 689-690.
15. Vesely S, Li X, McMinn J, [et al.]. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion*. 2004, 44, 1149-1158.
16. Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol*. 1996, 51, 1-6.
17. Scully M, Starke R, Lee R, [et al.]. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006, 17, 459-463.
18. Rock G, Shumak K, Buskard N, [et al.]. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med*. 1991, 325, 393-397.
19. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol*. 2004, 72, 292-295.
20. Sallah S, Husain A, Wan J, [et al.]. Rituximab in patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2004, 2, 834-836.
21. Chojnowski K, Treliński J, Robak T. Zakrzepowa plamica małopłytkowa skutecznie leczona splenektomią – opis przypadku. *Acta Haematol Pol*. 2005, 36, 107-111.
22. Ducloy-Bouthors A, Caron C, Subtil D, [et al.]. Thrombotic thrombocytopenic purpura: medical and biological monitoring of six pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003, 111, 146-152.
23. Barbot J, Costa E, Guerra M, [et al.]. Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol*. 2001, 113, 649-651.
24. George J. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2003, 10, 339-344.
25. Sánchez-Luceros A, Fariás C, Amaral M, [et al.]. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost*. 2004, 92, 1320-1326.



Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
Polish Gynaecological Society

Poland, 20-081 Lublin, ul. Staszica 16, tel.: +48 (81) 532 78 47, fax: +48 (81) 532 06 08
e-mail: ginonkol@am.lublin.pl

Prezes:
President:
Prof. zw. dr hab. n. med. Jan Kotarski
tel.: +48 81 532 78 47

Prezes-Elekt:
President-Elect:
Prof. zw. dr hab. n. med. Ryszard Poręba
tel.: +48 32 325 43 01

Vice Prezesi:
Vice Presidents:
Dr hab. n. med. Anita Olejek
tel.: +48 32 786 15 40

Dr hab. n. med. Krzysztof Tomasz Niemiec
tel.: +48 22 327 70 33

Sekretarz:
Secretary:
Dr. n. med. Jacek Tomaszewski
tel.: +48 81 724 42 68

Skarbnik:
Treasurer:
Dr hab. n. med. Andrzej Semczuk
tel.: +48 81 724 42 68

Redaktor Naczelny: „Ginekologii Polskiej”
Chief Editor of: “Polish Gynaecology”
Prof. zw. dr hab. n. med. Marek Spaczyński
tel.: +48 61 841 92 65

Redaktor Naczelny:
Chief Editor of:
„Polish Journal of Gynaecological Investigations”
Prof. dr hab. n. med. Artur Jakimiuk
tel.: +48 22 508 11 20

Kierownik Kancelarii ZG PTG:
Head of a Chancellery ZG PTG:
mgr Konrad Tarnowski
tel.: +48 81 534 74 87

Sekretariat ZG PTG:
I Katedra i Klinika Ginekologii AM w Lublinie
20-081 Lublin, ul. Staszica 16
tel.: +48 81 532 78 47
fax: +48 81 532 06 08
e-mail: ginonkol@am.lublin.pl

NIP: 526-17-46-830
REGON: 010144412
ING Bank Śląski O/Lublin
Nr konta: 75 1050 1953 1000 0023 1311 6887

Nagroda Prezesów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

Protokół z posiedzenia Kapituły decydującej o wyborze Laureata „Nagrody Prezesów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego” dla wyróżniającego się pracownika naukowego w zakresie ginekologii i położnictwa fundowanej przez firmę Bayer Sp. z o.o. z dnia 19 czerwca 2008 roku w Krakowie.

W dniu 19 czerwca 2008 roku w Krakowie odbyło się posiedzenie Kapituły decydującej o wyborze Laureata „Nagrody Prezesów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego” dla wyróżniającego się pracownika naukowego w zakresie ginekologii i położnictwa fundowanej przez firmę Bayer Sp. z o.o.

Kapituła obradowała w składzie:

prof. dr hab. Jan Kotarski – Prezes PTG,
prof. dr hab. Anita Olejek – Wice Prezes PTG,
prof. Krzysztof Tomasz Niemiec – Wice Prezes PTG,
prof. dr hab. Ryszard Poręba – Prezes Elekt PTG,
prof. dr hab. Stanisław Radowski – Konsultant Krajowy w Dziedzinie Ginekologii i Położnictwa.

Do konkursu zostało zgłoszonych 7 kandydatur. Ze względów regulaminowych jedna kandydatura nie była rozpatrzona.

Zdaniem członków Kapituły wszyscy kandydaci wykazali się bogatym i różnorodnym dorobkiem naukowym prezentującym wysoki poziom merytoryczny.

W wyniku głosowania tajnego członkowie Kapituły przyznali nagrodę

dr hab. n. med. Robertowi Spaczyńskiemu.

Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski