



<b>Titel:</b>	Neonatal trombocytopeni
<b>Forfattergruppe:</b>	Pernille Wendtland Edslev, Henrik Hasle, Malgorzata Pulczynska Wason, Peder Skov Wehner, Marianne Hoffmann, Anne-Cathrine Finnemann Viuff, Porntiva Poorisrisak og Mimi Kjærsgaard
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Hæmatologi Onkologi udvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Mimi Kjærsgaard mimi.kjaersgaard@regionh.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 <sup>6</sup>	2
Gestationel trombocytopeni	3
Maternel Immun trombocytopeni (ITP)	3
Anamnese	4
Klinisk undersøgelse	4
Parakliniske undersøgelser	5
Figurer	8
Figur 1 Det præmature barn	8
Figur 2 Det mature barn	9

### Resume

- 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)
- Allo-immunisering er sjældnere årsagen blandt præmature med trombocytopeni, men den vigtigste differential diagnose blandt mature børn.
- For alle børn gælder, at indikation for behandling med trombocyttransfusion eller andet for at forebygge blødning, afhænger af årsag, trombocytantal og blødningsgrad.
- Trombocyttransfusion anbefales til alment upåvirkede neonatale uden blødnings symptomer ved trombocytantal under  $25 \times 10^9/l$ .
- Trombocyttransfusion anbefales til alment upåvirkede præmature ved trombocytantal under  $25 \times 10^9/l$ . Dog anbefales trombocyttransfusion ved trombocytantal under  $50 \times 10^9/l$  de første 4 levedøgn hvis GA under 32 uger pga. øget risiko for intraventrikulær hæmorrhage (IVH).
- Til alment påvirkede neonatale uden blødnings symptomer og ved mindre blødnings symptomer er grænsen trombocytantal under  $25 \times 10^9/l$  (grad c anbefaling)<sup>1</sup>.

### Baggrund

Blandt nyfødte indlagt i neonatal intensiv regi er hyppighed af trombocytopeni 25-35%, men blot 2-5% har svær trombocytopeni (trombocytantal under  $50 \times 10^9/l$ ). Trombocytopeni generelt er hyppigst udløst af intrauterine hypoxi-relateret tilstande og incidensen er højest (80%) blandt præmature med lav fødselsvægt. En anden vigtig årsag er føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni eller blot neonatal alloimmun trombocytopeni<sup>1</sup>.



## Definitioner i neonatalperioden

	Grænseværdi [ $\times 10^9/l$ ]
<b>Trombocytopeni</b>	100-150
<b>Moderat trombocytopeni</b>	50-100
<b>Svær trombocytopeni</b>	under 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. Trombocytallet 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 grad.

**Infektion**

Ved sent debuterende trombocytopeni (over 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) hos neonatale med FNAIT er tæt på 10%<sup>2,3</sup>. I Danmark ses årligt ca. 40 tilfælde af FNAIT med svær trombocytopeni (trombocytaltal under 50 $\times 10^9/l$ ), men incidensen totalt er højere og formentlig 1:1000 graviditeter. Prænatal trombocytopeni 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<sup>2</sup>.

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 serum<sup>4</sup>.

**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 infektion<sup>5</sup>.

**Maternel trombocytopeni**<sup>6</sup>

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 over  $70 \times 10^9/l$  og normaliseres efter fødslen inden for 3 måneder. Der er ikke beskrevet blødningskomplikationer for mor, foster eller barn. Jensen et al.<sup>7</sup> fandt i en større retrospektiv opgørelse, at der ikke er øget risiko for trombocytopeni hos barnet, hvis mors trombocytaltal har været stabilt over  $75 \times 10^9/l$ . 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 under  $100 \times 10^9/l$ , 9 % trombocytaltal under  $50 \times 10^9/l$  og blot 2 % trombocytaltal under  $20 \times 10^9/l$ <sup>8</sup>.

Risikoen for antenatal blødning hos barnet er lav og incidensen af intrakraniell blødning under 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 som minimum trombocytaltal på navlesnorsblod, ved PKU og femte levedøgn. Dette gælder også børn af mødre med ITP og normale trombocytaltal i graviditeten og man må være særligt opmærksom på mødre der tidligere er splenektomeret.

### **Symptomer og objektive fund**

Trombocytopeni kan være et isoleret fund hos et klinisk upåvirket barn eller barnet kan være svært sygt med klinisk manifest 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.

Hvis barnet forventes at have trombocytopeni, gives subkutane/intramuskulære injektioner (K-vitamin eller vaccinationer) når trombocytaltal over  $50 \times 10^9/l$ . Hvis trombocytaltal er under  $50 \times 10^9/l$  gives iv K-vitamin. Dette gælder således kun børn med forventet trombocytopeni som undersøges umiddelbart efter fødslen. Øvrige nyfødte skal have K-vitamin som vanligt.

## 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
<b>under 72. levetime</b>	Præeklampsi, HELLP, IUGR	Tilstande med placenta insufficiens
	Asfyksi	
	Infektion, herunder kongenitte	Bakteriel fx gr B streptokokk Viral fx CMV TORCH (toxoplasmosis, other agents, rubella, cytomegalovirus, or herpes simplex)
	DIC	Udløst af f.eks. infektion, asfyksi
	Alloimmun trombocytopeni	Føtal- og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT)
	Maternel autoimmun trombocytopeni	Maternel ITP eller SLE
	Trombose, knoglemarvssygdom, Kasabach-Merritt syndrom	Andre forbrugs-trombopeni eller kvalitativ årsag
	Metabolisk sygdom	Methylmalonsyre-uri Ketotisk hyperglycinemi type 1
	Arvelig trombocytopeni	TAR, WAS, CAMT
<b>over 72. levetime</b>	Late-onset sepsis	
	Nekrotiserende enterocolit	Oftest præmature
	Maternel autoimmun trombocytopeni	Maternel ITP eller lupus
	Infektion og kongenit infektion	Se under under 72. levetime
	Kasabach-Merritt syndrom	
	Metabolisk sygdom	Methylmalonsyre-uri, 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, almen stabilisering hvis svært syg, og fund i øvrigt. Der lægges særligt vægt på flg. forhold.

### Anamnese

Det må afklares om der findes søskende med neonatal trombocytopeni, eventuel tidligere foetus mortuus med henblik på at vurdere risikoen for FNAIT. Herudover er de sædvanlige oplysninger om kendt sygdom i graviditeten, infektionsrisici og asfyksi selvfølgelig vigtige.

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

### Klinisk undersøgelse

Ved almindelig klinisk top-til-tå gennemgang lægges vægt på

- Barnets almene tilstand herunder systemisk sygdom i øvrigt eller IUGR
- Beskrivelse af blødningssymptomer: Er der alene tale om hudmanifestationer, blødningernes omfang, evt. gentagende tilfælde af frisk blødning
- Dysmorfe træk/ andre misdannelser
- Ved svær trombocytopeni skal der laves ultralyd af cerebrum indenfor dage

## Parakliniske undersøgelser

Ved fødslen af et barn hvor man på forhånd mistænker eller umiddelbart efter forløsning mistænker 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 under  $50 \times 10^9 / l$  bør man supplere med APPT og PP eller INR og det kan være hensigtsmæssigt at bekræfte trombocytopenien eventuelt i citrat blod. Hælprøver er uegnet til trombocytbestemmelse.

Tabel 2 Parakliniske undersøgelser ved erkendt trombocytopeni

Reference til figur 1 og 2	Undersøgelser
1	Mistanke om IUGR, præeklamsi eller HELLP som udløsende årsag. Hvis asymptomatisk og trombocytaltal over $50 \times 10^9 / l$ monitoreres 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. Indtil barnet har stabile trombocytaltal samt minimal og acceptable blødningssymptomer betragtes trombocyttransfusion som nødvendig for at forebygge alvorlig blødning. Blødningsgrad og trombocytaltal er her afgørende.

Ved trombocyt transfusion gives 10-15 ml/kg.

Trombocyttransfusion anbefales til alment upåvirkede neonatale uden blødningssymptomer ved trombocytaltal under  $25 \times 10^9/l$ . Til alment let påvirkede neonatale uden blødningssymptomer og ved mindre blødningssymptomer er grænsen trombocytaltal også under  $25 \times 10^9/l$  (grad c anbefaling)<sup>1</sup>. De samme forhold gælder formentlig også præmature  $\geq$  uge 32, og det er muligt at profylaktisk trombocyttransfusion med højere trombocyt grænse øger morbiditet og mortalitet<sup>9</sup>. Hos børn med alvorlig blødning f.eks. intracerebral hæmorrhagi bør man stile mod et trombocytaltal over  $50 \times 10^9/l$  og muligvis højere<sup>2</sup> til der er opnået sikker blødningskontrol. Børn med sepsis og specielt nekrotiserende enterocolit har det største behov for gentagne transfusioner.

Generelt ved transfusion er det vigtigt at kontrollere trombocytallet efterfølgende. Hos de alvorlige syge inden for timer, hos de upåvirkede er klinisk observation af blødningsgrad fra dag-til-dag tilstrækkeligt og trombocytaltal kan kontrolleres med 24 timers intervaller. Ved alvorlig infektion, asfyksi, IUGR og HELLP er barnet ofte ikke transfusionskrævede ud over to uger postnatale. 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 HPA antistoffer bør man anvende trombocytter HPA forligelige med mor. Der foreligger ikke evidens for effekten på trombocytaltal og blødningsgrad. Man kan supplerer med intravenøs immunglobulin (IVIG, daglig dosis 1g/kg/dosis i to døgn). Effekt ved brug af steroid er udelukkende dokumenteret som stigning i trombocytaltal på enkelt cases. Graden af blødningsprofylakse kendes ikke. Effekten på trombocytallet opnås dog først inden for 24-36 timer efter behandlingsstart. Den immunmodulerende behandling synes også at forlænge levetiden af transfunderede trombocytter. De samme forhold vedrørende behandling gør sig gældende for børn af mødre med immun trombopeni.

Trombocyt transfusion	trombocytaltal
Alment upåvirkede neonatale uden blødningssymptomer, FNAIT	Under $25 \times 10^9/l$
Alment let påvirkede neonatale uden blødningssymptomer og ved mindre blødningssymptomer	Under $25 \times 10^9/l$
Neonatale med IVH, koagulopati før kirurgi, lumbalpunktur	Under $50 \times 10^9/l$
Neonatale med pågående massiv blødning, stor kirurgi	Under $100 \times 10^9/l$
Alment upåvirkede præmature <u>OBS GA under 32 uger og under 4 levedøgn</u> <u>pga. øget risiko for IVH (intraventrikulær hæmorrhage)</u>	Under $25 \times 10^9/l$ Under $50 \times 10^9/l$
ECMO	Under $80 \times 10^9/l$

## Monitorering

Hyppeghed 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 trombocytaltallet med henblik på behov for transfusion.

Ved initiale trombocytaltal under  $50 \times 10^9/l$  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 over  $50 \times 10^9/l$  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 over  $50 \times 10^9/l$  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 over  $80 \times 10^9/l$  kan trombocytaltallet kontrolleres månedligt til normalisering.

Ved svær trombocytopeni ud over første 2-3 uger leveuger kan opfølgning af barnet med fordel foregå i samråd med pædiatriske hæmatologer.

På tværs af tilgrundliggende årsager bør kontrollen fortsætte til trombocytaltallet viser en generel stigende tendens og med værdier over  $120 \times 10^9/l$ . 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 er der rapporteret varighed op til 4 mdr postnatalt. Ved FNAIT kan trombocytaltallet være under  $100 \times 10^9/l$  også i op til 4 mdr postnatalt.

## Referencer

1. Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *British Journal of Haematology* 2004;124(4):433-53. (Guideline Practice Guideline) (In eng) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984493>).
2. Risson DC, Davies MW, Williams BA. Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2012;48(9):816-22. (In eng). DOI: 10.1111/j.1440-1754.2012.02528.x.
3. Baker JM, Shehata N, Bussell J, et al. Postnatal intervention for the treatment of FNAIT: a systematic review. *J Perinatol* 2019;39(10):1329-1339. DOI: 10.1038/s41372-019-0360-7.
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(6):870-7. (In eng). DOI: 10.3324/haematol.12515.
5. Del Pizzo J. Focus on diagnosis: congenital infections (TORCH). *Pediatr Rev* 2011;32(12):537-42. (Review) (In eng). DOI: 10.1542/pir.32-12-537.
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(8):597-604. (In eng). DOI: 10.1055/s-0031-1276733.
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(1):15-21. (Research Support, Non-U.S. Gov't) (In eng). DOI: 10.1002/ajh.22178.
9. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med* 2019;380(3):242-251. DOI: 10.1056/NEJMoa1807320.
10. Roberts I, Murray NA. Thrombocytopenia in the Newborn. In: Michelson AD, ed. *Platelets*: Elsevier Inc.; 2007.

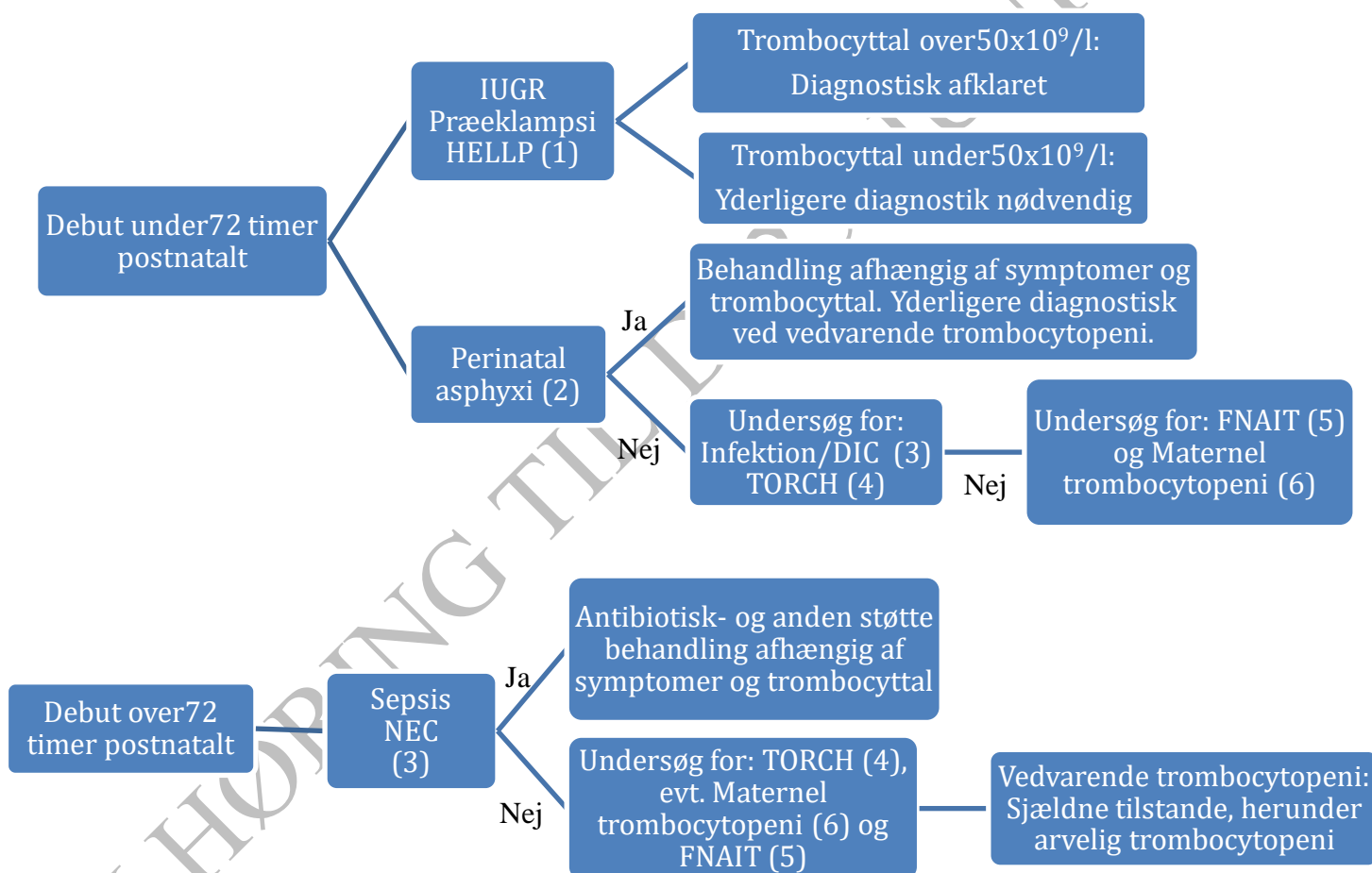
## Interessekonflikter

## 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 barn<sup>10</sup>

