



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/ Review****Alloimmunologiczna małopłytkowość noworodków****Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia**

**Irmína Nowak¹, Weronika Kubiak-Prałat¹, Marcin Minta¹,
Marta Szymankiewicz², Janusz Gadzinowski², Dawid Szpecht^{2,*}**

¹ Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland² Chair and Department of Neonatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 22.11.2016

Zaakceptowano: 06.01.2017

Dostępne online: 16.02.2017

Keywords:

- Newborn
- Thrombocytopenia
- Alloimmunization

A B S T R A C T

Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) is defined as a platelet count $<150,000/\mu\text{L}$ due to reaction between maternal antibodies and antigens located on thrombocytes of the fetus/neonate. Such a kind of pathology occurs when a mother does not possess specific human platelet antigens (HPA), which are inherited as an infant from the father. HPA-1a is an antigen that most often causes FNAIT in the Caucasian race. Frequency of FNAIT has been estimated as 1:350–1:5000. In the pathogenesis of FNAIT, the mother organism is immunized and produces alloantibodies from which IgG pass through the placenta, enter fetal circulatory system and cause platelet destruction. It usually takes place at the end of the second trimester. FNAIT can occur in the first pregnancy; nonetheless, it is more probable and connected with higher severity in subsequent gestations. It is caused by the fact that immunization usually takes place during the first labour, which enables production of alloantibodies in the next pregnancies. Nevertheless, other ways of immunization are also possible, which ensures that FNAIT cases in the first pregnancy are not casuistic and occur more often than RhD hemolytic disease of the newborn. Thrombocytopenia leads to coagulation disorders, and consequently to bleedings. FNAIT can be manifested not only by some petechiae on the skin, but also by severe hemorrhages in the body cavities and gastrointestinal tract or by intracranial hemorrhages (ICH). In case the symptoms are presented by an infant, platelet transfusions are performed, and IVIG (intravenous immunoglobulin) therapy is administered.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT), czyli alloimmunologiczna małopłytkowość płodów i noworodków,

występuje, kiedy w organizmie matki powstaną przeciwciała skierowane przeciwko antygenom znajdującym się na płytkach krwi płodu. Do takiej sytuacji dochodzi, gdy w genotypie matki nie będzie danego ludzkiego antygeny

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Neonatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, Polska. Tel.: +48 502145181.

Adres email: dawid.szpecht@poczta.fm (D. Szpecht).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.01.004>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

płytkowego (*human platelet specific alloantigens*; HPA), a dziecko odziedziczy go po ojcu. Przeciwciała w klasie IgG są w stanie pokonać barierę łożyskową i spowodować w organizmie płodu czy też noworodka niszczenie płytek krwi, skutkujące trombocytopenią (liczba płytek $<150 \times 10^9/l$) [1–3]. Zaburzenia te mogą przebiegać bez poważniejszych konsekwencji, powodując jedynie zmiany skórne (wybroczyny), a w innych sytuacjach mogą nieść za sobą komplikacje, takie jak krwawienia wewnątrzczaszkowe, wewnątrzbrzuszne itp. W odróżnieniu od konfliktu serologicznego w układzie Rh, FNAIT częściej występuje w pierwszej ciąży, jednak kolejne ciążę związane są zarówno z większym ryzykiem rozwoju tego schorzenia, jak i z jego cięższym przebiegiem. [4]. Częstość występowania FNAIT nie jest precyzyjnie oszacowana. W aktualnym piśmiennictwie mówi się o wcześniejszym niedoszacowaniu tej wartości ze względu na niedostateczne metody diagnostyczne i obecnie podaje się, że FNAIT występuje częściej, niż uprzednio sądzono [5]. Ciężka małopłytkowość występuje u 1 na 700 urodzonych noworodków, a u 27% z nich przyczyną jest FNAIT [6]. Stan ten jest również najczęstszą przyczyną izolowanej małopłytkowości wśród noworodków. Starsze badania podawały zdecydowanie niższą częstość występowania FNAIT – 3 do 10 pacjentów na 100 000, natomiast aktualne dane podają znacznie wyższe wartości, sięgające od 20 do 285 na 100 000 [7]. Wśród pacjentów z FNAIT częstość występowania krwawień śródczaszkowych wynosi od 7 do 26% [8].

Etiopatogeneza

HPA, których liczba, zgodnie z obecnym stanem wiedzy, wynosi 35, zlokalizowane są na białkach powierzchniowych płytek krwi. Wymienia się 6 możliwych lokalizacji: integryny b3, aIIb, a2; glikoproteiny GPIIb, GPIIb oraz CD109 [9]. Genetyczny polimorfizm antygenów wynika z substytucji pojedynczych aminokwasów. HPA jest międzynarodową nazwą, a kolejne antygeny są odpowiednio numerowane, natomiast różne allele danego genu oznaczane są „a” lub „b” zgodnie z częstością występowania [10]. Pierwszym opisanym antygenem, który ma znaczenie w patogenezie FNAIT, był HPA-1a [11]. Jest on wynikiem substytucji leucyna/prolina w jednej z homologicznych domen podjednostki GPIIIa glikoproteiny IIb/IIIa [12]. Jednocześnie HPA-1a jest także najczęstszą przyczyną występowania FNAIT wśród osobników rasy kaukaskiej. Przeciwciała przeciwko temu antygenowi odpowiadają za 75–85% przypadków FNAIT w tej populacji, są natomiast rzadsze u osób rasy czarnej czy Azjatów [13]. Podaje się, że HPA-1a negatywne, czyli posiadające 2 allele antygeny HPA-1b jest około 1,6–4,6% generalnej populacji, jednak wykazano, że nie każda taka kobieta będzie wytwarzać przeciwciała anti-HPA-1a, a jedynie około 10% z nich. Zauważono również, że produkcja przeciwciał przeciwko HPA-1a jest powiązana z występowaniem pewnych alleli HLA, a konkretnie związanych z antygenem DRB3*0101 (DR52a). Antygen ten obecny był u 90% kobiet, których ciążę powikłane były FNAIT z wytworzeniem przeciwciał anti-HPA-1a. Wynika to najprawdopodobniej z wysokiego powinowactwa GPIIIa zawierającej leucynę w pozycji 33 do miejsca wiążącego białko tej cząsteczki MHC [5, 14]. Drugim co do

częstości w populacji kaukaskiej jest HPA-5a. U rasy czarnej najważniejszą rolę w alloimmunologicznej małopłytkowości noworodków odgrywa antygen HPA-5b. Jest to spowodowane rzadkim występowaniem antygeny HPA-1a/b u przedstawicieli tej rasy. W populacji azjatyckiej natomiast najczęściej następuje alloimmunizacja przeciwko antygenom HPA5b oraz HPA4b [13]. Opisano również przypadki, w których alloimmunologiczna małopłytkowość wynikała z konfliktu w układzie ABO, gdy u potomstwa stwierdzano wyższą niż normalnie ekspresję tychże antygenów na płytkach krwi [15, 16]. Mechanizm, w jakim dochodzi do immunizacji w pierwszej ciąży, nie jest do końca wyjaśniony. Podaje się, że istotne może być przenikanie mikrocząsteczek syncytiotrofoblastu do krążenia matczyne. Wykazano bowiem obecność GPIIIa na powierzchni syncytiotrofoblastu w pierwszym trymestrze, a także na dojrzałym łożysku [17]. Teoria ta wyjaśniałaby, dlaczego do immunizacji dochodzić może w pierwszej ciąży nawet na wczesnym etapie. Do immunizacji może dojść również w wyniku przedostania się płytek dziecka do krążenia matki lub w wyniku niezgodnej pod względem HPA transfuzji, co w przyszłych ciążach może spowodować FNAIT [18].

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne FNAIT nie są jednorodne i przybierają bardzo zróżnicowane formy – od łagodnych po ciężkie, zagrażające życiu. Najczęstszym izolowanym objawem FNAIT, występującym u 47% pacjentów, są zmiany skórne pod postacią wybroczyn i krwawych podbiegnięć. Pojawiają się one do kilku godzin po urodzeniu [19]. U niektórych pacjentów można również zaobserwować smoliste stolce, co świadczy o krwawieniu do przewodu pokarmowego. Niepokojącym objawem może być również krwiomocz. U części pacjentów FNAIT może przebiegać bezobjawowo i być zdiagnozowane przypadkowo po stwierdzeniu trombocytopenii w badaniach wykonanych w innym celu [5]. Najcięższym możliwym skutkiem FNAIT jest krwawienie wewnątrzczaszkowe (ICH). Częstość tego powikłania wynosi od 7 do 26% przypadków. Kamphius i wsp. [6]. na podstawie analizy 59 425 przypadków noworodków ciężką trombocytopenię potwierdzili u 89 pacjentów (0,15%), natomiast FNAIT u 24 z nich (27%). U 6 z tych pacjentów wystąpiło ICH (25%) [6]. ICH pojawiają się do 7. doby po porodzie, najczęściej jednak występują już w okresie prenatalnym. Nawet 50–80% ICH pojawia się *in utero* [20]. Ponad połowa krwotoków pojawia się po 30. tygodniu ciąży, natomiast przed 20. t.c. występuje 14% z nich [1]. ICH często niesie za sobą poważne konsekwencje, takie jak powikłania neurologiczne, zaburzenia rozwojowe, ślepotę korową, drgawki, mózgowie porażenie dziecięce. Powikłania te rozwijają się w 14–26% przypadków. Nawet do 10% krwawień wewnątrzczaszkowych spowodowanych przez FNAIT może zakończyć się zgonem [5]. Z badań na modelach zwierzęcych wynika, że część ciąż może być powikłana FNAIT w nietypowy sposób i prowadzić do poronienia, zwłaszcza, jeśli antygenem, przeciwko któremu dokonuje się immunizacja, jest HPA-2a lub HPA-3a. Mogłoby to wyjaśniać, dlaczego przeciwciała przeciwko tym antygenom są rzadko wykrywane we

FNAIT pojawiającym się w późniejszym okresie ciąży czy poporodowo [13].

Diagnostyka

Mimo że FNAIT jest schorzeniem relatywnie rzadko występującym w populacji ogólnej, to należy do najczęstszych przyczyn poważnej w skutkach trombocytopenii noworodków. Pozostałe przyczyny tego stanu można w łatwy sposób wykluczyć, prowadząc wnikliwą obserwację kliniczną dziecka, połączoną z analizą historii choroby matki. Stawianie diagnozy FNAIT najczęściej odbywa się więc poprzez wykluczanie innych jednostek chorobowych. Schorzenie to należy brać pod uwagę zaraz po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych, charakterystycznych dla trombocytopenii, a także po zdiagnozowaniu u noworodka krwawienia wewnątrzczaszkowego w rutynowym, przeciemiennym badaniu ultrasonograficznym. Diagnostykę w kierunku alloimmunologicznej trombocytopenii powinno się wdrożyć także u kobiet w kolejnej ciąży, gdy z poprzedniej urodziło się dziecko z FNAIT lub inną trombocytopenią [21]. Co istotne, diagnostykę należy przeprowadzić także u dzieci z niewielkimi objawami klinicznymi w celu postawienia rozpoznania, ze względu na możliwość wystąpienia tego schorzenia w kolejnych ciążach i eskalacji jego skutków.

W przypadku podejrzenia FNAIT u noworodka należy oznaczyć u niego liczbę płytek krwi. W celach porównawczych i dla wykluczenia trombocytopenii autoimmunologicznej należy oznaczyć liczbę płytek krwi u matki dziecka. W przebiegu FNAIT obniżona jest liczba płytek u płodu, natomiast u kobiety pozostaje w normie. Fakt ten wynika ze swoistości przeciwciał i niezgodności antygenów pomiędzy matką a płodem. W trombocytopenii autoimmunologicznej przeciwciała wykrywane we krwi matki są zazwyczaj związane z jej chorobą podstawową, taką jak na przykład toczeń rumieniowy układowy, płamica małopłytkowa czy nadczynność tarczycy i są skierowane przeciwko antygenom obecny na płytkach zarówno matki, jak i dziecka.

Podstawą prawidłowego zdiagnozowania FNAIT jest wykrycie niezgodności pomiędzy antygenami płytkowymi obojga rodziców, przy równoczesnym wykryciu przeciwciał we krwi matki. W tym celu wykonuje się testy immunologiczne, które wykrywają krążące we krwi matki przeciwciała przeciwko płytkom płodu [22]. Badanie to wykonuje się, wykorzystując technikę immunofluorescencji pośredniej. Zarówno rodziców, jak i dziecko należy poddać badaniu określającemu ludzkie płytkowe antygeny (HPA). W tym celu wykonuje się test immunofluorescencji bezpośredniej, jak i testy przeprowadzane metodą immunoenzymatyczną z użyciem odczynników monoklonalnych – MAIPA (*Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigens*), która uznana jest za najlepszy test do wykrywania swoistych przeciwciał płytkowych [23]. MAIPA znajduje swoje zastosowanie przede wszystkim w identyfikacji rzadszych typów antygenów przeciw płytkowych, jak HPA-3, HPA-5, HPA-15 [24]. Wadą testu MAIPA jest długi czas oczekiwania – od pobrania próbki do otrzymania wyniku mija około 2–3 dni.

Głównym problemem pojawiającym się podczas diagnozowania FNAIT jest duże zróżnicowanie i mnogość antygenów

płytkowych. Nie wszystkie antygeny płytkowe zostały na ten moment odkryte i opisane. Ostatecznym potwierdzeniem wystąpienia reakcji alloimmunologicznej pomiędzy płytkami płodu a surowicą matki jest wystąpienie reakcji krzyżowej z wytworzeniem kompleksów immunologicznych po bezpośrednim zmieszaniu próbek. Metoda ta jest rekomendowana jako wskazująca na rzadko występujące antygeny lub te pojawiające się w surowicy w nieoznaczalnych stężeniach [5].

Kolejnym problemem pojawiającym się w diagnostyce FNAIT są wyniki fałszywie ujemne. W ponad 30% przypadków zdiagnozowanego FNAIT z ekspresją antygeny HPA-1a, we krwi matki nie można było wykryć przeciwciał tuż po urodzeniu dziecka. Przeciwciała anti-HPA-1a oznaczano dopiero kilka tygodni (a w niektórych przypadkach nawet miesiące) po porodzie [22]. Przyczyny takiego stanu rzeczy upatruje się w niskiej awidności przeciwciał. W opisanym przypadku niemożliwe jest uzyskanie pozytywnego wyniku testu immunologicznego, a jedyną opcję diagnostyczną stanowi powierzchniowy rezonans plazmonowy [25].

Wielu autorów podnosi kwestię konieczności wprowadzenia badań przesiewowych pod kątem występowania u matki antygenów anti-HPA, a tym samym wczesnego wykrywania i zapobiegania ryzyku wystąpienia krwawienia dokomornego [26, 27]. Brak jest jednak jednoznacznych, szeroko zakrojonych, populacyjnych opracowań, które w rzeczywisty sposób wskazywałyby na konieczność wdrożenia tego typu screeningowych badań. W tym momencie screening w kierunku FNAIT nie jest rekomendowany [28].

W Polsce od 2013 roku prowadzony jest program PREVFNAIT („Zapobieganie alloimmunologicznej małopłytkowości u polskich płodów i noworodków” – *Prevention of foetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia in Polish fetuses and newborns*), realizowany przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie we współpracy z Uniwersytetem w Tromsø (Norwegia). Zakłada on przebadanie do 2016 roku 30 tysięcy ciężarnych kobiet pod kątem występowania antygeny HPA-1a oraz otoczenie szczególną opieką medyczną tych, u których pojawi się ryzyko wystąpienia małopłytkowości. Celem programu jest szczegółowa analiza problemu występowania FNAIT w polskiej populacji, opracowanie metod, które mogłyby posłużyć stworzeniu programu przesiewowego, oraz utworzenie biobanku próbek i zebranie informacji klinicznych, które będą mogły służyć przyszłym projektom badawczym [14].

Leczenie

Metoda leczenia FNAIT zależy zarówno od momentu zdiagnozowania schorzenia (wewnątrzmacicznie, czy po narodzinach dziecka), jak i od stopnia ciężkości objawów. Konieczność wdrożenia terapii w okresie prenatalnym może być określona na podstawie historii położniczej matki. Występowanie FNAIT we wcześniejszych ciążach oraz ich stopień ciężkości (liczba płytek, wystąpienie ICH u dziecka) pozwala w pewnym stopniu przewidywać rozwój FNAIT w trwającej ciąży [29]. W terapii ciężarnej podstawowym działaniem jest unikanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i aspiryny. Do farmakologicznych metod

leczenia należą: dożylnie podawane immunoglobulin (IVIG), steroidoterapia i wewnątrzmaciczne przetoczenia płytek (IUPT). Niektóre badania pokazują, że IVIG oraz IUPT w znaczący sposób zmniejszają stopień ciężkości FNAIT u płodu oraz częstość występowania ciężkich powikłań [5]. Brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących dawkowania IVIG. Stosowane są dawki od 0,5 do 2 g/kg m.c./tydzień. Najpowszechniej jednak stosowana jest dawka 1 g/kg m.c./tydzień. Z analizy Cochrane Database Syst Rev, przeprowadzonej na grupie 206 pacjentek leczonych tylko IVIG, tylko steroidoterapią lub terapią skojarzoną wynika, że skuteczność steroidoterapii oraz IVIG stosowanej samodzielnie jest porównywalna w przypadku tylko tych pacjentek, które należą do grupy niskiego ryzyka (poprzednie ciążę nie były powikłane krwawieniem u płodu/norododka lub liczba płytek u płodu była większa niż $20 \times 10^9/l$). Obie terapie mogą być stosowane w tej grupie jako pierwsza linia leczenia, jednak nie ustalono konsensusu w kwestii dawek. W terapii sterydami preferowany jest prednizon, natomiast deksametazon jest niezalecany ze względu na niższą skuteczność oraz możliwe działania niepożądane (ryzyko spowodowania małowodzie). W ciążach wyższego ryzyka (pacjentki, u których płodów w trwającej ciąży stwierdzono liczbę płytek poniżej $20 \times 10^9/l$ lub których poprzednia ciąża była powikłana okołoporodowym ICH w wyniku FNAIT) wykazano natomiast, że steroidoterapia w skojarzeniu z IVIG jest skuteczniejsza niż IVIG stosowane samodzielnie. Nie ustalono, w którym tygodniu ciąży zastosowana terapia jest najbardziej skuteczna. W analizowanych badaniach terapia wdrażana była pomiędzy 20. a 26. tygodniem [30]. Wskazuje się na słusność wcześniejszego włączenia terapii u kobiet z grupy wysokiego ryzyka. Zdravic i wsp. [13] terapię IVIG i prednizonem włączała od 16. do 18. tygodnia ciąży w dawkach odpowiednio 1 g/kg m.c./tydzień i 0,5-1 mg/kg m.c./dobę.

Kolejną możliwością terapii są wewnątrzmaciczne przetoczenia płytek (IUPT). Pomimo że IUPT efektywnie zwiększa liczbę płytek krwi u płodu, jest procedurą inwazyjną i wiąże się z dodatkowymi powikłaniami, takimi jak ryzyko zakażenia, krwawienie wewnątrzczaszkowe, przedwczesny poród czy zgon wewnątrzmaciczny. Należy mieć ją na uwadze wtedy, gdy leczenie przy użyciu IVIG i steroidów jest nieskuteczne [5, 14, 29]. Wypracowany przez badaczy konsensus wskazuje, że najlepszym postępowaniem przy zdiagnozowanym wewnątrzmacicznym FNAIT jest leczenie nieinwazyjne (IVIG, steroidoterapia) oraz ściśle monitorowanie ciężarnej, a procedury inwazyjne (IUPT) powinny być wdrażane w dalszej kolejności [30, 31]. Najczęściej zaleca się rozwiązanie ciąży drogą cesarskiego cięcia w 39. tygodniu ciąży niezależnie od grupy ryzyka [13].

Zawsze należy rozważyć konieczność wykonania badania liczby płytek we krwi płodu – FBS (*Fetal Blood Sampling*). Z jednej strony procedura ta pozwala na bezpośrednie monitorowanie terapii u płodu, z drugiej jest procedurą inwazyjną związaną z ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań. Zastanowienia wymaga kwestia, u kogo i w jakim momencie ciąży je wykonać oraz w których przypadkach powinno to być badanie wykonywane rutynowo [30].

Głównym celem leczenia FNAIT po narodzinach dziecka jest osiągnięcie zabezpieczającej przed krwawieniem odpowiedniej liczby płytek krwi. U dzieci bezobjawowych jest to

liczba płytek powyżej $30 \times 10^9/l$, natomiast u noworodków z objawami skazy krwotocznej powyżej $100 \times 10^9/l$. Metodami, które pozwalają uzyskać pożądaną liczbę płytek, są przetoczenia koncentratu płytkowego oraz stosowanie IVIG. Wybór terapii zależy od stanu pacjenta. U noworodków, u których występują objawy krwawienia, konieczne jest zarówno przetoczenie koncentratu płytkowego, jak i IVIG w dawce 0,4-1,0 g/kg/d przez 2-5 dni (do sumarycznej dawki 2 g/kg/d). Podanie wyłącznie IVIG nie jest skuteczne w przypadku aktywnego krwawienia, gdyż efekt terapeutyczny IVIG występuje po 18-24 h. W przypadku, gdy nie stwierdza się krwawienia, natomiast liczba płytek krwi odpowiada umiarkowanej małopłytkowości ($30-50 \times 10^9/l$), zalecane jest zastosowanie wyłącznie IVIG (w dawce sumarycznej 2×1 g/kg przez 2 dni lub $4 \times 0,5$ g/kg przez 5 dni) bez przetaczania płytek [4, 23, 32]. Najlepsze źródło płytek krwi do transfuzji dla dziecka stanowią te otrzymane z odpowiednio oczyszczonej i napromienionej krwi matczynej. Jest to spowodowane oczywistą zgodnością z przeciwpłytkowymi przeciwciałami matczynymi, krążącymi we krwi dziecka. Napromienianie płytek krwi ma na celu usunięcie resztek antygenów, a tym samym zapobieganie reakcji przeszczep-przeciwko-gospodarzowi [5, 22]. Pomimo oczywistych zalet, metoda ta nie jest często wykorzystywana w praktyce klinicznej ze względu na długi czas przygotowywania matczynej płytek krwi do transfuzji. Procedura ta trwa średnio od 24 do 48 godzin. W wyjątkowych przypadkach, gdy zespół zdecyduje się na wykorzystanie płytek matczynej, w okresie od urodzenia do przygotowania transfuzji podaje się zgodne płytki od innego dawcy, najlepiej również w zakresie antygenów HPA [3, 33].

Alloimmunologiczna trombocytopenia ma tendencję do eskalacji ciężkości objawów w kolejnych ciążach. Dlatego też kobietę mającą już dziecko, które przeszło epizod FNAIT, w kolejnej ciąży należy otoczyć szczególnym nadzorem. Opieka nad taką ciężarną polega w pierwszej kolejności na oznaczeniu matczynej alloprzeciwciał i określeniu ich zgodności z antygenami dziecka. Gdy wyniki tego badania jednoznacznie wskażą na ryzyko FNAIT, należy oznaczyć liczbę płytek u płodu. Trzeba mieć jednak na uwadze, że procedura ta wiąże się z dużym ryzykiem, szczególnie gdy liczba płytek płodu jest wyjątkowo niska. Kolejnym krokiem jest zaproponowanie matce terapii mającej na celu zminimalizowanie powikłań oraz krwawień, zarówno przed- jak i poporodowych.

Nieinwazyjną metodą oznaczania ciężkości FNAIT u płodu jest metoda retrospektywna, opierająca się na badaniu we krwi matki ilości przeciwciał anty-HPA i konfrontowaniu tego wyniku z uzyskanymi podczas poprzedniej ciąży z uwzględnieniem ówczesnego stanu klinicznego dziecka. Nie jest to jednak metoda o dużej wiarygodności. Istnieją doniesienia o dzieciach matek z wysokim stężeniem przeciwciał, u których jedynym objawem była niewielka trombocytopenia, jak i o ciężkich krwawieniach dokomorowych u dzieci matek z niskim ich stężeniem. Przyszłością w nieinwazyjnej wewnątrzmacicznej diagnostyce FNAIT wydaje się być badanie oparte na technice real-time PCR, wykrywające płodowe DNA, izolowane z krwi matczynej. Na jego podstawie można będzie rozstrzygać o ryzyku wystąpienia FNAIT [21].

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Costantinescu S. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Perinat Med* 2013;41.
- [2] Nait T, Pietz B, Szabo A, Curtis BR, McFarland J, Richard H. TRIGGERS FOR NEONATAL ALLOIMMUNE 2015;54:1286-93. doi:10.1111/trf.12450.LOW.
- [3] 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. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.13274>. quiz 58.
- [4] Peterson J, McFarland J. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol* 2013;161:3-14. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12235>.
- [5] Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Rev Obstet Gynecol* 2013;6:e15-e21. <http://dx.doi.org/10.3909/riog0202>.
- [6] Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics* 2014;133:715-721. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3320>.
- [7] Murphy MF, Williamson LM. Antenatal screening for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: an evaluation using the criteria of the uk national screening committee. *Br J Haematol* 2000;111:726-732. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2000.02254.x>.
- [8] Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev* 2008;22:33-52.
- [9] Metcalfe P, Watkins N, Robinson J, Marsh SG. Group HI. Immuno polymorphism database. n.d. <http://www.ebi.ac.uk/ipd/hpa/table1.html>. (accessed November 21, 2016).
- [10] Metcalfe P, Watkins NA, Ouweland WH, Kaplan C, Newman P, Kekomaki R, et al. Nomenclature of human platelet antigens. *Vox Sang* 2003;85:240-245. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1423-0410.2003.00331.x>.
- [11] Shulman NR, Aster RH, Pearson HA, Hiller MC. I Immunoreactions involving platelet. VI. Reactions of maternal isoantibodies responsible for neonatal purpura. Differentiation of a second platelet antigen system. *J Clin Invest* 1962;41:1059-1069.
- [12] Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens, PI(A1) and PI(A2), are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest* 1989;83:1778-1781.
- [13] Zdravic D, Youghare I, Vadasz B, Li C, Marshall AH, Chen P, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:19-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.004>.
- [14] Brojer E, Husebekk A, Dębska M, Uhrynowska M, Guz K, Orzińska A, et al. Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Pathogenesis, Diagnostics and Prevention. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016;64:279-290. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-015-0371-9>.
- [15] Curtis BR, Edwards JT, Hessner MJ, Klein JP, Aster RH. Blood group A and B antigens are strongly expressed on platelets of some individuals. *Blood* 2000;96: 1574 LP-1581.
- [16] Curtis BR, Fick A, Lochowicz AJ, McFarland JG, Ball RH, Peterson J, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with maternal-fetal incompatibility for blood group B. *Transfusion* 2008;48:358-364. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01531.x>.
- [17] Kumpel BM, Sibley K, Jackson DJ, White G, Soothill PW. Ultrastructural localization of glycoprotein IIIa (GPIIIa, beta 3 integrin) on placental syncytiotrophoblast microvilli: Implications for platelet alloimmunization during pregnancy. *Transfusion* 2008;48:2077-2086.
- [18] Skogen B, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Ahlen MT, Tiller H, Stuge TB, et al. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention. *Expert Rev Hematol* 2010;3:559-566. <http://dx.doi.org/10.1586/ehm.10.49>.
- [19] Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, Allen D, Williamson LM, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007;47:901-910.
- [20] Silva F, Morais S, Sevivas T, Veiga R, Salvado R, Taborda A. Severe intracranial haemorrhage in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BMJ Case Rep* 2011;3-7. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.07.2011.4563>.
- [21] Scheffer PG, Ait Soussan A, Verhagen OJHM, Page-Christiaens GCML, Oepkes D, De Haas M, et al. Noninvasive fetal genotyping of human platelet antigen-1a. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2011;118:1392-1395.
- [22] Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Haematologica* 2008;93: 805 LP-807.
- [23] 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;48:92-98.
- [24] 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 LP-877.
- [25] Santoso S, Socher I, Andrei-Selmer C, Bein G, Kroll H. Low-avidity HPA-1a alloantibodies in severe neonatal alloimmune thrombocytopenia are detectable with surface plasmon resonance technology. *Transfusion* 2009;49:943-952.
- [26] Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, Van Der Schoot CE, Brand A, et al. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: Systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2010;117:1335-1343.
- [27] Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, Randen I, Hauge R, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity

- associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007;110:833-839. doi:10.1182/blood-2006-08-040121.The.
- [28] Curtis BR. Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;171:671-682.
- [29] Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003;122:275-288.
- [30] Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, Bussell JB, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004226.
- [31] Murphy MF, Verjee S, Greaves M. Inadequacies in the postnatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia (FMAIT). *Br J Haematol* 1999;105:123-126.
- [32] 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;107:3761-3763.
- [33] Muniz-Diaz EGGG. Fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia. *An Pediatr* 2003;58:562-567.