

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwoZapobieganie alloimmunologicznej
małopłytkowości płodów i noworodków
(AIMPN) w Polsce – program PREVFNAITPREVFNAIT Prevention of foetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia
(FNAIT) in Polish fetuses and newborns – the PREVFNAIT programMałgorzata Ewa Uhrynowska¹, Marzena Dębska², Katarzyna Guz¹, Agnieszka Orzińska¹,
Agnieszka Wróbel¹, Krystyna Maślanka¹, Romuald Dębski², Ewa Brojer¹¹ Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Polska² Klinika Ginekologii i Położnictwa CMKP, Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki, Warszawa, Polska

Streszczenie

Alloimmunologiczna małopłytkowość płodu/novorodka (AIMPN) spowodowana jest niszczeniem płytek płodu/novorodka przez przeciwciała matki wytworzone w wyniku konfliktu serologicznego dotyczącego antygenów płytek krwi (ang. Human Platelet Antigens, HPA). Może ona prowadzić do wylewu do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a w konsekwencji do zaburzeń neurologicznych lub nawet śmierci płodu lub noworodka; może być przyczyną wylewu do OUN u donoszonych noworodków.

AIMPN spowodowana jest najczęściej konfliktem w antygenie HPA-1a. Jej częstość wynosi ok. 1/1000-2000 żywo urodzonych dzieci. Z powodu braku badań przeglądowych w kierunku konfliktu płytkowego AIMPN jest obecnie diagnozowana zazwyczaj dopiero po wystąpieniu u dziecka małopłytkowości, objawów skazy krwotocznej lub wylewu do OUN. Działania ograniczające wytwarzanie przeciwciał i leczenie małopłytkowości, które skutecznie zmniejszają ryzyko wylewu są stosowane dopiero w następnej ciąży. Wskazania do badań powinny być szersze (wynik badania ultrasonograficznego wskazujący na wylew do OUN, poszerzenie układu komorowego lub wodogłowie; niepowodzenia położnicze). Diagnostyka jest zalecana również przed planowaną kordocentezą diagnostyczną, przed zapłodnieniem in vitro oraz u siostr matek dzieci z AIMPN w wywiadzie. Optymalną metodą identyfikacji ciężych zagrożonych konfliktem są badania przeglądowe antygeny HPA-1a. Instytut Hematologii i Transfuzjologii planuje w ramach grantu PREVFNAIT wykonania, do marca 2016 roku badań przeglądowych u 30 tysięcy kobiet do 20 tygodnia ciąży. Grupa kobiet HPA-1a ujemnych (2% populacji) jest grupą ryzyka wytworzenia przeciwciał anty-HPA-1a, odpowiedzialnych za najcięższy konflikt płytkowy. U wszystkich kobiet HPA-1a ujemnych będą wykonywane nieodpłatne badania monitorujące wytwarzanie przeciwciał anty-HPA-1a, w tym badania ich aktywności.

Cele naukowe grantu, to oszacowanie częstości AIMPN w Polsce oraz poszukiwanie biomarkerów pozwalających przewidzieć ryzyko wytworzenia przeciwciał i nasilenia małopłytkowości u płodu/novorodka.

Słowa kluczowe: **alloimmunologiczna małopłytkowość płodów / noworodków /
/ badania przesiewowe antygeny HPA-1a / przeciwciała anty-HPA-1a /
/ transfuzje płytek / leczenie IVIG /**

Adres do korespondencji:

Małgorzata Uhrynowska
Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej; Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indirji Gandhi 14, 02-776 Warszawa, Polska
e-mail: muhrynowska@ihit.waw.pl

Otrzymano: 15.04.2014
Zaakceptowano do druku: 20.06.2014

Małgorzata Ewa Uhrzynowska et al. Zapobieganie alloimmunologicznej małopłytkowości płodów i noworodków (AIMPN) w Polsce – program PREVFNAIT.

Abstract

Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) is caused by destruction of fetal blood platelets due to maternal antibodies. This condition, which most commonly results from incompatibility between the mother and the fetus for the Human Platelet Antigen-1a (HPA-1a), may lead to intracranial hemorrhage, damage of the central nervous system (CNS) and even death of the fetus or the newborn. It can be the cause of strokes in term newborns.

FNAIT is usually attributed to the presence of anti-HPA-1a antibodies. Its incidence rate is estimated at approximately 1/1000- 2000 live births. In the absence of a screening program, it is usually diagnosed after birth of a child with symptoms of thrombocytopenia or CNS hemorrhage. Monitoring of antibody production and thrombocytopenia treatment to effectively minimize the risk of stroke are therefore launched only at the next pregnancy. Testing indications are broader to include fetal ultrasound for symptoms of stroke to the CNS, ventricular enlargement or hydrocephalus, and obstetric failure. Diagnostic process is also recommended prior to the planned cordocentesis, in vitro fertilization and in sisters of mothers with children with FNAIT history. HPA-1a testing remains the best method for diagnosing pregnancies at risk. The detection frequency for FNAIT in Poland remains low. Therefore, the Institute of Hematology and Transfusion Medicine (IHTM) will have performed such HPA-1a antigen testing in 30 000 Polish women within the framework of the PREVFNAIT program by March 2016. HPA-1a negative women (2% of the population) are a risk group for production of anti- HPA-1a antibodies responsible for FNAIT therefore all of them will be monitored for the presence and activity of anti-HPA-1a antibodies. Such testing will be performed free of charge for the women.

The scientific goals related to the grant include 1) estimation of FNAIT prevalence in Poland and 2) search for biomarkers to predict the risk of the antibody production and severity of fetal thrombocytopenia.

Key words: fetal / neonatal alloimmune thrombocytopenia / HPA-1a cohort study / anti-HPA-1a antibodies platelet transfusions / IVIG treatment /

Alloimmunologiczna małopłytkowość płodu/noworodka – patofizjologia, objawy, częstość występowania

Alloimmunologiczna małopłytkowość płodu/noworodka (AIMPN) spowodowana jest niszczeniem płytek krwi płodu i noworodka przez przeciwciała matki skierowane do antygeny płytek, którego matka nie posiada, a który płód odziedziczył od ojca. U jej podłoża leży tzw. konflikt matczyno-płodowy. Jest on analogiczny do powszechnie znanego konfliktu Rh, który doprowadza do niedokrwistości – choroby hemolitycznej płodu/noworodka (ChHPN), bo przeciwciała są skierowane do krwinek czerwonych. Istotną różnicą między tymi konfliktami jest też to, że wytworzenie przeciwciał prowadzących do choroby u dziecka może wystąpić już w pierwszej ciąży, a nie jak w przypadku konfliktu w zakresie krwinek czerwonych, zazwyczaj dopiero w kolejnych ciążach z niezgodnością antygenową.

Analiza i podsumowanie badań oceniających częstości i przebieg AIMPN zostały ostatnio przedstawione w kilku publikacjach [1, 2, 3, 4]. Częstość AIMPN w różnych doniesieniach wahała się od 1:350 do 1:5000 ciąż [5,6]. Wylew do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) prowadzący do śmierci płodu wystąpił w 1-7% przypadków, a u 14-26% dzieci, które taki wylew przeżyły obserwowano poważne następstwa neurologiczne takie jak opóźnienie rozwoju umysłowego, porażenie mózgowe, ślepotę korową, napady padaczkowe [5, 6, 7, 8]. Kamphuis i wsp. w podsumowaniu stwierdzili, że wylew do OUN spowodowany AIMPN występuje z częstością 1:12 500-25 000 urodzeń [1].

Inne objawy kliniczne AIMPN wynikające z małopłytkowości to: wybroczyny (90%), krwiaki (66%), naczyńniaki (30%), krwawienie z układu oddechowego (8%), krwawienie do siatkówki (7%) i krwiomocz (3%). Liczba płytek u urodzonego dziecka może spadać jeszcze po urodzeniu, a czas zahamowania

jej spadku jest różny u poszczególnych chorych i waha się od kilku dni do kilku tygodni [1].

Bardzo istotny jest fakt, że przy wystąpieniu konfliktu płytkowego choroba może się powtórzyć w kolejnej ciąży, a wtedy jej przebieg jest zwykle cięższy – małopłytkowość występuje wcześniej i ma większe nasilenie [1-4, 9-11]. Kolejna ciąża kobiety musi być więc objęta monitorowaniem i leczeniem. Leczenie małopłytkowości powinno być rozpoczęte zanim dojdzie do krwawienia. Ustalenie, w którym momencie ciąży rozpoczyna się zagrożenie wylewem oraz wskazanie; ustalenie jakie czynniki prognostyczne mogą przewidzieć to zagrożenie jest niezwykle istotne.

AIMPN u kobiet rasy kaukaskiej najczęściej (>85%) spowodowana jest przeciwciałami skierowanymi do antygeny HPA-1a znajdującego się na glikoproteinie GPIIIa (integrynie β_3 z kompleksu $\alpha_{IIb} \beta_3$) [12-14]. W tym konflikcie płytkowym przeciwciała matki, która nie ma antygeny HPA-1a czyli jest HPA-1a ujemna (takich kobiet jest ok. 2% w populacji) niszczą płytki płodu noszące ten antygen, co może doprowadzić do AIMPN. Przeciwciała wykrywane są u około 10% kobiet, których dziecko ma antygen HPA-1a.

Ponad 99% kobiet niewytwarzających przeciwciał nie posiada antygeny DRB3*0101 (DR52a) należącego do układu HLA klasy II. Antygen ten jest obecny u 1/3 osób w populacji [5, 15, 16]. Niewykrycie tego allelu u kobiety HPA-1bb jest więc czynnikiem prognostycznym niepodatności na immunizację antygenem HPA-1a. Jednak tylko około 35% kobiet HPA-1a ujemnych, DRB3*01:01 dodatnich, wytwarza przeciwciała, co świadczy o tym, że obok HLA*DRB3*01:01 są też inne czynniki warunkujące odpowiedź immunologiczną matki na niezgodny antygen obecny u płodu [2].

Małgorzata Ewa Uhrynowska et al. Zapobieganie alloimmunologicznej małopłytkowości płodów i noworodków (AIMPN) w Polsce – program PREVFNAIT.

Ekspresja glikoproteiny GPIIIa ($\beta 3$) pojawia się na płytkach ok. 16 tygodnia ciąży, ale w kompleksie z integrzyną αV ($\alpha V\beta 3$) jest obecna na komórkach łożyska już w pierwszym trymestrze ciąży [17]. Do wytworzenia przeciwciał anti-HPA-1a może więc dochodzić w tym okresie. Wydaje się, że poziom przeciwciał między 22. a 33. tygodniem ciąży może mieć znaczenie prognostyczne dla ustalenia zagrożenia płodu małopłytkowością [18]. Obserwacja ta wymaga jednak jeszcze potwierdzenia w dalszych badaniach. Fakt, że przeciwciała anti-HPA-1a są skierowane do glikoproteiny aktywnie zaangażowanej w proces wiązania się płytek z fibrynogenem jest prawdopodobną przyczyną bardzo ciężkiego klinicznego obrazu wylewów do OUN. Przeciwciała kobiet z AIMPN mają różną reaktywność w testach analizujących wiązanie płytek z fibrynogenem. Niektóre przeciwciała mogą blokować wiązanie fibrynogenu inne nie, co może też wpływać na stan kliniczny dziecka i nasilenie małopłytkowości [19].

Przeciwciała anti-HPA-1a związane z płytkami krwi poprzez integrzynę $\beta 3$ przyczyniają się do niszczenia płytek i w konsekwencji powodują małopłytkowość. Ta sama integryna znajduje się w kompleksie $\alpha V\beta 3$ na komórkach śródbłonna naczyń. Blokowanie jej przez przeciwciała anti-HPA-1a ma więc też wpływ na integralność śródbłonna naczyń i proces jego naprawy oraz stanowi wyjaśnienie podwyższonej częstości i ciężkości wylewów wewnątrzczaszkowych u nieleczonych dzieci z AIMPN [20].

AIMPN jest w Polsce zbyt rzadko diagnozowana

W Polsce diagnostykę alloimmunologicznej małopłytkowości płodów i noworodków prowadzi się od końca lat 70. Opis pierwszego przypadku spowodowanego przeciwciałami anti-HPA-1a został opublikowany przez Maślankę w 1985 roku [21]. Zespół kierowany przez prof. Barbarę Żupańską przeprowadził dwa prospektywne badania, w których wykazano, że częstość AIMPN wynosi w Polsce ok. 1/2000 żywo urodzonych dzieci, co stanowi potwierdzenie danych światowych [22, 23].

W ciągu 30 lat, które minęły od pierwszych polskich obserwacji dotyczących konfliktu płytkowego opublikowano w piśmiennictwie polskim i zagranicznym szereg prac mających na celu upowszechnienie wiedzy o AIMPN [24, 25, 26, 27]. W Pracowni Immunologii Leukocytów i Płytek Krwi Zakładu Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, jedynym w Polsce ośrodku diagnozującym kompleksowo AIMPN, rocznie badanych jest około 30 przypadków, na ogół ciężkich małopłytkowości, większość (około 70%) po porodzie. Biorąc pod uwagę liczbę urodzonych rocznie dzieci (400 000) i częstość występowania AIMPN (1/2000), liczba przypadków kierowanych do diagnostyki powinna być około 8 razy większa. Przyjmując dane literaturowe na temat częstości występowania wylewu do OUN spowodowanego AIMPN (1:12 500) wydaje się, że występuje on u około 50 dzieci rocznie, lecz AIMPN nie zawsze jest brana pod uwagę jako przyczyna. Stwierdzana małopłytkowość jest nie raz interpretowana jako skutek wylewu i zużycia płytek w obrębie powstałego skrzepu.

Te obserwacje Zakładu Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej IHiT dobitnie świadczą o tym, że AIMPN jest w Polsce zbyt rzadko rozpoznawana, podobnie zresztą jak w wielu innych krajach. Diagnostykę w kierunku AIMPN najczęściej prowadzi się dopiero po porodzie, gdy u noworodka wystąpi małopłytkowość, wybroczyny/krwawienia lub/i wylew do OUN.

Wskazania do przeprowadzania badań w kierunku ryzyka alloimmunologicznej małopłytkowości płodu/novorodka

Wskazania do przeprowadzania diagnostyki powinny być szersze niż wymienione wyżej objawy u narodzonego dziecka. Diagnostyka przed lub w czasie ciąży powinna być wdrażana, gdy u starszego rodzeństwa zdiagnozowano AIMPN. Jak powiedziano wcześniej, ciężkość konfliktu w kolejnych ciążach nasila się. Diagnozowane powinny być też siostry kobiet z konfliktem płytkowym. Jest bowiem prawdopodobne, że może u nich wystąpić konflikt płytkowy o tym samym podłożu, gdyż z dużym prawdopodobieństwem są one też HPA-1a ujemne. Diagnostyka powinna być wdrażana także, gdy wyniki USG płodu wskazują na wylew do OUN, poszerzenie układu komorowego lub wodogłowia. Pomimo, że częstość występowania konfliktu podawana jest na liczbę urodzonych dzieci, wskazane jest też przeprowadzenie diagnostyki w niepowodzeniach położniczych. Udział tego mechanizmu w utratach ciąży został wykazany w badaniach na zwierzętach [28]. Należy też podkreślić, że małopłytkowość wynikająca z alloimmunizacji może wpływać na powikłania krwotoczne w czasie przeprowadzanych różnych zabiegów nakłucia naczyń pępowinowych (na przykład kordocentezy genetycznej) [29]. W związku z tym u kobiet, u których planowany jest taki zabieg należy rozważyć wykonanie badania w kierunku najpowszechniej występującego konfliktu w układzie HPA-1 i obecności przeciwciał przeciw płytkowych. Paidas i wsp. opublikowali obserwacje czterech przypadków śmierci płodu w czasie kordocentezy diagnostycznej w wyniku wykrwawienia, których przyczyną była obecność przeciwciał przeciw płytkowych. Autorzy przekonują, że oznaczenie antygenu HPA-1a płytek krwi, którego brak powoduje ryzyko wystąpienia najcięższego konfliktu powinno być wykonane u każdej kobiety poddawanej kordocentezie [29].

AIMPN w wyniku konfliktu w zakresie antygenu HPA-1a była też opisywana u dzieci urodzonych przez surogatowe matki w wyniku zapłodnienia *in vitro* [30]. U czworga spośród siedmiorga dzieci wystąpiła małopłytkowość, przy czym u dwojga doszło do wylewu do OUN, a jedno dziecko zmarło w życiu płodowym. Ciężkość AIMPN wynikała z faktu, że dzieci HPA-1a ujemnej matki były homozygotami pod względem antygenu HPA-1a, co w przypadku poczęć naturalnych nie może mieć miejsca. Na podstawie tych obserwacji, biorąc pod uwagę duże koszty procedury tego zapłodnienia zarówno finansowe jak i emocjonalne rekomenduje się wykonywanie rutynowych badań antygenu HPA-1a u kobiet, których ciąża jest skutkiem zapłodnienia pozaustrojowego.

Badania przesiewowe antygenu HPA-1a umożliwią wykrycie zagrożenia najgroźniejszym konfliktem płytkowym prowadzącym do AIMPN i pozwolą na jej zapobieganie i leczenie

Coraz częściej w literaturze wskazuje się na potrzebę prowadzenia badań przesiewowych antygenu HPA-1a dla identyfikacji ciąż zagrożonych wystąpieniem konfliktu płytkowego i AIMPN [31]. W profilaktyce konfliktów czerwonekrwinkowych w celu wykrycia zagrożenia chorobą hemolityczną płodu/novorodka (ChHPN) powszechne badania przesiewowe przeciwciał w czasie ciąży przeprowadzane są dwa razy u wszystkich kobiet, a trzy razy u kobiet RhD ujemnych [32]. Badania przesiewowe są w obu przypadkach skuteczną metodą zmniejszenia zachorowań

Małgorzata Ewa Uhrzynowska et al. *Zapobieganie alloimmunologicznej małopłytkowości płodów i noworodków (AIMPN) w Polsce – program PREVFNAIT.*

ności i śmiertelności płodów i noworodków z powodu choroby wywołanej alloimmunizacją. Jak wiadomo, badania antygeny D z układu Rh oraz badania przesiewowe obecności przeciwciał do innych antygenów krwinek czerwonych u kobiet ciężarnych w znaczącym stopniu ograniczyły występowanie choroby hemolitycznej płodu/novorodka. Jeszcze 50 lat temu ChHPN występowała w 1/150 porodów [33]. Dziś jej częstość oceniana jest na 1/1000 porodów – jest więc porównywalna z częstością AIMPN. Podobną lub nawet niższą częstość mają tzw. konflikty nie-anty D, gdy przeciwciała u matki powstają w wyniku immunizacji innym niż antygen D antygenem nieobecnym na jej krwinkach, a obecnym u płodu. System badań przeglądowych w kierunku konfliktu czerwonych krwinek jest powszechnie stosowany: badania są wykonywane u każdej kobiety ciężarnej na początku ciąży (w 10-14 tygodniu), a następnie w zależności od wyniku w późniejszych okresach ciąży. Kobieta z wykrytymi przeciwciałami jest objęta opieką w ośrodku o odpowiednim stopniu referencyjności.

Ponieważ ryzyko AIMPN jest zbliżone do obecnie występującego ryzyka alloimmunizacji antygenami krwinek czerwonych, jest zasadne by pracować nad możliwościami rozszerzenia obecnie prowadzonych badań przesiewowych w kierunku konfliktów serologicznych o badania antygeny HPA-1a. Celem takich badań jest identyfikacja kobiet narażonych na najcięższy i najczęściej występujący konflikt płytkowy spowodowany przeciwciałami anti-HPA-1a. Badania antygeny HPA-1a wykonuje się raz w życiu, bo antygeny płytek krwi, podobnie jak erytrocytów nie zmieniają się. Ustalenie, że kobieta jest „HPA-1a ujemna” – czyli narażona na ryzyko wytworzenia przeciwciał jest istotne dla wszystkich jej ciąż, bo wiadomo, że problem występowania choroby i nasilenie małopłytkowości u kolejnych dzieci są na ogół większe. Kobiety „HPA-1a dodatnie” (ok. 98%) uzyskują wiedzę, że nie są zagrożone ryzykiem konfliktu w zakresie antygeny HPA-1a płytek krwi.

Kobiety HPA-1a ujemne, jako zagrożone ryzykiem wystąpienia AIMPN muszą być poddane regularnej diagnostyce pod kątem wytworzenia przeciwciał przeciwplatek i obserwacji klinicznej. Ma to służyć ewentualnemu wdrożeniu leczenia i zapobiec wystąpieniu lub pogłębieniu się małopłytkowości u płodu i noworodka [2, 11, 13, 26, 27, 34,]. W przeciwieństwie do konfliktów czerwonych krwinek, w konflikcie płytkowym dotychczas nie ustalono jednolitego schematu postępowania terapeutycznego, który byłby powszechnie stosowany we wszystkich ośrodkach na świecie czy w Europie. Stosowane metody terapeutyczne są bardzo różne i wahają się od zupełnie nieinwazyjnych, poprzez metody zabiegowe, do postępowania zachowawczego z wcześniejszym rozwiązaniem ciąży w 37-38 tygodniu [34, 35, 36]. W II Klinice Położnictwa i Ginekologii CMKP, której zespół od lat zajmuje się terapią AIMPN, przyjęto niższy sposób postępowania. Ciężarnym kobietom, u których wykryte zostaną przeciwciała przeciwplatekowe proponuje się przeprowadzenie kordocentezy diagnostycznej w celu ustalenia czy dziecko ma małopłytkowość i jakie ma ona nasilenie. Kordocentezę wykonuje się w zabezpieczeniu koncentratem krwinek płytkowych pozbawionych antygeny, do którego skierowane są przeciwciała. Po pobraniu próbki krwi na badanie morfologiczne przetacza się do żyły pępowinowej koncentrat krwinek płytkowych, zwykle otrzymany od matki. Transfuzje dopłodowe płytek krwi nie są leczeniem z wyboru w przypadku małopłytkowości alloimmunologicznej,

ponieważ płytki krwi żyją krótko po przetoczeniu i u płodów z ciężką małopłytkowością zabiegi te należałyby powtarzać przeciętnie co tydzień przez cały okres ciąży. Wykonywanie tych zabiegów w celach terapeutycznych wiązałyby się z istotnym ryzykiem utraty ciąży i dodatkowej alloimmunizacji. Dlatego przetoczenia płytek krwi są stosowane głównie w celu zwiększenia bezpieczeństwa zabiegu nakłucia żyły pępowinowej i zabezpieczenia płodu przed nadmiernym krwawieniem. U płodów ze stwierdzoną małopłytkowością stosuje się następnie leczenie farmakologiczne przezłożyskowe, polegające zwykle na podawaniu ciężarnej kobiecie dożylnie dużych dawek immunoglobulin (IVIG – *intravenous immunoglobulin*) przez cały okres ciąży. W trzecim trymestrze ciąży wykonuje się powtórny ocenę liczby płytek krwi u płodu. Ma to służyć ocenie skuteczności leczenia oraz ewentualnej jego modyfikacji przed planowanym porodem.

Ponieważ alloimmunologiczna małopłytkowość płodu i noworodka stanowi realne zagrożenie i jest problemem, który jest w naszym kraju zdecydowanie zbyt rzadko rozpoznawany i jest „niedodiagnozowany”, w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii podejmujemy w ramach grantu PREVFNAIT pt.: „Zapobieganie alloimmunologicznej małopłytkowości płodów i noworodków (AIMPN) w Polsce” badania przeglądowe antygeny HPA-1a u dużej grupy kobiet ciężarnych. Planujemy objąć badaniami grupę 30 tysięcy kobiet ciężarnych z różnych regionów Polski. Badania przeglądowe wykonywać będziemy techniką serologiczną poprzez identyfikację antygeny HPA-1a na płytkach lub techniką analizy DNA poprzez wykrywanie alleli kodujących antygen HPA-1a i HPA-1b. U wszystkich kobiet HPA-1a ujemnych (o genotypie HPA-1bb) – z grupy ryzyka małopłytkowości – będą wykonywane nieodpłatnie w 16-20, 24, 32 i 40 tygodniu ciąży i ~6 tygodni po porodzie badania przeciwciał anti-HPA-1a. Na badania będą też zapraszani ojcowie dzieci – należy bowiem ustalić ich zygocyność w układzie HPA-1. Gdy genotyp ojca jest HPA-1a/b (heterozygoty) istnieje 50% szans, że płód będzie zgodny z matką (HPA-1bb) i przeciwciała nie będą dla nich groźne. U kobiet z przeciwciałami anti-HPA-1a, określi się przy pomocy nieinwazyjnej metody analizy DNA płodowego izolowanego z osocza matki genotyp płodu by stwierdzić czy jest on niezgodny z matką.

Kobiety, u których będą wykryte przeciwciała otrzymają propozycję objęcia opieką w II Klinice Położnictwa i Ginekologii CMKP Szpitala Bielańskiego. Poród u kobiet HPA-1a ujemnych bez przeciwciał powinien odbyć się w położniczo-ginekologicznym ośrodku klinicznym. W 6 tygodni po ciąży w ramach grantu u tych kobiet wykonane będą badania przeciwciał. W następnej ciąży każda kobieta HPA-1a ujemna powinna być objęta monitorowaniem w kierunku obecności przeciwciał.

W ramach grantu PREVFNAIT będziemy też prowadzić badania naukowe mające na celu znalezienie biomarkerów pozwalających przewidzieć ryzyko wytworzenia przeciwciał (bo jak wiadomo nie wszystkie kobiety je wytwarzają) oraz ryzyko wystąpienia małopłytkowości u płodu (bo tylko niektóre płody i noworodki mają obniżoną liczbę płytek krwi), co przyczyni się prawdopodobnie w przyszłości do zmniejszenia odsetka wykonywanych procedur inwazyjnych.

Próbki krwi do badań przeglądowych będą pobierane w punktach pobrań wymienionych na stronie internetowej grantu konfliktplatekowy.ihit.waw.pl i dostarczane do Instytutu

Małgorzata Ewa Uhrynowska et al. Zapobieganie alloimmunologicznej małopłytkowości płodów i noworodków (AIMPN) w Polsce – program PREVFNAIT.

Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie nie później niż 10 dni od pobrania. W każdym województwie czynny jest przynajmniej jeden punkt pobrania.

Miejsce pobrania krwi na badania diagnostyczne i naukowe od kobiet HPA1a ujemnych (będzie to 2% badanej grupy, czyli 600 kobiet) będzie z nimi uzgadniane telefonicznie. Preferujemy by kobiety z Mazowsza przyjeżdżały na badania do IHiT; dla kobiet z innych regionów będziemy uzgadniać miejsca pobrania w Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Krew pobrana na badania diagnostyczne musi dotrzeć do IHiT w ciągu 48 godzin od pobrania.

Badania finansowane są ze środków Programu Polsko-Norweska Współpraca Badawcza, prowadzonego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach Norweskiego Mechanizmu Finansowego na lata 2009-2014, w ramach Umowy Projektu nr Pol-Nor/203111/69/2013 i prowadzone we współpracy z Uniwersytetem w Tromsø w Norwegii i II Kliniką Położnictwa i Ginekologii CMKP Szpitala Bielańskiego w Warszawie. Projekt trwać będzie do października 2016 roku. Rekrutacja kobiet na badania przeglądowe prowadzona będzie do czasu objęcia nimi 30 tysięcy kobiet. Informacje o projekcie i przystąpieniu do badań znajdują się na stronie internetowej www.konflikt.plytkowy.ihit.waw.pl.

Podziękowania:

Autorzy dziękują Panu prof. dr hab. n. med. Mirosławowi Wielgosowi, Konsultantowi Krajowemu w dziedzinie Perinatologii i PT Konsultantom Wojewódzkim w dziedziny położnictwa i ginekologii za upowszechnianie informacji o możliwościach wykonywania badań w kierunku konfliktu płytkowego u kobiet w ciąży.

Oświadczenie autorów:

1. Małgorzata Uhrynowska – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa, autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Marzena Dębska – współautor założeń badań i tekstu pracy.
3. Katarzyna Guz – współautor założeń grantu, protokołu badań i tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury.
4. Agnieszka Orzińska – współautor protokołów badań i tekstu pracy.
5. Agnieszka Wróbel – współautor protokołów badań serologicznych i tekstu pracy.
6. Krystyna Maślanka – uzyskanie funduszy na realizację badań, opracowanie koncepcji i założeń pracy.
7. Romuald Dębski – współautor założeń badań, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.
8. Ewa Brojer – uzyskanie funduszy na realizację badań, autor koncepcji pracy, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Badania finansowane ze środków Programu Polsko-Norweska Współpraca Badawcza, prowadzonego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach Norweskiego Mechanizmu Finansowego na lata 2009-2014, w ramach Umowy Projektu nr: Pol-Nor/203111/69/2013.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów i nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Kamphuis M, Paridaans N, Porcellijn L, [et al.]. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG*. 2010, 117, 1335-1343.
2. Peterson J, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. .
3. Sachs UJ. Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2013, 131, Suppl 1, S42-S46.

4. Salomon O, Rosenberg N. Predicting risk severity and response of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2013, 162, 304-312.
5. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, [et al.]. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood*. 1998, 92, 2280-2287.
6. Turner ML, Bessos H, Fagge T, [et al.]. Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transfusion*. 2005, 45, 1945-1956.
7. Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001, 41, 45-55.
8. Bonaccosa IA, Jocelyn LJ. Alloimmune thrombocytopenia of the newborn: neurodevelopmental sequelae. *Am J Perinatol*. 1996, 13, 211-215.
9. Fenichel GM, Webster DL, Wong WK. Intracranial hemorrhage in the term newborn. *Arch Neurol*. 1984, 41, 30-34.
10. Bussel JB, Zabusk MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1997, 337, 22-26.
11. Bussel JB, Sola-Visner M. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune-thrombocytopenia. *Semin Perinatol*. 2009, 33, 35-42.
12. Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2004, 44, 1220-1225.
13. McQuillen 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 New Zeal J Obst Gynaecol*. 2011, 51, 191-198.
14. Knight M, Pierce M, Allen D, [et al.]. The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources. *Br J Haematol*. 2011, 152, 460-468.
15. L'Abbe D, Tremblay L, Filion M, [et al.]. Alloimmunization to platelet antigen HPA-1a (PIA1) is strongly associated with both HLA-DRB3*0101 and HLA-DQB1*0201. *Hum Immunol*. 1992, 34 (2), 107-114.
16. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, [et al.]. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2007, 110, 833-839.
17. Kumpel BM, Sibley K, Jackson DJ, [et al.]. Ultrastructural localization of glycoprotein IIIa (GPIIb, b3 integrin) on placental syncytiotrophoblast microvilli: implications for platelet alloimmunization during pregnancy. *Transfusion*. 2008, 48, 2077-2086.
18. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Stogen B. A prospective study of maternal anti-HPA-1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica*. 2008, 93, 870-877.
19. Kroll H, Penke G, Santoso S. Functional heterogeneity of alloantibodies against the human platelet antigen (HPA)-1a. *Thromb Haemost*. 2005, 94, 1224-1229.
20. van Gils IM, Stutterheim J, van Duijn TJ, [et al.]. HPA-1a antibodies reduce endothelial cell spreading and monolayer integrity. *Mol Immunol*. 2009, 46, 406-415.
21. Maślanka K. Alloimmunologiczna małopłytkowość noworodków wywołana swoistymi przeciwciałami przeciwpłytkowymi. *Pediatr Pol*. 1985, 60, 69-75.
22. Uhrynowska M, Maślanka K, Zupańska B. Neonatal thrombocytopenia: incidence, serological and clinical observations. *Am J Perinatol*. 1997, 14, 415-418.
23. Uhrynowska M, Niznikowska-Marks M, Zupańska B. Neonatal and maternal thrombocytopenia: incidence and immune background. *Eur J Haematol*. 2000, 64, 42-46.
24. Dębska M. Alloimmunologiczna małopłytkowość płodu. *Post N Med*. 2009, 8, 628-634.
25. Zupańska B, Maślanka K. Czy powinniśmy i czy możemy częściej rozpoznawać konflikt maczyno-płodowy w zakresie płytek krwi i wynikającą z niego alloimmunologiczną małopłytkowość płodów noworodków? *Gin po Dypl*. 2003, 2, 46-48.
26. Zupańska B, Maślanka K, Samsel M. Doświadczenie kliniczne wynikające z prenatalnego oznaczania antygenu HPA-1a u kobiet ciężarnych. *Pediatr Pol*. 2005, 80, 433-443.
27. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcellijn L, [et al.]. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics*. 2014, 133, 715-721.
28. Li C, Piran S, Chen P, [et al.]. The maternal immune response to fetal platelet GPIIb causes frequent miscarriage in mice that can be prevented by intravenous IgG and anti-FcRn therapies. *J Clin Invest*. 2011, 121, 4537-4547.
29. Paidas MJ, Berkowitz RL, Lynch L, [et al.]. Alloimmune thrombocytopenia: fetal and neonatal losses related to cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995, 172, 475-479.
30. Curtis BR, Bussel JB, Manco-Johnson MJ, [et al.]. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia in pregnancies involving in vitro fertilization: a report of four cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2005, 192, 543-547.
31. Skogen B, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, [et al.]. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2010, 3, 559-566.
32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 roku sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, potęgu oraz opieki nad noworodkiem. Dz. U. 12.11.2012 z dnia 4 października 2012 r.
33. Seyfriedowa H. Choroba hemolityczna płodu i noworodka. W: Immunologia krwinek czerwonych. Niedokrwistości immunohemolityczne. Red. Jadwiga Fabjańska-Mitek. Warszawa: *OINpharma*. 2008, 86-118.
34. Kanhai HH, Porcellijn L, Engelfriet CP, [et al.]. Management of alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang*. 2007, 93, 370-385.
35. Maślanka K, Zupańska B, Dębski R, [et al.]. Platelet transfusion from HPA typed donors in alloimmune thrombocytopenia of newborns and fetuses. *Acta Haematol Pol*. 1994, 25, 215-220.
36. Bekiesińska-Figatowska M, Herman-Sucharska I, Duczkowska A, [et al.]. Prenatalne badanie MR jako metoda kontroli patologii płodu. *Ginekol Pol*. 2013, 84, 436-443.