

Informationsblatt

Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT)

Thrombozytopenie des Neugeborenen durch diaplazentar übertragene Alloantikörper der Schwangeren gegen *humane Plättchenantigene* (HPA) des Neugeborenen, die es vom Vater geerbt hat.

Die Pathogenese ist der des Morbus hämolyticus neonatorum analog.

Häufigkeit

1:1.000-2.000 Geburten. Bis zu 60% der NAIT-Fälle sind Erstgeborene. Jährlich sind in Schleswig-Holstein 13 - 27 NAIT- oder fetale Alloimmunthrombozytopenie-(FAIT-)Fälle zu erwarten, gemäß einer Umfrage wurden 2002 jedoch nur 5 Fälle bekannt. Daher werden die NAIT/FAIT-Fälle oft übersehen und dann nicht adäquat behandelt. Die Folgen können schwerwiegend sein. Ähnliche Beobachtungen wurden in anderen Ländern wie Großbritannien gemacht (Murphy et al. 1999). Etwa 1/3 aller neonatalen Thrombozytopenien <150.000/ μ l werden immunologisch verursacht.

Die NAIT/FAIT zeigt gravierende Verläufe (siehe unten) und kommt häufiger als mehrere andere neonatale Krankheiten vor, für die es Screeningsprogramme gibt. Unseres Erachtens muss daher bei jeder Geburt ein kleines Blutbild mit Thrombozytenzählung untersucht werden.

Antikörperspezifität

~80-90% Anti-HPA 1a (Zw^a oder Pl^{A1}), <18% Anti-HPA 5b (Br^a), < 4% andere.

Krankheitsbild

Meist fallen zunächst nur petechiale Blutungen auf. Größere Blutungen sind bereits erfolgt oder noch möglich. Der Verlauf variiert in Abhängigkeit von der Antikörperspezifität (schwere Verläufe bei Anti-HPA 1a, harmlose Verläufe oft bei HPA 5a-/5b-Antikörpern). Es zeigt sich gelegentlich eine klinische Verschlechterung in den ersten 48 h post partum. Die Thrombozytopenie hält wenige Tage bis 2 Wochen an, in Einzelfällen länger als 5 Wochen. **Ca. 15-20 % der betroffenen Kinder erleiden Hirnblutungen (davon 50% bereits intrauterin!). Mögliche Folgen: Hydrozephalus, Blindheit, geistige und körperliche Behinderung.** Das Wiederholungsrisiko bei weiteren Schwangerschaften ist 50 oder 100% (gemäß Hetero- bzw. Homozygotie des Vaters). Daraus ergibt sich in bestimmten Fällen die Indikation zur Kontrolle der fetalen Thrombozytenzahlen bei späterer Schwangerschaft. Siehe hierzu unser Informationsblatt "Fetale Alloimmunthrombozytopenie"!

Diagnose

Klinik: Ausschlussdiagnose! Jede isolierte Thrombozytopenie beim Neugeborenen, die nicht anders erklärt werden kann, spricht für das Vorliegen einer NAIT. Petechien oder größere Blutungen werden beobachtet. Neurologische Symptomatik, Befunde der Hirnsonografie. Zur Differentialdiagnose siehe „DD NAIT/FAIT“ unter „Informationsblätter“ in der Homepage.

Labor: Thrombozytopenie, evtl. kombiniert mit einer Anämie und/oder einer Hyperbilirubinämie durch Blutung und Hämatomresorption. Typischerweise hat die Mutter keine Thrombozytopenie.

Der serologische Nachweis der Alloantikörper im mütterlichen Serum erfolgt mit väterlichen (Crossmatch) und mütterlichen (autologer Ansatz) und von Drittspendern gewonnenen Thrombozyten (Panel). Der Nachweis von Anti-HPA 5a und 5b gelingt jedoch meist nur in speziellen Tests. Ein misslungener serologischer Nachweis schließt eine NAIT nicht aus. Auch in schweren NAIT-Fällen gelingt der Antikörpernachweis gelegentlich erst nach mehreren Tagen - und in ~ 10 % der Fälle überhaupt nicht. Der typische immunhämatologische Befund: Der mütterliche Antikörper ist mit einigen Thrombozytenproben eines Spenderpanels in einem allotypischen Muster positiv, so dass eine Spezifität erkennbar ist. Die Mutter ist für das korrespondierende thrombozytäre Antigen negativ, der Vater positiv. Der Vater wird serologisch und/oder genetisch auf homo- oder heterozygote Kodierung des Antigens untersucht.

Auch auf mütterliche Antikörper gegen humane Leukozytenantigene (HLA) muss untersucht werden, um die Verträglichkeit der Thrombozyten von Fremdspendern sicherzustellen. Für die verschiedenen Methoden müssen die ABO-Blutgruppen von Mutter, Vater und Kind bestimmt werden.

Erforderliches Untersuchungsmaterial

Mutter: 30 ml EDTA-Blut, 10 ml Nativblut, 10 ml Heparinblut;

Vater: 10 ml EDTA-Blut, 10 ml Heparinblut;

Kind: 0,5 ml Nativblut für die Blutgruppenbestimmung.

Therapie

Thrombozytentransfusion (Indikation und Therapieziel): Der klinische Verdacht erzwingt wegen der erheblichen Konsequenzen, insbesondere zur Abwehr dauerhafter ZNS-Schäden, die unverzügliche Transfusion von Thrombozyten bei Werten $< 50.000/\mu\text{l}$, unabhängig von Blutungszeichen (Die Indikation ist im Vergleich zu Thrombozytopenien

anderer Ursache bereits bei höheren Thrombozytenzahlen gegeben). Die größere Blutungsgefahr bei der NAIT erklärt man damit, dass die mütterlichen Antikörper gegen funktionell wichtige Rezeptoren der kindlichen Thrombozyten gerichtet sind (z.B. gegen den Fibrinogenrezeptor). Ziel der Transfusion ist das Anheben der kindlichen Thrombozytenzahlen auf Werte deutlich $> 100.000/\mu\text{l}$.

Erste Transfusion: Für die unverzügliche Transfusion werden bevorratete, HPA-1a-negative (nur wenn nicht verfügbar: HPA-unausgewählte), HLA-unausgewählte Fremdspenderthrombozyten transfundiert. Sie sind zugunsten der Unverzüglichkeit der Transfusion nicht gewaschen, sie sind bestrahlt (mind. 25 Gray), leukozytendepletiert, HBsAg-, HIV1+II-, HCV- und TPHA-negativ. Die ABO-Blutgruppe der Thrombozyten ist die des Kindes (Vermeidung einer Hämolyse kindlicher Erythrozyten). Falls die Blutgruppe des Kindes nicht bekannt ist, Thrombozyten der Blutgruppe AB, wenn nicht verfügbar, notfalls A.

Weitere Transfusionen: Therapie der ersten Wahl sind bevorratete HPA-1a-negative oder bei bereits bekannter anderer Spezifität des mütterlichen Antikörpers entsprechend HPA-negative Thrombozytenkonzentrate von Fremdspendern. Wenn der Spender Antikörper gegen die Blutgruppen A oder B hat, müssen die Konzentrate gewaschen werden (einmal Zentrifugieren, Spenderplasma durch AB-Plasma ersetzen). Nur wenn solche Konzentrate auch überregional nicht verfügbar sind, werden gewaschene Thrombozyten von der Mutter transfundiert. Sie haben Vorteile, wenn der Anstieg der Thrombozyten im Kind nach Transfusion von Fremdspenderthrombozyten gering ist und nur wenige Stunden anhält. Das Waschen ist notwendig, um die mütterlichen HPA-Antikörper im Präparat zu entfernen. Es muss außerdem bestrahlt werden (mindestens 25 Gray) und infektionsserologisch sicher sein. Die Präparate sollten ggf. HLA-verträglich sein. Zugunsten einfacher und sicherer Applikation sollten die Thrombozyten von Spendern die Blutgruppe O haben und gewaschen sein. In Engpasssituationen kommen die Geschwister der Mutter als Spender in Frage.

Dosierung: Vom Thrombozytenkonzentrat werden 10 ml/kg Körpergewicht im Verlauf einer Stunde appliziert. Es muss technisch ausgeschlossen werden, dass die Thrombozyten im Präparat sedimentieren und so seitlich in der Spritze oder im Beutel bleiben (Abhilfe: z.B. vertikale Stellung des Infusionsautomaten oder häufiges Schwenken).

Therapiekontrolle: Thrombozytenzählung täglich sowie unmittelbar vor und 1 Stunde nach Ende einer Transfusion. Sistieren von Blutungen (u.a. keine neuen Petechien), Hirn-Sonografie etc.

Rechtliche Aspekte

Standardisierte Dokumentation der klinischen und anamnestischen Daten sowie der Funktions- und Laborbefunde. Dokumentation des Tages und der Uhrzeit, zu der die Diagnose gestellt wurde. Aufklärung der Mutter über mögliche geistige und körperliche Behinderungen, über die Wiederholungswahrscheinlichkeit bei erneuter Schwangerschaft, über die Notwendigkeit der Betreuung durch ein spezialisiertes Zentrum bei Beginn einer erneuten Schwangerschaft, die Notwendigkeit der Behandlung nur mit HPA- und ggf. HLA- ausgewählten Thrombozytenkonzentraten bei dem thrombozytopenischen Kind bis zum Überstehen des Blutplättchenmangels und bei der Mutter, wann immer sie wegen einer Thrombozytopenie in Ihrem Leben transfundiert werden muss. Dokumentation dieser Aufklärung im Arztbrief, den auch die Mutter erhält, und Notfallausweis für die Mutter mit Eintrag der HPA- und ggf. der HLA-Antikörper.

Literatur

Historisches

- Moulinier J: Iso-immunisation maternelle antiplaquettaire et purpura néo-natal. Proc 6th Congr Europe Soc Haematol Copenhagen, (1957): 817-820 [mit gedruckten Diskussionsbeiträgen von J. Dausset und anderen].
- Adner MM: Use of "compatible" platelet transfusions in treatment of congenital isoimmune thrombocytopenic purpura. N England J Med 280 (1969): 244-247.

Lehrbuch

- Mueller-Eckhardt C: Transfusionsmedizin. 2. Aufl., Springer (1996), pp 173-182 ;472-486 (3. Aufl. Ende 2003).
- Hadley A and Soothill P: Alloimmune disorders of pregnancy. Cambridge University Press (2002).

Übersichten

- Kiefel V et al.: Neonatale Alloimmunthrombozytopenie. Dtsch Med Wschr 119 (1994): 1512-1517.
- Blanchette VS et al.. Hellmann: Platelet transfusion therapy in newborn infants. Medicine Rev 9 (1995): 215-230.
- Blanchette VS et al.: The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. Bailliere's Clin Haematol 13 (2000): 365–390.

Verschiedenes

- Ahya R et al.: Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion and Apheresis Science 25 (2001): 139-145.

- Bessos H et al.: Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Scotland: epidemiological study involving 26 508 pregnant women. *Transfusion Med* 11 (2001): 35.
- Giers G et al.: Therapy with intravenous immunoglobulin G (ivIgG) during pregnancy for fetal alloimmune (HPA-1a(Zw(a)) thrombocytopenic purpura. *Prenatal Diagnosis* 16 (1996): 495-502.
- Kaplan C: Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. *Blood Rev* 16 (2002): 69-72.
- Kroll H et al.: European collaborative study of the antenatal management of fetal alloimmune thrombocytopenia (FAIT). *Infus Ther Transfus Med* 29 (2002): Sonderheft 1, 19.
- Letsky and Greaves on behalf of the Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology: Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Brit J Haematol* 95 (1996): 21-26.
- Murphy MF et al.: Antenatal management of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: HLA incompatibility may affect responses to fetal platelet transfusions. *Blood* 81 (1993): 2174–2179.
- Murphy MF et al.: Inadequacies in the postnatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Brit J Haematol* 105 (1999): 123-126.
- Overton TG et al.: Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia: platelet dynamics and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 186 (2002): 826-831.
- Radder CM et al.: A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 185 (2001): 683–688.
- Ranasinghe E: Fetal transfusions for severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: Experience in London and the south east of England. *Transfusion Med* 10 (2000), suppl. 1: 17.
- Rayment R et al.: Cryptic neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion Med* 10 (2000), suppl 1, 34.
- Taaning E: HLA antibodies and fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: Myth or meaningful. *Transfusion Med Rev* 14 (2000): 275-280.
- v. Witzleben-Schürholz E et al.: Neonatale Alloimmunthrombozytopenie durch Anti-HPA 1a bei nur einem von Drillingen. *Pädiatrische Praxis* 62 (2003): 375-378.
- Williamson LM: Screening programmes for foetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 74, suppl 2 (1998), 385-389.

Auskunft

Institut für Transfusionsmedizin des UK-Schleswig-Holstein
 Michaelisstraße 5, 24105 Kiel
 Annahme, Ausgabe, diensthabender Arzt: +49 431 597 3233
 sekretariat@transfusion.uni-kiel.de

Kiel, III 2007, Prof. J. Neppert, Dr. E. v. Witzleben-Schürholz, Institut für Transfusionsmedizin