บทความฟื้นวิชา

การวินิจฉัยสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์

The diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy

บุณฑริกา สุวรรณวิบูลย์
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (จำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150x10^9/ลิตร) พบได้ร้อยละ 6.6-11.6 ของการตั้งครรภ์ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน[1-3] และพบได้บ่อยที่สุดในช่วงไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์[1,2,4,5] อย่างไรก็ตาม จำนวนเกล็ดเลือดที่ต่ำกว่า 100x10^9/ลิตร พบเพียงร้อยละ 1 ของหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน[96] โดยสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาของการตั้งครรภ์ ที่ทำให้เกิด hemodilution เนื่องจากปริมาณพลาสมาที่เพิ่มขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ และมีการเพิ่มขึ้นของ platelet activation และ platelet clearance[7,8] ทั้งนี้จำนวนเกล็ดเลือดในหญิงตั้งครรภ์จะแตกต่างกันไปในแต่ละไตรมาส โดยจำนวนเกล็ดเลือดจะเริ่มลดลงตั้งแต่ไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ต่อเนื่องไปในไตรมาสที่สองและสาม จนมีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุดในระยะก่อนคลอด[4,9] ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือดในหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจะต่ำกว่าค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือดในหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[2,4] โดยมีค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือดก่อนคลอดอยู่ระหว่าง 217-237 x10^9/ลิตร และมีขอบล่างของค่าปกติของจำนวนเกล็ดเลือดอยู่ระหว่าง 101-124x10^9/ลิตร[4,10,11] อย่างไรก็ตาม โรคตามระบบหรือพยาธิสภาพอื่นๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์สามารถส่งผลให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้ซึ่งผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาอย่างเหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารก[12] ดังนั้น การวินิจฉัยแยกโรคที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์อย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญเพื่อช่วยในการวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป โดยในบทความนี้ จะกล่าวถึงสาเหตุที่สำคัญและแนวทางการวินิจฉัยแยกโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์เป็นหลัก

สาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์

สาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์อาจจำแนกเป็นสองประเภท ได้แก่ สาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่จำเพาะกับการตั้งครรภ์ ซึ่งจะพบเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ และสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่ไม่จำเพาะกับการตั้งครรภ์ ซึ่งสามารถพบได้ทั้งในหญิงตั้งครรภ์และบุคคลทั่วไป[6,13] (Table 1)

Table 1 สาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์[6,7,11,13-15]

สาเหตุที่จำเพาะกับการตั้งครรภ์	สาเหตุที่ไม่จำเพาะกับการตั้งครรภ์
Gestational thrombocytopenia (GT)	Immune thrombocytopenia
Preeclampsia (PEC)	Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets)	Complement-mediated hemolytic-uremic syndrome (CM-HUS)
Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)	Disseminated intravascular coagulation (DIC)
	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เป็นแต่กำเนิด
	โรคของไขกระดูก เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว, โรคไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia), myelodysplastic syndrome และมะเร็งที่กระจายเข้าไขกระดูก เป็นต้น
	ภาวะขาดวิตามินบี 12 และโฟเลท
	โรควอนวิลลิแบรนด์ชนิด 2B
	Splenic sequestration

สาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่จำเพาะกับการตั้งครรภ์

- **Gestational Thrombocytopenia**

Gestational thrombocytopenia (GT) คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150x10^9/ลิตร[14] แต่โดยทั่วไปมักมีระดับเกล็ดเลือดที่สูงกว่า 75-80x10^9/ลิตร[11] พบในร้อยละ 4.4-11.6 ของการตั้งครรภ์ และเป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่พบได้บ่อยที่สุดในหญิงตั้งครรภ์[6,14,16] ทั้งนี้ ภาวะ hemodilution จากปริมาณพลาสมาที่เพิ่มขึ้นและ platelet clearance ที่มากขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ เป็นปัจจัยสำคัญที่อาจส่งผลทำให้เกิด GT[11] โดยลักษณะที่สำคัญของภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก GT ดังแสดงใน Table 2[11,14]

การวินิจฉัย Gestational Thrombocytopenia

เนื่องจากไม่มีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะในการวินิจฉัย GT[11] การวินิจฉัย GT ควรพิจารณาจากลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก GT ดังแสดงในตารางที่ 2 และวินิจฉัยแยกสาเหตุอื่นของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ออกไปก่อน (Table 6)

- **Preeclampsia**

Preeclampsia (PEC) เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำในร้อยละ 5-21 ของหญิงตั้งครรภ์[1-3,11] พบได้ 1 ใน 20 การตั้งครรภ์[18] โดยร้อยละ 50 ของหญิงตั้งครรภ์ที่มี PEC จะมีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 100x10^9/ลิตร[14] ทั้งนี้อาจพบจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 80-100 x10^9/ลิตร ในผู้ป่วย PEC ที่มีอาการรุนแรง[13,19] หรือมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่อาจทำให้มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมด้วย[14] ทั้งนี้ PEC เป็นภาวะผิดปกติระหว่างการตั้งครรภ์ที่สัมพันธ์กับความดันโลหิตสูงที่เกิดขึ้นหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ จัดอยู่ในกลุ่ม thrombotic microangiopathy (TMA) ที่สัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ที่พบได้บ่อยที่สุดในระยะท้ายของไตรมาสที่สองหรือในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์[13,14] โดยภาวะเกล็ดเลือดต่ำอาจเกิดขึ้นก่อนที่ลักษณะทางคลินิกอื่นๆ ของ PEC จะปรากฏชัด[11]

สาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำใน PEC ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าการทำลายเกล็ดเลือดและการกระตุ้นเกล็ดเลือดมีความสัมพันธ์กับ PEC[11] โดยพบว่า extracellular vesicles ที่เกิดจาก syncytiotrophoblasts จากรกในผู้ป่วย PEC อาจส่งเสริมการกระตุ้นเกล็ดเลือดและส่งผลให้เกิดภาวะขาดเลือดของรกและหลอดเลือดขนาดเล็ก[20,21] นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือดร่วมด้วยใน PEC[11]

การวินิจฉัย preeclampsia

ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยเป็น PEC เมื่อมีความดันโลหิตสูงที่เกิดขึ้นใหม่หลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ ในหญิงที่มีความดันโลหิตปกติมาก่อน ร่วมกับการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ[19] ดังแสดงใน Table 3 เกณฑ์การวินิจฉัยข้อ 1 หรือหากตรวจไม่พบโปรตีนในปัสสาวะต้องมีลักษณะที่เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยข้อ 2 ใน Table 3[19]

ผู้ป่วย PEC ที่มีอาการรุนแรง (preeclampsia with severe features) จะมี SBP มากกว่าหรือเท่ากับ 160 มม.ปรอท หรือ DBP มากกว่าหรือเท่ากับ 110 มม.ปรอท ร่วมกับเกณฑ์การวินิจฉัย PEC ข้อใดข้อหนึ่งในข้อ 2 ดังกล่าวไปแล้วข้างต้น[22] นอกจากนี้ควรเฝ้า

Table 2 ลักษณะของภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่พบใน gestational thrombocytopenia[11,14]

ลักษณะของภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่พบใน gestational thrombocytopenia (GT)	
● ไตรมาสที่เริ่มพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	พบได้ในทุกระยะของการตั้งครรภ์แต่พบได้บ่อยที่สุดในช่วงกลางไตรมาสที่ 2 ถึงไตรมาสที่ 3
● จำนวนเกล็ดเลือด	ส่วนใหญ่มีจำนวนเกล็ดเลือดไม่ต่ำกว่า 75x10^9/ลิตร ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100x10^9/ลิตร พบได้ร้อยละ 1-5
● อาการเลือดออกผิดปกติ	ไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ
● จำนวนเกล็ดเลือดหลังการตั้งครรภ์	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำเกิดขึ้นเฉพาะในระหว่างการตั้งครรภ์ และจำนวนเกล็ดเลือดจะกลับสู่ระดับปกติภายในระยะเวลา 1-2 เดือนหลังคลอด
● การกลับเป็นซ้ำของภาวะเกล็ดเลือดต่ำในการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก GT สามารถกลับเป็นซ้ำได้ในการตั้งครรภ์ครั้งต่อไป[17] โดยมีความเสี่ยงในการเกิด GT สูงขึ้น 14.2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่เคยมีประวัติเป็น GT[4]
● ผลต่อจำนวนเกล็ดเลือดของทารกในครรภ์หรือทารกแรกเกิด	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำของทารกในครรภ์หรือทารกแรกเกิดในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็น GT พบได้น้อยและไม่รุนแรงโดยมีรายงานอุบัติการณ์ของภาวะเกล็ดเลือดต่ำในทารกแรกเกิดคิดเป็นร้อยละ 0.1-2.3[1, 3]
● การรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIG) หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์	GT ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIG) หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์

Table 3 การวินิจฉัย preeclampsia (PEC)[19]

1. เกณฑ์การวินิจฉัย PEC ในกรณีที่ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย (มีความดันโลหิตสูงที่เกิดขึ้นใหม่หลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ โดยลักษณะของความดันโลหิตสูงเข้าได้กับข้อ 1.1 หรือ 1.2)	**2. เกณฑ์การวินิจฉัย PEC ในกรณีที่ตรวจไม่พบโปรตีนในปัสสาวะ** (มีความดันโลหิตสูงที่เกิดขึ้นใหม่หลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ ร่วมกับการตรวจพบภาวะต่างๆ ในข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้)
1.1 ค่าความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure-SBP) มากกว่าหรือเท่ากับ 140 มม.ปรอท หรือค่าความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure-DBP) มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มม.ปรอท อย่างน้อย 2 ครั้งจากการวัดห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง[19]	2.1 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า $100x10^9$/ลิตร
1.2 SBP มากกว่าหรือเท่ากับ 160 มม. ปรอท หรือค่า DBP มากกว่าหรือเท่ากับ 110 มม.ปรอทอย่างน้อย 2 ครั้งจากการวัดห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง[19]	2.2 การทำงานของไตผิดปกติ ได้แก่ ค่าครีเอตินินในซีรัมมากกว่า 1.1 มก./ดล. หรือมีค่าสูงขึ้นเป็นสองเท่าในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไต
1.3 ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะที่เข้าเกณฑ์ในข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้[19] ● ตรวจพบโปรตีนมากกว่าหรือเท่ากับ 300 มก.จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือตรวจพบโปรตีนในปริมาณเดียวกันจากการคำนวณจากปัสสาวะที่เก็บเป็นช่วงเวลา[19] ● อัตราส่วนโปรตีนต่อครีเอตินินมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3[19] ● ตรวจพบโปรตีน 2+ จากแถบตรวจปัสสาวะ (urine dipstick)[19]	2.3 การทำงานของตับผิดปกติ ได้แก่ ค่า transaminases สูงขึ้นเป็นสองเท่าของค่าปกติ หรือมีอาการปวดบริเวณใต้ชายโครงขวาหรือบริเวณลิ้นปี่ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา 2.4 ภาวะ pulmonary edema 2.5 อาการปวดศีรษะที่ไม่เคยเป็นมาก่อน ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาและไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายได้ 2.6 มีการมองเห็นที่ผิดปกติ

ระวังอาการอย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันการชักที่นำไปสู่ภาวะ eclampsia ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตของหญิงตั้งครรภ์และอาจนำไปสู่การขาดออกซิเจนอย่างรุนแรง การบาดเจ็บ และการติดเชื้อในปอดเนื่องจากการสำลัก[19] ทั้งนี้ eclampsia สามารถเกิดขึ้นในระยะก่อนคลอด ระหว่างการคลอดหรือหลังคลอด[19] โดยร้อยละ 78-83 ของผู้ป่วย eclampsia มีอาการแสดงของ cerebral irritation นำมาก่อน เช่น อาการปวดศีรษะรุนแรงบริเวณหน้าผากหรือท้ายทอยที่ไม่ดีขึ้น ตามัว กลัวแสง และมีความรู้สึกตัวที่ลดลง[19]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบใน PEC ดังแสดงใน Table 6 นอกจากนี้ยังพบว่าการส่งตรวจ soluble fms-like tyrosine kinase1/placental growth factor ratio ที่มีอัตราส่วนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 38 มี negative predictive value ของการเกิด PEC ในระยะสั้นในหญิงที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 99.3[13,23]

- **HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome**

HELLP syndrome สาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ที่อยู่ในกลุ่ม TMA ที่สัมพันธ์กับการตั้งครรภ์เช่นเดียวกับ preeclampsia โดยอาจเป็นลักษณะหนึ่งของ preeclampsia ที่มีความรุนแรงมากกว่า[14] มีลักษณะเด่น คือ จำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า $100x10^9$/ลิตร ร่วมกับการตรวจพบเอนไซม์ตับที่สูงขึ้นและ microangiopathic hemolytic anemia[7,14] พบได้ร้อยละ 0.2-0.8 ของการตั้งครรภ์[7,24] หรือ 1 ใน 1,000 การตั้งครรภ์[18] มักเกิดขึ้นในไตรมาสที่สาม[24] และพบว่าร้อยละ 8-24 ของผู้ป่วย preeclampsia ที่มีอาการรุนแรง หรือ eclampsia จะเกิด HELLP syndrome[7,25] ผลการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) พบว่า ร้อยละ 7.2 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น HELLP syndrome มีการกลับเป็นซ้ำในการตั้งครรภ์ภายหลัง และร้อยละ 36.3 มีภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูงหรือภาวะทารกโตช้าในครรภ์ร่วมด้วย[7,26]

การวินิจฉัย HELLP syndrome

อาการแสดงทางคลินิกของ HELLP ได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน และปวดศีรษะ แต่อาการตัวเหลืองตาเหลืองพบได้น้อย และพบภาวะ disseminated intravascular coagulation ในร้อยละ 20 ของผู้ป่วย[14,24,25,27] แพทย์ควรสงสัยภาวะ HELLP ในผู้ป่วย preeclampsia ที่มีอาการรุนแรง เช่น มีจำนวนเกล็ดเลือดลดลงอย่างต่อเนื่อง มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก และมีการทำงานของตับที่ลดลง[7,14,24,25] โดยส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อแยกจากภาวะอื่นที่ทำให้เกิด TMA ดังสรุปไว้ใน Table 6

- **Acute fatty liver of pregnancy**

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ที่มีความรุนแรงและสัมพันธ์กับภาวะตับวายและการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ[18] พบได้ 1 ใน

5,000-10,000 การตั้งครรภ์ และมักพบในไตรมาสที่สาม ลักษณะเด่น คือมีภาวะตับวายอย่างรวดเร็ว[14] โดยพยาธิกำเนิดยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจนแต่อาจมีความเกี่ยวข้องกับระดับเอสโตรเจนที่สูงขึ้น ความผิดปกติของกระบวนการเผาผลาญกรดไขมันและการทำงานของไมโทคอนเดรียที่ผิดปกติในตับ[7,18,28]

อาการแสดงของ AFLP ได้แก่ ปวดท้อง เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน และมีอาการของภาวะตับวาย หรืออาการของโรคสมอง (encephalopathy) ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเลวลง[7] นอกจากนี้ผู้ป่วย AFLP ที่มีการทำงานของตับผิดปกติรุนแรงจะตรวจพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะ disseminated intravascular coagulation และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ซึ่งมักมีความรุนแรงที่ไม่สัมพันธ์กับการทำงานที่ผิดปกติของตับ หรืออาจพบโรคสมองจากตับ (hepatic encephalopathy) ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่ช่วยแยก AFLP จากสาเหตุอื่นของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์[14,27]

การวินิจฉัย acute fatty liver of pregnancy

หญิงตั้งครรภ์ที่มีลักษณะที่เข้าตามเกณฑ์การวินิจฉัย Swansea มากกว่าหรือเท่ากับ 6 ข้อดังแสดงใน Table 4 จะได้รับการวินิจฉัยเป็น AFLP[7,29] นอกจากนี้ อาจตรวจพบการลดลงของ antithrombin ในพลาสมา ซึ่งอาจเป็นเครื่องบ่งชี้ถึงภาวะ AFLP ในระยะแรกเริ่ม ทั้งนี้ ควรวินิจฉัยแยกโรค AFLP จากสาเหตุอื่นที่ทำให้มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำดังแสดงใน Table 6

สาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่ไม่จำเพาะกับการตั้งครรภ์

- **Thrombotic thrombocytopenic purpura**

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำในกลุ่ม TMA ที่ไม่จำเพาะกับการตั้งครรภ์ เกิดจากภาวะพร่อง ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) ที่เกิดจากความผิดปกติแต่กำเนิดทำให้มีการสร้าง ADAMTS13 ลดลง (Upshaw-Schulman syndrome หรือ congenital TTP; cTTP)[14] หรืออาจเกิดขึ้นในภายหลังเนื่องจากผู้ป่วยมีการสร้างแอนติบอดีต่อ ADAMTS13 (antibody-induced TTP; aTTP)[14] ซึ่งสามารถตรวจพบ anti-ADAMTS13 IgG ได้ในร้อยละ 75 ของผู้ป่วย TTP ที่มีอาการในระยะเฉียบพลัน[30] ภาวะพร่อง ADAMTS13 ส่งผลให้มีวอนวิลลิแบรนด์ แฟคเตอร์ มัลติเมอร์ขนาดใหญ่ถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือดและเกิดการเกาะกลุ่มกันระหว่างวอนวิลลิแบรนด์ แฟคเตอร์และเกล็ดเลือด เกิดเป็นลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (small arterioles) ที่มีเกล็ดเลือดเป็นองค์ประกอบหลัก นำไปสู่การขาดเลือดของเนื้อเยื่อ การทำลายเกล็ดเลือด และ microangiopathic hemolytic anemia[30]

TTP พบได้ในทุกระยะของการตั้งครรภ์แต่พบได้บ่อยในครึ่งหลังของการตั้งครรภ์หรือในระยะหลังคลอด[14,18,31] และอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิตของมารดาและทารก[14] โดยมีรายงานการเสียชีวิตของทารกในครรภ์ประมาณร้อยละ 40[30] ทั้งนี้ พบอุบัติการณ์ของ aTTP ประมาณ 1 ใน 200,000 การตั้งครรภ์[14,31,32] ผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 10 ของหญิงที่มี aTTP และ ร้อยละ 25-50 ของหญิงที่เป็น cTTP มีอาการแสดงของ TTP ครั้งแรกระหว่างการตั้งครรภ์โดยพบได้บ่อยในการตั้งครรภ์ครั้งแรกหรือในระยะหลังคลอด[31] ซึ่งอาจเกิดจากการเพิ่มขึ้นของระดับวอนวิลลิแบรนด์ แฟคเตอร์ ตลอดการตั้งครรภ์จนถึงระยะหลังคลอดและการลดลงของระดับ ADAMTS13 ซึ่งเกิดขึ้นเป็นปกติระหว่างการตั้งครรภ์แต่โดยทั่วไปหญิงตั้งครรภ์ยังคงมีระดับ ADAMTS13 อยู่ในเกณฑ์ปกติ[14,18] นอกจากนี้ TTP ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด PEC ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนในหญิงตั้งครรภ์มากยิ่งขึ้น[14]

การวินิจฉัย thrombotic thrombocytopenic purpura

ในการวินิจฉัย TTP ควรพิจารณาลักษณะทางคลินิกร่วมกับผลการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยลักษณะทางคลินิกที่สำคัญในผู้ป่วย TTP ได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง ซึ่งส่วนใหญ่จะมี

Table 4 การวินิจฉัย acute fatty liver of pregnancy ตามเกณฑ์การวินิจฉัย Swansea

ให้การวินิจฉัยเป็น AFLP ถ้ามีลักษณะดังต่อไปนี้มากกว่าหรือเท่ากับ 6 ข้อ	
• อาเจียน	• ค่าบิลิรูบินสูงกว่า 0.8 มก./ดล.
• ปวดท้อง	• ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (น้อยกว่า 72 มก./ดล.)
• กระหายน้ำมาก/ปัสสาวะมาก (polydipsia/polyuria)	• กรดยูริกสูง (มากกว่า 5.7 มก./ดล.)
• อาการของโรคสมอง (encephalopathy)	• ค่าครีเอตินินในเลือดมากกว่า 1.7 มก./ดล.
• มีน้ำในช่องท้องหรือตรวจพบ bright liver จากการตรวจอัลตราซาวด์	• การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (prothrombin time มากกว่า 14 วินาที หรือ activated partial thromboplastin time มากกว่า 34 วินาที)
• ตรวจพบ microvascular steatosis จากการตรวจชิ้นเนื้อตับ	• ค่าแอมโมเนียในเลือดมากกว่า 27.5 มก./ดล.
• เม็ดเลือดขาวมากกว่า $11x10^9$/ลิตร	• ค่า aspartate หรือ alanine aminotransferase มากกว่า 42 ยูนิต/ลิตร

จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 30x10^9/ลิตร และ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) ในสเมียร์เลือด[30] โดยมักพบร่วมกับอาการผิดปกติที่สัมพันธ์กับภาวะขาดเลือดของอวัยวะ ได้แก่

- อาการผิดปกติทางระบบประสาท พบได้ในร้อยละ 60 ของผู้ป่วย ได้แก่ อาการปวดศีรษะ สับสน อาการของโรคหลอดเลือดสมอง ซึมลง หมดสติ หรือชัก[30,33]
- อาการผิดปกติของหัวใจ พบได้ในร้อยละ 25 ของผู้ป่วย ได้แก่ ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยมีหรือไม่มีอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด[30, 34]
- อาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากลำไส้ขาดเลือด พบได้ในร้อยละ 35 ของผู้ป่วย ได้แก่ อาการปวดท้อง ถ่ายเหลว[30, 35]
- อาการผิดปกติของไต ได้แก่ การมีโปรตีนหรือเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ[30] หรือภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งพบได้ร้อยละ 10-27 ของผู้ป่วย TTP ที่มีอาการรุนแรง[30, 36]

สำหรับลักษณะทางคลินิก 5 ประการที่เคยมีการกล่าวถึงในการวินิจฉัยผู้ป่วย TTP (clinical pentad) ได้แก่ ไข้ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ลักษณะ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) ในสเมียร์เลือด อาการทางระบบประสาท และการทำงานของไตที่ผิดปกติพบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วย TTP ที่อยู่ในระยะเฉียบพลัน[30]

ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ควรพิจารณาให้การวินิจฉัย TTP ในกรณีที่ตรวจพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เข้าได้กับ TMA แต่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย PEC ชนิดรุนแรงหรือ HELLP syndrome ภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทร่วมด้วย และในกรณีที่จำนวนเกล็ดเลือดยังต่ำกว่า 100x10^9/ลิตร ภายใน 48-72 ชั่วโมงหลังคลอด[14]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการวินิจฉัย TTP ดังแสดงใน Table 5

- **Complement-mediated hemolytic-uremic syndrome**

Complement-mediated hemolytic-uremic syndrome (CM-HUS) เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำในกลุ่ม TMA ที่ไม่จำเพาะกับการตั้งครรภ์ โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 1 ใน 25,000 การตั้งครรภ์[37] ซึ่งร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมีอาการแสดงของ CM-HUS ในระยะหลังคลอด[14] และร้อยละ 20 เกิดในระยะก่อนคลอดได้ในทุกไตรมาสของการตั้งครรภ์[14] ทั้งนี้ ร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยมีอาการแสดงของ CM-HUS เป็นครั้งแรกระหว่างการตั้งครรภ์ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการกระตุ้นระบบ complement ในระหว่างการตั้งครรภ์ตามปกติ[14] โดยลักษณะทางคลินิกของ CM-HUS ในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ซึ่งส่วนใหญ่จำนวนเกล็ดเลือดจะสูงกว่า 50x10^9/ลิตร การทำงานของไตที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง และลักษณะ MAHA ในสเมียร์เลือด ในผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของ PEC, HELLP หรือ TTP[14]

Table 5 การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการวินิจฉัย thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)[30]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น	การส่งตรวจที่จำเพาะเพื่อยืนยันการวินิจฉัย TTP
CBC, peripheral blood smear, reticulocyte count • พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับโลหิตจาง, เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนสูง, ลักษณะ MAHA ในสเมียร์เลือด ที่มี schistocytes มากกว่าร้อยละ 1 และ ผล direct Coombs test เป็นลบ (ยกเว้นในกรณีของ TTP ที่สัมพันธ์กับโรคออโตอิมมูน)	ADAMTS13 activity • ผู้ป่วย TTP จะมีระดับ ADAMTS13 activity ที่ต่ำกว่าร้อยละ 10 ของค่าที่ตรวจพบในคนปกติ • ควรส่งตรวจระดับ ADAMTS13 activity ก่อนการรักษาด้วย fresh frozen plasma (FFP) หรือ therapeutic plasma exchange (TPE) เนื่องจากผลการตรวจของผู้ป่วยอาจถูกรบกวนโดยปริมาณ ADAMTS13 activity ในพลาสมาที่ได้รับจาก FFP หรือ TPE[30]
BUN, Cr, urinalysis • อาจพบโปรตีนหรือเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ และอาจพบค่ายูเรียและครีเอตินินที่สูงขึ้น	Anti-ADAMTS13 IgG หรือการส่งตรวจ ADAMTS13 inhibitor • พิจารณาส่งตรวจในผู้ป่วยที่มีระดับ ADAMTS13 น้อยกว่าร้อยละ 10 เพื่อช่วยในการวินิจฉัย aTTP หากตรวจพบแอนติบอดีหรือสารต้านต่อ ADAMTS13
Cardiac troponin, electrocardiogram • พบค่า cardiac troponin สูงขึ้นในร้อยละ 60 ของผู้ป่วย TTP ซึ่งส่วนใหญ่ไม่มีอาการผิดปกติของหัวใจ • ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบได้ในร้อยละ 10 ของผู้ป่วย	การกลายพันธุ์ของยีน ADAMTS13 • พิจารณาส่งตรวจในกรณีที่ไม่พบแอนติบอดีหรือสารต้านต่อ ADAMTS13 เพื่อยืนยันการวินิจฉัย cTTP[30]
Lactate dehydrogenase (LDH) • ระดับ LDH สูง แสดงถึงความเสียหายของเนื้อเยื่อ	

CM-HUS ในหญิงตั้งครรภ์เกิดจากความผิดปกติของการกระตุ้น alternative complement pathway ระหว่างการตั้งครรภ์ ทำให้เกิดการแตกของเม็ดเลือดแดงร่วมกับการกระตุ้นเกล็ดเลือดและเอนโดทีเลียมซึ่งนำไปสู่การเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดขนาดเล็กโดยเฉพาะอย่างยิ่งหลอดเลือดที่ไต[37] ทำให้การทำงานของไตผิดปกติและเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวาย[7,37] ผลการศึกษาพบว่า CM-HUS มีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางพันธุกรรมหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภายหลังที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการกระตุ้นระบบ complement เช่น การกลายพันธุ์ของ Factor H, *MCP* (CD46), Factor I และ Thrombomodulin ทำให้เกิดความผิดปกติในการควบคุมการกระตุ้น alternative complement pathway[37] และการสร้างแอนติบอดีต่อ Factor H สามารถรบกวนการควบคุมการกระตุ้นระบบ complement ได้[37] นอกจากนี้ การกลายพันธุ์ของ C3 และ Factor B ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ C3 convertase มีระยะเวลานานขึ้นและช่วยป้องกันการกำจัด C3 convertase ส่งผลให้มีการกระตุ้นระบบ complement เพิ่มขึ้น[37]

การวินิจฉัย complement-mediated hemolytic-uremic syndrome

ในการวินิจฉัย CM-HUS ต้องแยกโรคในกลุ่ม TMA อื่นๆ ออกไปก่อน โดยเฉพาะ TTP ดังแสดงใน Table 6 นอกจากนี้ อาจตรวจพบการลดลงของพลาสมา C3 และ C4 หรือการสร้าง soluble C5b-9 complexes ในผู้ป่วยบางรายแต่การส่งตรวจเหล่านี้ไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยโรค[14] อย่างไรก็ตาม การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนหรือโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติในการควบคุม alternative complement pathway สามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัย CM-HUS ได้ประมาณสองในสามของผู้ป่วย[14]

- **Immune thrombocytopenia**

Immune thrombocytopenia (ITP) เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า $50x10^9$/ลิตร ที่ตรวจพบในไตรมาสแรกและไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์[13,14] พบได้ในร้อยละ 1-4 ของภาวะเกล็ดเลือดต่ำในหญิงตั้งครรภ์[7] หรือ 1 ใน 1,000-10,000 การตั้งครรภ์[38] โดยร้อยละ 15-35 ของผู้ป่วยมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำลงระหว่างการตั้งครรภ์และต้องได้รับการรักษาเพื่อเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดให้เหมาะสมก่อนการคลอด[14] ITP เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่ทำให้ B-cells สร้างแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดส่งผลให้เกล็ดเลือดที่มีแอนติบอดีจับอยู่ถูกทำลายที่ม้ามและ/หรือตับผ่าน Fcγ receptors และแอนติบอดีดังกล่าวยังทำให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการสร้างและการทำงานของ megakaryocytes ในไขกระดูกส่งผลให้การสร้างเกล็ดเลือดในไขกระดูกลดลง[15] นอกจากนี้ ความผิดปกติของ regulatory T-cells และ T helper cells อาจกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดและ megakaryocytes และ cytotoxic T-cells สามารถสลายเกล็ดเลือดและ/หรือ megakaryocytes ได้โดยตรง[15]

ทั้งนี้ อาจจำแนก ITP เป็น 2 ประเภท ได้แก่ primary ITP และ secondary ITP โดย primary ITP คือ ITP ที่เกิดขึ้นเองและไม่พบว่ามีสาเหตุอื่นที่สัมพันธ์กัน ในขณะที่ secondary ITP จะพบสาเหตุที่สัมพันธ์หรือเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค เช่น ยา โรคลูปัส การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบซี ไวรัสตับอักเสบบี cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, *Helicobacter pylori* กลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด และโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา เป็นต้น[15,39] จึงควรพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุร่วมของ ITP ซึ่งต้องได้รับการรักษาอย่างจำเพาะร่วมด้วย

ITP เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ที่อาจทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำในทารกได้เนื่องจากแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดชนิด IgG ของมารดาสามารถผ่านรกได้ ทำให้ทารกในครรภ์และทารกแรกคลอดมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ[11] โดยพบภาวะเกล็ดต่ำในทารกแรกเกิดได้ร้อยละ 10-15[7] อย่างไรก็ตาม ภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรงและภาวะเลือดออกในสมองของทารกพบได้น้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1)[7,40] โดยผลการศึกษาแบบไปข้างหน้าล่าสุดพบว่าประวัติการตั้งครรภ์ในอดีตที่พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันในทารกแรกเกิด (neonatal immune thrombocytopenia) และจำนวนเกล็ดเลือดของมารดาที่ต่ำกว่า $50 x10^9$/ลิตร ภายในเวลา 3 เดือนก่อนคลอด มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันในทารก โดยมี adjusted odds ratio เท่ากับ 5.55; 95% Confidence Interval (CI), 1.72-17.89; $p = .004$ และ 4.07; 95%CI: 1.41-11.73; $p = .009$ ตามลำดับ[41]

การวินิจฉัย ITP

โดยทั่วไป ITP มีลักษณะเฉพาะ คือผู้ป่วยจะมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำเพียงอย่างเดียวและไม่พบความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงหรือเม็ดเลือดขาว (isolated thrombocytopenia) โดยมีจำนวนเกล็ดเลือดที่ต่ำกว่า $100x10^9$/ลิตร[42] การวินิจฉัย ITP ทำโดยการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำออกไปก่อน เนื่องจากไม่มีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะกับโรค ทั้งนี้ควรพิจารณาการวินิจฉัย ITP ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า $100x10^9$/ลิตร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่พบเกล็ดเลือดต่ำตั้งแต่ในไตรมาสแรกหรือไตรมาสที่สองและมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำลงระหว่างการตั้งครรภ์[6,14] อย่างไรก็ตาม ITP อาจเกิดขึ้นได้ในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์และจำเป็นต้องแยกจากสาเหตุอื่นๆ ของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ เช่น GT[6] ดังแสดงใน Table 6

Table 6 สรุปแนวทางการวินิจฉัยแยกโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์[6,7,11,13,14,18,27]

ลักษณะ	GT	PEC	HELLP	AFLP	TTP	CM-HUS	ITP	HT
ระยะเวลาของการตั้งครรภ์ที่เริ่มพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	ไตรมาสที่ 2-3	ไตรมาสที่ 3	ไตรมาสที่ 3	ไตรมาสที่ 3	ไตรมาสที่ 2-3	หลังคลอด	ทุกระยะ	ทุกระยะ
ความดันโลหิตสูง	-	+++	+++	+/++	+	+/++	-	-
อาการทางระบบประสาท	-	+/++ (ปวดศีรษะ)	+	+	++/+++*	+/-	-	-
ปวดท้อง	-	+/-	++	++	+/-	+/-	-	-
คลื่นไส้/อาเจียน	-	+	+	++	+/-	+/-	-	-
ตัวเหลืองตาเหลือง	-	+/-	+/-	++	+/-	+/-	-	-
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ								
จำนวนเกล็ดเลือด ($x10^9$/ลิตร)	≥ 75	50 ≤ 100	50-100	50-100	< 30 ≤ 100	< 100	หลากหลายระดับ	20-130
เม็ดเลือดแดงแตก	-	+/-	+++	+	+++	+++	-	-
ลักษณะ MAHA ในสเมียร์เลือด	-	+	+	+	+/+++	+/++	-	-
LDH สูง	-	+	+	++	+++	++	-	-
ADAMTS13 activity (ร้อยละ)	> 20	> 20	> 20	> 20	< 10	> 20	> 20	> 20
การทำงานของไตผิดปกติ	-	+/-	+/-	+/+++	+/-	+++	-	-
โปรตีนในปัสสาวะ	-	+++	++	+/-	+/-	+++	-	-
Transaminase สูง	-	+	+++	+++	-	-	-	-
Bilirubin สูง	-	+/-	++	+++	++/+++	++/+++	-	-
น้ำตาลในเลือดต่ำ	-	+/-	+/-	+++	+/-	+/-	-	-
ค่าแอมโมเนียสูงขึ้น	-	+/-	+/-	+	+/-	+/-	-	-
PT/aPTT ผิดปกติ	-	+/-	+/-	+++	-	-	-	-

+/- พบได้น้อยมากหรือไม่พบ; + พบได้ค่อนข้างบ่อย; ++ พบได้บ่อย; +++ พบได้บ่อยมาก; AFLP = acute fatty liver of pregnancy; aPTT = activated partial thromboplastin time; CM-HUS = complement-mediated hemolytic uremic syndrome; GT = gestational thrombocytopenia; HELLP = hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet count; HT = hereditary thrombocytopenia; ITP = immune thrombocytopenia; LDH = lactate dehydrogenase; PEC = preeclampsia; PT = prothrombin time; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura; *ความรู้สึกตัวผิดปกติ ปวดศีรษะ อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ หรืออาการอื่นๆ ของโรคหลอดเลือดสมอง

- **Hereditary thrombocytopenia**

Hereditary thrombocytopenia (HT) หรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เป็นแต่กำเนิด เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ที่ควรพิจารณาให้การวินิจฉัยแยกโรคหากหญิงตั้งครรภ์มีประวัติตรวจพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำตั้งแต่ในไตรมาสแรก เคยตรวจพบว่ามีภาวะเกล็ดเลือดต่ำตั้งแต่เด็กหรือก่อนตั้งครรภ์ มีความผิดปกติทางพันธุกรรมในระบบอื่นที่สัมพันธ์กับภาวะเกล็ดเลือดต่ำ หรือมีสมาชิกในครอบครัวที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรืออาการเลือดออกผิดปกติ[13] ทั้งนี้ จำนวนเกล็ดเลือดใน HT มีความหลากหลายตั้งแต่ 20-130x10^9/ลิตร ขึ้นอยู่กับชนิดของการกลายพันธุ์ของยีน โดยจำนวนเกล็ดเลือดมักจะไม่ลดลงอย่างรวดเร็วระหว่างการตั้งครรภ์และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการเลือดออกที่เลวลง[43] อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกรุนแรงหลังคลอด เช่น ในผู้ป่วย Bernard-Soulier syndrome บางราย[44]

ผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก HT มีลักษณะทางคลินิกที่หลากหลายตั้งแต่ไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ มีเลือดออกเมื่อมีการบาดเจ็บหรือการทำหัตถการ ไปจนถึงมีเลือดออกเองหรือเลือดออกรุนแรงจนอาจเป็นอันตรายต่อชีวิต[43] โดยจะมีอาการเลือดออกบริเวณเยื่อบุเป็นอาการเด่น โดยส่วนใหญ่มีพยาธิกำเนิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดไปเป็น megakaryocytes ทำให้จำนวน megakaryocytes ในไขกระดูกลดลง เช่น congenital amegakaryocytic thrombocytopenia[43] นอกจากนี้ HT อาจเกิดจากความผิดปกติในการเจริญของ megakaryocyte ส่งผลให้เกิด megakaryocytes ที่มีรูปร่างและการทำงานที่ผิดปกติ เช่น การกลายพันธุ์ของ *RUNX1, FLI1, GATA1, GFI1b* และ *ETV6*[43] และอาจเกิดจากความผิดปกติในการปล่อย proplatelets จาก megakaryocytes ที่เจริญเต็มที่ และ/หรือความผิดปกติในการเปลี่ยน proplatelets ไป

เป็นเกล็ดเลือดในกระแสเลือด โดยส่วนใหญ่ของความผิดปกติในลักษณะนี้จะทำให้มีเกล็ดเลือดต่ำชนิดเกล็ดเลือดขนาดใหญ่ (macrothrombocytopenia) ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการสร้างองค์ประกอบของ actomyosin cytoskeleton หรือระบบ microtubule เช่น *MYH9, ACTN1, FLNA, TPM4, TRPM7* หรือ *TUBB1*[43]

ทั้งนี้อาจจำแนกลักษณะของ HT ออกเป็น 3 กลุ่ม[43] ได้แก่

1. HT ที่มีความผิดปกติของเกล็ดเลือดเพียงอย่างเดียว
2. HT ที่พบความผิดปกติแต่กำเนิดชนิดอื่นร่วมด้วย (syndromic forms) ได้แก่ ความผิดปกติของกระดูก ความผิดปกติของระบบประสาทหรือระบบไหลเวียนเลือด ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือภาวะสมองเสื่อม
3. HT ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอื่นในอนาคต (predisposing forms) เช่น โรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา ภาวะไขกระดูกฝ่อ juvenile myelofibrosis หรือโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

การวินิจฉัย hereditary thrombocytopenia

นอกจากประวัติที่สนับสนุนการวินิจฉัย HT ดังกล่าวไปข้างต้นแล้ว การส่งตรวจอื่นๆ เช่น การตรวจสเมียร์เลือดเพื่อดูขนาดเกล็ดเลือด การส่งตรวจ platelet aggregation study, flow cytometry เพื่อตรวจ platelet surface glycoproteins, immunofluorescence test และการตรวจไขกระดูก สามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคที่เป็นสาเหตุของ HT ได้[7,43] ซึ่งจะไม่กล่าวในรายละเอียดในที่นี้ นอกจากนี้ปัจจุบันสามารถตรวจชนิดการกลายพันธุ์ของยีนที่ก่อโรคด้วย next-generation sequencing เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย HT ได้[43]

สรุปแนวทางการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์

การวินิจฉัยสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ต้องอาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกายและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมดังกล่าวในรายละเอียดไปแล้วข้างต้น โดยประวัติที่สำคัญ ได้แก่ อายุครรภ์ที่เริ่มตรวจพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำและจำนวนเกล็ดเลือด[13] ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคที่เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ที่มีความแตกต่างกันไปในแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์ นอกจากนี้ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ยังอาจเกิดจากโรคหรือสาเหตุที่ไม่จำเพาะกับการตั้งครรภ์ ดังนั้น การซักประวัติยา โรคประจำตัว ประวัติการรับประทานอาหาร และประวัติทบทวนอาการตามระบบจึงมีความสำคัญในการช่วยวินิจฉัยสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ[13] ดังแสดงใน Table 1

การตรวจร่างกายที่สำคัญ ได้แก่ การตรวจพบความดันโลหิตสูงที่เกิดขึ้นใหม่หลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ ซึ่งจะช่วยสนับสนุนสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก PEC[11] ในขณะที่การตรวจพบความผิดปกติของระบบประสาทร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้กับ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) ช่วยสนับสนุนสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำจาก TTP[30,33]

การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์และการตรวจสเมียร์เลือดเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความสำคัญอย่างมากในการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการวินิจฉัยภาวะ thrombotic microangiopathies ร่วมกับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์ดังกล่าวไปแล้วข้างต้น

ทั้งนี้ สามารถสรุปแนวทางการวินิจฉัยแยกโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ จากประวัติ การตรวจร่างกายและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังแสดงใน Table 6

โดยสรุป ภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์เป็นปัญหาทางโลหิตวิทยาที่สำคัญในหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อมารดาและทารก การวินิจฉัยสาเหตุของภาวะเกล็ดเลือดต่ำระหว่างการตั้งครรภ์จำเป็นต้องอาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค ซึ่งจะนำไปสู่การวางแผนการดูแลรักษาที่เหมาะสมและทันท่วงที เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเป็นอันตรายต่อทั้งมารดาและทารก

เอกสารอ้างอิง

1. *Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. N Engl J Med. 1993;329:1463-6.*
2. *Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. Obstet Gynecol. 2000;95:29-33.*
3. *Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomaki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. Obstet Gynecol. 2000;95:441-6.*
4. *Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. N Engl J Med. 2018;379:32-43.*
5. *Fogerty AE. Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. Transfus Med Rev. 2018;32:225-9.*
6. *Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2013;121:38-47.*
7. *Park YH. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. Blood Res. 2022;57:79-85.*

8. *Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3:3780-817.*
9. *ACOG Practice Bulletin No. 207 Summary: Thrombocytopenia in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2019;133:589-91.*
10. *Reese JA, Peck JD, McIntosh JJ, Vesely SK, George JN. Platelet counts in women with normal pregnancies: A systematic review. Am J Hematol. 2017;92:1224-32.*
11. *ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2019;133:e181-e93.*
12. *Fogerty AE. Thrombocytopenia in Pregnancy: Approach to Diagnosis and Management. Semin Thromb Hemost. 2020;46:256-63.*
13. *Pishko AM, Marshall AL. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022;2022:303-11.*
14. *Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2017;130:2271-7.*
15. *Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381:945-55.*
16. *Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. Am J Obstet Gynecol. 1990;162:731-4.*
17. *Ruggeri M, Schiavotto C, Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Gestational thrombocytopenia: a prospective study. Haematologica. 1997;82:341-2.*
18. *Scully M. How to evaluate and treat the spectrum of TMA syndromes in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;2021:545-51.*
19. *Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135:e237-e60.*
20. *Tannetta DS, Hunt K, Jones CI, Davidson N, Coxon CH, Ferguson D, et al. Syncytiotrophoblast Extracellular Vesicles from Pre-Eclampsia Placentas Differentially Affect Platelet Function. PLoS One. 2015;10:e0142538.*
21. *Kohli S, Ranjan S, Hoffmann J, Kashif M, Daniel EA, Al-Dabet MM, et al. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts. Blood. 2016;128:2153-64.*
22. *Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135:1492-5.*
23. *Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med. 2016;374:13-22.*
24. *Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018;72:24-43.*
25. *Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. Obstet Gynecol. 2014;123:618-27.*
26. *van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DN, Brown MA, Byaruhanga RN, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2015;212:624 e1-17.*
27. *Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. Br J Haematol. 2016;173:821-30.*
28. *Ding J, Han LP, Lou XP, Geng LN, Liu D, Yang Q, et al. Effectiveness of combining plasma exchange with plasma perfusion in acute fatty liver of pregnancy: a retrospective analysis. Gynecol Obstet Invest. 2015;79:97-100.*
29. *Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut. 2002;51:876-80.*
30. *Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017;129:2836-46.*
31. *Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2012;119:5888-97.*
32. *Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. Semin Thromb Hemost. 2016;42:774-9.*
33. *Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. Br J Haematol. 2008;142:819-26.*
34. *Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. J Thromb Haemost. 2015;13:293-302.*
35. *Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. Lancet Haematol. 2016;3:e237-45.*
36. *Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, Canet E, Merceron S, Boutboul D, et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. J Thromb Haemost. 2015;13:380-9.*
37. *Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. Blood. 2017;129:2847-56.*
38. *Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115:168-86.*
39. *Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009;113:6511-21.*

40. *Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol. 1997;177:149-55.*
41. *Guillet S, Loustau V, Boutin E, Zarour A, Comont T, Souchaud-Debouverie O, et al. Immune thrombocytopenia and pregnancy: an exposed/nonexposed cohort study. Blood. 2023;141:11-21.*
42. *Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113:2386-93.*
43. *Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017:385-99.*
44. *Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, Otomewo O, Tuddenham EG, Kadir RA. Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. Haemophilia. 2010;16:584-91.*