

Foetale neonatale alloimmuun trombocytopenie en neonatale trombocytopenie door maternale immuun-gemedieerde trombocytopenie.

Auteurs: I.C.L. Kremer Hovinga, M. Diender

Foetale neonatale alloimmuun trombocytopenie

Inleiding

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

Incidentie

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 intracraniale bloeding bij een volgende zwangerschap. Door een andere allerefrequentie 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 trombocyten voorkomt in het glycoproteïne complex $\alpha 2b\beta 3$. 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. Een recente prospectieve studie onder Nederlandse zwangeren liet zien dat het aantal zwangerschappen en bevallingen in de voorgeschiedenis niet gerelateerd was aan de kans op alloimmunisatie. Wel was er een verhoogd risico bij vrouwen met hypertensie en kinderen met intra-uteriene groeivertraging, wat suggereert dat placenta pathologie het risico op alloimmunisatie vergroot (ref de Vos, Lancet Hematology 2023).

Symptomen

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, intracraniële bloedingen. Intracraniële bloedingen treden op in 5-10% van de onbehandelde FNAIT-gevallen, waarvan een groot percentage al in het derde trimester van de zwangerschap. Uit een recente prospectieve studie in Nederland onder HPA-1a negatieve zwangeren kwam naar voren dat ernstige bloedingen werden gezien bij neonaten in ongeveer 1:1000 HPA-1a-negatieve zwangerschappen.

Diagnostiek

Bij een voldragen neonaat 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 trombopenie waarbij een andere oorzaak wordt gevonden of neonaten met een intracraniële bloeding dient FNAIT overwogen te worden.

Voor de diagnostiek wordt (na telefonisch overleg met het laboratorium Trombocyten/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 trombocyten te kunnen stellen wordt het serum van de moeder onderzocht met een panel van getypeerde donor trombocyten, waarin de klinisch relevante trombocyt-specifieke antigenen homozygoot vertegenwoordigd zijn. Het serum van de moeder wordt ook onderzocht met trombocyten 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.

Therapie

Neonaat post partum:

De Nederlandse bloedtransfusierichtlijn heeft in 2020 de trombocytentransfusietrigger voor neonaten met trombocytopenie zonder actieve bloeding aangepast van $50 \times 10^9/l$ naar $25 \times 10^9/l$ o.b.v. de bevindingen van de Planet-2/Matisse trial. In deze gerandomiseerde klinische trial bij neonaten met trombocytopenie door allerlei oorzaken bleek de uitkomst

(mortaliteit of ernstige bloeding) slechter te zijn in de groep met de hogere transfusie grens ($50 \times 10^9/l$) dan in de groep met de lagere grens ($25 \times 10^9/l$), respectievelijk 26% (85/324) versus 19% (61/329) (odds ratio, 1.57; 95% confidence interval [CI], 1.06 to 2.32; $P=0.02$). Onderzoeken naar het bloedingsrisico bij neonaten met FNAIT laten wisselende resultaten zien en mogelijk spelen ook andere factoren mee dan alleen het trombocytengetal. Sommige landen houden een grens van $30 \times 10^9/L$ aan omdat de meeste casus van kinderen met een ernstige intracraniele bloeding een trombocytengetal van $< 30 \times 10^9/L$ hadden. In Nederland gaf het expertise centrum in Leiden voorheen het advies een grens van 20 aan te houden. Een studie laat zien dat onder de $27 \times 10^9/l$ het bloedingsrisico begint toe te nemen. Op basis van deze onderzoeken kan de trombocytentransfusietrigger voor neonaten met trombocytopenie o.b.v. FNAIT zonder actieve bloeding hetzelfde blijven als bij neonaten algemeen. Bij neonaten met een actieve bloeding wordt een trombocytegrens van $> 50 \times 10^9/l$ aangehouden.

Dus in geval van een stabiele aterm neonaat met trombocyten $> 25 \times 10^9/l$ en geen manifeste bloedingen of ingreep kan meestal een conversatief beleid worden gevoerd. Hierbij dient het trombocytengetal minimaal tot 5 dagen postpartum gecontroleerd te worden (dieptepunt van de trombocytenwaarde treedt meestal 36 tot 48 uur post partum op) en daarna o.b.v. geïndividualiseerd vervolgschema tot het trombocytenaantal genormaliseerd is. Zodra de trombocyten $> 100 \times 10^9/l$ zijn en stijgende kan de frequentie van controles sterk worden uitgebreid.

Schedelechografisch onderzoek zo snel mogelijk post-partum verrichten uiterlijk binnen 24 uur ivm verhoogd risico op intracraniele bloeding. Daarna op indicatie.

-trombocytentransfusieproducten

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

-transfusie bij voorkeur van een trombocytenconcentraat (TC) bereid uit het bloed van een donor van wie de trombocyten negatief zijn voor het antigeen waartegen de trombocyt-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 trombocyten willen transfunderen. Random trombocytenconcentraten (TC) zijn veelal direct voorhanden en het is beter om niet op getypeerde trombocyten 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 Transfusiegeneskunde (UTG) van Sanquin zijn trombocytenconcentraten van HPA-getypeerde donoren te bestellen.

HPA-1bb getypeerde trombocyten zijn continue beschikbaar. Voor anders

getypeerde trombocytenconcentraten zal een donor opgeroepen moeten worden. Indien het heel lastig is om een donor te vinden, kan transfusie van maternale trombocyten overwogen worden.

Overleg tijdig met transfusielab t.a.v. productopties.

-toediening van intraveneus immunoglobuline G (IVIG)

Bij persisterende ernstige trombocytopenie ($< 25 \times 10^9 /l$) ondanks het toedienen van minimaal 2 transfusies (HPA-compatibel) kan i.v. immunoglobuline G (IVIG) (2 g/kg in 2 dagen (2 x 1g/kg) overwogen worden. Houd hierbij wel rekening dat de trombocyten weer kunnen dalen als de IVIG is uitgewerkt m.b.t. de trombocytencontroles.

-beloop

Gemiddeld is er spontaan herstel van de trombocytopenie binnen 2 weken, maar soms kan dit langer duren.

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 (landelijk centrum voor foetomaternale allo-immuunziekten)

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 matернаal 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. Dit is veilig en effectief. 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 intracraniele 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 intracraniele bloeding, bleek een vaginale partus niet geassocieerd te zijn met neonatale intracraniele bloeding (N=4 hadden trombocyten $< 50 \times 10^9 /l$)

Immuuntrombocytopenie (ITP) in de zwangerschap

Naast alloantistoffen kunnen autoantistoffen tegen trombocyten (bij maternale immuuntrombocytopenie (ITP)) ook een trombocytopenie van de pasgeborene veroorzaken. Veelal betreffen dit autoantistoffen van de IgG-klasse en kunnen ze de placenta passeren.

Deze autoantistoffen zijn tegen algemeen voorkomende structuren (glycoproteïnen) op de trombocytenmembraan gericht en zullen zich dus ook aan foetale trombocyten binden.

In ongeveer 15%-30% van de kinderen van moeders met ITP komt de (ernstige) neonatale trombocytopenie voor. Bloedingsproblemen in utero en tijdens de bevalling komen zelden voor (0-2,9%). Er is geen correlatie tussen het maternale en neonatale trombocytenaantal. Dus ook bij een normaal trombocytenaantal van de moeder en persisterende antistoffen kan dit voorkomen. Wel is de kans op trombocytopenie verhoogd bij de neonaat als de moeder al eerder een kind kreeg met een neonatale trombocytopenie (>60% kans).

In een retrospectieve studie uit 2013 naar zwangeren met ITP in Nederland kreeg 30% van de neonaten die een trombocytopenie kregen in de eerste week, een trombocytenaantal van $< 50 \times 10^9/l$ en 11% van $< 20 \times 10^9/l$. Slechts 15% had al een trombocytopenie < 50 direct post-partum, de rest ontwikkelde deze in de eerste week, met een mediane leeftijd van 3 dagen. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het actiever worden van de milt van de neonaat gedurende de eerste dagen post-partum.

Ten aanzien van het peri- en postnatale beleid dient een atraumatische partus te worden nagestreefd.

- Direct na de geboorte dient het aantal trombocyten bepaald te worden bij de neonaat. Dit kan uit navelstrengbloed. Het trombocytengetal dient dagelijks minimaal tot 5 dagen postpartum gecontroleerd te worden (daarna wekelijks tot normalisatie).
- Bij een moeder met een inactieve ITP (d.w.z. al voor de zwangerschap in remissie) kan worden volstaan met 1 trombocytencontrole indien deze een normale uitslag oplevert.

Het dal van het trombocytenaantal wordt meestal op dag 1-3 bereikt.

Zodra het trombocytengetal > 100 is en er een stijgende lijn is, kan overgegaan worden op een minder frequent controleschema. Het is goed om de trombocyten te controleren tot volledige normalisatie, zeker als de diagnose ITP niet volledig zeker is bij de moeder (er kan ook sprake zijn van een erfelijke trombocytopenie).

Bij ernstige trombocytopenie of indien de waarden nog onbekend is zijn intramusculaire injecties, arteriële punctie en lumbaalpunctie gecontra-indiceerd. Vitamine K dient dus oraal gegeven te worden.

Indien er onverhoopt toch een traumatische partus plaatsvindt en er sprake blijkt te zijn van laag aantal trombocyten moet een intracraniële bloeding worden uitgesloten middels echografie.

Behandeling dient overwogen te worden indien de trombocyten onder de 25 tot $50 \times 10^9/l$ zijn en/of bij bloedingsproblemen. De behandeling bestaat uit immuuglobulines 1 gr/kg gedurende 2 dagen intraveneus. Indien er onvoldoende respons is wordt behandeling met prednison 2 mg/kg/dg gedurende 7-14 dagen geadviseerd. Bij (levensbedreigende) bloedingen of trombocyten $< 25 \times 10^9/l$ kan men een trombocytentransfusie geven (naast de IVIG), echter de opbrengst is meestal slecht in verband met de aanwezige antistoffen.

Hoewel is aangetoond dat de maternale anti-trombocyten antistoffen aangetoond kunnen worden in borstvoeding, is niet duidelijk in hoeverre borstvoeding leidt tot transfer van deze IgG antistoffen naar de neonaat en welke bijdrage dit dan levert aan de trombocytopenie. In

principe kan borstvoeding gewoon gegeven worden, maar bij ernstige persisterende trombocytopenie kan overwogen worden de borstvoeding tijdelijk te staken.

ABO antagonisme en neonatale trombocytopenie

Ook antistoffen van de IgG klasse tegen de bloedgroepen A en B kunnen, indien in een hoge titer aanwezig, een trombocytopenie bij de pasgeborene veroorzaken. Dit komt maar weinig voor en is over het algemeen mild gezien de geringe expressie van de A en B bloedgroepen op bloedcellen bij de foetus en pasgeborene. Naast de trombocytopenie zal er bij deze pasgeborenen ook hemolyse optreden ten gevolge van het ABO antagonisme.

Referenties

Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, Allen D, Williamson LM, Ouweland 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 $\alpha\beta 3$ Antibodies Are a Major Cause of Intracranial Bleeding in Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Aug;36(8):1517-24.

De Vos TW, Winkelhorst D, de Haas M, Lopriore E, Oepkes D. Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Apher Sci* 2020 59(1):102704

Stam W, Wachholz GE, de Pereda JM, Kapur R, van der Schoot E, Margadant C. *Blood Rev*. 2023 59:101038 Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Current pathophysiological insights and perspectives for future diagnostics and treatment.

Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, et al. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5):CD004226. doi:

Winkelhorst, Oepkes and Lopriore. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. Expert Rev hematol 2017.

Lugt NM, Kampen A, Walther FJ, Brand A, Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. Vox Sang 2013.

Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustulo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates N Eng J Med 2019 Jan 17;380(3):242-251

Landelijke Richtlijn Bloedtransfusie, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2020