

Gynäkologie 2022 · 55:559–566  
<https://doi.org/10.1007/s00129-022-04972-z>  
 Angenommen: 23. Juni 2022  
 Online publiziert: 25. Juli 2022  
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

**Redaktion**

Klaus Vetter, Berlin  
 Nicole Ochsenbein-Kölbl, Zürich



# Mikroangiopathien in der Schwangerschaft

## HELLP/aHUS/TTP unter Berücksichtigung von COVID-19 in der Schwangerschaft

Michael Abou-Dakn

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus Berlin-Tempelhof, Berlin, Deutschland

### In diesem Beitrag

- **Thrombozytopenie**  
Allo-Immunthrombozytopenie
- **Thrombotische Mikroangiopathie**  
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura · Präeklampsie, HELLP · Hämolytisch-urämisches Syndrom · COVID-19 und Gerinnungsprobleme

### Zusammenfassung

Das Wissen um die Differentialdiagnose der Mikroangiopathien ist auch für Geburtshelfer:innen wichtig. So ist die Kombination aus einer Thrombopenie und Hämolysezeichen wegweisend in der Erkennung der Erkrankung. Es sollten die Differentialdiagnosen bekannt sein, da diese zu unterschiedlichen Therapienotwendigkeiten führen und Langzeitschäden, beispielsweise für die Niere, vermieden werden müssen. Die Differentialdiagnosen der Thrombopenie stellen den Einstieg für die weitere Diagnostik dar. In der Kombination mit Hämolysezeichen und Veränderungen der Erythrozytenmorphologie (Fragmentozyten) liegen unterschiedliche Ursachen für die Mikroangiopathie vor. Eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) kann während der gesamten Schwangerschaft, aber insbesondere im letzten Trimenon, die Ursache für solche Veränderungen sein. Bei dieser finden sich häufig gastrointestinale oder auch zusätzliche neurologische Symptome. Die Präeklampsie, insbesondere beim HELLP („hemolysis, elevated liver enzymes, and a low platelet count“)-Syndrom, kann ebenfalls zu einer Mikroangiopathie führen, dieses i.d.R. mit entsprechender Erhöhung des Blutdrucks und insbesondere mit einer deutlichen Erhöhung der Lebertransaminasen, ebenfalls typischerweise im letzten Trimenon kombiniert. Wenn entsprechende Veränderungen nach der Geburt auftreten und diese neben der Hämolyse mit einem Nierenversagen verbunden sind, kann es sich hierbei um ein atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) handeln, das spezifisch durch Antikörper therapiert werden sollte. Neben der typischen Gerinnungsaktivierung im Sinne einer Thrombosierung findet sich bei COVID-19 („corona virus disease“) auch das gesamte Bild einer entsprechenden Mikroangiopathie, zum Teil durch entsprechende Aktivierung des Gerinnungssystem, zum Teil durch eine Verstärkung der anderen Mikroangiopathien. Für alle Bereiche werden die Differentialdiagnosen und mögliche Therapien skizziert.

### Schlüsselwörter

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura · Atypisches hämolytisches urämisches Syndrom · HELLP-Syndrom · Präeklampsie · Niereninsuffizienz

Das Laborleitsymptom einer Thrombopenie in der Kombination mit zusätzlichen Hämolysezeichen weiteren klinischen akuten Symptomen beschäftigt differenzialdiagnostisch auch die Geburtshelfer:innen. Die Komplexität der Erkrankungen, aber auch die unterschiedlichen Therapieformen machen es notwendig, dass auch in der Frauenheilkunde grundsätzlich Kenntnisse der

internistischen Erkrankungen bekannt sind. Dieser Artikel soll dabei unterstützen, zielgerichteter und leichter die Differenzialdiagnostik und Therapie der verschiedenen Mikroangiopathien in Schwangerschaft und Geburt zu finden.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

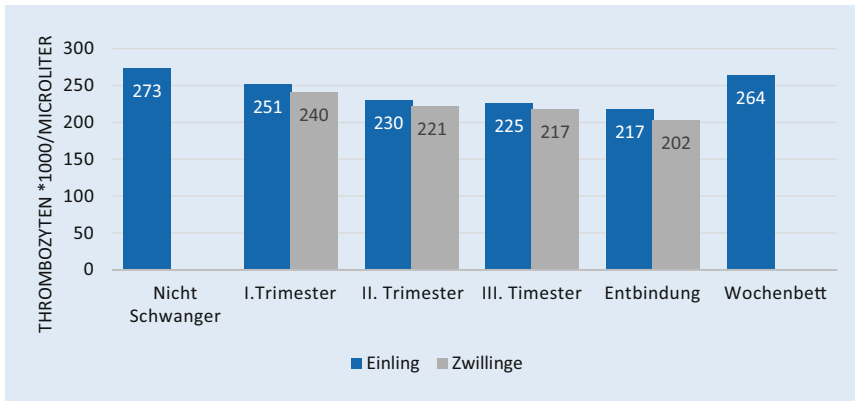


Abb. 1 ▲ Thrombozytenverlauf unkomplizierter Schwangerschaften. (Mod. nach [21])

## Thrombozytopenie

Bei den meisten unkomplizierten Schwangerschaften bleiben die Thrombozytenzahlen im Normalbereich (150.000–450.000/ $\mu$ l) und sind physiologisch bei Zwillingsschwangerschaften im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften etwas niedriger [21]. In **Abb. 1** ist der typische Verlauf der Thrombozyten in der Schwangerschaft dargestellt [1].

Es ist ersichtlich, dass die Thrombozytenkonzentration in der Regel abnimmt. Dies ist durch den Verbrauch in der mütterlichen Milz und der Plazenta, aber auch durch die physiologische Hämodilution zu erklären [24].

Die Thrombozytopenie ist definiert mit einer Thrombozytenkonzentration unterhalb von 150.000 Thrombozyten/ $\mu$ l.

Bei Thrombozytenzahlen zwischen 100.000 und 150.000/ $\mu$ l handelt es sich zumeist um eine *Gestationsthrombopenie*. Sie ist die häufigste Ursache für eine Thrombopenie in der Schwangerschaft, die in bis zu 10% der Schwangerschaften am Termin beobachtet werden kann [6]. Diese ist primär durch die oben genannten physiologischen Veränderungen bedingt und spiegelt, neben der Hämodilution, also einer relativen Thrombopenie im Verhältnis zu den flüssigen Bestandteilen des Blutes, einen erhöhten Verbrauch in der Plazenta wider [22]. Bei fehlender weiterer Symptomatik, insbesondere fehlender Blutungsanamnese, kann daher auf weitere Diagnostik und Therapie verzichtet werden, da keine Gefahren für Mutter und Kind bestehen [5].

In 1–3/10.000 Schwangerschaften findet sich eine *Immunthrombozytopenie (ITP)* mit Thrombozytenzahlen < 50.000/ $\mu$ l [12]. Die ca. 10-mal höhere Inzidenz gegenüber der nichtschwangeren Bevölkerung kann mit der Verstärkung von Autoimmunprozessen bei einer natürlich verringerten Thrombozytenzahl erklärt werden [13], da die ITP eine Autoimmunerkrankung durch Bildung spezifischer Antikörper der Ig(Immunglobulin)G-Klasse gegen den Glykoproteinkomplex der Thrombozytenmembran mit konsekutiver Sequestrierung zirkulierender Thrombozyten in der Milz ist.

Eine Diagnosesicherung durch Tests auf Thrombozytenaggregationshemmer wird nicht als Routineuntersuchung empfohlen, denn mit einer Spezifität von 80% und einer Sensitivität von etwa 60% sind die Tests nicht ausreichend präzise [19].

Es gibt keinen festen unteren Grenzwert, der mit dem Auftreten eines Blutungsereignisses zusammenhängt. Im Allgemeinen wird auch in der Schwangerschaft von einer erhöhten Blutungsgefahr bei unter 20.000 Thrombozyten/ $\mu$ l ausgegangen. In einer Langzeitstudie von Weber et al. [27] konnte nachgewiesen werden, dass die meisten Schwangerschaften ohne Komplikationen verliefen. Moderate Blutungen traten bei 21% Patientinnen auf (zumeist Nasen- oder Schleimhautblutungen). Die meisten Entbindungen waren vaginal. Nur ein Viertel der Säuglinge hatte ebenfalls eine Thrombozytopenie, ohne dass es deswegen eine erhebliche kindliche Beeinträchtigung gab. Es ergibt sich somit keine Therapienotwendigkeit bei Thrombozytenzahlen über 20.000/ $\mu$ l.

Bei Thrombozyten < 20.000/ $\mu$ l besteht ein erhöhtes Spontanblutungsrisiko. Als Therapie wird primär häufig Prednison 20–30 mg/Tag indiziert.

Bei der Geburt ist folgendes zu beachten:

- Eine Skalpelektrode oder Fetalblutanalyse sollte nicht zur Anwendung kommen.
- Eine vaginal-operative Entbindung sollte möglichst vermieden werden.
- Bei unter 50.000 Thrombozyten/ $\mu$ l sollte bei einer notwendigen Gabe von Thrombozytenkonzentrat diskutiert werden.
- Eine PDA (Periduralanästhesie) oder SPA (Spinalanästhesie) sollte bei unter 80.000 Thrombozyten/ $\mu$ l möglichst nicht durchgeführt werden.

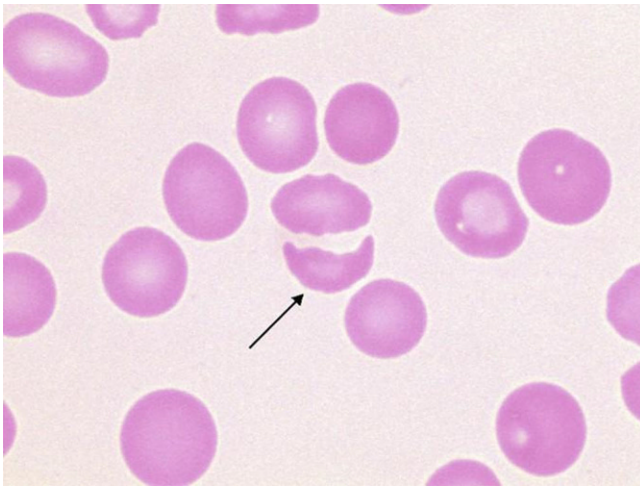
## Allo-Immunthrombozytopenie

Die neonatale *Allo-Immunthrombozytopenie (NAIT)* ist die häufigste Ursache einer schweren Thrombozytopenie bei reifen Neonaten. Sie tritt bei 5 auf 10.000 Schwangerschaften auf, und es kommt in 6–25% zu schweren intrakraniellen Blutungen. Die NAIT ist bezüglich ihres Auftretens und des Schweregrades aktuell nicht vorhersagbar; 75% treten antenatal und 10–20% postnatal auf [7]. Hinweisend für die Diagnose sind Thrombozyten < 100.000/ $\mu$ l bei Geburt oder innerhalb von 7 Tagen nach Geburt.

Ursache ist der Übertritt von fetalen Thrombozyten in den mütterlichen Kreislauf oder eine Antigenpräsentation durch den Synzytiotrophoblasten, die bereits in der Frühschwangerschaft in den mütterlichen Kreislauf abgegeben werden [28]. Die Mutter bildet Antikörper gegen paternale Merkmale auf der Oberfläche der Thrombozyten, die das Kind vom Vater geerbt hat. Die gebildeten IgG-Antikörper der Mutter werden zurück in die fetale Zirkulation transportiert. Der Antikörpertransport erfolgt bereits vor 20 SSW (Schwangerschaftswochen), wodurch bereits vor 24 SSW eine ausgeprägte Thrombozytopenie entstehen kann. Die kindlichen Thrombozyten werden von den mütterlichen Antikörpern angegriffen. Die mit den Antikörpern beladenen Thrombozyten werden verstärkt in der Milz abgebaut, es kommt zur Thrombozytopenie, die ggf.

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 2** ◀ Fragmentozyt mit typischer normaler konvexer Seite und scharfkantiger Risskante (Vergr. 1000:1, May-Grünwald-Giemsa-Färbung). (Aus [4])

schon präpartal durch Gabe von Thrombozyten substituiert werden muss.

### » Bei einer NAIT müssen ggf. schon präpartal Thrombozyten substituiert werden

Bei anamnestisch bekanntem Risiko kann eine intravenöse IgG-Therapie (IVIg) mit nachgewiesenem Effekt durchgeführt werden. Außerdem wird die Therapie mit Fc-Rezeptorinhibitoren, wie Nipocalimab, erforscht, durch die der diaplazentare Transfer von „schädlichem IgG“ blockiert werden soll, um so die immunologisch ausgelöste Schädigung (z. B. fetaler Thrombozyten) zu verhindern [7].

Zusätzlich Thrombozytopenie-gefährdet sind alle Neugeborenen von Müttern mit Splenektomie wegen einer Autoimmunthrombozytopenie, auch wenn die Schwangere normale Thrombozytenzahlen hat. In diesen Fällen liegt das intrakranielle Blutungsrisiko für die Kinder unter 1,5% und sollte entsprechend beachtet werden.

### Thrombotische Mikroangiopathie

Eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) ist ein Symptomkomplex, welcher klinisch durch die Trias mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA), Thrombopenie und Organmanifestation (besonders häufig Nieren- und ZNS[Zentralnervensystem]-Beteiligung) gekennzeichnet ist. Es handelt sich um eine nicht immunologisch bedingte Hämolyse, bei der entsprechend der direkte

Coombs-Test negativ ist und es zu einer Zerstörung oder einen verfrühten Abbau von Erythrozyten kommt.

Bei der extrakorporalen mikroangiopathischen Form wird die Hämolyse durch mechanische Schädigung oder Infektionen oder gegen Erythrozyten gerichtete Antikörper ausgelöst. Letztlich kommt es zu thrombotischen partiellen oder kompletten Verschlüssen von kleinen Gefäßen (Arteriolen und Kapillaren). Infolge dieser Verschlüsse verschlechtert sich die Perfusion des Organs, was sich klinisch – in Abhängigkeit vom betroffenen Organ – vielfältig bemerkbar machen und bei schweren Verläufen zum Tode führen kann.

Dieses thrombotische Geschehen führt zu einem Verbrauch der Thrombozyten und somit zu einer Thrombopenie, gleichzeitig verschlechtert sich die Zirkulation in den kleinen Gefäßen, und ein Teil der Erythrozyten zerreißt bei der Passage von teiltrombotisierten Gefäßen, was zum Auftreten einer mechanisch bedingten hämolytischen Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten, also in der Form stark veränderten Erythrozyten (▣ **Abb. 2**) führt. Als Ausdruck der Hämolyse finden sich im Labor der Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH), des freien Hämoglobins und ein Abfall des Haptoglobins.

In der Schwangerschaft ist das Leitsymptom der TMA vor allem mit 3 Krankheitsbildern assoziiert: Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), das HELLP-Syndrom und das atypische hämolytisch urämische Syndrom (aHUS).

### Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Die TTP wird durch eine stark reduzierte Aktivität von ADAMTS13 verursacht, einer Protease, welche die sehr großen vWF(Von-Willebrand-Faktor)-Multimere spaltet, die von Endothelzellen im Falle einer Verletzung sezerniert werden. Wird die Funktion der ADAMTS13 durch Autoantikörper weitgehend inhibiert (Aktivität < 5%) oder im selteneren Fall (5–10%) durch einen Gendefekt weniger funktionsfähig exprimiert, lässt sich eine erhöhte Konzentration von ultralangem vWF-Multimeren in der Zirkulation nachweisen, welche zu einer Aggregation von Thrombozyten mit Mikrothrombenbildung in kleinen Gefäßen führen.

ADAMTS13 kann aufgrund eines erworbenen neutralisierenden Autoantikörpers (autoimmune TTP) oder einer vererbten Mutation des *ADAMTS13*-Gens (erbliche TTP) aktiviert sein. Die häufigere Form ist auch in der Schwangerschaft mit drei Vierteln der Fälle, die erworbene – autoimmune TTP. Wenn auch Patientinnen mit einer TTP-Familienanamnese und der erblichen Form, eine Erstmanifestation in der Schwangerschaft haben können [16].

Neben den Symptomen einer TMA (Thrombozytopenie/Veränderung der Erythrozytenform – Schistozyten und mehr oder weniger ausgeprägte Gerinnungsstörungen bis zur disseminierten intravasalen Gerinnung [DIG]) finden sich verschiedene körperliche Symptome: unterschiedlich ausgeprägte neurologische Symptome, Erkrankungen des gastrointestinalen Systems, selten auch akute Nierenschädigungen. In der Schwangerschaft kann insbesondere die erbliche Form jederzeit auftreten. Dies gilt auch für die autoimmune Form, wenn diese auch etwas häufiger im mittleren und letzten Drittel der Schwangerschaft zu finden ist. Beide Formen können, wenn auch selten, nach der Geburt auftreten.

Die Diagnose von TTP beruht auf einer gründlichen klinischen Bewertung in Kombination mit einem Befund der ADAMTS13-Aktivität < 10%, wenn diese auch in seltenen Fällen ≥ 10% liegen kann [3, 9].

Die wichtigste Behandlung ist der therapeutische Plasmaaustausch (TPE), der den Autoantikörper zu ADAMTS13

entfernt und über die Infusion funktionelles ADAMTS13 im Ersatzplasma liefert. Bei Patienten, von denen bekannt ist, dass sie eine erbliche TTP haben, ist die Plasmainfusion für die Behandlung ausreichend. Diese wird bei diesen meist frühzeitig in der Schwangerschaft und oft bis zu 6 Wochen nach der Schwangerschaft notwendig. Die Häufigkeit wird von der Thrombozytenzahl der Schwangeren abhängig gemacht.

### » Thrombozytentransfusion sollte auch wegen des Thromboserisikos nur bei schweren Blutungen erfolgen

Die Thrombozytentransfusion sollte nur bei der Behandlung schwerer Blutungen erfolgen, da ein erhöhtes Thromboserisiko entstehen kann [24]; außerdem soll eine zukünftig störende antithrombozytäre Antikörperbildung vermieden werden.

### Präeklampsie, HELLP

Die Präeklampsie ist definiert durch jede, auch ggf. vorübergehende Erhöhung des Blutdrucks auf  $>140/90$  mmHg in der Schwangerschaft mit mindestens einer neu aufgetretenen Organmanifestation, die nicht einer anderen Ursache zugeordnet werden kann. In der Regel zeigt sich die Nierenbeteiligung durch eine Proteinurie. Etwa 5% der Schwangeren weisen eine Präeklampsie auf [26].

Die Pathophysiologie der Präeklampsie umfasst sowohl mütterliche als auch fetoplazentare Faktoren. So bilden sich in einer normalen Schwangerschaft das myometriale und das deziduale Gefäßsystem an der Plazentaimplantationsstelle so aus, dass der terminale Teil der Spiralarteriolen weit geöffnet wird, was zu einem System mit hoher Kapazität und geringem Widerstand führt, um so einen optimalen maternal-fetalen Nährstoff- und Gasaustausch zu gewährleisten.

Bei Präeklampsie führt jedoch eine flache Plazentation und ein Verklumpen der Spiralarterien dazu, dass weit vor Einsetzen der eigentlichen Symptomatik der uteroplazentare Blutfluss eingeschränkt ist und das Trophoblastgewebe hypoxisch geschädigt werden kann. In der Plazenta entwickelt sich ein oxidativer Stress, der

wiederum die Zottenangiogenese beeinträchtigt. Mit fortschreitender Schwangerschaft sondert die pathologische Plazenta zunehmend antiangiogene Faktoren („soluble fms-like tyrosinkinase-1“ [sFlt-1] und Endoglin) in den mütterlichen Kreislauf ab, die den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und den plazentaren Wachstumsfaktor (PlGF) binden, was zu generalisierten mütterlichen Gefäßentzündungen, endothelialen Dysfunktionen und Gefäßverletzungen führen kann [14, 17].

Typischerweise manifestiert sich nach 20 SSW eine Hypertonie, in der Regel mit einer Proteinurie oder eine Hypertonie mit anderen Organstörungen mit oder ohne Proteinurie.

Die Präeklampsie ist nur in 7% der Fälle mit einer Thrombozytenzahl  $<100.000/\mu\text{l}$  und in 3% mit einer schweren Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl  $<50.000/\mu\text{l}$ ) assoziiert.

Eine Präeklampsie mit schweren Merkmalen ist auch mit einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) mit einem oder mehreren der folgenden Faktoren verbunden: Schieferaugen auf dem Blutabstrich, erhöhte LDH, erhöhtes Bilirubin und vermindertes Haptoglobin.

In 0,1–1% der Schwangerschaften findet sich ein HELLP-Syndrom. Es ist durch Hämolyse (mit einem mikroangiopathischen Blutabstrich), erhöhte Leberenzyme und eine niedrige Thrombozytenzahl gekennzeichnet [20]. In über 80% der Fälle findet sich die Symptomatik zwischen 28 und 37 SSW. Selten wird die Diagnose postpartal in den ersten 24–48 h nach der Entbindung gestellt [25].

Das HELLP-Syndrom stellt wahrscheinlich eine schwere Form der Präeklampsie dar. Es kann aber auch eine von der Präeklampsie getrennte Erkrankung sein, da bis zu 15–20% der Patientinnen mit HELLP-Syndrom keine vorausgehende Hypertonie oder Proteinurie haben. Die Pathogenese des HELLP-Syndroms ist weiter nicht ganz geklärt. Wenn es sich um eine schwere Form der Präeklampsie handelt, hätte sie die gleiche Ursache, also die Störung der Trophoblasteninvasion und den maternalem Endothelschaden. Aber auch ein anderer Pathomechanismus wird diskutiert, weil die stärkere Leberentzündung und eine größere Aktivierung des Ge-

rinnungssystems beim HELLP-Syndrom im Vordergrund stehen [18]. Diese Untergruppe des HELLP-Syndroms geht mit einer thrombotischen Mikroangiopathie einher, die durch Komplementdysregulation verursacht wird. Es scheint eine systemische entzündliche Erkrankung vorzuliegen, welche die Komplementkaskade über Schlüsselmediatoren aktiviert. Diese Erkenntnis resultiert aus den Befunden, dass Schwangere mit Mutationen in komplementregulatorischen Proteinen ein erhöhtes Risiko für schwere Präeklampsie zu haben scheinen [23].

Die Therapie der schweren Präeklampsie und des HELLP-Syndroms sollte selbstverständlich nach den jeweiligen aktuellen Leitlinien erfolgen. In der Regel stellt die Beendigung der Schwangerschaft und damit die Geburt der Plazenta eine Option zur Beendigung der Symptomatik da. Eine früher übliche Prednisolon/Kortisongabe wird heute nicht mehr primär empfohlen. Schwerpunkte der aktuellen Forschung sind weiter die Entwicklung frühzeitiger Marker (Ultraschall und Labor), die Prävention (Acetylsalicylsäure/Heparin u. a.) sowie die Frage der Therapie (z. B. durch Apherese).

### Hämolytisch-urämisches Syndrom

Der Begriff HUS beschrieb ursprünglich den Tod von 5 Kindern, die ein akutes Nierenversagen mit Nierenrindennekrose erlitten hatten [10]. In der Folgezeit wurde die Erkrankung dann in zwei Hauptunterformen differenziert, das typische HUS, welches in der Regel durch eine Infektion mit einem Shigatoxin produzierenden *Escherichia (E.) coli*, verursacht wird, und das atypische HUS (aHUS). Das typische HUS tritt selten im Erwachsenenalter auf und betrifft somit selten schwangere Frauen. Eine Ausnahme stellte die deutsche EHEC(enterohämorrhagische *E. coli*)-HUS-Epidemie in 2011 dar. Etwa 20% aller im Erwachsenenalter diagnostizierten aHUS-Fälle sind schwangerschaftsassoziiert und finden sich vor allem nach Beendigung der Geburt – also im Wochenbett.

Pathophysiologisch wird eine Störung der Regulation des Komplementsystems angenommen. Das Komplementsystem hat sich während der Evolution früh gebildet und reagiert auf jegliche mögliche

<b>Tab. 1</b> Differenzialdiagnostik der mikroangiopathischen hämolytischen Anämie Hb-Abfall, LDH-Anstieg, Thrombozytopenie. (Mod. nach [2])					
	<b>HELLP</b>	<b>TTP</b>	<b>aHUS</b>	<b>Akute Fettleber</b>	<b>COVID</b>
Zeitverlauf, Erkrankungs-gipfel	Nach 20 SSW meist III. Trimenon, postpartal untypisch	II.–III. Trimenon	Post partum, selten vorher	III. Trimenon	In Abhängigkeit zur Erkrankung
Oberbauchschmerzen	+++	±	±	±	±
Neurologische Symptome	+	+++	±	–	±
Transaminasenerhöhung	+++	±	±	+++	±
Akutes Nierenversagen, Kreatininanstieg	+	+	+++	±	±
Fragmentozyten (%)	< 1	< 2–5	> 2–5	< 1	< 1
DIG	±	–	–	++	++
Speziallabor	sFlt-1 +++/PIGF –	ADAMTS13-Aktivität ADAMS 13 AK	Komplementgenetik, C3 in 50% – Anti-CFH-AK	Hypoglykämie	PCR

*AK* Antikörper, *CFH* Komplementfaktor H, *COVID* „corona virus disease“, *DIG* disseminierte intravasale Gerinnung, *Hb* Hämoglobin, *HELLP* „hemolysis, elevated liver enzymes, and a low platelet count“, *PCR* „polymerase chain reaction“, *PIGF* plazentarer Wachstumsfaktor, *sFlt-1* „soluble fms-like tyrosinkinase-1“, *SSW* Schwangerschaftswoche(n), *TTP* thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Gefährdung unspezifisch, d. h. es kann nicht körpereigene Substanzen von fremden unterscheiden. Kommt es zu einer Infektion greift das Komplementsystem in der Blutzirkulation die Bakterien an. Damit die Endothelzellen nicht ebenfalls geschädigt werden, haben sich Schutzmechanismen entwickelt. Es existieren sowohl zirkulierende Faktoren (u. a. Komplementfaktor H [CFH] und I [CFI]) als auch endothelgebundene Oberflächenmoleküle (u. a. MCP und Thrombomodulin) als Schutz, die verhindern sollen, dass es zu einer Schädigung der Endothelzellen durch die Komplementaktivierung kommt.

Bei Patienten, die ein aHUS entwickeln, lässt sich in 40–60 % ein genetischer Defekt in einem der komplementregulierenden Genen nachweisen.

Bisher sind in 11 verschiedenen Genen Mutationen nachgewiesen worden. In der Regel reicht aber die Genmutation alleine nicht aus, um ein aHUS auszulösen, sondern es muss zusätzlich zu einer Aktivierung des Komplementsystems durch einen Auslöser (z. B. Medikamente, Infektionen oder auch Schwangerschaft) kommen.

So kommt es während einer Schwangerschaft zu einer Komplementaktivierung. Es werden die C3a-Spiegel während einer normalen Schwangerschaft um etwas das 10-fache gesteigert und können sich bei Patienten mit Präeklampsie oder HELLP-Syndrom nochmals verdoppeln [2].

Einerseits wird Komplement für die Plazentaentwicklung benötigt, andererseits

schützt die Plazenta auch vor einer übermäßigen Aktivierung, indem sie selbst viele Komplement-regulierende Faktoren (MCP = CD46, DAF = CD55 und CD59) produziert. Nach der Entbindung fallen diese schützenden Effekte schlagartig weg. Da sich die systemisch nachweisbare schwangerschaftsassozierte Komplementaktivierung nicht genauso rasch normalisiert, besteht postpartal ein vorübergehendes Ungleichgewicht.

» Die meisten aHUS-Patientinnen werden erst postpartal symptomatisch

Bei Patientinnen mit einem Gendefekt im Komplementsystem mag diese Veränderung der Grund sein, weshalb sich ein aHUS typischerweise erst postpartal ausbildet, da sie nicht in der Lage sind die vorübergehende Komplementaktivierung zu kontrollieren. Daher werden die meisten aHUS-Fälle erst postpartal symptomatisch.

Neben der anfänglichen Plasmapherese sollte bei nachgewiesenem aHUS eine möglichst rasche Behandlung im Sinne einer Hemmung des Komplementsystems erfolgen. Dies erfolgt mit einem Antikörper, der an den Komplementfaktor C5 bindet und die Spaltung in C5a und C5b verhindert (Wirkstoff Eculizumab). Es ist hierdurch insbesondere eine Verbesserung der Nierenwerte zu beobachten, und bleibende Schäden der Niere können verhindert werden [8].

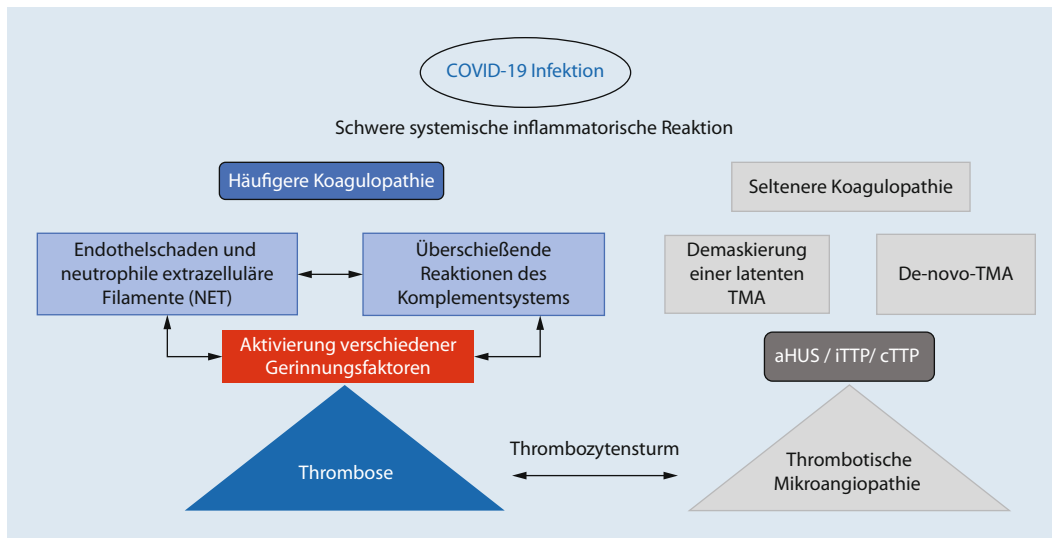
Die differenzialdiagnostischen Überlegungen der möglichen TMA sind in **Tab. 1** dargestellt.

COVID-19 und Gerinnungsprobleme

Nach einer SARS-CoV-2-Infektion Erkrankte zeigten eine Reihe von komplexen und unterschiedlichen Gerinnungsanomalien, die vor allem eine Hyperkoagulation erzeugten, sodass hierdurch Thrombosen mit entsprechenden Folgen zu beobachten waren. In der Schwangerschaft besteht ohnehin nach der Virchow-Trias ein erhöhtes Thromboserisiko, da die physiologische Gefäßerweiterung und der Druck auf die Beckengefäße durch die Vergrößerung des Uterus zu einer Stase führen. Ferner besteht durch die SARS-CoV-2-Infektion eine mögliche allgemeine Entzündungsreaktion der Gefäße, sodass mit der typischerweise erzeugten Hyperkoagulation das Risiko für eine Thrombose steigt [13].

Zusätzlich bietet COVID („corona virus disease“-)19 ein buntes Bild von Gerinnungsstörungen. So kann neben der typischen Thrombose eine COVID-19-Mikroangiopathie (TMA) auftreten. Die Krankheitsbilder ähneln den vorbeschriebenen Erkrankungen einer TTP oder auch eines HUS [12].

Allerdings handelt es sich meistens bei dieser COVID-19-induzierten TTP nicht um eine echte TTP, sondern um eine sepsisbedingte TTP, ohne dass eine dysfunktionale VWF-ADAMTS-13-Achse besteht. Erklärt



**Abb. 3** ◀ Das Spektrum der mit COVID(„corona virus disease“)-19 assoziierten Koagulopathie und thrombotischen Mikroangiopathie. *aHUS* Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, *cTTP* coronabedingte thrombotische thrombozytopenische Purpura, *iTTP* immunologisch bedingte thrombotische thrombozytopenische Purpura, *TMA* thrombotische Mikroangiopathie. (Mod. nach [15])

wird diese aufgrund der übermäßigen Aktivierung von vWF-Multimeren durch den Endothelschaden [11].

Dieses Syndrom reagiert auf Steroide und Antikoagulanzen und erfordert keinen Plasmaaustausch [11, 15].

Zusätzlich finden sich seltener tatsächlich Erkrankungen der immunologisch bedingten thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (iTTP) und das aHUS bei Schwangeren mit COVID. Es ist anzunehmen, dass die Infektionen oder das Abklingen der Infektion die jeweiligen Grunderkrankungen demaskieren und so die Mikroangiopathien in den Vordergrund geraten.

Eine Übersicht der Gerinnungsfaktoren im Rahmen von COVID-19 ist zusammengestellt in **Abb. 3**.

#### Fazit für die Praxis

- Bei einer in der Schwangerschaft auftretenden Thrombopenie bis 100.000/ $\mu$ l handelt es sich meist um eine schwangerschaftsinduzierte Thrombopenie, die keine Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder Geburt für Mutter und Kind hat.
- Bei einer Thrombopenie unter 50.000/ $\mu$ l sollte eine Autoimmunthrombopenie bedacht werden. In diesem Fall könnte das Kind ebenfalls Antikörper gegen Thrombozyten entwickelt haben und ein entsprechendes Blutungsrisiko muss beachtet werden.
- Die weitere Kombination einer Thrombopenie mit Hämolysezeichen und ggf weiteren Symptomen sollte Differenzial-

diagnostisch auf eine Mikroangiopathie fokussieren.

- Hierbei sind die häufigsten eine schwere Präeklampsie und insbesondere das HELLP-Syndrom, welches vor allem durch den rechten Oberbauchschmerz und einer Erhöhung der Leberwerte auffällt.
- Eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) kann in der gesamten Schwangerschaft auftreten mit einem Maximum im letzten Drittel. Diese Mikroangiopathie ist am häufigsten mit gastrointestinalen oder neurologischen körperlichen Symptomen kombiniert.
- Wenn nach der Geburt eine Mikroangiopathie auftritt und dies in Kombination mit einem Nierenversagen, so sollte an das atypische hämolytisch-urämische Syndrom gedacht werden. Dieses sollte nach entsprechender Diagnostik spezifisch therapiert werden, da hierdurch langfristige Nierenschäden vermieden werden können.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Michael Abou-Dakn**  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Joseph Krankenhaus Berlin-Tempelhof  
Wüsthoffstr. 15, 12101 Berlin, Deutschland  
frauenklinik@sjk.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Abou-Dakn hat Vorträge für die Firma Alexon gehalten und hieraus Honorar- und Reisekosten erhalten; innerhalb der letzten drei Jahre besteht kein Interessenkonflikt zum Thema des Beitrags.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

#### Literatur

1. Reese JA et al (2018) Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med* 2018 379:32–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802897>
2. Abou-Dakn M, Stepan H, Schlieps K et al (2018) Thrombotische Mikroangiopathie und Schwangerschaft Diagnostik + Therapie. *Frauenarzt* 59:5
3. Ayanambakkam A, Kremer Hovinga JA, Vesely SK et al (2017) Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura among patients with ADAMTS13 Activity 10%–20. *Am J Hematol* 92:E644–e646
4. Baum H (2019) Fragmentozyt. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg) Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg [https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4\\_1167](https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_1167)
5. Bergmann F, Rath W (2015) The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy—an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 112:795–802
6. Care A, Pavord S, Knight M et al (2018) Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG* 125:604–612
7. De Vos TW, De Haas M, Oepkes D et al (2022) Long-term neurodevelopmental outcome in children after antenatal intravenous immune globulin treatment in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.063>
8. Fakhouri F, Scully M, Provot F et al (2020) Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood* 136:2103–2117
9. Froehlich-Zahnd R, George JN, Vesely SK et al (2012) Evidence for a role of anti-ADAMTS13 autoantibodies despite normal ADAMTS13 activity in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 97:297–303
10. Gasser C, Gautier E, Steck A et al (1955) Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal

- cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 85:905–909
11. Mancini I, Baronciani L, Artoni A et al (2021) The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 19:513–521
  12. Martin-Rojas RM, Chasco-Ganuzza M, Casanova-Prieto S et al (2021) A mild deficiency of ADAMTS13 is associated with severity in COVID-19: comparison of the coagulation profile in critically and noncritically ill patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 32:458–467
  13. Martin-Rojas RM, Perez-Rus G, Delgado-Pinos VE et al (2020) COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation system. *Eur J Haematol* 105:741–750
  14. Maynard SE, Karumanchi SA (2011) Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol* 31:33–46
  15. Mir TH (2021) Thrombotic microangiopathy (aHUS/ITTP) reported so far in Covid-19 patients: the virus alone or an omnium gatherum of mechanisms and etiologies? *Crit Rev Oncol Hematol* 162:103347
  16. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M et al (2012) Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 119:5888–5897
  17. Myatt L, Webster RP (2009) Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost* 7:375–384
  18. Petca A, Miron BC, Pacu I, Dumitraşcu MC, Mehedintu C, Şandru F, Petca RC, Rotar IC (2022) HELLP Syndrome-Holistic Insight into Pathophysiology. *Medicina (Kaunas)* 58(2):326. <https://doi.org/10.3390/medicina58020326>
  19. Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al (2019) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 3:3780–3817
  20. Rath W, Tsikouras P, Stelzl P (2020) HELLP syndrome or acute fatty liver of pregnancy: a differential diagnostic challenge: common features and differences. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 80:499–507
  21. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR et al (2018) Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med* 379:32–43
  22. Reese JA, Peck JD, Yu Z et al (2019) Platelet sequestration and consumption in the placental intervillous space contribute to lower platelet counts during pregnancy. *Am J Hematol* 94:E8–E11
  23. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M et al (2011) Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med* 8:e1001013
  24. Segal JB, Moliterno AR (2006) Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol* 16:123–130
  25. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al (1993) Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 169:1000–1006
  26. Stepan H, Kuse-Fohl S, Klockenbusch W et al (2015) Diagnosis and treatment of hypertensive pregnancy disorders. Guideline of DGGG (S1-level, AWMF registry no. 015/018, december 2013). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 75:900–914
  27. Webert KE, Mittal R, Sigouin C et al (2003) A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 102:4306–4311
  28. Winkelhorst D, Oepkes D (2019) Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 58:15–27

## Microangiopathy during pregnancy. HELLP/aHUS/TTP taking COVID-19 in pregnancy into account

The fact that leading laboratory symptoms of thrombocytopenia in combination with other signs of hemolysis and a resulting microangiopathy, which may be associated with further clinical and, in particular additional acute symptoms, also concerns obstetricians in terms of differential diagnostics during pregnancy and around birth. The complexity of the diseases and also the different forms of treatment, make it necessary for gynecologists to have a basic knowledge of internal diseases that can lead to hemolysis. The differential diagnoses must therefore be known as these lead to different treatment needs and long-term damage to the kidneys, for example, must be avoided. The differential diagnoses of thrombocytopenia are the starting point for further diagnostics. In combination with signs of hemolysis and changes in erythrocyte morphology (fragmentocytes), there are different causes for microangiopathy. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) can be the cause of such changes throughout pregnancy, but especially in the last trimester. In this case, additional gastrointestinal or neurological symptoms are often present. Pre-eclampsia, especially in HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome, can also lead to microangiopathy, usually with a corresponding increase in blood pressure and especially with a significant increase in liver transaminases, also typically combined in the last trimester. If corresponding changes occur after birth and these are associated with renal failure in addition to hemolysis, this can be an atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), which should be specifically treated with antibodies. In addition to the typical coagulation activation in the sense of thrombosis, the entire picture of a corresponding microangiopathy is also found in coronavirus disease 2019 (COVID-19), partly through corresponding activation of the coagulation system and partly through an intensification of the other microangiopathies. The differential diagnoses and possible treatment for all areas are outlined in the article.

### Keywords

Purpura, thrombotic thrombocytopenic · Atypical hemolytic uremic syndrome · HELLP syndrome · Pre-eclampsia · Renal insufficiency