

Yenidoğan alloimmün trombositopenisi

Emrah CAN (*), Emel Hatun AYTAÇ (*), Muhittin ÇELİK (*), Serap KARAMAN (**), Asiye NUHOĞLU (*)

ÖZET

Yenidoğan alloimmün trombositopenisi, fetal trombosit antijenlerine karşı maternal alloimmünizasyon ile karakterizedir. Annenin trombosit sayısı sıklıkla normaldir. Fetusta veya yenidoğanda ölümle veya nörolojik hasarla sonuçlanabilen intrakraniyal kanama gelişebilir. Tedavide ciddi trombositopeni veya hayatı tehdit eden kanama varlığında antijen negatif trombosit süspansiyonu veya random trombosit süspansiyonu kullanılabilir. Yüksek doz intravenöz immunoglobulin tedavisi günümüzde başlıca tedavi seçeneğidir. Makat geliş nedeniyle sezaryan ile zamanında doğan olgunun, postnatal 69. saatinde sarılığın nedeniyle yapılan tetkiklerinde, trombosit sayısı 19.000/mm³ bulundu. Periferik yaymada tekli iri trombositler tespit edildi. Annenin trombosit sayısı normaldi. Trombosit antikorları negatif sonuçlandı. Kranial ve batın USG'lerinde kanama veya hematoma saptanmadı. Tedavi olarak 1 gr/kg/gün İVİG verildi. Taburculuktan on gün sonra trombositlerinin tekrar 28000/mm³'e düşmesi üzerine 2. doz 1 gr/kg İVİG tedavisi verildi. İzleminde trombositopenisi tekrarlamadı. Yenidoğanda tespit edilen trombositopeni, öncelikli nedenler ile birlikte alloimmün trombositopeniyi de akla getirmelidir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, trombositopeni, alloimmün trombositopeni

SUMMARY

Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Case report

Neonatal alloimmune thrombocytopenia is characterized by against fetal platelet antigens result of maternal alloimmunization. Maternal platelet count is often normal. Intracranial hemorrhage may develop alloimmune thrombocytopenia. Moreover randomly platelets can be used treatment presence of serious or life-threatening bleeding or thrombocytopenia. In patients have antigen negative platelets. It can result permanent neurological damage in fetus or newborn death. Nowadays, intravenous immunoglobulin treatment is the essential treatment of alloimmune thrombocytopenia. The our case delivery was caesarian section due to breech presentation. Because of the investigation due to postnatal hyperbilirubinaemia at the laboratory evaluation performed in 69. hours and platelet count was revealed 19.000/mm³, peripheral blood smear revealed single large platelets. The mother's platelet count was normal. Platelet antibodies has resulted negative. Cranial and abdominal ultrasonography was not detected bleeding or hematoma in cranium and abdomen. IVIG were given a single dose 1 g/kg/day at treatment. 10 days after discharge, this case platelets count was 28000/mm³. The platelets due to again to fall into the case second IVIG therapy 1 g/kg was given. Thrombocytopenia was not repeated in follow-up. Thrombocytopenia were found in newborns, along with the main reason to do thrombocytopenia, it should bring about alloimmune thrombocytopenia in the differential diagnosis.

Key words: Newborn, thrombocytopenia, alloimmune thrombocytopenia

Neonatal alloimmün trombositopeni (NAİT) yenidoğan döneminin ciddi trombositopeni nedenlerinden biridir. Sıklığı 1/1000-5000 canlı doğum olarak bildirilmektedir⁽¹⁾. Hastalığın fizyopatolojisi; kalıtımla geçen baba kaynaklı antjenlere karşı maternal IgG tipi antikorların plasentadan geçerek fetal trombositlere bağlanması ve trombositleri hasara uğratarak trombositopeniye neden olması şeklinde açıklanmaktadır⁽¹⁾. Trombosit üretiminde

görevli trombopoietinin yüksek bulunması yıkıma bağlı ihtiyacın artması şeklinde açıklanmaktadır⁽²⁾. Rh uygunsuzluğundan farklı olarak ilk doğumda görülebilmektedir. Yenidoğandaki bu patolojik durum otoimmün trombositopeniye göre 10-20 kat daha fazla intrakraniyal kanamaya ve fetusta ölümü veya kalıcı nörolojik hasara neden olabilmektedir⁽³⁾. Hastalığın tanısı; klinik bulgular, aile öyküsü ve neonatal trombositopeni yapabilecek diğer hasta-

Geliş tarihi: 31.05.2010

Kabul tarihi: 10.11. 2010

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Klinikleri, Yenidoğan Kliniği*; Çocuk Klinikleri, Pediatrik Hematoloji Kliniği**

lıkların dışlanması ile konulmaktadır.

Bu yazıda; postnatal üçüncü günü içinde hiperbilirubinemi nedeniyle yapılan tetkiklerinde rastlantısal olarak tespit edilen NAİT olgusu güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU

Bebek H, aralarında akrabalık bulunmayan 28 yaşında sağlıklı baba ile 36 yaşındaki sağlıklı annenin takipli gebeliğinden 39. gebelik haftasında 2730 g ağırlığında makat geliş nedeniyle sezaryen ile doğdu. Postnatal 69. saatinde annesi tarafından sarılığı farkedilerek kliniğimize getirildi. Başvurusu sırasında tartısı 2730 g (50p), boyu 49 cm (50p), baş çevresi 34 cm (50-75p) idi. Ciltte ve skleralarda ikteri dışında fizik muayenesinde patolojik bulgu tespit edilmedi. Hiperbilirubinemi nedeniyle tetkik edilen olgunun tam kan sayımında trombosit değeri 19.000/mm³, lökosit 8000/mm³, Hb 19 gr/dl, Hct % 56.2, total bilirubin 14.6 mg/dl, indirekt bilirubin 13.9 mg/dl idi. Periferik yaymada tekli iri trombositler tespit edildi. Kan grubu uygunsuzluğu bulunmayan olgunun, sepsis taraması ve konjenital enfeksiyon için yapılan viral seroloji tetkikleri negatif saptandı. Annenin trombosit sayısı 167.000 mm³ idi. Aile anamnezinde ailede kronik hastalık öyküsü olmadığı ve annenin ilaç kullanım öyküsünün olmadığı öğrenildi. Bu sonuçlar ile olguda NAİT düşünüldü. 1 g/kg/gün intravenöz immunoglobulin (İVİG) verildi. Kanama ve hematoma açısından yapılan kranyal ve batın ultrasonografilerinde kanama veya hematoma saptanmadı. Takibinde trombositleri 138.000 mm³'e yükselen olgu postnatal beşinci günde taburcu edildi. Takibinde taburculuğundan beş gün sonra bakılan trombositleri 28.000 mm³ olan olguya ikinci kez 1 g/kg'dan İVİG tedavisi verildi. Trombosit değeri 148.000 mm³ ölçülen olgu, halen çocuk hematoloji polikliniğimizde sorunsuz bir şekilde takip edilmektedir.

TARTIŞMA

NAİT'de, babadan kalıtılan fetal trombosit antijen-

lerine karşı maternal alloimmünizasyondan sorumlu antijenler HPA (human platelet antijen) olarak tanımlanmaktadır (4). Antijenlerin çoğunluğu HPA-1a antijenleri olup % 98'i akraba evliliklerinde tespit edilmektedir (5). Bununla birlikte 200 olgulu bir çalışmada HPA-1a (% 75) antijenlerinin yanında daha düşük oranlarda HPA-5b (% 16) ve HPA-15b (% 4) antijenleri de bildirilmiştir (6). Olgularda gebeliğin 20-24 haftalarından itibaren fetusta ölümle veya kalıcı nörolojik hasarla sonuçlanabilen intrakraniyal kanama gelişebilmektedir. Kanamaların 1/4'ü uterus içi dönemde oluşmaktadır (3). Fetal trombositlerin bu nedenle başlangıç değerlerinin belirlenebilmesi amacıyla 20-32 haftalarda fetal kan örnekleme ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu değerlendirmede trombosit değerleri sıklıkla <20.000 mm³ tespit edilmektedir (3).

Klinik değerlendirmede NAİT'li bebeğe sahip annelerin çoğu aseptomatik olmasına karşın annenin kız kardeşlerinin daha önceki gebeliklerinde etkilendikleri tespit edilmektedir. Etkilenen yenidoğanların ise çoğu sağlıklıdır. Ancak; trombositopeninin derecesine bağlı olarak peteşi, purpura, ekimoz ve serebral kanama gibi kanama bulguları saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda NAİT'li olguların % 47'sinde sadece deri kanaması, % 34'ünde semptomsuzluk, % 14'ünde serebral kanama, % 2'sinde de diğer organ kanamaları bildirilmiştir (6).

NAİT tanısı klinik bulgular, aile öyküsü, trombositopeni yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile konulmaktadır. Trombosit antijenine karşı gelişen antikörlerin kanda saptanması tanıyı desteklemekle birlikte, negatif olması tanıyı dışlamamaktadır. Olguların çoğunda trombosit sayısı yaşamın ilk birkaç gününde <10.000 mm³ altındadır ve trombosit antikörleri 1-4 haftada azalmaktadır (5). Genellikle ilk bebek etkilenmekte ve tanıda anne ve baba ile antijen testleri yapılmaktadır. Ayrıca yapılabiliyorsa anne ve baba trombosit antikörlerinin genotiplerinin belirlenmesi de tanıya yardımcı olabilmektedir (7). Olgumuz literatürle uyumlu olarak ailenin ilk bebeği idi ve trombosit antikörleri annede negatif idi. Genotip değerlendirilmesi ise

yapılamadı.

NAİT tedavisinde trombosit transfüzyonu; bebek hasta değilse ve kanama için risk faktörü yoksa veya kanama bulgusu yok ise $<30.000 \text{ mm}^3$ altında önerilmektedir ⁽⁸⁾. Ancak preterm bebeklerde, hasta ve travmatik yenidoğanlarda sınır değer $<50.000 \text{ mm}^3$ olarak belirtilmektedir. Genellikle değerlendirilmede ilk olarak yapılan kranyal USG’de kanama varlığında trombosit transfüzyonu daha yüksek tromboist değerlerinde de verilebilmektedir. Genellikle en riskli dönem ilk 96 saat olarak kabul edilmekte ve bu saatten sonra transfüzyona klinik durum ile karar verilmektedir ⁽⁷⁾. Tranfüzyon ideal olarak antijen negatif trombosit ile yapılmakta ancak pratik olarak random trombosit ile tranfüzyon yapılabilmektedir ⁽⁸⁾.

NAİT tedavisinde yüksek doz İVİG (400 mg/kg/gün 3-4 gün veya 1 g/kg/gün 2 gün) kullanılmaktadır. Olgumuzda tek doz İVİG ile yeterli yanıt alınmış ancak taburculuktan beş gün sonra tekrarlayan trombositopeni nedeniyle ikinci kez yüksek doz İVİG tedavisi uygulanmıştır.

NAİT’de prognoz genellikle iyidir. Ancak aile öyküsü varlığında tekrarlama riski % 75-90 olarak bildirilmektedir ⁽⁶⁾. Etkilenen ikinci bebekte sıklıkla trombosit sayısının daha düşük olması beklenmektedir ⁽⁹⁾. Ayrıca trombositopeninin altıncı aya kadar uzayabileceği bu nedenle izlem süresi en az altı ay olması gerektiği bildirilmektedir ⁽¹⁰⁾. Olgumuzun izleminde 5 gün sonra trombositopeni tekrarlamış ve ikinci kür tedavi uygulanmıştır. Aylık izlemlerinde de ise trombositlerde azalma tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, yenidoğan trombositopenisinin ayırıcı tanısında NAİT düşünülmesi ve tedavi edilmesi gerekli klinik bir durumdur. Özellikle ilk çocukta

NAİT öyküsü olan annelerin diğer gebeliklerinin de yakından takip edilmesi olası olumsuzlukların önüne geçebilir.

KAYNAKLAR

- 1. Murphy, MF, Bussel, JB.** Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2007;136:366. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06418.x> PMID:17233844
- 2. Porcelijn L, Folman CC, de Haas, et al.** Fetal and neonatal thrombopoietin levels in alloimmune thrombocytopenia. *Pediatr Res* 2002;52:105. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200207000-00019> PMID:12084855
- 3. Bussel, JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, et al.** Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997;337:22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199707033370104> PMID:9203427
- 4. Kaplan C.** Immune thrombocytopenia in the foetus and the newborn: diagnosis and therapy. *Transfus Clin Biol* 2001;8:311. [http://dx.doi.org/10.1016/S1246-7820\(01\)00114-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1246-7820(01)00114-8)
- 5. Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM.** Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000;27:655. [http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108\(05\)70044-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108(05)70044-0)
- 6. Ghevaert C, Campbell K, Walton J, et al.** Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007;47:901. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01208.x> PMID:17465957
- 7. Killie MK, Husebekk A, Kaplan C, et al.** Maternal human platelet antigen-1a antibody level correlates with the platelet count in the newborns: a retrospective study. *Transfusion* 2007;47:55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01063.x> PMID:17207230
- 8. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, et al.** A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2008;48:92. PMID:17894790
- 9. Ouwehand WH, Smith G, Ranasinghe E.** Management of severe alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F173. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.82.3.F173> PMID:1721082
- 10. Kaplan C, Daffos F, Forestier F, et al.** Management of alloimmune thrombocytopenia: Antenatal diagnosis and in utero transfusion of maternal platelets. *Blood* 1988;72:340. PMID:3390610