

Trombocitopénia Neonatal Aloimune – Um Caso de Hemorragia Intracraniana em Recém-Nascido de Termo

PAULA CORREIA, JOÃO COSTA

Unidade de Neonatologia. Clínica Universitária de Pediatria. Hospital de Santa Maria

Resumo

A Trombocitopénia Neonatal Aloimune resulta da incompatibilidade dos antígenos plaquetários entre a mãe e o feto, originando a destruição das plaquetas fetais, mediada por anticorpos. O antígeno mais frequentemente implicado é o HPA 1a. A trombocitopénia pode ser grave, com contagens plaquetárias frequentemente inferiores a 10.000/mm³ no 1º dia de vida. A hemorragia intracraniana é a sua complicação mais grave. Quando o antígeno implicado é o HPA 1a, a hemorragia intracraniana ocorre em 10-30% dos casos, metade destes no período pré-natal.

Os autores descrevem o caso clínico de um recém-nascido, 2º filho de mãe saudável, nascido às 39 semanas de gestação por cesariana, com peso adequado à idade gestacional e que apresentava ao nascimento petéquias e sufusões hemorrágicas com trombocitopénia grave (5000 plaquetas/mm³). Nos antecedentes maternos salientava-se gravidez anterior, vigiada, sem intercorrências, cujo RN apresentou trombocitopénia grave ao nascimento, aparentemente sem sequelas e cuja etiologia não foi esclarecida.

No terceiro dia de vida, a ecografia transfontanelar revelou múltiplas lesões intracranianas hemorrágicas difusas em diversos estádios de reabsorção. A fenotipagem plaquetária e detecção de anticorpos antiplaquetários realizada aos pais e recém-nascido confirmaram o diagnóstico de Trombocitopénia Neonatal Aloimune.

A propósito deste caso clínico, os autores discutem aspectos relacionados com o diagnóstico e terapêutica desta entidade, enfatizando a importância do diagnóstico atempado e intervenção precoce na prevenção de sequelas no recém-nascido e gravidezes subsequentes.

Palavras-Chave: recém-nascido, trombocitopénia neonatal aloimune, antígeno HPA 1a.

Summary

Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia – A Clinical Case of Intracranial Hemorrhage in a Full Term Newborn

Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia results from platelet-antigen incompatibility between mother and fetus, leading to antibody-mediated destruction of fetal platelets. HPA 1a is the most common involved antigen. Thrombocytopenia can be severe with platelet count frequently below 10.000/mm³ in the first day of life. Intracranial haemorrhage is the most serious complication. When HPA 1a is the involved antigen, it occurs in 10-30% of cases, half of them before birth.

The authors describe the case of a newborn baby, second child of a healthy mother, born at 39 weeks of pregnancy by cesarean delivery with normal birth weight, who presented petechial and purpuric lesions and severe thrombocytopenia (5000 platelets/mm³) at birth. The mother reported a previous pregnancy, uneventful. The newborn presented severe Thrombocytopenia at birth, apparently without complications, which etiology was not investigated.

On the third day of life ultrasound scan revealed diffuse intracranial hemorrhagic lesions in different stages of reabsorption. Neonatal Alloimmune thrombocytopenia was diagnosed by the determination of parental and neonatal platelets antigens phenotypes and by the presence of platelets antibodies.

The authors discuss specific features of the diagnosis and therapeutic management of this entity, emphasizing the importance of early diagnosis and intervention in order to prevent complications in the newborn and future pregnancies.

Key-Words: newborn, neonatal alloimmune thrombocytopenia, HPA 1a antigen.

Introdução

A Trombocitopénia Neonatal Aloimune (TNA) resulta do aumento da destruição periférica das plaquetas do recém-nascido (RN) causada pela transferência através da

placenta de aloanticorpos maternos, da classe IgG, dirigidos contra os antígenos herdados do pai, presentes nas plaquetas fetais mas ausentes nas plaquetas maternas¹. É a causa mais comum de trombocitopénia neonatal grave², estimando-se que a sua incidência varie entre 1 para 1000 e 1 para 5000 nascimentos, segundo os autores^{1,3,4}. Na população caucasiana o antígeno (Ag) mais frequentemente implicado é o HPA 1a, responsável por 75 a 90% dos casos, seguido dos Ag HPA 5b e HPA 3a^{4,5}. A TNA é a contrapartida plaquetária da isoimunização Rh mas, ao contrário da última, pode ocorrer logo na primeira gravidez porque os determinantes antigénicos são expressos muito precocemente no desenvolvimento tanto das plaquetas como do endotélio vascular da placenta, havendo assim um maior período de tempo para a sensibilização materna e para a transferência placentar dos anticorpos (Ac)^{1,2,4}. A incidência da TNA é baixa comparativamente com a incidência da incompatibilidade fetomaterna dos antígenos plaquetários, especialmente no caso do sistema HPA 1 na raça caucasiana⁵. Esta situação parece ser explicada pelo facto da aloimunização ser também regulada por genes HLA^{1,5}. Assim, as mulheres que sejam HLA-Dr3 têm 20 vezes maior risco de formar aloanticorpos HPA 1a¹.

A trombocitopénia pode ser grave, com contagens plaquetárias frequentemente inferiores a 10.000 plaquetas/mm³ da referência bibliográfica^{3,4} no 1º dia de vida, e persiste enquanto houver IgG maternas em circulação¹. A hemorragia intracraniana é a complicação mais grave da TNA. Quando o Ag implicado é o HPA 1a, ela ocorre em 10-30% dos casos, 25-50% destes no período pré-natal^{1,3,4}. Quando a hemorragia intracraniana ocorre *in utero* pode ocorrer hidrocefalia, porencefalia, convulsões ou morte fetal⁵.

Deve-se suspeitar de TNA nos casos de trombocitopénia neonatal sem sinais de sépsis, doença sistémica ou anomalias esqueléticas associadas à trombocitopénia e quando a púrpura trombocitopénica idiopática materna tenha sido excluída².

Caso Clínico

RN do sexo feminino, 2º filho de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos. Nos antecedentes familiares havia a registar irmão mais velho com história de trombocitopénia neonatal isolada ao nascimento (16.000 plaquetas/mm³) tendo realizado transfusão de concentrado plaquetário, não havendo história de trombocitopénia materna. Terá havido normalização das contagens plaquetárias a partir do 4º dia de vida, não se registando sequelas, não tendo sido investigada a etiologia deste quadro.

Gestação actual vigiada, sem intercorrências, com serologias negativas e ecografias consideradas normais. Parto por cesariana às 39 semanas de gestação, por apre-

sentação pélvica, no Hospital Distrital de Santarém. Depressão respiratória ao nascer que motivou reanimação, com boa resposta. Índice de Apgar ao 1º minuto: três e ao 5º minuto: dez. Peso adequado à idade gestacional. Lesões petequiais e sufusões hemorrágicas generalizadas presentes ao nascimento, com restante exame objectivo sem alterações. Laboratorialmente apresentava Trombocitopénia grave, com contagem plaquetária de 5.000 plaquetas/mm³, Grupo sanguíneo ORh+ e teste de Coombs directo negativo. O leucograma e a hemoglobina eram normais para o sexo e grupo etário. O tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial activado eram normais e a proteína C reactiva negativa. Foi realizada transfusão de plaquetas de dador não tipado e administrada gamaglobulina inespecífica endovenosa. Ao 2º dia de vida foi transferido para a Maternidade Alfredo da Costa com contagem plaquetária de 67.000 plaquetas/mm³. A ecografia transfontanelar (ECO-TF) efectuada ao 3º dia de vida revelou hemorragia intracraniana parieto-occipital, à esquerda, parecendo condicionar efeito de massa com desvio das estruturas da linha média, tendo sido transferido para a Unidade de Neonatologia do Hospital de Santa Maria. A ECO-TF realizada à entrada (figura 1) confirmou a

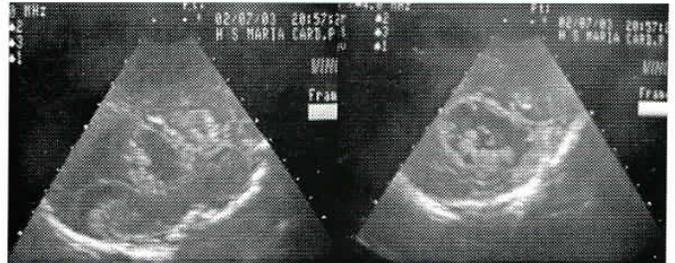


Fig. 1 – ECO-TF realizada ao 3º dia de vida mostrando grandes cavitações porencefálicas com conteúdo ecogénico sugerindo sangue em absorção.

hemorragia intracraniana. Realizou tomografia axial computadorizada (TAC-CE) que mostrou cavitações e múltiplas lesões intracranianas hemorrágicas difusas em diversos estádios de reabsorção, localizadas nas regiões parietal e parieto-occipital esquerdas, sem efeito de massa significativo (figura 2). Perante um RN com este quadro

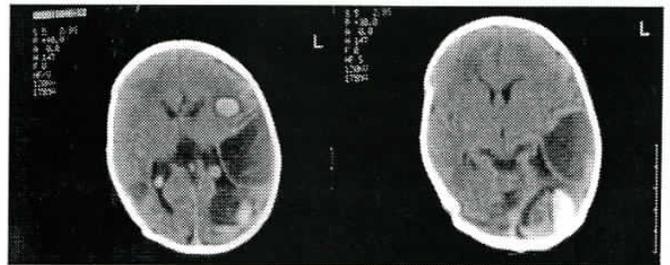


Fig. 2 – TAC-CE realizada ao 3º dia de vida mostrando cavitações e hematomas intracerebrais em diversos estádios de reabsorção, localizados nas regiões parietal e parieto-occipital esquerdas, sem desvio significativo da linha média.

clínico, cuja mãe tinha uma contagem plaquetária normal, foi colocada a hipótese de TNA. Fez-se a administração de imunoglobulina endovenosa na dose de 400mg/Kg/dia durante cinco dias, tendo-se assistido à normalização gradual da contagem plaquetária. A imunofenotipagem plaquetária confirmou o diagnóstico de TNA sendo a mãe Ag HPA 1a negativo e o pai e o RN Ag HPA 1a positivos. Dado que o RN tinha recebido transfusão de plaquetas foi repetida a imunofenotipagem dois meses depois que confirmou o resultado inicial. A detecção de Ac antiplaquetários foi positiva para a mãe e negativa para o pai e para o RN. A antigenemia e antigenúria para o CMV foi negativa bem como a serologia para sífilis e toxoplasma. A ECO-TF e a TAC-CE realizadas ao 8º dia de vida mostraram cavitações estabilizadas e lesões hemorrágicas em reabsorção, sem novas lesões.

Teve alta ao 10º dia de vida. A avaliação neurológica aos 2 meses revelou hipotonia axial e o exame oftalmológico foi normal. Manteve seguimento em Consultas de Neonatologia, Neuropediatria e Desenvolvimento. Iniciou a marcha aos 16 meses sendo nessa altura notória uma ligeira assimetria da marcha traduzindo uma discreta hemiparésia direita. Manteve desde essa altura apoio da fisioterapia. A TAC-CE realizada aos 17 meses mostrava estabilização das lesões (figura 3). A última avaliação do desenvolvimento, realizada aos dois anos, já não revelou assimetria da marcha. O desenvolvimento psicomotor era normal e não havia sequelas oftalmológicas.

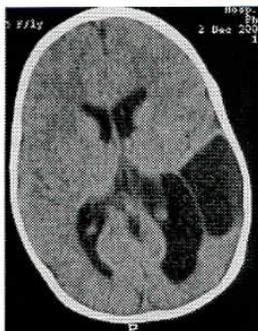


Fig. 3 – TAC-CE realizada aos dois anos de vida mostra estabilização das lesões.

Discussão

Este caso clínico é ilustrativo da importância de se suspeitar de TNA num RN com trombocitopenia isolada ao nascimento e cuja mãe tem contagem plaquetária normal. Outros dados relevantes nos antecedentes são a hidrocefalia fetal ou abortos espontâneos de repetição⁶. O risco de recorrência da TNA em gravidezes futuras é muito elevado, estimando-se que ocorra em 85 a 97% dos casos⁷. Por outro lado, existindo numa gravidez anterior TNA sem hemorragia intracraniana, o risco de ocorrência desta última na gravidez actual é de 7%⁸. Por não se ter investigado

a trombocitopenia do irmão mais velho desta criança e não se ter colocado a hipótese de TNA não foi efectuado o diagnóstico pré-natal, não se tendo podido evitar as graves consequências que ocorreram na gravidez actual.

Assim, perante um RN com trombocitopenia isolada, sem sinais de sépsis e cuja mãe apresenta contagem plaquetária normal, deve-se suspeitar de TNA e o tratamento iniciado imediatamente, de forma a minorar as complicações. O tratamento de escolha para a TNA grave (plaquetas <30.000/mm³ ou hemorragia clinicamente significativa) é a transfusão de concentrado de plaquetas (CP) da mãe lavadas e irradiadas ou CP de dador HPA compatível^{1,4}. A transfusão de CP de dador não tipado pode ser realizada num RN com hemorragia activa, se as plaquetas maternas não estiverem imediatamente disponíveis, mas levará apenas a um aumento modesto e transitório da contagem plaquetária já que as plaquetas transfundidas são destruídas pelos aloanticorpos maternos^{1,4}. A administração de gamaglobulina EV na dose de 400 mg/Kg/dia durante cinco dias ou 1g/Kg/dia durante dois dias e a corticoterapia (metilprednisolona 2mg/Kg/dia) são também preconizadas como medidas terapêuticas temporárias^{1,4}.

A vigilância pré-natal dos fetos em risco de TNA é consensualmente defendida pelo risco elevado de ocorrência da hemorragia ainda no período pré-natal (25-50% dos casos de hemorragia intracraniana)^{1,3}. O caso clínico descrito é exemplo disso pois a existência de cavitações ao 3º dia de vida (figuras 1 e 2), confirma que a hemorragia ocorreu ainda no período pré-natal. Os fetos em risco devem ser monitorizados com ecografias seriadas, embora a hemorragia intracraniana possa não ser detectada por este método. A cordocentese percutânea, realizada das 20 às 22 semanas de gestação, permite a confirmação do diagnóstico, através da imunofenotipagem do sangue do cordão.⁴ Esta técnica permite determinar o fenótipo HPA do feto, avaliar a gravidade da TNA através da contagem plaquetária e, se necessário, proceder a transfusão de CP *in utero* de plaquetas maternas ou de dador HPA compatível^{1,4}. O tratamento, em caso de trombocitopenia, passa pela combinação da administração à mãe de imunoglobulina endovenosa, transfusão intrauterina de CP e eventual terapêutica com corticóides, com monitorização cuidadosa da contagem plaquetária do feto e ecografias fetais seriadas para vigilância de hemorragia intracraniana^{1,6}. Alguns centros preferem uma abordagem que consiste na administração semanal de imunoglobulina, realização de cordocentese quatro a oito semanas depois, administração de dexametasona quando não houve resposta ao tratamento e transfusão de CP antes do parto quando a contagem plaquetária for inferior a 50000/mm⁴. Outros centros preconizam repetidas transfusões de CP *in utero* no caso da TNA grave, reservando a administração de imunoglobulina e corticoterapia para os casos menos graves⁴.

Dada a considerável mortalidade e morbidade desta entidade e o facto de poder ocorrer logo na primeira gestação, alguns países defendem a necessidade de desenvolver técnicas de rastreio, baseadas na detecção do fenótipo HPA a todas as primigestas. As negativas seriam então estudadas para detecção de anticorpos HPA e submetidas a cordocentese percutânea para confirmar o diagnóstico. Parece ser mais consensual que o rastreio se baseie na detecção de antígenos HPA porque, apesar de no caso clínico apresentado terem sido detectados aloanticorpos maternos, em pelo menos um terço dos doentes não é possível detectá-los¹⁴.

A atrofia ou hipoplasia do nervo óptico associa-se frequentemente a lesões porencefálicas graves^{9,10}, o que não se verificou neste caso. Por outro lado, a aparente gravidade do quadro inicial e das lesões intracranianas contrasta com a ausência de sequelas, facto explicado pela localização das lesões que poupam áreas nobres como a motora e a linguagem.

Bibliografia

1. Lutchman-Jones L, Schwartz AL, Wilson DB. Hematologic problems in the fetus and neonate. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal-Perinatal Medicine-Diseases of the fetus and infant. 7th ed. Missouri: Mosby Company, 2002: 1183-233 .
2. Rayment R, Birchall J, Allen D, Murphy MF, Roberts DJ. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BMJ* 2003; 327: 331-2.
3. Sharif U, Kuban K. Prenatal intracranial hemorrhage and neurologic complications of alloimmune thrombocytopenia. *J Child Neurol* 2001; 16(11): 838-42.
4. Wilson DB. Acquired Platelet Defects. In: Nathan GN, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia: W B Saunders Company, 2003: 1597-630 .
5. Ahya R, Turner ML, Urbaniak SJ, SNAIT Study Team. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 25(2): 139-45.
6. Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. *Blood Rev* 2002; 16(1): 69-72.
7. Murphy MF, Pullon HWH, Metcalfe P. Management of fetal alloimmune thrombocytopenia by weekly in utero platelet transfusions. *Vox Sanguinis* 1990; 58: 45-9.
8. Radder CM, Brand A, Kanhai HH: Will it ever be possible to balance the risk of intracranial haemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? *Vox sanguinis* 2003; 84 (4): 318-25.
9. Manson J, Speed I, Abbott K. Congenital blindness, porencephaly, and neonatal thrombocytopenia: a report of four cases. *J Child Neurol* 1988; 3: 120-4.
10. Davidson JE, McWilliam RC, Evans TJ. Porencephaly and optic hypoplasia in neonatal isoimmune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1989; 64: 859-60.