

Sucesso no manejo da trombocitopenia aloimune neonatal na segunda gestação: relato de caso

Successful management of neonatal alloimmune thrombocytopenia in the second pregnancy: a case report

Fabiana Mendes Conti¹, Sergio Hibner¹, Thiago Henrique Costa¹, Marcia Regina Dezan¹, Maria Giselda Aravechia¹, Ricardo Antonio D'Almeida Pereira¹, Andrea Tiemi Kondo¹, Élbio Antônio D'Amico², Mariza Mota¹, José Mauro Kutner¹

RESUMO

A púrpura trombocitopênica neonatal aloimune é uma doença grave, na qual a mãe produz anticorpos contra antígenos plaquetários fetais herdados do pai, e é ainda subdiagnosticada na prática clínica. É considerada o equivalente plaquetário da doença hemolítica do recém-nascido, com a diferença que o primeiro filho é afetado, apresentando trombocitopenia fetal e/ou neonatal. Há risco significativo de hemorragia intracraniana e sequelas neurológicas graves, com tendência a trombocitopenia mais grave e mais precoce nas gestações subsequentes. Este artigo relata um caso de trombocitopenia aloimune neonatal na segunda gestação afetada e discute diagnóstico, manejo e importância clínica dessa doença na prática clínica.

Descritores: Trombocitopenia; Plaquetas; Trombocitopenia neonatal aloimune; Recém-nascido; Relato de caso

ABSTRACT

Neonatal alloimmune thrombocytopenia is a serious disease, in which the mother produces antibodies against fetal platelet antigens inherited from the father; it is still an underdiagnosed disease. This disease is considered the platelet counterpart of the RhD hemolytic disease of the fetus and newborn, yet in neonatal alloimmune thrombocytopenia the first child is affected with fetal and/or neonatal thrombocytopenia. There is a significant risk of intracranial hemorrhage and severe neurological impairment, with a tendency for earlier and more severe thrombocytopenia in subsequent pregnancies. This article reports a case of neonatal alloimmune thrombocytopenia in the second pregnancy affected and discusses diagnosis, management and the clinical importance of this disease.

Keywords: Thrombocytopenia; Blood platelets; Thrombocytopenia, neonatal alloimmune; Infant, newborn; Case reports

INTRODUÇÃO

Trombocitopenia neonatal aloimune (TNA) é uma doença em que a mãe produz anticorpos contra antígenos plaquetários fetais herdados do pai que estão ausentes na mãe.⁽¹⁻³⁾ É o equivalente plaquetário da doença hemolítica do feto e do recém-nascido por incompatibilidade RhD. Entretanto, a TNA afeta a primeira gestação e pode causar hemorragia intracraniana (HIC), com tendência a ocorrer mais precocemente e com apresentação mais grave nas gestações subsequentes.⁽¹⁻⁵⁾

Relatamos o caso de uma mulher de 37 anos com TNA diagnosticada no primeiro filho e a estratégia utilizada para conduzir esta segunda gestação de risco.

RELATO DE CASO

Uma mulher branca de 37 anos, natural de São Paulo, Brasil, deu à luz um bebê do sexo masculino em fevereiro de 2009, por parto vaginal (40 semanas), peso ao nascimento 3510g, Apgar de 9 a 10, sem complicações obstétricas. Em menos de 24 horas de vida, o recém-nascido apresentou trombocitopenia grave com petéquias (14.000/mm³), apesar de hemoglobina e leucograma

¹Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Fabiana Mendes Conti – Departamento de Hemoterapia e Terapia Celular, Hospital Israelita Albert Einstein – Avenida Albert Einstein, 627/701, 4º andar, prédio A – Morumbi – CEP: 05662-900 – São Paulo, SP, Brasil – Telefone: (11) 2151-0444 – E-mail: fabianaconti@einstein.br

Data de submissão: 12/12/2012 – Data de aceite: 3/12/2013

Fontes de financiamento: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082014RC2729

normais (Tabela 1) sem infecções concomitantes. O bebê foi transferido para a unidade de terapia intensiva neonatal (UTI neonatal) para investigação.

A contagem de plaquetas teve o menor índice no 4º dia (9.000/mm³), mesmo com transfusões diárias de plaquetas e administração de imunoglobulina IV 1g/kg. No 8º dia de vida, as plaquetas finalmente chegaram a 51.000/mm³. O bebê teve alta no 9º dia de vida, com contagem plaquetária de 81.000/mm³ e sem complicações hemorrágicas.

A genotipagem de antígenos plaquetários humanos (HPA) mostrou que a mãe era HPA-1b1b, o pai HPA-1a1a, e a criança HPA-1a1b (Figura 1). Os anticorpos maternos anti-HPA-1a foram detectados por pesquisa de anticorpos antiplaquetários (MAIPA, *monoclonal immobilization of platelet antigens*), que confirmou o diagnóstico de TNA.

Esta paciente engravidou novamente em março de 2012. O bebê foi classificado como risco padrão de sangramento e foi administrada imunoglobulina intravenosa (IgIV) 1g/kg/semana, a partir da 17ª semana. Foram realizados exames de ultrassonografia periódicos para

monitorar hemorragia intracraniana (HIC) fetal. Na 20ª semana, foi realizado MAIPA no soro da mãe, que confirmou a presença de anti-HPA-1a.

Em vez de cordocentese, optou-se por seguimento não invasivo através de MAIPA quantitativo para avaliar o risco de trombocitopenia neonatal. A pesquisa foi feita na 25ª, 29ª e 32ª semanas e os resultados foram 29UI/mL, 21,69UI/mL e 32,51UI/mL, respectivamente (Figura 2). Foi iniciada prednisona 40mg/dia VO na 32ª semana e optou-se por parto cesáreo para minimizar o risco de sangramento durante o parto. Além disso, doadores HPA-1b1b foram agendados para doação de plaquetas por aférese próximo à data provável do parto.

A mãe teve anemia moderada durante a gestação (menor concentração de Hb=8,7g/dL na 36ª semana). Excluiu-se a hipótese de anemia hemolítica por IgIV devido a níveis normais de desidrogenase lática (DHL) (383mg/dL) e teste direto da antiglobulina negativo. Como os níveis de ferro (87µg/dL) e ferritina (47,9ng/mL) estavam normais, a anemia foi considerada dilucional e a IgIV não foi interrompida.

Tabela 1. Parâmetros hematimétricos do primeiro recém-nascido até a alta hospitalar

	26/2 D1	27/2 D2	28/2 D3	2/3 D5	3/3 D6	4/3 D7	5/3 D8	6/3 D9	8/3 D11
Eritrócitos (mm ³)	5,05	4,89	4,16	3,57	3,79	3,32	3,31	3,28	3,27
Hemoglobina (g/dL)	16,5	15,6	13,9	11,3	12,4	10,6	11,1	10,5	10,3
Hematócrito (%)	49,5	48,2	41,9	35,8	38,1	32,6	33,5	31,2	31,6
VCM (fL)	97,6	98,6	100,7	100,3	100,5	98,2	99,7	95,1	96,6
HCM (g/dL)	33,4	32,3	33,2	31,7	32,5	32,5	33,6	33,8	32,7
RDW (%)	15,1	16,5	15,7	15,0	15,8	15,5	14,9	15,6	16,6
Leucócitos (mm ³)	37.200	25.500	19.700	12.900	18.300	19.000	17.800	14.000	12.000
Plaquetas (mm ³)	14.000	21.000	20.000	9.000	16.000	-	27.000	51.000	81.000

VCM: volume corpuscular médio; HCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: Índice de anisocitose eritrocitária.

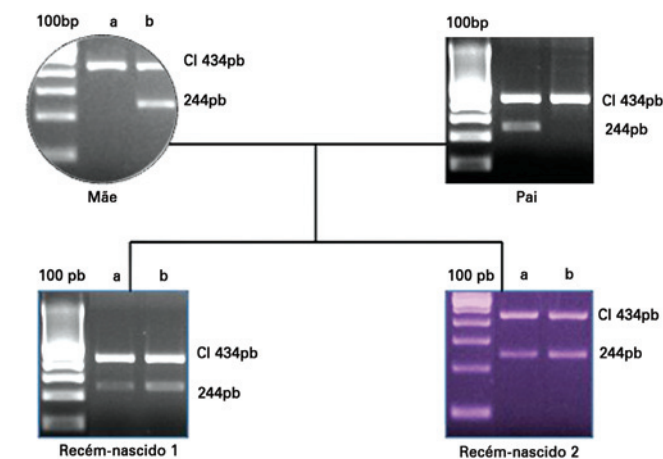


Figura 1. Resumo dos resultados de genotipagem de mãe, pai e primeiro e segundo filhos

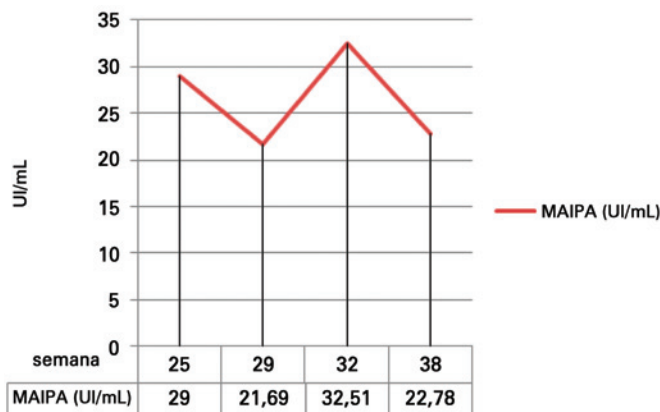


Figura 2. Curva de titulação de anti-HPA-1a no soro materno durante a segunda gestação, pela técnica de MAIPA (*Monoclonal immobilization of platelet antigens*)

Apesar do parto estar agendado para a 38ª semana, a gestante entrou em trabalho de parto com 37 semanas e o bebê nasceu pesando 2750g e com Apgar 9 a 10, sem petéquias ou equimoses, com contagem plaquetária de 59.000/mm³. Ele permaneceu na UTI neonatal para monitoramento contínuo. Os exames de ultrassom intracraniano e abdominal foram normais. No 2º dia de vida, a contagem plaquetária era de 99.000/mm³, tendo alta no 3º dia, assintomático e com 150.000 plaquetas/mm³. Não foi necessário realizar transfusões de plaquetas.

DISCUSSÃO

A TNA ocorre em 1:1.000 nascidos vivos e, em casos extremos, evolui para HIC com comprometimento neurológico grave em 10 a 22% das crianças; 75% dos casos de sangramento ocorrem antes do nascimento.⁽⁴⁾ Apesar de ser a causa mais frequente de trombocitopenia grave em fetos e neonatos e a causa mais comum de HIC em recém-nascidos,⁽⁴⁾ é subdiagnosticada na prática clínica de rotina. Apenas 37% dos casos graves são detectados quando não há triagem pré-natal.⁽²⁾ Os anticorpos anti-HPA-1a são responsáveis por mais de 80% dos casos em indivíduos caucasianos; anti-HPA-3a, -4a e -5a também foram descritos.⁽¹⁾ As mães têm o raro genótipo HPA-1b1b, ao passo que os fetos herdam do pai um alelo HPA-1a.

Deve-se suspeitar de TNA em um feto com sangramento intracraniano ao ultrassom e em neonatos com hemorragia ou trombocitopenia grave não justificada e/ou isolada. A mãe apresenta contagem normal de plaquetas e não tem história de doença autoimune ou trombocitopenia induzida por drogas.⁽¹⁻³⁾

A investigação de TNA deve ser realizada em qualquer recém-nascido com trombocitopenia <50.000/mm³ não justificada, independente da causa presumida.⁽²⁾ O diagnóstico é feito por genotipagem plaquetária, que confirma a incompatibilidade HPA materno-fetal, além da detecção de anticorpos anti-HPA no soro da mãe.⁽¹⁾

Há uma tendência de optar-se pelo monitoramento não invasivo durante a gestação, considerando-se que 1,3% dos casos de morte fetal por procedimento e 5,5% dos casos de complicações obstétricas por gestação afetada foram atribuídos à cordocentese.^(2,5-8) O valor preditivo do MAIPA quantitativo na trombocitopenia aloimune neonatal foi descrito por Bertrand et al.⁽⁹⁾ em 2005 e os resultados foram confirmados por Killie et al. em 2008.⁽¹⁰⁾ O papel exato das medidas quantitativas sequenciais de anti-HPA ainda não foi estabelecido, mas o desaparecimento dos anticorpos ao longo da gestação parece ter um melhor prognóstico.⁽¹¹⁾

O tratamento materno da TNA^(2,4-8,11-14) é baseado no desfecho da primeira criança afetada e classifica-se

como: (a) risco padrão: primeiro filho com plaqueta >20.000/mm³ e sem história de sangramento; (b) alto risco: plaqueta <20.000/mm³ ou sangramento neonatal; (c) risco muito alto: sangramento fetal entre 28 e 36 semanas; e (d) risco extremamente alto: sangramento fetal antes de 28 semanas. O tratamento consiste em infusões semanais de IgIV, com variação na dose (1 a 2g/kg/semana) e no momento de início (20 semanas ou antes) em função do risco. As mães de alto risco recebem doses maiores de IgIV e prednisona oral 0,5-1mg/kg a partir da 16ª semana para gestação de risco muito alto, ou a partir de 12 semanas para as de risco extremamente alto.^(4,6,12) Parto cesáreo parece ser mais seguro do que o vaginal, especialmente quando a contagem plaquetária fetal não é conhecida.^(2,5,6,14)

A transfusão de plaquetas HPA compatíveis está indicada nas primeiras 24 horas de vida quando a contagem plaquetária do recém-nato é inferior a 30.000/mm³ ou quando há sinais de sangramento.^(5,15) Não se recomenda IgIV isolada, pois há uma demora de 24 a 48 horas para o efeito clínico, havendo risco de sangramento no sistema nervoso central (SNC) nesse período.⁽⁵⁾ Os doadores de plaquetas HPA-1b1b por aférese devem ser contatados para doar próximo à data provável do parto. Outra opção é a mãe doar plaquetas, quando possível.⁽¹⁵⁾ A imunoglobulina IV 1g/kg por 2 dias pode ser associada à transfusão de plaquetas no recém-nascido nos casos graves.^(5,15)

CONCLUSÃO

A trombocitopenia neonatal aloimune é uma doença grave e subdiagnosticada, que afeta o primeiro filho e está associada à morbidade significativa. O monitoramento mais amigável durante a gestação com ultrassonografia seriada e o tratamento materno com imunoglobulina IV e/ou corticosteroides e transfusão de plaquetas HPA compatíveis no recém-nato pode propiciar um suporte médico adequado para esta doença e reduzir a incidência de sequelas neurológicas no recém-nascido.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a Gerald Bertrand e Dr. Cécile Kaplan pelo suporte técnico na pesquisa de anticorpos antiplaquetários (MAIPA) e fornecimento de amostras raras de DNA plaquetário para controle laboratorial.

REFERÊNCIAS

1. Murphy MF, Bussel JB. Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2007;136(3):366-78.
2. Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia: state of the art 2006. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):907-13.

3. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H; European Fetomaternal Alloimmune Thrombocytopenia Study Group. European collaborative study of the antenatal management of foeto-maternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Hematol*. 2003;122(2):275-88.
4. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, Wissert M, Primiani A, Lesser ML. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):91-6.
5. McQuilten ZK, Wood EM, Savoia H, Cole S. A review of pathophysiology and current treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) and introducing the Australian NAIT registry. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51(3):191-9.
6. Berkowitz RL, Lesser ML, McFarland JG, Wissert M, Primiani A, Hung C, et al. Antepartum treatment without early cordocentesis for standard-risk alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynaecol*. 2007;110(2 Pt 1):249-55.
7. Yinon Y, Spira M, Solomon O, Weisz B, Chayen B, Schiff E, et al. Antenatal noninvasive treatment of patients at risk for alloimmune thrombocytopenia without a history of intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(4):1153-7.
8. van den Akker ES, Oepkes D, Lopriore E, Brand A, Kanhai HH. Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BJOG*. 2007;114(4):469-73.
9. Bertrand G, Martageix C, Jallu V, Vitry F, Kaplan C. Predictive value of sequential maternal anti-HPA-1a antibody concentrations for the severity of fetal alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):628-37.
10. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica*. 2008;93(6):870-7.
11. Bertrand G, Jallu V, Gouet M, Kjaer KM, Lambin P, Husebekk A, et al. Quantification of human platelet antigen-1a antibodies with the monoclonal antibody immobilization of platelet antigens procedure. *Transfusion*. 2005;45(8):1319-23.
12. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, et al. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):135.e1-14
13. Vinograd CA, Bussel JB. Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia: a current perspective. *Haematologica*. 2010;95(11):1807-11.
14. Paidas MJ. Prenatal management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. UpToDate [Internet]. 2011. [cited 2013 Dec 2]. Available from: <http://www.uptodate.com>
15. Kaplan-Gouet C. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Orphanet [Internet]. 2003. [cited 3/11/2013]. Available from: http://http://www.orphanet/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=853&lng=EN