

Trombocitopenia Neonatal Aloimune: Um Diagnóstico a Ter em Mente

Neonatal Alloimmune Thrombocytopaenia: A Diagnosis to Keep in Mind

Ana Teresa Teixeira¹, Anabela Barradas², Cristina Trindade^{1,3}, Rosalina Barroso^{1,3}

Acta Pediatr Port 2018;49:193-6
DOI: 10.21069/APP.2018.12313

Resumo

A trombocitopenia aloimune neonatal é das principais causas de trombocitopenia grave no recém-nascido, estimando-se que afete um em 1000-10000 nados vivos, estando provavelmente subdiagnosticada. Deve-se à transferência placentar de anticorpos maternos contra antígenos presentes nas plaquetas do feto mas ausentes nas plaquetas da mãe. A trombocitopenia é de início precoce, podendo ser grave com complicações como a hemorragia intracraniana, que pode ocorrer antes ou após o nascimento. Descreve-se o caso de um recém-nascido filho de pais naturais da China com uma trombocitopenia grave de início precoce de causa aloimune por incompatibilidade do antígeno HPA-3b. Esta é uma causa rara de trombocitopenia aloimune (os antígenos mais frequentes são o HPA-1a e HPA-5b), com poucos casos descritos na literatura. O diagnóstico colocou dificuldades acrescidas, uma vez que os anticorpos maternos são lábeis, tendo a genotipagem plaquetária sido importante para o esclarecimento da incompatibilidade.

Palavras-chave: Antígenos de Plaquetas Humanas; Doenças do Recém-Nascido; Recém-Nascido; Trombocitopenia Aloimune Neonatal/diagnóstico

Abstract

Neonatal alloimmune thrombocytopaenia is one of the leading causes of severe neonatal thrombocytopaenia, estimated to affect one in 1000-10000 live births, however it is probably underdiagnosed. It is caused by placental transfer of maternal antibodies against platelet antigens present in the foetus but absent in the mother. The clinical presentation is early-onset thrombocytopaenia, often severe, that can lead to serious complications such as intracranial haemorrhage, which may occur before or after birth. The authors report the case of a newborn of Chinese parents presenting with severe early-onset alloimmune thrombocytopaenia caused by incompatibility in the HPA-3b antigen, which is a rare cause of alloimmune thrombocytopaenia (the most common antigens are HPA-1a and HPA-5b). The diagnosis was further complicated due to labile maternal antibodies, and platelet genotyping was necessary to establish the diagnosis.

Keywords: Antigens, Human Platelet; Infant, Newborn; Infant, Newborn, Diseases; Thrombocytopenia, Neonatal Alloimmune/diagnosis

Introdução

A trombocitopenia aloimune neonatal é a causa mais frequente de trombocitopenia grave no recém-nascido de termo, causada pela destruição plaquetária mediada por anticorpos da classe imunoglobulina G (IgG) contra antígenos plaquetários (HPA) presentes nas plaquetas do recém-nascido mas ausentes nas plaquetas maternas. Estes anticorpos atravessam a placenta, causando a destruição das plaquetas do recém-nascido.¹⁻³ Ao contrário da doença hemolítica do recém-nascido por incompatibilidade do fator *rhesus* (Rh), a trombocitopenia aloimune neonatal pode ocorrer na primeira gravidez.⁴

A incompatibilidade mais frequente é no antígeno HPA-1, em que a mãe é HPA-1a negativa e produz anticorpos anti-HPA-1a, estimando-se que esta incompatibilidade seja a responsável por mais de 80% dos casos na população caucasiana.⁴ Menos frequentemente estão também implicados os antígenos HPA-3 e HPA-5, e na população asiática o antígeno HPA-4b,¹ sendo os restantes antígenos muito raramente causa de trombocitopenia aloimune.¹

1. Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

2. Serviço de Sangue e Medicina Transfusional, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

3. Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Neonatais, Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

Correspondência

Ana Teresa Teixeira

anateresa.teixeira@gmail.com

Rua Públia Hortênsia de Castro, nº1, 2ªA, 1500-518 Lisboa, Portugal

Recebido: 17/07/2017 | Aceite: 02/01/2018

Estima-se que a trombocitopenia aloimune apresente uma incidência de um em 1000-10000 nados vivos,¹ correspondendo a cerca de um quarto de todos os casos de trombocitopenia grave no período neonatal.¹ É também a causa mais frequente de trombocitopenia grave no recém-nascido de termo e sem outra patologia.³ Alguns autores chamam no entanto a atenção para a importância de se considerar esta hipótese em casos de recém-nascidos agudamente doentes, nos casos em que a trombocitopenia apresenta uma gravidade desproporcional à gravidade da doença intercorrente ou que persiste na fase de melhoria, de modo a que não se percam oportunidades de diagnóstico, pelas suas implicações em gestações subsequentes.¹

A apresentação clínica é variável, desde trombocitopenia sem discrasia hemorrágica, hemorragias mucocutâneas (petéquias, equimoses, hemorragias mucosas) ou, nos casos graves, hemorragia intracraniana.⁵ A incidência de hemorragia intracraniana é estimada em 20%⁶ e a de morte neonatal em 10%.⁷ Estima-se que até 80% das hemorragias intracranianas ocorram *in utero*,⁶ com 14% destas ocorrendo antes das 20 semanas e 28% antes das 30 semanas.⁶ Estão menos frequentemente descritas hemorragias gastrointestinais, pulmonares e retinianas.⁹ Na ausência de manifestações cutâneas, pode ser apenas detetada trombocitopenia em avaliação analítica realizada por outros motivos,⁵ podendo existir casos subdiagnosticados.

O diagnóstico pode ser confirmado pela presença de anticorpos anti-plaquetários no soro materno e pelo *cross-match* entre o soro materno e as plaquetas paternas e/ou do recém-nascido.⁸ No primeiro filho afetado do casal é recomendada a genotipagem dos antigénios plaquetários do casal e do recém-nascido⁸ e em caso de heterozigotia paterna para o antigénio responsável, pode ser ponderada a genotipagem fetal na gestação subsequente (por biópsia das vilosidades coriônicas ou preferencialmente por amniocentese).⁸ Na gestação seguinte, dado o elevado risco de recorrência, pode ser realizada terapêutica com imunoglobulina endovenosa e corticosteroides durante a gestação, com o objetivo de diminuir a ocorrência de hemorragia intracraniana.^{2,8} Pode ser também ponderado o parto por cesariana.^{2,8}

A terapêutica realizada varia conforme os centros,¹⁰ sendo que em Portugal as recomendações para a terapêutica estão preconizadas nos consensos nacionais de neonatologia de 2013.² Neste documento é recomendada a transfusão de plaquetas em recém-nascidos com trombocitopenia aloimune e com contagens de plaquetas inferiores a 50×10^9 células/L, desde que não apresentem hemorragia ativa. Caso exista hemorragia ativa, devem ser transfundidos se apresentarem conta-

gens de plaquetas inferiores a 100×10^9 células/L. Idealmente devem ser usadas plaquetas HPA compatíveis, podendo ser utilizadas plaquetas maternas submetidas a processo de lavagem para remoção de plasma e anticorpos e irradiadas. No mesmo documento é sugerida a utilização de imunoglobulina humana endovenosa, 1 g/kg/dia, isoladamente, enquanto se aguarda por plaquetas compatíveis

Caso Clínico

Recém-nascido do sexo masculino, terceiro filho de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos, naturais da República Popular da China. A filha anterior deste casal tinha antecedentes de trombocitopenia neonatal grave com necessidade de múltiplas transfusões de concentrado plaquetário e com resolução completa, sem diagnóstico etiológico definitivo.

Tratou-se de uma gestação de termo (38 semanas e três dias), vigiada, sem intercorrências, com serologias negativas e ecografias pré-natais sem alterações. O parto foi eutócico em meio hospitalar, com índice de Apgar 8/9/9 e somatometria ao nascimento com peso e estatura no percentil 10 e perímetro cefálico no percentil 50.

O recém-nascido foi internado na unidade de cuidados intensivos e especiais neonatais por hipoglicemia (glicemia capilar 26 mg/dL) e episódio de hipotonia e cianose após administração de fórmula para lactentes. Por apresentar polipneia e hipoxemia em ar ambiente, teve necessidade de ventilação não invasiva em modo *continuous positive airway pressure* (CPAP) durante cerca de 24 horas e de oxigénio suplementar até ao sexto dia de vida. Foi observado por cardiologia na admissão, apresentando sinais de hipertensão pulmonar, que acabaram por normalizar no 12º dia de vida.

Na avaliação analítica no primeiro dia de vida, foi constatada uma trombocitopenia com uma contagem de 90×10^9 células/L. No segundo dia de vida, por aumento ligeiro dos parâmetros inflamatórios (leucócitos $10,6 \times 10^9$ células/L, neutrófilos 7×10^9 células/L, plaquetas 79×10^9 células/L, proteína C reativa 2,58 mg/dL), foi admitida a hipótese diagnóstica de sépsis precoce, tendo sido medicado com penicilina e gentamicina durante sete dias. Não foi isolado nenhum agente infeccioso nas hemoculturas realizadas. Verificou-se uma diminuição dos parâmetros inflamatórios nos dias seguintes, bem como uma melhoria clínica do recém-nascido.

Contudo, durante a primeira semana de vida ocorreu um agravamento da trombocitopenia com contagem plaquetária mínima no sétimo dia de vida (40×10^9 células/L), sendo que este agravamento ocorreu apesar

da melhoria clínica do recém-nascido e da normalização dos parâmetros inflamatórios.

Dados os antecedentes familiares, foi colocada a hipótese de trombocitopenia aloimune, tendo sido realizado *cross-match* entre o soro materno e as plaquetas do pai do recém-nascido, que foi positivo, tal como a pesquisa de anticorpos anti-plaquetários no sangue materno, confirmando a hipótese diagnóstica de trombocitopenia aloimune no terceiro dia de vida.

Não se verificaram manifestações de diátese hemorrágica cutâneo-mucosa, e as ecografias transfontanelares seriadas não revelaram alterações sugestivas de hemorragia intracraniana. A avaliação oftalmológica no sétimo dia de vida revelou duas hemorragias retinianas profundas (redondas) na região temporal inferior e nasal inferior. Foi reavaliado após a alta, com resolução destas lesões.

Realizou terapêutica com imunoglobulina no sétimo dia de vida, com normalização da contagem plaquetária após terapêutica. Nunca teve necessidade de transfusão de concentrado plaquetário.

A genotipagem plaquetária realizada à mãe, pai e recém-nascido no Instituto Português do Sangue demonstrou uma incompatibilidade entre mãe e recém-nascido para o antigénio HPA-3 (genótipo da mãe HPA-3a/a, genótipo do pai HPA-3b/b e genótipo dos três filhos do casal HPA-3a/b, sendo os restantes antigénios idênticos entre os cinco indivíduos). Não foi, no entanto, possível detetar o anticorpo anti-HPA-3b no soro / plasma materno, por ser um anticorpo lábil e de difícil deteção.

O recém-nascido teve alta no 13º dia de vida, clinicamente bem, sem trombocitopenia. Manteve seguimento em consulta durante 12 meses, tendo-se mantido assintomático e com contagens plaquetárias normais.

Discussão

Estão descritos poucos casos de trombocitopenia aloimune com a incompatibilidade anti-HPA-3b. A deteção de anticorpos anti-HPA-3b é difícil pelos métodos serológicos habitualmente usados, sendo uma possível explicação para este facto tratar-se de antigénios lábeis, podendo a sua real prevalência estar subestimada pelas dificuldades no diagnóstico.¹⁰

O primeiro caso de anti-HPA 3b como causa de trombocitopenia neonatal aloimune foi descrito em 1989.¹¹ Em 2004, no Japão, foi descrito o caso de um recém-nascido com trombocitopenia aloimune causada com anticorpos anti-HPA-3b, com uma apresentação clínica grave com diátese hemorrágica cutânea e hemorragia intracraniana.¹² Este recém-nascido realizou terapêutica com imunoglobulina endovenosa com normalização da con-

tagem plaquetária. Na genotipagem plaquetária a mãe era HPA-3b negativa e o recém-nascido HPA-3b positivo, sendo esta a única incompatibilidade entre ambos.¹²

Em 2005, em Espanha, foi descrito o caso um recém-nascido com neutropenia e trombocitopenia aloimune por anticorpos anti HNA-1a, anti-HPA-3b e anti-HLA.¹³

A genotipagem da família era idêntica à do caso presente, em que mãe era HPA-3b negativa e o pai e o recém-nascido eram HPA-3b positivos, tendo sido detetados anticorpos anti HPA-3b no soro materno. O recém-nascido deste caso apresentou apenas diátese hemorrágica cutânea como manifestação clínica, não estando descritas no artigo complicações decorrentes da trombocitopenia.¹³

Relativamente ao caso clínico descrito, este teve uma apresentação mais favorável do que os casos descritos na literatura, sem manifestações clínicas de diátese hemorrágica e sem hemorragia intracraniana. Tal como nos casos anteriores, foi demonstrada a incompatibilidade entre a mãe e pai apenas no antigénio HPA-3, em que ambos são homozigóticos para duas formas deste antigénio, o que implica que todos os filhos serão portadores de HPA-3b ausente nas plaquetas maternas, condicionado a abordagem numa gravidez subsequente e dando ênfase à importância do diagnóstico. O acompanhamento da gestação deve ser realizado em centro diferenciado, com experiência no diagnóstico e seguimento desta patologia, permitindo a vigilância ecográfica de sinais de hemorragia intracraniana e a instituição de terapêutica adequada (com imunoglobulina endovenosa e corticosteroides) e eventual realização de cordocentese e transfusão fetal de plaquetas (em caso de falência de terapêutica).⁸

Também neste caso foram evidentes as dificuldades na deteção de anticorpos específicos para este antigénio, como está descrito na literatura.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- Apesar de a causa mais frequente de trombocitopenia aloimune ser a presença de anticorpos anti-HPA-1a, existe a possibilidade de incompatibilidade de outros antigénios, nomeadamente o antigénio HPA-3.
- O diagnóstico é difícil e é potencialmente importante a genotipagem plaquetária.
- O diagnóstico é importante dado o muito elevado risco de repetição numa gravidez subsequente, pela homozigotia dos pais.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Apresentações e Prémios

Apresentado como poster nas XLV Jornadas Nacionais de Neonatologia, que decorreram em Lisboa, a 17 e 18 de novembro de 2016.

Referências

1. Fernandes CJ. Causes of neonatal thrombocytopenia [consultado em 30 de junho de 2016]. Disponível em: <https://uptodate.com>
2. Vasconcellos G, Portela A, Pinto R, Guedes B, Barbot J. Trombocitopenia no recém-nascido. Consenso clínico [consultado em 30 de junho de 2017]. Disponível em: <https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2013-Trombocitopenia.pdf>
3. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, Klenner A, Dito-masso J, Kiefel V, et al. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2008;48:92-8.
4. Brojer E, Husebekk A, Debska M, Uhrynowska M, Guz K, Orzinska A, et al. Fetal / neonatal alloimmune thrombocytopenia: Pathogenesis, diagnosis and prevention. *Arch Immunol Ther Exp* 2016;64:279-90.
5. Kamphuis M, Paridaans N, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: A systematic review. *Pediatrics* 2014;133:715-21.
6. Symington A, Paes B. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Harvesting the evidence to develop a clinical approach to management. *Am J Perinatol* 2011;28:137-44.
7. Delbos F, Bertrand G, Croisille L, Ansart-Pirenne H, Bierling P, Kaplan C. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Predictive factors of intracranial hemorrhage. *Transfusion* 2016;56:59-66.
8. Paidas MJ. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Parental evaluation and pregnancy management [consultado em 30 de junho de 2017]. Disponível em: <https://uptodate.com>
9. Wikelhorst D, Kamphuis MM, de Kloet LC, Zwaginga JJ, Oepkes D, Lopriore E. Severe bleeding complications other than intracranial hemorrhage in neonatal alloimmune thrombocytopenia: A case series and review of literature. *Transfusion* 2016;56:1230-5.
10. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol* 2013;161:3-14.
11. McGrath K, Minchinton R, Cunningham I, Ayberk H. Platelet anti-BAKb antibody associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox San* 1989;57:182-4.
12. Kataoka S, Kobayashi H, Chiba K, Nakamura M, Shinada S, Morita S, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to an antibody against a labile component of human platelet antigen-3b (Bakb). *Transfus Med* 2004;14:419-23.
13. Marín L, Torio A, Muro M, Fernandez-Parra R, Minguela A, Bosch V, et al. Alloimmune neonatal neutropenia and thrombocytopenia associated with maternal anti HNA-1a, HPA 3b and HLA antibodies. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:279-82.