



## Trombocitopénia Neonatal Aloimune – Apresentação Clínica Tardia

Leonor Real Mendes<sup>1</sup>, Anabela Ferrão<sup>1</sup>, Conceição Malcata<sup>2</sup>, Anabela Morais<sup>1</sup>

1 - Unidade de Hematologia Pediátrica. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria

2 - Instituto Português do Sangue

### Resumo

**Introdução:** A trombocitopénia neonatal aloimune é a causa mais comum de trombocitopénia isolada no recém-nascido saudável, devendo-se à destruição das plaquetas fetais/neonatais induzida por aloanticorpos plaquetários maternos dirigidos contra antígenos plaquetários fetais.

**Caso Clínico:** Apresenta-se o caso de um lactente com um mês de vida, internado por um quadro de petéquias generalizadas e equimoses nos membros inferiores. Analiticamente, apresentava trombocitopénia grave, sem parâmetros de infecção e estudo primário da coagulação normal. Pela suspeita de trombocitopénia de etiologia imune iniciou gamaglobulina endovenosa 1 g/Kg em dois dias consecutivos com boa resposta clínica e hematológica. O estudo dos anticorpos antiplaquetários mostrou presença de anticorpos anti-HLA classe I no soro materno.

**Conclusão:** O caso clínico descrito distingue-se por se tratar de uma trombocitopénia aloimune causada por anticorpos HLA e pelas manifestações clínicas surgirem numa idade mais tardia que o habitual.

**Palavras-chave:** trombocitopénia aloimune, antígenos plaquetários, gamaglobulina.

*Acta Pediatr Port 2006;7(37):27-9*

### Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia

#### Summary

**Introduction:** Neonatal alloimmune thrombocytopenia is the most common cause of isolated thrombocytopenia in the healthy newborn, due to the destruction of fetal/neonatal platelets induced by maternal alloantibodies directed against fetal platelet antigens.

**Case Report:** The authors present the clinical case of a one month old infant, admitted with generalized petechiae, ecchymoses on the lower limbs, severe thrombocytopenia, but with normal primary coagulation tests and a negative septic screening. Suspecting that it could be a case of immune thrombocy-

topenia, intravenous gammaglobulin treatment (1g/Kg daily for two days) was initiated, registering steady improvements on both clinical and hematological features. The platelet immunological investigation showed the presence of maternal circulating HLA class I antibodies.

**Conclusion:** This clinical case is especially relevant because it deals with an alloimmune thrombocytopenia, caused by HLA antibodies and also because the clinical manifestations appeared in a later age than usual.

**Key-words:** alloimmune thrombocytopenia, platelet antigens, gammaglobulin.

*Acta Pediatr Port 2006;7(37):27-9*

#### Introdução

A trombocitopénia neonatal aloimune (TNAI) é a causa mais comum de trombocitopénia isolada no recém-nascido saudável, com uma incidência que varia entre 1:2000 a 1:3000 nados vivos, devendo-se à destruição das plaquetas fetais/neonatais induzida por aloanticorpos plaquetários maternos dirigidos contra antígenos plaquetários fetais herdados do pai. Trata-se do “equivalente plaquetário” da doença hemolítica do recém-nascido, ocorrendo, no entanto, na primeira gravidez, em mais de 50% dos casos<sup>1</sup>.

As plaquetas humanas expressam na sua superfície antígenos do grupo de sangue ABH, antígenos leucocitários classe I (HLA -”Human Leukocyte Antigen”) e antígenos plaquetários específicos (HPA -”Human Platelet Antigen”). A nomenclatura HPA foi proposta em 1990 para sistematizar a designação dos aloantígenos plaquetários. Cada sistema representa um polimorfismo bialélico devido a uma substituição de um único aminoácido.

Na raça caucasiana, mais de 75% dos casos de TNAI devem-se à incompatibilidade fetomaterna para o aloantígeno HPA-1a, seguindo-se a incompatibilidade para o antígeno HPA-5b. Muito menos comum é a aloimunização causada por anticorpos HLA ou ABH. Alguns autores realçam a importância de factores imunológicos e genéticos na aloimunização plaquetária. As

**Recebido:** 07.01.2005

**Aceite:** 20.01.2006

#### Correspondência:

Leonor Real Mendes  
Clínica Universitária de Pediatria  
Hospital de Santa Maria  
Av. Prof. Egas Moniz  
1649-035 Lisboa  
E-mail: realmendes@clix.pt

mulheres com antígenos HLA-DR3 e HLA-B8 têm um risco 20 vezes superior de formar aloanticorpos HPA-1a<sup>2</sup>.

O quadro clínico é dominado por petéquias ou equimoses, no entanto, podem ocorrer manifestações hemorrágicas de grande gravidade, nomeadamente hemorragia intracraniana em cerca de 10 a 20% dos casos, pré e pós-natal, com risco de morte e de sequelas neurológicas irreversíveis<sup>3</sup>.

A probabilidade de recorrência de trombocitopénia neonatal aloimune nas gravidezes seguintes é muito elevada (superior a 90% na incompatibilidade HPA-1a). Existe, ainda, pouco consenso nas medidas a adoptar nestas gravidezes de alto risco. O diagnóstico de trombocitopénia aloimune fetal passa pela realização de cordocentese, técnica invasiva cujo risco de interrupção da gravidez é de 1 a 3%. As opções terapêuticas incluem: transfusões de plaquetas in útero por cordocentese ou administração de imunoglobulina endovenosa e/ou corticóides à mãe<sup>4,5</sup>.

### Caso Clínico

Lactente de um mês, sexo masculino, raça caucasiana, internado por petéquias generalizadas e equimoses dos membros inferiores com seis horas de evolução.

Segundo filho, de pais não consanguíneos, sem doenças de carácter heredo-familiar.

Gestação de 40 semanas, vigiada, com serologias do primeiro e terceiro trimestre (*Treponema pallidum*, vírus da Hepatite B, vírus da imunodeficiência humana tipo 1 e 2, Citomegalovírus e *Toxoplasma gondii*) negativas. O parto foi distócico (ventosa). O recém-nascido apresentou um índice de Apgar: 9 (1º minuto), 10 (5º minuto). Parâmetros somatométricos no percentil 95 para a idade gestacional. As vacinas da hepatite B e BCG foram administradas na maternidade. O período neonatal decorreu sem intercorrências.

Lactente saudável até seis horas antes do internamento, altura em que inicia quadro de petéquias generalizadas e equimoses dos membros inferiores, recorrendo ao Serviço de Urgência. Não havia história de febre, sintomas do foro respiratório ou gastrointestinal.

À entrada, encontrava-se apirético, hemodinamicamente estável, com bom estado geral, salientando-se apenas petéquias generalizadas e equimoses nos membros inferiores. Não tinha adenomegalias, organomegalias ou outras alterações ao exame objectivo.

Analiticamente, documentou-se trombocitopénia (plaquetas: 18000/mm<sup>3</sup>). O restante estudo analítico foi normal: hemoglobina, leucócitos e fórmula leucocitária, provas de coagulação, proteína C reactiva, ionograma, ureia e creatinina, transaminases, desidrogenase láctica, bilirrubina total e directa e análise sumária da urina.

Apesar do lactente apresentar sensação de bem-estar, não foi excluída inicialmente a hipótese diagnóstica de sépsis bacteriana, pelo que foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos. Após várias tentativas de venopunção, com perdas hemáticas, foi colocado um catéter central na veia

femural direita e iniciada antibioticoterapia com ampicilina e cefotaxime endovenosos.

No segundo dia de internamento, apesar de estar clinicamente bem, sem mais sinais de discrasia hemorrágica, registou-se um agravamento laboratorial (plaquetas: 9000/mm<sup>3</sup> e hemoglobina: 8,1 g/dL), pelo que foi realizada transfusão de concentrado plaquetário e eritrocitário. Foram efectuados ecocardiograma, ecografia abdominal e ecografia transfontanelar, todos sem alterações. O teste de Coombs directo foi negativo.

Foi reformulada, nesta altura, a hipótese diagnóstica inicial, considerando-se como hipótese mais provável tratar-se de uma trombocitopénia de etiologia imune. Perante este diagnóstico, foi iniciada, nesse mesmo dia, gamaglobulina 1g/Kg/dia endovenosa. Antes de iniciar esta terapêutica procedeu-se à colheita de sangue do lactente e da mãe para estudo de trombocitopénia imune. A contagem plaquetária materna foi normal.

Doze horas depois houve novo agravamento laboratorial com descida da contagem plaquetária para 6000/mm<sup>3</sup>, pelo que voltou a realizar concentrado plaquetário e foi iniciada metilprednisolona 30 mg/Kg/dia endovenosa.

No terceiro dia de internamento verificou-se boa evolução laboratorial com subida da contagem plaquetária para 33000/mm<sup>3</sup>. As serologias virais (Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes vírus e parvovírus), bem como a hemocultura e a urocultura foram negativas, pelo que foram suspensos os antibióticos e a metilprednisolona, tendo sido repetida gamaglobulina 1g/Kg endovenosa. Foi, então, transferido para a Unidade de Hematologia Pediátrica.

No quinto dia de internamento teve alta, clinicamente bem, com os sinais de discrasia hemorrágica em franca regressão e contagem plaquetária de 123000/mm<sup>3</sup>.

Após a alta hospitalar houve óptima evolução clínica e laboratorial (contagens plaquetárias sempre normais e subida gradual da hemoglobina).

O estudo efectuado pela técnica de imunoensaio enzimático de fase sólida (ELISA) PAKPLUS<sup>®</sup> mostrou presença de anticorpos anti-HLA para antígenos de Classe I no soro materno. O *crossmatch* entre as plaquetas do pai e o soro e o plasma da mãe foi positivo. Procedeu-se também a fenotipagem plaquetária para o antígeno HPA-1a que foi negativo no lactente e positivo na mãe.

Estes resultados revelaram o diagnóstico de trombocitopénia neonatal aloimune causada por anticorpos HLA.

### Discussão

Na trombocitopénia neonatal aloimune as manifestações clínicas ocorrem, na maioria dos casos, nos primeiros dias de vida do recém-nascido. O quadro clínico é dominado por petéquias ou equimoses, apresentando o recém-nascido bom estado geral, sem outras alterações ao exame objectivo. No entanto, podem ocorrer outras manifestações hemorrágicas como hemorragia digestiva (30%), hemorragia do sistema nervoso central (10-20%), hemoptises (8%), hemorragia retiniana (7%) e hematúria

(3%). A complicação mais temida é, de facto, a hemorragia intracraniana, que em 50% dos casos ocorre *in utero*, com risco de sequelas neurológicas irreversíveis e de morte<sup>6</sup>.

No caso relatado a sintomatologia surgiu num período mais tardio do que o habitual (lactente com um mês de vida), pelo que não considerámos a trombocitopénia aloimune como primeira hipótese diagnóstica. Não se encontraram mais casos na literatura de trombocitopénia aloimune de apresentação tão tardia.

A realização de um exame objectivo cuidadoso e de alguns exames complementares, nomeadamente hemograma, proteína C reactiva, serologias virais, culturas, provas de coagulação, ecocardiograma, ecografia abdominal, contagem plaquetária materna e estudo de trombocitopénia imune no lactente e na mãe permitiram excluir outras causas de trombocitopénia: infecção viral ou bacteriana, coagulopatia de consumo, anomalias esqueléticas associadas a trombocitopénia, hemangiomas gigantes (indicadores de síndrome de Kasabach-Merritt), trombocitopénia autoimune e alterações da auto-imunidade materna como púrpura trombocitopénica imune ou lúpus.

Laboratorialmente, na TNAI, encontra-se trombocitopénia isolada e, ocasionalmente, anemia secundária à hemorragia. No caso descrito, a anemia deve-se às perdas hemáticas nas várias tentativas de venopunção.

O diagnóstico é confirmado por estudos serológicos dos anticorpos plaquetários maternos. O teste utilizado (PAKPLUS®) detecta anticorpos para antigénios HLA classe I e para epitópos nas glicoproteínas plaquetárias IIb/IIIa, Ia/IIa, Ib/IX e IV. A sensibilidade deste teste é de 88,2% e a especificidade de 98,2%. A confirmação do diagnóstico é feita pela positividade de *crossmatch* entre as plaquetas do pai e o soro da mãe.

Neste caso clínico, a trombocitopénia foi causada por anticorpos HLA. Os anticorpos HLA estão presentes em 10 a 30% das mulheres grávidas, sendo mais comuns nas múltiparas. A relativa raridade da TNAI devida a estes anticorpos pode dever-se ao facto dos anticorpos HLA se ligarem a receptores HLA na placenta, e não entrarem na circulação fetal<sup>7,8</sup>.

A fenotipagem plaquetária para o antigénio HPA-1a feita no lactente (negativo) e na mãe (positivo) exclui aloimunização HPA-1a.

Actualmente, é possível determinar o genotipo plaquetário materno, paterno e fetal por técnicas moleculares baseadas na reacção em cadeia da polimerase (PCR).

O diagnóstico de TNAI é essencialmente clínico, logo, deve-se iniciar a terapêutica com base na presença de sinais de discrasia hemorrágica e na contagem plaquetária, pois, tal como neste caso, só mais tarde se obtêm os resultados dos estudos serológicos dos anticorpos plaquetários.

O tratamento da trombocitopénia neonatal aloimune grave – plaquetas inferiores a 30000/mm<sup>3</sup> ou hemorragia activa –

deve ser feito com transfusão de plaquetas compatíveis com o soro da mãe (se necessário podem utilizar-se plaquetas da mãe lavadas e irradiadas) e imunoglobulina endovenosa (1g/Kg/dia em dois dias consecutivos), com óptima resposta clínica e laboratorial em 24-48 horas. Neste caso utilizou-se além da gamaglobulina, metilprednisolona, por suspeita, posteriormente não confirmada, de trombocitopénia autoimune.

A probabilidade de recorrência de trombocitopénia neonatal aloimune nas gravidezes seguintes é muito elevada. A implementação do rastreio pré-natal da TNAI ainda é motivo de muita controvérsia, mas alguns autores defendem um programa de rastreio para identificar as mulheres grávidas HPA 1a-negativas<sup>6</sup>.

### Conclusão

Os autores apresentam este caso por se tratar de uma trombocitopénia neonatal aloimune causada por anticorpos HLA e pelas manifestações clínicas surgirem numa idade mais tardia que o habitual.

A trombocitopénia aloimune pode levar a manifestações hemorrágicas de grande gravidade, nomeadamente de hemorragia intracraniana, pré e pós-natal, com risco de morte e de sequelas neurológicas irreversíveis. É, pois, obrigatório pensar neste diagnóstico, no sentido de prevenir e/ou tratar precoce e adequadamente estas situações.

### Referências

- 1- Platelet and Granulocyte Antigens and Antibodies. In: Brecher ME. Technical Manual. 14th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2002: 341-59.
- 2- Wilson DB. Acquired Platelet Defects. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003: 1597-630.
- 3- Muñoz-Díaz E, Ginovart GG. Trombocitopenia aloimmune en el feto y en el recién nacido. *Anales de Pediatría* 2003; 58: 562-7.
- 4- Salama A. Alloimmune thrombocytopenias. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 39-41.
- 5- Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. *Blood Rev* 2002; 16: 69-72.
- 6- Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Baillière's Clinical Haematology* 2000; 13: 365-90.
- 7- Moncharmont P, Dubois V, Obegi C, Vignal M, Merieux Y, Rigal D. HLA antibodies and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Acta Haematol* 2004; 111: 215-20.
- 8- Saito S, Ota M, Komatsu Y, Ota S, Aoki S, Koike K, Tokunaga I, Tsuruta G, Kubo T, Fukushima H. Serologic analysis of three cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with HLA antibodies. *Transfusion* 2003; 43:908-17.