

VISOKE DOZE KORTIKOSTEROIDA I IMUNOGLOBULINA U IDIOPATSKOJ TROMBOCITOPENIJSKOJ PURPURI TRUDNOĆE – PRIKAZ TRUDNICE

HIGH DOSE CORTICOSTEROIDS AND IMMUNOGLOBULINS IN IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA DURING PREGNANCY – CASE REPORT

Josip Juras, Marina Ivanišević, Marina Horvatiček

Prikaz slučaja

Ključne riječi: idiopatska trombocitopenična purpura, trudnoća, imunoglobulini, kortikosteroidi

SAŽETAK. Idiopatska trombocitopenična purpura je autoimuna bolest obilježena brojem trombocita manjim od 150 000/ μ L te povišenim rizikom krvarenja u kožu i sluznice. Dosadašnja literatura pokazuje da iako trudnoća ne povećava izraženost simptoma bolesti te je perinatalni ishod u konačnici dobar, potrebno je uložiti puno truda u praćenje i liječenje ovakvih bolesnica kako bi se izbjegle teške posljedice koje su moguće. Ovaj prikaz slučaja obuhvaća praćenje i liječenje bolesnice sa samo 1000/ μ L trombocita u krvi pri dolasku i još jednom tijekom trudnoće, a bolesnica je liječena po novijim ASH (American Society of Hematology) te BCSH (British Committee for Standards in Hematology) smjernicama s individualizacijom u pristupu, kako smjernice obaju društava i predlažu. Bolesnica je podvrgnuta kiruškom dovršenju trudnoće s odličnim perinatalnim ishodom te je izbjegnuta poslijeporođajna trombocitopenija djeteta.

Case report

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura, pregnancy, immunoglobulins, corticosteroids

SUMMARY. Idiopathic thrombocytopenic purpura is autoimmune disease with platelet count less than 150 000/ μ L and with greater risk of skin and mucous membrane hemorrhage. Though pregnancy doesn't increase expression of symptoms and perinatal outcome is eventually good the literature so far points necessity of evaluation and treatment to avoid possible severe consequences. This case report comprises evaluation and treatment of patient with platelet count of only 1000/ μ L at hospital admittance and once more during pregnancy. The pregnant woman was treated according to recent guidelines of ASH (American Society of Hematology) and BCSH (British Committee for Standards in Hematology) accepting individual approach as guidelines suggest. Cesarean section was performed and good perinatal outcome was accomplished, thereby postpartal thrombocytopenia of an infant was avoided.

Uvod

Trombocitopenija je broj trombocita ispod 150 000/ μ L krvi. Ona zahvaća oko 6–10% svih trudnoća,¹ a dijeli se na izoliranu i povezanu sa sistemskim poremećajima. Kao najzastupljeniji oblik izoliranih trombocitopenija u trudnoći javljaju se gestacijske trombocitopenije s udjelom od najmanje 75%,² čiji klinički simptomi nestaju, a laboratorijski nalazi se normaliziraju dovršenjem trudnoće. Trombocitopenija se može pojaviti zajedno s hipertenzijom, mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom, povišenim jetrenim enzimima poput preeklampsije, trombotičke trombocitopenijske purpure (TTP), HELLP sindroma, a može biti i sekundarna pri sistemskom lupusu ili antifosfolipidnom sindromu. Kao oblik izolirane trombocitopenije javljaju se idiopatska (autoimuna) trombocitopenija i idiopatska trombocitopenična purpura (ITP).

ITP se pojavljuje u oko 0,1–0,2% svih trudnoća,^{3–5} a smatra se teškom ukoliko je broj trombocita manji od 20 000/ μ L, što ima kliničko i terapijsko značenje. Dijagnoza ITP-a se uglavnom postavlja isključivanjem ostalih oblika trombocitopenije, a najčešće se pojavljuje u prvom tromjesečju. Ukoliko je broj trombocita manji od 50 000/ μ L vjerojatno se radi o ITP.⁶ Kako se bliži ter-

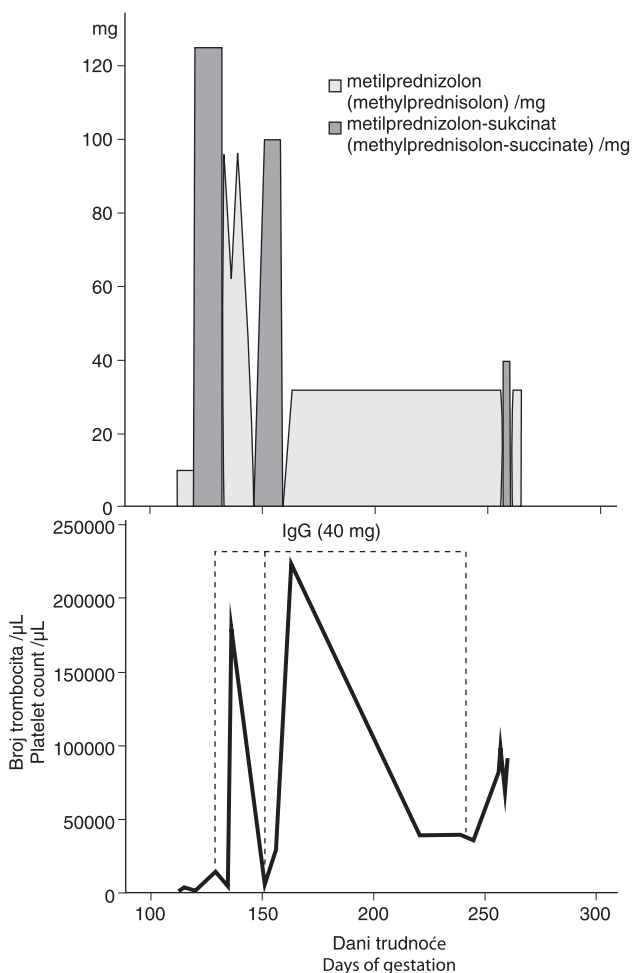
min poroda treba biti oprezniji te trudnicu češće kontrolirati, posebice ukoliko je broj trombocita između 20 000 – 50 000/ μ L ili manji. Rizik nastanka krvarenja djeteta ne ovisi o majčinom broju trombocita, kao ni odgovoru na terapiju niti titru majčinih IgG protutijela usmjerenih protiv GPIIb/IIIa i GPIb/IX antigena^{7–13} već samo o postojanju pregestacijske ITP kao i pojave ITP u prethodnoj trudnoći. Ovdje prikazujemo bolesnicu s ITP čiji je broj trombocita u jednom dijelu trudnoće bio 1 000/ μ L, te nije rastao usprkos terapije kortikosteroidima i imunoglobulinima.

Prikaz bolesnice

Trudnica u dobi od 23 godine je prvi put primljena u 16. tjednu trudnoće radi bolničkog liječenja zbog trombocitopenije i uroinfekcije. Anamnezom se saznalo kako boluje od trombocitopenije od 9. godine života. Odmah po dolasku laboratorijskim mjerenjem je ustanovljen broj trombocita od 1 000/ μ L te vrijednost LAC od 0,78 čime je donekle isključena mogućnost antifosfolipidnog sindroma (titar protutijela s MAIPA je pozitivan u oko 7% trudnica te nije povezan s jakosti izražaja simptoma bolesti).¹⁴

Za terapiju, u suradnji s hematologom, propisan je metilprednizolon (Dekortin) 2 \times 5 mg kroz 8 dana te me-

tilprednizolon-sukcinat (Solumedrol) 125 mg i.v. sljedećih 19 dana. Zbog uroinfekcije β HSB-om bolesnica je primala ampicilin (Penbritin) 2×1 g kroz 10 dana. U grafikonu 1 prikazano je kretanje koncentracije trombocita u krvi majke te oralna i parenteralna primjena kortikosteroida kao i imunoglobulina. U nekoliko navrata je terapija mijenjana, a tri puta je data terapija imunoglobulinima klase IgG. Bolesnici je ponovno određivan titar LAC protutijela u 22. tjednu trudnoće, bio je u granicama normale. Također su mjerene koncentracije transaminaza u krvi (AST= 29U/L, ALT 28U/L, AP 44U/L te γ GT 19U/L) kako bi se isključila mogućnost HELLP sindroma. Ostali laboratorijski nalazi su bili u granicama normale (bubrežne probe, CRP, LDH). Početkom 35-og tjedna trudnoće s brojem trombocita od $40\,000/\mu\text{L}$ bolesnici je preporučena trajna terapija imunoglobulinima IgG razreda u dozi od 40 mg intravenuskom primjenom uz kontrolu za 7 dana. Unatoč svakodnevnoj terapiji imunoglobulinima, koja je nastavljena kao priprema za operativno dovršenje poroda, u bolesnice s punih 35 tjedana pronađene su vrijednosti trombocita od $36\,000/\mu\text{L}$.



Grafikon 1. Grafički prikaz broja trombocita i primljene terapije po danima trudnoće.

Graph 1. Graphic show of platelet number and therapy in relation to days of pregnancy.

Trudnica je u 37. tjednu trudnoće hospitalizirana zbog operativnog dovršenja poroda. Do tada je bolesnica uzimala i metilprednizolon u dozi od 32 mg dnevno. Aplicirano je osam doza koncentrata trombocita, kojih je broj pri operaciji bio $82\,000/\mu\text{L}$. Tijekom operacije dano je još osam doza koncentrata trombocita s vrijednošću od $104\,000/\mu\text{L}$ 6 sati nakon operacije. Nakon poroda bolesnici je umjesto terapije metilprednizolonom nastavljena terapija metilprednizolon sukcinatom od 40 mg.

Carskim rezom rođeno je živo i zdravo muško dijete, težine 3280 g te 10/10 bodova po Apgarovoj, pH umbilikalne vene 7,27. Broj trombocita djeteta po porodu je bio $109\,000/\mu\text{L}$ te peti dan pri otpustu iz bolnice $265\,000/\mu\text{L}$. Rh nepodudarnosti nije bilo. Djetetu je prvog i drugog dana života aplicirano 2×2 mg deksametazona i.m., te trećeg i četvrtog dana 2 mg i.m., čime je završena terapija kortikosteroidima. Razlog davanju kortikosteroida djetetu je bio taj što je poznato da protutijela klase IgG prolaze placentarnu barijeru i mogu uzrokovati propadanje fetalnih trombocita. Ta terapija pridonosi smanjenju potrebe za transfuzijom trombocita.

Operacijski zahvat je protekao bez komplikacija s urednom hemostazom tijekom zahvata. Babinje pacijentice također je proteklo uredno, uz terapiju metilprednizolon-sukcinatom te kasnije metilprednizolonom.

Drugi dan po porodu je broj trombocita u krvi bolesnice bio $95\,000/\mu\text{L}$, a pri otpustu $91\,000/\mu\text{L}$. Šestog postoperativnog dana su uklonjeni šavovi te je pacijentica upućena kući s uputom hematološke kontrole i eventualne modifikacije terapije.

Rasprava

Iako nema sigurnih pokazatelja pomoću kojih bi se mogao izraditi algoritam za trudnice s trombocitopenijom, dokazi 4. i 5. stupnja, kao i pojedina istraživanja te neki opisani slučajevi upućuju na promjenu mišljenja o ITP-u kao o bolesti koja uzrokuje teško intrakranijalno krvarenje djeteta i ugrožava život majke. Broj trombocita opisan u većim studijama je povezan s kliničkom slikom, no na individualnoj razini nema veće kliničko značenje. Razlog je ovom prikazu što je uz dugotrajnu terapiju kortikosteroidima i imunoglobulinima ishod trudnoće bilo zdravo dijete bez ikakvih posljedica zbog majčine terapije, a nije imalo trombocitopeniju i/ili krvarenje koje bi se, usprkos niskom broju majčinih trombocita kao i visokom titru protutijela IgG klase, moglo očekivati.

Problem terapijskog djelovanja i načina dovršenja poroda za mlađe i neiskusnije kliničare jest što nema jednoznačnog pristupa. ASH (American Society of Hematology) te BCSH (British Committee for Standards in Hematology) smjernice se uglavnom preklapaju no opet ističu potrebu individualnog pristupa.

Po ASH smjernicama terapija je potrebna ako je tijekom trudnoće broj trombocita $<10\,000/\mu\text{L}$, odnosno ukoliko je broj trombocita u drugom ili trećem tromjesečju $<30\,000/\mu\text{L}$.⁶ S obzirom na poznate nuspojave

dugotrajne terapije kortikosteroidima (povećanje tjelesne težine, nastanak hiperglikemije, povećana razgradnja kosti i hipertenzija) ASH smjernice preporučuju davanje imunoglobulina za slučajeve teške trombocitopenije ili u trećem tromjesečju kada se može razmatrati dovršenje trudnoće. Indikacije o načinu dovršenja trudnoće su opstetričke te se preporučuje carski rez jedino s brojem trombocita $>20\,000/\mu\text{L}$.

Po BCHS smjernicama broj trombocita koji jamči sigurno operativno dovršenje trudnoće i epiduralnu anesteziju je $>80\,000/\mu\text{L}$, a s obzirom na to da je rizik nastanka intrakranijalnog krvarenja iznimno malen, nije potrebno raditi kordocentezu. Ovakav stav se opravdava činjenicom da broj trombocita majke nije u proporcionalnom odnosu s brojem fetalnih trombocita^{7,15} te da nije niti pod utjecajem terapije majke.^{7–9,11}

Gotovo sve smjernice su temeljene na malom broju studija od kojih su samo neke uključivale veći broj trudnica, te se postavlja pitanje potrebne terapije u odnosu na klinički tijek bolesti i trajanje trudnoće. Obje smjernice (ASH i BCHS) prihvaćaju kortikosteroide kao dugoročniju terapiju te imunoglobuline kao kratkotrajnu terapiju ukoliko je potrebno brzo podići broj trombocita. Također se u istu svrhu preporučuju transfuzije koncentrata trombocita zbog brzog uklanjanja retikuloendotelnim sustavom. Prikaz slučaja trudnice s idiopatskom trombocitopeničnom purpurom pokazuje kako se kombinacijom terapije uspjelo dovršiti trudnoću bez komplikacija za majku, kao i dijete.

Zaključak

Za razliku od gestacijske trombocitopenije koja završava dobro i bez davanja terapije u slučajevima idiopatske trombocitopenijske purpure potrebno je uz kortikosteroide davati i velike doze imunoglobulina. Ovom kombinacijom može se postići dobar ishod i za majku i za dijete.

Literatura

1. McCrae KR, Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 2003;17:7–14.

2. Gernsheimer T, McCrae KR, Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007;14:574–80.

3. Verdy E, Bessous V, Drefus M et al. Longitudinal analysis of platelet count and volume in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1997;77:806–7.

4. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463–6.

5. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000;37:275–89.

6. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3–40.

7. Payne SD, Resnik R, Moore TR et al. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:149–55.

8. Ajzenberg N, Dreyfus M, Kaplan C, et al. Pregnancy associated thrombocytopenia revisited: assessment and follow-up of 50 cases. *Blood* 1998;92:4573–80.

9. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(4 pt 1):1147–50.

10. Yamada H, Fujimoto S. Perinatal management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: risk factors for passive immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 1994;68:39–42.

11. Yamada H, Kato EH, Kobashi G et al. Passive immune thrombocytopenia in neonates of mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence and risk factors. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:491–6.

12. Laros RK Jr, Kagan R. Route of delivery for patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148:901–8.

13. Cook RL, Miller RC, Katz VL, et al. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol* 1991;78:578–83.

14. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, de Moerloose P. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1999; 93:169–73.

15. Semimple JW. Immune pathophysiology of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002;16:9–12.

Članak primljen: 19. 07. 2010.; prihvaćen: 04. 11. 2010.

Adresa autora: Dr. Josip Juras, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb