

 HELSE BERGEN Haukeland universitetssjukehus	<h2>Trombocytantistoff</h2>
Kategori: Pasientbehandling/Fagprosedyrer/Annet/Annet 3	Gyldig fra/til: 20.10.2022/20.10.2024
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF/Kvinneklinikken/Seksjon for fostermedisin og ultralyd	Versjon: 1.01
Godkjenner: Synnøve Lian Johnsen	Retningslinje
Dok. ansvarlig: Synnøve Lian Johnsen	Dok.id: D29884

FNAIT - fetal neonatal alloimmun trombocytopeni.

Definisjon:

Trombocytopeni hos foster / barn på bakgrunn av uforlikelighet mellom blodplateantigener hos mor og barn.

Trombocytopeni defineres som verdier $< 150 \times 10^9/L$ og som alvorlig ved verdier $< 50 \times 10^9/L$ hos nyfødte.

Patogenese:

På grunn av uforlikelighet mellom fosterets og mors blodplateantigener, dannes i svangerskapet antistoffer av type IgG, hos mor. Disse kan passere over placenta til fosteret og føre til nedbrytning av blodplatene med blødningstendens til følge. Mest fryktet er intracerebrale blødninger (ICH), men dette skjer hos de færreste. Kvinner med spesielle vevstypeantigener HLA (Humant Leukocyt Antigen) er mer utsatt enn andre. Immuniseringen kan oppstå allerede i første svangerskap. Mekanismene er ikke endelig kartlagt, og derfor er det stor forskjell i håndtering av denne tilstanden mellom ulike land. Det jobbes med utvikling av «vaksine» og diagnostisering på lik linje som ved «Rhesusimmunisering».

Forekomst:

FNAIT oppstår hos ca 1 av 1000 nyfødte i Norge, men forekomsten av intracerebral blødning pga FNAIT anslåes til ca 1 av 10000 nyfødte. Ved blodplater $< 50 \times 10^9 /L$ er risikoen for intracerebralblødning ca 10% risiko.

Gjentagelsesrisiko 80% ved tidligere intracerebral blødning og FNAIT.

Nomenklatur:

Blodplateantigener er proteiner på blodplatenes celleoverflate. De benevnes HPA - human platelet antigen. Man kan være homozygot eller heterozygot. Type HPA-1bb er anslått til å foreligge hos 2% av de gravide i Norge.

Type HPA 1 bb foreligger i 75% av tilfellene med FNAIT, og type HPA 5 bb i 15 %. Hos asiatiske kvinner er type HPA-4bb hyppigste årsak til FNAIT.

Vevstypeantigener:

(HLA - human leukocyte antigen) er proteiner tilstede på alle celleoverflater og som gjør det mulig for immunforsvaret og skille «vevsegne» proteiner fra fremmede. Visse typer HLA - antigener synes å spille en rolle sammen med trombocyt-antigener og forsterke effekten hos enkelte av disse. Nøyaktig mekanisme er ikke klarlagt. Ofte kan svært sterk reaksjon mellom pasient og partners HLA - antigener sees og danne høye nivåer av HLA -antistoff og være årsak til trombocytopeni hos fosteret.

Screening:

Det er foreløpig ikke anbefalt generell screening med tanke på blodplatetypering hos de gravide.

Utredning:

Blodplatetypering av den gravide gjøres på indikasjon og anbefales på følgende grupper:

- tidligere født barn med alvorlig trombocytopeni uten kjent årsak
- tidligere født barn med hjerneblødning
- tidligere intrauterin dødfødsel, alvorlig tidlig veksthemning, tidligere mange aborter (> 3)
- tidligere påvist antistoff hos den gravide
- ved ultralydfunn i inneværende svangerskap hos foster
 - blødning cerebralt eller extracerebralt, ventriculomegali, periventriculære forandringer

Blodprøver:

Oppgi termindato, antall svangerskap og kliniske opplysninger. VIKTIG med samtidig utredning av partner

- HPA genotyping (homo/ heterozygot) (10 - 15 ml EDTA blod)
- trombocyt antistoff
- HLA typing
- Partnerutredning med samme blodprøver (10 -15 ml EDTA blod)
- Ved UL funn også virus serologi (CMV, Toxoplasmose, Parvovirus etc) av mor.
- Det skal tas blodprøver fra navlesnor av barnet umiddelbart etter forløsning (trombocytter) (2ml EDTA blod).

Genotyping foster:

celle-fritt DNA (cfDNA)

- Ved blodprøve av pasienten etter uke 18, er det mulig å bestemme fosterets HPA-1 status. Ved HPA-1a negativt foster vil videre oppfølging ikke være nødvendig. (Regionsykehuset i Tromsø har inne søknad om å få ta i bruk testen)
- Dersom amniosentese eller CVS skal utføres er det mulig å bestemme fosterets blodplatetype ut i fra disse prøvene **(høre med lab først)

Stratifisering av kontrollopplegg:

1. Grp : kun uforlikelighet og ingen blodplate AS:
 - Blodprøve: vurdering av blodplate AS utvikling og titer hver 4.uke.
2. Grp : uforlikelighet og blodplate AS
 - Blodprøve: uke 20 – 32. Ul ktr uke 28 og 34.
3. Grp : uforlikelighet, blodplate AS og tidligere født barn med svært lave blodplater < 50 og/ eller ICH > 28 uker
4. Grp : uforlikelighet og født barn med ICH < 28 uke

Kontroll:

- Grp 1 og 2: utredning av paret, blodprøve av gravide med blodprøver hver 4. uke. Vaginal forløsning.
- Grp 3 og 4: behandling aktuell fra uke 20-24 hvis tidligere født barn med ICH, UL hver 2-4 uke. Keisersnitt uke 37 – 38.

Viktig ved kontroll:

- Påviste trombocytantistoffer hos pasient skal titerbestemmes. Høyt titer er definert som > 3 IU/mL
- Kontroll blodprøve hver 4. uke fra uke 28, ofte etter forslag i svar fra blodbanken.
- Kontroll UL (ved seksjon for fostermedisin) hver 4 uke ved høye titer for om mulig oppdage blødning og vurdere vekst.
- Immunglobuliner i.v. (IVIg) tilbyes pasienter som tidligere har født barn med hjerneblødning. Behandlingen starter gjerne fra uke 20.

- Immunglobuliner i.v kan også tilbys dersom blødningsforandringer tilkommer ved UL hos pasient med kjent høye titer i påvente av forløsning som tilstrebes etter uke 34.
- Blodbanken: vakthavende varsles tlf om pas ved diagnosetidspunkt og når tidspunkt forløsning er bestemt med kopi til ”avdeling for immunologi” (AIT) og ”gul lapp” i DIPS. Mer nøyaktig adresse nødvendig
- Barnelege varsles om pas ved diagnosetidspunkt og når tidspunkt forløsning er bestemt.

Dosering:

- IVIg 1g/kg/uke fra uke 20 til forløsning – behandlingen gis på sykehus under innleggelse.

Forløsning:

- Vaginal forløsning ved lave titer (< 3 IU/ mL), men unngå vacuum.
- Keisersnitt:
 - Ved tidligere født barn med ICH anbefales keisersnitt uke 37
 - ved høye titer (> 3 IU/mL) og tidligere alvorlig sykehistorie anbefales keisersnitt fra uke 38 -39
- Ved fødsel skal barnelege være informert. Tilstede ved sectio.
- Blodbank skal være informert og blodplater i beredskap i samråd med barnelege dersom tidligere intracerebral blødning / høye antistoff- titer. Viktig: av hensyn til blodbanken/ blodplategivere må sectio hvis mulig planlegges til onsdager, der det er forventet behov for blodplatetransfusjon
- Blodprøve fra navlesnor til blodplate bestemmelse. Blodplatetransfusjon anbefalt ved blodplater < 35 x 10⁹/L.

Barsel.

- Cerebral - Ultralyd i løpet av barseloppholdet av barnet dersom høye titer.

Senere svangerskap:

- Mistanke etter første fødsel/svangerskap –utredning av blodplatetyper hos mor og far. Blodplattetall hos barnet v fødsel/ (ICH?). Henvises til prekonsepsjonell samtale.
- Pågående svangerskap – henvisning, blodprøver og skisse for oppfølging evt behandling så snart som mulig.
- Gjentakelsesrisiko se over

Problemer:

- Det er ingen kjent faktor som kan predikere alvorlighetsgraden av sykdommen eller risikoen for komplikasjoner.
- Det naturlige forløp ved senere svangerskap er ikke klarlagt (6)
- cff DNA i mors serum, ikke innarbeidet i klinikken.

Viktige kontakter:

Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi har siden 1995 vært lagt til UNN Tromsø:

<https://unn.no/fag-og-forskning/nasjonal-behandlingstjeneste-for-avansert-trombocytimmunologi>

Telefon: 776 28086

Referanser:

1. D Winkelhorst et al : Blood 2017; 129(11) : 1538 – 1547 :
Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopeni: a systematic review.
2. LD Pacheco et al: Obstet Gynecol 2011; 118(5): 1157-1163:
Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification
3. M Kamphuis et al: Prenat Diagn 2011; 31: 712 – 719:
Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions.
4. J Peterson et al: Br J Haematology 2013;161 : 3-14:
Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management.
5. H Tiller et al: Int J of Women`s Health 2017;9:223-234
Current perspectives on fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia – increasing clinical concerns and new treatment opportunities. Review.
6. H Tiller et al: BJOG 2016; vol 123; iss 5: 738-743
True Risk of FNAIT in subsequent pregnancies
7. D Winkelhorst et al: Exp Review of Hematology 2018:
Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia:evidence based antenatal and postnatal management strategies.
8. H. Tiller et al: Transfusion and Apheresis 2019:
Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia – The Norwegian management model
9. Regan F et al Scientific Impact Paper No 61 BJOG : 2019; 126:e173-185.
Prenatal Management of Pregnancies at Risk of Fetal Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT)
10. <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselsjelp/alloimmunisering-mot-erytrocytt-antigener/>