

Noe å lære av

Tre spesielle graviditetsforløp til ettertanke

Rolf Lindemann

rolli@uus.no
Barneavdelingen

Leif Svenningsen

Kvinneklivnikken

Jens Kjeldsen-Kragh

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin

Tom A. Stiris

Barneavdelingen

Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Mette K. Killie

Anne Husebekk

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Universitetssykehuset Nord-Norge

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 2246

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

En 33 år gammel kvinne var førstegangsgravid i 1997. Det ble ved ultralydunder-søkelse påvist en uttalt hydrocephalus hos fosteret, og fødsel ble indusert i uke 36. Fosterlyden ble imidlertid borte og det ble dødfødsel. Obduksjon viste en cerebral blødning som årsak til hydrocephalus (barn 1).

Kvinnen ble gravid igjen i 1999. På bakgrunn av anamnesen med hjerneblødning i første svangerskap ble det foretatt trombocytotyping av mor, som viste seg å være HPA-1bb. Det ble deretter påvist antistoff mot trombocytantigenet HPA-1a, hvilket kunne være årsaken til cerebral blødning og sekundær hydrocephalus hos det første barnet.

Neonatal alloimmun trombocytopeni er en sjelden, men potensielt alvorlig tilstand hos foster/nyfødt som kan oppstå hvis mor danner antistoff mot barnets trombocytter. Antistoff av IgG-klasse kan passere placenta og binde seg til fosterets trombocytter. Ved pasasje gjennom milten blir de antistoffsensibiliserte trombocytene raskt fjernet fra sirkulasjonen, med trombocytopeni til følge (1).

I likhet med erytrocyttene uttrykker blodplatene forskjellige antigener som kan være av stor klinisk betydning. På blodplatene har man identifisert seks bi-allele systemer hvor de to allelene benevnes med henholdsvis a og b. Av disse er HPA-1-systemet det viktigste i forbindelse med neonatal alloimmun trombocytopeni (2).

Neonatal alloimmun trombocytopeni forekommer i én av 1 000–2 000 graviditeter. Det vanligste er når mor har trombocytter av typen HPA-1bb og barnet har arvet et HPA-1a-allel fra far (2). Disse trombocyttypene forekommer i henholdsvis 2 % (HPA-1bb) og 98 % (HPA-1aa eller HPA-1ab) av befolkningen (3, 4).

En transplacenter overgang av trombocytantigener fra foster til mor med immunisering og dannelse av anti-HPA-1a-antistoff forekommer hos ca. 10% av HPA-1bb-mødre (3–6). Alvorlig trombocytopeni ($< 35 \cdot 10^9/l$) påvises hos 20–40% av barna der moren har dannet antistoff (7). En gruppe av disse barna (21–25%) vil igjen kunne utvikle alvorlig hjerneblødning, oftest prenatalt (8, 9). Noen av barna har også petekkier allerede ved fødselen.

Det ble gjennom det andre svangerskapet foretatt gjentatte HPA-1a-antistoffundersøkelser, som viste et antistoffnivå på 37 500 AE (arbeidsenheter), der verdier > 100 AE i de aller fleste tilfellene ($> 85\%$) fører til trombocytopeni hos fosteret.

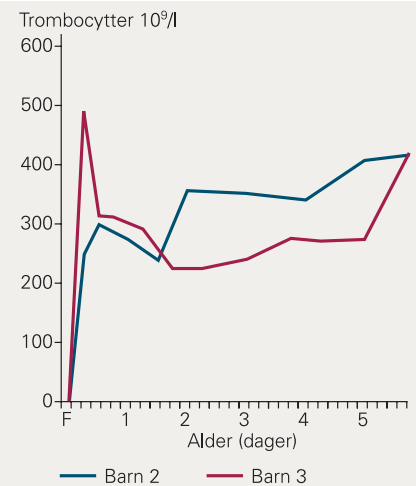
Kvinnen var til regelmessige ultralydkontroller med tanke på en mulig hjerneblødning hos fosteret. Det ble gjort elektiv sectio i uke 37, med fortløpende trombocytter av type HPA-1bb i beredskap.

Umiddelbart etter at barnet var født, ble det tatt prøve til trombocytelling fra navlesnor og kapillærblod fra barnet (barn 2). I løpet av de første minuttene etter forløsningen og før trombocytallet forelå, fikk barnet raskt økende antall petekkier over hele kroppen. Det ble umiddelbart lagt inn et navlevenekateter og gitt transfusjon med fortløpende trombocytter.

Prøvene tatt ved fødselen viste trombocytall på henholdsvis $3 \cdot 10^9/l$ i navlesnorblod og $5 \cdot 10^9/l$ i kapillærblod, hvilket bekrefter en alvorlig neonatal alloimmun trombocytopeni. Etter trombocyttransfusjonen ble det gitt infusjon med humant, normalt immunglobulin (Octagam) 500 mg/kg intravenøst for å blokkere antistoffeffekten på trombocytene (10) (fig 1).

Barnet er nå fem år og har utviklet seg normalt, uten tegn på sekveler.

Figur 1

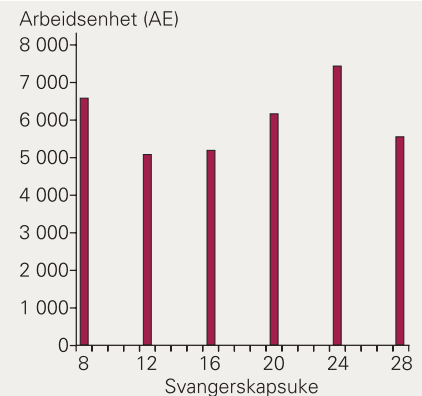


Antall trombocytter hos barn 2 og barn 3 før og etter transfusjon med typelike trombocytter (HPA-1bb). Infusjon med Octagam ble gitt umiddelbart etter transfusjonen første døgn, mellom første andre punkt. F = fødsel

Kvinnen var på ny gravid i 2001. Hun ble nå fulgt nøye med nivåbestemmelse av trombocytantistoff (fig 2) og ultralydkontroller av fosteret.

I uke 27 ble det påvist en intracerebral blødning som målte 1×1 cm basalt i venstre temporoparietalregion. Siden det var risiko for nye blødninger, ble det besluttet å

Figur 2



Nivå av HPA-1a-antistoff (angitt som arbeidsenheter, AE) i kvinnens tredje svangerskap fra 8. til 28. svangerskapsuke

forberede forløsning ved å gi steroider for lungemodning. Etter 48 timer ble det gjort elektiv sectio, med forlikelige trombocytter (HPA-1bb) i beredskap.

Ved fødselen var barnet (barn 3) aktivt, med egenrespirasjon. Trombocytter i navlesnorsblod og kapillærblod fra barnet viste begge verdier på $6 \cdot 10^9/l$. Svarene forelå etter knapt ti minutter og det ble umiddelbart gitt trombocytter i navlevene, etterfulgt av Octagam 500 mg/kg over to timer (fig 1).

Ultralydundersøkelse av hodet etter fødsel bekreftet en blødning i temporoparietal-regionen (fig 3).

Barnet er nå tre år gammelt og har vist en normal psykomotorisk utvikling, med normal hodeomkrets. Det foreligger således ingen holdepunkter for alvorlig neurologisk sekvele.

Neonatal alloimmun trombocytopeni er en sjelden, men potensielt alvorlig tilstand. Særlig fryktet er cerebrale blødninger som kan oppstå intrauterint (3–7) eller i forbindelse med fødselen, spesielt hvis denne er «traumatisk» (tang, vakuum eller ved feilstilling).

I slike situasjoner kan det være viktig å følge morens anti-HPA-1a-antistoffnivå gjennom svangerskapet og ha forlikelige trombocytter (HPA-1bb) i beredskap, enten fra blodgivere eller fra morens egne vaskede trombocytter (2).

Det er fremdeles uklart om mødre med HPA-1a-antistoff skal forløses med sectio eller vaginalt. En pågående studie fra Helse Nord, Sør og Øst vil kunne bringe viktig kunnskap om sammenhengen mellom mødrenes antistoff og den nyfødtes trombocytall og kliniske tilstand.

Etter vår erfaring gir antistoffnivåer over 200 AE ofte alvorlig trombocytopeni hos barnet.

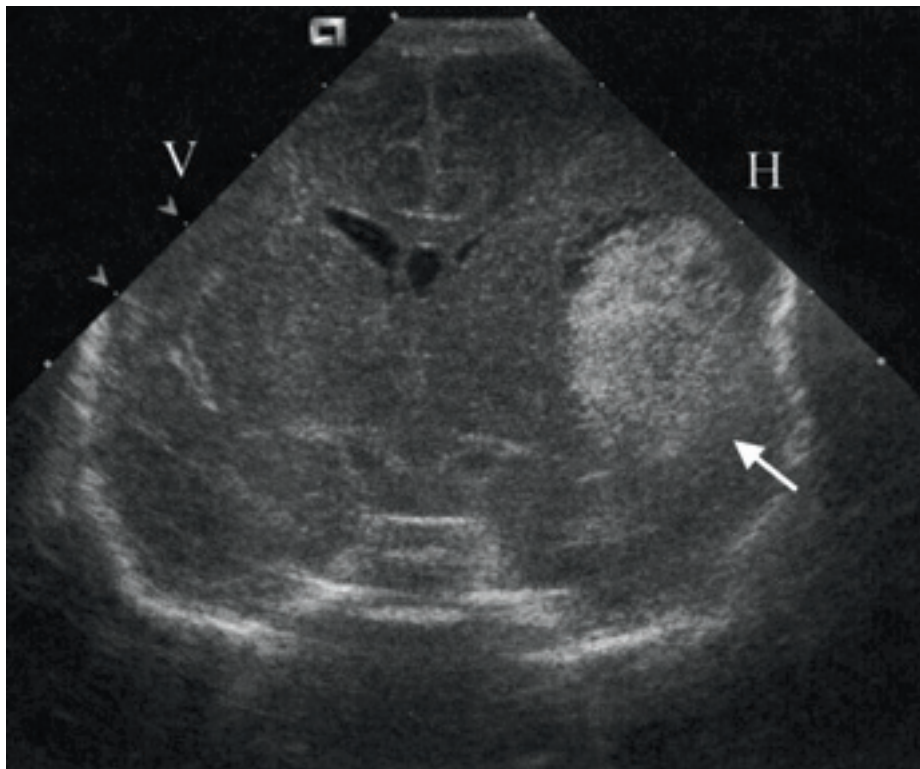
Hos den aktuelle pasienten kunne man ikke ha gjort noe for det første barnet fordi det ikke var kjent at mor hadde trombocytopeni HPA-1bb og anti-HPA-1 a-antistoff. I neste svangerskap ble det tatt forholdsregler med planlagt operativ forløsning tre uker før termin med forlikelig trombocyttkonsentrat i beredskap, noe som sannsynligvis forhindret alvorlige blødninger.

I tredje svangerskap ble det påvist en cerebral blødning i uke 27. Ut fra risiko for ytterligere blødning og forverring av den påviste cerebrale blødningen ble det besluttet å fremme lungemodning med steroider, som også stimulerer trombopoese (11), og forløse mor for å kunne behandle barnet med forlikelige trombocytter av type HPA-1bb og Octagam (10).

Hos både barn 2 og barn 3 hadde denne behandlingen en meget god effekt (fig 1).

Diskusjon

Det har vært diskutert om man rutinemessig burde HPA-1a-type alle gravide for å identifisere risikograviditeter (2, 12, 13). Enkelte



Figur 3 Cerebral ultralyd (koronalt snitt) etter fødsel hos barn 3. En uttalt parenkymbloodning ses i høyre temporoparietalregionen (markert med pil). H = høyre, V = venstre. Man ser at høyre sideventrikel er mer komprimert enn venstre

har imøtegått en generell screening, delvis ut fra egne observasjoner (14, 15).

På prosjektbasis har man siden 1995 ved Universitetssykehuset Nord-Norge rutinemessig gjort blodplattetying av gravide for å identifisere risiko for neonatal alloimmun trombocytopeni. Dette prosjektet ble i 2001 utvidet til å omfatte Helseregion Sør og Øst.

Ved prosjektets avslutning, ved utgangen av 2004, regner vi med å ha inkludert vel 100 000 gravide. Dette vil representere den hittil største prospektive undersøkelse av neonatal alloimmun trombocytopeni og vil kunne gi et bedre beslutningsgrunnlag for om rutinemessig HPA-1bb-screening bør iverksettes på landsplan. Ikke minst vil resultatene kunne gi indikasjon på hvilke barn som bør fødes ved sectio og hvilke som kan gjennomgå en normal vaginal fødsel.

Vi har referert en familie der mor fikk påvist anti-HPA-1a etter første graviditet, som endte med dødfødsel. Vi mener at aktiv planlegging i forhold til forløsningstidspunkt og -metode har vært livreddende for de to neste barna.

Litteratur

1. Blanchette VS, Chen L, deFriedberg ZS et al. Alloimmunisation to the P1A1 platelet antigen: results of a prospective study. *Br J Haematol* 1990; 74: 209–15.
2. Husebekk A, Skogen B. Maternelle alloantistoffers betydning ved trombocytopeni hos nyfødte. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3160–2.
3. 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: 2280–7.
4. Jægtvig S, Husebekk A, Aune B et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA 1a antibodies; the level of maternal antibodies predicts the severity of thrombocytopenia in the newborn. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 691–4.
5. Davoren A, McParland P, Barnes CA et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia in the Irish population: a discrepancy between observed and expected cases. *J Clin Pathol* 2002; 55: 289–92.
6. Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 45–55.
7. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989; 1: 363–6.
8. Giovangrandi Y, Daffos F, Kaplan C et al. Very early intracranial haemorrhage in alloimmune fetal thrombocytopenia. *Lancet* 1990; 336: 310.
9. Bonacossa IA, Jocelyn LJ. Alloimmune thrombocytopenia of the newborn: neurodevelopmental sequelae. *Am J Perinat* 1996; 13: 211–5.
10. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A. High dose IgG treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blut* 1989; 59: 145–6.
11. Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters H. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with IVIg and steroids – more questions than answers. *Br J Haematol* 1998; 100: 62–5.
12. Husebekk A, Skogen B, Christiansen D et al. Neonatal alloimmun trombocytopeni. Diagnostikk og oppfølging i svangerskapet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1219–22.
13. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996; 95: 21–6.
14. Williamson LM. Screening program for foetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 1998; 74 (suppl 2): 385–9.
15. Markestad T, Reigstad H. Screening for alloimmun trombocytopeni. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 650.

Kommentar

Neonatal alloimmun trombocytopeni

Trombocytopeni er vanlig hos barn i nyfødteintensivavdelinger. I en studie fant man alvorlig trombocytopeni, dvs. $< 50 \cdot 10^9$ trombocytter/l, hos 8 % av de premature barna og hos 2,5 % av dem som var født til termin (1). Friske nyfødte har flere enn $150 \cdot 10^9$ trombocytter/l. Lave verdier krever diagnostiske overveielser og eventuelt trombocyttransfusjon (2). Både bakterielle infeksjoner, virale infeksjoner (cytomegalovirus, HIV) og toksoplasmose kan gi trombocytopeni. Placentasvikt med vekstretardasjon gir ofte både leukopeni og moderat trombocytopeni (laveste verdier omkring dag 4).

Immunologisk mediert trombocytopeni er vanlig. Oftest ses neonatal alloimmun trombocytopeni, iblant er årsaken ideopatisk trombocytopenisk purpura hos moren. Øvrige årsaker er større arteriovenøse malformasjoner, tilstander med disseminert intravaskulær koagulasjon, asfyksi, tromboser, metabolsk sykdom, trisomier samt en rekke sjeldne medfødte og ofte arvelige tilstander (2). Tidspunktet for debut gir en viktig pekepinn. Trombocytopeni pga. placentasvikt ses de første 72 timer, mens et plutselig fall i blodplattetall etter 72 timers alder oftest skyldes en alvorlig bakteriell infeksjon eller nekrotiserende enterokolitt.

Det er vanlig å gi trombocyttransfusjon til alle nyfødte med plattetall $< (20-30) \cdot 10^9/l$. Ved $30-50 \cdot 10^9/l$ gis transfusjon til risikobarn, og ved plattetall $50-100 \cdot 10^9/l$ gis transfusjon ved pågående blødning. Kanskje er dette en for liberal transfusjonspraksis, og i en nyfødteavdeling fikk ingen av 53 barn med plattetall $< 50 \cdot 10^9/l$ behandlet etter disse retningslinjene alvorlig blødning (1).

Rolf Lindemann og medarbeidere omtaler tre pasienter med neonatal alloimmun trombocytopeni (3). Dette er den vanligste årsaken til alvorlig trombocytopeni hos ellers friske nyfødte. Beregnet insidens er en per 1 000–2 000 fødte. Tilstanden kan forårsake hjerneblødning. Tidligere antok man at de fleste tilfellene av hjerneblødning oppstod rundt fødselen, men det er nå klart at mange tilfeller opptrer tidlig intrauterint, dvs. før de intervensjonene Lindemann og medarbeidere (3) omtaler er aktuelle. I et stort materiale fra 1985 fikk 14 % hjerneblødning, hvorav 42 % oppstod intrauterint (4). I en annen studie skjedde alle hjerneblødningene lenge før fødselen (5). I disse eldre studiene ble diagnosen stilt på bakgrunn av utredning for klinisk erkjent blødningstendens, og det er rimelig å tro at barn med et alvorligere forløp er overrepresentert. Dagens generelle helsestilstand, svangerskapsomsorg og fødselshjelp er bedre, og risikoen for blødning rundt fødselen er derfor trolig mindre nå enn før. I en nyere studie som omfattet hele den irske befolkningen, ble diagnosen neonatal alloimmun trombocytopeni stilt hos kun 21 pasienter i løpet av ni år (en per 16 500), og ingen hadde klinisk erkjent hjerneblødning (6). Den eneste store prospektive studien som er utført til nå, omfattet 24 417 svangerskap, og her fant man kun én tidlig intrauterin blødning blant 19 barn med trombocytopeni (7). Antall barn som i dag risikerer å få hjerneblødning rundt fødsel på bakgrunn av neonatal alloimmun trombocytopeni er derfor usikkert, men trolig lavt. Yngre søsken av barn med denne tilstanden som har vært komplisert av hjerneblødning, har trolig økt risiko.

Men Lindemann og medarbeidere har vel ikke helt dekning for sin konklusjon om at keisersnitt sannsynligvis forhindret alvorlige blødninger hos deres pasienter. Intrauterin blodprøvetaking fra navlesnoren eller prenatal behandling med transfusjon, steroider eller immunoglobulin er ikke etablert som trygge og effektive tiltak, og det er derfor uavklart om en generell screening av alle mødre vil ha merkbar effekt på antall barn som skades av hjerneblødning.

Terje Rootwelt

terje.rootwelt@rikshospitalet.no
Barneklubben
Rikshospitalet
0027 Oslo

Litteratur

1. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP et al. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transf Med* 2002; 12: 35–41.
2. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child* 2003; 88: F359–64.
3. Lindemann R, Svenningsen L, Kjeldsen-Kragh J et al. Tre spesielle graviditetsforløp til ettertanke. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2244–5.
4. Mueller-Eckhardt C, Grubert A, Weisheit M et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989; i: 363–6.
5. Bonacossa IA, Jocelyn LJ. Alloimmune thrombocytopenia of the newborn: neurodevelopmental sequelae. *Am J Perinatol* 1996; 13: 211–5.
6. Davoren A, McParland P, Barnes CA et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia in the Irish population: a discrepancy between observed and expected cases. *J Clin Pathol* 2002; 55: 289–92.
7. 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: 2280–7.