

Foetale/neonatale allo-immuun Trombocytopenie

auteur: K Heitink

Datum: juli 2019

Inleiding

Foetale/Neonatale alloimmuun trombocytopenie (FNAIT) is een trombocyt-bloedgroep-antagonisme, waarbij door de moeder antistoffen van de IgG klasse tegen foetale (paternale) trombocyt specifieke antigenen worden gevormd. Deze antistoffen passeren de placenta en binden aan foetale/neonatale trombocytten waardoor afbraak van de trombocytten optreedt.

In de Kaukasische bevolking treedt maternale immunisatie tegen Humane Plaatjes Antigenen (HPA) in ongeveer 1:500 random zwangerschappen op. Als gevolg hiervan heeft ongeveer 1:1500 random pasgeborenen een trombocytopenie $< 50 \times 10^9/L$. FNAIT treedt in ongeveer 25% van de gevallen al op tijdens de eerste zwangerschap. Indien de foetus in een eventuele volgende zwangerschap positief is voor het betreffende HPA (50 of 100% kans bij heterozygote respectievelijk, homozygote vader) is de kans op herhaling van de problematiek $\geq 80\%$. Dit geldt ook voor het herhalingsrisico op een foetale intracranieële bloeding bij een volgende zwangerschap. Door een andere allelfrequentie komt FNAIT in Afrikaanse en Aziatische bevolkingsgroepen waarschijnlijk minder vaak voor, maar door het ontbreken van grootschalige screeningstudies is hier weinig duidelijkheid over.

Pathofysiologie

Ongeveer 80-85% van de FNAIT casuïstiek wordt veroorzaakt door antistoffen tegen HPA-1a, maar in principe kunnen antistoffen tegen de, op dit moment, 35 bekende trombocyt-specifieke antigenen deze aandoening veroorzaken. HPA-1a is gelegen op het integrine $\beta 3$, dat op de trombocytten voorkomt in het glycoproteïne complex $\alpha 2\beta 3$. Daarnaast komt HPA-1a ook tot expressie op endotheelcellen op het glycoproteïne complex $\alpha v\beta 3$. Het hoge percentage FNAIT door antistoffen tegen HPA-1a wordt mede veroorzaakt doordat vrouwen tijdens de zwangerschap langdurig worden blootgesteld aan het HPA-1a op de endotheelcellen van het kinderlijke placentaweefsel. Daarnaast is immunisatie tegen HPA-1a sterk gecorreleerd met de maternale HLA-DRB3*0101 typering. Dit HLA-klasse-II antigeen is bijzonder goed in staat om een fragment van HPA-1a positief $\beta 3$ te presenteren aan het immuunsysteem.

Kliniek

Afhankelijk van de ernst van de trombocytopenie kunnen de symptomen variëren van geen bloedingen (35-45%) tot petechiën, hematomen, inwendige bloedingen zoals gastrointestinale- of longbloedingen en/of, in het slechtste geval, intracranieële bloedingen. Intracranieële bloedingen treden op in 5-10% (ongeveer 20/jaar in Nederland) van de onbehandelde FNAIT-gevallen, waarvan een groot percentage al in het derde trimester van de zwangerschap.

Diagnose

Bij een voldragen neonat met matig/ernstige trombocytopenie zonder aanwijzingen voor andere oorzaken (zoals oa congenitale afwijkingen, infecties, ITP bij de moeder etc) dient diagnostiek voor FNAIT te worden ingezet. Ook bij neonaten met een trombocytopenie waarbij een andere oorzaak wordt gevonden of neonaten met een intracranieële bloeding dient FNAIT overwogen te worden.

Voor de diagnostiek wordt (na telefonisch overleg met het laboratorium Trombocytten/Leukocyten Serologie van Sanquin) zowel bij de ouders als bij het kind bloed afgenomen (moeder: 25 ml EDTA bloed + 10 ml stolbloed, vader: 25 ml EDTA bloed, kind: 2 ml EDTA bloed)

Om de diagnose neonatale trombocytopenie door moederlijke IgG-antistoffen tegen trombocytten te kunnen stellen wordt het serum van de moeder onderzocht met een panel van getypeerde donor trombocytten, waarin de klinisch relevante trombocyt-specifieke antigenen homozygoot vertegenwoordigd zijn. Het serum van de moeder wordt ook onderzocht met trombocytten van de

vader om antistoffen tegen een laag frequent voorkomend antigeen te kunnen aantonen. Naast het serologisch onderzoek worden moeder, vader en kind getypeerd voor de klinisch meest relevante HPA-1, -2, -3, -5 en -15 systemen.

De sensitiviteit en specificiteit van bovenstaand diagnostisch onderzoek zijn respectievelijk, 97% en >99%.

Indien er al tijdens het tweede trimester van de zwangerschap verdenking is op een foetale bloeding met mogelijk FNAIT als onderliggende oorzaak, kan in plaats van voor het volledige diagnostische programma ook gekozen worden voor minder uitgebreide diagnostiek. Hierbij ligt de focus meer op detectie van antistoffen die al vroeg in de zwangerschap foetale bloedingen kunnen veroorzaken. Daarbij wordt er een antistofscreening gedaan en wordt moeder alleen getypeerd voor HPA-1a. Bij een negatieve uitslag wordt dan wel geadviseerd om bij blijvende verdenking, bijvoorbeeld bij de geboorte van een kind met trombocytopenie, het onderzoek uit te breiden.

Behandeling

Neonaat post partum:

- conservatief versus trombocytentransfusie

Er is tot op heden bij neonaten onvoldoende gerandomiseerd klinisch onderzoek verricht om het optimale transfusiebeleid cq de optimale dosering te onderbouwen.

Dit geldt zowel voor trombocytopenie bij een klinisch stabiele neonaat als bij bloedingen of invasieve ingrepen. Daarom dient gekeken te worden naar de lokale richtlijn van het ziekenhuis.

De CBO-richtlijn van 2011 adviseert om de volgende triggers te gebruiken voor trombocytentransfusies:

Geboortegewicht < 1.500 g en < 32 wk:

Stabiël	< 20 x 10 ⁹ /L
Ziek	< 50 x 10 ⁹ /L
Manifeste bloeding/ingreep	< 50 x 10 ⁹ /L

Geboortegewicht ≥1.500 g of ≥ 32 wk

Ziek of niet ziek	< 20 x 10 ⁹ /L
Manifeste bloeding/ingreep	< 50 x 10 ⁹ /L

Dus in geval van een stabiele atermen neonaat met trombocytten > 20 x 10⁹/l en geen manifeste bloedingen of ingreep kan meestal een conservatief beleid worden gevoerd. Hierbij dient het trombocytentelgetal minimaal tot 5 dagen postpartum gecontroleerd te worden en daarna wekelijks tot het trombocytten-aantal genormaliseerd is.

Schedelechografisch onderzoek bij voorkeur verrichten binnen 24 uur p.p ivm verhoogd risico op intracraniale bloeding.

-trombocytentransfusieproducten

Indien er een indicatie is voor een trombocytentransfusie dienen de volgende overwegingen meegenomen te worden:

-transfusie bij voorkeur van een trombocyttenconcentraat (TC) bereid uit het bloed van een donor van wie de trombocytten negatief zijn voor het antigeen waartegen de trombocytten-specifieke alloantistoffen gericht zijn. Hierbij is belangrijk om de klinische situatie goed te beoordelen:

- In geval van een acute situatie (bij een ernstige bloeding) zal men zo snel mogelijk trombocytten willen transfunderen. Random trombocyttenconcentraten (TC) zijn veelal direct voorhanden en het is beter om niet op getypeerde trombocytten te wachten maar direct de random TC te geven.
- Als er wat meer tijd is om op een transfusie te wachten kan het beste gekozen

worden voor een HPA-1bb getypeerd TC. Deze getypeerde TC zijn altijd voorradig en hebben de juiste typering voor minstens 80-85% van de FNAIT neonaten

- Bij bekend worden van de serologische uitslag (vaak 1 dag na insturen materiaal) kan HPA compatibel getransfundeerd worden.

Via de Unit Transfusiegeneeskunde (UTG) van Sanquin zijn trombocytenconcentraten van HPA-getypeerde donors te bestellen.

HPA-1bb getypeerde trombocyten zijn continue beschikbaar. Voor anders getypeerde trombocytenconcentraten zal een donor opgeroepen moeten worden.

-toediening van intraveneus immunoglobuline G (IVIG)

Bij persistente ernstige trombocytopenie ($< 50 \times 10^9 /l$) ondanks het toedienen van minimaal 2 transfusies (HPA-compatibel) kan i.v. immunoglobuline (IVIG) 2g/kg (2 x 1g/kg op twee opeenvolgende dagen) of in 5 dagen (5 x 0,4 g/kg) overwogen worden.

ante partum:

Op dit moment is er nog geen zwangerschaps-screeningprogramma voor FNAIT. Daardoor zal over het algemeen de diagnose post partum worden gesteld.

Bij eventuele volgende zwangerschappen, of als FNAIT is gediagnosticeerd i.v.m. een foetale bloeding, is het aan te raden om contact op te nemen met een gespecialiseerd behandelcentrum, zoals de afdeling Perinatale Diagnostiek van het Leiden Universitair Medisch Centrum.

In geval vader heterozygoot is voor het betreffende HPA, kan ervoor worden gekozen om een foetale typering te laten verrichten. Dit kan voor HPA-1a met behulp van non-invasieve foetale genotypering in maternaal bloed. Voor de overige HPA's kan dit middels een chorionvilli biopt of amniocyten geïsoleerd uit vruchtwater.

Om een ernstige foetale/neonatale trombocytopenie te voorkomen kan gedurende een aantal weken in het derde trimester van de zwangerschap immunoglobuline G intraveneus aan de moeder worden toegediend, eventueel in combinatie met corticosteroiden. In geval van een hersenbloeding door FNAIT bij een eerder geboren kind, kan worden gekozen voor intra-uteriene trombocyten transfusies.

Bij een bekende FNAIT dient een atraumatische partus nagestreefd te worden. Echter het doen van een sectio is niet bewezen beschermend tegen perinatale intracraniale bloedingen. Aangezien de ziekte vrijwel altijd aan het licht is gekomen door een eerder aangedaan kind, zijn de zwangeren meestal multiparae. In een Nederlandse studie uit 2006 bij 32 kinderen met een trombocytopenie sibling met FNAIT zonder intracraniale bloeding, bleek een vaginale partus niet geassocieerd te zijn met neonatale intracraniale bloeding (N=4 hadden trombocyten $< 50 \times 10^9 /l$)

Nieuwe ontwikkelingen

Recent is aangetoond dat HPA-1a op GP α 2b β 3 op trombocyten niet volledig gelijk is aan HPA-1a op GP α v β 3 op endotheelcellen, waarbij antistoffen tegen de eerste vorm trombocytopenie veroorzaken en tegen de laatste vorm het endotheel kunnen beschadigen. De 'endotheel variant' HPA-1a antistof werd in een studie van Santoso et al. (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016) significant meer aangetoond bij pasgeborenen met hersenbloedingen als gevolg van FNAIT.

Op dit moment is de studie HPA screening in pregnancy (HIP) gaande (zie www.hipstudie.nl), waarbij ongeveer 100.000 vrouwen tijdens de zwangerschap worden getypeerd voor HPA-1a. Zonder interventies zal uiteindelijk worden bestudeerd hoe het klinisch beloop bij de foetus/neonaat was. Met deze studie hopen we mogelijkheden te vinden om te kunnen differentiëren tussen FNAIT met ernstige foetale/neonatale problematiek en FNAIT met slechts milde of geen gevolgen. Hierbij kan gedacht worden aan de bestudering van glycosylering van de antistoffen, de aanwezigheid en consequenties van GP α v β 3 specifieke antistoffen, de aviditeit van de antistoffen aan Fc γ R11a en de antistoftiter. Uiteindelijk zal dit mogelijk leiden tot een HPA-1a zwangerschaps-

screeningsprogramma.

Valkuilen

- Het is belangrijk te beseffen dat een neonaat meerdere aandoeningen naast elkaar kan hebben. Een infectie of maternale ITP sluit niet uit dat ook nog sprake kan zijn van FNAIT.
- FNAIT verloopt vaak subklinisch, waarbij de trombocytopenie pas aan het licht komt wanneer om andere redenen een bloedbeeld wordt verricht. Er is dus sprake van een onderschatting van de prevalentie van FNAIT. De diagnose is echter wel van belang voor eventuele volgende kinderen.

Referenties

Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, Allen D, Williamson LM, Ouwehand WH, Ranasinghe E. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2007 May;47(5):901-10.

Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):715-21.

Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, Van Der Schoot CE, Brand A, Bonsel GJ, Oepkes D. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG*. 2010 Oct;117(11):1335-43.

Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, Baker J, Lieberman L, Tanael S, Hume H, Arnold DM, Baidya S, Bertrand G, Bussel J, Kjaer M, Kaplan C, Kjeldsen-Kragh J, Oepkes D, Ryan G. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1538-1547.

Santoso S, Wihadmadyatami H, Bakchoul T, Werth S, Al-Fakhri N, Bein G, Kiefel V, Zhu J, Newman PJ, Bayat B, Sachs UJ. Antiendothelial $\alpha v \beta 3$ Antibodies Are a Major Cause of Intracranial Bleeding in Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Aug;36(8):1517-24.