

Postępowanie z małopłytkowością u kobiet w ciąży

How to approach thrombocytopenia in pregnancy

Krzysztof Chojnowski

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Małopłytkowość należy do częstych zaburzeń hematologicznych w okresie ciąży. Stwierdza się ją u około 10% pacjentek przed porodem. W większości przypadków małopłytkowość przebiega łagodnie, bez objawów klinicznych u matki i dziecka, ale może być również objawem niebezpiecznego dla życia powikłania ciąży lub choroby współistniejącej z ciążą. Około 75% wszystkich małopłytkowości w ciąży stanowi tak zwana małopłytkowość ciężarnych, 20% jest związanych ze stanem przedrzucawkowym i zespołem HELLP, a pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest przyczyną 3–4% małopłytkowości. Wszystkie inne przyczyny małopłytkowości, w tym między innymi wrodzone, w przebiegu infekcji, polekowe, w nowotworowych chorobach krwi, są odpowiedzialne za 1–2% wszystkich małopłytkowości okresu ciąży. W pracy przedstawiono diagnostykę różnicową małopłytkowości ciężarnych, a następnie szczegółowo omówiono jej najważniejsze przyczyny ze szczególnym uwzględnieniem postępowania terapeutycznego.

Słowa kluczowe: małopłytkowość, ciąża, pierwotna małopłytkowość immunologiczna, zespół HELLP, zakrzepowa plamica małopłytkowa

Hematologia 2013; 4, 1: 15–23

Abstract

Thrombocytopenia is a common finding in pregnancy, occurring in approximately 10% of pregnancies. There are many causes of pregnancy-associated thrombocytopenia, some of these are unique to pregnancy, whereas other may also occur in the non-pregnant setting. Overall about 75% of cases are due to gestational thrombocytopenia, 20% are secondary to preeclampsia and HELLP syndrome and 3–4% are due to immune process. Other causes of thrombocytopenia in pregnancy are very rare and responsible for 1–2% of all cases. In this review, a diagnostic approach to investigating thrombocytopenia in pregnancy is presented followed by a detailed discussion on the specific causes of thrombocytopenia and the management options in each case.

Key words: thrombocytopenia, pregnancy, primary immune thrombocytopenia, HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura

Hematologia 2013; 4, 1: 15–23

Wprowadzenie

Małopłytkowość jest drugim po niedokrwistości najczęstszym zaburzeniem hematologicznym u kobiet w ciąży i może się wiązać z różnymi

przyczynami. Częstość występowania małopłytkowości w końcowym okresie ciąży wynosi według różnych autorów od 6,6% do 11,6% [1–3]. W większości przypadków małopłytkowość jest łagodna, a liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) po-

Adres do korespondencji: Krzysztof Chojnowski, Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Ciołkowskiego 2, 93–510 Łódź, e-mail: krzycho17@yahoo.com

Tabela 1. Przyczyny małopłytkowości w okresie ciąży
Table 1. Causes of thrombocytopenia in pregnancy

Małopłytkowość specyficzna dla ciąży
Małopłytkowość ciężarnych
Stan przedrzucawkowy i zespół HELLP
Ostre ciążowe stłuszczenie wątroby
Małopłytkowość w przebiegu stanów klinicznych związanych z ciążą
Zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zespół hemolityczno-mocznicy
Zespół DIC
Małopłytkowość niezwiązana z ciążą
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna
Wtórne małopłytkowości immunologiczne (infekcje: HIV, HCV, CMV, EBV, <i>Helicobacter pylori</i> , SLE, zespół antyfosfolipidowy, leki)
Małopłytkowości wrodzone
Typ 2B choroby von Willebranda i typ płytkowy choroby von Willebranda
Nowotworowe choroby krwi
Niedokrwistość aplastyczna
Niedobór kwasu foliowego/witaminy B12
Hipersplenizm
Małopłytkowość rzekoma

HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) — hemoliza, podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, niska liczba płytek krwi; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus nabytego niedoboru odporności; HCV (*hepatitis C virus*) — wirusowe zapalenie wątroby typu C; CMV (*cytomegalovirus*) — wirus cytomegalii; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epstein-Barr; SLE (*systemic lupus erythematosus*) — toczeń rumieniowaty układowy

nijęj 100 G/l stwierdza się tylko u 1% kobiet w ciąży [4]. Rozwój prawidłowej ciąży wiąże się ze zmianami w układzie hemostazy, których nasilenie osiąga maksimum w okresie porodu. Zmiany w układzie krzepnięcia i fibrynolizy charakteryzują się nadkrzepliwością, natomiast liczba PLT zmniejsza się średnio o 10% w III trymestrze ciąży. Jednak u około 90% kobiet w ciąży pozostaje w granicach normy.

Małopłytkowość może być związana z przyczynami zależnymi lub niezależnymi od ciąży (tab. 1). Około 75% wszystkich przypadków stanowi tak zwana małopłytkowość ciężarnych (GT, *gestational thrombocytopenia*), 20% wiąże się ze stanem przedrzucawkowym (PEC, *preeclampsia*) i zespołem HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*; hemoliza, podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, niska liczba płytek krwi), a pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) jest przyczyną 3–4% małopłytkowości [5, 6]. Inne przyczyny małopłytkowości w ciąży stanowią tylko 1–2%.

Chociaż małopłytkowość u kobiet w ciąży jest najczęściej łagodna, to w nielicznych przypadkach przebiegających ze znacznie zmniejszoną liczbą PLT może być powodem niebezpiecznego krwawienia. Z kolei małopłytkowości na tle immunologicznym mogą być przyczyną niskiej liczby PLT u płodu, zwiększając ryzyko krwawienia śródczaszkowego w okresie okołoporodowym. Wreszcie, małopłytkowość może być objawem niebezpiecznego powikłania ciąży lub innej choroby rozwijającej się niezależnie od ciąży. Dlatego bardzo ważne jest ustalenie przyczyny małopłytkowości oraz określenie zagrożenia, jakie stwarza dla matki i dziecka.

Postępowanie diagnostyczne

Podstawą postępowania diagnostycznego są dokładnie zebrany wywiad, badanie przedmiotowe i odpowiednio dobrane testy laboratoryjne. Na podstawie wywiadu należy ustalić: czy małopłytkowość występowała przed ciążą, jaka była liczba PLT w poprzedniej ciąży i czy stwierdzono małopłytkowość u dziecka, w którym miesiącu ciąży została wykryta, jakie leki stosowano przed wystąpieniem małopłytkowości, czy zmniejszoną liczbę PLT lub skazę krwotoczną stwierdzono u członków rodziny, czy występują lub występowały krwawienia, czy są obecne objawy podmiotowe, które mogą wskazywać na proces chorobowy będący przyczyną małopłytkowości. Badanie przedmiotowe powinno być ukierunkowane na poszukiwanie objawów skazy krwotocznej skórno-śluzówkowej oraz odchyień od normy przemawiających za wtórnym charakterem małopłytkowości (niedokrwistość, żółtaczka, powiększenie węzłów chłonnych, splenomegalia, hepatomegalia, zakrzepica). Istotny jest również pomiar ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadku podejrzenia PEC lub zespołu HELLP. Dobór testów laboratoryjnych zależy od liczby PLT, współistnienia innych zmian w morfologii krwi i objawów klinicznych. W każdym przypadku izolowanego, bezobjawowego zmniejszenia liczby PLT należy wykluczyć małopłytkowość rzekomą. W tym celu trzeba oznaczyć liczbę PLT w krwi cytrynianowej i policzyć płytki w rozmazie krwi pobranej z palca. Podstawowe znaczenie w diagnostyce małopłytkowości u kobiet w ciąży ma morfologia krwi z licznika automatycznego w połączeniu z liczbą retikulocytów i oceną rozmazu krwi obwodowej. Izolowana małopłytkowość jest charakterystyczna zarówno dla małopłytkowości immunologicznej, jak i dla małopłytkowości ciężarnych. W małopłytkowości immunologicznej występują duże płytki, o czym świadczą podwyższone wartości wskaź-

ników płytkowych, takich jak średnia objętość płytek krwi (MPV, *mean platelet volume*) i wskaźnik dużych płytek krwi (P-LCR, *platelet large cell ratio*). Również w małopłytkowości ciężarnych wskaźniki te mogą przekraczać normę. Rzadką przyczyną izolowanego zmniejszenia liczby PLT w okresie ciąży są małopłytkowości wrodzone, podtyp 2B choroby von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*) i płytkowy typ VWD (PTvWD, *platelet type von Willebrand disease*). W małopłytkowościach w przebiegu mikroangiopatii występuje niedokrwistość z podwyższoną retikulocytozą. Bardzo duże znaczenie diagnostyczne ma ocena rozmazu krwi obwodowej. Obecność w rozmazie fragmentocytów, czyli tak zwanych schistocytów, jest charakterystyczna dla mikroangiopatii zakrzepowych, makrocytoza może być związana z zespołem mielodysplastycznym (MDS, *myelodysplastic syndrome*) lub niedoborem witaminy B12/kwasu foliowego, a krwinki w kształcie łez występują w zwłóknieniu szpiku. Wnikliwa ocena krwinek białych umożliwia rozpoznanie nowotworowych chorób krwi będących przyczyną małopłytkowości, ale również wrodzonej małopłytkowości zależnej od genu *MYH9*, w której występują ciała Döhle'a w leukocytach. Obecność w rozmazie skupień płytek krwi może przemawiać za małopłytkością rzekomą. Z kolei ocena wielkości płytek jest przydatna w różnicowaniu między małopłytkowościami immunologicznymi (duże płytki) i centralnymi (płytki o prawidłowej wielkości). Może także ułatwić rozpoznanie niektórych małopłytkowości wrodzonych.

Na podstawie zmian stwierdzonych w morfologii i w rozmazie krwi obwodowej planuje się dalsze badania. W przypadku izolowanej małopłytkowości najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem jest GT w drugiej połowie ciąży i ITP w pierwszej połowie ciąży. W obu przypadkach należy przede wszystkim wykonać badania w celu wykluczenia wtórnych małopłytkowości immunologicznych i innych przyczyn izolowanego zmniejszenia liczby PLT (tab. 2). Zaleca się bezpośredni test antyglobulinowy w celu wykluczenia zespołu Evansa i przeciwciał antyfosfolipidowych, które często współistnieją z ITP, a mogą istotnie wpływać na przebieg ciąży. Uzasadnione jest również oznaczenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) i hormonów tarczycy. Zaburzenia czynności tarczycy są częste u pacjentów z ITP oraz w ciąży i mogą zaburzać jej przebieg oraz stwarzać zagrożenie dla płodu. Testy czynności wątroby i podstawowe badania krzepnięcia (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji [APTT, *activated partial thromboplastin time*], czas protrombinowy,

Tabela 2. Zalecane testy laboratoryjne u kobiet w ciąży z izolowaną małopłytkowością

Table 2. Laboratory evaluation of pregnant women with isolated thrombocytopenia

Morfologia krwi z liczbą płytek i liczbą retikulocytów
Rozmaz krwi obwodowej
Enzymy wątrobowe i bilirubina
Bezpośredni test antyglobulinowy
Testy czynności tarczycy
Przeciwciała antyfosfolipidowe
Przeciwciała przeciwjądrowe
Badania w kierunku infekcji <i>Helicobacter pylori</i> , HCV, HBV i HIV
Podstawowe badania krzepnięcia
Testy diagnostyczne dla typu 2B vWD i PTvWD*

*Należy je wykonać u osób z dodatnim wywiadem w kierunku skazy krwotocznej i/lub skazą krwotoczną/małopłytkowością rodzinną; HCV (*hepatitis C virus*) — wirusowe zapalenie wątroby typu C; HBV (*hepatitis B virus*) — wirusowe zapalenie wątroby typu B; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus nabytego niedoboru odporności; vWD (*von Willebrand disease*) — choroba von Willebranda; PTvWD (*platelet type von Willebrand disease*) — typ płytkowy choroby von Willebranda

fibrynogen) należy przeprowadzić, jeśli podejrzewa się, że małopłytkowość jest objawem niebezpiecznych powikłań ciąży (zespół HELLP, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [DIC, *disseminated intravascular coagulation*]).

Najważniejsze przyczyny małopłytkowości w okresie ciąży

Małopłytkowość ciężarnych

Małopłytkowość ciężarnych odpowiada za około 75% wszystkich przypadków małopłytkowości w okresie ciąży [7]. Jej patomechanizm jest złożony i ściśle związany z rozwojem ciąży. Małopłytkowość ciężarnych jest prawdopodobnie skrajnym wariantem fizjologicznego zmniejszenia liczby PLT w czasie ciąży w wyniku zwiększonej objętości osocza prowadzącej do zjawiska rozcieńczenia, nadmiernej aktywacji płytek oraz ich przyspieszonego klirensu [8]. Ujawnia się w drugiej połowie ciąży, najczęściej w III trymestrze (tab. 3). Charakteryzuje się łagodnym, izolowanym zmniejszeniem liczby PLT, która w większości przypadków utrzymuje się powyżej 100 G/l. Rozpoznanie GT przy wartościach PLT poniżej 50 G/l jest mało prawdopodobne. Małopłytkowość ciężarnych przebiega bez objawów klinicznych, nie powoduje nadmiernego krwawienia w trakcie porodu ani nie prowadzi do małopłytkowości u płodu, a liczba PLT normalizuje się w ciągu 2–12 tygodni po porodzie. Rozpoznanie dokonuje się na podstawie wykluczenia innych przyczyn małopłytkowości. Przede

Tabela 3. Charakterystyka małopłytkowości ciężarnych
Table 3. Characteristics of gestational thrombocytopenia

Początek w III trymestrze lub pod koniec II trymestru ciąży
Liczba płytek krwi > 50–70 G/l (u 66% między 130 G/l a 150 G/l)
Przebieg bezobjawowy, niewymagający leczenia
Liczba płytek krwi przed ciążą w normie lub małopłytkowość w poprzedniej ciąży
Brak małopłytkowości u płodu i noworodka
Liczba płytek krwi normalizuje się w ciągu 2–12 tygodni po porodzie

wszystkim GT należy różnicować z ITP, która jest drugą pod względem częstości występowania przyczyną izolowanej małopłytkowości okresu ciąży. Ponieważ nie ma testu diagnostycznego dla obu tych małopłytkowości, to ich odróżnienie może być trudne, a w przypadkach bardziej nasilonej GT — wręcz niemożliwe. W takiej sytuacji ostatecznego rozpoznania GT można dokonać dopiero wtedy, gdy wystąpi szybka normalizacja liczby PLT po porodzie.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Częstość występowania ITP określa się na 1:1000–1:10 000 kobiet w ciąży. Jest najczęstszą przyczyną małopłytkowości w pierwszej połowie ciąży. Około 1/3 przypadków ITP jest pierwotnie rozpoznawana w czasie ciąży, podczas gdy w pozostałych 2/3 przypadków choroba występuje przed ciążą. Analiza 119 przypadków ciąży powikłanej ITP wskazuje, że kobiety z wcześniej rozpoznaną ITP rzadziej wymagają leczenia niż pacjentki, u których choroba rozwinęła się w okresie ciąży [9].

Objawy kliniczne ITP u kobiet w ciąży są takie same, jak u pozostałych pacjentów i manifestują się skazą skórno-słuzówkową, której obecność i nasilenie zależą od stopnia małopłytkowości. Wpływ ciąży na przebieg ITP nie jest jednoznaczny. Nadkrzepliwość towarzysząca ciąży może częściowo kompensować niedobór PLT, dlatego istnieje tendencja do łagodniejszego przebiegu skazy krwotocznej. Według większości badaczy [10] ciąża może prowadzić do nawrotu lub zaostrzenia ITP, czego jednak nie potwierdzają wyniki ostatnich badań [11].

Celem leczenia ITP u kobiet w ciąży jest zapobieganie niebezpiecznym krwawieniom. W I i II trymestrze ciąży leczenia nie wymagają pacjentki bez istotnego krwawienia z liczbą PLT powyżej 20–30 G/l, o ile nie jest konieczne przeprowadzenie u nich zabiegu chirurgicznego lub procedury

inwazyjnej. Wykazano, że tylko około 30% kobiet w ciąży z ITP jest kwalifikowanych do leczenia [9]. Leczenie pierwszej linii obejmuje kortykosteroidy i dożylnie immunoglobuliny (IVIg, *intravenous immunoglobins*). Wybór jednej z dwóch opcji leczenia zależy przede wszystkim od sytuacji klinicznej. U pacjentek w stabilnym stanie z liczbą PLT mniejszą lub równą 20–30 G/l preferuje się kortykosteroidy, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Ze względu na potencjalne działania niepożądane kortykosteroidów zaleca się rozpoczęcie leczenia od małych dawek, tj. 10–20 mg prednizonu/dobę przez około 7 dni [12]. Następnie dawkę dostosowuje się do wartości PLT zapewniającej hemostazę. Z kolei Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) rekomenduje stosowanie prednizonu w początkowej dawce 1 mg/kg mc./dobę i jej stopniową redukcję po zwiększeniu liczby PLT powyżej 50 G/l [13]. Za bezpieczną przyjmuje się liczbę PLT ponad 30 G/l, natomiast przed porodem należy utrzymywać liczbę PLT przekraczającą 50 G/l. Taki ich poziom zapewnia hemostazę w czasie cięcia cesarskiego. Chociaż mniejsza liczba PLT wystarcza do porodu siłami natury, to i w tym przypadku zaleca się zwiększenie liczby PLT powyżej 50 G/l, ponieważ na każdym etapie porodu może wystąpić konieczność przeprowadzenia cięcia cesarskiego. Większa liczba PLT (≥ 75 G/l) jest wymagana do prowadzenia porodu w znieczuleniu zewnątrzoponowym.

W przypadku konieczności szybkiego zwiększenia liczby PLT ($PLT \leq 10$ G/l, istotne krwawienia, przygotowanie do pilnego zabiegu operacyjnego) należy podać IVIg. Zaleca się je również w razie przeciwwskazań do podawania kortykosteroidów, ich nietolerancji i braku skuteczności. Dożylnie immunoglobuliny u kobiet w ciąży stosuje się w standardowych dawkach 1 g/kg mc. przez 1–2 dni. Liczba PLT zwiększa się w ciągu 24–48 godzin, a efekt utrzymuje się przez 2–3 tygodnie. W celu zapewnienia bezpiecznej liczby PLT można powtarzać wlew IVIg, zwykle co 2–4 tygodnie, aż do rozwiązania ciąży. W krwawieniach zagrażających życiu przetacza się koncentrat krwinek płytkowych (kkp) w połączeniu z IVIg i metyloprednizolonem, w dawce 0,5–1,0 g/dobę przez 1–3 dni. U pacjentek, które nie odpowiadają na kortykosteroidy i IVIg stosowane w monoterapii, zaleca się podjęcie próby terapii skojarzonej tymi lekami.

W przypadku oporności na leki pierwszego wyboru należy wykonać badanie cytologiczne szpiku, by wykluczyć inne przyczyny małopłytkowości. Jeśli obraz szpiku jest prawidłowy, a izolowana małopłytkowość ujawniła się lub pogłębiła w późnym

okresie ciąży, to należy wykonać badania w kierunku podtypu 2B VWD i PTvWD (*patrz niżej*).

Możliwości terapeutyczne w opornej ITP są ograniczone z powodu toksycznego i teratogennego działania większości leków immunosupresyjnych i cytotoksycznych. Lekiem o udowodnionej skuteczności w ITP i uważanym za bezpieczny w okresie ciąży jest azatiopryna [12]. Stosuje się ją w dawce 1–2 mg/kg mc./dobę. Wadą azatiopryny jest opóźniony efekt działania. Ostatnie doniesienia sugerują możliwy związek tego leku z zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrostu płodu i porodem przedwczesnym [14]. Innym lekiem dopuszczonym do leczenia opornej ITP w czasie ciąży jest cyklosporyna A [12]. Jednak ze względu na częste działania niepożądane jest rzadko stosowana. Rytuksymabu nie zaleca się w okresie w ciąży, ponieważ przechodzi przez łożysko i może niekorzystnie wpływać na dojrzewanie limfocytów B. Istnieje jednak wiele publikacji dotyczących stosowania rytuksymabu u kobiet w ciąży (w różnych wskazaniach, łącznie z ITP), bez negatywnego wpływu na ciążę [15, 16]. Agoniści receptora trombopoetyny nie są dopuszczeni do leczenia w okresie ciąży ze względu na brak danych klinicznych i wyniki badań na zwierzętach, które sugerują niekorzystny wpływ leków z tej grupy na płód (<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine>). Do leków przeciwwskazanych w okresie ciąży należą: cyklofosfamid, alkaloidy *vinca*, mykofenolan mofetilu i danazol.

Splenektomia jest rzadko wykonywana w ciąży. Należy ją rozważyć u pacjentek w ciąży z ITP oporną na leczenie farmakologiczne i liczbą PLT poniżej 10 G/l. Zabieg najlepiej przeprowadzić w II trymestrze. Wcześniej wykonana splenektomia może sprzyjać utracie ciąży, a w III trymestrze zabieg jest trudny do przeprowadzenia ze względu na znacznie powiększoną macicę.

Wbrew wcześniejszym opiniom ITP u matki nie jest wskazaniem do cięcia cesarskiego, a metoda rozwiązania ciąży zależy od wskazań położniczych. Wykazano, że większość krwawień u noworodków występuje 24–48 godzin po porodzie i nie ma związku z urazem porodowym [17, 18]. Nie zaleca się również prenatalnego oznaczania liczby PLT, ponieważ procedura ta stanowi większe zagrożenie dla płodu niż krwawienie w czasie porodu.

Małopłytkowość u noworodka matki z ITP

Przeciwciała przeciwpłytkowe należące do immunoglobulin klasy G (IgG) mogą przechodzić przez łożysko i powodować małopłytkowość u płodu (NIT, *neonatal immune thrombocytopenia*). Istnieją znaczne rozbieżności w ocenie częstości występowania małopłytkowości u noworodków urodzonych

przez matki z ITP. Liczbę PLT poniżej 100 G/l stwierdzano u 15–50% noworodków, poniżej 50 G/l — u 8–30%, a ciężką małopłytkowość (< 20 G/l) — w 1% do 5% przypadków [19–21]. Nie wykazano korelacji między liczbą PLT u matki a liczbą PLT u dziecka. Jednak w przypadku matek z liczbą PLT poniżej 50 G/l względne ryzyko (RR, *relative risk*) wystąpienia NIT wynosiło 4,6, a ciężkiej małopłytkowości — 7,8 [22]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach stwierdzono silny związek między ITP oporną na splenektomię u matki a ryzykiem wystąpienia krwawienia śródczaszkowego u noworodka [23]. Jedynym czynnikiem prognostycznym, pozwalającym z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć wystąpienie NIT, jest małopłytkowość w okresie noworodkowym u starszego rodzeństwa. Małopłytkowości u płodu nie można zapobiec. Zwiększenie liczby PLT u ciężarnej za pomocą kortykosteroidów lub IVIg nie zmniejsza ryzyka wystąpienia NIT.

W czasie porodu nie wolno stosować procedur zwiększających ryzyko krwawienia u dziecka, takich jak umieszczanie elektrod na skórze głowy dziecka, pobieranie próbek krwi z naczyń na głowie dziecka, porodu próżniowego ani kleszczowego. Ocena liczby PLT powinna być wykonana bezpośrednio po porodzie z krwi pobranej z żyły pępownikowej. Jeśli liczba ta jest obniżona, to należy ją kontrolować w kolejnych dniach, ponieważ najniższe wartości PLT występują między 2. a 5. dniem życia. Do czasu oznaczenia liczby PLT należy odroczyć domięśniową iniekcję witaminy K. W przypadku liczby PLT poniżej 50 G/l zaleca się wykonanie przezczaszkowego badania ultrasonograficznego, by wykluczyć krwawienie śródczaszkowe. Wskazaniem do leczenia NIT są krwawienia lub liczba PLT poniżej 20–30 G/l. Stosuje się IVIg w dawce 1 g/kg mc. W przypadku krwawień zagrażających życiu należy dodatkowo przetoczyć kkp.

Stan przedrzucawkowy

Stan przedrzucawkowy rozwija się u około 6% pierwiastek i jest najczęstszą przyczyną zgonu kobiet w ciąży na świecie. Kryteria rozpoznania stanu przedrzucawkowego (PEC, *preeclampsia*) obejmują: skurczowe ciśnienie tętnicze równe 140 mm Hg lub wyższe albo rozkurczowe ciśnienie tętnicze równe 90 mm Hg lub wyższe, stwierdzone po 20. tygodniu ciąży, u kobiety z wcześniej prawidłowym ciśnieniem oraz białkomocz większy lub równy 0,3 g/dobę [24]. W przebiegu PEC dochodzi do systemowej dysfunkcji śródbłonki naczyniowej. Małopłytkowość występuje u około 50% kobiet z PEC, a stopień zmniejszenia liczby PLT koreluje

Tabela 4. Różnicowanie mikroangiopatii ciążyowych

Table 4. Differentiation of pregnancy-associated microangiopathies

	PEC	HELLP	AFLP	aHUS	TTP
Mnh	+/-	+++	+	+++	+++
Małopłytkowość	+	+++	+	+++	+++
DIC	+/-	++	+++	+/-	+/-
Nadciśnienie tętnicze	+++	+++	+	++	+
Objawy neurologiczne	+	+	+	+/-	++
Niewydolność nerek	+/-	+	++	+++	+
Białkomocz	+++	++	+/-	+++	+/-
Bilirubinemia	+/-	+++	+++	+++	+++
Podwyższone transaminazy	+	+++	+++	+/-	+/-
Bóle brzucha	+/-	++	++	+/-	+/-
Hipoglikemia	+/-	+/-	+++	+/-	+/-
Okres ciąży, w którym mikroangiopatia występuje najczęściej	III trymestr	III trymestr	III trymestr	Po porodzie	II–III trymestr

+/- — nie występuje lub rzadko (0–20%); + — występuje dość często (20–50%); ++ — występuje często (50–80%); +++ — występuje bardzo często (80–100%); PEC (preeclampsia) — stan przedrzucawkowy; HELLP — zespół HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*); hemoliza, podwyższenie enzymów wątrobowych, niska liczba płytek krwi; AFLP (*acute fatty liver of pregnancy*) — ostre stłuszczenie wątroby; aHUS (*atypical haemolytic uremic syndrome*) — atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy; TTP (*thrombotic thrombocytopenic purpura*) — zakrzepowa płamica małopłytkowa; Mnh — mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

z ciężkością PEC. Zmniejszenie liczby PLT poniżej 50 G/l stwierdza się tylko w 5% przypadków [6]. Małopłytkowość może wyprzedzać inne objawy PEC, dlatego powikłanie to należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej izolowanej małopłytkowości rozwijającej się w drugiej połowie ciąży. W większości przypadków objawy kliniczne PEC i małopłytkowość ustępują w ciągu kilku dni po zakończeniu ciąży.

Zespół HELLP

Zespół HELLP jest zagrażającym życiu powikłaniem ciąży charakteryzującym się hemolizą (*haemolysis*), zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (*elevated liver enzymes*) i małopłytkowością (*low platelets*). Zespół ten występuje zwykle u wieloródek, najczęściej w III trymestrze ciąży, ale w 30% przypadków pojawia się w ciągu 48 godzin po porodzie. Częstość występowania ocenia się na 0,5–0,9% ciąży. W 10–20% przypadków towarzyszy ciężkiemu PEC [25]. U podłoża tego powikłania leży uszkodzenie śródbłonna z aktywacją krzepnięcia. Ostatnio zidentyfikowano mutację w obrębie genów regulujących aktywację alternatywnej drogi komplementu u 4 pacjentek z zespołem HELLP [26]. Może to wskazywać na udział niekontrolowanej aktywacji komplementu w patogenezie HELLP. Do najczęstszych objawów klinicznych należą

nudności, wymioty i bóle w nadbrzuszu. Kobiety z zespołem HELLP są narażone na zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego, DIC, przedwczesnego oddzielenia łożyska, ostrej niewydolności nerek, zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) i obumarcia płodu. Kryteria rozpoznania zespołu HELLP obejmują: obecność mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (fragmentocyty w rozmazie krwi, aktywność dehydrogenazy mleczanowej [LDH, *lactate dehydrogenase*] > 600 j./l, stężenie bilirubiny > 1,2 mg/dl) stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*) powyżej 70 j./l i liczbę PLT poniżej 100 G/l [27]. Małopłytkowość w przebiegu zespołu HELLP i PEC należy różnicować z małopłytkowością w przebiegu innych mikroangiopatii (tab. 4). Szczególnie trudne może być różnicowanie zespołu HELLP z zakrzepową płamicą małopłytkową (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*). Leczeniem z wyboru jest jak najszybsze rozwiązanie ciąży, jednak w przypadku wczesnego ujawnienia się tej mikroangiopatii wskazana jest próba przedłużenia ciąży powyżej 30. tygodnia, co zwiększa szansę płodu na przeżycie. Przed porodem należy skorygować zaburzenia krzepnięcia, jeśli zespołowi HELLP towarzyszy DIC (świeżo mrożone osocze [FFP, *fresh frozen plasma*], krioprecypitat), wyrównać

niedokrwistość i podwyższyć liczbę PLT powyżej 50 G/l, przetaczając kkp.

Ostre ciążowe stłuszczenie wątroby

Ostre ciążowe stłuszczenie wątroby (AFLP, *acute fatty liver of pregnancy*) jest groźnym dla życia powikłaniem ciąży, rozwijającym się zwykle w III trymestrze lub po porodzie. Występuje z częstością 1:5000–1:10 000 ciąż i jest obarczone 15-procentową śmiertelnością [28]. Do typowych objawów klinicznych należą: nudności, wymioty, bóle w prawym podżebrzu, hipoglikemia i żółtaczka cholestatyczna. Występują objawy koagulopatii pod postacią znacznie obniżonych stężeń antytrombiny i fibrynogenu, przedłużonego czasu protrombinowego i małopłytkowości. Chociaż odchylenia w badaniach hemostazy są typowe dla DIC, to głównie wiążą się ze zmniejszoną syntezą w wątrobie antytrombiny i czynników krzepnięcia. Mikroangiopatyczna hemoliza i małopłytkowość są mniej nasilone niż w zespole HELLP, TTP i zespole hemolityczno-mocznicowym (HUS, *haemolytic uremic syndrome*) (tab. 4). W leczeniu koagulopatii stosuje się preparaty krwiopochodne w celu uzupełnienia brakujących czynników krzepnięcia i antytrombiny. W przypadku liczby PLT płytek poniżej 50 G/l należy przed porodem przetoczyć kkp. Objawy AFLP zazwyczaj ustępują kilka dni po porodzie.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zakrzepowa plamica małopłytkowa jest to rzadko występująca mikroangiopatia zakrzepowa z małopłytkowością, związana z wewnątrznaczyniowym powstawaniem agregatów płytkowych. Zaburzenia w mikrokrążeniu prowadzą do niedokrwistości hemolitycznej i niedokrwienia tkanek i narządów, a zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego. Zakrzepowa plamica małopłytkowa jest obarczona wysoką śmiertelnością; nieleczona prawie zawsze prowadzi do zgonu. Wyróżnia się postaci wrodzoną i nabytą. Ciąża jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia TTP. Wiąże się to prawdopodobnie z fizjologicznym obniżeniem aktywności ADAMTS13 w ciąży — enzymu, którego niedobór jest podstawową przyczyną TTP. Dodatkowym czynnikiem może być zwiększona aktywność czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*) w czasie ciąży. Częstość występowania mikroangiopatii zakrzepowych (TTP i HUS) wynosi od 1:25 000 do 1:100 000 ciąż i jest znacznie większa niż w populacji ogólnej. Ocenia się, że 10–30% wszystkich przypadków TTP rozwija się w czasie ciąży. Zakrzepowa plamica małopłytkowa

może wystąpić w każdym okresie ciąży oraz po porodzie, jednak najczęściej w II trymestrze. U większości chorych występuje nabyta postać TTP, związana z immunologicznie uwarunkowanym niedoborem metaloproteinazy ADAMTS13, rozszczepiającej olbrzymie multimetry czynnika von Willebranda (ULvWF, *ultralarge von Willebrand factor*). Ciąża może być również czynnikiem wywołującym pierwszy epizod TTP u osób z wrodzonym niedoborem ADAMTS13 (tzw. zespół Upshaw-Shulman). W ostatnio przeprowadzonej analizie wykazano, że odsetek wrodzonych postaci TTP w czasie ciąży jest wyższy (24%) niż wcześniej uważano [29].

Spośród odchyień od normy stwierdza się umiarkowaną lub ciężką niedokrwistość normocytową, ze zwiększonym odsetkiem retikulocytów i ujemnymi odczynami Coombsa. Najbardziej charakterystyczną zmianą w rozmazie krwi jest obecność fragmentocytów, czyli odłamków krwinek czerwonych — schistocytów. Stałym objawem jest małopłytkowość, a u większości chorych liczba PLT zmniejsza się poniżej 20 G/l. W związku z hemolizą wzrasta stężenie bilirubiny pośredniej a zmniejsza się wartość haptoglobiny. Wysoka aktywność LDH jest odzwierciedleniem zarówno hemolizy, jak i martwicy komórek wskutek niedotlenienia. W przypadku uszkodzenia nerek wzrasta stężenie kreatyniny w surowicy; mogą występować krwimocz i białkomocz.

Do rozpoznania TTP wystarczy współistnienie mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej i małopłytkowości, występujących bez innej uchwytnej przyczyny. Jednak w okresie ciąży bardzo istotne znaczenie ma ustalenie, czy TTP jest nabyta, czy też wrodzona, ze względu na różnice metod leczenia. W większości przypadków postaci nabytej stwierdza się zmniejszoną aktywność ADAMTS13 i obecność inhibitora tej metaloproteinazy, który z kolei nie występuje w postaci wrodzonej. O definitywnym rozpoznaniu wrodzonej TTP decyduje wykrycie mutacji w genie dla *ADAMTS13*.

Podstawową metodą leczenia ostrego epizodu nabytej TTP jest wymiana osocza (PE, *plasma exchange*). Świeżo mrożone osocze dostarcza brakującej proteazy, a plazmafereza pozwala usunąć z krwi przeciwciała przeciwko ADAMTS13, ULvWF i cytokiny uszkadzające komórki śródbłonna naczyń. Zasadnicze znaczenie ma jak najwcześniejsze wdrożenie leczenia. Zaleca się wymianę 1–2 objętości osocza/dobę. Zabiegi PE należy wykonywać codziennie, aż do osiągnięcia remisji — czyli ustąpienia zaburzeń neurologicznych (o ile wcześniej

występowały), normalizacji liczby PLT i aktywności LDH oraz korekcji niedokrwistości — oraz przez kolejne 3 dni. Następnie zaleca się stopniowe odstawianie PE przez 2 tygodnie [5]. W przypadku TTP, która wystąpiła w I trymestrze ciąży, regularnie wykonywane PE mogą pozwolić na prawidłowy rozwój ciąży i urodzenie zdrowego dziecka. Odstęp między PE powinny być ustalane na podstawie morfologii krwi i aktywności LDH. Zakończenie ciąży zaleca się u kobiet nieodpowiadających na leczenie za pomocą PE.

W leczeniu ostrego epizodu wrodzonej TTP stosuje się przetoczenia FFP w dawce co najmniej 25 ml/kg mc./dobę, które kontynuuje się do uzyskania remisji. Wymiana osocza rzadko jest konieczna. W profilaktyce nawrotu przetacza się FFP 10–15 ml/kg mc., zwykle co 1–2 tygodnie pod kontrolą morfologii i aktywności LDH. Wymianę osocza należy rozważyć przed porodem w celu zapewnienia adekwatnej aktywności ADAMTS13.

Ryzyko nawrotu wrodzonej TTP w następnej ciąży w przypadku braku profilaktycznego przetaczania FFP wynosi 100%, dlatego takie postępowanie powinno być wdrożone jak najszybciej w I trymestrze ciąży. Z kolei ryzyko nawrotu nabytej TTP w kolejnej ciąży jest określone na około 20% [30]. Takie pacjentki powinny być monitorowane, a profilaktyczną PE należy rozpocząć, jeśli aktywność ADAMTS13 zmniejszy się poniżej 10% lub w rozmazie krwi pojawiają się fragmentocyty [5].

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS, *atypical haemolytic uremic syndrome*) jest to zespół mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości i niewydolności nerek związany z niekontrolowaną aktywacją układu dopełniacza. U podłoża aHUS leży mutacja genów kodujących białka, które regulują aktywację dopełniacza (czynnik H, czynnik I, inhibitor błonowy CD46, czynnik B, C3) lub obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi H. Częstość występowania aHUS w Stanach Zjednoczonych jest szacowana na 2 przypadki na milion mieszkańców w ciągu roku. Cięża należy do czynników wyzwalających aHUS. W jednym z badań aHUS związany z ciążą stanowił 21% wszystkich przypadków tej mikroangiopatii zakrzepowej wśród dorosłych kobiet. W większości (79%) przypadków aHUS wystąpił dopiero po zakończeniu ciąży [26]. W postępowaniu diagnostycznym w pierwszej kolejności należy wykluczyć klasyczną postać HUS i TTP na podstawie aktywności ADAMTS13. Według zaleceń brytyjskich w każdym przypadku podejrzenia aHUS należy

oznaczyć w surowicy stężenia C3, C4, czynnika H, czynnika I, ekspresję CD46 na leukocytach, wykonać badania molekularne w kierunku mutacji genów *CFH*, *CD46*, *CFI*, *CFB* i *C3* i oznaczyć przeciwciała przeciwko czynnikowi H [31]. Nie ma leczenia przyczynowego. Dotychczasowe metody leczenia są mało skuteczne i nie zapobiegają postępującej niewydolności nerek. Opcje leczenia obejmują PE, przetaczanie FFP, podawanie leków immunosupresyjnych (w przypadku przeciwciał przeciwko czynnikowi H), przeszczepienie nerki, przeszczepienie wątroby lub wątroby i nerki w przypadku aHUS związanego z mutacją *CFH* lub *CFI*. Prowadzone są próby kliniczne z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko białku C5 dopełniacza (ekulizumab) w leczeniu aHUS. Uzyskane do tej pory wyniki badań wskazują, że lek ten hamuje proces mikroangiopatii zakrzepowej u pacjentów z aHUS, zwiększa liczbę PLT, hamuje hemolizę i poprawia czynność nerek [32]. Ekulizumab można bezpiecznie stosować w okresie ciąży, co udowodniono w grupie pacjentek leczonych tym przeciwciałem z powodu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) [33].

Typ 2B choroby von Willebranda

Typ 2B choroby von Willebranda jest rzadko występującym podtypem vWD charakteryzującym się nadmiernym powinowactwem vWF do glikoproteiny płytkowej Ib α (G1b α). Jednym z objawów typu 2B vWD jest małopłytkowość, która może występować tylko okresowo, związana z przyspieszoną eliminacją kompleksów złożonych z płytek i vWF z krwioobiegu. Cięża może ujawnić lub pogłębić małopłytkowość u pacjentek z typem 2B vWD [34]. U kobiet w ciąży obarczonych tym defektem, u których małopłytkowość wystąpiła po raz pierwszy, może być mylnie rozpoznana ITP. Liczba PLT może się obniżyć nawet do 10–20 G/l. Najniższe wartości PLT stwierdza się 1–3 dni przed porodem, natomiast po rozwiązaniu ciąży obserwuje się szybki wzrost ich liczby [35]. Podstawą rozpoznania typu 2B vWD jest patologicznie zwiększona agregacja płytek pod wpływem małych stężeń ristocetyny (LD-RIPA, *low-dose ristocetin induced platelet agglutination*). U kobiet w ciąży z tą skazą krwotoczną zaleca się monitorowanie liczby PLT w czasie ciąży. W przypadku PLT poniżej 50 G/l należy przed porodem przetoczyć kkp. Cięża może również ujawnić lub nasilić małopłytkowość u kobiet z PTvWD (rzekoma vWD) [36]. Ta trombocytopenia charakteryzuje się spontanicznym wiązaniem vWF do płytek krwi. Odpowiada za to

mutacja genu dla GPIIb α (*GPIBA*) znajdującego się na chromosomie 17, wskutek której konformacyjne zmiany GPIIb α umożliwiają bezpośrednie wiązanie vWF. Różnicowanie PTvWD i typu 2B vWD umożliwia przeprowadzenie tak zwanego mieszanego testu LD-RIPA (prawidłowe wartości testu, w którym użyto osocza chorego i płytek od zdrowego dawcy w przypadku PTvWD).

Podsumowanie

Izolowana małopłytkowość w okresie ciąży jest najczęściej łagodna i nie wymaga leczenia, zwłaszcza jeśli pojawia się w ostatnim trymestrze ciąży. Najczęstszą jej przyczyną jest GT, a w I trymestrze — ITP. Małopłytkowość może być także objawem niebezpiecznego powikłania ciąży lub choroby z nią współistniejącej. Zasadnicze znaczenie ma ustalenie przyczyny małopłytkowości, co determinuje dalsze postępowanie terapeutyczne.

Piśmiennictwo

- Burrows R., Kelton J. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1463–1466.
- Boehlen F., Hohlfeld P., Extermann P., Perneger T., de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 29–33.
- Sainio S., Kekoni R., Riikonen S., Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79: 744–749.
- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. i wsp. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic. *Blood* 2009; 113: 2386–2393.
- Gernsheimer T., James A., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy? *Blood* 2013; 121: 38–47.
- Mc Crae K. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010: 397–402.
- McCrae K., Samuels P., Schreiber A. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80: 2697–2714.
- Shehata N., Burrows R., Kelton J. Gestational thrombocytopenia. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1999; 42: 327–334.
- Webert K., Mittal R., Sigouin C., Heddle N., Kelton J. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102: 4306–4311.
- Fujimura K., Harada Y., Fujimoto T. i wsp. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int. J. Haematol.* 2002; 75: 426–433.
- Bailly L., Khellaf M., Languille L. i wsp. Impact of pregnancy on the course of thrombocytopenic purpura: an observational study on 44 cases. *Blood* 2009; 114: abstrakt 1320.
- Provan D., Stasi R., Newland A. i wsp. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–186.
- Zawilska K., Podolak-Dawidziak M., Chojnowski K. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *PAMW* 2010; 120: 5–28.
- Gisbert J. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflammat. Bowel Dis.* 2010; 16: 881–895.
- Chakravarty E., Murray E., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117: 1499–1450.
- Gall B., Yee A., Berry B. i wsp. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010; 32: 1167–1171.
- Kaplan C., Daffos F., Forestier F. i wsp. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990; 336: 979–982.
- Bussell J., Druzin M., Cines D., Samuels P. Thrombocytopenia in pregnancy. *Lancet* 1991; 337: 251.
- Neylon A., Saunders P., Howard M., Proctor S., Taylor P. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br. J. Haematol.* 2003; 122: 966–974.
- Ozkan H., Cetikaya M., Koksall N. i wsp. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Perinatol.* 2010; 30: 38–44.
- Gasim T. Immune thrombocytopenia in pregnancy: a reappraisal of obstetric management and outcome. *J. Reproduct. Med.* 2011; 56: 163–168.
- Jensen J., Wiedmeier S., Henry E., Silver R., Christensen R. Linking maternal platelet counts with neonatal platelet counts and outcomes using the data repositories of a multihospital health care system. *Am. J. Perinatol.* 2011; 28: 597–604.
- Koyama S., Tomimatsu T., Kanagawa T. i wsp. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 15–21.
- American College of Obstet. Gynecol. ACOG Practice Bulletin: diagnosis and management of preeclampsia in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99: 159–167.
- Kirkpatrick C. The HELLP syndrome. *Acta Clinica* 2010; 65: 91–97.
- Fakhouri F., Jablonski M., Lepercq J. i wsp. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome. *Blood* 2008; 112: 4542–4545.
- Sibai B. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205: 191–198.
- Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Sem. Perinatol.* 1998; 22: 134–140.
- Moatti-Cohen M., Garrec C., Wolf M. i wsp. Unexpected frequency of Upshaw-Shulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012; 119: 5888–5892.
- Vesely S., Li X., McMinn J., Terrell D., George J. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2004; 44: 1149–1158.
- Taylor C., Machin S., Wigmore S., Goodship T. working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br. J. Haematol.* 2010; 148: 37–47.
- Loirat C., Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6: 1–30.
- Kelly R., Arnold L., Richards S. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br. J. Haematol.* 2010; 149: 446–450.
- Ranger A., Manning R., Lyall H., Laffan N., Millar C. Pregnancy in type 2B VWD: a case series. *Haemophilia* 2012; 18: 406–412.
- Hepner D., Tsen L. Severe thrombocytopenia, type 2B von Willebrand disease and pregnancy. *Anesthesiology* 2004; 101: 1465–1467.
- O'Connor D., Lester W., Willoughby S., Wilde J. Pregnancy in platelet-type VWD: a case series. *Throm. Haemost.* 2011; 106: 386–387.