

Trombocitopenia perineonatal aloinmune: Diagnóstico y medidas terapéuticas

Ileana López-Plaza, M.D.

VI Congreso del Grupo Cooperativo Ibero-
Americano de Medicina Transfusional

10 de junio de 2009

Meta Educativa

- Conocer la patofisiología asociada al síndrome de trombocitopenia perineonatal aloinmune
- Familiarizarse con los síntomas de presentación y las pruebas utilizadas para el diagnóstico del síndrome de trombocitopenia perineonatal aloinmune
- Familiarizarse con el tratamiento del síndrome de trombocitopenia perineonatal aloinmune

Definición

- Síndrome análogo a la enfermedad hemolítica del recién nacido
- Envuelve la destrucción de las plaquetas del feto o recién nacido mediante una respuesta inmune materna
 - Durante el embarazo, la madre se aloimmuniza en contra de antígenos plaquetarios en el feto heredados del padre pero ausentes en las plaquetas maternas
 - Inmunoglobulinas tipo G se desarrollan y cruzan la placenta, atacando las plaquetas fetales y causando la trombocitopenia
- Es la causa sencilla más común de trombocitopenia perineonatal
- El primer antígeno del sistema de antígenos específicos plaquetarios fue identificado por el Dr. Shulman cuando estudiaba los síndromes de púrpura postransfusional y trombocitopenia aloinmune (1959-1962)

Frecuencia

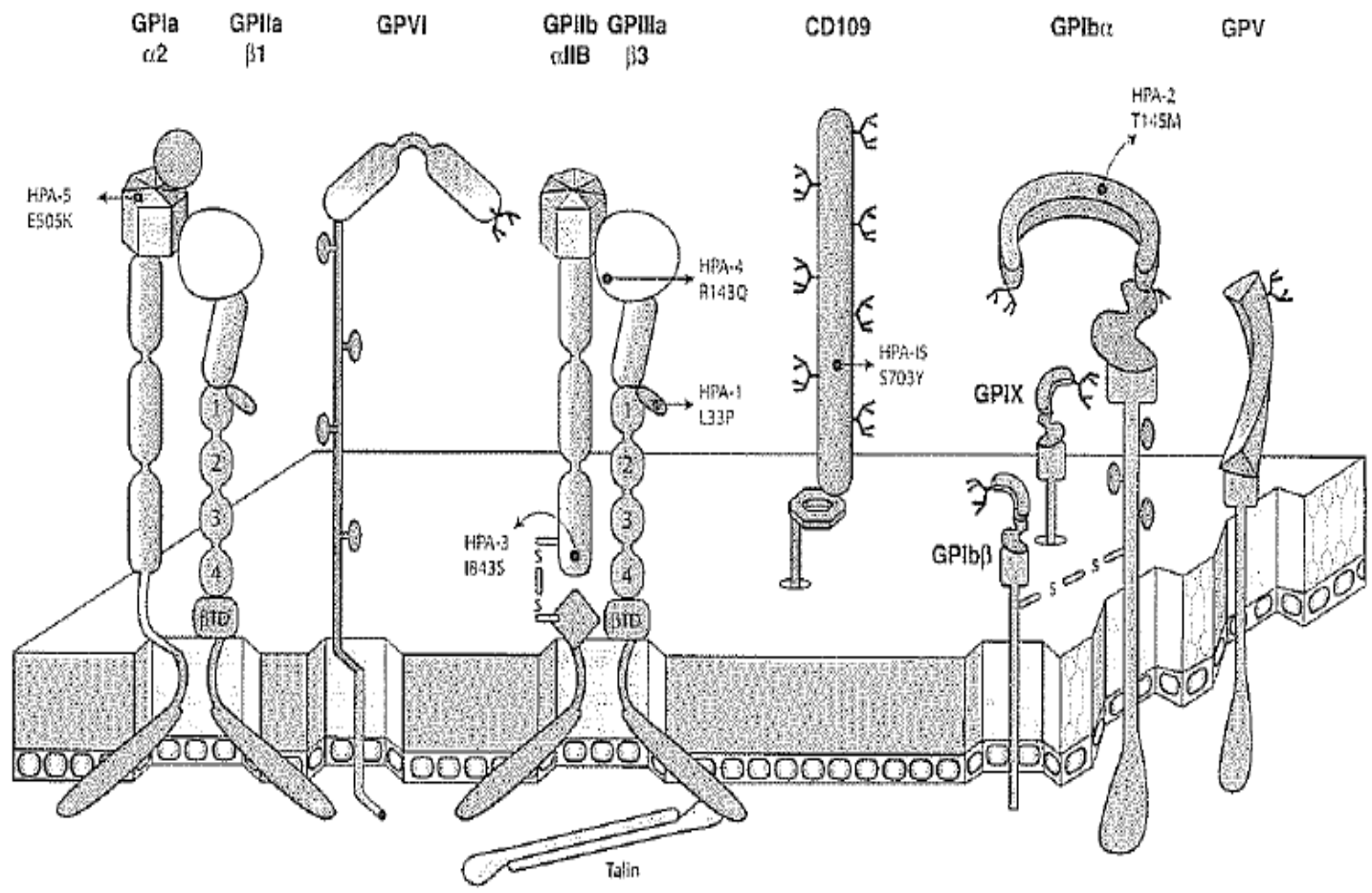
- Anticuerpos hacia HPA-1a: causa más común de trombocitopenia aloinmune perineonatal en general y en la raza caucásica (80%)
- No todas las madres HPA-1 negativo desarrollan anticuerpos en contra de este antígeno durante el embarazo
- El antígeno HPA-1a está presente en las plaquetas del 98% de la población estadounidense
- El riesgo de desarrollar trombocitopenia aloinmune se estima es de un 2%
- La frecuencia de este síndrome es 1 de cada 1500-2000 embarazos en madres que no expresan este antígeno
- Se ha demostrado una asociación entre el desarrollo materno de anti-HPA-1 y la expresión del antígeno de histocompatibilidad tipo II DRw52a

Frecuencia

- Otros anticuerpos hacia antígenos plaquetarios implicados en pacientes de raza caucásica:
 - Anti-HPA-5b: 10%
 - Anti-HPA-1b: 4%
 - Anti-HPA-3a: 2%
 - Otros: 6%
- Anticuerpos hacia antígenos plaquetarios implicados en pacientes de otras razas
 - Anti-HPA-4 en pacientes de origen asiático
 - Anti-CD36 en pacientes de origen africano
- Aunque extremadamente raro, anticuerpos dirigidos hacia antígenos de histocompatibilidad tipo I y a los antígenos del sistema ABO también han sido implicados con la trombocitopenia aloinmune

Antígenos Plaquetarios

Antígeno plaquetario	Prevalencia	Localización	Síndrome clínico
HPA-1a	PI ^{A1} /Zw ^a	IIIa	TNA, PPT, RTM
HPA-1b	PI ^{A2} /Zw ^b	IIIa	TNA, PPT, RTM
HPA-2a	Ko ^b /Sid-b	Ib α	RTM
HPA-2b	Ko ^a /Sib-a		TNA
HPA-3a	Bak ^a /Lek	IIb	TNA, PPT
HPA-3b	Bak ^b	IIb	TNA, PPT
HPA-4a	Pen ^a /Yuk ^b	IIIa	TNA, PPT
HPA-4b	Pen ^b /Yuk ^a	IIIa	TNA, PPT
HPA-5a	Br ^b /Zavb	Ia	TNA, PPT
HPA-5b	Br ^a /Zavb		TNA, PPT
HPA-6(b)	Ca/Tu	IIIa	TNA
HPA-7(b)	Mo	IIIa	TNA
HPA-8(b)	Sr-a	IIIa	TNA
HPA-9b	Max ^a	IIb	TNA
HPA-10w(b)	La(a)	IIIa	TNA
HPA-11w(b)	Gro(a)	IIIa	TNA
HPA-12wb	Iy(a)	Ib β	TNA
HPA-13	Sit(a)	Ia	TNA
HPA-14w(b)	Oe(a)	IIIa	TNA
HPA-15a	Gov-b	CD109	TNA, PPT
HPA-15b	Gov-a	CD109	TNA, PPT
HPA-16w(b)	Duv(a)	IIIIa	TNA
HPA-17w	Va	IIb/IIIa	TNA
CD-36	?	IV	TNA, PPT, RTM



Ouwehand et al

ISBT Science Series (2006) 1, 96 – 102

Presentación

- Aunque análogo a la enfermedad hemolítica del recién nacido, existen ciertas diferencias en la manifestación del síndrome de trombocitopenia perineonatal aloinmune
- 10-20% de todos los casos de trombocitopenia perineonatal
- En 25 % de los casos, la trombocitopenia aloinmune se manifiesta durante el primer embarazo
- El feto afectado puede desarrollar trombocitopenia en la etapa temprana (alrededor de las 20 semanas) del embarazo
 - Anticuerpos maternos han sido detectados tan temprano como a las 17 semanas de gestación, tiempo donde comienzan a expresarse los antígenos plaquetarios específicos
- A diferencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido
 - No existe un escrutinio rutinario
 - 50% de los casos ocurren durante el primer embarazo

Presentación

- Primer embarazo involucrado
 - diagnóstico se hace después del nacimiento, cuando el recién nacido presenta petequias, equimosis, hematoma cefálico o hemorragia intracerebral al nacer o poco después del nacimiento
- Causa mayor de hemorragias intracerebrales perineonatales (10-20%)
 - 50% ocurriendo durante la gestación
 - 1-5% de fatalidad
- El riesgo de una hemorragia es inversamente proporcional a la cuenta de plaquetas (fetal o del recién nacido)
- Subsiguientes embarazos presentan un riesgo igual o mayor que el embarazo anterior cuando el embarazo presente también es afectado por este síndrome

Presentación en el recién nacido

- Recién nacido saludable con un conteo de plaquetas muy bajo
- Trombocitopenia que puede empeorar durante las primeras 72 horas de vida
- Anemia puede estar presente debido a sangrado
- Posible aumento en los niveles de bilirubina aproximadamente 72-96 horas después del nacimiento debido a la reabsorción de la sangre extravasada
- Respuesta y duración variable a la transfusión de plaquetas regulares



Trombocitopenia neonatal en general

- Contaje de plaquetas menor de 150,000/ μ L
 - Común en recién nacidos prematuros o enfermos
 - Aparece durante las primeras 72 horas de vida en recién nacidos prematuros a causa de:
 - Producción de plaquetas disminuída secundaria a:
 - retardación del desarrollo fetal
 - y/o presencia de hipertensión materna
 - Aparece pasadas las primeras 72 horas de vida en recién nacidos a término y prematuros a causa de:
 - Sepsis
 - Enterocolitis necrotizante
- Contaje de plaquetas menor de 50,000/ μ L
 - Trombocitopenia perineonatal aloinmune

Diagnóstico Diferencial

- Examen físico, historia médica maternal, confirmación del conteo de plaquetas, evaluar morfología de las plaquetas
- Infecciones
 - Cultivos de sangre
 - Titulos antivirales
- Coagulopatía intravascular diseminada
- Trombocitopenia idiopática materna
 - Contaje de plaquetas materno
 - Uso de medicamentos maternos (presente e histórico)
- Síndrome hemangioma y trombocitopenia
- Hipoplasia amegakariocítica congénita
- Síndrome de trombocitopenia con ausencia del radio
- Leucemia congénita
- Histiocitosis
- Síndrome de Wiscott-Aldrich

Diagnóstico en un primer embarazo afectado

- Contaje de plaquetas
 - Madre: contaje normal
 - Recién nacido: contaje reducido moderadamente a severamente
- Determinación de la presencia/ausencia de anticuerpos maternos con especificidad a uno de los antígenos plaquetarios
- Determinación del fenotipo/genotipo de los antígenos plaquetarios paterno y materno
 - Determinar heterocigosidad de los antígenos paternos para poder estimar el riesgo en embarazos subsiguientes

Diagnóstico en un primer embarazo afectado

- Anticuerpos maternos dirigidos a antígenos específicos de plaquetas son detectados en 85 % de los casos
- La ausencia de anticuerpos no elimina completamente el diagnóstico
- Discrepancia entre el grado de severidad de la trombocitopenia en relación a la especificidad del antígeno plaquetario involucrado puede estar relacionado:
 - al número de moléculas antigénicas expresadas en la superficie de la plaqueta
 - y/o a la habilidad del anticuerpo para fijar complemento

Tratamiento del recién nacido

- La transfusión de plaquetas no debe ser postergada hasta conseguir plaquetas antígeno-negativas
 - En este caso, se usan concentrados de plaquetas regulares, disponibles en el banco de sangre sin tomar en cuenta que antígenos expresan estas plaquetas
- El riesgo de una hemorragia intracraneal, dicta la urgencia del tratamiento:
 - Sonograma negativo: empezar la infusión de inmunoglobulina intravenosa (1g/kg por 2 días)
 - Sonograma positivo: transfundir plaquetas regulares inmediatamente (en ausencia de plaquetas antígeno negativas) en adición al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa

Prognosis del recién nacido producto del primer embarazo afectado

- Generalmente buena
- Mortalidad: 1-14%
- Hemorragia intracraneal:
 - 15-28%
 - 50% in utero
- El conteo de plaquetas del recién nacido usualmente vuelve a la normalidad en unas 2-3 semanas, una vez el anticuerpo ha desaparecido de la circulación del bebé
- El obstáculo mayor: la ausencia del diagnóstico preventivo antes del primer embarazo

Presentación en embarazos subsiguientes

- Historial de trombocitopenia del recién nacido en embarazos previos
 - Presencia/ausencia de hemorragia intracraneal dicta las complicaciones de embarazos subsiguientes
- Presencia de anticuerpos durante el embarazo está asociada a una alta probabilidad de trombocitopenia fetal moderada a severa
- Hemorragia intracraneal en el feto está asociada con un alto grado de morbilidad:
 - secuelas neurológicas severas: porencefalia, hipoplasia óptica
 - pueden ocurrir muy temprano durante el segundo trimestre del embarazo

Diagnóstico Embarazos Subsiguientes

- Obtener perfil genético de los antígenos plaquetarios expresados en el padre y la madre
- Si las plaquetas del padre expresan la especificidad del antígeno implicado de manera heterocigótica:
 - obtener perfil genético de los antígenos plaquetarios expresados en el feto después de las 18 semanas de embarazo.
- Comenzar la evaluación del feto no más tarde de las 20 semanas de gestación, si es necesario
 - Hemorragia intracraneal severa puede ocurrir alrededor de las 24 semanas del embarazo
- El conteo de plaquetas del feto se puede determinar con una muestra de la vena umbilical obtenida por cordocentesis

Tratamiento Embarazos Subsiguientes

- Objetivo: Evitar una hemorragia intracerebral en el feto
- Primero identificar la madre a riesgo
 - Determinar el genotipo fetal si es necesario (vellos corionicos o cedulas amnioticas)
- Feto positivo e historial de complicaciones durante el embarazo previo: iniciar tratamiento
- Dos opciones:
 - Manejo menos agresivo
 - Manejo mas agresivo
- Manejo menos agresivo
 - Al parecer tan efectivo como el manejo mas agresivo
 - Infusion de inmunoglobulina intravenosa
 - 1 gramo por semana **comenzando a las ???**
 - Uso de esteroides es opcional
 - Esperar hasta las 34 semanas para obtener un contaje fetal de plaquetas
 - Monitoreo mediante el uso de ultrasonido no añade valor alguno
- Manejo mas agresivo
 - Embarazo previo con hemorragia intracraneal en útero: empezar tratamiento a las 12 semanas y tomar muestra fetal a 20-24 semanas
 - Transfusiones de plaquetas semanales
 - Determinar contaje fetal previo al parto
 - Administrar inmunoglobulina intravenosa, 1g.kg semanalmente
 - Se puede añadir el tratamiento con esteroides
- En general
 - El contaje inicial de plaquetas en el feto y la respuesta al tratamiento materno afecta la severidad del sindrome
 - La cordocentesis puede estar asociada a una morbilidad significativa

Tratamiento Embarazos Subsiguientes

- Berkowitz et al, 2006
 - Estudio clínico randomizado
 - Multi institucional
 - 78 pacientes/79 embarazos
- Una de dos opciones se asignaron en base a la presencia de hemorragia intracraneal del recién nacido en embarazo previo y/o conteo de plaquetas fetal en embarazo actual
- 40 embarazos
 - Historia positiva para la presencia de hemorragia intracraneal del recién nacido en un embarazo previo o conteo de plaquetas fetal menos de 20,000/ μ L asignadas al azar a:
 - Recibir inmunoglobulina intravenosa + esteroides, o
 - Inmunoglobulina solamente
 - Resultados
 - Basado en el aumento medio del conteo de plaquetas del feto 3-8 semanas después de iniciar el tratamiento
 - Inmunoglobulina + esteroides: 67,100/ μ L
 - Inmunoglobulina solamente: 17,300/ μ L
- 39 embarazos
 - Historia negativa para la presencia de hemorragia intracraneal del recién nacido en un embarazo previo y conteo de plaquetas neonatal inicial mayor de 20,000/ μ L asignadas al azar a:
 - Inmunoglobulina solamente
 - Prednisona solamente
 - Resultados
 - Basado en el conteo inicial del recién nacido
 - Ninguna diferencia entre los grupos
 - 85 % de los conteos fueron mayor de 50,000/ μ L
- Conclusion
 - El conteo inicial de plaquetas en el feto y la respuesta al tratamiento materno influye en la severidad del síndrome

Tratamiento

Embarazos Subsiguientes

- La cordocentesis también se utiliza para transfundir plaquetas al feto si es necesario
- Las plaquetas a usarse
 - Necesitan ser antígeno negativas:
 - se pueden obtener del centro de colección de sangre de donantes voluntarios o pueden ser donadas por la madre
 - Cuando las plaquetas a transfundirse son donadas por la madre, el plasma materno tiene que ser removido
 - Las plaquetas a transfundirse en útero, deben ser irradiadas, y con riesgo disminuido para la transmisión del citomegalovirus
- Las transfusiones se practican de manera profiláctica tan frecuentemente como sea necesario, usualmente una vez a la semana, para evitar una hemorragia intracraneal

Como yo trato al recién nacido con trombocitopenia perinatal aloinmune

- Se comunica el neonatólogo conmigo para informarme que quiere usar plaquetas HPA-1a negativas para transfundirlas a un recién nacido con un conteo de plaquetas menor de 30,000/ μ L
- Con la sospecha del diagnóstico, el recién nacido recibe inmunoglobulina intravenosa
- Voy a piso y obtengo la información pertinente sobre el caso
- Si puedo, trato de averiguar la especificidad de los anticuerpos maternos antes de ordenar plaquetas antígeno negativas específicas
 - En mi experiencia he visto casos con diferentes especificidades aparte de HPA-1a
- Anteriormente me era fácil determinar si la madre tenía anticuerpos pero era muy difícil conseguir plaquetas antígeno negativas
- Hoy en día, no tengo las facilidades para la determinación rápida de los anticuerpos maternos, pero algunos bancos de sangre almacenan rutinariamente plaquetas HPA-1a negativas
- Por lo tanto, si el recién nacido no responde a plaquetas regulares, ordeno una plaqueta antígeno negativa al banco de sangre. Usualmente la obtengo dentro de 24 horas