

Plaquetopenia neonatal aloimune: apresentação de dois casos clínicos com revisão da literatura

Neonatal alloimmune thrombocytopenia: report of two cases and review of the literature

Débora Ariela Kalman¹, Edna Maria de Albuquerque Diniz²,
Talita Grossman, Juliana Alfano, Gabriel A. Brasil Ventura,
Ana Maria A. G. Pereira de Melo, Silvia Maria Ibdid³

Kalman DA, Diniz EMA, Grossman T, Alfano J, Ventura GAB, Melo AMAGP, Ibdid SM. Plaquetopenia neonatal aloimune: apresentação de dois casos clínicos com revisão da literatura. Rev Med (São Paulo). 2010 abr.-jun.;89(2):88-92.

RESUMO: Plaquetopenia Neonatal Aloimune (PNA) é uma doença caracterizada pela presença de anticorpos IgG maternos contra um antígeno plaquetário fetal, resultando em destruição das plaquetas fetais e, conseqüentemente, plaquetopenia. Na plaquetopenia neonatal aloimune, o recém-nascido (RN) possui um antígeno plaquetário de origem paterna que está ausente na mãe. Relatamos dois casos clínicos procedentes da Unidade Neonatal do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP) em 2007. Os autores realizam uma revisão sobre o tema, discutem a importância do diagnóstico precoce e ressaltam a necessidade de parâmetros populacionais da identificação de antígenos plaquetários em nosso meio.

DESCRITORES: Púrpura; Recém-nascido; Trombocitopenia neonatal aloimune.

INTRODUÇÃO

A plaquetopenia neonatal aloimune constitui uma das causas mais graves de plaquetopenia no período neonatal¹. Sua incidência varia de 1:1500 até 1:5000 nascidos vivos^{2,3}. Entre todos os pacientes plaquetopênicos, a incidência encontrada de PNA foi de 1:900².

Os recém-nascidos (RN) portadores de PNA podem se apresentar clinicamente assintomáticos ou

sintomáticos com anemia, petéquias, púrpura e, por vezes, hemorragia intracraniana.

Plaquetopenia neonatal aloimune resulta da produção de anticorpos IgG maternos contra antígenos da superfície plaquetária do feto herdados do pai, que alcançam a circulação materna. Esses anticorpos de origem materna atravessam a placenta e se ligam aos antígenos fetais, resultando na

¹ Médica residente em Pediatria - HCFMUSP e Médica Assistente do Pronto Socorro do ICr-HCFMUSP.

² Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

³ Médica Pediatra da UTI Pediátrica do HU-USP. Divisão de Clínica Pediátrica. Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU-USP.

Endereço para correspondência: Dra. Edna Maria de Albuquerque Diniz. Divisão de Clínica Pediátrica. Hospital Universitário da USP. Av. Prof Lineu Prestes no. 2565 - Cidade Universitária. São Paulo, SP. CEP 05508-000.

formação de imunocomplexos, que são retirados da circulação pelo sistema retículo-endotelial (SRE)³. Ao contrário da doença hemolítica do tipo ABO, a PNA ocorre geralmente na primeira gestação, podendo apresentar evoluções mais graves nas gestações subseqüentes.

Apesar de existirem outros antígenos como o HPA 2, 3 e 6, que podem resultar em incompatibilidade, em cerca de 90% dos casos da população caucasiana, os pais divergem nos antígenos humanos plaquetários HPA-1^a (PI^{A1}) em 80% e HPA-5b (Br^a) em 10% dos pacientes^{2,4,5}.

Os anticorpos maternos produzidos ultrapassam a barreira placentária e podem causar plaquetopenia a partir da 16^a semana de gestação. Dependendo do grau de destruição plaquetária, pode ocorrer hemorragia intracraniana, uma das complicações mais graves, podendo acometer 15 a 20% dos pacientes com PNA^{2,4,5,6}. Cerca de 25 a 40% dessas complicações ocorrem no período antenatal⁷.

Vários estudos têm demonstrado que RN que evoluíram com PNA do tipo 1a apresentam uma grande associação com o complexo de histocompatibilidade HLA-DRw52a(HLADR3*0101)^{3,8}. Na população asiática e negra, o antígeno HPA-1a raramente é encontrado, sendo que nos asiáticos o antígeno HPA-4b é o mais associado à PNA³.

A presença de plaquetopenia neonatal na ausência de sepse, doenças sistêmicas e alterações do osso rádio, associada a mães com contagem de plaquetas normais, deve levar à suspeita de PNA⁹. Para Skupski e Bussel³ também deve ser investigada a incompatibilidade plaquetária materno-fetal nos casos de RN com plaquetopenia grave, hemorragia intracraniana associada à plaquetopenia dos prematuros e nos casos de história de PNA em gestações prévias, especialmente nos casos de hemorragia intracraniana antenatal.

A fim de que seja feito o diagnóstico de plaquetopenia neonatal aloimune, é necessário detectar anticorpos maternos específicos contra os antígenos plaquetários do feto/RN⁸. Vários métodos para identificar os anticorpos plaquetários são disponíveis: o teste de imunofluorescência plaquetária (PSIFT - Platelet Suspension Immunofluorescence Test), MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigens) e o teste ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)¹⁰. Testes baseados no DNA podem realizar tipagem dos antígenos plaquetários, mas eles apenas estão disponíveis em laboratórios especializados.

O tratamento da plaquetopenia neonatal aloimune pode ser dividido em duas partes: antenatal

e pós-natal. No período pós-natal, está indicada a transfusão plaquetária com qualquer valor plaquetário se houver sangramento ativo e quando o número das plaquetas for menor que 30.000 plaquetas/mm³ nos RN de termo sem sinais de sangramento e sem outras patologias. Nos pacientes doentes, pré-termo ou com riscos neonatais, como asfixia, a transfusão plaquetária está indicada quando as plaquetas estiverem abaixo de 50.000 plaquetas/m³. Esses valores devem ser respeitados especialmente nas primeiras 96 horas de vida, período considerado crítico para hemorragia intracraniana. O tratamento com altas doses de gama-globulina endovenosa é considerado efetivo, mas a resposta é lenta, demorando mais que o período crítico para o RN desenvolver sangramento grave¹¹.

A transfusão de plaquetas, quando necessária, pode ser realizada com plaquetas maternas lavadas e irradiadas. Uma alternativa possível é utilizar plaquetas cuja tipagem não apresente o antígeno responsável pela imunização materna¹². Em casos nos quais a transfusão é considerada urgente e não seja possível conseguir uma dessas duas formas de plaquetas, é recomendada a transfusão de plaquetas aleatórias, pois apesar de a resposta ser breve, a transfusão garante níveis plaquetários melhores até o preparo de plaquetas adequadas^{11,13}. Murphy e Allen, entretanto, não conseguiram mostrar benefícios nesse procedimento.

Quanto ao rastreamento de PNA, Murphy et al.¹⁴ realizaram estudo com imigrantes caribenhos e africanos no Reino Unido e concluíram que esse estudo ainda não deve ser realizado, uma vez que a patologia é pouco conhecida e a intervenção não é bem estabelecida. Dessa forma, no período antenatal, a investigação só deverá ser realizada em casais que tiveram filhos com plaquetopenia aloimune prévia⁷. Nesses casos, uma vez confirmada a heterozigose paterna, deve ser realizada a amniocentese para identificar o genótipo do antígeno plaquetário fetal. Quando o feto apresentar o antígeno plaquetário incompatível com o materno, pode ser realizada a cordocentese entre a 20^a e a 24^a semana para coleta de amostra de sangue fetal com a mensuração do número de plaquetas. Durante esse procedimento, é recomendada a transfusão de plaquetas para o feto devido à possibilidade de sangramento umbilical^{7,15}. Uma vez diagnosticada plaquetopenia moderada ou grave, está indicado o tratamento com imunoglobulina endovenosa. Em alguns casos graves ou com fatores de risco muito importantes, é possível associar ao tratamento prednisona endovenosa¹⁶.

Seguem abaixo os casos clínicos de dois RN que desenvolveram PNA nos primeiros dias de vida, durante internação em nosso serviço.

CASO 1

RN, sexo masculino, filho de mãe primigesta, 35 anos, com pré-natal realizado na Unidade Básica de Saúde, sem intercorrências na gestação. A mãe negava tabagismo e etilismo e apresentava sorologias negativas para sífilis e HIV. RN a termo de parto cesárea devido à presença de mecônio, com peso de nascimento 2895g, Apgar 9-9-10, adequado para a idade gestacional (AIG). Rotura prematura de membranas de 27 horas, e, ao nascimento, foi identificada uma circular de cordão, sendo necessário realizar aspiração de vias aérea superior e gástrica, e ventilação com máscara aberta de oxigênio até o 10º minuto. O paciente foi encaminhado ao Alojamento Conjunto, onde foram colhidos exames de sangue devido a fatores de risco para infecção.

Os exames mostravam hemoglobina de 21,1g%, hematócrito 61%, 11000 leucócitos/mm³ com índice neutrofílico de zero e 31000 plaquetas/mm³; Proteína C Reativa menor que 5mg/L; tipagem A Rh negativo, Coombs direto negativo.

Com 24 horas de vida, novo hemograma mostrou 31000 plaquetas/mm³ e hemoglobina de 23,5g%, hematócrito 67%, 7700 leucócitos/mm³ com índice neutrofílico de zero, glicemia capilar com valores de 47 e 53 mg/dL.

O RN foi encaminhado à Unidade Semi-intensiva Neonatal, onde recebeu venoclise com velocidade de infusão de glicose (VIG) de 4mg/kg/minuto, oferta hídrica de 70ml/kg/dia e penicilina cristalina associada à amicacina, devido à suspeita de infecção. Como apresentava plaquetas persistentemente baixas e hipoglicemia persistente, apesar de aumento da VIG, foi realizada transfusão de concentrado de plaquetas não tipadas.

A investigação para doenças infecciosas congênitas do grupo TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, sífilis, hepatite vírus B e HIV) e Parvovírus B19 foram negativas.

No 2º dia de vida, novo hemograma revelou hemoglobina de 20g%, hematócrito de 57%, 11700 leucócitos/mm³ com índice neutrofílico de zero e plaquetas de 106000/mm³. O paciente mantinha hipoglicemia e hematócrito elevado, de modo que se optou pela retirada de 15 ml de sangue total e aumento da infusão de glicose.

A ultrassonografia de abdome, bem como a Urina I, proteínas totais e frações, função renal, TGO, TGP, FA, GGT, bilirrubinas totais e frações foram normais. O coagulograma mostrou alargamento de tempo de protrombina e atividade diminuída da mesma, sendo administrada vitamina K por via intravenosa.

Após controle glicêmico, o soro foi progressi-

vamente retirado, mantendo glicemias normais. Como não foi confirmada infecção sistêmica, a antibioticoterapia foi suspensa no quinto dia de tratamento após resultado negativo da hemocultura. O RN evoluiu com aumento progressivo das plaquetas, observado nos hemogramas de controle.

Com 12 dias de vida, foi realizada genotipagem plaquetária do RN e de seus pais, sendo constatada incompatibilidade plaquetária aloimmune, com heterozigose HPA-1A1B no RN e no pai, e homozigose 1A na mãe com anticorpos HPA-1B divergente.

Paciente: heterozigoto para HPA1 (1A/1B) e homozigoto para HPA 2 A, HPA 4 A, HPA 5 A, HPA 6 A e HPA 7 A.

Mãe: homozigota para HPA 1 B, HPA 2 B, HPA 4 A, HPA 5 A, HPA 6 A e HPA 7 A.

Pai: Heterozigoto para HPA1 (1A/1B) e homozigoto para HPA 2 A, HPA 4 A, HPA 5 A, HPA 6 A e HPA 7 A.

O paciente recebeu alta em bom estado geral, com peso de 2980g, hemograma com plaquetas de 173000/mm³, hemoglobina de 14,5g%, hematócrito de 42%, 7900 leucócitos/mm³ com índice neutrofílico de zero sendo enviado ao ambulatório para acompanhamento.

Aos 21 dias de vida, novo hemograma apontou 306000 plaquetas/mm³, hemoglobina de 10,9g%, hematócrito de 32%, 8200 leucócitos/mm³ com índice neutrofílico de zero. O paciente estava em aleitamento materno exclusivo com peso de 4745g, seguindo em puericultura.

CASO 2

RN, sexo masculino, filho de mãe secundigesta com um aborto espontâneo anterior, saudável, gestação sem intercorrências, sorologias negativas para sífilis e vírus HIV. Nascido a termo por parto cesárea devido a sofrimento fetal, com peso de nascimento de 2615g, pequeno para a idade gestacional (PIG), Apgar 8-10-10, encaminhado ao alojamento conjunto.

Com 57 horas de vida, apresentou hipoglicemia (glicemia capilar de 22mg/dL) com cianose central, sendo transferido para a Unidade Semi-intensiva Neonatal, hipotônico, bradicárdico e com pulso fino. Foi realizada investigação laboratorial para distúrbios metabólicos e infecciosos, com os seguintes resultados séricos: glicemia de 3mg/dL, cálcio iônico de 1.18 mmol/L, magnésio de 2.1 mg/dL, fósforo de 6.5mg/dL, sódio de 145mEq/L, potássio de 3.4 mEq/L, hemoglobina de 18.9g%, hematócrito de 54%, leucócitos de 6900/mm³, com índice neutrofílico de zero, plaquetas de 71000/mm³, eletrocardiograma

normal. Foi realizada correção glicêmica e o paciente foi colocado em incubadora com oxigênio, evoluindo com melhora dos parâmetros vitais e metabólicos.

A ultrassonografia de crânio, abdome, o ecocardiograma e a investigação para TORCHS foram normais, A radiografia de tórax mostrou aumento do timo e da área cardíaca. O paciente evoluiu com melhora progressiva, recebendo alta com 20 dias de vida sem oxigenioterapia.

Durante a internação, RN apresentou plaquetopenia persistente, variando de 66000 a 122000/mm³. Foi realizada a genotipagem plaquetária do RN e dos seus pais, sendo verificada incompatibilidade aloimune, com heterozigose para HPA 2 (2A/2B) no RN e homozigose HPA-2B na mãe.

Paciente: Homozigoto para HPA 1B, heterozigoto para HPA 2 (2A/2B), homozigoto para HPA 4A, HPA 5A, HPA 6A e HPA 7A.

Mãe: Homozigota para HPA 1B, HPA 2B, HPA 4A, HPA 5A, HPA 6A e HPA 7A.

Pai: Heterozigoto para HPA 1 (1A/1B), homozigoto para HPA 2A, HPA 4A, HPA 5A, HPA 6A e HPA 7A.

DISCUSSÃO

Nos dois casos relatados, a plaquetopenia foi um achado durante a investigação de outras patologias neonatais, sendo o diagnóstico definitivo de incompatibilidade plaquetária materno-fetal tardio. Nos casos estudados, apenas o primeiro paciente

apresentou plaquetopenia grave, e, ao contrário do que mostram a maioria dos estudos, o RN apresentou boa resposta com o uso de plaquetas aleatórias não tipadas. Os pacientes também apresentaram outras intercorrências, como hipoglicemia e necessidade de suporte com oxigênio. No entanto, não foi possível realizar associação entre esses achados e a patologia.

No primeiro caso descrito, o tipo de incompatibilidade encontrado é condizente com os parâmetros mundiais dos antígenos plaquetários. No segundo caso, a incompatibilidade verificada não é a mais prevalente segundo a literatura ocidental. Além disso, o segundo paciente apresentou plaquetopenia leve, coerente com o genótipo plaquetário encontrado.

Considerando a diferença encontrada nas diversas populações, é de fundamental importância que estudos brasileiros sejam realizados com o intuito de identificar os antígenos plaquetários mais prevalentes no país, proporcionando, assim, uma base para que os bancos de plaquetas estejam preparados para identificar os anticorpos contra os antígenos mais freqüentes e tenham estoque de plaquetas negativas para o antígeno em questão.

Apesar de os pacientes terem tido uma boa evolução, o diagnóstico precoce e a terapêutica eficaz da plaquetopenia aloimune são de grande importância, uma vez que as maiores complicações da PNA ocorrem no período intra-uterino e nos primeiros dias de vida¹².

Kalman DA, Diniz EMA, Grossman T, Alfano J, Ventura GAB, Melo AMAGP, Ibidi SM. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: report of two cases and review of the literature. Rev Med (São Paulo). 2010 abr.-jun.;89(2):88-92.

ABSTRACT: Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (NAT) is a disease characterized by the presence of maternal IgG antibodies against a fetal platelet antigen, resulting in the destruction of the fetal platelets and, consequently, thrombocytopenia. In neonatal alloimmune thrombocytopenia, the newborn carries a paternal platelet antigen that is absent in the mother. The article reports two cases of NAT from the Neonatal Unit of the *Hospital Universitário da Universidade de São Paulo* (HU-USP) in 2007. The authors perform a review about the subject, discussing the importance of the early diagnosis and emphasizing the need for populational parameters regarding the identification of platelet antigens in our environment.

KEY WORDS: Purpura; Infant, newborn; Thrombocytopenia neonatal aloimune.

REFERÊNCIAS

1. Moulinier J. Alloimmunisation maternelle antiplaquettaire duoz. Proceedings of the 6th congress of the European Society of Hematology. Paris: European Society of Hematology; 1953. p.817-20.
2. Sainio S, Järvenpää AL, Renlud M, Riikonen S, Teramo K, Kekomäki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstetr Gynecol*. 2000;95(3):441-6.

3. Gyamfi C, Eddleman A. Alloimmune thrombocytopenia. *Clin Obstetr Gynecol.* 2005;48(4):897-909.
4. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schimdt , et al. 348 cases of fetal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet.* 1989;1:363-6.
5. Zalneraitis EL, Young TSK, Krishnamoorthy KS, Intracranial haemorrhage in utero as complication of isoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr.* 1979;95:611-4.
6. Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Bailliere's Clin Haematol.* 2000;13:365-90.
7. Bussel, JB, Zabusky MR, Berkowitz RI, et al. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1997;337:22.
8. Valenti N, Vergracht A, Bignon JD, Cheneau ML, Blanchard D, Kaplan C, et al. HLA-Drw52a is involved in alloimmunization against PL-A1 antigen. *Human Immunol.* 1990;27:73-9.
9. Rayment R, Birchall J, Yarranton H, Hewertson j, Allen D, Murphy MF, Roberts DJ. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. Lesson of the week. *BMJ.* 2003;327:331-2.
10. Korínkova P, Suttar J, Stehlíková M, Dyr JE. A comparison of different methods for the detection and specification of the antiplatelet antibodies in FMAIT. *Transfusion Med.* 1998;8(3):271.
11. Caraciolo J Fernandes. Neonatal thrombocytopenia. *UptoDate* 2007.
12. Murphy MF, Verjee S, Greaves M. Inadequacies in the postnatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia (FMAIT). *Br J Haematol.* 1999;105(1):123-6.
13. Win N. Provision of random-donor platelets (HPA-1a positive) in neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti HPA-1a alloantibodies [letter]. *Vox Sang.* 1996;71:130.
14. Murphy MF, Williamson LM, Urbaniak SJ, Antenatal screening for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: should we be doing it? *Vox Sang.* 2002;83:409-16.
15. Forestier F. Biological characterization of prenatal samplings. *Curr Stud Hematol Blood Transfus.* 1988;55:130-41.
16. Paidas MJ. Prenatal management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *UptoDate* 2007.

Artigo recebido em: 19/06/2010

Artigo aceito em: 19/06/2010