

# Konflikt płytkowy i alloimmunologiczna małopłytkowość płodów i noworodków

## Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia

Paweł Guzik<sup>1</sup>, Magdalena Harpula<sup>1</sup>, Tomasz Góra<sup>1</sup>, Paweł Chechliński<sup>1</sup>, Mariia Isakova<sup>1</sup>,  
Paweł Zając<sup>1</sup>, Marta Baczevska<sup>2</sup>, Beata Borowiec-Szredzka<sup>3</sup>, Dariusz Borowski<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kliniczny Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Szpital Miejski im. Jana Pawła II SPZOZ Nr 1 w Rzeszowie

<sup>2</sup>Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>3</sup>Oddział Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Szpital Miejski im. Jana Pawła II SPZOZ Nr 1 w Rzeszowie

<sup>4</sup>Katedra Perinatologii, Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

### Streszczenie

Konflikt płytkowy i pojawiająca się na jego podłożu alloimmunologiczna małopłytkowość płodów i noworodków (FNAIT) są stanami zagrażającymi życiu i zdrowiu płodu i noworodka. Przedstawiony przypadek ilustruje typowy przebieg konfliktu płytkowego matczyno-płodowego oraz FNAIT rozpoznanej dopiero po urodzeniu dziecka, na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych i nagłej zmiany stanu klinicznego noworodka. Pacjentka w ciąży II, po przebytych poronieniu w 18. tygodniu urodziła dziecko w stanie ogólnym dobrym. Pierwsze objawy – wybroczyny i wylewy podskórne pojawiły się dopiero w 8. godzinie życia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono skrajną małopłytkowość, najniższy poziom płytek krwi (PLT) wynosił 4 tys. Przebieg kliniczny okazał się łagodny – bez cech krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia uzyskano stabilizację liczby PLT. Wystąpienie FNAIT może być przyczyną ciężkich powikłań neurologicznych i narządowych – krwawienia śródczaszkowe u płodu i noworodka, których można uniknąć poprzez wczesne rozpoczęcie diagnostyki – badań przesiewowych i leczenia w ciąży. W tym zakresie prowadzone są między innymi badania: *Towards Routine HPA-screening in Pregnancy to Prevent FNAIT* w Holandii lub projekt PREVFNAIT prowadzony w latach 2013–2017 w Polsce.

**Słowa kluczowe:** konflikt płytkowy; alloimmunologiczna małopłytkowość płodów i noworodków; FNAIT

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 3–4: 126–129

### WSTĘP

Alloimmunologiczna małopłytkowość płodu i noworodka (FNAIT, *fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia*) jest rzadkim, ale potencjalnie ciężkim zaburzeniem krzepnięcia krwi dotykającym około 1 noworodka na 1000–2000 żywych urodzeń [1–3]. Choroba jest spowodowana niszczeniem płytek krwi płodu i noworodka przez przeciwciała matki, skierowane do antygenu płytek, którego matka nie posiada, a które płód odziedziczył od ojca [1]. Dochodzi wówczas do konfliktu płytkowego

matczyno-płodowego. U kobiet rasy kaukaskiej konflikt najczęściej (> 85%) spowodowany jest przeciwciałami skierowanymi do antygenu HPA-1a. Kobiety nieposiadające antygenu HPA-1a (HPA-1a ujemne) stanowią 2% populacji [1–3], z czego przeciwciała są wykrywane tylko u około 10% kobiet, których dziecko ma antygen HPA-1a [1, 2, 4]. Wśród tej grupy, dzieci 30% matek rozwiną FNAIT [2]. Istnieje wiele czynników warunkujących odpowiedź immunologiczną matki na niezgodny antygen obecny u płodu, między innymi obecność antygenu DRB3\*0101(DR52a) należącego do układu HLA

Adres do korespondencji: Paweł Guzik, Kliniczny Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Szpital Miejski im. Jana Pawła II SPZOZ Nr 1 w Rzeszowie, ul. Rycerska 4, 35–241 Rzeszów, e-mail: pawelguzik@gmail.com

klasy II – posiada go 90% kobiet HPA-1a ujemnych [2], 35% z nich – wytwarza przeciwciała [4, 5]. Ekspresja glikoproteiny GPIIIa, na której znajduje się antygen HPA-1a, pojawia się na płytkach w około 16. tygodniu ciąży, natomiast na komórkach trofoblastu obecna jest już w pierwszym trymestrze ciąży. Do wytworzenia przeciwciał anty-HPA-1a może dochodzić już na tym etapie ciąży [1, 6]. Znaczenie prognostyczne dla ustalenia zagrożenia płodu małopłytkowością może mieć poziom przeciwciał pomiędzy 22. a 34 tygodniem ciąży [7]. Z tego powodu tak istotne jest, aby diagnostykę rozpocząć już w trakcie ciąży. Włączenie odpowiedniej terapii prenatalnej zmniejsza natężenie konfliktu i stwarza lepsze rokowanie dla płodu, a później także dla noworodka.

## OPIS PRZYPADKU

Prezentowany przypadek FNAIT to noworodek płci żeńskiej urodzony siłami natury w 40. tygodniu ciąży II, w stanie ogólnym dobrym, ocenionym w 1. i 5. minucie życia na 10 punktów w skali Apgar. Wywiad położniczy obciążony poronieniem w 18 tygodniu z powodu wad płodu: celosomii środkowo-górnej (wynicowania serca i *omphalocele*) – stanowiło to czynnik ryzyka pojawienia się konfliktu płytkowego w kolejnej ciąży. W obecnej ciąży nie wykonano badania serologicznego. Było ono istotne, gdyż umożliwiłoby wczesne wykrycie konfliktu płytkowego płodowo-matczynego. Wywiad rodzinny był nieobciążony, nie stwierdzono trombocytopenii u matki dziecka. Badanie noworodka po urodzeniu nie wykazało odchyłań od normy. Nie stwierdzono objawów skazy krwotocznej: zmian na skórze, błonach śluzowych, hepatosplenomegalii. Pierwsze objawy wystąpiły w 8. godzinie życia pod postacią bardzo licznych czerwonych drobnych wybroczyn na skórze noworodka (głównie na twarzy, plecach, w pachwinach, na kroczu i pod kolanami) oraz okrągłych niebieskich wylewów podskórnych na głowie i tułowiu. Ponadto stwierdzono niewielką ilość fusowatej treści przy ulewaniu pokarmu oraz jednorazowo ślad świeżej krwi w stolcu w pierwszej dobie życia. W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono wartość wyjściową poziomu płytek krwi (PLT, *platelet*) – 6 tys./ul. Wynik ultrasonograficznego badania przezciemieniowego wykluczył krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W ósmej dobie życia podano szczepionkę p/WZW typu B domięśniowo, bez powikłań.

## Diagnostyka

W badaniu morfologii krwi stwierdzono małopłytkowość (PLT 6 tys./ul w 8 godz. życia). Rozmaz krwi obwodowej wykluczył agregację płytek krwi. Wykluczono infekcyjną przyczynę małopłytkowości (białko C-reaktywne, TORCH, posiew krwi). Ponieważ podejrzewano FNAIT, wykonano badanie na obecność antygenów płytkowych u matki

i dziecka [Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w Warszawie]. Wyniki badań: fenotyp płytek krwi matki: HPA-1b i noworodka: HPA-1a, -1b. W surowicy krwi matki stwierdzono obecność przeciwciał przeciwplatekowych skierowanych do glikoproteiny płytkowej GPIIb/IIIa o swoistości anty-HPA-1a oraz przeciwciał anty-HLA kl. I.

## Leczenie

Z powodu małopłytkowości (PLT 6000/mm<sup>3</sup>) dziewczynce przetoczono 2 j. koncentratu krwinek płytkowych (KKP) – 40 ml (ok. 12 ml/kg m.c.) od przypadkowego dawcy, napromieniowane i filtrowane, zgodne grupowo w 14. godzinie życia, nie uzyskując wzrostu ich wartości w badaniu kontrolnym (PLT 5 tys./ul). Ponadto zastosowano preparat immunoglobuliny ludzkiej (Intratect) 1 g/kg m.c./dobę w pierwszej i drugiej dobie życia, uzyskując wzrost poziomu PLT do 18 tys. Ze względu na ponowne obniżenie PLT w czwartej dobie życia wykonano ponowne przetoczenie 2 j. KKP bez wyraźnego wzrostu PLT (w badaniu kontrolnym 5 tys.). W kolejnych dobach hospitalizacji dziecku jeszcze dwukrotnie przetoczono 2 j. KKP pochodzące z aferezy krwi pobranej od matki, uzyskując korektę poziomu PLT po transfuzjach do 185 tys., a następnie 149 tys. Po uzyskaniu wyników badań z IHIT w Warszawie, potwierdzających niezgodność w zakresie antygeny HPA-1a, wykonano kolejne 3 transfuzje – przetaczano po 2 j. KKP od dawców ujemnych w zakresie antygeny HPA-1a, bez powikłań. W leczeniu stosowano również glikokortykosteroidy (Solu-Medrol). Dziewczynkę wypisano do domu w stanie dobrym w 31. dobie życia.

## DYSKUSJA

Konflikt płytkowy i pojawiająca się na jego podłożu alloimmunologiczna małopłytkowość płodów i noworodków jest najczęstszą przyczyną wylewów krwi do OUN u donoszonych noworodków [4], które mogą skutkować poważnymi powikłaniami neurologicznymi (14–26%). Do najczęstszych należą: upośledzenie rozwoju umysłowego, porażenie mózgowie, ślepotą korowa, epilepsja [8], śmierć płodu (1–7%) [9]. Noworodki najczęściej rodzą się o czasie w stanie dobrym, a przebieg choroby nie jest możliwy do przewidzenia na podstawie danych z wywiadu położniczego czy przebiegu ciąży, porodu. Krwawienia śródczaszkowe lub groźne dla życia krwawienia do innych narządów występują u 10–20% dzieci z FNAIT i przy braku odpowiednio postawionej diagnozy często przypisywane są błędom położniczym, co więcej, małopłytkowość uznawana jest w takich przypadkach jako skutek zaistniałej sytuacji położniczej. Konflikt nie daje żadnych objawów u matki. Zazwyczaj pojawia się już w pierwszej ciąży [6] i może powtórzyć się w kolejnych. Przebieg podczas kolejnych ciąż jest zwykle cięższy – małopłytk-

kowość występuje wcześniej i ma większe nasilenie [8]. Z tego powodu istotą rozpoznania płodowo-matczynego konfliktu płytkowego jest wyodrębnienie grupy pacjentek potencjalnie narażonych na ryzyko wystąpienia konfliktu płytkowego i rozpoczęcie u nich wczesnej diagnostyki. Jednym z podstawowych elementów diagnostyki jest prawidłowo zebrany wywiad lekarski. Należy zwrócić szczególną uwagę na urodzenie w poprzednich ciążach dziecka z niską liczbą płytek lub z objawami skazy krwotocznej małopłytkowej, stwierdzenie podczas badania ultrasonograficznego u płodu krwawienia do OUN, wentrikulomegalii lub wodogłowia. Szczególną uwagę należy także zwrócić na pacjentki po niepowodzeniach położniczych (wady, poronienia, obumarcia płodu) [10]; przed zabiegiem kordocentezy (małopłytkowość może być przyczyną krwawienia w trakcie badania zagrażającego życiu płodu) oraz u kobiet po zapłodnieniu pozaustrojowym (dzieci mogą być homozygotami – ciąża charakteryzuje się wówczas ciężkim przebiegiem) [11]. Obecnie w Polsce w dalszym ciągu występuje zbyt niska rozpoznawalność FNAIT u płodów i noworodków. Jedynym ośrodkiem diagnozującym kompleksowo tę jednostkę chorobową jest Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej IHiT w Warszawie. Rocznie bada się tam około 30 przypadków, głównie ciężkich małopłytkowości, większość (ok. 70%) po porodzie. Mając na uwadze liczbę żywych urodzeń w Polsce (w 2020 roku 355 000), liczba przypadków kierowanych do diagnostyki powinna być około 7,5 raza większa [1]. Niezbędne wydaje się więc wprowadzenie programu badań przesiewowych antygenu HPA-1a w celu identyfikacji ciężko zagrożonych wystąpieniem konfliktu płytkowego i FNAIT [2, 12]. W Polsce w latach 2013–2017 prowadzono tego typu projekt badawczy zatytułowany PREVFNAIT. Dzięki niemu w grupie 24 214 kobiet w ciąży zidentyfikowano 605 kobiet, które nie miały antygenu i poddane zostały dalszej specjalistycznej diagnostyce. Postępowanie takie umożliwia zastosowanie w odpowiednim momencie terapii prenatalnej i chroni noworodka przed rozwojem FNAIT oraz jego poważnych powikłań neurologicznych i narządowych. Chroni to również lekarzy ginekologów-położników przed błędnymi oskarżeniami i konsekwencjami zawodowymi. W przypadku braku diagnostyki prenatalnej, gdy istnieje kliniczne podejrzenie FNAIT, należy niezwłocznie rozpocząć leczenie, nie czekając na wyniki badań serologicznych. Leczeniem pierwszego rzutu jest przetoczenie KKP od dawcy bez antygenów płytkowych HPA, przeciwko którym matka wytworzyła przeciwciała. Jeżeli preparat jest niedostępny, należy przetoczyć KKP

od przypadkowego dawcy, napromieniowany i filtrowany lub KKP pochodzący z aferezy krwi pobranej od matki. Noworodkom w stanie ogólnym dobrym podaje się preparat KKP przy wartości PLT < 30 tys./ul, przy objawach krwawienia < 50 tys./ul, a przy krwawieniu do OUN < 100 tys./ul [4]. Przy braku reakcji na KKP pacjentce należy podać dożylny wlew immunoglobiny (ivIG) – w Polsce preparat Intratect 1 g/kg m.c./dobę podawany przez 1–3 doby. W sytuacji braku reakcji na ivIG i zagrażającego życiu krwawienia, po zabezpieczeniu rozmazu krwi obwodowej, można zastosować metyloprednizolon (prep. Solu-Medrol) w dawce 30 mg/kg/dobę przez 3 dni lub prednizon 3–4 mg/kg/dobę przez 3–4 dni. U wszystkich noworodków z podejrzeniem FNAIT należy w ciągu 24 h wykonać badanie USG przezciemieniowe oraz monitorować liczbę płytek krwi do czasu, gdy przy braku leczenia ich poziom ulegnie stabilizacji [4].

## WNIOSKI

1. Konflikt płytkowy i pojawiająca się na jego podłożu alloimmunologiczna małopłytkowość płodów i noworodków mogą być przyczyną śmierci płodu lub poważnych powikłań neurologicznych i narządowych u noworodka.
2. Wyodrębnienie na etapie perinatalnym pacjentek wysokiego ryzyka konfliktu na podstawie zebranego wywiadu lekarskiego i rozpoczęcie u nich wczesnej diagnostyki pozwala na zastosowanie dalszej diagnostyki i właściwej terapii.
3. Wylewy krwi do OUN i powikłanie neurologiczne, które mają miejsce podczas porodu, zawsze wymagają poszerzenia diagnostyki w kierunku płodowo-matczynego konfliktu płytkowego i FNAIT.
4. W przypadku braku diagnostyki prenatalnej, gdy istnieje kliniczne podejrzenie FNAIT, należy niezwłocznie rozpocząć leczenie, nie czekając na wyniki badań serologicznych, gdyż może to uchronić noworodka przed wystąpieniem poważnych powikłań.

## Podziękowania

Autorzy składają podziękowania dla Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie za wykonanie badań serologicznych potwierdzających konflikt płytkowy w opisywanym przypadku.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Abstract

Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) is health and life threatening condition with serious neurological or organ complications. Presented case illustrates a typical course of FNAIT diagnosed at birth, in a newborn, basing on sudden change of child's clinical condition and laboratory tests. The patient in pregnancy II, after a miscarriage at 18th week, gave birth in good general condition. The first symptoms – petechiae and subcutaneous haemorrhages appeared only at 8<sup>th</sup> hour of life. The laboratory tests showed extreme thrombocytopenia, the lowest platelet count (PLT) was 4 thousand. The clinical course was benign with no features of central nervous system (CNS) bleeding. Stabilization of PLT count was achieved after appropriate treatment. FNAIT can cause severe neurological and organ complications: intracranial hemorrhages in the fetus and neonate, which can be avoided by early diagnosis – screening and treatment during pregnancy. Research is being conducted in this area, e.g. Towards Routine HPA-screening in Pregnancy to Prevent FNAIT in the Netherlands or the PREVFNAIT project conducted in 2013–2017 in Poland.

**Key words:** fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia, FNAIT

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 3–4: 126–129

## Piśmiennictwo

- Uhrynowska M, Dębska M, Guzik K, et al. PREVFNAIT Prevention of foetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) in Polish fetuses and newborns – the PREVFNAIT program. *Polish Gynaecology*. 2015; 86(1): 62–66, doi: [10.17772/gp/1901](https://doi.org/10.17772/gp/1901).
- Tiller H, Husebekk A, Ahlen MT, et al. Current perspectives on fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia - increasing clinical concerns and new treatment opportunities. *Int J Womens Health*. 2017; 9: 223–234, doi: [10.2147/IJWH.S90753](https://doi.org/10.2147/IJWH.S90753), indexed in Pubmed: [28458583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28458583/).
- Brojer E., Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa. Diagnostyka konfliktów płytkowych. *Ginekologia po dyplomie*. 2013; 15(1): 34–38.
- Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, et al. International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines (ICTMG). Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol*. 2019; 185(3): 549–562, doi: [10.1111/bjh.15813](https://doi.org/10.1111/bjh.15813), indexed in Pubmed: [30828796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30828796/).
- Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol*. 2013; 161(1): 3–14, doi: [10.1111/bjh.12235](https://doi.org/10.1111/bjh.12235), indexed in Pubmed: [23384054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384054/).
- Kumpel BM, Sibley K, Jackson DJ, et al. Ultrastructural localization of glycoprotein IIIa (GPIIIa, beta 3 integrin) on placental syncytiotrophoblast microvilli: implications for platelet alloimmunization during pregnancy. *Transfusion*. 2008; 48(10): 2077–2086, doi: [10.1111/j.1537-2995.2008.01832.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01832.x), indexed in Pubmed: [18673340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18673340/).
- Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, et al. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica*. 2008; 93(6): 870–877, doi: [10.3324/haematol.12515](https://doi.org/10.3324/haematol.12515), indexed in Pubmed: [18443267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18443267/).
- Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, et al. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG*. 2010; 117(11): 1335–1343, doi: [10.1111/j.1471-0528.2010.02657.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02657.x), indexed in Pubmed: [20618318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20618318/).
- Baker JM, Shehata N, Bussel J, et al. International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines (ICTMG). Postnatal intervention for the treatment of FNAIT: a systematic review. *J Perinatol*. 2019; 39(10): 1329–1339, doi: [10.1038/s41372-019-0360-7](https://doi.org/10.1038/s41372-019-0360-7), indexed in Pubmed: [30971767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30971767/).
- Li C, Piran S, Chen P, et al. The maternal immune response to fetal platelet GPIIb/IIIa causes frequent miscarriage in mice that can be prevented by intravenous IgG and anti-FcRn therapies. *J Clin Invest*. 2011; 121(11): 4537–4547, doi: [10.1172/JCI57850](https://doi.org/10.1172/JCI57850), indexed in Pubmed: [22019589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019589/).
- Curtis BR, Bussel JB, Manco-Johnson MJ, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia in pregnancies involving in vitro fertilization: a report of four cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(2): 543–547, doi: [10.1016/j.ajog.2004.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.09.006), indexed in Pubmed: [15696000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15696000/).
- Skogen B, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, et al. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2010; 3(5): 559–566, doi: [10.1586/ehm.10.49](https://doi.org/10.1586/ehm.10.49), indexed in Pubmed: [21083473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083473/).