

Pregledni članek / Review article

TROMBOCITOPENIJA PRI NOVOROJENČKIH

THROMBOCYTOPENIA IN THE NEWBORN

A. Kovač¹, D. Paro Panjan²*(1) Razvojna ambulanta, Zdravstveni dom Kranj, Kranj, Slovenija**(2) Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Trombocitopenija je ena najpogostejših hematoloških bolezní pri novorojenčku. Po nekaterih študijah je prisotna pri 1 do 5 % novorojenčkov, na intenzivnih enotah pa kar pri 20 do 35 % novorojenčkov. Lahko je posledica zmanjšane tvorbe ali povečane porabe trombocitov, zadrževanja trombocitov v vranici ali kombinacije vseh treh mehanizmov. V članku je prikazana opredelitev trombocitopenije glede na materine, placentarne in otrokove bolezni, ki jo povzročajo. Eden najpogostejših vzrokov trombocitopenije so okužbe. Najpogostejši vzrok težke trombocitopenije pri sicer zdravih novorojenčkih je aloimunska trombocitopenija. Najresnejši zaplet, ki lahko nastane pri težki trombocitopeniji, je znotrajlobanjska krvavitev. Pri obravnavi novorojenčka s trombocitopenijo moramo diferencialnodiagnostično upoštevati številne etiološke možnosti, odločitev o zdravljenju pa mora temeljiti na celoviti presoji klinične slike. V zadnjem delu članka je predstavljena analiza novorojenčkov s trombocitopenijo, obravnavanih na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike v Ljubljani od januarja 2000 do aprila 2005.

Ključne besede: trombocitopenija, novorojenčki, klinična slika, diagnostika, zdravljenje.

ABSTRACT

Thrombocytopenia is one of the most common haematological problems in neonates. According to some studies, thrombocytopenia occurs in 1 to 5% of newborns. However, in intensive care units 20 to 35% of newborns can be affected. Thrombocytopenia can be caused by impaired platelet production, increased platelet consumption, splenic sequestration, or a combination of all three mechanisms. The article presents the classification of thrombocytopenia according to maternal, placental and neonatal conditions. Infections are one of the most common causes of thrombocytopenia. However, in otherwise healthy newborns, alloimmune thrombocytopenia constitutes the most frequent cause of severe thrombocytopenia. The most serious complication associated with severe thrombocytopenia is intracranial haemorrhage. In treating the newborn with thrombocytopenia, it is crucial to consider the numerous aetiological possibilities in the differential diagnosis. The decision on treatment should be based on the evaluation of the whole clinical picture. The final part of the article presents an analysis of treated newborns with thrombocytopenia in the Neonatal Department, University Children's Hospital in Ljubljana, between January 2000 and April 2005.

Key words: thrombocytopenia, newborns, clinical picture, diagnosis, treatment.

UVOD

Trombociti so fragmenti, ki se v kostnem mozgu sproščajo iz megakariocitov in prehajajo v kri, kjer živijo 7–10 dni. Trombopoza se prične v kostnem mozgu s pluripotentno matično celico, ki se preko več vmesnih stopenj postopno diferencira v megakariocit. Ob tem se na membrani celic pojavljajo različni proteini s številnimi antigenskimi mesti. Klinično pomembni sta dve skupini trombocitnih aloantigenov. Prva vključuje antigene, ki so prisotni tudi na ostalih telesnih celicah (antigeni skupine ABO, HLA tipa I). Drugo skupino predstavljajo antigeni HPA (angl. *human platelet antigens*), ki so specifični za trombocite. Ti so glavni mediator imunskih odzivov, ki povzročajo težko trombocitopenijo novorojenčka (1). Nastajanje in razgradnja trombocitov pri novorojenčkih sta podobna kot pri starejših otrocih in odraslih (2), prav tako je podobno tudi povprečno število trombocitov v krvi, ki se giblje med $150 \times 10^9/l$ in $450 \times 10^9/l$ (1).

Trombocitopenija je ena najpogostejših hematoloških bolezni novorojenčka. Zanj je značilno, da je število trombocitov manjše od $150 \times 10^9/l$, čeprav imajo tudi nekateri zdravi novorojenčki (predvsem tisti z nizko porodno težo) vrednosti približno $100 \times 10^9/l$ (2). Po nekaterih študijah je trombocitopenija prisotna pri 1 do 5 % vseh novorojenčkov, vrednosti trombocitov pod $50 \times 10^9/l$ pa pri 0,1 do 0,5 % (4, 5). Na intenzivnih enotah ima trombocitopenijo kar 20 do 35 % novorojenčkov; pri 20 % teh so vrednosti trombocitov nižje od $50 \times 10^9/l$ (2, 4). Večina novorojenčkov s trombocitopenijo ima blago znižano število trombocitov ($50\text{--}100 \times 10^9/l$), ki se običajno normalizira samo od sebe.

Trombocitopenija je lahko prisotna že pred rojstvom, npr. pri prirojenih okužbah, kromosomskih anomalijah ter materinih avtoimunskih boleznih ali pa je posledica aloimunskih vzrokov (6).

Klinično se trombocitopenija lahko kaže kot povečana nagnjenost h krvavitvam. Najresnejša posledica težke trombocitopenije je znotrajlobanjska krvavitev, ki je povezana z aloimunizacijo in stopnjo nedonošenosti (6).

VZROKI TROMBOCITOPENIJE

Trombocitopenija je lahko posledica zmanjšane tvorbe, povečane porabe ali zadrževanja trombocitov v vranici, najpogosteje pa kombinacije dveh ali treh mehanizmov. Neonatalno trombocitopenijo lahko opredelimo glede na mehanizem nastanka ali glede na izvor nastanka. Izvor so lahko materine bolezni, bolezni posteljice ali bolezni novorojenčka.

BOLEZNI OZ. STANJA PRI MATERI, KI POVZROČAJO TROMBOCITOPENIJO NOVOROJENČKA

Trombocitopenijo ploda in kasneje novorojenčka lahko povzročajo materine presnovne bolezni (sladkorna bolezen, hipertiroidizem), zdravila, ki jih mati prejema med nosečnostjo (npr. heparin, antikonvulzivi, nesteroidni antirevmatiki) ter okužbe in druge akutne bolezni, ki jih mati preboleva v času nosečnosti. Med slednje sodijo zlasti sindrom HELLP (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*), preeklampsija, huda hipertenzija in druge bolezni, ki povzročajo diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK) (1–3). Vzrok trombocitopenije so lahko tudi materina protitelesa IgG proti trombocitom, ki prehajajo preko posteljice in povzročajo razgradnjo otrokovih trombocitov. Govorimo o imunski trombocitopeniji, kamor uvrščamo tudi trombocitopenijo novorojenčka zaradi avtoimunske bolezni matere in aloimunske trombocitopeniji novorojenčka (2).

Pri **trombocitopeniji novorojenčka zaradi avtoimunske bolezni matere** gre za prenos materinih avtoprotiteles, usmerjenih proti antigenu, ki je skupen materinim in otrokovim trombocitom. Prisotna so pri različnih avtoimunskih boleznih matere: idiopatski oz. imunski trombocitopenični purpuri (ITP), sistemske eritematozne lupusu (SLE) ali hipertiroidizmu; lahko pa njihov nastanek sprožijo tudi zdravila (2, 3, 6). Literatura navaja, da se trombocitopenija pri novorojenčkih, katerih matere imajo omenjene bolezni, pojavi le v približno 10 %, težke krvavitve, vključno s krvavitvijo v glavi, pa v manj kot 1 % primerov (7). Vrednosti novorojenčkovih trombocitov so v sklopu navedenih etioloških stanj običajno nad

$50 \times 10^9/l$, lahko pa padejo tudi pod $20 \times 10^9/l$. Najnižja vrednost je ponavadi prisotna 1.–3. dan po rojstvu (3). Število trombocitov se nato v nekaj dneh spontano dvigne, trombocitopenija pa povsem izzveni v 1–3 mesecih, ko se iz otrokove krvi odstranijo materina protitelesa (8).

Aloimunska trombocitopenija novorojenčka je najpogostejši vzrok težke trombocitopenije pri sicer zdravih novorojenčkih in se pojavlja pri 1/1.000–2.000 rojstev (3). Gre za prenos protiteles, ki jih razvije mati, izpostavljena tujemu (očetovemu) antigenu na otrokovih trombocitih. Imenujemo jih aloprotitelesa. Njihov nastanek sprožijo trombocitni antigeni skupine HPA (najpogosteje HPA-1a, HPA-5b, HPA-3a). Pri evropskih prebivalcih jo v 75 % povzroča antigen HPA-1a, ki je zelo imunogen. HPA-1 je antigen, ki ima dve serološki obliki: HPA-1a, ki je pogostejša, in HPA-1b, ki je redkejša. Le približno 2 % evropske populacije je homozigotne za HPA-1b. V primeru aloimunske trombocitopenije je mati najpogosteje homozigot za HPA-1b, oče in otrok pa imata antigen HPA-1a (1, 3). Produkcija aloprotiteles je pri materah različno izražena, zato pride do trombocitopenije ploda oziroma novorojenčka le v 3 % nosečnosti z neskladnimi antigeni (6). V nasprotju s trombocitopenijo novorojenčka zaradi avtoimunske bolezni matere je pri tej obliki pri novorojenčkih večkrat prisotna težka trombocitopenija ($< 20 \times 10^9/l$), pri približno 20 % otrok s to obliko trombocitopenije pa pride do znotrajlobanjske krvavitve (v polovici primerov že pred rojstvom). Bolezen se v prvih dneh po rojstvu slabša in za preprečevanje zapletov je običajno potrebno zdravljenje z ustreznimi koncentriranimi trombociti. Če je le mogoče, uporabimo HPA-1a negativne koncentrirane trombocite. Naravni potek bolezni vodi do ozdravitve v starosti 3–4 tednov (3). Pri vsakem naslednjem otroku z neskladnimi antigeni je trombocitopenija izražena z enako ali večjo intenzivnostjo (1).

BOLEZNI POSTELJICE, KI POVZROČAJO TROMBOCITOPENIJO NOVOROJENČKA

Bolezni posteljice so redek vzrok trombocitopenije novorojenčka (2). Horioangiomi (benigni žilni

tumorji oz. arteriovenske malformacije posteljice), ki merijo več kot 5 cm v premeru, so povezani s številnimi zapleti, kot so npr. polihidramniji, fetalna hemolitična anemija, fetalna kardiomegalija, zavrtta rast plodu (IUGR), preeklampsija, prezgodnji porod, abrupcija posteljice. Redko je prisotna tudi neonatalna trombocitopenija, ki je posledica poškodb trombocitov v žilah tumorja, lahko pa tudi diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) (9).

O trombocitopeniji pri novorojenčkih govorimo tudi v primeru, kadar so v žilju posteljice prisotni krvni strdki in pri abrupciji placente (prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice), ki jo pogosto spremlja DIK, ki vodi v trombocitopenijo.

BOLEZNI NOVOROJENČKA, KI POVZROČAJO TROMBOCITOPENIJO

V večini primerov je prisotna povečana razgradnja oziroma poraba trombocitov in/ali sekvestracija.

Pri številnih hudo bolnih novorojenčkih na intenzivnih enotah povečana poraba trombocitov ni povezana s specifičnim bolezenskim stanjem. Pojavi se praviloma 2. dan po rojstvu, najnižje vrednosti doseže 4. dan in izzveni do 10. dne. 20 % teh otrok ima vrednosti trombocitov pod $50 \times 10^9/l$ (2).

Trombocitopenija novorojenčka lahko spremlja okužbe pred rojstvom in po njem z bakterijami, virusi (v sklopu TORCH, HIV), glivami (kandida) in s paraziti (1). Lahko je prvi in edini zgodnji znak bakterijske sepse (3). Prisotna je pri številnih boleznih, ki vodijo v DIK (sepsa, šok, asfiksija, sindrom dihalne stiske (RDS), mekonijska aspiracija, tromboza), pri perinatalni asfiksiji, pri 80–90 % otrok z nekrotizirajočim enterokolitisom (NEK), pri katerih pride do aktivacije in imobilizacije trombocitov na mestu vnetja (3). Ob hemolitični bolezni novorojenčka pride do trombocitopenije zaradi izmenjalne transfuzije z nizko vsebnostjo funkcionalnih trombocitov, hipersplenizma in zmanjšane tvorbe trombocitov (10), lahko pa tudi zaradi imunske reakcije (protitelesa proti antigenu Rh na trombocitih) (1). Lokalizirana poraba trombocitov in oblikovanje trombov se lahko pojavi

v velikem hemangiomu pri sindromu Kasabach-Merritt in pri trombozah (npr. pri ledvični venski trombozi ali v povezavi z umbilikalnim katetrom) (1, 2).

Trombocitopenijo srečamo tudi v povezavi s policitemijo, IUGR, hiperbilirubinemijo, fototerapijo, pri boleznih dihal (RDS, pljučna hipertenzija, mekonijska aspiracija), med umetnim predihavanjem, zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO; trombociti se prilepljajo na notranje površine cevja za zunajtelesni krvni obtok), pri prirojenih cianotičnih srčnih boleznih in ob hipotermiji (< 32 °C). Mehanizem trombocitopenije v večini teh primerov ni znan (1).

Prirojene oziroma podedovane trombocitopenije, kot so Wiskott-Aldrichov sindrom (na X kromosom vezana mikrotrombocitopenija, imunske nepravilnosti, motnja delovanja trombocitov), sindrom TAR (angl. *thrombocytopenia absent radius syndrome*; sindrom trombocitopenije, ki se deduje avtosomno recesivno, z odsotnim radiusom ter morebitnimi drugimi nepravilnostmi kosti in srca) in prirojena amegakariocitna trombocitopenija (znižano število trombocitov ob rojstvu, nato še znižano število drugih krvnih celic, motnja v receptorju za trombopoetin), so zelo redki vzroki znižanega števila trombocitov pri novorojenčku.

Znižano število trombocitov je lahko prisotno tudi pri kromosomskih anomalijah (npr. trisomijah 13, 18, 21, Turnerjevem sindromu) in prirojenih boleznih, pri katerih pride do toksične poškodbe megakariocitov (sindrom rdečk, CMV) (1, 2, 6). Tvorba trombocitov je znižana tudi pri nekaterih boleznih kostnega mozga (npr. prirojena levkemija, osteopetroza, histiocitoza, mieloproliferativni sindrom, nekatere bolezni presnove) (1, 6).

KLINIČNA SLIKA

Novorojenček s trombocitopenijo je lahko brez bolezenskih znakov, lahko so prisotni znaki povečane nagnjenosti k krvavitvam (klinično ugotovljena krvavitve) ali drugi znaki sistemske bolezni, kot so letargija, razdražljivost, slabo prebavljanje hrane, temperaturna nestabilnost ipd.

Pri vrednostih trombocitov < 60 x 10⁹/l se lahko pojavijo generalizirane površinske petehije ob manjših poškodbah ali zvišanem venskem tlaku. Pri vrednostih trombocitov < 20 x 10⁹/l lahko pride do sluzničnih (npr. gastrointestinalnih) in drugih spontanah krvavitve; pri težki aloimunski trombocitopeniji pa tudi do znotrajlobanjskih krvavitve. Velike podkožne in mišične krvavitve so običajno posledica motenj v strjevanju krvi in ne trombocitopenije (2).

DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Algoritem diagnostičnega pristopa k novorojenčku s trombocitopenijo je prikazan na Sliki 1.

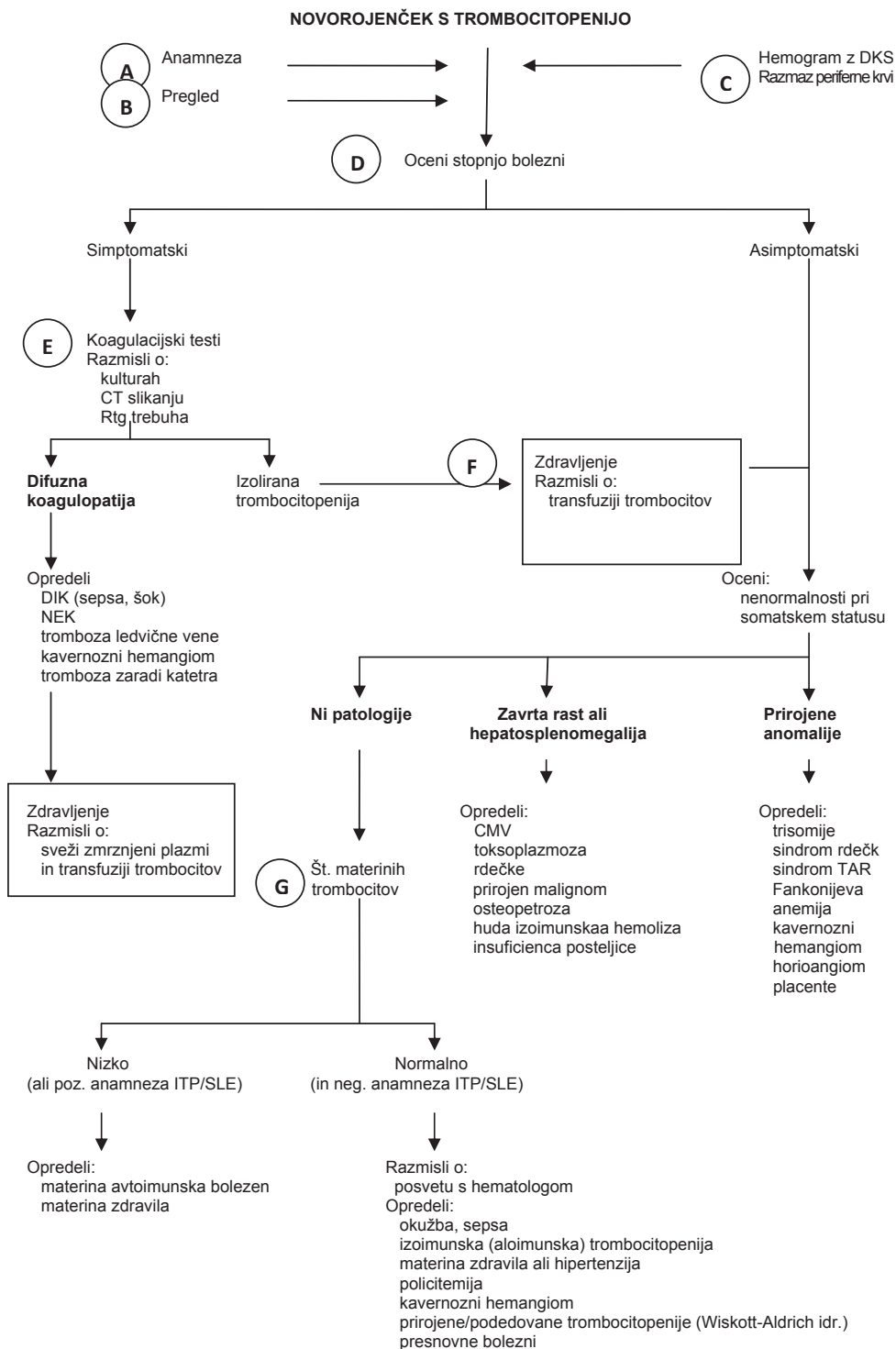
Diagnostični pristop pričnemo s skrbno anamnezo (Slika 1, A). Pozorni smo na prisotnost trombocitopenije pri drugih družinskih članih, podatke o znotrajlobanjski krvavitvi pri sorojencih, materine avtoimunske bolezni, ki bi lahko povzročale trombocitopenijo (ITP, SLE) ter potek nosečnosti. Pozanimati se moramo, kakšna je bila posteljica. Sledi ocena dejavnikov tveganja za bakterijsko okužbo, kot so nedonošenost, prezgodnji razpok mehurja in amnionitis. Ocenimo tudi možnost okužbe z virusom HIV (2, 11).

Ob pregledu novorojenčka (Slika 1, B) smo pozorni na zaostanek v rasti, izpuščaje, zlatenico, hepatosplenomegalijo, prirojene anomalije in kavernoze hemangiome (2, 11).

Odvzamemo kri za določitev celotnega hemograma (v primeru sumljive anamneze ali klinično jasnih krvavitve odvezamo že popkovno kri) (Slika 1, C). Če je ob trombocitopeniji prisotna tudi anemija, gre lahko za hemolizo, okužbo ali prirojeno levkemijo. Izrazita levkocitoza spremlja prirojeno levkemijo, nevtropenija pa okužbo. Veliko nam pove tudi razmaz periferne krvi: fragmentirani eritrociti in veliki trombociti lahko nakazujejo okužbo ali DIK; močna normoblastemija je prisotna pri ekstramedularni hematopoezi; majhne trombocite pri dečku vidimo pri Wiskott-Aldrichovem sindromu; velike trombocite pa ob prirojenih sindromih s povečanim volumnom ali pospešeno razgradnjo trombocitov (6, 11).

Slika 1. Algoritem diagnostičnega pristopa pri novorojenčku s trombocitopenijo (povzet po Lane PA, Nuss R. (5)).

Figure 1. Algorithm for the diagnostic approach to the newborn with thrombocytopenia (summarized according to Lane PA, Nuss R. (5)).



Če ima novorojenček znake sistemske bolezni, s koagulacijskim presejanjem (fibrinogen, PČ, PTČ, TČ) preverimo morebitno difuzno koagulopatijo (Slika 1, E) (3, 11). Ob sumu na sepsa opravimo mikrobiološke preiskave, ob znakih NEK ali ob sumu na znotrajlobanjsko krvavitev pa napravimo ustrezne slikovne preiskave.

V primeru IUGR ali ob prisotni hepatosplenomegaliji odvezamo protitelesa na TORCH. V primeru, da sumimo na hemolizo, določimo krvno skupino matere in otroka ter napravimo Coombsov test.

Če novorojenček s trombocitopenijo nima bolezenskih znakov, določimo število materinih trombocitov (Slika 1, G). Nižje vrednosti kažejo na trombocitopenijo novorojenčka v povezavi z avtoimunsko boleznijo matere, redkeje na podedovano trombocitopenijo (2). Število materinih trombocitov je ob avtoimunski bolezni lahko tudi normalno, če je povečana razgradnja trombocitov kompenzirana, kar je pogostejše pri materah, ki so imele splenektomijo (6, 11).

V primeru normalnih vrednosti materinih trombocitov (in negativne anamneze glede avtoimunske bolezni) moramo napraviti preiskave za morebitno avtoimunsko trombocitopenijo novorojenčka. Določimo materin in očetov (po potrebi tudi otrokov) fenotip HPA in ocenimo prisotnost protitrombocitnih protiteles v materinem serumu (predvsem anti-HPA-1a) (3). Včasih teh aprotiteles v materinem serumu ne zaznamo, zaznamo pa jih v otrokovem serumu (1). Glede na to, ali je oče homozigot ali heterozigot za določen antigen, lahko predvidimo tveganje za naslednje otroke (3).

Redko je za opredelitev vzroka trombocitopenije pri otroku potrebna tudi biopsija kostnega mozga (2).

Vzrok trombocitopenije pogosto ostane neznan, še zlasti, če se vrednosti števila trombocitov gibljejo nad $50 \times 10^9/l$ (3). V tem primeru najbrž velik del pripada okužbam, ki so tudi sicer najpogostejši vzrok trombocitopenije pri novorojenčku.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje pred rojstvom (prenatalna terapija)

Ker trombocitopenija in njeni zapleti lahko nastanejo že pred rojstvom, je za preprečevanje in zdravljenje potrebna ustrezna obravnava že v času nosečnosti in poroda (2). Če je ob rutinskih kontrolah krvne slike matere med nosečnostjo vrednost trombocitov manjša od $75 \times 10^9/l$, je potrebna diagnostična obravnava trombocitopenije; vrednosti, večje od $116 \times 10^9/l$, spremljamo, pri vmesnih vrednostih pa ni jasnih navodil (1). V nosečnosti je najpogostejša nosečnostna trombocitopenija (pri 5 % nosečnic), ki je običajno blaga, poteka brez simptomov in ni v povezavi s trombocitopenijo novorojenčka (3).

Kadar gre za materino trombocitopenijo v povezavi z avtoimunskimi boleznimi, je število trombocitov pri plodu le redko manjše od $50 \times 10^9/l$, verjetnost prenatalne znotrajlobanjske krvavitve pa je zelo majhna (1). Zdravljenje matere z IVIG in prednizolonom večinoma ne prepreči trombocitopenije pri novorojenčkih. Zato večina avtorjev v takem primeru zdravljenja pred rojstvom ne priporoča. Pri izbiri načina poroda upoštevamo le materine porodniške indikacije (12). Odsvetujemo pa uporabo vakumskega poroda ali uporabo rotacijskih klešč. Število novorojenčkovih trombocitov v popkovni krvi moramo določiti ob porodu in nato ponovno čez 24 ur (7).

V primeru, ko pričakujemo rojstvo otroka s težko **avtoimunsko trombocitopenijo** in je imel prejšnji otrok težke zaplete, že med nosečnostjo začnemo z zdravljenjem z intravenskim imunoglobulini (IVIG) (4). Večina teh otrok se rodi s carskim rezom (2).

Zdravljenje novorojenčkov s trombocitopenijo

Pri novorojenčku moramo najprej prepoznati in zdraviti vzrok trombocitopenije (npr. sepsa, RDS, NEK, po potrebi odstraniti kateter ter ukiniti zdravila, ki povzročajo trombocitopenijo). Ko se novorojenčkovo zdravstveno stanje izboljša, običajno izzveni tudi trombocitopenija. V kolikor se to ne zgodi, moramo poiskati druge vzroke.

Osnovno zdravljenje težke trombocitopenije so transfuzije koncentriranih trombocitov. Obstaja več smernic za transfuzijsko zdravljenje pri novorojenčku, vendar z ustreznimi študijami niso uspeli določiti varne spodnje meje (13). Po smernicah BCSH (*British Committee for Standards in Haematology*) je transfuzijsko zdravljenje s koncentriranimi trombociti priporočeno v primeru (14, 15):

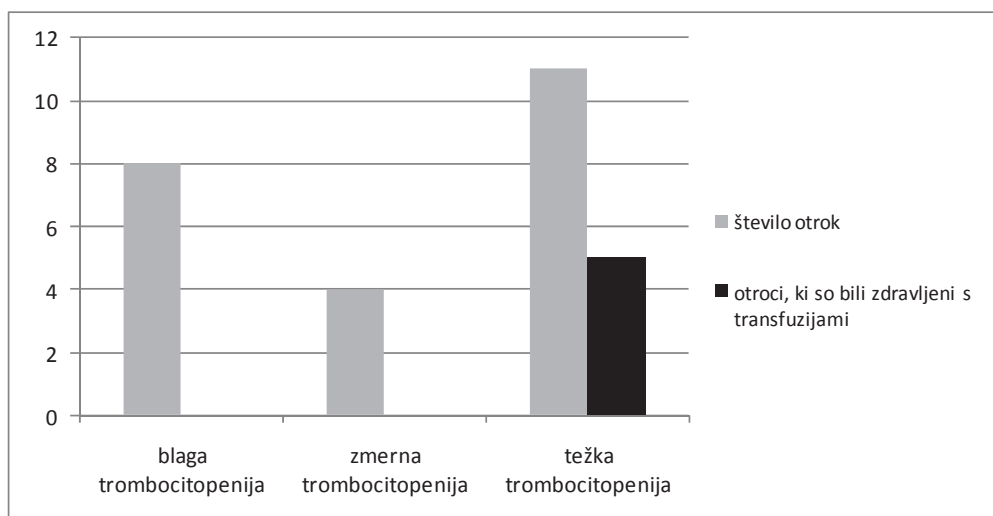
- aktivne krvavitve ne glede na stopnjo trombocitopenije;
- pri vrednostih trombocitov $< 20 \times 10^9/l$, tudi če krvavitve niso prisotne. Ta vrednost je le okvirna in je odvisna predvsem od vzroka trombocitopenije. V primeru trombocitopenije novorojenčka zaradi avtoimunske bolezni matere zdravljenje s koncentriranimi trombociti uvedemo le pri življenju ogrožajočih krvavitvah; pri aloimunski trombocitopeniji pa transfuzijsko zdravljenje priporočamo že pri vrednostih trombocitov, ki so manjše od $30 \times 10^9/l$, ker protitelesa HPA lahko oslabijo funkcijo trombocitov;
- pri vrednostih trombocitov, ki so manjše od $50 \times 10^9/l$, pri ekstremnih nedonošenčkih ob prisotni DIK in predoperativno;
- pri vrednostih trombocitov, ki so manjše od $100 \times 10^9/l$, pred operacijami na možganih in očeh ter ob uporabi ECMO.

Pripravki koncentriranih trombocitov morajo imeti odstranjene levkocite; CMV- negativni morajo biti predvsem pri telesni teži pod 1,5 kg ali ob sumu na imunsko pomanjkljivost (15).

Ob negativni družinski anamnezi damo koncentrirane trombocite naključnega dajalca, ki so glede ABO in RH skladni z otrokovimi, v odmerku 10–20 ml/kg telesne teže (2). V kolikor etiologija trombocitopenije ni jasna, pri prvi dani transfuziji število trombocitov spremljamo 1 uro in 4 ure po transfuziji (3). Če ne zaznamo ustreznega porasta ali se ta ne obdrži, gre najverjetneje za destruktivni proces (2). Ta lahko kaže na hitro porabo (DIK, NEK) ali prisotnost protitrombocitnih protiteles (11).

V primeru DIK moramo ob sočasni krvavitvi poleg transfuzije trombocitov nadomestiti tudi faktorje strjevanja krvi, predvsem fibrinogen s svežo zmrznjeno plazmo (FFP). Po potrebi uporabimo tudi krioprecipitat (3, 8).

Pri sumu na neonatalno aloimunsko trombocitopenijo mora novorojenček, ki ima število trombocitov nižje od $30 \times 10^9/l$, takoj prejeti transfuzijo materinih trombocitov, saj ti nimajo vzročnega antigena. Trombociti morajo biti sprani, da se odstranijo prisotna protitelesa, filtrirani in obsevani (3, 11). Lah-



Slika 2. Število novorojenčkov na neonatalnem oddelku Pediatrične klinike (od januarja 2000 do aprila 2005) z blago, zmerno in s hudo trombocitopenijo ter število otrok, ki so potrebovali transfuzijsko zdravljenje s koncentriranimi trombociti.

Figure 2. Figure 2. Graph showing the number of newborns in the Neonatal Department, University Children's Hospital in Ljubljana (from January 2000 to April 2005) with mild, moderate and severe thrombocytopenia and the number of children who needed platelet transfusion.

ko uporabimo tudi HPA-kompatibilne trombocite drugega dajalca, ki pa so običajno težje dosegljivi. Če nimamo na voljo ustreznega koncentrata trombocitov, novorojenčka dva dni zdravimo z intravenuskimi imunoglobulini (IVIG) v odmerku 1 g/kg telesne teže (TT). Dvig trombocitov se lahko pojavi šele 24 do 48 ur kasneje. Ob zdravljenju z IVIG lahko novorojenček prejme tudi koncentrirane trombocite naključnih dajalcev, da dosežemo prehodni dvig trombocitov pred učinkom IVIG (4).

Pri novorojenčkih s trombocitopenijo zaradi avtoimunske bolezni matere je zdravljenje trombocitopenije le redko potrebno. V primeru klinične krvavitve ali števila trombocitov pod $20 \times 10^9/l$ zdravljenje z IVIG v odmerku 1 g/kg TT povzroči hiter dvig trombocitov (16). Po smernicah BCSH je transfuzijsko zdravljenje s koncentriranimi trombociti potrebno le pri življenju ogrožajočih krvavitvah. Za izboljšanje učinka v takem primeru sočasno dodamo IVIG in metilprednizolon intravensko (14). Vendar pa so težke oblike trombocitopenije in klinične krvavitve novorojenčka zaradi materine ITP tako redke, da moramo v takem primeru izključiti neonatalno aloimunsko trombocitopenijo (16).

Če je vzrok trombocitopenije tromboza, jo zdravimo z nizkomolekularnimi heparini in odstranimo CVK, v kolikor je prisoten. Ponekod uvajajo tudi trombolitično zdravljenje, za katerega se odločamo individualno ob upoštevanju tveganja krvavitve in resnosti klinične slike (17).

PREDSTAVITEV ANALIZE OBRAVNAVANIH NOVOROJENČKOV S TROMBOCITOPENIJO NA NEONATALNEM ODDELKU PEDIATRIČNE KLINIKE V LJUBLJANI

Na neonatalnem oddelku Pediatrične klinike v Ljubljani je bilo od januarja 2000 do aprila 2005 obravnavanih 23 novorojenčkov s trombocitopenijo. Od teh jih je imelo 8 blago znižano število trombocitov ($50\text{--}150 \times 10^9/l$), 4 zmerno znižano število trombocitov ($20\text{--}50 \times 10^9/l$) in 11 otrok zelo znižano število trombocitov ($< 20 \times 10^9/l$), kar prikazuje Slika 2. Najbrž je bilo število otrok z blago znižanim številom trombocitov dejansko večje, saj vsa blaga

znižanja (zlasti tista, kjer se število trombocitov giblje med 100 in $150 \times 10^9/l$) ne zabeležimo v poteku bolnišničnega zdravljenja. Običajno je namreč znižanje le prehodno, za nadaljnjo diagnostiko pa se odločimo, kadar vrednost pade pod $100 \times 10^9/l$.

Blaga trombocitopenija je bila pri obravnavanih novorojenčkih prisotna ob policitemiji, insuficientni posteljici s posledično zavrto rastjo ploda in pri okužbah. Zmerna trombocitopenija je bila prisotna ob okužbah, najpogostejši vzrok težke trombocitopenije pa je bila aloimunizacija.

Najnižje vrednosti trombocitov ($< 5 \times 10^9/l$) so bile prisotne pri štirih od petih otrok z aloimunsko trombocitopenijo in pri otroku s hemofagocitno limfohistiocitozo. Ti otroci so potrebovali transfuzijsko zdravljenje s koncentriranimi trombociti.

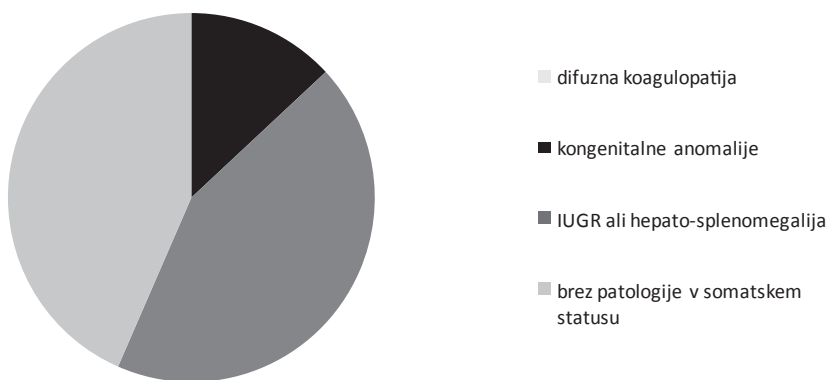
Pri 14 obravnavanih otrocih (od skupaj 23) so bili ob sprejemu poleg trombocitopenije prisotni tudi drugi bolezenski znaki. Ti otroci so imeli okužbo, NEK, dihalno stisko, hemolitično anemijo ali znotrajlobanjske zaplete.

Otroci z aloimunsko trombocitopenijo so bili v glavnem brez bolezenskih znakov, razen dveh, pri katerih je bila prisotna znotrajlobanjska krvavitev. Eden je imel obojestransko temporalno krvavitev, ki je glede na klinični potek in izvide preiskav najverjetneje nastala že pred rojstvom, pri drugem pa smo z ultrazvočno preiskavo ugotovili manjšo enostransko periventrikularno krvavitev. Trije otroci z aloimunsko trombocitopenijo so bili HPA-1a pozitivni.

Poleg omenjenih znotrajlobanjskih zapletov pri otrocih z aloimunsko trombocitopenijo je bila prisotna manjša subependimalna krvavitev pri dečku s policitemijo in kri na blatu pri otroku z NEK.

Glede na prisotno simptomatiko, laboratorijske znake difuznih motenj v strjevanju krvi in najdbe v somatskem statusu lahko novorojenčke s trombocitopenijo razporedimo v štiri diferencialnodiagnostične skupine po prikazanem algoritmu na Sliki 1. V prvo sodijo simptomatski novorojenčki s prisotno difuzno motnjo strjevanja krvi; v drugo novorojenčki s prisotnimi prirojenimi anomalijami; v tretjo tisti, pri katerih je prisotna zavrta rast ploda ali imajo hepa-

DIFERENCIALNO-DIAGNOSTIČNE SKUPINE TROMBOCITOPENIJ



Slika 3. Novorojenčki, obravnavani na neonatalnem oddelku Pediatrične klinike (od januarja 2000 do aprila 2005) po diferencialnodiaognostičnih skupinah.

Figure 3. Chart of treated newborns in the Neonatal Department at the University Children's Hospital in Ljubljana (from January 2000 to April 2005) according to differential diagnostic groups.

tosplenomegalijo; v četrto pa novorojenčki brez patologije v somatskem statusu. Največ obravnavanih otrok na neonatalnem oddelku je bilo razporejenih v zadnji dve skupini, kar prikazuje Slika 3. Difuzna motnja strjevanja krvi ni bila prisotna pri nobenem izmed obravnavanih otrok. Pri nekaterih otrocih je sočasno prisotnih več različnih vzrokov, ki lahko vsak zase povzročata trombotopenijo (npr. Downov sindrom s policitemijo, zastojev v rasti in NEK). V takem primeru je otrok razporejen v skupino, kamor uvrščamo vzrok, ki glede na klinični potek najbolj vpliva na trombotopenijo.

Iz opravljenega epidemiološkega pregleda je razvidno, da je bila pri obravnavanih novorojenčkih aloimunska trombotopenija najpogostejši razlog težke trombotopenije, pri kateri je bilo potrebno zdravljenje s transfuzijo. Do resne znotrajlobanjske krvavitve je prišlo pri enem od petih otrok, najverjetneje že prenatalno.

ZAKLJUČEK

Trombotopenija je ena najpogostejših hematoloških bolezni pri novorojenčku. Eden najpogostejših vzrokov zanjo so okužbe. Najpogostejši vzrok težke trombotopenije pri sicer zdravih novorojenčkih je

aloimunska trombotopenija, kar je razvidno tudi iz predstavljenega pregleda obravnavanih novorojenčkov. Najresnejši zaplet težke trombotopenije pri aloimunski trombotopeniji je znotrajlobanjska krvavitev, ki lahko nastane že pred rojstvom. Odločitev o morebitnih terapevtskih postopkih pri trombotopeniji mora temeljiti na podlagi presoje etiologije in celotne klinične slike.

ZAHVALA

Avtorici se zahvaljujema prim. Majdi Benedik Dolničar s Kliničnega oddelka za otroško onkologijo in hematologijo Pediatrične klinike v Ljubljani za njeno pripravljenost deliti svoje dragocene izkušnje glede obravnave otrok s trombotopenijo.

LITERATURA

1. Alarcon PA. Newborn platelet disorders. In: Alarcon PA, Werner EJ. Neonatal Hematology, 1st ed. Cambridge University press, 2005, p. 187-253.
2. Gomella TL et al. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, 5th ed. McGraw-Hill Companies, 2004, p. 349-53.

3. Sills RS. Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology, 2003, p. 56-9.
4. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F359-F64.
5. Sainio S, Jarvenpaa AS, Renlund M et al. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. Obstet Gynecol 2000; 95: 441-6.
6. Gorlin JB, Goorin AM. Thrombocytopenia. In: Cloherty JP, Stark AR. Manual of Neonatal Care, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publish, 1998, p. 470-8.
7. Roberts IAG, Murray NA. Thrombocytopenia in the newborn. Curr Opin Pediatr 2003, 15: 17-23.
8. Clapp DW, Shannon KM, Phibbs RH. Hematologic problems. In: Marshall HK, Avroy AF. Care of the High Risk Neonate, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, p. 447-79.
9. Tan SA, Yeo SH. Placental chorioangioma: a case report and review. Singapore Med J 1992; 33: 83-5.
10. Warkentin TE, Kelton JG. Platelet life cycle: Quantitative disorders. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP. Blood: Principles and practice of hematology, 2th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p.1019-20. online (citirano 10.4.2010). Dosegljivo na: URL:<http://books.google.si/books?id=H85dwxYTKLwC&pg=PA1019&lpg=PA1020>
11. Nuss R, Lane PA. Neonatal thrombocytopenia. In: Berman S, ed. Pediatric decision making, 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2004, p. 588-9.
12. Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. Curr Opin Hematol 2007; 14 (5): 574-80.
13. Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. Curr Hematol Rep 2006; 5: 55-63.
14. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003; 122: 10-23.
15. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004; 124: 433-53.
16. Anonim. Guidelines for investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. Br J Haematol 2003; 120: 574-96.
17. Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag 2008; 4(6): 1337-48.

Kontaktna oseba /contact person:

Doc. dr. Darja Paro Panjan, dr. med.
 Klinični oddelek za neonatologijo
 Pediatrična klinika
 Univerzitetni klinični center Ljubljana
 Bohoričeva 20
 SI-1000 Ljubljana
 Slovenija

E-naslov: darja.paro@kclj.si

Prispelo/Received: 14.6.2010

Sprejeto/Accepted: 10.10.2010