

Hemolitična anemija in trombocitopenija ob fetomaternalnem neskladju krvnih skupin ABO: prikaz primera

Haemolytic Anaemia and Thrombocytopenia due to Foeto-Maternal ABO Incompatibility: Case Report

Alenka Biteznik,¹ Barbara Faganel Kotnik,² Petja Fister³

¹ Zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Klinični oddelek za hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Alenka Biteznik,
e: a.biteznik@gmail.com

Ključne besede:

neskladje ABO; hemolitična bolezen novorojenčka; fetalna in neonatalna aloimunska trombocitopenija; nekonjugirana hiperbilirubinemija; trombocitopenija

Key words:

ABO incompatibility; haemolytic disease of the newborn; foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia; unconjugated hyperbilirubinemia; thrombocytopenia

Prispelo: 25. 5. 2018
Sprejeto: 31. 3. 2019

Izvleček

Odkar izvajamo zaščito RhD-negativnih nosečnic z anti-D protitelesi, je najpogostejši vzrok za hemolitično bolezen novorojenčka neskladje ABO krvnih skupin matere in ploda oz. novorojenčka. Hemolizo povzročajo protitelesa, ki so posledica izoimunizacije matere, in prehajajo preko posteljice v plod, kjer uničujejo plodove in novorojenčkove eritrocite. Bolezen se kaže s hemolitično anemijo, težko zgodnjo zlatenico in splenomegalijo. Ker so antigeni ABO prisotni tudi na trombocitih in drugih tkivih, lahko protitelesa anti-A ali anti-B v redkih primerih povzročijo tudi trombocitopenijo, saj se protitelesa odzivajo z istimi antigeni, prisotnimi tudi na trombocitih. V članku predstavljamo donošeno novorojenko s krvno skupino (KS) A, RhD pozitivno, po Kellu negativno, ki smo jo obravnavali zaradi hemolitične anemije in trombocitopenije. Materi so med nosečnostjo določili KS O, da je RhD pozitivna in po Kellu negativna. Ob sprejemu je bila deklica subikterična. Laboratorijski izvidi v starosti 100 ur so bili: hemoglobin 152 g/L, trombociti $44 \times 10^9/L$, celokupni bilirubin 254 $\mu\text{mol/L}$ in direktni bilirubin 10,6 $\mu\text{mol/L}$. Direktni Coombsov test (DCT) pri deklici je bil pozitiven, imela je prisotna protitelesa anti-A IgG. Ob fototerapiji so vrednosti bilirubina ustrezno upadle. Zaradi trombocitopenije pri novorojenki smo analizirali materin hemogram, ki je pokazal normalno koncentracijo trombocitov v periferni krvi ter nato opravili genotipizacijo HPA pri materi in novorojenki, ki ni pokazala neskladja. Opravili smo tudi direktni test trombocitnih protiteles, ki je bil negativen. Za trombocite specifičnih protiteles (HPA in HLA) nismo uspeli potrditi. Število trombocitov se je spontano zvišalo. Ob zadnjem pregledu je v hemogramu izstopala nevtropenija, ki je spontano izzvenela do starosti 4 mesecev in pol.

Abstract

Since anti-D immunoglobulins are given to all RhD-negative pregnant women, the most common cause of haemolytic disease of the newborn is ABO foeto-maternal incompatibility. Haemolysis of erythrocytes is caused by the antibodies anti-A or anti-B IgG class that cross the placenta and destroy the foetal and neonatal erythrocytes. The disease presents with haemolytic anaemia, severe early jaundice and splenomegaly. Since ABO antigens may also be expressed on platelets and other tissues, anti-A and anti-B antibodies may in rare cases also cause thrombocytopenia. In the article we describe a clinical case of a term newborn girl with blood group A, RhD positive, Kell negative, who presented with haemolytic anaemia and thrombocytopenia. The blood group of her mother was O, RhD positive, Kell negative. On admission the newborn girl was subicteric, the laboratory values at the age of 100 hours were as following: haemoglobin 152 g/L, platelets $44 \times 10^9/L$, bilirubin 254 $\mu\text{mol/L}$ and direct bilirubin 10.6 $\mu\text{mol/L}$. Direct Coombs test was positive, antibodies anti-A IgG were present. Treatment with phototherapy lowered the levels of bilirubin. Because of a low platelet level, we obtained the mother's platelet level, which was normal. We performed HPA genotyping in the mother and the newborn girl, and we did not find any mismatch. Direct test of the patient's platelets for antibodies was negative. We did not con-

firm platelet-specific antibodies (HPA and HLA). Platelet number rose spontaneously. At the last check-up we noticed neutropenia, which was no longer present at 4 and a half months of age.

Citirajte kot/Cite as: Bitežnik A, Faganel Kotnik B, Fister P. [Haemolytic Anemia and Thrombocytopenia due to Feto-Maternal ABO Incompatibility: Case Report]. *Zdrav Vestn.* 2019;88(5–6):282–90.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2843

1 Uvod

Od uvedbe presejalnega programa za zaščito RhD-negativnih nosečnic z anti-D protitelesi je neskladje ABO med plodom in materjo najpogostejši razlog za hemolitično bolezen novorojenčka (HBN), ki jo pogosto spremljajo težka zgodnja zlatenica, anemija in splenomegalija (1,2). Neskladje ABO povzroči spekter hemolitične bolezni novorojenčka (HBN), in sicer od novorojenčkov z malo ali brez znakov HBN do hude HBN z izrazitimi znaki (3). Antigeni na eritrocitih so pri zarodku prisotni že od 5. do 7. tedna nosečnosti dalje. Protitelesa anti-A in anti-B ob rojstvu praviloma niso prisotna, čeprav se je njihova tvorba med nosečnostjo že dokazala. Pri 30.–34. tednu nosečnosti ima polovica plodov merljive vrednosti anti-A in anti-B, njihovo nastajanje pa ni povezano z materino krvno skupino (KS) (4). Po izpostavljenosti okoljskim antigenom, ki spominjajo na antigene ABO, prične otrok v starosti 3–6 mesecev tvoriti protitelesa ABO, odvisno od genskega zapisa. Vrednosti odraslih pa doseže pri starosti 2 let (4,5). Osebe s KS A ali B tvorijo protitelesa anti-A oz. anti-B, ki so večinoma razreda IgM, nekaj tudi razredov IgG in IgA, medtem ko osebe s KS O tvorijo večji delež protiteles razreda IgG, manjši delež pa predstavljajo protitelesa razredov IgM in IgA (5). Proti koncu nosečnosti pride do prenosa materinih protiteles anti-A oz. anti-B razreda IgG, ki se vežejo na antigene na plodovih oz. novorojenčkovih eritrocitih in povzro-

čijo hemolizo le-teh (3). Antigeni ABO pa niso prisotni le na membranah eritrocitov, temveč tudi na večini epitelnih in endotelnih celic. V topni obliki pa so lahko prisotni tudi v vseh telesnih tekočinah, razen v likvorju. Na trombocitih, limfocitih B in T so tako prisotni zaradi absorpcije antigenov ABO iz plazme (5). Zato lahko v redkih primerih protitelesa anti-A ali anti-B povzročijo tudi razpad novorojenčkovih trombocitov in s tem trombocitopenijo (6,7).

Predstavljamo redek klinični primer HBN zaradi neskladja krvnih skupin ABO med materjo in novorojenčkom, ki smo ga obravnavali zaradi hude zgodnje zlatenice, blage anemije in težke stopnje trombocitopenije.

2 Klinični primer

Deklica se je rodila po prvi normalno potekajoči nosečnosti po dopoljenih 39. tednih s primernimi porodnimi merami (10.–50. percentil): teža 2890 g, dolžino 50 cm in obsegom glave 33 cm. Med nosečnostjo so bili opravljeni presejalni testi pri materi; indirektni Coombsov test (ICT) je bil negativen, prav tako je bilo negativno testiranje na okužbo s toksoplazmo, sifilisom ali hepatitisom B. Materi so določili KS O in da je RhD pozitivna in po Kellu negativna. Porod je bil vaginalen. Po Apgarjevi so dekllico prvo in peto minuto po rojstvu ocenili z 9 in 10. Trideset ur po rojstvu je dekllica postala zlatenična. V laboratorijskih pre-

iskavah, opravljenih v področni porodnišnici, je bila vrednost hemoglobina v starosti 30 ur 159 g/L (normalna vrednost v starosti enega dne 145–225 g/L, treh dni 165–207 g/L, enega tedna 135–215 g/L, dveh tednov 134–198 g/L, štirih tednov 107–171 g/L), retikulociti $245 \times 10^9/L$ (normalna vrednost: $51\text{--}110 \times 10^9/L$), trombociti $99 \times 10^9/L$ (normalna vrednost: $144\text{--}449 \times 10^9/L$), vrednost celokupnega bilirubina 199 $\mu\text{mol/L}$ (normalna vrednost: $< 197 \mu\text{mol/L}$), direktnega bilirubina 10,2 $\mu\text{mol/L}$. Pri deklici so določili KS A in da je RhD pozitivna in po Kellu negativna. Direkti Coombsov test (DCT) je bil pozitiven, določena so bila protitelesa anti-A IgG. Zaradi hiperbilirubinemije je potrebovala fototerapijo. Zaradi hude zgodnje zlatenice, blage anemije in zmerne trombocitopenije so deklico v starosti treh dni premestili na Klinični oddelek za neonatologijo Pediatrične klinike v Ljubljani za nadaljevanje diagnosticiranja in zdravljenja.

Ob sprejemu je bila novorojenka subikterična, imela je obojestranski subkonjunktivalni krvavitvi, sicer pa brez odstopov v somatskem kliničnem statusu. Akutno bilirubinsko encefalopatijo smo po točkovniku BIND (*angl.* bilirubin induced neurologic dysfunction, z bilirubinom povzročena nevrološka motnja) ocenili s 4 točkami. Ob sprejemu v starosti 100 ur so bili laboratorijski izvidi sledeči: levkociti $6,6 \times 10^9/L$, hemoglobin 152 g/L, trombociti $44 \times 10^9/L$, retikulociti $126 \times 10^9/L$ (2,8 %, normalna vrednost: 3–7 %), IRF (*angl.* immature reticulocyte fraction, delež nezrelih retikulocitov) 8,3 % (normalna vrednost: 14,5–24,6 %), RDW (*angl.* red blood cell distribution width, širina razporeditve eritrocitov) 15,8 %, segmentirani nevtrofilci 24 %, absolutno število nevtrofilcev (AŠN) $1584/\text{mm}^3$, celokupni bilirubin 254 $\mu\text{mol/L}$ (normalna vrednost: $< 205 \mu\text{mol/L}$) in direktni bilirubin

10,6 $\mu\text{mol/L}$. Elektrolitsko je bila deklica urejena. V plinski analizi venske krvi je bila vrednost karboksihemoglobina (COHb), določena s CO-oksimetrijo, 1,8 % (normalna vrednost 0,5–1,6 %). Zaradi nekonjugirane hiperbilirubinemije je deklica v starosti štirih dni ponovno potrebovala fototerapijo 16 ur, vrednosti bilirubina so ustrezno upadle. Znakov sveže krvavitve ni imela. Opravili smo UZ trebuha, ki ni pokazal splenomegalije ali znotrajtrebušne krvavitve, ter UZ glave. Vidna je bila striatna vaskulopatija obojestransko in majhna cista v kavdotalamičnem kotu desno, znakov za intrakranialno krvavitev pa ni bilo. Zaradi trombocitopenije pri novorojenki smo analizirali materin hemogram, ki je pokazal normalno koncentracijo trombocitov v periferni krvi ($350 \times 10^9/L$) ter nato opravili genotipizacijo HPA pri materi in novorojenki, ki ni pokazala neskladja (novorojenka in mati genotip HPA: HPA-1 A/A, HPA-2 A/B, HPA-3 A/A, HPA-4 A/A, HPA-5 A/A, HPA-6 A/A, HPA-9 A/A, HPA-15 A/B). Opravili smo tudi direkti test trombocitnih protiteles, ki je bil prvič nejasen. Zato smo ga opravili ponovno in je bil negativen. Trombocitnospecifičnih protiteles HPA, analiziranih z imunofluorescenčno tehniko, in protiteles HLA, analiziranih s tehniko verižne reakcije s polimerazo z uporabo sekvenčno specifičnih začetnih nukleotidov (*angl.* polymerase chain reaction using sequence-specific primers, PCR-SSP), nismo dokazali. Ob odpustu, v starosti 9 dni, so bili laboratorijski izvidi sledeči: celokupni bilirubin 201 $\mu\text{mol/L}$, direktni bilirubin 21 $\mu\text{mol/L}$, levkociti $10,4 \times 10^9/L$, hemoglobin 147 g/L, retikulociti $22,4 \times 10^9/L$ (0,5 %), RDW 15,6 %, trombociti $105 \times 10^9/L$, MPV 11,3 fl, segmentirani nevtrofilci 24 %, AŠN $2496/\text{mm}^3$. Vrednost trombocitov se je spontano zvišala. Deklica je bila na oddelku dojena, telesno težo je primerno pridobi-

vala, blato in vodo je odvajala primerno. Ob zadnji kontroli pri nas, opravljeni v starosti 6 tednov, je bila deklica brez težav, somatski in nevrološki status pa sta bila optimalna. V laboratorijskih izvidih je bila vrednost hemoglobina 106 g/L in vrednost trombocitov $263 \times 10^9/L$, retikulocitov 59×10^9 (1,29 %), levkocitov $6,5 \times 10^9/L$, segmentiranih nevtrofilcev 9 %, AŠN $660/mm^3$ (normalna vrednost: $> 1500/mm^3$). Ob zadnjem pregledu je izstopala nevtropenija, zaradi katere je bila ponovno pregledana v hemato-onkološki ambulanti v starosti 4 mesecev in pol, ko nevtropenija ni bila več prisotna.

3 Razpravljanje

Novorojenka v prikazanem primeru je imela hudo zgodnjo zlatenico, ki je najpogostejši razlog za podaljšano hospitalizacijo novorojenčkov (8). Rumeno obarvanje kože in sluznic nastane zaradi povišane koncentracije bilirubina v krvi – hiperbilirubinemije. Ta lahko nastane zaradi povečanega nastajanja bilirubina, ki je lahko posledica hemolize ali razpadanja eritrocitov po krvavitvah (npr. hematomi), zmanjšane konjugacije bilirubina ali zaradi premajhnega izločanja bilirubina iz telesa (9). Hemoliza novorojenčkovih eritrocitov povzroči razpad ali preoblikovanje eritrocitov in s tem preveliko obremenitev jeter z bilirubinom, ki niso zmožna zadostne konjugacije.

HBN nastane zaradi prehajanja alogenskih protiteles anti-A ali anti-B razreda IgG preko posteljice v krvni obtok ploda, kjer se vežejo na eritrocitne antigene in povzročijo razpad novorojenčkovih eritrocitov v vranici in s tem anemijo ter nekonjugirano hiperbilirubinemijo. Najbolj potentna podrazreda IgG sta IgG₁ in IgG₃. Prenos preko posteljice poteka s pomočjo Fc-receptorjev od drugega trimesečja nosečnosti do

poroda; prej in v večji količini se preko posteljice prenese podrazred IgG₁ (3). Na HBN moramo pomisliti ob hitro razvijajoči se ali težki zgodnji hiperbilirubinemiji ob negativnem ICT pri materi, pozitivnem ICT pri materi in/ali znakih fetalnega hidropsa oz. znakih anemije pri novorojenčku, pozitivnem DCT pri novorojenčku, hemolizi, vidni na krvnem razmazu, ali pri dolgotrajni hiperbilirubinemiji (10).

Do uvedbe zaščite z anti-D imunoglobulini RhD-negativnih nosečnic leta 1969 je bil najpogostejši vzrok HBN neskladje v krvnoskupinskem sistemu RhD. Danes pa je HBN zaradi tega neskladja redka zaradi sistematične zaščite vseh RhD-negativnih žensk v 28. tednu nosečnosti z imunoglobulini anti-D (1,3,11). Z uvedbo prenatalne genotipizacije plodove DNK iz venske krvi matere med 25. in 26. tednom nosečnosti bodo odslej zaščitni odmerki imunoglobulinov anti-D prejele le nosečnice, ki nosijo RhD-pozitiven plod (1). Novi program prenatalne zaščite so sprejeli na zdravstvenem svetu Ministrstva za zdravje Republike Slovenije, zakonodajalec pa je maja 2018 objavil Pravilnik o spremembah Pravilnika o transfuzijskih preiskavah in postopkih ob transfuziji (Uradni list RS št. 32/2018), ki je osnova za izvedbo programa. V razvitem svetu je tako dandanes najpogostejši vzrok HBN neskladje v krvnoskupinskem sistemu ABO (2). Neskladje v sistemu ABO je prisotno pri 15–20 % vseh parov mati/plod, a se HBN razvije le pri 1 % takih parov. V večini primerov HBN ima mati krvno skupino O, otrok pa najpogostejše A (1/150 rojstev), redkeje tudi B (3). Naravno prisotna protitelesa anti-A in anti-B pri materi so sicer večinoma razreda IgM, ki ne prehajajo preko posteljice. Kot posledica izpostavljenosti nekaterim okoljskim antigenom v hrani, bakterijah in virusih pa lahko nastanejo

tudi protitelesa IgG. Zato lahko pride do HBN že v prvi nosečnosti (12). Zaradi slabše razvitih antigenov A in B na površini eritrocitov ploda je klinična slika HBN zaradi anti-A ali anti-B neskladja običajno blažja kot HBN, povzročena zaradi neskladja anti-D. Novorojenček ima pogosto le hiperbilirubinemijo, redkeje tudi anemijo (3). Diagnozo potrdimo s preiskavami, ki potrjujejo povečan razpad eritrocitov, in s preiskavami, ki potrjujejo kompenzacijsko povečano nastajanje eritrocitov (Tabela 1) (12,13). Specifične transfuzijske preiskave nam potrdijo imunski vzrok hemolize. Pri materi določimo KS in ICT, pri otroku KS, DCT in elucijo po Luiju. V primeru negativnih izvidov lahko opravimo tudi ICT (2,10,14). Etiologijo HBN nam pojasni specifikacija protiteles (2). Elucijo po Luiju opravimo v primeru negativnega DCT ob sumu na HBN, pri čemer s hitro spremembo temperature od -30°C na $+37^{\circ}\text{C}$ odstranimo anti-A oz. anti-B protitelesa z membrane novorojenčkovih eritrocitov, nato dodamo eritrocite z antigeni A oz. B in v primeru aglutinacije dokažemo prisotnost specifičnih protiteles (2,14,15). V primeru neskladja ABO je ICT pri materi negativen,

saj HBN povzročajo naravno prisotna protitelesa. Pozitiven je lahko navzkrižni preizkus med novorojenčkovo plazmo in reagenčnimi eritrociti znane KS. Zdravljenje HBN se usmerja predvsem k zniževanju hiperbilirubinemije, da se prepreči nastanek akutne in kronične bilirubinske encefalopatije oz. kernikterusa (*angl.* kernicterus spectrum disorder, KSD), ki se lahko kaže z blažjo ali težjo klinično sliko. Ob najhujšem poteku bolezni ima otrok distonijo, horeoatetozo, parezo pogleda navzgor ter utrpi okvaro sluha in displazijo sklenine, saj nekonjugirani bilirubin prehaja krvno-možgansko pregrado in deluje nevrotoksično (16). Zdravljenje hiperbilirubinemije pričnemo z intenzivno fototerapijo in ustreznim hidriranjem novorojenčka. Pri hujši hemolizi in visoki hiperbilirubinemiji je potrebna izmenjalna transfuzija. Prav neskladje ABO je najpogostejši vzrok za izmenjalno transfuzijo (17,18). HBN lahko zdravimo tudi z intravenuskimi imunoglobulini, ki zmanjšajo potrebo po fototerapiji in izmenjalni transfuziji, ne zmanjšajo pa potrebe po transfuziji eritrocitov (3). Če se anemija pojavi že med nosečnostjo, je potrebna znotrajmaternična transfuzija (10).

Tabela 1: Preiskave, ki jih opravimo za potrditev hemolize pri novorojenčku (povzeto po Mitra in Rennie, Porter in Dennis) (8,9).

Preiskave, ki potrdijo povečan razpad eritrocitov oz. povečano presnovo hemoglobina	Preiskave, ki potrdijo kompenzacijsko povečano nastajanje eritrocitov
Koncentracija hemoglobina.	Retikulocitoza.
Koncentracija bilirubina.	Povečan delež nezrelih retikulocitov (IRF).
Delni tlak CO v izdihanem zraku.	Povečana širina razporeditve eritrocitov (RDW).
Delež karboksihemoglobina, izmerjen v % s CO-oksimetrijo.	Nezrele rdeče celice v krvnem razmazu (normoblasti, eritroblasti).
Hemoglobinurija ob odsotnosti hematurije.	

IRF: (*angl.* immature reticulocyte fraction, delež nezrelih retikulocitov), RDW: (*angl.* red blood cell distribution width, širina razporeditve eritrocitov).

Diferencialno diagnostično moramo ob HBN in negativnem DCT razmišljati o nepravilnosti membrane eritrocita (dedna sferocitoza), pomanjkanju eritrocitnih encimov (pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ali piruvatne kinaze) ter o talasemiji (10).

Novorojenka v prikazanem primeru je imela klinično sliko in laboratorijske izvide, skladne s HBN. Pri deklici in materi smo ugotovili neskladje v krvnoskupinskem sistemu ABO; mati je imela KS O, deklica KS A. Imunski vzrok hemolize smo dokazali s pozitivnim DCT pri deklici, prisotna so bila IgG anti-A protitelesa. Po pričakovanju je bil ICT pri materi negativen. Deklico smo zdravili z intenzivno fototerapijo, po kateri so se vrednosti bilirubina ustrezno znižale.

Poleg anemije in nekonjugirane hiperbilirubinemije je v prikazanem primeru izstopala še trombocitopenija. Trombocitopenija pri novorojenčku je redka, s prevalenco 0,9 % (19). Trombocitopenijo pri novorojenčkih razdelimo na zgodnjo, ki se pojavi v prvih 72 urah življenja, in pozno, ki se pojavi po prvih 72 urah (20). Najpogostejši vzrok hude trombocitopenije (trombociti pod $50 \times 10^9/L$) pri zdravih novorojenčkih je fetalna in neonatalna aloimunska trombocitopenija (FNAIT) (27 %) (19,21). Mehanizem nastanka FNAIT je tako kot pri HBN prenos aloimunskih protiteles preko posteljice in vezave le-teh na trombocitne antigene, ki jih je plod podedoval od očeta. Pojavnost FNAIT v literaturi je 1/1000–2000 živorojenih otrok (6,19,22). Alosenzibilizacija matere lahko nastane med nosečnostjo ali med transfuzijo trombocitov. FNAIT se lahko pojavi že med prvo nosečnostjo, potek pa je hujši z vsako naslednjo nosečnostjo. Senzibilizacijo povzročajo specifični trombocitni antigeni HPA (*angl.* human platelet antigen), ki so na trombocitih izraženi od 16. nosečno-

stnega tedna dalje, izraženi pa so tudi na trofoblastih posteljice. Poznamo 35 različnih trombocitnih antigenov, najpogosteje pa FNAIT povzročijo protitelesa anti-HPA-1a (80–90 %). Druga najpogostejša protitelesa so protitelesa anti-HPA-5b (10–15 %) (19,22). Incidenca HPA-1a negativnih oseb med belci je 2,5 %. Le 10 % HPA-1a negativnih nosečnic, ki nosijo HPA-1a pozitiven plod, bo razvilo protitelesa anti-HPA-1a. Razvoj protiteles je pomembno povezan s prisotnostjo antigena HLA-DRB3*0101, ki je prisoten pri tretjini HLA-1a negativnih oseb (4,16). Kar 90 % nosečnic, ki tvori protitelesa, ima prisoten antigen HLA-DRB3*0101 (22). FNAIT lahko nastane tudi zaradi prenosa avtoimunskih protiteles pri materi s primarno imunsko trombocitopenijo (ITP) (22).

V literaturi so opisani redki primeri FNAIT, povzročeni s protitelesi anti-A in anti-B ter anti-HLA-A in anti-HLA-B (6). Trombociti imajo na svoji površini izraženo tudi majhno količino antigenov A in B. 7 % populacije s KS A in 5 % s KS B pa naj bi imelo več kot 2 SD antigenov A oz. B na površini trombocitov (tudi do 20.000) (6,7). Opisan je primer družine, v kateri sta imela 2 otroke s KS B in visoko izraženim antigenom B na trombocitih ob rojstvu hudo trombocitopenijo zaradi fetomaternalnega neskladja v krvnoskupinskem sistemu ABO (mati KS O, specifična trombocitna protitelesa niso bila dokazana) (23). Tretji otrok, ki se je rodil isti materi, in je imel KS A, trombocitopenije ni utrpel. Pri očetu otrok in obeh otrocih s KS B so opredelili trombocite z visoko izraženimi antigeni B, kar je lahko vodilo do razpada trombocitov tudi s protitelesi proti antigenoma A in B (7). Diferencialno diagnozo trombocitopenije pri novorojenčkih opisujemo v Tabeli 2.

FNAIT lahko poteka brez ali z znaki hemoraške diateze (petehije, hematomi,

sluznične krvavitve, krvavitve v mrežnico, krvavitve iz prebavil ali redkeje iz sečil) (22). V 10–26 % pride do znotrajlobanjske krvavitve, ki je redek, a resen, lahko tudi smrtni zaplet FNAIT (22). Znotrajlobanjska krvavitve nastane pri FNAIT najpogosteje v temporalnem režnju. Najpogosteje nastane prenatalno (80 %), po rojstvu pa je največja verjetnost za nastanek znotrajlobanjske krvavitve v prvih 96 urah (6,22). V laboratorijskih izvidih izstopa samo trom-

bocitopenija, ki se prvih 48 ur pogloblja in nato spontano izzveni v 2–6 tednih.

Zdravljenje trombocitopenije je odvisno od stopnje trombocitopenije in klinične slike. Za transfuzijo trombocitov se odločimo, če je vrednost trombocitov pod $30 \times 10^9/L$ oz. že pri vrednosti pod $50 \times 10^9/L$, če so pridruženi znaki hemoraške diateze ali druge bolezni (21,24). Čeprav darovalčevi trombociti niso skladni z materinimi protitelesi, transfuzija vsaj začasno dvigne vrednost trombocitov in zmanjša verjetnost krvavitve (6). Če je mogoče, lahko uporabimo materine trombocite oz. trombocite HPA-1a negativnih darovalcev, sicer pa lahko uporabimo zlitje več trombocitnih enot različnih darovalcev (21). Za podaljšanje preživetja trombocitov lahko novorojenčku predpišemo intravenske imunoglobuline v odmerku 0,4 g/kg/dan 2–5 dni (6).

V prikazanem primeru nismo dokazali specifičnih trombocitnih protiteles (HPA, HLA). Opravili smo tudi genotipizacijo HPA pri materi in novorojenki, vendar neskladja nismo dokazali. Prav tako novorojenkina mati ni imela trombocitopenije, s čimer smo izključili prisotnost avtoimunskih protiteles ob morebitni ITP pri materi. Glede na opravljene preiskave je bila trombocitopenija pri novorojenki najverjetneje posledica prisotnosti protiteles anti-A in vezave le-teh na antigen A na trombocitih. Deklica zdravljenja ni potrebovala. Trombocitopenija je v 6 tednih spontano izzvenela.

Nevtropenija, ki smo jo ugotavljali tudi pri naši novorojenki, lahko kar v 45 % primerov spremlja HBN. Nastane zaradi prevlade eritropoeze v kostnem mozgu in ni odvisna od stopnje HBN,

Tabela 2: Diferencialna diagnoza trombocitopenije pri novorojenčku glede na čas nastanka (povzeto po Lozar Krivec in sod.) (18).

Zgodnja trombocitopenija	<ul style="list-style-type: none"> • Aloimunska. • Avtoimunska. • Prirojene okužbe (CMV, toksoplazma, virus rdečk, HIV). • Dedna (sindrom Wiskott-Aldrich, TAR, CAMT). • Insuficienca posteljice (preeklampsija, sladkorna bolezen). • Perinatalna asfiksija. • Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK). • Tromboza aorte ali ledvične vene. • Prirojena levkemija. • Sindrom Kasabach-Merrit. • Presnovne bolezni (propionska in metilmanonska acidurija). • Trisomija kromosomov 13, 18, 21. • Nedonošenost. • Zahiranost.
Pozna trombocitopenija	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsa. • Nekrotizirajoči enterokolitis. • Prirojene okužbe (CMV, toksoplazma, virus rdečk, HIV) • Dedna (TAR, CAMT). • Avtoimunska. • Sindrom Kasabach-Merrit. • Presnovne bolezni (propionska in metilmanonska acidurija). • V povezavi z zdravili.

TAR: (*angl.* thrombocytopenia without radius, trombocitopenija in odsotnost koželjnice), CAMT: (*angl.* congenital amegacaryotic thrombocytopenia, prirojena amegakariocitna trombocitopenija).

zdravljenja ali specifičnih protiteles ter ponavadi spontano izzveni (25).

4 Zaključek

Klinični primer deklice, ki je ob neskladju KS ABO razvila hemolitično anemijo in trombocitopenijo, opisan v tem članku, pa je v literaturi le redko opisan. Hemolitična anemija in trombocitopenija nastaneta zaradi prenosa

materinih protiteles razreda IgG, ki so usmerjena proti antigenom A oz. B, ki jih je plod podedoval od očeta, in so prisotna tako na eritrocitih kot trombocitih. Ob izključitvi drugih vzrokov za nastanek trombocitopenije, moramo pomisliti tudi na FNAIT, povzročeno zaradi prisotnosti protiteles anti-A in anti-B.

Starši deklice se strinjajo z objavo primera.

Literatura

1. Železnik K, Dovč-Drnovšek T, Rožman P, Brič I. Preventiva in diagnostika hemolitične bolezni ploda in novorojenčka. *Zdrav Vestn.* 2012;81 Supl 2:312–21.
2. Basu S, Kaur R, Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: current trends and perspectives. *Asian J Transfus Sci.* 2011 Jan;5(1):3–7.
3. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* 2015;2015(1):146–51.
4. Polin AR, Fox WW, Abman SH. *Fetal and Neonatal Physiology.* Volume 2. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. pp. 1500–8.
5. Rudmann SV. ur. *Textbook of blood Banking and Transfusion Medicine.* 2nd Ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p.75-6.
6. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol.* 2013 Apr;161(1):3–14.
7. Curtis BR, Edwards JT, Hessner MJ, Klein JP, Aster RH. Blood group A and B antigens are strongly expressed on platelets of some individuals. *Blood.* 2000 Aug;96(4):1574–81.
8. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017 Dec;78(12):699–704.
9. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician.* 2002 Feb;65(4):599–606.
10. Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007 Mar;92(2):F83–8.
11. Brič I, Ogrizek-Pelkič K, Vogler A. Hemolitična bolezen ploda in novorojenčka-prikaz primera. *Zdrav Vestn.* 2003;72:671–3.
12. Geaghan SM. Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization. *Semin Perinatol.* 2011 Jun;35(3):148–54.
13. Christensen RD, Yaish HM. Hemolytic Disorders Causing Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol.* 2015 Sep;42(3):515–27.
14. Desjardins L, Blajchman MA, Chintu C, Gent M, Zipursky A. The spectrum of ABO hemolytic disease of the newborn infant. *J Pediatr.* 1979 Sep;95(3):447–9.
15. van Rossum HH, de Kraa N, Thomas M, Holleboom CA, Castel A, van Rossum AP. Comparison of the direct antiglobulin test and the eluate technique for diagnosing haemolytic disease of the newborn. *Pract Lab Med.* 2015 Oct;3:17–22.
16. Usman F, Diala UM, Shapiro SM, Le Pichon JB, Slusher TM. Acute Bilirubin Encephalopathy and its Progression to Kernicterus: current Perspectives. *Dovepres.* 2018;8:33–44.
17. Davutoğlu M, Garipardıç M, Güler E, Karabiber H, Erhan D. The etiology of severe neonatal hyperbilirubinemia and complications of exchange transfusion. *Turk J Pediatr.* 2010 Mar-Apr;52(2):163–6.
18. Lozar Krivec J, Vidaković M, Soltirovska-Šalamon A. Haemolytic disease of newborn. *Zdrav Vestn [Internet].* 28Oct.2018 [cited 19Nov.2018];87(9-10):405-16. Available from: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/2659>
19. Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6(1):e15–21.
20. Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, van der Bom JG, Stanworth SJ, Lopriore E. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2014 Jun;7(3):387–95.

21. Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert Rev Hematol*. 2017 Aug;10(8):729–37.
22. Brojer E, Husebekk A, Dębska M, Uhrynowska M, Guz K, Orzińska A, et al. Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Pathogenesis, Diagnostics and Prevention. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Aug;64(4):279–90.
23. Curtis BR, Fick A, Lochowicz AJ, McFarland JG, Ball RH, Peterson J, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with maternal-fetal incompatibility for blood group B. *Transfusion*. 2008 Feb;48(2):358–64.
24. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Sep;88(5):F359–64.
25. Blanco E, Johnston DL. Neutropenia in infants with hemolytic disease of the newborn. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jun;58(6):950–2.