

Ursachen und Auftreten der verschiedenen Formen

Thrombopenie in der Schwangerschaft

Die Blutplättchen werden im Knochenmark produziert und laufend in den peripheren Kreislauf ausgeschüttet. Die Plättchenzahl bleibt das ganze Leben durch konstant mit 250 G/L. In der Schwangerschaft kommen physiologische Veränderungen vor, welche eine verstärkte plasmatische Gerinnung zum Ziel haben. Die Plättchen steigen jedoch nicht an, sondern fallen etwa ab.

Les thrombocytes sont produits dans la moelle osseuse, d'où ils sont déversés continuellement dans le sang circulant. Leur nombre pendant toute la vie se situe autour de 250 Giga par litre. Pendant la grossesse, des changements physiologiques se produisent qui visent un renforcement de la coagulation plasmatique. Malgré cela, la concentration sanguine des plaquettes chute légèrement.

Die einfache Schwangerschafts-Thrombopenie (1, 2)

Die durchschnittliche Plättchenzahl in der Schwangerschaft wurde bei 215 G/L gemessen, im Vergleich zu 248 G/L ausserhalb der Schwangerschaft. Ursachen für diesen leichten Abfall sind ein Verdünnungseffekt durch die Erhöhung des gesamten Blutvolumens und ein peripherer Verbrauch durch latente Aktivierung der Gerinnung, besonders im dritten Trimenon. Dieses Phänomen kann manchmal grössere Dimensionen annehmen und in eine echte Thrombopenie übergehen (Thrombozytenzahl <150 G/L), wir haben dann die sogenannte einfache Schwangerschaftsthrombopenie, welche praktisch nur im dritten Trimenon zu etwa 7–10% der Schwangerschaften vorkommt, nie tiefer als 80 G/L liegt und sich sofort einige Tage oder Wochen nach der Entbindung korrigiert. Die einfache Schwangerschaftsthrombopenie ist eine benigne Situation, geht nicht mit Blutungsrisiken einher und bedarf keiner therapeutischen Intervention.

Weitere Thrombopenieformen in der Schwangerschaft

Die Immuthrombopenie (ITP) (1,3)

Bei der Immuthrombopenie (ITP) werden Autoantikörper gegen Antigene der Plättchenmembran unkontrolliert gebildet, sie setzen sich auf die Plättchen und verkürzen dadurch ihre Lebenserwartung. Die ITP manifestiert sich oft bereits im ersten Trimenon, kann mild oder schwer sein und entsprechend mit Blutungsmanifestationen assoziiert sein (Schleimhautblutungen, Nasenblutungen, Vaginalblutungen, Hauthämatome). Eine Behandlung zur Korrektur der Plättchenzahl ist während der Schwangerschaft erst bei Werten von <50 G/L indiziert, bei der Entbindung werden Werte von >80 G/L angestrebt damit invasive Handlungen (peridurale Analgesie oder Sectio) möglich werden. Die Behandlung



Prof. Dr. med.
Dimitrios A. Tsakiris
Basel

kann intravenöse Immunglobuline (IVIg) mit oder ohne Steroide beinhalten. In etwa 10–20% der ITP-Fälle können die Antikörper in die fötale Zirkulation gelangen und zu einer neonatalen Thrombopenie führen. Interessanterweise erreicht diese ihren tiefsten Punkt erst fünf Tage nach der Geburt.

Schwangerschaftskomplikationen mit Thrombopenie (4)

Diese sind die Präeklampsie/Eklampsie, das HELLP-Syndrom und die akute Schwangerschafts-Fettleber. Alle zusammen gezählt kommen mit einer Inzidenz von bis zu 5% der Schwangerschaften vor. Die Präeklampsie/Eklampsie beruht pathogenetisch auf einer Endothelaktivierung, Vasokonstriktion und Gerinnungsaktivierung in der Mikrozirkulation mit Fibrinablagerungen in den Kapillaren. In dieser Phase zeichnet sich die Thrombopenie als Verbrauch ab. Bei Persistenz und Zunahme der Phänomene entstehen Organschäden (Gehirn, Leber, Nieren). Die Präeklampsie präsentiert sich initial mit arterieller Hypertonie und Proteinurie und geht bei Krampfanfällen in die Eklampsie hinüber. Eine Komplikation der Präeklampsie/Eklampsie ist das HELLP-Syndrom, eine Kombination verschiedener Pathologien aus verschiedenen Organen: Hämolyse mit Anämie, erhöhte Leberenzyme mit Leberschäden und tiefe Plättchenzahl. Die Inzidenz beträgt 1:200 Schwangerschaften. Therapeutisch neben der symptomatischen Therapie reicht es schon wenn man die Schwangerschaft beendet. Bei Risikoschwangerschaften für Präeklampsie ist die primäre Prophylaxe mit Aspirin (1x100 mg/d) etabliert, beginnend bereits im zweiten Trimenon. Die akute Schwangerschafts-Fettleber ist eine seltene Komplikation (1:15000 Schwangerschaften) mit akuter Erhöhung der Triglyzeride und freien Fettsäuren mit nachfolgender Steatose der Leber. Die Symptome reichen von der einfachen Leberenzymserhöhung bis zu Ikterus, Leberinsuffizienz und Enzephalopathie. Die rasche Entbindung stellt hier die effizienteste Therapie dar.

Mikroangiopathische Thrombopenien (TTP/HUS-Syndrom) (1)

Diese sind die thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). Die Entstehung der TTP beruht pathogenetisch auf dem akuten, meistens autoimmun-bedingten Mangel der von Willebrand Faktor spaltenden Protease ADAMTS13. Darauf folgt eine Akkumulation der grossen

und ultra-grossen von Willebrand Faktor Multimere, welche auf dem Boden einer toxischen Endothelschädigung zu einer Mikroangiopathie führt mit Thrombosen in der Mikrozirkulation, Hämolyse und Organschäden. Je nach Ausprägung der Organschäden (Gehirn, Leber, Nieren) entwickeln sich die Symptome und Zeichen des Syndroms (neurologische Ausfälle, Hämolyse mit Ikterus, akute Niereninsuffizienz). Die akute Behandlung der TTP ist die serielle Plasmapherese durch Normalplasma. Die reichliche Zufuhr von Normalplasma dabei soll die fehlende ADAMTS13-Protease substituieren. Bei den anderen Mikroangiopathien (HUS) steht die ADAMTS13-Pathologie weniger im Vordergrund, die Schäden haben hier einen fokalen Charakter im Bereich der Nieren. Primäre Defekte der Komplementkaskade und persistierende Komplementaktivierung spielen hier ursächlich auch eine Rolle. Die Plasmapherese ist dann nur marginal effizient. Die Beendigung der Schwangerschaft wirkt auch hier auf die Rückbildung des Syndroms positiv.

Seltene Thrombopenieformen

Die Thrombopenie kann in der Schwangerschaft auch als Erstmanifestation von hämatologischen Stammzellerkrankungen vorkommen (akute Leukämie, myelodysplastische Syndrome, aplastische Anämie). Diese sind klonale Entartungen der hämopoietischen Stammzellen mit oder ohne toxischen Effekten der Mikro-Umgebung der Stammzell-Nischen im Knochenmark. Das Resultat ist eine isolierte oder kombinierte Verminderung der Produktion der Blutzellreihen, inkl. der Thrombozyten. Die Schwangerschaft wird dabei gefährdet und muss oft zu Gunsten der erforderlichen Chemotherapie abgebrochen werden.

Selten kann die Thrombopenie hereditär sein und ist dann seit Beginn der Schwangerschaft vorhanden, wie bei der Makrothrombozytopenie, Bernard-Soulier-Syndrom, „Gray-Platelet“-Syndrom, von Willebrand Syndrom Typ 2B. Diese genetischen Syndrome haben einen variablen Blutungsphänotyp und werden nur bei Bedarf in der Schwangerschaft speziell behandelt.

Häufige und seltene Ursachen der Thrombopenie in der Schwangerschaft	
TAB. 1	
Thrombopenieursache	Häufigkeit
Einfache Schwangerschaftsthrombopenie	80:1000
Autoimmunthrombopenie	2:1000
Schwangerschaftskomplikationen	
Präeklampsie/Eklampsie	60:1000
HELLP-Syndrom	5:1000
Akute Schwangerschafts-Fettleber	1:15000
Mikroangiopathische Thrombopenien	
Thrombotische thrombozytopenische Purpura TTP	sehr selten
Hämolytisch-urämisches Syndrom HUS	sehr selten
Seltene Thrombopenien	
Leukämie, Myelodysplasie, aplastische Anämie	sehr selten
Makrothrombozytopenie	sehr selten
Bernard-Soulier-Syndrom	sehr selten
„Gray-Platelet“-Syndrom	sehr selten
Von Willebrand Syndrom Typ 2B	sehr selten

Die Makrothrombozytopenie ist ein Defekt des Myosins, welches ein Bestandteil des Zytoskeletts der Plättchen ist. Die Störung resultiert in strukturell grösseren Plättchen mit kurzer Lebenserwartung. Funktionell sind diese Plättchen meistens normal, die Thrombozytenzahlen liegen zwischen 100 und 150 G/L und fallen

Take-Home Message

- ◆ Thrombopenien kommen in der Schwangerschaft bis zu 10% vor. Etwa 80% dieser Fälle betreffen die sogenannte Schwangerschaftsthrombopenie, eine benigne Situation, kommt im dritten Trimenon vor, wird nie tiefer als 80 G/L und bedarf keiner Behandlung. Ein Blutbild mit mikroskopischer Handdifferenzierung gehört immer zur Erstabklärung
- ◆ Die Immunthrombopenie (ITP) kann mild bis schwer sein, kann früh oder spät in der Schwangerschaft vorkommen und braucht oft eine Behandlung mit IVIg und/oder Steroiden damit die erforderliche Thrombozytenzahl für eine adäquate Hämostase in der Schwangerschaft und bei der Geburt gewährleistet wird. Jeder fünfte Fall ist mit einer neonatalen Thrombopenie kombiniert
- ◆ Die gefährlichsten Thrombopenien bezüglich Pathogenese sind die mikroangiopathischen (TTP/HUS-Syndrome) und die Schwangerschaftskomplikationen (Eklampsie/HELLP-Syndrom). Sie gefährden die Mutter und das Kind, rasche Erkennung und Behandlung sind unabdingbar. Die Beschleunigung der Entbindung ist hier meistens die Lösung. Bei der TTP ist die Plasmapherese weiterhin die Therapie erster Wahl

Message à retenir

- ◆ Dans 10% des grossesses on observe une thrombopénie. Dans 4 cas sur 5 (80%) il s'agit de la « thrombopénie gestationnelle simple », une situation bénigne se présentant au troisième trimestre avec des plaquettes qui ne chutent jamais en dessous de 80 Giga par litre. Un traitement n'est pas nécessaire. Un pilier important du diagnostic primaire est le frottis sanguin avec observation et différenciation manuelle au microscope
- ◆ La thrombopénie immunologique (PTAI, purpura thrombopénique auto-immune, anglais et allemand ITP) peut présenter un tableau léger à moyennement sévère, et apparaître tôt ou tard dans la grossesse. Souvent, un traitement par immunoglobulines iv. ou hormones stéroïdiennes s'avère nécessaire afin de garantir un nombre de plaquettes suffisant au maintien d'une coagulation normale pendant la grossesse et sub partu. Chaque 5^{ème} cas est combiné avec une thrombopénie fœtale
- ◆ Les thrombopénies les plus dangereuses sont les thrombopénies microangiopathiques ((PTT = purpura thrombopénique thrombocytopénique et SHU = syndrome hémolytique urémique) et les complications induites par la grossesse (éclampsie, HELLP-syndrome). Mère et fœtus sont en danger. Dans la plupart des situations, l'accouchement est la thérapie de choix. La plasmaphérèse reste la thérapie de premier choix en cas de PTT

durch das hohe mittlere Thrombozytenvolumen auf (MPV > 12 fL). Klinisch geht dies nicht mit Blutungen einher, die tiefen Thrombozytenzahlen werden oft mit der Immuntrombopenie verwechselt. In der Schwangerschaft fällt die Makrothrombozytopenie nicht als Blutungsneigung auf.

Das Bernard-Soulier-Syndrom ist ein struktureller Defekt der Plättchenmembran mit Mangel des von Willebrand Faktor-Rezeptors GPIb/IX. Die Plättchen werden dadurch deutlich grösser und weniger und funktionieren nicht adäquat. Die Blutungskomplikationen können manchmal zu Schwangerschaftsverlust führen. Blutungen werden symptomatisch mit lokalen hämostatischen Massnahmen oder bei Bedarf mit Plättchentransfusion und/oder rekombinanten aktivierten Faktor VII (rFVIIa) behandelt.

Das „Gray-Platelet“-Syndrom ist ein struktureller Defekt der Plättchen, wo die alpha-Granula ganz fehlen. Diese Plättchen sind grösser als normal, haben morphologisch keine Granulation und sind funktionell pathologisch. Der Blutungsphänotyp ist variabel. Es gibt isolierte Berichte erfolgreich ausgetragener Schwangerschaften. Bei Blutungen sind, neben den lokalen Massnahmen, Plättchentransfusionen sehr effizient.

Das von Willebrand Syndrom Typ 2B ist eine genetische Veränderung des VWF-Moleküls wonach eine hohe Affinität zum Rezeptor GPIb/IX entsteht. Die Folge davon ist die Beladung der Plättchen mit VWF und deren schnelle Elimination. Die Thrombopenie hier ist meistens mild, der VWF-Mangel variabel. Der klinische Blutungsphänotyp ist vom Schweregrad des VWF-Mangels abhängig. Die Thrombopenie erreicht kaum klinisch relevanten Schweregrad für die Schwangerschaft.

Prof. Dr. med. Dimitrios A. Tsakiris

Diagnostische Hämatologie
Universitätsspital Basel, 4031 Basel
dimitrios.tsakiris@usb.ch

Literatur:

1. Khellaf M et al. Thrombopénie et grossesse. Rev Med Int 2012;33: 446-52
2. Boehlen F. Thrombocytopenia during Pregnancy. Haemostaseologie 2006;26: 72-4
3. Gernsheimer TB. Thrombocytopenia in pregnancy: is this immune thrombocytopenia or ...? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:198-202
4. Moradpour D et al. Schwangerschaftsassozierte Lebererkrankungen. Schweiz Med Forum 2008;8:790-6