


|                                    |                                                                                         |                                                                                     |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| e-ISSN: 2345-0592                  | <b>Medical Sciences</b>                                                                 |  |
| <b>Online issue</b>                | Official website:<br><a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a> |                                                                                     |
| Indexed in <i>Index Copernicus</i> |                                                                                         |                                                                                     |

## **Thrombocytopenia in pregnancy: etiology, differential diagnosis, management**

**Petkutė Simona<sup>1</sup>, Prosevičiūtė Rūta<sup>1</sup>, Rimdzevičiūtė Vytautė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### **Abstract**

Thrombocytopenia during pregnancy is diagnosed when platelet count drops below  $150 \times 10^9/L$ . The decline usually is not very significant and does not cause any damage to the mother or fetus. However, there are some conditions when to avoid serious consequences doctors must intervene. The aim of this article is to overview thrombocytopenia in pregnancy, its etiology, differential diagnosis and management. When lowered platelet count is detected, it is very important to identify a reason which can be both pregnancy specific and not related to pregnancy. The most common cause of thrombocytopenia during pregnancy, especially at the end of second and in the third trimester, is gestational thrombocytopenia which is diagnosed when all other causes are ruled out. Other pregnancy specific causes are preeclampsia, HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy. Conditions that are not specific to pregnancy include idiopathic thrombocytopenic purpura, secondary immune thrombocytopenia, which may develop during viral infections, autoimmune diseases or when antiphospholipid antibodies form as well as thrombotic microangiopathies, bone marrow pathology and various other factors such as malnutrition or administration of certain types of drugs. Main tools for the diagnosis of thrombocytopenia are complete blood count and peripheral blood smear when the amount, size and form of thrombocytes are thoroughly evaluated. For the differential diagnosis of thrombocytopenia it is important to assess the onset of it, blood clotting difficulties before the pregnancy and family history. It is also crucial to notice additional symptoms, such as hypertension, liver, kidney and central nervous system damage, proteinuria, pulmonary edema and elevated levels of certain enzymes and other biologically active substances. These symptoms and changes in blood samples can indicate life threatening conditions such as preeclampsia and HELLP syndrome, acute fatty liver of pregnancy, thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. There are no certain guidelines for treatment of thrombocytopenia in pregnancy

and the amount of platelets needed for a successful delivery. Main drugs used to increase the concentration of thrombocytes are corticosteroids and intravenous immunoglobulin. Corticosteroids are usually the first choice and only if there is no effect or quick results are needed intravenous immunoglobulin should be administered. Thrombocytopenia is not the main factor when deciding the type of delivery, however, vaginal delivery is thought to be safer compared to C-section. Newborn thrombocytopenia is not uncommon but a severe decrease in platelet count (below  $30 \times 10^9/L$ ) is rare and affects only 1-5% of newborns.

**Keywords.** Gestational thrombocytopenia, preeclampsia, HELLP syndrome, microangiopathies.

## **Trombocitopenija nėštumo metu: etiologija, diferencinė diagnostika, gydymas**

**Petkutė Simona<sup>1</sup>, Prosevičiūtė Rūta<sup>1</sup>, Rimdzevičiūtė Vytautė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva*

### **SANTRAUKA**

Trombocitopenija nėščiosioms nustatoma trombocitų kiekiui nukritus žemiau  $150 \times 10^9/L$ . Dažniausiai trombocitų koncentracija sumažėja nežymiai ir nekelia jokios realios grėsmės motinos ir vaisiaus sveikatai. Vis dėlto, yra būklių, kurių metu norint išvengti skausmingų pasekmių, būtina intervencija. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti trombocitopenijos nėštumo metu etiologiją, diferencinę diagnostiką bei gydymą. Nustačius trombocitopeniją svarbu identifikuoti to priežastis, kurios gali būti tiek su nėštumu susijusios, tiek nesusijusios. Pati dažniausia, ypač antrojo trečdalyje ir trečiajame trečdalyje, yra gestacinė trombocitopenija, nustatoma atmetus kitas trombocitopeniją sukeliančias būkles. Kitos su nėštumu susijusios priežastys – preeklampsija, HELLP sindromas bei ūminė nėščiųjų kepenų steatozė. Nėštumui nespecifišką trombocitopeniją lemia idiopatinė trombocitopeninė purpura, antrinė imuninė trombocitopenija sergant virusinėmis infekcijomis, autoimuninėmis ligomis ar susiformavus antifosfolipidiniams antikūnams,

trombozinės mikroangiopatijos, kaulų čiulpu patologija bei įvairūs kiti faktoriai (pvz., mitybos sutrikimai, tam tikrų vaistų vartojimas). Diagnozuojant trombocitopeniją svarbiausi įrankiai yra bendras kraujo tyrimas ir kraujo tepinėlis, kuriame svarbu nuodugniai įvertinti trombocitų kiekį, dydį ir išvaizdą. Atliekant nėščiųjų trombocitopenijos diferencinę diagnostiką, svarbu įvertinti jos atsiradimo laiką, prieš gestaciją buvusius krešumo sutrikimus, šeiminių anamnezę. Pavyzdžiui, idiopatinė trombocitopeninė purpura, skirtingai nei kitos būklės, įprastai pasireiškia jau pirmajame trečdalyje, jos atveju gali būti fiksuoti kraujavimo prieš gestaciją atvejai ir kartais būdingi susirgimai šeimoje. Taip pat svarbu įvertinti kartu su trombocitopenija atsirandančius simptomus, tokius kaip hipertenzija, kepenų, inkstų ar centrinės nervų sistemos pažeidimas, proteinurija, plaučių edema, bei tam tikrų fermentų ar kitų biologiškai aktyvių medžiagų koncentracijos padidėjimą. Šie požymiai gali indikuoti gyvybei grėsmingas būkles, pvz., preeklampsiją ir HELLP sindromą, ūminę nėščiųjų kepenų steatozę, trombozinę trombocitopeninę purpurą ar atipinį hemolizinį ureminį sindromą. Nėščiųjų trombocitopenijos gydymui aiškių gairių nėra. Tikslinis trombocitų kiekis prieš gimdymą nėra visuotinai sutartas ir kiekvienu atveju apsvarstomas individualiai. Pagrindiniai preparatai, naudojami padidinti trombocitų skaičių nėštumo metu, yra kortikosteroidai ir intraveninis imunoglobulinas. Kortikosteroidai paprastai yra pirmo pasirinkimo priemonė, o nesant pakankamo efekto ar siekiant itin greitų rezultatų, skiriamas intraveninis imunoglobulinas. Gimdymo būdas esant trombocitopenijai taip pat pasirenkamas individualiai, pagal kitas esančias indikacijas, tačiau manoma, jog gimdymas natūraliais takais šiuo atveju galėtų būti pranašesnis. Naujagimiui trombocitopenija yra galima, tačiau ryški naujagimio trombocitopenija, kai trombocitų skaičius mažiau  $30 \times 10^9/L$ , yra reta ir pasitaiko 1-5% naujagimių.

**Raktažodžiai:** Nėščiųjų trombocitopenija, preeklampsija, HELLP sindromas, mikroangiopatijos.

## 1. Įvadas

Trombocitopenija, t.y., trombocitų skaičius  $<150 \times 10^9/L$ , nustatoma 5-10% nėščiųjų ir yra antras pagal dažnį gestacinis hematologinis sutrikimas po anemijos [1]. Daugeliu atveju trombocitų kiekis būna sumažėjęs nežymiai, nesukelia kraujavimo rizikos, tad nereikalauja jokio aktyvaus gydymo [2]. Tačiau tam tikrais atvejais, norint išvengti skaudžių komplikacijų vaisiui ar motinai, būtina savalaikė intervencija, todėl labai svarbu teisingai įvertinti

trombocitopenijos priežastis ir keliamas grėsmes. Aptikus sumažėjusį trombocitų kiekį nėščiajai, labai svarbu padaryti tris dalykus. Pirmiausia, reikėtų nustatyti, ar moters trombocitopenija neindikuoja kokio nors gyvybei grėsmingo sutrikimo (pvz., HELLP sindromo). Antra, būtina užtikrinti adekvačią trombocitų koncentraciją prieš gimdymą, kad būtų išvengta su per dideliu kraujavimu susijusių komplikacijų. Ir trečia, reikėtų įvertinti, ar trombocitopenija gali būti perduota vaisiui bei sukelti jam tam tikrus sveikatos sutrikimus [3]. Tad šio straipsnio tikslas

yra apžvelgti galimas trombocitopenijos priežastis, diferencinę diagnostiką nuo gyvybei pavojingų sindromų, gydymo taktiką bei galimas komplikacijas vaisiui ir motinai.

## 2. Etiologija

Trombocitopeniją gestacijos metu gali sukelti įvairios – tiek su nėštumu susijusios, tiek nesusijusios – priežastys. Pati dažniausia yra vadinamoji gestacinė trombocitopenija, būdinga net 75% atvejų ir įprastai nustatoma antrojo trečdalyje pabaigoje bei trečiajame trečdalyje. Tikslios jos priežastys nėra aiškios, tačiau spėjama, jog įtakos gali turėti kraujo skystosios dalies padidėjimas (praskiedimo trombocitopenija), sumažėjusi trombocitų gamyba dėl nepakankamo trombopoetino išskyrimo, pagreitėjęs irimas dėl autoantikūnų formavimosi, padidėjęs trombocitų sunaudojimas organizme ar von Willebrand'o faktoriaus išskyrimo pokyčiai nėštumo metu [1, 2, 4-5].

Kitos su nėštumu siejamos būklės, kurių metu būdinga trombocitopenija, yra preeklampsija ir HELLP sindromas. Nors preeklampsija dažniausiai pasireiškia tik trečiajame trečdalyje, jos išsivystymas susijęs su nėštumo pradžia, kuomet trofoblastas tvirtinasi prie endometriumo, sukeldamas motinos gimdos kraujagyslių remodeliaciją. Sutrikus šiam procesui bei susiformavus nepakankamai gimdos ir placentos tarpusavio kraujotakai, kuri negali užtikrinti adekvataus vaisiaus aprūpinimo krauju, pasireiškia placentos ir vaisiaus hipoksija. Ji lemia sutrikusį prostaglandinų, endotelino ir NO išskyrimą bei metabolizmą ekstraplacentiniuose

audiniuose. Šie pokyčiai, kartu su padidėjusia lipidų peroksidacija ir kitais faktoriais, lemia hipertenziją, sisteminę endotelio disfunkciją ir trombocitų aktyvaciją [6]. Yra pastebėta, jog preeklampsijos atveju būdinga nenormali tarpląstelinių adhezijos molekulių, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus bei jo receptorių trofoblastuose, ir tam tikrų kitų molekulių ekspresija [7]. Manoma, kad trombocitopeniją preeklampsijos atveju gali lemti cirkuliuojančių trombocitų adhezija prie pažeisto ar aktyvuoto endotelio, pagreitėjusi trombocitų aktyvacija dėl padidėjusio hemostatinės sistemos aktyvumo, ar trombocitų, susijungusių su IgG klasės antikūnais, suardymas [6]. Preeklampsijos atveju trombocitopenija pasireiškia apie 50% nėščiųjų. HELLP sindromas dažnai yra laikomas preeklampsijos variantu ir manoma, jog trombocitopenijos išsivystymo mechanizmas jo metu yra analogiškas.

Dar viena su nėštumu susijusi trombocitopenijos priežastis - ūminė nėščiųjų kepenų steatozė, dažniausiai pasireiškianti trečiajame nėštumo trečdalyje. Tiksliai šios būklės patogenezė nėra žinoma, tačiau manoma, jog išsivystymui įtakos gali turėti vaisiaus ilgos grandinės 3-hidroksi-acil KoA dehidrogenazės (LCHAD) bei kitų fermentų, dalyvaujančių mitochondrijų riebiųjų rūgščių oksidacijoje, trūkumas. Mokslininkų nuomone, glutamo rūgšties pakeitimas glutaminu 478 LCHAD molekulės pozicijoje, gali būti itin svarbus veiksnys ligos išsivystyme [6].

Kitos trombocitopenijos priežastys nėra specifinės nėštumui ir pasireiškia bendrojoje populiacijoje, tačiau gestacija gali provokuoti ar

paūminti šias būkles. Viena iš jų - pirminė imuninė trombocitopenija, kuri atsiranda susiformavimus IgG klasės autoantikūnams prieš trombocitų paviršiaus antigenus - fibrinogeno receptorius, glikoproteinus Ib/IX, IIb/IIIa, Ia/IIa, V ir IV. Veikiant šiems antikūnams, įvyksta cirkuliuojančių trombocitų sekvestracija ir destrukcija blužnyje bei retikuloendotelinėje sistemoje [2, 7]. Klasikiniu atveju trombocitų-antikūnų kompleksai yra suardomi makrofagų bei sunaikinami vykstant nuo komplekto priklausanti ir citotoksinių T limfocitų medijuojamai lizei [7]. Pirminė idiopatinė trombocitopenija įprastai išryškėja pirmajame nėštumo trečdalyje ir yra dažniausia šio laikotarpio trombocitopenijos priežastis [1]. Galima ir antrinė imuninė trombocitopenija. Ji išsivysto sergant virusinėmis infekcijomis (žmogaus imunodeficitu, hepatito C, citomegalo, Epstein-Barr'o ar kitų virusų sukeltomis), autoimuninėmis ligomis (pvz.: sisteminė raudonąja vilklige), ar susiformavus antifosfolipidiniams antikūnams. Trombocitopenija stebima ir trombozinių mikroangiopatijų, tokių kaip trombozinė trombocitopeninė purpura, hemolizinis-ureminis sindromas, atveju. Šios būklės yra itin siejamos su nėštumu. Yra manoma, jog gestacija yra 5-25% trombozinės trombocitopenijos atvejų priežastinis veiksnys [7]. Kitos galimos trombocitopenijos priežastys - diseminuota intravazalinė koaguliacija, kaulų čiulpų patologija, mitybos sutrikimai, tam tikrų vaistų vartojimas, IIb tipo von Willebrand'o liga, hipersplenizmas bei paveldima trombocitopenija [6].

### 3. Diagnostika

Pirmasis žingsnis diagnozuojant trombocitopeniją – bendras kraujo tyrimas bei išsamus mikroskopinis kraujo tepinėlio vertinimas. Svarbu nepamiršti, jog pakitęs kraujo tyrimo rezultatas gali būti sąlygotas ne patologijos, o preanalitinių veiksnių. Mėgintuvėliuose dažniausiai naudojamas antikoaguliantas etilendiamintetraacto rūgštis (EDTA) gali sukelti trombocitų agliutinaciją, kurios kompiuterinis analizatorius įvertinti negali, todėl tyrime fiksuojama trombocitopenija. Taigi, pilname kraujo vaizde stebint pakitimus, trombocitų kiekis turi būti tikslinamas, kad būtų galima atmesti EDTA sąlygotą pseudotrombocitopeniją. Tai galima padaryti atliekant kraujo tepinėlių ir kraujo plokšteles perskaičiuojant rankiniu būdu arba pakartojant kraujo tyrimą mėgintuvėlyje su kitu antikoaguliantu, pavyzdžiui, heparinu [8].

Mikroskopuojant kraujo tepinėlių taip pat svarbu vertinti trombocitų išvaizdą, kuri gali atspindėti ir tikėtiną trombocitopenijos priežastį. Labai dideli trombocitai, kartu su aiškia kraujavimo anamneze, dažnai stebimi turint įgimtą Bernard-Soulier sindromą [9]. Pilkšvos spalvos dideli trombocitai, turintys mažai granuliu, galėtų padėti įtarti „pilku trombocitų“ sindromą (Gray platelet syndrome) [10]. Svarbu įvertinti ir kitų kraujo forminių elementų išvaizdą bei specifinius pokyčius, kurie gali būti stebimi esant retoms įgimtoms kraujo patologijoms. Toks pavyzdys – May-Hegglin'o anomalija, kuriai būdinga trombocitopenija ir papildomi kūneliai granulocituose [11]. Esant ryškiam folio rūgšties ar vitamino B12 trūkumui, kraujo tyrime taip pat fiksuojamas trombocitų bei

kitų kraujo forminių elementų trūkumas, pasižymintis išskirtiniais požymiais kraujo tepinėlyje: makrocitiniiais eritrocitais ir leukocitų branduolių hipersegmentacija. Kraujo tepinėlyje kartu su trombocitopenija stebint šistocitus – raudonųjų kraujo kūnelių fragmentus, įtariamas mikroangiopatinis procesas, būdingas tokioms pavojingoms nėštumo būklėms kaip preeklampsija (PEK), HELLP sindromas, trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP) bei atipinis hemolizinis ureminis sindromas (aHUS) [2].

Prieš atliekant išsamią nėščios pacientės trombocitopenijos priežasčių diferencinę diagnostiką, reikėtų atmeti labiausiai tikėtinus sukėlėjus, kurių infekcija taip pat gali lemti kraujo formulės pokyčius: žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV), Hepatito B ir C virusą (HBV, HCV), Citomegalo virusą (CMV) ir *Helicobacter pylori* [2], jei tai dar neatlikta ankstesnių vizitų pas gydytoją metu.

#### **4. Diferencinė trombocitopenijos priežasčių diagnostika**

##### *4.1. Gestacinė trombocitopenija (GT)*

GT – tai būklė, kai nėščiosios trombocitų kiekis kraujo tyrime randamas  $<150 \times 10^9/L$ , tačiau yra atmetamos visos kitos patologijos, galėjusios sąlygoti trombocitopeniją. Ši būklė paprastai besimptomė ir nekelianti grėsmės nei motinai, nei vaisiui. GT labiausiai reikėtų įtarti, jei trombocitų sumažėjimas užfiksuojamas vėlesniuose nėštumo laikotarpiuose (II ir III trečdalyje), taip pat jei kraujo plokštelių skaičius nesiekia normos, bet išlieka  $>100 \times 10^9/L$  [1]. Kai trombocitų kiekis

nukrenta  $<100 \times 10^9/L$ , GT diagnozė yra mažiau tikėtina, tačiau įmanoma. Seniau atliktuose tyrimuose nustatyta, jog net 10% GT atvejų trombocitų kiekis gali būti mažesnis nei  $100 \times 10^9/L$  [4, 12]. Naujesnėse publikacijose skelbiama, jog tokių atvejų šiais laikais pasitaiko apie 1% [13]. Bet kokiu atveju, absoliutaus trombocitopenijos laipsnio ar laboratorinio žymens, leidžiančio visiškai atmeti gestacinės trombocitopenijos diagnozę ar ją diferencijuoti nuo kitų trombocitopenijos priežasčių, nėra. Diferencinė diagnostika remiasi simptomų, laboratorinių tyrimų visuma, išsamia šeimos bei asmenine pacientės anamneze. GT diagnozė nustatoma atmetimo būdu, kai būklė neatitinka jokios kitos būklės, galėjusios sąlygoti trombocitopeniją [1].

##### *4.2. Idiopatinė trombocitopeninė purpura (imuninė trombocitopenija, ITP)*

ITP – tai nespecifinė nėštumui būklė, tačiau nėštumas gali provokuoti jos pasireiškimą. Nors dažniausiai ši patologija taip pat besimptomė, jos eiga nuo GT skiriasi: pradžia užfiksuojama ankstesniuose nėštumo laikotarpiuose, o trombocitų skaičius paprastai yra mažesnis nei GT atveju. Ši liga – dažniausia trombocitopenijos priežastis I nėštumo trečdalyje, taip pat II trečdalyje tarp pacienčių, kurių trombocitų kiekis nesiekia  $50 \times 10^9/L$  [1], todėl šiais atvejais ITP reikėtų įtarti labiausiai. Diagnozė nustatoma atmetimo būdu, nes vieno laboratorinio žymens, specifiško tik ITP, nėra. ITP diagnostikoje gali būti naudingas imunoglobulino G prieš trombocitų membranos glikoproteinų kompleksus tyrimas (jautrumas – 60%, specifiskumas – 80%), tačiau

padidėję imunoglobulino titrai yra būdingi ir GT [14], todėl ITP ir GT diferenciacija remiasi tik trombocitų skaičiumi ir jo pokyčiu nėštumo eigoje. ITP diagnozei taip pat antrina buvę ankstesni kraujavimai, nustatyta trombocitopenija prieš nėštumą, paveldima trombocitopenija šeimoje, teigiamas atsakas į ITP gydymą [1]. Tačiau ITP negali būti patvirtinta visų pirma neatmetus kitų, itin pavojingų bei panašiai pasireiškiančių nėštumo būklių, tokių kaip beprasidedanti preeklampsija ir HELLP sindromas [15].

#### 4.3. Preeklampsija ir HELLP sindromas

Preeklampsija (PEK) – specifinė nėštumui būklė, dažniausia nėščiujų trombocitopenijos priežastis iš visų trombozinių mikroangiopatijų [1]. PEK diagnozė nustatoma, kai nėščiajai 20 nėštumo savaitės - 1 savaitės po gimdymo laikotarpiu nustatoma arterinė hipertenzija (sAKS $\geq$ 140mmHg ir/ar dAKS $\geq$ 90mmHg) kartu su proteinurija (>300mg/paros šlapime) arba bent vienu iš sunkiujų preeklampsijos požymių (tokiu atveju būklė vadinama sunkia preeklampsija):

1. Sunki hipertenzija: sistolinis AKS (sAKS)  $\geq$ 160mmHg ir/ar diastolinis AKS (dAKS)  $\geq$ 110mmHg, išmatuojamas 2 kartus su 4 valandų tarpu arba išliekantis nepaisant antihipertenzinio gydymo.
2. Trombocitopenija (<100  $\times$  10<sup>9</sup>/L).
3. Kepenų pažeidimas: intensyvus epigastriumo ar pašonės skausmas dešinėje, nepraeinantis po analgetikų vartojimo, ir/ar kepenų fermentų (ALT, AST) padidėjimas 2 ir daugiau kartų.
4. Inkstų nepakankamumas: kreatininas serume >110g/l arba kiekio padidėjimas 2 ir daugiau kartų, kai anksčiau nenustatyta jokia inkstų liga.
5. Plaučių edema.
6. CNS pažeidimo požymiai: stiprus, analgetikais nenumalšinamas galvos skausmas, protinės būklės sutrikimas, regos simptomai (blyksėjimas, mirgėjimas, tinklainės vazospazmas, žievinis aklumas, akipločio defektai).
7. Didelė proteinurija (>5g/paros šlapime) [16-17].

HELLP sindromas (trumpinys „Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets“) – nėštumui specifinė būklė, kartais laikoma PEK rūšimi, kuri pasireiškia didesnio laipsnio trombocitopenija, stipriai padidėjusiais kepenų fermentais bei ryškia mikroangiopatine hemolizine anemija [1]. Kliniškai HELLP sindromas dažniausiai pasireiškia dienas – savaites trunkančiu skausmu ir skausmingumu epigastriuje ar dešinėje pašonėje. Šių simptomų kartais lydi pykinimas, vėmimas ar galvos skausmas, taip pat gali būti ir nespecifinių požymių, tokių kaip bendras negalavimas ir silpnumas. Nors dažniausiai PEK ir HELLP sindromas – susijusios būklės, 10% atvejų spaudimas išlieka nepadidėjęs, o 20% atvejų nefiksuoja proteinaurija. Kadangi panašiais simptomais gali pasireikšti ir su nėštumu nesusijusios būklės ar kitos trombozinės mikroangiopatijos, HELLP sindromui svarbi laboratorinė diagnostika.

HELLP požymiai bendrajame ir biocheminiame kraujo tyrimuose:

1. Trombocitai  $<100 \times 10^9/l$ ;
2. Hemolizinės anemijos požymiai eritrocituose – anizocitozė, poikilocitozė, sferocitozė, fragmentacija;
3. Lyginant su ankstesniu tyrimu, sumažėjęs hemoglobino kiekis ir hematokritas;
4. Kepenų fermentai (ALT, AST)  $>70U/l$ ;
5. LDH (hemolizės bei kepenų pažeidimo žymuo)  $>600U/l$ ;
6. Haptoglobinas (hemolizės žymuo)  $<360mg/l$ ;
7. Bilirubino, ypač netiesioginio, koncentracijos padidėjimas virš  $20,5 \mu mol/l$ ;
8. Padidėję D dimerai – ankstyvas HELLP sindromo požymis [17].

PEK ir HELLP sindromą nuo kitų nėštumo būklių, pasireiškiančių trombocitopenija, galima atskirti remiantis vėlyvu PEK ir HELLP sindromo pasireiškimu nėštumo eigoje, trombocitų ir kraujo rodiklių grįžimu į normos ribas per keletą dienų po gimdymo (TTP ir aHUS atveju po gimdymo toliau stebimas trombocitų skaičiaus mažėjimas bei bendros būklės blogėjimas) [18]. Kitų trombocitopeniją sąlygojančių nėštumo patologijų specifiniai klinikinės eigos ir diagnostikos ypatumai toliau aptariami atskirai.

#### 4.4. Ūminė nėščiųjų kepenų steatozė (ŪNKS)

ŪNKS – nedažna, bet potencialiai mirtina būklė, dažniausiai pasireiškianti trečiajame nėštumo trečdalyje arba ankstyvajame pogimdyviniame laikotarpyje. Ši būklė labiausiai pažeidžia kepenis – stebimas jų suriebėjimas be uždegimo ar nekrozės požymių [19]. Kliniškai ŪNKS pasireiškia bendriniais negalavimo simptomais, ligai progresuojant daugiau nei 70% pacienčių pasireiškia gelta ir febrilus karščiavimas [20], 75% atvejų būna pykinimas arba vėmimas, 50% atvejų jaučiamas pilvo skausmas ar kiti simptomai, būdingi PEK [21]. Sunkesniais atvejais, gali pasireikšti ūmus inkstų pažeidimas ar įtraukiamos ir kitos organų sistemos. Kadangi stebimas ŪNKS, PEK, HELLP sindromo ir TTP komorbidiškumas bei klinikinis panašumas, šios būklės kai kur aprašomos kaip skirtingi vienos ligos variantai [19]. Vienas išsiskiriančių bruožų, leidžiantis ŪNKS lengviau atskirti nuo kitų nėštumo būklių, yra sutrikusi krešumo faktorių sintezė. Todėl ši liga dažnai pasireiškia ryškia koagulopatija, neproporcinga kepenų pažeidimo laipsniui, o sumažėjusi antitrombino III koncentracija kraujo plazmoje yra laikoma ankstyvu ligos žymeniu. ŪNKS atveju dažniau išsivysto diseminuota intravazalinė koagulopatija, stebima ryškesnė encefalopatija, tačiau labai didelio laipsnio trombocitopenija nėra būdinga [1]. Sunkesniais ligos atvejais kraujo plazmoje nustatoma hipoglikemija, kuri dažniausiai ir tampa pagrindiniu kriterijumi ŪNKS diagnostikoje, nes nėra būdinga kitoms panašiai pasireiškiančioms nėštumo būklėms [22].

#### 4.5. Trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP).



TTP – nespecifinė nėštumui trombozinė mikroangiopatija, galinti pasireikšti nėštumo metu ar po gimdymo. Nors tai – viena retesnių trombocitopenijos priežasčių nėštumo metu, šios būklės diagnostika itin svarbi, nes laiku pradėjus taikyti gydymą, nėščiųjų mirštamumas sumažėja 80-90 procentų. Ši liga dažniau pasireiškia antroje nėštumo pusėje (II ir III trečdalyje), dažnai nebūdinga jokia krešumo ligų anamnezė [23-24]. Pagrindiniai požymiai, padedantys įtarti TTP nėštumo metu: anksti pasireiškusi neurologinė disfunkcija (silpnumas, tirpimas, afazija, ryškus protinės būklės pokytis), kraujo tyrimuose fiksuojama trombocitopenija ir ryški mikroangiopatinė hemolizinė anemija (MAHA), taip pat gali būti sutrikusi inkstų funkcija bei pakilusi kūno temperatūra. Kuo vėliau pasireiškia šie požymiai, tuo diagnostika sudėtingesnė, nes vėlesniuose nėštumo laikotarpiuose panašiai gali pasireikšti ir sunki PEK. TTP diagnozė turėtų būti laikoma pagrindinė, kai trombocitų skaičius nesiekia  $20 \times 10^9/L$  arba yra išreikšti neurologiniai simptomai, tačiau būklė neatitinka visų preeklampsijos ir HELLP kriterijų [18, 24-25], TTP diagnozė taip pat labiausiai tikėtina, kai simptomai ir požymiai išlieka ryškūs, o trombocitų kiekis nesiekia  $100 \times 10^9/L$  praėjus 48-72 valandoms po gimdymo [18]. Periferinio kraujo tepinėlyje matomi šistocitai ir branduolius turintys eritrocitai bei padidėjusi kraujo laktatdehidrogenazė (LDH) taip pat antrina TTP diagnozei, tačiau šie pakitimai stebimi nevisada. Įgimta TTP, kurios pradžią išprovokavo nėštumas, kai kurių tyrimų duomenimis, sudaro iki 50% visų nėščiųjų TTP atvejų [26]. Genetiniai tyrimai turi būti atliekami net ir nesant ligos šeiminės

anamnezės, jei nėščiosios kraujyje fiksuojamas ryškus Von Vilebrando faktorių skaidančios proteazės (ADAMTS13) aktyvumo sumažėjimas bei nerandama šio fermento inhibitorių [27-28]. Genų sekoskaitos metodu galima patvirtinti įgimtos TTP diagnozę taip nustatant atseities nėštumų riziką bei gydymo poreikį [28].

#### 4.6. Atipinis hemolizinis ureminis sindromas (aHUS)

aHUS – nėštumui nespecifinės trombozinės mikroangiopatijos rūšis, klinikinė raiška primenanti TTP. aHUS diagnozė turėtų būti laikoma pagrindine trombocitopenijos priežastimi, kai trombocitų kiekis viršija  $50 \times 10^9/L$ , stebima mikroangiopatinė hemolizinė anemija ir progresuojantis inkstų funkcijos nepakankamumas, tačiau būklė neatitinka preeklampsijos ir HELLP kriterijų. Diferenciacija tarp aHUS ir TTP tampa lengvesnė, kai inkstų funkcijos nepakankamumas pradeda ryškėti kaip vyraujantis požymis. Taip pat aHUS atveju dažnai stebimas plazmos C3 ir C4 sumažėjimas, tačiau šių rodiklių diagnostinė vertė abejotina. 2/3 atvejų diagnozė galutinai pagrindžiama atlikus genetinius tyrimus ir aptikus mutacijas, sutrikdančias alternatyvaus kelio C3 konvertazės veiklą. Mutacijų nustatymas reikšmingas nėščiosios ir jos šeimos narių atseities nėštumų rizikai bei gydymo poreikiui įvertinti [1, 28].

### 5. Gydymas

Nėra tikslių duomenų, apibrėžiančių, kada trombocitopenijos gydymas nėštumo metu turėtų būti pradėtas. Esama gairių, nurodančių, jog

imuninės trombocitopenijos gydymas turėtų būti taikomas tik jei trombocitų skaičius pirmuoju ir antruoju nėštumo trečdaliu sumažėja iki  $20\text{-}30 \times 10^9/l$  [29]. Gimdymas natūraliais takais laikomas saugiu, kai trombocitų skaičius viršija  $20\text{-}30 \times 10^9/l$ . Vis dėlto, artėjant gimdymui trombocitų skaičius turėtų siekti  $50 \times 10^9/l$  norint užtikrinti saugią Cezario pjūvio operaciją, jei to prireiktų. Kitais duomenimis, tikslinis trombocitų skaičius –  $80 \times 10^9/l$ , taip užtikrinant galimybę atlikti epidurinę gimdymo skausmo malšinimą ar taikyti spinalinę analgeziją Cezario pjūvio operacijos atveju [30]. Vis dėlto, tikslinis trombocitų skaičius, užtikrinantis saugią regioninę analgeziją nėra visuotinai apibrėžtas, ir kiekvienu atveju turėtų būti apsvarstytas individualiai [31].

Kortikosteroidai ir intraveninis imunoglobulinas yra pagrindiniai imuninės trombocitopenijos gydymui naudojami preparatai. 2016 metais atliktoje retrospektyvinėje studijoje pusei moterų, kurioms buvo reikalingas trombocitopenijos gydymas buvo pasirinkti kortikosteroidai, likusiai pusei – intraveninis imunoglobulinas. Gimdymo metu vertinant trombocitų skaičių nebuvo rasta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamų grupių [32]. Nesant duomenų, galinčių kortikosteroidus bei intraveninį imunoglobuliną išskirti pagal efektyvumą, pradinis gydymas pasirenkamas remiantis nėštumo trukme bei galimais nepageidaujamaisiais reiškiniais. Kortikosteroidai turėtų būti vengiami pirmuoju nėštumo trečdaliu dėl padidėjusios veido ir žandikaulių apsigimimo rizikos. Vėlesniu nėštumo laikotarpiu kortikosteroidai yra susiję su nėščiųjų diabeto bei hipertenzijos pablogėjimu. Pradėjus

kortikosteroidų skyrimą, trombocitų skaičiaus didėjimas pastebimas jau po 3-7 dienų. Vis dėlto, pradėta kortikosteroidų terapija paprastai yra skiriama iki pogramdyvinio laikotarpio siekiant išlaikyti pakankamą trombocitų skaičių gimdymo laikotarpiui. Optimali kortikosteroidų dozė nėra apibrėžta, pradinė dozė priklauso nuo trombocitopenijos laipsnio. Siekiant sumažinti nepageidaujamų reiškinų dažnį turėtų būti pasirinkta mažiausia efektyvi dozė [31].

Terapija intraveniniu imunoglobulinu gali būti pradėdama kai gydant kortikosteroidais yra nepasiekiamas reikiamas trombocitų skaičius, ar jei gydymo atsako tikimasi sulaukti per 24-72 valandas. Nors efektas yra pasiekiamas greičiau, jis nėra ilgalaikis – vidutiniškai trumpiau nei 2 savaitės. Dėl šios priežasties, renkantis gydymą intraveniniu imunoglobulinu svarbu įsitikinti, jog gimdymas įvyks terapiniu laikotarpiu. Intraveninio imunoglobulino dozė nėštumo metu nesiskiria nuo kitų pacientų: 1-2 g/kg, 2-5 dienų laikotarpiu, priklausomai nuo akušerinių indikacijų užbaigti nėštumą. Bendras silpnumas bei galvos skausmas yra dažniausi nepageidaujami reiškiniai skiriant intraveninį imunoglobuliną. Retais atvejais gali įvykti hemolizė ar kita transfuzinė reakcija. Į retrospektyvinį tyrimą buvo įtrauktos 195 nėščiosios, kurių trombocitų skaičius buvo mažesnis nei  $100\ 000/\mu l$ , 55 atvejais trombocitopenijos priežastimi buvo įvardinta imuninė trombocitopenija. 78% prireikė gydymo kortikosteroidais, intraveniniu imunoglobulinu ar šių preparatų kombinacija. 8% atvejų, kai buvo naudojami kortikosteroidai, pažymėti nepageidaujami reiškiniai: hiperglikemija,

reikalaujanti korekcijos (6,1%) bei infekcija (2%). Pogimdyvinio kraujavimo dažnis siekė 3-4%, nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingo skirtumo trombocitopenijos priežasčių bei pogimdyvinio kraujavimo dažnio. Dauguma kraujavimo atvejų buvo susijusios su akušerinėmis priežastimis, tokiomis kaip placentos pirmeiga ar atšoka [33].

Trombocitų transfuzija nėra rekomenduojama esant imuninei trombocitopenijai, kadangi trombocitų skaičius po transfuzijos vėl sumažėja per ypač trumpą laiką taip nepasiekiant klinikinio efekto [31]. Vis dėlto, jei pacientės trombocitų skaičius artėjant gimdymui išlieka  $<50 \times 10^9/l$ , turėtų būti pasirengta atlikti trombocitų transfuziją prasidėjus gimdymui. Nepriklausomai nuo trombocitopenijos kilmės, transfuzijai artėjant gimdymui turėtų būti pasiruošta trombocitų skaičiui išliekant  $<50 \times 10^9/l$ .

Tromboplastino (TPO) mimetikai yra naudojami imuninei trombocitopenijai gydyti ne nėštumo metu, tačiau nesama pakankamai duomenų apie jų saugumą ir efektyvumą nėštumo metu. Pasaulyje ir Lietuvoje šiuo metu naudojami TPO mimetikai yra eltrombopagas ir romiplostimas. Jų naudojimas nėštumo metu yra apribotas dėl galimybės pereiti placentos barjerą ir padaryti įtaką vaisiaus kaulų čiulpų formavimuisi. 2016 m. aprašytas klinikinis atvejis, kai eltrombopagas buvo skiriamas trečiuoju nėštumo trečdaliu, esant imuninei trombocitopenijai, refrakteriškai gydymui kortikosteroidais bei intraveniniu imunoglobulinu. Šiuo atveju nebuvo pastebėta vaisiaus komplikacijų. Naujagimis gimė 36 gestacijos savaitių, svėrė 1,86 kg, įvertintas 8 iš 10 balų Apgar skalėje [34].

Moterims su gestacine trombocitopenija dažniausiai neprireikia aktyvaus trombocitopenijos gydymo, tačiau trombocitų skaičiui pasiekus  $<80\ 000/\mu l$  ar sparčiai mažėjant bei patikslinus trombocitopenijos kilmę gali būti skiriami kortikosteroidai ar intraveninis imunoglobulinas. Vis dėlto šių preparatų skyrimo efektyvumas esant gestacinei trombocitopenijai yra ribotas (esama tyrimų, nurodančių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvimą tarp tiriamųjų grupių, kai gestacinė trombocitopenija buvo gydyta medikamentais bei kai toks gydymas taikytas nebuvo) [33].

## 6. Gimdymo būdo pasirinkimas

Optimalus gimdymo būdo pasirinkimas turėtų būti nulemtas akušerinių indikacijų. Hematologiniu požiūriu gimdymas natūraliais takais yra palankesnis dėl mažesnės pogimdyvinio kraujavimo rizikos. Gausus kraujavimas esant gimdymui natūraliais takais yra retas, tačiau pogimdyviniu laikotarpiu sumažėjus krešėjimo faktorių, kraujavimo rizika kiek padidėja. Nors gestacinei trombocitopenijai vaisiaus trombocitopenija nėra būdinga, o esant imuninei trombocitopenijai vaisiaus trombocitopenija pasitaiko retai, instrumentinis gimdymo užbaigimas turėtų būti vengiamas siekiant sumažinti vaisiaus kraujavimo riziką [31].

## 7. Naujagimio trombocitopenija

Trombocitopenija naujagimiui pasireiškia 12-28% atvejų, kai motinai yra būdinga imuninė trombocitopenija dėl transplacentinio motinos autoantikūnių patekimo į vaisiaus organizmą [35,

36]. Naujagimio trombocitopenijos rizikos veiksniais laikoma trombocitopenija kitiems moters vaikams po gimimo [36, 37], taip pat anksčiau atlikta splenektomija [38, 39]. Nesama ryšio tarp motinos ir naujagimio trombocitų skaičiaus gimdymo metu, todėl svarbu prisiminti, jog normalus motinos trombocitų skaičius gimdymo metu neleidžia atmesti galimos naujagimio trombocitopenijos [30]. Motinai taikomas gydymas IVIg ar kortikosteroidais neturi įtakos naujagimio trombocitų skaičiui [36, 37]. Ryški naujagimio trombocitopenija ( $<30 \times 10^9/l$ ) yra reta, pasitaiko 1-5% naujagimių, o intrakranijinės hemoragijos dažnis yra mažesnis nei 1%.

## 8. Išvados

Dažniausia nėštumui specifiška trombocitopenijos priežastis – gestacinė trombocitopenija, diagnozuojama atmetus kitas trombocitopeniją sukeliančias būkles. Nėštumo metu trombocitopenija taip pat būdinga preeklampsijai, HELLP sindromui bei ūminei nėščiujų kepenų steatozei. Nėštumui nespecifiškais priežastimis įvardijama idiopatinė trombocitopeninė purpura, antrinė imuninė trombocitopenija sergant virusinėmis infekcijomis, autoimuninėmis ligomis ar susiformavus antifosfolipidiniams antikūnams, taip pat esant trombozinėms angiopatijoms, kaulų čiulpų patologijai ir kita.

Atliekant nėščiujų trombocitopenijos diferencinę diagnostiką reikalinga įvertinti jos atsiradimo laiką, gyvenimo bei šeiminei anamnezę, taip pat kartu su trombocitopenija atsirandančius simptomus, pavyzdžiui, hipertenziją, kepenų,

inkstų ar centrinės nervų sistemos pažeidimus, proteinuriją, plaučių edemą, bei tam tikrų fermentų ar kitų biologiškai aktyvių medžiagų koncentracijos padidėjimą, taip diferencijuojant gyvybei grėsmingas būkles, pvz., preeklampsiją ir HELLP sindromą, ūminę nėščiujų kepenų steatozę, trombozinę trombocitopeninę purpurą ar atipinį hemolizinį ureminį sindromą.

Nėščiujų trombocitopenijos gydymas kiekvienu atveju apsvarstomas individualiai. Dažniausiai trombocitopenijos gydymui naudojami yra kortikosteroidai ir intraveninis imunoglobulinas. Gimdymas natūraliais takais yra laikomas saugesniu dėl mažesnės kraujavimo rizikos, tačiau gimdymo būdo pasirinkimą turėtų nulemti akušerinės indikacijos. Naujagimiui trombocitopenija yra galima, tačiau ryški naujagimio trombocitopenija, kai trombocitų skaičius mažiau  $30 \times 10^9/L$ , yra reta ir pasitaiko 1-5% naujagimių.

## 9. Literatūros šaltiniai:

1. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):144–51.
2. Fogerty AE. Thrombocytopenia in pregnancy: Mechanisms and management. Transfus Med Rev. 2018;32(4):225–9.
3. Pishko AM, Levine LD, Cines DB. Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis and approach to management. Blood Rev. 2020;40(100638):100638.

4. McCrae KR, Samuels P, D A. Schreiber Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management Blood. Vol. 80. 1992. p. 2697–2714.
5. McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy Sem. Hematol. 1997;34:148–158.
6. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. Blood Rev. 2003;17(1):7–14.
7. Jodkowska A, Martynowicz H, Kaczmarek-Wdowiak B, Mazur G. Thrombocytopenia in pregnancy - pathogenesis and diagnostic approach. Postepy Hig Med Dosw. 2015;69:1215–21.
8. Fang C, Chien Y, Yang L, Lu W, Lin M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *Formosan Journal of Surgery*. 2015;48(3):107–109.
9. López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. Blood. 1998 Jun 15;91(12):4397-418.
10. Gunay-Aygun M, Zivony-Elboum Y, Gumruk F, Geiger D, Cetin M, Khayat M, Kleta R, Kfir N, Anikster Y, Chezar J et al. Gray platelet syndrome: natural history of a large patient cohort and locus assignment to chromosome 3p. Blood 2010; 116:4990.
11. Hamilton RW, Shaikh BS, Ottie JN, Storch AE, Saleem A, White JG. Platelet function, ultrastructure, and survival in the May-Hegglin anomaly. Am J Clin Pathol. 1980 Nov;74(5):663-8.
12. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. Blood Rev, 10 (1996), pp. 8-18.
13. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Platelet counts during pregnancy. N Engl J Med, 379 (2018), pp. 32-43.
14. McMillian R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). J Thromb Haemost, 3 (2003), pp. 485-491.
15. Noris P, Schlegel N, Klersy C, Heller PG, Civaschi E, Pujol-Moix N, Fabris F, Favier R, Gresele P, Latger-Cannard V et al. ; European Hematology Association – Scientific Working Group on Thrombocytopenias and Platelet Function Disorders. Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombocytopenia. Haematologica. 2014;99(8):1387-1394.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol 2019; 133:e1-e25.
17. Abraitis V, Arlauskienė A, Bagušytė L, Barčaitė E, Bartkevičienė D, Biržietis T, Bumbulienė Ž, Drejerienė E, Kačauskienė D, Laužikienė D et al. Nėštumo sukelta hipertenzinė

būklė (nėščiųjų hipertenzija, preeklampsija, eklampsija, lėtinė hipertenzija ir HELLP sindromas), Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Akušerijos diagnostikos ir gydymo metodikos, 2014 (2020 redakcija). pp. 6-33.

18. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:644-648.

19. Ko H, Yoshida EM. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(1):25-30.

20. Simpson KR, Luppi CJ, O'Brien-Abel N. Acute fatty liver of pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 1998 Mar; 11(4):35-44.

21. Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis*. 1987;7(1):47-54.

22. Creasy RK, Resnick R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR. *Creasy and Resnick's Maternal-Fetal Medicine: Principle and Practice*. 6th ed Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.

23. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, Stepanian A, Delmas Y, Rondeau E, Bezieau S et al. ; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;119(24):5888-5897.

24. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):98-104.

25. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher*. 2001;16(4):202-209.

26. Scully M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome microangiopathy in pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(7):774-779.

27. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001 Oct 4;413(6855):488-94.

28. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F et al. . Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):859-867.

29. Gernsheimer T, James A, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38-47.

30. Eslick R, McLintock C. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. *Platelets*. 2019;31(3):300-306.
31. Fogerty A. Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. *Transfusion Medicine Reviews*. 2018;32(4):225-229.
32. Sun D, Shehata N, Ye X, Gregorovich S, De France B, Arnold D et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2016;128(10):1329-1335.
33. Wang X, Xu Y, Luo W, Feng H, Luo Y, Wang Y et al. Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses. *Medicine*. 2017;96(29):e7561.
34. Purushothaman J, Puthumana K, Kumar A, Innah S, Gilvaz S. A case of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy managed with elthrombopag. *Asian Journal of Transfusion Science*. 2016;10(2):155.
35. Gilmore K, McLintock C. Maternal and fetal outcomes of primary immune thrombocytopenia during pregnancy: A retrospective study. *Obstetric Medicine*. 2017;11(1):12-16.
36. Kawaguchi K, Matsubara K, Takafuta T, Shinzato I, Tanaka Y, Iwata A et al. Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. *International Journal of Hematology*. 2014;99(5):570-576.
37. Mcmillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(3):485-491.
38. Veneri D, Franchini M, Raffaelli R, Musola M, Memmo A, Franchi M et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Annals of Hematology*. 2006;85(8):552-554.
39. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J et al. Nationwide Study of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Pregnant Women and the Clinical Influence on Neonates. *International Journal of Hematology*. 2002;75(4):426-433.