

Hemorragia intracraneal intraútero por trombopenia neonatal aloimmune: a propósito de dos casos y revisión de la literatura

E. Cubells García, A. Ledo García, U. Maragat Idarraga, M. Peinador García¹, B. Argiles Aparicio¹, M.A. Dasí Carpio¹, P. Saénz González, M. Vento Torres
Servicio de Neonatología. ¹Sección de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario «La Fe». Valencia

Resumen

Introducción: La trombopenia neonatal aloimmune (TNAI) es la causa más frecuente de trombopenia grave, aislada y precoz en el recién nacido sano. Es el resultado de la aloimmunización materna frente a antígenos plaquetarios humanos (HPA) del feto. El mecanismo fisiopatológico todavía es poco conocido. El paso de anticuerpos se produce en etapas tempranas de la gestación con consecuencias graves, como la hemorragia intracraneal.

Casos clínicos: Se presentan dos casos de hemorragia intracraneal intraútero secundarios a TNAI. El primero de ellos se inicia con una gran hemorragia intraparenquimatosa, y requiere una única transfusión de donante aleatorio para remontar la cifra de plaquetas. El segundo se presenta con una hemorragia intraventricular y se trata con transfusiones seriadas de plaquetas HPA-1a negativas e inmunoglobulina intravenosa.

Discusión y conclusiones: La TNAI se presenta generalmente como una trombopenia aislada y grave en el recién nacido. El diagnóstico es de exclusión y se confirma mediante la detección de anticuerpos antiplaquetarios en la madre. Dada la gravedad de las consecuencias, ante la sospecha de TNAI, deben realizarse de inmediato transfusiones de plaquetas, preferentemente de las compatibles, para evitar hemorragias. El riesgo de recurrencia en futuras gestaciones es muy elevado, por lo que se debe establecer un protocolo de manejo de éstas. El reto de futuro es el establecimiento de un cribado antenatal, como ya se hace con la isoimmunización Rh.

Palabras clave

Trombopenia aloimmune, recién nacido, hemorragia intracraneal, transfusión, plaquetas

Abstract

Title: In utero intracranial hemorrhage caused by neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). Report of two cases and literature update

Introduction: The neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) is the commonest cause of early isolated severe thrombocytopenia in the healthy newborn. It's the result of maternal alloimmunization against fetal platelet antigens. However, the pathophysiologic mechanism is not well known yet. Alloantibodies cross the placenta in early stages of pregnancy provoking serious complications in the newborn such as intracranial hemorrhage.

Case report: We present two cases of *in utero* intracranial hemorrhage caused by TNAI. In one of them a large intraparenchymal hemorrhage (IPH) was the first clinical symptom, however he recovered platelet count with just one transfusion of an aleatory donor, not needing further treatment. The second one exhibited at first an intraventricular hemorrhage (IVH) and was treated with serial transfusions of HPA-1a negative platelets and intravenous immunoglobulin (IVIG).

Discussion and conclusions: The NAIT appears commonly as an isolated and severe thrombocytopenia in the newborn period. The diagnosis is made after excluding other causes of neonatal thrombocytopenia, and is confirmed proving the presence of maternal antiplatelet alloantibodies. Due to the severity of its consequences, when confronted with the suspicion of TNAI, a platelet transfusion should to be performed immediately preferably with negative antigen platelets to avoid bleeding. Since there is a high risk of recurrence in following gestations the availability of an established protocol is recommended. The future challenge is the establishment of antenatal screening programs similar to that performed in Rh isoimmunization.

Keywords

Alloimmune thrombocytopenia, newborn, intracranial hemorrhage, transfusion, platelets

Introducción

La trombopenia neonatal aloimmune (TNAI) es una entidad que se caracteriza por el paso transplacentario de aloanticuerpos maternos frente a los antígenos plaquetarios fetales (heredados del padre) durante la gestación, y que generalmente se presenta de forma súbita e inesperada en el recién nacido¹⁻³. El proceso fisiopatológico característico es muy similar a la isoimmunización Rh, pero a diferencia de ésta, hasta el 50% de los casos se pueden producir ya en la primera gestación^{1,2,4-8}. Debido a que muchas veces las consecuencias pueden ser graves (hasta en un 30% de los casos se producen hemorragias intracraneales^{1,2,4,7,9,10}) y que puede haber un riesgo de recurrencia en futuras gestaciones de casi el 100%^{1,2,4}, es de gran importancia consensuar cuál va a ser el manejo más adecuado tanto de los fetos como de sus madres, especialmente en las circunstancias actuales, en las que carecemos de un programa sistemático establecido para el cribado de las gestantes, así como de protocolos consensuados para el tratamiento de los recién nacidos.

Los objetivos de este trabajo son, por una parte, presentar dos casos de TNAI con hemorragia intracraneal grave intraútero diagnosticados en 2007 en el Hospital Universitario «La Fe», así como realizar una revisión sistematizada de la literatura actual con objeto de proponer los criterios de actuación en esta patología neonatal tan severa. En la literatura (búsqueda en Pub-Med), la serie más grande de hemorragia intracraneal intraútero por TNAI consta de seis casos, recogidos retrospectivamente entre junio de 1992 y agosto de 2001 en Australia, mediante la revisión de las secuelas encontradas en estudios de imagen cerebral¹⁰. En España la serie más grande encontrada consta de dos casos⁹.

Caso clínico 1

Se trata del tercer hijo de una madre de 39 años de edad, con dos hijos previos sanos, sin ninguna incidencia durante los embarazos ni periodos perinatales de ambos. El último embarazo cursó sin incidencias, hasta que en la semana 34, en una ecografía de control, se detectó una hidrocefalia tetraventricular con sospecha de componente hemorrágico, motivo por el cual se decidió terminar la gestación mediante cesárea urgente. Nació un varón de 2.335 g, con un test de Apgar 9/10; en la exploración física destacaba un perímetro cefálico de 37,5 cm (>p95). A las pocas horas de vida, el niño presentó un exantema petequeal en los miembros, y se constataron crisis convulsivas en los miembros inferiores. La analítica realizada mostró un hematocrito del 31,4% y 20.000 plaquetas/mm³; el resto de parámetros analíticos, incluidas las pruebas de coagulación, fueron normales; los estudios de diagnóstico por la imagen (ecografía transfontanelar y tomografía computarizada) revelaban la presencia de una extensa hemorragia parietooccipital izquierda con componente de edema y probable isquemia cerebral, lo que ocasionaba una hidrocefalia tetraventricular masiva (figura 1A). Se decidió iniciar tratamiento con fenobarbital

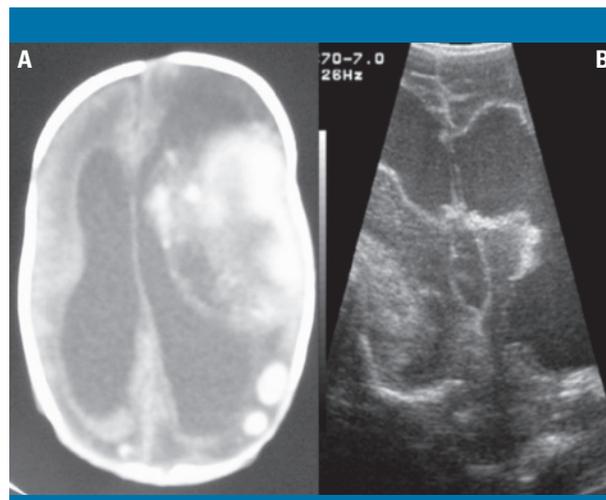


Figura 1. A) Corte axial de tomografía computarizada craneal que pone de manifiesto una hemorragia parenquimatosa parietooccipital izquierda (caso 1). B) Ecografía transfontanelar, que muestra la presencia de sangrado intraventricular con hidrocefalia masiva secundaria (caso 2)

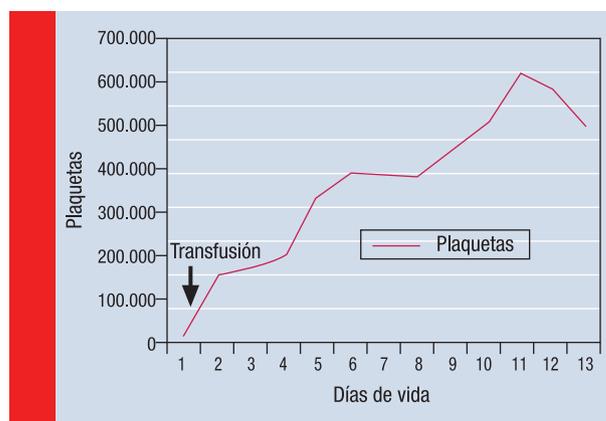


Figura 2. Nivel de plaquetas expresadas por mm³ tras una única transfusión de donante aleatorio

(10 mg/kg/12 h) y una transfusión de 30 mL de concentrado de plaquetas de donantes aleatorios, y trasladar al paciente a nuestro hospital para una intervención neuroquirúrgica. El control de plaquetas a las 24 horas de vida era de 158.000/mm³. Al cabo de unas horas de finalizada la intervención de derivación ventrículo-peritoneal, apareció un hematoma abdominal que coincidía con el trayecto de la derivación, a pesar de que la cifra de plaquetas se había normalizado y las pruebas de coagulación eran en todo momento normales. No se apreciaba sangrado en ninguna otra localización.

Dado el cuadro clínico del paciente, se planteó el posible diagnóstico de TNAI, por lo que se realizó la genotipificación y el estudio citogenético de ambos progenitores, que dio el siguiente resultado: a) genotipo plaquetario de la madre: antígeno

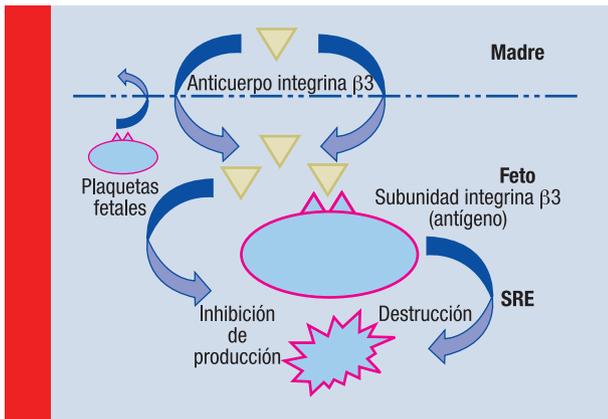


Figura 3. Mecanismos de trombopenia mediados por anticuerpos anti-HPA. 1) Destrucción en el sistema retículo-endotelial (SRE). 2) Inhibición de su producción

no plaquetario humano (HPA)-1b1b, 2a2a, 3a3a, 4a4a, 5a5a, 15a15a; b) genotipo plaquetario del padre: HPA-1a1a, 2a2a, 3a3b, 4a4a, 5a5a, 15a15a; c) detección de anticuerpos antiplaquetarios en el suero de la madre por ELISA en fase sólida, positiva frente a la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa especificidad anti-HPA-1a. Estos resultados analíticos confirman el diagnóstico de TNAI. Se descartan otros trastornos de coagulación de tipo congénito. Desde el punto de vista evolutivo, en los controles seriados de plaquetas (figura 2) no se precisaron nuevas transfusiones ni administración de otros tratamientos.

A pesar de la normalización de la cifra de plaquetas, la gravedad del cuadro clínico inicial hizo que nuestro paciente falleciera a los 3 meses de vida.

Caso clínico 2

Segundo hijo de una madre de 38 años de edad, con un hijo previo sano. El embarazo actual cursó sin incidencias, hasta la semana 33, cuando en la ecografía de control se detectó una hidrocefalia triventricular con focos hemorrágicos y/o de calcificación. Por este motivo, se programó cesárea en la semana 37 de gestación. Nació una niña de 3.200 g, con un test de Apgar 10/10. En la exploración física destacaba un perímetro cefálico de 43 cm (>p95) y fontanelas anterior y posterior amplias a tensión, sin otra sintomatología. La ecografía cerebral puso de manifiesto un contenido hemorrágico en los ventrículos laterales con hidrocefalia secundaria, sin evidencia de hematoma intraparenquimatoso (figura 1B). La analítica mostraba una cifra de plaquetas de 8.000/mm³, con parámetros de coagulación dentro de la normalidad. Dado el cuadro clínico, se sospechó una etiología inmune de la trombopenia, y se realizaron dos transfusiones seriadas de plaquetas HPA-1a negativas, separadas entre sí 24 horas; la niña recibió inmunoglobulina (1 g/kg/día en 2 dosis). La evolución fue favorable, con normalización de la cifra de plaquetas al tercer día de vida. Se realizaron la genotipificación y el estudio citogenético de ambos

progenitores: a) genotipo plaquetario de la madre: HPA-1b1b, 2a2a, 3a3b, 4a4a, 5a5a, 15a15a; b) genotipo plaquetario del padre HPA-1a1a, 2a2a, 3b3b, 4a4a, 5a5a, 15b15b; c) detección en el suero de la madre de anticuerpos antiplaquetarios por ELISA positivo frente a la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa especificidad anti-HPA-1a. Al igual que en el caso anterior, una vez descartadas otras causas de trombopenia, se confirmó el diagnóstico de TNAI.

Discusión

La TNAI es la causa más frecuente de trombopenia aislada grave en el recién nacido y su incidencia es un caso por cada 800-1.000 recién nacidos vivos, de los cuales el 10-30% padecerá una hemorragia intracraneal (un 50% intraútero), con un 10-15% de muertes y un 20% de supervivencia con secuelas neurológicas^{1,2,4,7,9,10}.

El mecanismo fisiopatológico exacto no ha sido bien establecido. Se conocen 24 HPA, que son polimorfismos de las glucoproteínas de la superficie de las plaquetas, cuyas variaciones son reconocidas por el sistema inmunitario materno produciéndose anticuerpos, que más tarde atravesarán la placenta causando la enfermedad, con un mayor riesgo de sangrado por lesión del endotelio secundario a la acción de los anticuerpos maternos^{2,4,5} (figura 3). En la raza caucásica, el 75-90% de los casos se produce por inmunización frente al antígeno HPA-1a, y la frecuencia de gestantes HPA-1a negativas es del 2,5-3%^{6,11}. El segundo antígeno más frecuente es HPA-5b. Se sabe que no en todos los casos de incompatibilidad se produce isoimmunización. Hoy se sabe que la isoimmunización en una madre HPA-1a negativa está controlada por el alelo HLA DRB3010^{4,11,12}. El valor pronóstico negativo de aloimmunización en ausencia de este alelo es superior al 90%, lo que en un principio podría servir para excluir a las mujeres con bajo riesgo, pero el valor pronóstico positivo es sólo del 35%, lo que limita su valor como cribado prenatal^{4,11}. Una vez se ha producido la isoimmunización, y a partir de la semana 14 de gestación, los anticuerpos atraviesan la placenta, ayudados por el receptor FcRn⁵. Dado que los antígenos plaquetarios fetales están totalmente expresados en la semana 18, la trombopenia se puede producir muy pronto en el embarazo. El diagnóstico y el tratamiento precoces son necesarios para evitar las graves consecuencias derivadas de una hemorragia, especialmente si afecta al sistema nervioso central^{1,2,4,5}.

La forma clínica más frecuente se da en un recién nacido sano que presenta petequias y una trombopenia aislada y precoz, sin afectación de las otras series hematológicas, aunque puede cursar de forma asintomática o bien presentar graves hemorragias intracraneales o viscerales, equimosis extensas e incluso abortos^{1,4,7,9,12}. El diagnóstico diferencial se refleja en la tabla 1.

El patrón de referencia en el diagnóstico de la TNAI va a ser la detección de aloanticuerpos en el suero materno (ELISA; antígeno plaquetario aloinmune materno [MAIPA])^{1,4,11}, y se debe

TABLA 1

Diagnóstico diferencial de la trombopenia en el recién nacido^{1,3}

Causas maternas	Causas fetales
Autoinmunidad materna	Mayor consumo de plaquetas
<ul style="list-style-type: none"> • Púrpura trombopénica inmune • Lupus eritematoso sistémico • Hipertiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombopenia neonatal aloinmune • Coagulación intravascular diseminada • Infección/sepsis • Hemangioma gigante • Trombosis
Administración de fármacos Uso de drogas	Menor producción de plaquetas
	<ul style="list-style-type: none"> • Congénitas – Síndrome de trombocitopenia y aplasia radial – Trombopenia amegacariocítica – Síndrome de Wiskott-Aldrich – Síndrome de Bernard Soulier – Síndrome de May-Hegglin – Anemia de Fanconi • Megacariocitopenia alterada – Cromosomopatías – Osteopetrosis, histiocitosis – Leucemia congénita, neuroblastoma congénito
	Hipoxia crónica Hipersplenismo

realizar también la genotipificación de las plaquetas de la madre y del padre (muy rara vez es necesario la del recién nacido), así como el estudio de reactividad del suero de la madre con las plaquetas del padre.

El tratamiento de una posible TNAI debe iniciarse inmediatamente, diferenciándose dos grupos^{1,4}:

1. Si existe una clínica hemorrágica grave o una cifra de plaquetas $<30.000/\text{mm}^3$ en las primeras 12-24 horas de vida:
 - Transfusión de plaquetas lavadas e irradiadas preferentemente de la madre, en dosis de 10-20 mL/kg.
 - Transfusión de plaquetas HPA-1a negativas.

En ocasiones (como en el caso 1) se ha observado una buena respuesta tras transfusiones de donantes aleatorios, pero su mecanismo se desconoce^{6,13-15}, aunque se especula que la transfusión de un volumen significativo de plaquetas HPA-1a positivas bloquearía los anticuerpos circulantes, y por ello se cree que una transfusión masiva de plaquetas podría ser una estrategia apropiada cuando la TNAI se presenta de manera inesperada y grave y no se dispone de concentrados de plaquetas compatibles^{6,15}, asociando en este caso inmunoglobulinas (IgG) por vía intravenosa en dosis elevadas de 1-2 g/kg/día, para potenciar el efecto de bloqueo de anticuerpos. Esta última opción ha quedado relegada como complemento del tratamiento transfusional, ya que las IgG tardan 18-24 horas en hacer efecto y, por tanto, no evitarían las posibles complicaciones de la fase aguda¹.

2. Si no hay hemorragia y la cifra de plaquetas es $>30.000/\text{mm}^3$, se adoptará una actitud expectante, con controles analíticos, añadiendo o no IgG i.v.; si desciende la cifra, se actuará como en el caso anterior.

En la actualidad no existe un protocolo consensuado de manejo de las gestaciones siguientes a una con TNAI. Sin embargo, el riesgo de recurrencia es muy elevado, hasta del 100% si el padre es homocigoto para el antígeno plaquetario implicado (el 75% de los varones blancos son homocigotos) y el 50% si es heterocigoto^{1,2,4}, y más aún si en la gestación previa se produjo una hemorragia intracraneal intraútero^{2,4}. Sin embargo, existe consenso en cuanto a que el manejo del embarazo debe realizarse en un centro de referencia, y además se considera prioritaria la administración de IgG i.v. a la madre (1-2 g/kg/semana), asociada o no a corticoides (prednisona 1 mg/kg/día), ya que reducen los casos de hemorragia intracraneal^{2,16}. Aunque se trata de un procedimiento poco invasivo, no está exento de efectos secundarios y requiere la realización de cordocentesis para hacer un seguimiento de las cifras de plaquetas fetales^{5,16}. La otra opción son las transfusiones seriadas de plaquetas compatibles por cordocentesis. Dada la corta vida media de las plaquetas (4-5 días), se requiere un gran número de transfusiones hasta que el feto es viable, por lo que esta aproximación terapéutica entraña riesgos elevados para llevar el embarazo a buen término^{2,4,16}. Finalmente, se realizará una cesárea electiva.

Conclusiones

En la actualidad, la TNAI se sigue presentando de manera inesperada en niños aparentemente sanos, en los que la gestación ha transcurrido sin problemas y, en ocasiones, durante una primera gestación, o como en este caso, tras varias gestaciones sin patología perinatal. Por tanto, los ginecólogos y los pediatras han de tenerla presente, debido a la gravedad de sus consecuencias.

Dado el desconocimiento que todavía existe de la fisiopatología completa de esta entidad, aún no es posible un cribado efectivo en las gestantes. En ocasiones, el diagnóstico de sospecha se obtiene por ecografía prenatal, ante una hemorragia intracraneal o una hidrocefalia sin causa aparente.

Es muy importante no retrasar el tratamiento. Algunos estudios han demostrado, y así ha ocurrido en nuestro caso, que se puede obtener una respuesta persistente con el mantenimiento de un adecuado número de plaquetas utilizando plaquetas de donantes aleatorios.

Aunque tampoco está completamente consensuado todavía, se dispone de herramientas de tratamiento para las futuras gestaciones, a fin de evitar las temidas complicaciones, como la hemorragia intracraneal, dado que el riesgo de recurrencia es muy elevado. ■

Bibliografía

1. Kaplan C. Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopaenia. *Orphanet J Rare Diseases*. 2006; 1: 39.
2. Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia: State of the art 2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 907-913.
3. Rayment R, Birchall J, Yarranton H, Hewertson J, Allen D, Murphy MF, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BMJ*. 2003; 327: 331-332.
4. Muñiz-Díaz E, Ginovart Galiana G. Trombocitopenia aloimmune en el feto y en el recién nacido. *An Pediatr*. 2003; 58: 562-567.
5. Ni H, Chen P, Spring CM, Sayeh E, Semple JW, Lazarus AH, et al. A novel murine model of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: response to intravenous IgG therapy. *Blood*. 2006; 107: 7.
6. Kiefel V, Basler D, Kroll H, et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2006; 107: 9.
7. Lou-Francés G, Pascual-Sánchez M, Jiménez-Fernández M, Echeverría-Matía I, López-Pisón J, Marco-Tello A, et al. Hemorragia intracraneal por trombopenia neonatal aloimmune. Comunicación de un caso y revisión. *Rev Neurol*. 2006; 43: 84-87.
8. Fontao-Wendel R, Wendel S, Odone V, Carneiro JD, Silva L, Isfer E. A case report of neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura: the importance of correct diagnosis for future pregnancies. *Sao Paulo Med J*. 2005; 123: 198-200.
9. Zientalska A, Pérez Picañol E, Gómez M, et al. Hemorragia intracraneal en un recién nacido a término afectado de trombopenia aloimmune neonatal. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Prog Obstet Ginecol*. 1999; 42: 77-81.
10. Dale ST, Coleman LT. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal and postnatal imaging findings in the pediatric brain. *Am J Neuroradiol*. 2002; 23: 1.457-1.465.
11. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, et al. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PLA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood*. 1998; 92: 2.280-2.287.
12. Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Pr*. 2006; 97-103.
13. Murphy MF, Knechtli C, Downie C, Rogers SE, Lucas GF. Serendipity and the use of random donor platelets in fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2001; 113: 1.077-1.078.
14. Allen DL, Samol J, Benjamin S, Verjee S, Tusold A, Murphy MF. Survey of the use and clinical effectiveness of HPA-1a/5b-negative platelet concentrates in proven or suspected platelet alloimmunization. *Transfus Med*. 2004; 14: 409-417.
15. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, et al. A systematic review and survey of the management of unsuspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2008; 48: 92-98.
16. Radder CM, Brand A, Kanhai HHH. A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 683-688.
17. Wong JP, Seow WT, Yeo GS. Characteristics of six newborn infants with postnatal findings of severe intracranial haemorrhage. *Ann Acad Med Singapor*. 2004; 33: 789-792.