

Neonatal Alloimmün Trombositopeni

Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia

**Melike Sezgin Evim,
Adalet Meral Güneş**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Melike Sezgin Evim
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Görükle
Kampüsü, Nilüfer
Bursa, Türkiye
Tel: +90 224 295 05 64
Faks: +90 224 442 81 43
E-posta: melikevim@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 27/04/2011
Kabul Tarihi/Accepted: 06/07/2011

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAT) yenidoğan döneminde ağır trombositopeniye neden olan nadir bir hastalıktır. Anne ve bebek arasındaki trombosit antijen uyumsuzluğu sonucunda annede fetal trombositlere karşı gelişen antikorlar, fetusa geçerek intrauterin dönemden itibaren trombositopeniye yol açabilir. Klinik bulgular hafif ya da ağır olabilir. Olguların yaklaşık yarısı ilk gebelikte görülür. İzleyen gebeliklerde görülme sıklığı artar. Olay antikorların uzaklaşması ile kendini sınırlar. Ancak, gebelik süresince anne ve fetusun dikkatli ve yakından izlenmesi ve endikasyonu olduğu takdirde tedavinin hemen düzenlenmesi gerekir. Artmış mortalite ve morbiditesi nedeniyle erken tanınması, tedavi edilmesi ve ailenin sonraki gebeliklerdeki riskler hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. (*Güncel Pediatri 2011; 9: 93-6*)

Anahtar kelimeler: Neonatal alloimmün trombositopeni, tanı, tedavi

SUMMARY

Neonatal alloimmune thrombocytopenia is a rare disease causing serious thrombocytopenia during neonatal period. Antibodies developed against fetal thrombocytes due to fetal-maternal platelet antigen incompatibility cause thrombocytopenia both in intrauterine period and afterwards. The clinical symptoms vary from mild to severe. Half of the cases occurs during first pregnancy. The recurrence risk increases in the subsequent pregnancies. The event is limited when the antibodies are cleared away. However, a careful close follow-up is needed both for the mothers and fetus/babies and the treatment should be immediately started when it is indicated. Early diagnosis, treatment and giving information to the parents about the risks of the subsequent pregnancies are important issues due to increased morbidity and mortality of the disease. (*Journal of Current Pediatrics 2011; 9: 93-6*)

Key words: Neonatal alloimmune thrombocytopenia, diagnosis, treatment

Giriş

Neonatal alloimmün trombositopeni (NAT) yenidoğanın nadir görülen ancak ağır trombositopeniye neden olabilen bir hastalıktır (1). Patofizyolojisi; yenidoğanın hemolitik hastalığına benzerdir ancak, bu hastalıkta eritrositler yerine trombositler etkilenir (2). Hayatı tehdit eden, ağır morbiditeleri olabilecek intakraniyal kanamalara yol açabileceği için, erken tanınip tedavi edilmesi gereklidir (3). Sonraki gebeliklerde tekrarlama olasılığı yüksek olduğundan, ailenin ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi ve antenatal dönemden itibaren hastalığın yönetilmesi önemlidir.

Tanım ve Epidemiyoloji

Neonatal trombositopeni, yenidoğan bebekte trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'nin altında olması olarak tanımlanır. İnsidansı %0,5-0,9 arasındadır (1). Ağır trombosi-

topeni ise trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ altında olmasıdır ve %0,1'den az sıklıkta ve daha nadir görülür (4). Yenidoğan döneminde saptanan ağır trombositopenilerin çoğu ise NAT'dır. NAT; 1,5/1000 canlı doğumda bir sıklıkla görülür (1,5).

Patofizyoloji ve Klinik

Yenidoğanın hemolitik hastalığına benzer şekilde, annenin trombositlerinde bulunmayan trombosit antijenini taşıyan fetal trombositlere karşı, annenin duyarlılaşması sonucu plasentadan geçen immünglobulin G (Ig G) yapısındaki antikorların fetusta ve yenidoğandaki trombositleri yıkması sonucu gelişir (1,5). Olguların yaklaşık yarısı (%42) ilk gebelikte görülür (6). ABO uyumsuzluğuna benzer şekilde antikorlar IgG yapısında olduğu için ilk fetüsten itibaren etkilenme görülürken, Rh uyumsuzluğuna benzer şekilde sonraki gebeliklerde daha ağır seyreder (2,4).

Fetal hayatta trombosit antijenleri 16'ıncı gestasyonel haftada ortaya çıkmaya başlar (7). Yapılan bir çalışmada 24'üncü haftadan önce NAT'li bebeklerden alınan fetal kan örneklerinde %46 olguda trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ altında olduğu gösterilmiştir (2). İntrakraniyal kanamaların çoğu (%50-80) antenatal dönemde rapor edilmiştir (8). Etnik farklılıklar olmakla birlikte, beyaz ırkta en sık Human Platelet Antijen (HPA)-1a'nın sorumlu olduğu tanımlanmıştır (%79). Bunu HPA-5b, HPA-1b ve HPA-3a takip eder (9). Asya'da HPA-4, Brezilya'da HPA-5 antijenleri daha sık oranda bulunmuştur (10,11). HPA-1a antikoru pozitif annelerden doğan bebeklerin daha ağır seyrettiği bildirilmektedir. Trombosit antijeninin tipi dışında, Human Leucocyte Antijen (HLA) class antijenlerinin de antikor yanıtını değiştirdiği belirtilmektedir (12,13). Önceki gebeliklerinde NAT gelişen HPA-1a negatif annelerin, HPA-1a pozitif olduğu bilinen sonraki bebeklerini inceleyen bir çalışmada 1/3 olguda trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ üstünde olduğu, 1/3 olguda güvenli olarak kabul edilen $50-150 \times 10^9/L$ aralığında olduğu gösterilmiştir (5).

Klinik değişken olup; bazı bebekler asemptomatik, tesadüfen yapılan kan sayımıyla tanı alırken, bazı bebeklerde yaygın peteşi-purpura ve ağır kanama bulguları olabilir (6,14). En korkulan komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. Sıklığı yayınlarda %7 ile %26 oranında bildirilmektedir. İntrakraniyal kanamaya bağlı sekel ve ölüm riski yüksektir (6,8,15). Trombosit düzeyi $50 \times 10^9/L$ 'den düşük olan bebeklerde asemptomatik bile olsalar; sessiz kanamalar olabileceği için mutlaka intrakraniyal kanama açısından ultrason ile tarama yapılması gereklidir (16).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda konjenital viral enfeksiyonlar, annede idiopatik trombositopenik purpura, sistemik lupus veya ilaç kullanımı öyküsü, sepsis, konjenital trombositopeniler, konjenital lösemi mutlaka düşünülmelidir. Neonatal alloimmün trombositopeni ile neonatal alloimmün trombositopenisi olmayan trombositopenik yenidoğan bebekleri karşılaştıran bir çalışmada; neonatal immün trombositopenik bebeklerin trombositopenisinin daha derin olduğu, doğum ağırlığının daha fazla olduğu, intrauterin intrakraniyal kanama oranının daha yüksek olduğu ve daha iyi Apgar skorlarının olduğu bildirilmiştir (16).

Genellikle kafa içi kanama yoksa sağlıklı bir yenidoğan bebekte trombositopeni saptanmışsa, annenin trombositlerine bakılmalı; anne trombositleri düşükse idiopatik trombositopenik purpuralı anne bebeği, normale NAT düşünülmelidir. Hasta görünümlü yenidoğanda ise trombositopeni varlığında sepsis ve enfeksiyonlar, yarıda kafa içine kanamış NAT olabileceği akla gelmelidir.

Tedavi

Tedavide, hastanın trombosit sayısı ve kanama bulguları belirleyicidir. Trombositopeninin derin ve kanama bulgularının belirgin olmadığı olgularda ($>20 \times 10^9/L$) yakın izlemin yanı sıra, intravenöz immünglobulin (İVİG) verilmesi düşünülebilir. Ağır trombositopenisi ve kanama bulguları olan hastalarda; trombosit verilmesi ve/veya İVİG uygulanması gerekebilir (17,18). Random trombosit süspansiyonu verilebilir, ancak verilen trombositlerin antijen pozitif olma olasılığı yüksek olduğu için istenilen düzeyde trombositlerde yükselme sağlayamayacağı göz önünde tutulmalıdır (19). Sorumlu antijen saptanabiliyorsa ya da annedeki antikor biliniyorsa antijen içermeyen aferez trombosit verilebilir (20). Annenin trombositleri antijen içermediği ve antijen tespiti gerektirmediği için tercih edilir. Ancak, annenin plazması bebeğin trombositlerine karşı antikor içerdiği için aferez işlemi sırasında ayrılmalıdır. Plazmadan arındırılma işlemi sırasında trombositlerin de bir miktar azalacağı bilinmelidir (21). Bebeğe ister random ister antikor negatif trombosit verilsin; Cytomegalovirus enfeksiyonu bulaş riski göz önünde bulundurularak lökosit filtrasyonu ve 'Graft Versus Host Hastalığı' açısından da ışınlama yapılmalıdır. İVİG dozu genellikle 2 g/kg IV olarak önerilir. Bu doz ard arda iki gün 1 gr/kg/gün IV olarak verilebileceği gibi, $0,5 \text{ gr/kg}$ 'dan IV 4 gün şeklinde de verilebilir. Ancak İVİG tedavisinin yanıtı bir hafta içerisinde gözlenir (22). NAT'ın düzelmesi 2-6 haftaya kadar uzayabilir (23). Ancak hastanın bu döneme kadar yakın izlenmesi gereklidir.

Antenatal Yaklaşım ve Tedavi

Rutinde kullanılan bir antenatal tarama programı yoktur. Annede böyle bir doğum öyküsü var ise, aile sonraki gebeliğinde de aynı riskler ile karşılaşacağı konusunda mutlaka ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Annelerin ve bebeklerin gebelik süresince yakından takip edilmesi, anneye İVİG ve/veya kortikosteroid verilmesi, bebekten fetal kan örneği alınması ve intrauterin trombosit transfüzyonu yapılması önerilen antenatal yaklaşımlardır (21,24). Fetal örnekleme ile alınan kan örneği ile trombosit düzeyi saptanabilir. Ancak bu işlemin kanama, fetal kayıp ve erken doğum gibi riskleri olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (25). Tedaviye hangi olgularda ve gebeliğin kaçınıcı haftasında başlanacağı, ne sıklıkla fetal örnekleme yapılacağı ve hangi değer altında fetal trombosit transfüzyonu yapılacağı konusunda bir birliklik yoktur. Önceki gebeliğe ait öykü ile bebeğin kanama açısından risk gruplandırması yapılabilmektedir. Örneğin önceki gebelik antenatal dönemde intrakraniyal kanama ya da fetal kayıp ile sonlanmış ise, bu gebeliğin de kana-

ma açısından çok artmış risk taşıdığı kabul edilebilir. Önceki gebelikte intrakraniyal hemoraji olmaması bu gebeliğin de standart riskli olabileceği şeklinde yorumlanabilir (25,26). Yüksek riskli kabul edilen gebeliklerde antenatal dönemde erken ve daha yoğun tedavi verilmesi ve invaziv girişimlerin daha sık yapılması ve gerekirse intrauterin trombosit verilmesi gerekebilir. Ancak genel yaklaşım giderek daha az invaziv girişim yapılması şeklindedir (27). Anneye genellikle İVİG 1 ya da 2 gr/kg dozunda haftada bir ya da daha sık, steroid ile beraber ya da tek başına uygulanabilmektedir. İVİG dozu ve sıklığı, steroid ile kombine edilip edilmemesi ile ilgili az sayıda karşılaştırmalı çalışma vardır (28,29). Doğum şekli bir diğer tartışmalı konudur. Fetal örnekleme ile trombosit düzeyi biliniyorsa; trombosit sayısı 50x10⁹/L üzerinde, bazı yayınlarda ise 100x10⁹/L üzerinde olan olgularda vaginal doğuma izin verilebileceği belirtilmektedir (29). Eğer antenatal trombosit düzeyi bilinmiyor ise sıklıkla sezeryanla doğum önerilmektedir (30). Annedeki antikör titresi ile yenidoğan bebekteki trombosit sayısı arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (31).

Sonuç

Neonatal alloimmün trombositopeni; nadir görülmekle birlikte ağır trombositopeni ile seyredebileceği ve ciddi kanamalara yol açabileceği için dikkatli ayırıcı tanısı yapılarak tedavisi yönlendirilmesi gereken bir durumdur. Tekrarlayan gebeliklerde risk artacağı için ailelerin uyarılması ve antenatal dönemden başlayarak tedavilerinin yönlendirilmesi gereklidir. Alloantikörler kayboluncaya kadar bebeği hayati kanamalardan koruyacak güvenli trombosit değerleri ile izlemek gerekmektedir.

Kaynaklar

- Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, Durand-Zaleski I, Tcherna G. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. *Immune Thrombocytopenia Working Group. Blood* 1997;89:4402-6.
- Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997;337:22-6.
- Ward MJ, Pauliny J, Lipper EG, Bussel JB. Long-term effects of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia and its antenatal treatment on the medical and developmental outcomes of affected children. *Am J Perinatol* 2006;23:487-92.
- Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463-6.
- Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer CR, Maciver C, Hadfield R et al. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 1998;92:2280-7.
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989;1:363-6.
- Gruel Y, Boizard B, Daffos F, Forestier F, Caen J, Wautier JL. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood* 1986;68:488-92.
- Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:45-55.
- Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2004;44:1220-5.
- Rozman P. Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. *Transpl Immunol* 2002;10:165-81.
- Castro V, Kroll H, Origa AF, Falconi MA, Marques SB, Marba ST et al. A prospective study on the prevalence and risk factors for neonatal thrombocytopenia and platelet alloimmunization among 9332 unselected Brazilian newborns. *Transfusion* 2007;47:59-66.
- Bussel JB, Sola-Visner M. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 2009;33:35-42.
- Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica* 2008;93:870-7.
- Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Haematologica* 2008;93:805-7.
- Sharif U, Kuban K. Prenatal intracranial hemorrhage and neurologic complications in alloimmune thrombocytopenia. *J Child Neurol* 2001;16:838-42.
- Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny J, Kaplan C. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:176-83.
- Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, Klenner A, Ditomasso J, Kiefel V et al. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2008;48:92-8.
- Manno CS. Management of bleeding disorders in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:416-22.
- Allen D, Verjee S, Rees S, Murphy MF, Roberts DJ. Platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007;109:388-9.
- Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 2006;107:3761-3.
- McQuilten ZK, Wood EM, Savoia H, Cole S. A review of pathophysiology and current treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) and introducing the Australian NAIT registry. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:191-8.
- Massey GV, McWilliams NB, Mueller DG, Napolitano A, Maurer HM. Intravenous immunoglobulin in treatment of neonatal isoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987;111:133-5.
- Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of a lloimmune neonatal thrombocytopenia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:365-90.

24. van den Akker ES, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Best Practice and Research. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22:3-14.
25. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H; European Fetomaternal Alloimmune Thrombocytopenia Study Group. European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 2003;122:275-88.
26. Silver RM, Porter TF, Branch DW, Esplin MS, Scott JR. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal management. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1233-8.
27. van den Akker ES, Oepkes D, Lopriore E, Brand A, Kanhai HH. Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. BJOG 2007;114:469-73.
28. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, Wissert M, Primiani A, Lesser M et al. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. Obstet Gynecol 2006;107:91-6.
29. Berkowitz RL, Lesser ML, McFarland JG, Wissert M, Primiani A, Hung C et al. Antepartum treatment without early cordocentesis for standard-risk alloimmune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007;110:249-55.
30. Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia: state of the art 2006. Am J Obstet Gynecol 2006;195:907-13.
31. Metcalfe P, Allen D, Chapman J, Ouwehand WH. Interlaboratory variation in the detection of clinically significant alloantibodies against human platelet alloantigens. Br J Haematol 1997;97:204-7.