



Titel:	Neonatal trombocytopeni
Forfattergruppe:	Niels Clausen, Pernille Wendtland Edslev, Henrik Hasle, Anne Merete Debois Kølback, Birgitte Lausen, Pernille Wendtland Edslev, Steen Rosthøj, Malgorzata Pulczynska Wason og Peder Skov Wehner
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Hæmatologi Onkologi udvalget
Kontaktperson:	Mimi Kjærsgaard, kjaersgaard@dadlnet.dk

Neonatal trombocytopeni

Indholdsfortegnelse

Definitioner	2
Præeklampsi, HELLP, IUGR eller asfyksi	2
Infektion	2
Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni	2
Kongenit infektion	2
Maternel trombocytopeni ⁶	2
Gestationel trombocytopeni	3
Maternel Immun trombocytopeni (ITP)	3
Anamnese	4
Klinisk undersøgelse	4
Parakliniske undersøgelser	5
Figurer	7
Figur 1 Det præmature barn	7
Figur 2 Det mature barn	8

Resume

Neonatal trombocytopeni (trombocytaltal $< 150 \times 10^9/l$) findes formentlig blandt 1-2% raske børn født til terminen. Blandt nyfødte indlagt i neonatal intensiv regi er incidensen 25-35%, men blot 2-5% har svær trombocytopeni (trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$). Det er primært børn med svær trombocytopeni, som har eller får behov for behandling. I udredning skelnes mellem tidlig og sen debut samt præmature (figur 1) og mature børn (figur 2), idet allo-immunisering sjældnere er årsagen blandt præmature med trombocytopeni, men den vigtigste differential diagnose blandt mature børn. For alle børn gælder, at behandling med trombocyttransfusion for at forebygge blødning afhænger af trombocytaltal og blødningsgrad.

Baggrund

Trombocytopeni generelt er hyppigst udløst af intrauterine hypoxi-relateret tilstande og incidensen er højest, op mod 80%, blandt præmature med lav fødselsvægt. En anden vigtig årsag til neonatal trombocytopeni er alloimmunisering. Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni eller blot neonatal alloimmun trombocytopeni er den hyppigste årsag til svær trombocytopeni og en væsentlig årsag til intracerebral blødning hos nyfødte ^{1,2}.



Definitioner

	Grænseværdi [$\times 10^9/l$]
Trombocytopeni	< 150
Moderat trombocytopeni	< 100
Svær trombocytopeni	< 50

Præeklampsi, HELLP, IUGR eller asfyksi

De hyppigste årsager til trombocytopeni, som debuterer inden for de første 72 leve-timer, er komplikationer til graviditeten eller fødslen. Trombocytopeni udløst af præeklampsi, HELLP eller IUGR er oftest moderat med trombocytaltal mellem $50-100 \times 10^9/l$. Svær trombocytopeni kan dog ses. Trods dette synes risikoen for blødning begrænset. Trombocytaltallet er lavest 4-7 dage postnalt med normalisering af trombocytopenien inden for de første 10 levedøgn. Asfyktiske børn kan være moderat trombocytopeni i to til tre uger postnalt. Trombocytopenien vil ved asfyksi ofte være udløst af DIC eventuel blot i let til moderat grad.

Infektion

Ved sent debuterende trombocytopeni (> 72 timer postnalt) er infektion den udløsende årsag i 80 % af tilfældene. Barnet kan debutere med trombocytopeni før der er kliniske symptomer på infektion. Ved (svær) trombocytopeni med debut umiddelbart efter fødslen er infektion dog stadig en vigtig mulig årsag.

Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni

Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) eller blot neonatal alloimmun trombocytopeni (NAIT) er en vigtig årsag til alvorlig blødning, og risikoen for intracerebral blødning (ICH) er 15-30 %³. I Danmark ses årligt ca. 40 tilfælde af FNAIT med svær trombocytopeni (trombocytaltal < $50 \times 10^9/l$), men incidensen totalt er formentlig 1:1000 graviditeter. Trombocytopenien intrauterint kan opstå allerede i første graviditet, og op mod halvdelen af børn med ICH og FNAIT bløder intrauterint.

Årsagen er inkompatibilitet mellem mors og barnets trombocytantigener (human platelet antigens, HPA), som kan føre til maternel antistofproduktion imod specifikke HPA på barnets trombocytter. Blot 2 % af europæer er HPA-1a negative, og kan derfor danne antistoffer mod HPA-1a. Det betyder at anti-HPA-1a forårsager 75 % af FNAIT tilfældene

På grund af gentagelsesrisiko i fremtidige graviditeter er diagnostik vigtig, idet FNAIT-udløst ICH formentlig kan forebygges, hvilket dog kræver prænatal diagnostik med antistofmåling på mors serum⁴.

Kongenit infektion

En række virale og protozo infektioner hos mor i graviditeten kan forårsage trombocytopeni, som ikke nødvendigvis er symptomatisk ved fødslen. Trombocytopeni sammen med anæmi, leverpåvirkning, syndrom mistanke, hudforandringer, hepatosplenomegali eller lymfadenopati kan være tegn på intrauterin viral infektion⁵.

Maternel trombocytopeni⁶

Trombocytopeni forekommer i 10 % af alle graviditeter, og risikoen for føtal eller neonatal trombocytopeni afhænger af årsagen til den gravides trombocytopeni. Den hyppigste årsag er gestationel trombocytopeni, som kan forklare 75% af tilfældene. Præeklampsi, HELLP, DIC og



abruptio tegner sig for 20% af tilfældene og immunologiske tilstande 4 % (immun trombocytopeni, lupus). Øvrige tilstande forklarer ca 1% af graviditetsrelateret trombocytopeni.

Gestationel trombocytopeni

Paraklinisk ses udvikling af let til moderat trombocytopeni med det største fald i trombocytaltal i 3. trimester hos en gravid med normalt trombocytaltal ved graviditetens begyndelse. Trombocytaltallet er som regel $>70 \times 10^9/l$ og normaliseres efter fødslen inden for 3 måneder. Der er ikke beskrevet blødningskomplikationer for mor, foster eller barn. Jensen et al.⁷ fandt i en større retrospektiv opgørelse, at der ikke er øget risiko for trombocytopeni hos barnet, hvis mors trombocytaltal har været stabilt $>75 \times 10^9/l$. Gestationel trombocytopeni er en eksklusionsdiagnose, og det kan være umuligt at skelne mellem gestationel trombocytopeni og immun trombocytopeni (ITP). Derfor anbefales at trombocytaltal måles på navlesnorsblod, ved PKU og femte levedøgn for at diagnosticere og kende graden af eventuel forbigående trombocytopeni hos barnet.

Maternel Immun trombocytopeni (ITP)

Trombocytopeni hos barnet på baggrund af maternel immuntrombocytopeni er sjælden, og det drejer sig oftest om let til moderat trombocytopeni. Graden af trombocytopeni hos barnet korrelerer ikke til mors trombocytopenigrad eller anti-trombocyt-antistof titre. Risikoen for neonatal trombocytopeni er derimod korreleret til trombocytopeni hos tidligere søskende.

Formentlig har 15 % af børnene trombocytaltal $<100 \times 10^9/l$, 9 % trombocytaltal $<50 \times 10^9/l$ og blot 2 % trombocytaltal $<20 \times 10^9/l$ ⁸.

Risikoen for antenatal blødning hos barnet er lav og incidensen af intrakraniell blødning <1 %.

Blødningsrisikoen for barnet er derfor ikke en indikation for behandling af mor. Medicinsk behandling for at opnå højere trombocytaltal hos mor er alene med henblik på at forebygge blødningskomplikationer hos mor under graviditeten og fødsel. Valget mellem vaginal fødsel eller sectio bør afgøres på obstetrisk indikation. Barnet bør observeres for trombocytopeni med trombocytaltal på navlesnorsblod, ved PKU og femte levedøgn. Dette gælder også børn af mødre med ITP og normale trombocytaltal i graviditeten eventuelt på baggrund af tidligere splenektomi.

Symptomer og objektive fund

Trombocytopeni kan være et isoleret fund hos et klinisk relativt upåvirket barn eller barnet kan være svært sygt med klinisk manifesteret koagulopati. Oftest vil barnet have uspecifikke symptomer, der fører til bestemmelse af infektionstal og herunder trombocytaltal, som findes let, moderat eller svært nedsat.

Det er væsentligt ved den kliniske vurdering at beskrive tegn på blødningstendens.



Differentialdiagnoser

De hyppigste årsager til neonatal trombocytopeni er beskrevet i det følgende. Tabel 1 giver en oversigt.

Tabel 1 Oversigt over årsager til neonatal trombocytopeni

Debut	Årsag	Kommentar
< 72. levetime	Præeklampsi, HELLP, IUGR	Tilstande med placenta insufficiens
	Asfyksi	
	Infektion	
	DIC	Udløst af f.eks. infektion, asfyksi
	Alloimmun trombocytopeni	Føtal- og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT)
	Kongenit infektion	CMV, toxoplasmose
	Autoimmun trombocytopeni	Maternel ITP eller lupus
	Trombose, knoglemarv sygdom, Kasabach-Merritt syndrom	
	Metabolisk sygdom	Methylmalonicaciduri Ketotisk hyperglycinemi type 1
	Arvelig trombocytopeni	TAR, WAS, CAMT
> 72. levetime	Late-onset sepsis	
	Nekrotiserende enterocolit	
	Autoimmun trombocytopeni	Maternel ITP eller lupus
	Kongenit infektion	CMV, toxoplasmose
	Kasabach-Merritt syndrom	
	Metabolisk sygdom	Methylmalonicaciduri, Ketotisk hyperglycinemi type 1
	Arvelig trombocytopeni	TAR, WAS, CAMT

TAR: Thrombocytopenia absent radius syndrome; WAS: Wiskott-Aldrich syndrome; CAMT: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia.

Undersøgelser

Barnet håndteres efter almindelige gældende retningslinjer i forhold til debut symptomer og fund i øvrigt. Der lægges særligt vægt på flg. forhold.

Anamnese

Ud over almindelig håndtering ved akut svært dårligt maturt barn med blødningssymptomer, er det væsentligt at få afklaret om der findes søskende med neonatal trombocytopeni, eventuel tidligere foetus mortuus med henblik på risikoen for FNAIT. Herudover er de sædvanlige oplysninger om kendt sygdom i graviditeten, infektionsrisici og asfyksi selvfølgelig vigtige.

Yderligere relevante oplysninger er kendt trombocytsygdom i familien og hos mor (ITP og arvelige trombocytopenier).

Klinisk undersøgelse

Ud over almindelig klinisk top-til-tå gennemgang lægges vægt på

- Beskrivelse af blødningssymptomer, f.eks. hudmanifestationer
- Dysmorfe træk/ andre misdannelser



Parakliniske undersøgelser

Ved fødslen af et barn med mistanke om trombocytopeni tages trombocytaltal på navlesnor. Udredningen tilrettelægges i øvrigt i forhold til barnets kliniske tilstand og hvornår trombocytopenien konstateres, det vil sige før eller efter 72 levetimer. Figurene 1 og 2 (appendix) viser algoritme for udredning af det enkelte barn. I figurene henvises til tabel 2, hvor de parakliniske undersøgelser, der bør foretages, er specificeret.

Ved konstatering af svær trombocytopeni med trombocytaltal $< 30 \times 10^9 / l$ bør man supplere med APPT og PP eller INR og det kan være hensigtsmæssigt at bekræfte trombocytopenien eventuelt i citrat blod.

Tabel 2 Parakliniske undersøgelser ved erkendt trombocytopeni

Reference til figur 1 og 2	Undersøgelser
1	Mistanke om IUGR, præeklampsi eller HELLP som udløsende årsag: Monitoring af trombocytaltal og blødningstegn
2	Asfyksi-udløst trombocytopeni: Yderligere undersøgelser afhængig af sværhedsgrad og eventuel hypoxisk iskæmisk encephalopati. Ved mistanke om DIC: APTT og INR.
3	Infektionsudredning: Leukocytaltal + diff. tælling, Hgb, CRP, bloddyrkning og evt. podninger. Afhængig af kliniske fund evt. billeddiagnostik. Ved mistanke om DIC: APTT og INR.
4	TORCH undersøgelser på barn og mor.
5	Udredning for FNAIT: Serum fra mor til anti-HPA antistofbestemmelse. Fuldblod (EDTA) fra begge forældre til HPA genotype-bestemmelse, evt. også fra barnet. UL af cerebrum med henblik på intracerebral hæmorrhagi.
6	Mistanke om immunologisk årsag: Trombocytaltal på mor hvis ukendt.
7	Metabolisk sygdom: Syre-base status, glukose, ammoniak, elektrolytter incl. calcium, kreatinin, karbamid, urat, anion gap, laktat, triglycerider, kreatinkinase leverenzymmer incl. koagulation, evt p-aminosyre, PKU-kort, og frys plasma til senere undersøgelser. Urin stix for glucose og ketonstoffer samt urin til undersøgelse for metabolitter (gem alt inkl. våd ble på køl). Specifikt kan man mistænke organiske acidæmier.

Behandling

Overordnet rettes behandlingen mod den udløsende årsag. For flere af børnene vil behandlingen alene bestå i monitorering af blødningssymptomer og trombocytaltal.

Ind til barnet har stabile høje trombocytaltal er trombocyttransfusion nødvendig ved blødning eller med henblik på at forebygge alvorlig blødning. Blødningsgrad og trombocytaltal er her afgørende, trods der ikke foreligger solide undersøgelser af i hvor høj grad, transfusion beskytter mod yderligere blødning. Trombocyttransfusion anbefales til alment upåvirkede neonatale uden blødningssymptomer ved trombocytaltal $< 20 \times 10^9 / l$. Til alment påvirkede neonatale uden blødningssymptomer og ved mindre blødningssymptomer er grænsen trombocytaltal $< 30 \times 10^9 / l$ (grad c anbefaling)⁹. Præmature børn transfunderes ved trombocytaltal $< 40 \times 10^9 / l$. Hos børn med alvorlig blødning f.eks. intracerebral hæmorrhagi bør man stile mod et trombocytaltal $> 50 \times 10^9 / l$ og muligvis højere³. Børn med sepsis og specielt nekrotiserende enterocolit har det største behov for gentagne transfusioner. Generelt ved transfusion er det vigtigt at kontrollere trombocytaltallet efterfølgende. Barnet er som regel ikke transfusionskrævede ud over to uger postnatalt.

For børn med FNAIT er det teoretisk en fordel, hvis barnet kan transfunderes med trombocytter der er HPA- forligelige med mors trombocytter. I praksis er det oftest ikke muligt at skaffe eller vil forsinke transfusionen urimeligt. Derfor anvendes almindelig trombocyt suspension. Hvis mor har



HLA antistoffer bør man anvende HLA forligelige, tromboytter. Der foreligger ikke evidens for effekten på trombcyttal og blødningsgrad, men det beskrives, at trombocyt transfusion kan suppleres med intravenøs immunglobulin (daglig dosis 1g/kg/dosis i to døgn) eller steroid, som også har effekt på trombocytallet. Effekten på trombocytallet opnås dog først inden for 24-36 timer efter behandlingsstart. Den immunmodulerende behandling synes også at forlænge levetiden af transfunderede tromboytter.

Monitorering

Hyppighed for monitorering af barnet afhænger af sværhedsgraden af blødningssymptomer trombocytaltal og diagnose. Tæt monitorering er særlig vigtig ved generelt svært syge børn, lave trombocytaltal og hos børn med FNAIT. Målet er at opdage yderligere fald i trombocytallet med henblik på behov for transfusion. Ved initiale trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$ og et diagnostisk uafklaret barn observeres for udvikling af blødningssymptomer flere gang i døgnet og trombocytaltal kontrolleres mindst en gang i døgnet. Herefter kan hyppigheden af blodprøvekontrol ændres afhængig af symptomer, diagnose og trombocytaltal. Ved initiale trombocytaltal $> 50 \times 10^9/l$ men under $100 \times 10^9/l$ er daglig kontrol som hovedregel ikke indiceret ud over de første levedøgn. Børn med trombocytopeni på baggrund af præeklampsi, HELLP, IUGR, let asfyksi eller ITP hos mor og trombocytaltal $> 50 \times 10^9/l$ kan efter de første 2-3 levedøgn ved stabile eller stigende trombocytaltal kontrolleres efter en og to uger. Hvis trombocytaltallet er stigende i perioden og $> 80 \times 10^9/l$ kan trombocytaltallet kontrolleres månedligt til normalisering.

På tværs af tilgrundliggende årsager bør kontrollen fortsætte til trombocytaltallet viser en generel stigende tendens og med værdier $> 120 \times 10^9/l$. Fraset trombocytopeni udløst af FNAIT eller ITP hos mor, bør man overveje at undersøge for sjældene, arvelige trombocytopenie tilstande, hvis penien er uændret to uger postnatalt. Ved ITP og FNAIT kan trombocytaltallet være $< 100 \times 10^9/l$ i op til 8 uger postnatalt. Man bør derfor genoverveje genesen ved peni ud over 8-10 uger postnatalt.

Referencer

1. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2012;156:155-62.
2. Taaning EB, Kjeldsen-Kragh J, Hedegaard M, et al. [Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia]. *Ugeskr Laeger* 2011;173:2041-4.
3. Risson DC, Davies MW, Williams BA. Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Paediatr Child Health* 2012;48:816-22.
4. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica* 2008;93:870-7.
5. Del Pizzo J. Focus on diagnosis: congenital infections (TORCH). *Pediatr Rev* 2011;32:537-42.
6. Bjerrum OW, Eriksen L, Fuglsang J, Legarth J, Jønsson L. Sandbjerg guideline: Trombocytopeni. In: DSOG, ed. Version 3 ed2011.
7. Jensen JD, Wiedmeier SE, Henry E, Silver RM, Christensen RD. Linking maternal platelet counts with neonatal platelet counts and outcomes using the data repositories of a multihospital health care system. *Am J Perinatol* 2011;28:597-604.
8. Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kumasawa K, Tsutsui T, Kimura T. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2012;87:15-21.
9. Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124:433-53.
10. Roberts I, Murray NA. Thrombocytopenia in the Newborn. In: Michelson AD, ed. *Platelets*: Elsevier Inc.; 2007.



Interessekonflikter

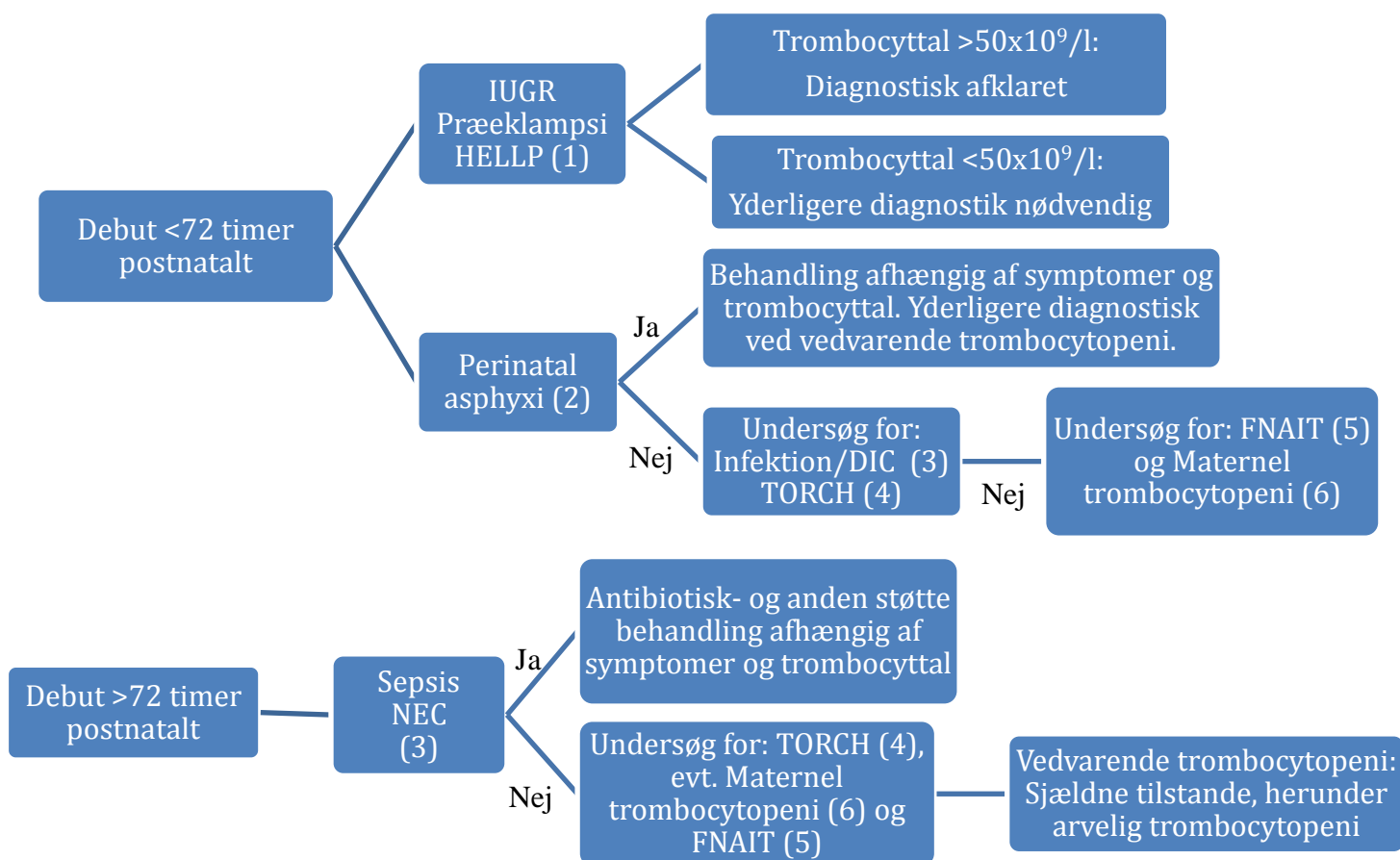
Ingen

Appendiks

Figurer

I figur 1 er udredningen delt i tidligt og sent debuterende trombocytopeni for de præmature børn, men ikke for de mature børn (figur 2). Den væsentligste forskel er, at udredning for NAIT netop vægtes højere for de mature børn sammenlignet med de præmature børn.

Figur 1 Det præmature barn



Figur 2 Det mature barn¹⁰

