

## REVISIÓN DE CONJUNTO

# Trombocitopenia inmunológica grave asociada con preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado

P.A. Doblas, M.A. Barber, I. Eguiluz, E. Torres, J.V. Hijano, Y. Chica, L. Alonso, I. Narbona, I. Aguilera y M. Abehsera

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Regional Carlos Haya. Málaga. España.

## SUMMARY

Immunological thrombocytopenia covers a series of acquired clinical entities whose pathological base is an antibody with antiplatelet action. We describe the case of a primigravida with stable idiopathic immunological thrombocytopenia diagnosed in childhood which became worse during pregnancy, with severe thrombocytopenia, haemorrhage symptoms, and hypertension of pregnancy complicated by intrauterine growth retardation.

## INTRODUCCIÓN

La trombopenia inmunológica consiste en una entidad clínica adquirida debida a la acción de un autoanticuerpo de tipo IgG que actúa como factor antiplaquetario<sup>1</sup>. Es más frecuente en mujeres, y puede acontecer a cualquier edad, lo que hace relativamente frecuente su asociación con el embarazo. Es relativamente frecuente su asociación con otras enfermedades autoinmunes<sup>2,3</sup>. Aunque si bien no está del todo clara la etiopatogenia de la preeclampsia, es cierto que existe una mala adaptación inmunitaria en su génesis, cuya expresión sería una deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales, que explicaría el aumento de la presión arterial. Esta alteración inmunitaria podría explicar la frecuente asociación de diferentes enfermedades autoinmunes con los estados hipertensivos inducidos por el embarazo, en este caso concreto con la trombocitopenia inmunológica<sup>4,5</sup>.

## DISCUSIÓN

Las cifras normales de plaquetas oscilan entre 150.000 y 400.000/ $\mu$ l. Se considera que existe una trombopenia cuando el número de plaquetas se sitúa por debajo de 100.000/ $\mu$ l. La sintomatología derivada de la trombopenia aparece con cifras inferiores a 50.000/ $\mu$ l plaquetas, lo que facilita el sangrado post-traumatismos y por debajo de 20.000/ $\mu$ l se facilita la aparición de sangrado de forma espontánea<sup>6</sup>.

Las zonas de más frecuente aparición del sangrado son la piel, las mucosas y las vías genitourinarias y gastrointestinales. Normalmente, las hemorragias comienzan después de un traumatismo y suelen cohibirse con medidas sencillas como son la presión o el taponamiento; en casos más graves a veces es necesaria la utilización de fármacos, como corticoides, fracciones de plasma o incluso concentrados de plaquetas.

Durante el embarazo las anomalías de la hemostasia que se encuentran con mayor frecuencia son las debidas a defectos plaquetarios<sup>7</sup>. Normalmente se suele tratar de problemas leves y fáciles de corregir, aunque requieren una cuidadosa evaluación para evitar complicaciones potencialmente peligrosas para la madre y el feto. A veces simplemente la primera noticia de su existencia se obtiene con el hemograma habitual realizado en el primer trimestre de embarazo<sup>8-10</sup>.

La disminución de plaquetas durante el embarazo puede encontrarse asociada con situaciones tan diferentes como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de HELLP, el síndrome antifosfolípidos, la adicción a la cocaína o las discrasias sanguíneas<sup>11</sup> (tablas I y II).

La clínica fundamental presentada por los pacientes con trombopenia se resume en hemorragias y púrpura. Los sitios más comunes para observar la hemorragia son la piel y las mucosas. Los depósitos de sangre en la piel se llaman púrpura y se subdividen

Aceptado para su publicación el 14 de marzo de 2002.

**TABLA I. Causas de trombopenia**

Producción disminuida de plaquetas (trombopenias centrales)
Trombocitopenias hereditarias
Aplasia medular
Síndromes mielodisplásicos
Leucemias agudas y crónicas
Infiltración medular (tumores, granulomas, enfermedad de Gaucher)
Citostáticos y radiaciones ionizantes
Fármacos (tiazidas, estrógenos e interferón)
Trombocitopenia cíclica
Deficiencia nutricional (vitamina B <sub>12</sub> , ácido fólico y hierro)
Infecciones virales
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Destrucción aumentada por mecanismos no inmunológicos
Hemangioma cavernoso gigante
Infecciones (sepsis por gérmenes gramnegativos), paludismo o infecciones virales
Coagulación intravascular diseminada
Circulación extracorpórea
Embolia grasa
Rechazo de trasplante renal
Púrpura trombocitopénica trombótica
Síndrome hemolítico-urémico
Preeclampsia (síndrome de HELLP)
Destrucción de plaquetas por mecanismos inmunológicos
Trombocitopenia neonatal aloinmune
Trombocitopenia inducida por fármacos (heparina, sulfamidas, quinidina, etc.)
Púrpura postransfusional
Púrpura trombocitopénica idiopática aguda
Púrpura trombocitopénica idiopática crónica
Trombocitopenia asociada a infección por el VIH
Hipersplenismo

**TABLA II. Causas de trombopenia inmunológica**

Postinfecciosa
Idiopática
Lupus eritematoso sistémico
Colagenosis
Síndromes linfoproliferativos

según el sitio de la hemorragia. Las pequeñas hemorragias puntiformes en la dermis debidas a salida de eritrocitos de capilares se denominan petequias y son características de trombocitopenias graves. Los depósitos subcutáneos de sangre más grandes, que se producen por la fuga de sangre de arteriolas y vénulas pequeñas, son las equimosis; si son más profundos y palpables se denominan hematomas. La menorragia es un problema importante en mujeres con disfunción plaquetaria o trombocitopenia graves.

En el diagnóstico de la trombopenia y de su origen es importante una anamnesis cuidadosa y una exploración clínica minuciosa. Es necesario realizar analíticas para valorar el recuento plaquetario y un estudio de coagulación básica para descartar una coagulación intravascular diseminada. Es importante el examen de

una extensión de sangre periférica para descartar las pseudotrombopenias inducidas por fármacos, como el EDTA y los errores técnicos producidos en una determinación errónea. Finalmente, también puede ser útil el estudio de la médula ósea<sup>12</sup>.

En cuanto al tratamiento durante la gestación en pacientes con trombopenia, se deben de realizar controles obstétricos rigurosos y frecuentes, así como controles ecográficos frecuentes con el fin de descubrir de forma temprana una posible hemorragia cerebral fetal. De Spirlet et al<sup>13</sup> describen un caso de hematoma subdural fetal diagnosticado intraútero. La presencia de flujo reverso en la arteria cerebral media no es un hallazgo común, y puede estar en relación con la existencia de un hematoma subdural fetal, por lo que alteraciones en el flujo Doppler podrían indicar la posibilidad de una hemorragia intracraneal en fetos de riesgo y utilizarse como prueba para el diagnóstico temprano de complicaciones fetales.

Son precisos los controles analíticos, fundamentalmente con recuento plaquetario, aunque en realidad no existe una buena correlación en el recuento plaquetario materno para valorar la afección fetal<sup>14</sup>, aunque sí es muy importante desde el punto de vista de la clínica de la gestante. Dependiendo de la cifra de plaquetas, el control durante la gestación debe de ser más o menos estricto:

1. Si la cifra de plaquetas es superior a 100.000/ $\mu$ l: control trimestral.
2. Si el número de plaquetas está entre 50.000 y 100.000/ $\mu$ l: control bimensual.
3. Si la cifra de plaquetas es inferior a 50.000/ $\mu$ l: control mensual.

En cuanto al tratamiento de la trombopenia durante la gestación, no se debe de iniciar salvo que la paciente presente fenómenos hemorrágicos o trombopenia importante. Si precisa tratamiento, éste se iniciará con prednisona 1-2 mg/kg/día a dosis decrecientes (entre 60-120 mg/día) durante 2-8 semanas. En caso de fracaso o intolerancia esteroidea se puede recurrir a gammaglobulinas a dosis de 0,4-1 g/kg/día durante 4-5 días o excepcionalmente a la administración de azatioprina en dosis de 1,5-2,5 mg/kg/día<sup>15-18</sup>. Los demás inmunosupresores están contraindicados durante el embarazo. En todo caso el tratamiento con gammaglobulinas debe de instaurarse con precaución. Shihano et al<sup>19</sup> describen un caso en el que el tratamiento con altas dosis de gammaglobulinas intravenosas en una paciente con trombopenia inmunológica produjo un descenso del 85% en la cifra de trombocitos, pudiendo estar en relación con una posible mielosupresión. Incluso Lush et al<sup>20</sup> proponen el uso de la

dapsona, que es fármaco utilizado en otras enfermedades cutáneas como son la enfermedad de Hansen o el eritema *elevatum diutinum* como alternativa en el tratamiento de la púrpura trombopénica inmunológica, refractaria al tratamiento, durante el embarazo.

La esplenectomía durante el embarazo debe reservarse para situaciones excepcionales, debido al elevado riesgo de prematuridad y/o de muerte fetal (alrededor del 30% de los casos). En caso de que sea necesario realizarla, el momento más adecuado es durante el segundo trimestre de embarazo<sup>21-24</sup>. Sendag et al<sup>25</sup> describen un caso de esplenectomía durante una cesárea en una paciente con púrpura trombopénica inmunológica refractaria a tratamiento. Incluso hay datos en la bibliografía actual que optan incluso por el tratamiento laparoscópico durante la gestación si fuese necesario<sup>26-28</sup>.

En cuanto a la vía de finalización del parto, ésta siempre debe de hacerse con madurez fetal comprobada y de la forma menos traumática posible, tanto para la madre como para el feto. Como norma general, si la cifra de plaquetas de la madre es inferior a 50.000/ $\mu$ l y el feto es viable debería programarse una cesárea electiva, previa administración de 10 unidades de trombocitos antes de la intervención y 40 unidades después de ésta. Si las cifras son mayores de 50.000/ $\mu$ l plaquetas se podrá indicar el parto por vía vaginal si no existen contraindicaciones desde el punto de vista obstétrico. Si las plaquetas maternas son mayores de 50.000/ $\mu$ l, si existe riesgo de afectación fetal, algunos autores proponen que se realice una microtoma de sangre en la presentación, o si no es posible técnicamente una cordocentesis percutánea, y si la cifra del feto es menor de 50.000/ $\mu$ l, se terminará el embarazo mediante una cesárea<sup>29-31</sup>.

Peleg et al<sup>32</sup> describen el abordaje obstétrico durante el parto de las pacientes con trombopenia de origen inmunológico propuesto por la sociedad de perinatología de los EE.UU., y refieren que dos tercios de los miembros de esta sociedad promueven permitir el inicio del trabajo de parto en estas pacientes; así, afirman que el parto mediante cesárea no protege contra la hemorragia intracraneal fetal, complicación fetal y neonatal temida por sus graves consecuencias.

En cuanto a la cordocentesis fetal percutánea, Razafintsalama et al<sup>33</sup> proponen que, debido a la mala correlación entre los niveles plaquetarios maternos y la afectación fetal, se realice una funiculocentesis percutánea con control ecográfico y condiciones adecuadas de asepsia. Se debería realizar una cesárea si el número de plaquetas fetales se sitúa por debajo de 50.000/ $\mu$ l. Afirman que se trata de una técnica segura y sin complicaciones materno-fetales; si bien, como

**TABLA III. Diagnóstico de trombopenia inmunológica**

Trombopenia menor 100.000/ $\mu$ l
Acortamiento vida media trombocitos
Anticuerpos antiplaquetarios IgG
Estudio de médula ósea: normal o aumento de megacariocitos

**TABLA IV. Trombopenia inmunológica y gestación**

Clínica si trombocitos menor de 50.000/ $\mu$ l
Riesgo de hemorragia fetal intracraneal intraparto
Funiculocentesis para determinar grado afectación fetal
No relación recuento plaquetario y afectación fetal
Comprobar madurez fetal antes del parto
Parto lo menos traumático posible

indicación principal estaría el antecedente de una hemorragia intracraneal fetal o neonatal en algún embarazo anterior. Vianelli et al<sup>34</sup> también son partidarios de realizar la cordocentesis percutánea para valorar el grado de afectación fetal y así poder actuar en consecuencia. En cambio, Wegnelius et al<sup>35</sup> consideran que la funiculocentesis es una técnica excesivamente agresiva y que en muchos casos no es concluyente, por lo que consideran que para indicar la vía del parto es mejor guiarse únicamente por criterios obstétricos.

La trombocitopenia inmunológica es el trastorno hemorrágico más frecuente aparecido durante la gestación. Se van a producir anticuerpos IgG principalmente en el bazo dirigidos contra las plaquetas maternas y fetales. Estos anticuerpos se fijan en las plaquetas haciéndolas más susceptibles al secuestro y destrucción prematura en el sistema reticuloendotelial<sup>36</sup> (tablas III y IV).

La destrucción plaquetaria no resulta influida por la gestación, pero sí el número total de plaquetas que se ve disminuido por el aumento del volumen plasmático y por la disminución de la trombopoyesis debida a la acción estrogénica. El embarazo sí puede verse afectado por la trombopenia autoinmune que podría causar hemorragias en el parto, sobre todo hemorragias del alumbramiento y también durante el puerperio<sup>37</sup>.

Las gestantes afectadas suelen tener antecedentes de diátesis hemorrágica, asociación con fármacos y otras enfermedades trombocitopénicas.

En cuanto al diagnóstico de la trombopenia inmunológica, las plaquetas serán inferiores a 100.000/ $\mu$ l con o sin megatrombocitos; en la punción medular los megacariocitos son normales o están aumentados. La presencia de anticuerpos antiplaquetarios, aunque no es imprescindible, confirma el diagnóstico<sup>38</sup>.

En relación con la gestación, otro cuadro digno de mención es la trombocitopenia isoimmune que deberá

sospecharse ante un neonato trombocitopénico de una madre con recuento plaquetario normal. El cuadro es la consecuencia de la aloinmunización materna por antígenos plaquetarios que faltan en sus propias plaquetas<sup>39-40</sup>.

El cuadro puede aparecer incluso en primíparas sin exposición sensibilizadora previa; es menos frecuente que la trombopenia inmunológica, pero más grave para el feto, con anomalías neurológicas por hemorragia en alrededor del 25% y tasas de mortalidad que llegan incluso a un 10-15%<sup>41</sup>. La administración anteparto de glucocorticoides e inmunoglobulinas puede elevar las plaquetas fetales, pero ni siquiera con transfusiones de plaquetas desprovistas de antígeno al feto se han conseguido resultados satisfactorios.

## CASO CLÍNICO

Primigesta de 31 años con el diagnóstico desde la infancia de trombocitopenia autoinmune idiopática, que fue etiquetada inicialmente como un síndrome de Evans, que posteriormente evolucionó sin anemia hemolítica autoinmune. Controlada por el servicio de hematología, presentando una situación estable con escasa repercusión clínica (episodios aislados de epistaxis), con cifras plaquetarias alrededor de 40.000/ $\mu$ l. La gestación inicialmente cursó de forma habitual con controles tanto analíticos como ecográficos dentro de la normalidad, hasta la semana 20 de gestación en la que aparece de forma espontánea un cuadro de gingivorragia grave que obliga a la paciente a consultar de forma urgente. En el hospital comarcal deciden ingreso, donde se observan unas cifras plaquetarias de 8.000/ $\mu$ l, junto con cifras tensionales levemente elevadas. Durante el ingreso se instauró tratamiento con prednisona 30 mg/12 h, medidas de sostén y controles tensionales cada 6 horas sin observarse alteraciones de la tensión arterial y produciéndose mejoría en el cuadro clínico, así como en el nivel plaquetario, dándose posteriormente de alta.

En un control ambulatorio ya en la semana 28 de gestación se diagnostica mediante ecografía de un retraso de crecimiento intrauterino (CIR) con una ecobiometría fetal que corresponde a 5 semanas menos de amenorrea, con líquido amniótico disminuido y placenta de tipo II. Posteriormente, la gestante es derivada a nuestro hospital, centro de referencia, donde se confirma la existencia de un CIR con ecobiometría en semana 29 que corresponde a una biometría 5 semanas menor, con un oligoamnios grave con ILA de 4, una placenta tipo III y flujo Doppler con índice de resistencia umbilical patológico (IRU 1,2). Durante los primeros días de ingreso comienza a presentar ci-

fras tensionales elevadas por lo que se inicia tratamiento hipotensor con labetalol vía oral 200 mg/8 h. En las analíticas que se le realizan en su ingreso aparece una plaquetopenia de 14.000/ $\mu$ l y una hemoglobina de 10,7 g. Se inicia pauta de maduración pulmonar con dos dosis intramusculares de betametasona; posteriormente se inicia tratamiento con prednisona 70 mg/día a dosis decrecientes; 10 días después de la instauración de tratamiento con prednisona, la paciente comienza bruscamente con un cuadro clínico con cefaleas, aumento de la tensión arterial y exantema cutáneo, por lo que se decide suspender el tratamiento con prednisona cuando estas cifras estaban alrededor de las 20.000 plaquetas/ $\mu$ l y se subió el tratamiento de labetalol a 300 mg/8 h.

Durante su ingreso se le realizaron 2 ecografías más en las semanas 30 y 31, en las que se apreciaba que el feto iba creciendo ya que mantenía esas mismas 5 semanas de desfase en la biometría, con un líquido amniótico disminuido, con ILA 4-5 y la placenta tipo III en cara anterior. El Doppler umbilical seguía patológico y el de la arteria cerebral media era normal, con registros no estresantes con patrón reactivo 9-10.

En la semana 31 y 6 días se observa un registro fetal con patrón decelerativo y un estudio ecográfico donde se observa un feto vivo en situación longitudinal y presentación cefálica con ecobiometría 5 semanas menor, oligoamnios prácticamente total, placenta tipo III y un Doppler en arteria umbilical y cerebral media patológicos, por lo que se decide la finalización de la gestación mediante cesárea electiva previa transfusión de 8 U de plaquetas. La cesárea cursa sin problemas pero en el puerperio inmediato aparece un cuadro de metrorragia importante que se controla con oxitócicos y prostaglandinas F2- $\alpha$  por vía intramuscular. Se obtiene un feto varón con un peso de 1.000 g, con buena adaptación cardiorrespiratoria inmediata con test de Apgar 8/9/10, que evoluciona bien. El recién nacido permanece sin complicaciones, no ha presentado plaquetopenia en las analíticas que se le han realizado.

Durante el postoperatorio la paciente es trasladada a la unidad de cuidados intensivos para su mejor control, y cursa con cifras tensionales elevadas que ceden con labetalol intravenoso a dosis de 50 mg en inyección lenta. En las analíticas postoperatorias aparecen cifras de plaquetas de 39.000/ $\mu$ l y de hemoglobina de 8,5 g. Se le da de alta al quinto día, asintomática y con cifras tensionales normalizadas. Sólo con tratamiento antianémico vía oral y se remite para su seguimiento al servicio de hematología y hemoterapia.



## CONCLUSIONES

La trombopenia inmunológica es el trastorno hemorrágico más frecuente aparecido durante la gestación. Se produce destrucción plaquetaria por autoanticuerpos. La enfermedad puede complicar el embarazo y aparecer sangrados durante el mismo, o con más frecuencia con hemorragias durante el parto y puerperio. Como la destrucción plaquetaria es causada por anticuerpos tipo IgG, éstos pueden atravesar la barrera fetoplacentaria y producir afección fetal<sup>42</sup>, produciéndose en el 15% de los casos un cuadro de trombopenia fetal grave con graves complicaciones hemorrágicas fetales y neonatales, en especial de sangrado intracraneal, sobre todo durante el trabajo de parto vaginal<sup>43-45</sup>. El cuadro de hemorragia intracraneal se puede repetir en siguientes embarazos. La afección fetal no tiene una relación directa con las cifras de plaquetas maternas. Según refieren Baptista et al<sup>46</sup>, los fetos con mayor posibilidad de complicarse con un cuadro de trombopenia son los hijos de gestantes con cuadro de trombopenia inmunológica crónica activa, antecedentes de trombopenia idiopática refractaria a tratamiento o inicio agudo de la enfermedad durante el embarazo. En cambio, los hijos de madres con inactividad de la enfermedad o que han sido tratadas con esplenectomía tienen muchas menos complicaciones. El tratamiento se realiza básicamente con esteroides por vía oral y en algún caso refractario con el uso de gammaglobulinas intravenosas. La esplenectomía durante el embarazo estaría indicada solamente en casos seleccionados; el mejor momento es durante el segundo trimestre. El control obstétrico de estas pacientes debe de ser estrecho, con recuentos frecuentes del recuento plaquetario. La ecografía y el Doppler de arteria cerebral media se han propuesto como métodos de diagnóstico temprano de hemorragias intracraneales intraútero, y la funiculocentesis como medida para valorar la afección fetal y así decidir la vía del parto, aunque existen múltiples controversias sobre esta medida.

## RESUMEN

La trombocitopenia inmunológica engloba una serie de entidades clínicas adquiridas cuya base fisiopatológica es la acción de un autoanticuerpo antiplaquetario. Describimos el caso de una primigesta con un cuadro de trombocitopenia inmunológica idiopática diagnosticada en la infancia, en situación estable, que se agravó durante la gestación cursando con trombopenia grave, sintomatología hemorrágica leve y un cuadro de hipertensión inducida por el embarazo, que se complicó con un crecimiento intrauterino retardado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Burrows RF. Platelet disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:115-9.
2. Salim R, Nachum Z, Shalev E. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Harefuah* 2001;140:236-42.
3. Greaves M. Autoimmune thrombophilic syndromes. *Haematologica* 1999;84(Suppl EHA 4):32-5.
4. Paternoster DM, Santarossa C, Manfreda G. Idiopathic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;65:207-8.
5. Egerman RS, Sibai BM. Imitators of preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:551-62.
6. Gilabert J, Galbis M, Aznar J, Monleón J. Alteraciones de la hemostasia en obstetricia. En: *Clínica ginecológica* 11. Barcelona, Caracas, Bogotá: Salvat, 1988.
7. Christiaens GC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:373-80.
8. Porcelijn L, Von dem Borne AE. Immune-mediated thrombocytopenias: basic and immunological aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:331-41.
9. Bonnar J, Hathaway WE. Hemostatic disorders of the pregnant women and newborn infant. New York, Toronto: John Wiley & Sons, 1987.
10. Wiley JS. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Med J Aust* 1999;170:196-7.
11. Moccia F. Two cases of autoimmune thrombocytopenic purpura associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Ital Med Int* 1999;14:114-7.
12. Rajantie J, Juvonen E. Diagnostics and treatment of thrombocytopenia *Duodecim* 1998;114:1203-9.
13. De Spirlet M, Goffinet F, Philippe HJ, Bailly M, Couderc S, Nisand I. Prenatal diagnosis of a subdural hematoma associated with reverse flow in the middle cerebral artery: case report and literature review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:72-6.
14. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000;37:275-89.
15. Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, Belfort MA, Gonik B. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: successes, failures, and promises. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4 Suppl):S133-8.
16. Sandler SG. Treating immune thrombocytopenic purpura and preventing Rh alloimmunization using intravenous rho (D) immune globulin. *Transfus Med Rev* 2001;15:67-76.
17. Clark AL. Clinical uses of intravenous immunoglobulin in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:368-80.
18. Blanchette V, Carcao M. Intravenous immunoglobulin G and anti-D as therapeutic interventions in immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998;19:279-88.
19. Shimano S, Murayama K, Yokohama A, Murata N, Tsuchiya J. Marked thrombocytopenia after high-dose intravenous gamma globulin in a pregnant woman with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki* 1999;40:318-23.
20. Lush R, Iland H, Peat B, Young G. Successful use of dapsone in refractory pregnancy-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Aust N Z J Med* 2000;30:105-7.
21. Euliano TY. Cesarean section combined with splenectomy in a parturient with immune thrombocytopenic purpura. *J Clin Anesth* 2001;13:313-8.
22. Bussell JB. Splenectomy-sparing strategies for the treatment and long-term maintenance of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37 (Suppl 1):1-4.
23. Gottlieb P, Axelsson O, Bakos O, Rastad J. Splenectomy during pregnancy: an option in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106: 373-5.

24. Burrows R. Splenectomy during pregnancy: an option in treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1330-1.
25. Sendag F, Kazandi M, Terek MC. Splenectomy combined with cesarean section in a patient with severe immunological thrombocytopenic purpura refractory to medical therapy. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:85-8.
26. Mori T, Karasawa F, Fukuda I, Tokunaga M, Shizukuishi M, Kawatani Y, et al. Anesthetic management of cesarean section for a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Masui* 2000;49:903-5.
27. Anglin BV, Rutherford C, Ramus R, Lieser M, Jones DB. Immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: laparoscopic treatment. *JSLs* 2001;5:63-7.
28. Iwase K, Higaki J, Yoon HE, Mikata S, Tanaka Y, Takahashi T, et al. Hand-assisted laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11:53-6.
29. Szymanski W, Sarap J, Kujawa A, Pasinska M. The course of pregnancy and delivery among women with thrombocytopenia. *Ginekol Pol* 1998;69:1003-6.
30. Gilabert J, Mira Y, Ridocci F, Lozano I, Aznar J. Valoración plaquetar fetal intraparto. ¿Es útil en el manejo de la trombopenia inmune neonatal? *Rev Diag Biol* 1987;36:247-50.
31. Forestier F, Daffos F, Kaplan C, Sole Y. The development of the coagulation in human fetus and the prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with fetal blood sampling. En: *Haemostasis and thrombosis in obstetrics and gynecology*. Greer.
32. Peleg D, Hunter SK. Perinatal management of women with immune thrombocytopenic purpura: survey of United States perinatologists. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:645-9.
33. Razafintsalama T, Coiffic J, Godin O, Lassel L, Chevrant-Breton O, Poulain P. Percutaneous umbilical blood sampling in pregnant women with thrombocytopenia. Apropos of 35 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000;29: 176-84.
34. Vianelli N, Baravelli S, Milano V, Rizzo N, Catani L, Tura S. Percutaneous umbilical blood sampling in the management of immune thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Haematologica* 1998;83:1127-8.
35. Wegnelius G, Elinder G. Idiopathic thrombocytopenia during pregnancy. The risk in connection with umbilical blood sampling is probably greater than the benefit. *Lakartidningen* 2001;98:3403-9.
36. Widmer A, Bruhwiler H, Krause M, Luscher KP. Severe autoimmune thrombocytopenia in pregnancy. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1999;203:258-60.
37. Kaplan C, Dalfos F, Forestier F, Tertian T, Catherine N, Pons J C, et al. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990;336:979-82.
38. Faridi A, Rath W. Differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy. *Zentralbl Gynakol* 2001;123:80-90.
39. Tomicic M, Dekovic M, Jaksic J, Stoini E, Drazic V, Gracovac B, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura caused by anti-HPA-1a alloantibodies. Case report. *Lijec Vjesn* 2001;123:70-3.
40. Sainio S, Javela K, Kekomaki R, Teramo K. Thrombopoietin levels in cord blood plasma and amniotic fluid in fetuses with alloimmune thrombocytopenia and healthy controls. *Br J Haematol* 2000;109:330-5.
41. Bussel J, Kaplan C. The fetal and neonatal consequences of maternal alloimmune thrombocytopenia. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:391-408.
42. Kaplan C. Immune thrombocytopenia in the foetus and the newborn: diagnosis and therapy. *Transfus Clin Biol* 2001;8:311-4.
43. Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Kishida T, Ebina Y, Kaneuchi M, et al. Passive immune thrombocytopenia in neonates of mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence and risk factors. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:491-6.
44. Kroll H, Bein G. Neonatal autoimmune thrombocytopenia. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:1435-6.
45. Song TB, Lee JY, Kim YH, Choi YY. Low neonatal risk of thrombocytopenia in pregnancy associated with immune thrombocytopenic purpura. *Fetal Diagn Ther*, 1999;14:216-9.
46. Baptista HA, Mejía MD, Vidal VM, Rosenfeld F, Hernández R, Ángeles R. Neonatal consequences of maternal autoimmune thrombocytopenic purpura. *Sangre (Barc)* 1999;44:24-9.