

Trombocitopenia severa neonatal

Amélia Moreira¹, Maria José Vale¹, Joana Neves¹, Clara Paz Dias¹

RESUMO

Introdução: A redução do número de plaquetas nas primeiras horas de vida deve-se frequentemente a factores maternos ou eventos perinatais. A trombocitopenia aloimune, embora subdiagnosticada, é a causa mais frequente de trombocitopenia severa no recém-nascido de termo saudável e resulta da destruição imuno-mediada das plaquetas fetais/neonatais por aloanticorpos maternos.

Caso clínico: Apresenta-se o caso de um recém-nascido com trombocitopenia aloimune, com clínica típica e evolução favorável, sublinhando-se o impacto positivo de um elevado índice de suspeição e do tratamento empírico com plaquetas HPA-1a negativas.

Conclusão: O diagnóstico atempado desta entidade permite uma orientação terapêutica eficaz, baseada na administração de plaquetas compatíveis, prevenindo eventuais complicações, nomeadamente, a hemorragia intracraniana. Possibilita ainda o planeamento da vigilância em gestações futuras do casal e o tratamento pré-natal.

Palavras-chave: plaquetas HPA-1a negativas, recém-nascido de termo, trombocitopenia aloimune.

Nascer e Crescer 2011; 20(1): 20-22

INTRODUÇÃO

A trombocitopenia neonatal traduz-se por uma contagem de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/l$. Porém, na maioria dos casos, a redução é apenas modesta, isto é, acima dos $50 \times 10^9/l$ ^(1,2). A trombocitopenia grave ($< 50 \times 10^9/l$), detectada no primeiro dia de vida, pode ter várias etiologias, tais como: sépsis vírica ou bacteriana, infecções pelo grupo TORCH (*toxoplasmosis, others, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex*), trombocitopenias imunes (como a aloimune), trombose da veia renal, e trombocitopenias hereditárias (como a amegacariocítica)⁽³⁾. Assim, a redução da contagem de plaquetas nas primeiras horas de vida deve-se frequentemente a factores maternos ou eventos perinatais, sendo que a trombocitopenia aloimune, embora rara (incidência aproximada de 1/1000 a 2000 nascimentos), é a causa mais fre-

quente de trombocitopenia severa em recém-nascidos de termo saudáveis e, entre estes, a causa mais frequente de hemorragia intracraniana⁽³⁻⁹⁾. Trata-se de uma incompatibilidade fetomaterna, em que ocorre destruição das plaquetas fetais/neonatais imuno-mediada por aloanticorpos maternos dirigidos contra antígenos das glicoproteínas IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, e CD109 das plaquetas fetais^(7,8). Entre os 16 antígenos plaquetares humanos (*Human Platelet Antigen* - HPA) identificados, a incompatibilidade fetomaterna ocorre, em 95% dos casos em relação a três deles (HPA-1a, HPA-5b e HPA-15b); o anticorpo mais frequente (75% dos casos) é o anti-HPA-1a, isto é, o dirigido contra a glicoproteína IIb/IIIa^(5,6). Geralmente o diagnóstico é efectuado logo após o nascimento perante um recém-nascido com petéquias, púrpura ou hemorragia activa^(3,10). No entanto, em alguns, a trombocitopenia é um achado acidental (como parte de um rastreio séptico) ou existe um irmão previamente afectado³. Raramente, a forma de apresentação é uma hidrocefalia isolada, anemia fetal de causa inexplicada, abortamentos de repetição ou, hidropisia fetal⁽¹⁰⁾. Os recém-nascidos com maior probabilidade de ter trombocitopenia aloimune são aqueles com contagens inferiores a $50 \times 10^9/l$, permitindo este valor limite identificar 90% dos casos³. O diagnóstico precoce possibilita terapêutica eficaz baseada na administração de plaquetas compatíveis (de dador ou maternas). A complicação mais grave é a hemorragia intracraniana (10-30% dos casos) com défices neurológicos permanentes (20%) ou morte (10%)⁽¹⁰⁾. Pode ainda existir anemia associada, secundária a hemorragia⁸.

Assim, o presente relato clínico pretende divulgar a trombocitopenia aloimune como patologia rara, mas também como diagnóstico a considerar em caso de trombocitopenia grave em recém-nascido de termo e aparentemente saudável, possibilitando desta forma a abordagem mais adequada.

CASO CLÍNICO

Recém-nascido (RN) do sexo feminino, de termo, caucasiano, com peso adequado à idade gestacional, fruto de uma primeira gestação sem intercorrências; parto por cesariana, devido a trabalho de parto estacionário. Internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) logo após o nascimento por apresentar gemido e lesões petequiais/ purpúricas dispersas, em evolução. Notada ainda hemorragia activa nos locais de punção venosa. Restante exame normal. Mãe saudável, com contagem de plaquetas normal. Analiticamente, o RN apresentava: trombocitopenia ($8 \times 10^9/l$), Hb 13,5 g/dL e leucócitos $31,4 \times 10^9/l$; proteína

¹. S. Pediatria, Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN), C H Alto Ave, Guimarães

C reactiva negativa. O estudo da coagulação, a telerradiografia de tórax e a ecografia transfontanelar foram normais; ficaram em curso hemocultura e serologias víricas. Iniciou ampicilina e gentamicina e foi efectuada transfusão de plaquetas randomizadas e gamaglobulina, o que elevou a contagem para $10 \times 10^9/l$. Perante a suspeita de trombocitopenia aloimune, recebeu ainda em D1 de vida 15 mL/kg de plaquetas HPA-1a negativas, com resposta favorável (contagem de $209 \times 10^9/l$). Em D5, com culturas e serologias negativas, suspendeu-se a antibioterapia. O RN necessitou ainda de mais três transfusões de plaquetas HPA-1a negativas. Teve alta no 18º dia de vida, clinicamente assintomático, com $108 \times 10^9/l$ plaquetas. Foi efectuada genotipagem plaquetar e rastreio de anticorpos antiplaquetares nos pais: a mãe era HPA-1b1b e o pai HPA-1a1a. Foram ainda detectados anticorpos anti-HPA-1a no soro materno. Aos 12 meses de idade a criança encontrava-se bem, com normalização da contagem de plaquetas.

DISCUSSÃO

A possibilidade de trombocitopenia aloimune deve ser colocada em qualquer neonato com trombocitopenia grave isolada, com ou sem hemorragia. Independentemente da etiologia, a abordagem terapêutica actual de uma trombocitopenia grave começa pela transfusão imediata de plaquetas randomizadas, sendo esta geralmente indicada se o número de plaquetas for inferior a $30 \times 10^9/l$. No caso da coexistência de uma hemorragia intracraniana, a contagem deve ser mantida acima dos $100 \times 10^9/l$. O efeito e a duração do efeito da transfusão devem ser controlados cuidadosamente, para determinar a necessidade de repetição e/ou terapêutica adicional, como a perfusão de gamaglobulina (1g/kg em dois dias consecutivos) e/ou transfusão de plaquetas HPA compatíveis. De um modo geral, as plaquetas HPA-1a negativas aumentam mais e durante mais tempo as contagens plaquetares pela sua maior sobrevivência em relação às randomizadas porém, estas últimas devem ser utilizadas enquanto não se encontrarem disponíveis plaquetas compatíveis⁽⁷⁾. A neuroimagem (ecografia transfontanelar, TAC ou RMN) é mandatória no RN trombocitopénico com trombocitopenia aloimune suspeitada ou confirmada^(3,11). No caso descrito todas estas recomendações foram cumpridas, e a trombocitopenia aloimune foi confirmada, com óptima recuperação. A detecção de anticorpos maternos contra antigénios plaquetares (por métodos imunoenzimáticos) e a genotipagem parental (utilizando técnicas moleculares baseadas na *Polymerase Chain Reaction*) confirmam o diagnóstico, sendo a genotipagem fundamental para o aconselhamento em futuras gestações. Em cerca de 30% dos casos não se detectam anticorpos no soro materno, além de que os títulos não se correlacionam com a gravidade da situação⁽¹²⁾. Tipicamente, há um agravamento da trombocitopenia nas primeiras 48 horas com normalização na segunda semana de vida, tal como veio a acontecer.

Podemos pensar nesta entidade como o equivalente plaquetário de uma incompatibilidade Rh e, como tal, após sensibilização materna na primeira gravidez, o risco aumenta numa segunda gestação³. Porém, ao contrário da incompatibilidade Rh, em 30% dos casos afecta gravemente a primeira gravidez^(10,13). Os anticorpos são produzidos precocemente na gestação e os

aloantigénios fetais encontram-se completamente expressos a partir da 18ª semana de gestação, pelo que a transferência placentar de aloanticorpos IgG pode resultar em trombocitopenia fetal significativa tão precocemente como às 16 semanas^(4,8,12). Neste caso, sendo o pai homocigoto para o HPA-1a e a mãe homocigota para o HPA-1b com anticorpos anti-HPA-1a, todos os fetos deste casal serão afectados. Sendo que não houve hemorragia intracraniana, a mãe deverá efectuar imunoglobulina (1g/kg/semana) e prednisona (0,5 mg/kg/dia) desde as 20-26 semanas de gestação. Nas situações complicadas de hemorragia intracraniana, o tratamento deverá ser iniciado às 12 semanas. A taxa de resposta a esta terapêutica varia entre os 30 e os 85%. Todavia, estudos observacionais sugeriram que a administração de imunoglobulinas diminui o risco de hemorragia intracraniana mesmo nos fetos em que não ocorre aumento da contagem de plaquetas⁽¹⁴⁾. De referir a existência de vários mecanismos possíveis para o benefício das imunoglobulinas: na mãe, diluição dos anticorpos anti-HPA em circulação e diminuição da permeabilidade da placenta à sua passagem; no feto, possível bloqueio dos receptores Fc nos macrófagos evitando a destruição das plaquetas revestidas por anticorpos⁽¹⁴⁾. Sempre que possível deve evitar-se a cordocentese⁽³⁾. Nos casos de heterocigotia paterna, a genotipagem HPA pré-natal do feto (a partir de DNA presente no líquido amniótico) é essencial logo no primeiro trimestre para decidir a melhor atitude. De referir que 97% dos caucasianos são HPA-1a positivos, pelo que em cerca de 3% das gestações, as mães são HPA-1a negativas e os fetos HPA-1a positivos. Dentro destas gestações de risco apenas 3% são efectivamente afectadas². Pensa-se existir uma maior probabilidade de aloimunização aos antigénios plaquetares se a mãe for HLA-DR3 positiva^(12,14).

Com a descrição deste caso pretendeu-se sublinhar o impacto positivo de um elevado nível de suspeição e tratamento empírico com plaquetas HPA-1a negativas no prognóstico da trombocitopenia aloimune. Assim, todos os RN com número de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ no primeiro dia de vida devem ser rastreados para trombocitopenia aloimune, após exclusão de sépsis, doença sistémica ou anomalias esqueléticas. A estratégia terapêutica imediata consiste na administração de plaquetas randomizadas e gamaglobulina e, quando disponível, optar por plaquetas compatíveis. Na gravidez seguinte o feto será ainda mais gravemente afectado (com risco de hemorragia intracraniana *in utero*), pelo que o diagnóstico da patologia vai possibilitar o tratamento pré-natal e prevenir trombocitopenias graves e suas complicações.

A reflectir será, no futuro, fazer a detecção sistemática de todas as grávidas HPA-1a negativas para prevenir as complicações potenciais, tal como é preconizado na doença hemolítica do RN.

SEVERE NEONATAL THROMBOCYTOPENIA

ABSTRACT

Introduction: Thrombocytopenia in the first hours of life is generally due to maternal factors or perinatal events. Alloimmune thrombocytopenia, although underdiagnosed, is the most fre-

quent type of severe thrombocytopenia in a term and otherwise healthy newborn, resulting from an immune mediated destruction of foetal/neonatal platelets by maternal alloantibodies.

Case report: We present the case of a newborn with alloimmune thrombocytopenia, a typical clinical presentation and good outcome, highlighting the positive impact in the prognosis of a high index of suspicion and of empirical treatment with HPA-1a negative platelets.

Conclusion: An early diagnosis of this entity allows effective treatment with the infusion of compatible platelets, preventing eventual complications, namely intracranial haemorrhage. Also guides the monitoring of future pregnancies and antenatal treatment.

Keywords: alloimmune thrombocytopenia, HPA-1a negative platelets, term newborn.

Nascer e Crescer 2011; 20(1): 20-22

BIBLIOGRAFIA

1. Wong W, Glader B. Approach to the newborn who has thrombocytopenia. *NeoReviews* 2004; 5:e444-50.
2. Goorin AM, Cloherty JP. Thrombocytopenia. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of Neonatal Care*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins; 2008. 455-62.
3. Bussel J, Visner MS. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Sem Perinatol* 2009; 33(1):35-42.
4. Alarcón PA, Werner EJ. *Neonatal Hematology*. 2007; 207-14.
5. Black LV, Maheshwari A. Disorders of the fetomaternal unit: hematologic manifestations in the fetus and neonate. *Sem Perinatol* 2009; 33(1):12-9.
6. Ouweland WH, Smith G, Ranasinghe E. Management of severe alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed.2000; 82:F173-5.
7. Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasco J et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2006; 107:3761-3.
8. Kaplan C. Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1:39:1-6.
9. Kuhle S, Mitchell L, Massicote P, Andrew M. Hemostatic disorders of the newborn. In: *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2005. 1145-79.
10. Muñoz-Díaz E, Galiana GG. Trombocitopenia aloimmune en el feto y en el recién nacido. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 58(6):562-7.
11. Saxonhouse MA, Sola-Visner MC. Thrombocytopenia in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* 2009; 10:e435-45.
12. Rayment R, Birchall J, Yarranton H, Hewertson J, Allend D, Murphy MF, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BMJ* 2003; 327(9): 331-2.
13. Fontão-Wendel R, Wendel S, Odone V, Carneiro JD, Silva L, Isfer E, A case report of neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura: the importance of correct diagnosis for future pregnancies. *Sao Paulo Med J*. 2005; 123(4):198-200.
14. Porcelijn L, Van den Akker ESA, Oepkes D. Fetal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008; 13: 223-30.

CORRESPONDÊNCIA

Amélia José Faria Moreira
UCIN - Serviço de Pediatria,
CHAA – Guimarães
Rua dos Cutileiros – Creixomil
4835-044 Guimarães
ameliamoreira@iol.pt