

Hemorragia Intracraniana Grave Secundária a Trombocitopenia Neonatal Aloimune HPA-3a

Filipa Neiva¹, Albina Silva¹, Carla Sá¹, Eduarda Abreu¹, António Marques¹, Anabela Correia², Almerinda Pereira¹

RESUMO

A trombocitopenia neonatal aloimune (TNAI) é a causa mais frequente de trombocitopenia neonatal grave. Os anticorpos plaquetares HPA (*Human Platelet Antigen*) 1a, 5b e 15b são responsáveis por 95% dos casos. A trombocitopenia é frequentemente grave, podendo ocorrer hemorragias major, particularmente intracranianas (até 10-20% casos) no período pré ou pós-natal.^{1,2,3}

Os autores descrevem o caso clínico de um recém-nascido admitido no segundo dia de vida na Unidade de Neonatologia por sufusões hemorrágicas generalizadas em contexto de trombocitopenia grave. O tratamento efectuado consistiu na administração de 2 doses de imunoglobulina intravenosa e transfusão de concentrado plaquetário isogrupal. A avaliação imagiológica revelou hemorragia grave do Sistema Nervoso Central. O estudo laboratorial confirmou o diagnóstico TNAI (anti-HPA-3a).

A maioria dos recém-nascidos afectados apresenta melhoria clínica na primeira semana de vida, no entanto dois terços dos recém-nascidos com hemorragia intracraniana evoluem para alterações neurológicas permanentes. No sentido de diminuir a morbimortalidade da TNAI é importante uma abordagem multidisciplinar de obstetras, hematologistas e neonatologistas.

PALAVRAS-CHAVE: TROMBOCITOPENIA NEONATAL ALOIMUNE; HEMORRAGIA INTRACRANIANA

SEVERE INTRACRANIAL HEMORRHAGE SECONDARY TO NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA HPA-3A

ABSTRACT

Neonatal alloimmune thrombocytopenia is the most frequent cause of severe fetal and neonatal thrombocytopenia. Anti HPA1a, 5b e 15b are responsible for up to 95% cases. Thrombocytopenia is frequently severe and major bleeding can occur. Intracranial hemorrhage (ICH) can occur in up to 10-20% of the cases, and is the most feared complication in both ante and postpartum periods.

The authors describe the clinical report of a newborn that was admitted to the Neonatal Unit in his second day of life with generalized hemorrhagic suffusions associated with thrombocytopenia. He was treated with platelets transfusion and endovenous immunoglobulin. Severe ICH was detected in imaging study. Laboratory study confirmed the alloimmune thrombocytopenia (HPA 3a) diagnosis.

Although most of the affected newborns present clinical improvement in the first week, those with ICH (2/3) develop permanent neurologic sequelae. In order to reduce the morbidity and mortality associated with the condition a multidisciplinary approach should be undertaken.

KEY-WORDS: NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA; INTRACRANIAL HEMORRHAGE

INTRODUÇÃO

A incidência de trombocitopenia no recém-nascido (RN) é de 1-4%, sendo encontrado mecanismo imunológico em cerca de 0,3% dos RN. Apesar de rara, a trombocitopenia neonatal aloimune (TNAI) é uma das causas mais frequentes de trombocitopenia grave e hemorragia intracraniana (HIC) em fetos e RN de termo.²

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*).³ A TNAI é o “equivalente plaquetário” da doença hemolítica do RN, podendo ocorrer na primeira gravidez, em mais de 50% dos casos. Ocorre quando as plaquetas maternas não expressam na sua superfície o antígeno plaquetar do feto que foi herdado do pai. Na mãe existe então formação de anticorpos imunoglobulina G (IgG) contra o “antígeno estranho” das plaquetas fetais que atravessam a placenta destruindo as plaquetas do feto.^{1,2} Os antígenos plaquetares são expressos a partir das 16 semanas podendo haver formação de anticorpos e consequente destruição plaquetária a partir das 16-20 semanas de gestação.⁴ As plaquetas fetais opsonizadas são depois removidas pelo sistema reticulo-endotelial.⁵ A TNAI também pode ocorrer

por destruição plaquetar por anticorpos HLA isolados ou em combinação com anticorpos HPA. Os anticorpos HLA, apesar de comuns, habitualmente não causam trombocitopenia significativa porque também são absorvidos por outros tecidos, “poupando” as plaquetas.¹

Estão descritos 24 HPA, mas cerca de 95% dos casos de TNAI são devidos a apenas 3 alelos HPA-1a, HPA-5b e HPA-15b. O HPA-1a é o mais frequente nos caucasianos encontrado em cerca de 80% dos casos.^{1,2,4,5,6} O HPA-3a está descrito em como sendo responsável por menos de 1% dos casos documentados de TNAI.⁷ Um estudo de 2001, descrevendo as características clínicas de 30 casos HPA-3a, concluiu que a TNAI associada a este HPA é rara mas clinicamente grave, com 90% casos com sintomas hemorrágicos e 24% com HIC.⁷

Apesar da maioria dos casos de TNAI não apresentarem clínica hemorrágica importante, trata-se de um processo potencialmente grave. A HIC pode representar a complicação mais grave com incidências descritas de 7-26%, mortalidade até 10% e relatos de até 20% dos doentes com sequelas neurológicas irreversíveis.⁶

O diagnóstico de TNAI é sugerido pela existência de trombocitopenia neonatal sem evidência clínica de outra etiologia (ex: sépsis, doença sistémica).⁸ O diagnóstico laboratorial é efectuado pela identificação dos

1. Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga

2. Serviço de Imunohemoterapia, Hospital de Braga

aloanticorpos maternos contra os HPA paternos ou pela demonstração da incompatibilidade materno-fetal. O estudo deve incluir a detecção e identificação do aloanticorpo plaquetar específico no soro materno e do genótipo plaquetário de ambos os progenitores e do RN. A realização de uma prova cruzada entre o soro materno e as plaquetas paternas é fundamental para excluir antígenos de baixa frequência, sobretudo quando se descartam os aloanticorpos mais comuns.⁶ Os testes devem ser efectuados em laboratórios de referência com experiência na área.^{5,6}

O tratamento consiste na transfusão de plaquetas HPA compatíveis^{6,9} e administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV).^{4,9}

O prognóstico da TNAI geralmente é favorável com recuperação do número de plaquetas em 8-10 dias.⁵ Contudo, dois terços dos RN com HIC evoluem para alterações neurológicas permanentes (paralisia cerebral, hidrocefalia, quistos porencefálicos e epilepsia).^{4,5,7}

A probabilidade de recorrência de TNAI nas gravidezes seguintes é muito elevada (superior a 90% na incompatibilidade HPA-1a), mas existe ainda pouco consenso nas medidas a adoptar. O diagnóstico de trombocitopenia 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 IGIV e/ou corticóides à mãe.³

CASO CLÍNICO

RN transferido às 24 horas de vida para a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN), por apresentar sufusões hemorrágicas dispersas no contexto de trombocitopenia (plaquetas <20 000/uL).

Primeiro filho, de pais não consanguíneos, sem doenças de carácter heredo-familiar. Gestação (G3P2A1) de 38 semanas, vigiada, com serologias do primeiro, segundo e terceiro trimestre (*Treponema pallidum*, vírus da Hepatite B e C, vírus da imunodeficiência humana tipo 1 e 2, Citomegalovírus e *Toxoplasma gondii*) negativas. Parto por cesariana com ventosa (noção de extracção difícil). Índice de Apgar: 10/10. Parâmetros somatométricos no percentil 50 para a idade gestacional.

Ao exame objectivo à admissão na UCIN, apresentava-se com os olhos fechados, hiporreactivo e choro débil, com equimoses dispersas (fronte, palpebra, pavilhão auricular, tronco e região anterior do tórax à esquerda) e petéquias generalizadas, incluindo na mucosa oral (**Figura 1**). Sem adenomegalias, organomegalias ou outras alterações ao exame objectivo. Estava apirético e hemodinamicamente estável (TA: 74/56 mmHg; MAP 61 mmHg).

Analicamente, confirmou-se a trombocitopenia (plaquetas estimadas por esfregaço 6 000/uL). Dímeros aumentados >4 300 ug/ml. Hemoglobina 14,7 g/dL, leucócitos e fórmula leucocitária, provas de coagulação, proteína C reactiva, ionograma, ureia e creatinina, bilirrubina total e directa normais.

Iniciou tratamento com IGIV (1 g/kg/dose) e efectuou transfusão de concentrado de plaquetas (CP) isogrupal obtido a partir de aférese (20 ml/kg). O sangue do RN, do pai e da mãe foi enviado para estudo da trombocitopenia imune em laboratório de referência.

Após a admissão iniciou episódios de apneias com hipoxémia e bradicardias repetidas necessitando de ventilação assistida. Iniciou fenobarbital, ampicilina e gentamicina.

A ecografia transfontanelar revelou “hematoma parenquimatoso cortico-subcortical temporo-occipital direito, com 3,4 cm de maior diâmetro e outros hematomas parenquimatosos menores, frontais esquerdos”.

No segundo dia de internamento repetiu hemograma (plaquetas 149 000/uL) e foi administrada segunda dose de IGIV (1 g/kg/dose). O Electroencefalograma (EEG) descreve: “Actividade epileptiforme multifocal, em frontal direito e fronto-centrotemporal esquerdo”.

Verificou-se melhoria clínica ao longo de todo o internamento, o RN esteve em ventilação espontânea desde D3. Sem novo registo de trombocitopenia (evolução da contagem de plaquetas no gráfico 1). Do restante estudo efectuado, as serologias para parvovírus e citomegalovírus excluíram infecção recente (IgM negativo), e a pesquisa de citomegalovírus no



Figura 1: Sufusões hemorrágicas dispersas

plasma e hemocultura foram negativas. Neurologicamente apresentou períodos de hipoatividade e hipotonia axial alternando com períodos de hiperalerta e hipertonia dos membros.

No décimo quinto dia de internamento realizou Ressonância Magnética Crânio-encefálica: "...hematoma cortico-subcortical temporal esquerdo e temporo-parieto-occipital direito, cortico-subcorticais, com cerca de 3,0 cm, e pequenos hematomas corticais frontais esquerdos. Deformação do corno occipital do ventrículo lateral e possível envolvimento da radiação óptica à direita" (Figura 2).

No estudo serológico a pesquisa de anticorpos antiplaquetários no plasma da mãe foi positiva; com identificação da especificidade dos anticorpos anti-HLA classe I e anti-HPA-3a; o crossmatch plaquetario entre plaquetas do pai e plasma da mãe foi positivo (4+). A genotipagem HPA (pai: HPA 1a1a - HPA 3a3b; mãe: HPA 1a1b - HPA 3b3b; RN: HPA 1a1b - HPA 3a3b) confirmou o diagnóstico de TNAI causada por anticorpos HLA-3a.

Alta no décimo sexto dia de internamento. Apresentava ao exame objectivo hipotonia axial ligeira sem outras alterações. Medicado com fenobarbital e orientado para a consulta externa de Neonatologia, Medicina Física e Reabilitação e Neuropediatria.

Actualmente com 6 meses, apresenta um síndrome piramidal direito ligeiro e mantém fenobarbital.

CONCLUSÕES

Os autores reportam o presente caso clínico pela gravidade da apresentação com HIC extensa associada. O

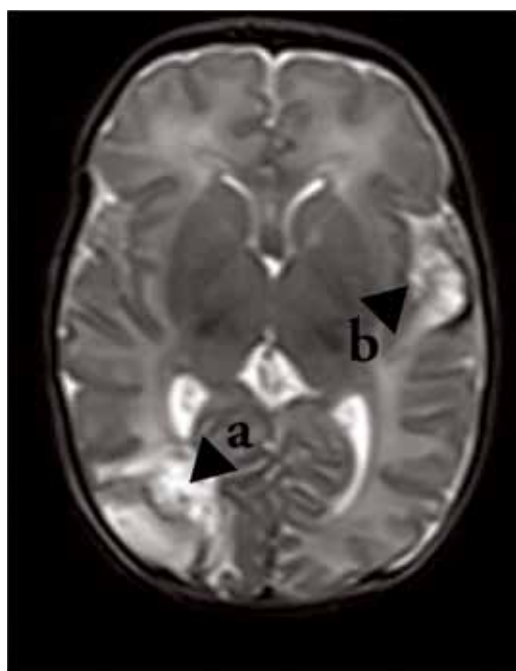
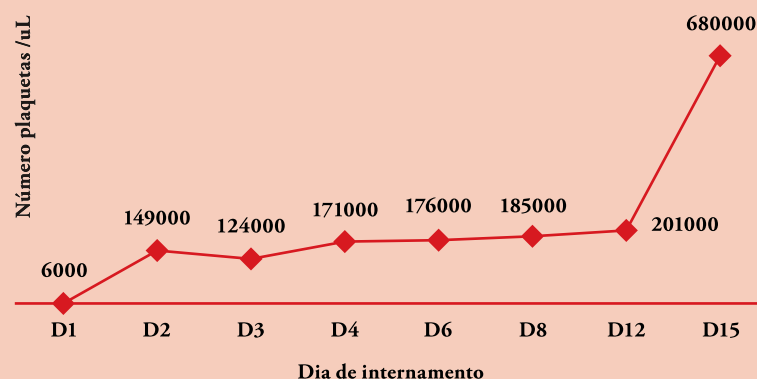


Figura 2: seta a) hematoma cortico-subcortical temporo-parieto-occipital direito; b) hematoma cortico-subcortical temporal esquerdo;

GRÁFICO 1 - Evolução contagem de plaquetas



diagnóstico de TNAI, suspeito pela trombocitopenia grave isolada, foi confirmado por estudos serológicos dos anticorpos plaquetários maternos e pela positividade de *crossmatch* entre as plaquetas do pai e o soro da mãe. Neste caso clínico, foram detectados anticorpos HLA e HPA. No entanto, os anticorpos HLA ligam-se a outros tecidos com receptores HLA, nomeadamente na placenta e por isso usualmente não causam trombocitopenia significativa,^{1,3} enquanto que os anticorpos HPA-3a estão geralmente associados a trombocitopenias graves.^{6,7} Na TNAI as manifestações clínicas ocorrem, na maioria dos casos, nos primeiros dias de vida. O quadro clínico é dominado por petéquias ou equimoses, e habitualmente o RN apresenta bom estado geral. No entanto, podem ocorrer outras manifestações hemorrágicas como hemorragia digestiva (30%), HIC (10-20%), hemoptises (8%), hemorragia retiniana (7%) e hematúria (3%). A complicação mais grave é a HIC, que em 50% dos casos ocorre *in utero*, com risco de sequelas neurológicas irreversíveis e de morte.³ O tratamento neonatal, como aconteceu no presente caso clínico deve iniciar-se perante a mínima suspeita clínica, sobretudo se existem hemorragias maior e trombocitopenia grave.⁶ A transfusão de CP está indicada nos casos graves (hemorragia ou plaquetas <30 000/uL) e, se disponíveis, devem ser transfundidas plaquetas HPA compatíveis.⁶ Isto não foi possível no presente caso clínico uma vez que se tratou de uma situação de urgência e não estavam disponíveis no hospital em tempo útil os meios para a fenotipagem alargada entre dador/receptor. Contudo o tratamento efectuado manteve contagem de plaquetas >100 000/uL durante todo o internamento.

Não existe consenso acerca do rastreio pré-natal sistemático com fenotipagem das plaquetas maternas ou obtenção por rotina de contagens plaquetárias fetais. O custo do rastreio de todos os antígenos plaquetários maternos descarta a hipótese de um rastreio sistemático. Pelo contrário, a procura apenas do HPA mais frequente (HPA-1a nos caucasianos) deixaria escapar outros HPA menos comuns, alguns dos quais

causadores de doença severa.⁴ Sabe-se que a probabilidade de recorrência de TNAI nas gestações seguintes é muito elevada sobretudo se existir como neste caso HIC associada^{3,4,7} e por isso actualmente são estes os casos que merecem especial atenção. A recorrência é superior a 90% na incompatibilidade HPA-1a, mas não existem dados publicados acerca da probabilidade de recorrência da incompatibilidade HPA-3a.^{3,7} Assim, se o presente casal desejar ter mais filhos deve ter seguimento apertado durante a gestação tendo particular atenção para a grande probabilidade de re-

corrência da TNAI. As opções vão desde o tratamento cego com IGIV materna que começa pelas 12-20 semanas de gestação, tratamento combinado IGIV e corticóides ou transfusão intra-uterina de plaquetas por cordocentese.^{3,4} O tratamento *in utero* pode reduzir a incidência de HIC em 25-50% dos casos.⁷ O parto deverá ser por cesariana.^{3,4,5,6,7}

Torna-se extremamente importante a abordagem multidisciplinar de obstetras, hematologistas e neonatologistas em próxima gestação para diminuir a morbimortalidade da TNAI.

REFERÊNCIAS

1. Wong W, Glader B. Approach to the Newborn Who Has Thrombocytopenia. *NeoReviews* 2004;5(10):e444-50.
2. Akker ES, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(1):3-14.
3. Mendes L, Ferrão A, Malcata C, et al. Trombocitopénia Neonatal Aloimmune – Apresentação Clínica Tardia. *Acta Paediatr Port* 2006;1(37):27-9.
4. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev* 2008;22(1):33-52.
5. Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Haematologica* 2008;93(6):805-7.
6. Wilhelmi R, Aranguren A, Muñiz E, et al. Trombocitopenia fetal/neonatal aloimmune. Revisión a propósito de un caso. *An Sist Sanit Navar* 2008;31(3):281-7.
7. Glade-Bender J, McFarland J, Kaplan C, et al. Anti-HPA-3A induces severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 2001;138(6):862-7.
8. Rayment R, Birchall J, Yarranton H, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BMJ* 2003;327(7410):331-2.
9. Vasconcelos G, Portela A, Pinto R, et al. Trombocitopenia no Recém-nascido. *Consensos Nacionais de Neonatologia*, 2004.

Correspondência:

Filipa Neiva
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
Serviço de Pediatria
Hospital de Braga
Sete Fontes – São Victor
4710-243 Braga

Email:

afneiva@gmail.com