

Neonatalna aloimuna trombocitopenija

Starčević, Zrinka

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:527571>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zrinka Starčević

Neonatalna aloimuna trombocitopenija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zrinka Starčević

Neonatalna aloimuna trombocitopenija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Ruže Grizelj, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

Sadržaj

Sažetak	I
Summary	II
1. Uvod	1
2. Definicija	1
3. Etiologija i patogeneza	2
3.1 HPA sustav	2
3.2 ABO antigeni	7
3.3 Glikoprotein IV (CD36)	8
3.4 HLA antigeni	8
4. Epidemiologija	8
5. Klinička slika	9
6. Diferencijalna dijagnoza	10
7. Dijagnoza	13
7.1 Klinička dijagnoza	13
7.2 Laboratorijska dijagnoza	14
7.2.1 Serološke metode	14
7.2.2 Genotipizacija	16
7.2.3 Interpretacija rezultata	17
8. Liječenje	18
8.1 Postnatalno	18
8.2 Prenatalno	20
8.2.1 Liječenje majke	20
8.2.2 Intrauterine transfuzije trombocita	22
9. Probir	23
10. Zaključak	23
11. Zahvala	24
12. Literatura	25
13. Životopis	31

Sažetak

Neonatalna aloimuna trombocitopenija

Zrinka Starčević

Neonatalna aloimuna trombocitopenija (NAIT) najčešći je uzrok teške trombocitopenije u terminske novorođenčadi. Bolest je posljedica feto-maternalne nepodudarnosti u trombocitnim antigenima koji su nasljeđeni od oca, najčešće HPA-1a (HPA, human platelet antigens, engl.). HPA-1a pozitivni trombociti fetusa uzrokuju aloimunizaciju majke. Transplacentarni prijelaz anti-HPA-1a protutijela u cirkulaciju fetusa dovodi do trombocitopenije. Incidencija NAIT-a se procjenjuje na 1-2/1000-5000 živorođene djece. U 20-59% slučajeva bolest se javlja u prvorodene djece. Prevladava blagi oblik bolesti koji se prezentira kožnim krvarenjima. Najteža posljedica trombocitopenije je intrakranijalno krvarenje (IKH) koje može ostaviti dugotrajne neurorazvojne poteškoće. U slučajevima nastanka IKH, povećana je vjerojatnost njegova pojavljivanja u idućim trudnoćama. Na dijagnozu NAIT-a treba posumnjati u djeteta s trombocitopenijom za koju ne nalazimo uobičajenih razloga. Nakon postavljanja kliničke sumnje potrebno je dijagnozu potvrditi laboratorijskim testiranjem. U tu svrhu se koriste serološke metode i genotipizacija HPA antigena. Liječenje novorođenčeta s trombocitopenijom se temelji na transfuziji koncentrata trombocita. Prenatalnom liječenju se pristupa ukoliko majka u anamnezi ima trudnoću ili porod djeteta s dijagnozom NAIT-a. U terapiji se koriste intravenski imunoglobulini u kombinaciji s kortikosteroidima.

Ključne riječi: NAIT, aloimunizacija, intrakranijalno krvarenje

Summary

Neonatal alloimmune thrombocytopenia

Zrinka Starčević

Neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) is the most common cause of severe thrombocytopenia in term newborns. The cause of NAIT is feto-maternal incompatibility for platelet antigens inherited from the father. The most common antigen involved in the pathogenesis is HPA-1a (HPA, human platelet antigen). HPA-1a positive fetal thrombocytes cause maternal alloimmunization. Transplacental transfer of anti-HPA-1a antibodies into the fetal circulation leads to thrombocytopenia. The estimated incidence of NAIT is 1-2/1000-5000 live births. The frequency of alloimmunisation during the first incompatible pregnancy is 20-59%. The most common manifestation is bleeding into the skin, which may be the only clinical sign. The most severe repercussion of NAIT is intracranial hemorrhage (ICH) which can lead to neurodevelopmental disabilities. In cases of ICH, there is an increased recurrence rate of ICH in the subsequent pregnancies. NAIT should also be considered if neonatal thrombocytopenia is discovered incidentally. After clinical diagnosis is suggested, laboratory testing should be done in order to confirm the diagnosis of NAIT. For this purpose, serological testing and HPA genotyping is done. Therapy of the newborn with thrombocytopenia is based on transfusions of thrombocyte concentrates. Prenatal therapy is needed in women with a previously affected child. Intravenous immunoglobulins along with corticosteroids are the therapy of choice.

Key words: NAIT, alloimmunization, intracranial hemorrhage

1. Uvod

Broj trombocita u zdravih fetusa (od sredine drugog tromjesečja) i novorođenčadi jednak je normalnom broju trombocita u odrasloj populaciji. Nalaz trombocita od 100 do $150 \times 10^9/L$ predstavlja blagu trombocitopeniju, 50 do 100×10^9 umjerenu, a manje od 50×10^9 tešku trombocitopeniju.¹

Smatra se da je klinički entitet kojeg danas nazivamo neonatalnom aloimunom trombocitopenijom opisan po prvi puta 1953. godine u dvoje novorođenčadi rođene s teškom trombocitopenijom od majki s normalnim brojem trombocita.² Od 1962. god. kada je otkrivena aloimuna etiologija bolesti, zaredale su publikacije koje opisuju brojne specifične trombocitne antigene koji senzibilizacijom majčinog imunosnog sustava tijekom trudnoće dovode do fetalne razgradnje trombocita. Kasnije je brojnim radovima potvrđena etiologija bolesti te su nađeni različiti antigeni koji mogu biti razlog nastanka aloimune neonatalne trombocitopenije. Neonatalna aloimuna trombocitopenija je danas prepoznata kao važna komplikacija trudnoće i jedan je od vodećih uzroka teške trombocitopenije u novorođenčadi.

2. Definicija

Neonatalna aloimuna trombocitopenija (NAIT) najčešći je uzrok teške trombocitopenije u terminske novorođenčadi i analogna je anemiji uzrokovanoj hemolitičkom bolesti novorođenčeta.³ Za razliku od aloimunizacije eritrocita, može se pojaviti tijekom prvih trudnoća i često sa sve izraženijom kliničkom manifestacijom u kasnijim trudnoćama.

Bolest nastaje zbog nepodudarnosti u trombocitnim antigenima majke i djeteta. Većina slučajeva ima blagu formu bolesti s kožnim promjenama u vidu petehijalnih krvarenja, no najteži oblici NAIT-a mogu uzrokovati teško intrakranijalno krvarenje i trajni invaliditet te čak i smrtni ishod.

3. Etiologija i patogeneza

NAIT nastaje zbog feto-maternalne nepodudarnosti u trombocitnim antigenima koji su nasljeđeni od oca, najčešće HPA-1a. HPA-1a pozitivni trombociti fetusa izazivaju imunizaciju HPA-1a negativne majke. Nakon aloimunizacije, slijedi transplacentarni prijelaz majčinih anti-HPA-1a u fetalnu cirkulaciju, vezanje IgG za nepodudarne antigene fetalnih trombocita te naposljetku trombocitopenija zbog ubrzanog uklanjanja opsoniziranih trombocita u retikuloendotelnom sustavu fetusa i/ili novorođenčeta.

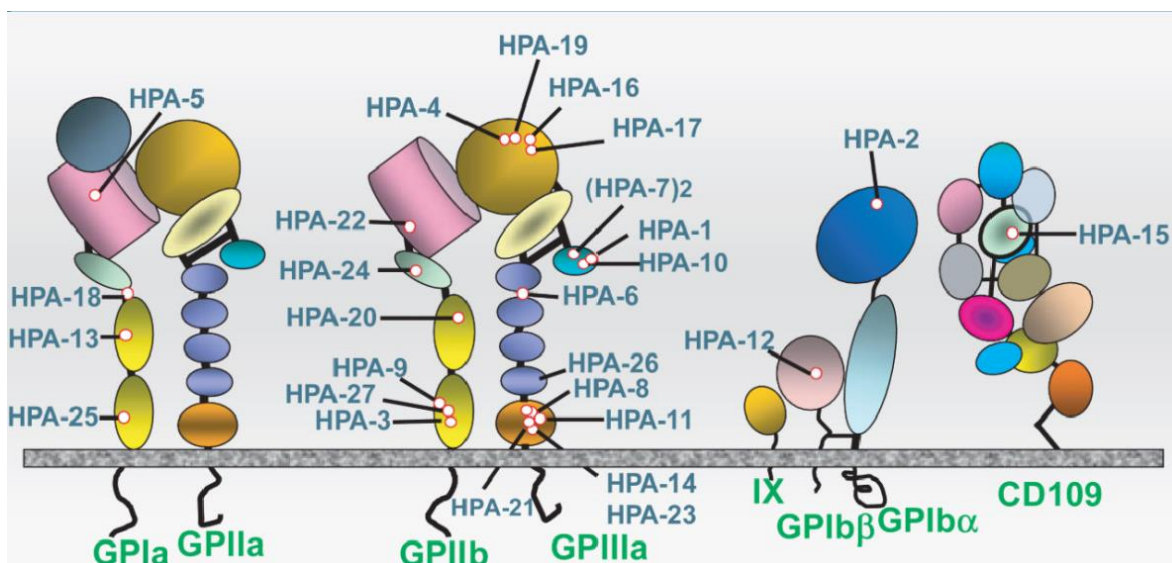
Iako je NAIT najčešće posljedica nepodudarnosti u sustavu HPA (HPA, human platelet antigen, engl.), u nastanku bolesti ulogu mogu imati i drugi antigeni trombocita.

3.1 HPA sustav

HPA su antigeni specifični za humane trombocite. Oni se nalaze na membranskim glikoproteinima (GP) i to GPIb-V-IX (receptor za von Willebrandov faktor), GPIIb/IIIa (α IIb/ β 3 integrin, fibrinogeni receptor), GPIa/IIa (kolagenski receptor), CD109 (sudjeluje u regulaciji signaliziranja TGF- β). Ovi glikoproteini su u međudjelovanju s izvanstaničnim matriksom i faktorima zgrušavanja te na taj način reguliraju hemostazu.⁴

Membranski glikoproteini izrazito su polimorfna skupina molekula. Varijacije u njihovim oblicima posljedica su različitih sljedova nukleotida u genima koji ih kodiraju. Nerijetko razliku među glikoproteinima čine promjene samo jednog nukleotida (SNP, single nucleotide polymorphism, engl.).

Integralni dio glikoproteina su i HPA epitopi. HPA djeluju kao aloantigeni i mogu izazvati imunizaciju osobe koja određeni HPA ne posjeduje. Zbog velikog broja različitih HPA, razvijena je nomenklatura tih antigena prema kojoj je svakom dodijeljen broj (u većini slučajeva prema redoslijedu otkrića) te tako imamo HPA-1, HPA-2 itd.⁵ Do danas je opisano 37 aloantigena koji su smješteni na šest glikoproteina trombocitne membrane (Slika 1).⁴



Slika 1. Shematski prikaz membranskih glikoproteina i epitopa HPA.⁶

12 HPA je svrstano u 6 bialelnih sustava (HPA-1, -2, -3, -4, -5, -15). Unutar svakog sustava postoje dvije forme glikoproteina koje karakteriziramo prema pojavnosti u populaciji te ih označavamo slovima „a“ (antigeni visoke frekvencije pojavnosti) i „b“ (antigeni niske frekvencije pojavnosti). Učestalost ostalih antigena izvan bialelnih sustava je vrlo mala te se stoga oni označavaju slovom „b“ (Tablica 1).

Tablica 1. Učestalost pojavljivanja različitih HPA fenotipa u populaciji bijele rase.⁷

ANTIGEN	GLIKOPROTEIN	PROMJENA AK	FREKVENCIJA
HPA-1a HPA-1b	GPIIIa	Leu <-> Pro33	72% a/a 26% a/b 2% b/b
HPA-2a HPA-2b	GPIIb	Thr <-> Met145	85% a/a 14% a/b 1% b/b
HPA-3a HPA-3b	GPII	Ile:Ser843	37% a/a 48% a/b 15% b/b
HPA-4a HPA-4b	GPIIIa	Arg:Gln143	>99,9% a/a <0,1% a/b <0,1% b/b
HPA-5a HPA-5b	GPIa	Glu:Lys505	80% a/a 19% a/b 1% b/b
HPA-6b	GPIIIa	Arg:Gln489	<1% b/b
HPA-7b	GPIIIa	Pro <-> Ala407	<1% b/b
HPA-8b	GPIIIa	Arg:Cys636	<0,1% b/b
HPA-9b	GPIIIa	Val:Met837	<1% b/b
HPA-10b	GPIIIa	Arg:Gln62	1% b/b
HPA-11b	GPIIIa	Arg:His633	<0,5% b/b
HPA-12b	GPIb	Gly:Glu15	1% b/b
HPA-13b	GPIa	Met:Thr799	<1% b/b
HPA-14b	GPIIIa	Del:Lys611	1% b/b
HPA-15a HPA-15b	CD109	Tyr:Ser703	35% a/a 42% a/b 23% b/b
HPA-16b	GPIIIa	Thr:Ile140	<1%

AK–aminokiselina

Prvi HPA koji je povezan s nastankom NAIT-a bio je HPA-1a.⁸ On se nalazi na glikoproteinu GPIIIa koji je podjedinica receptora fibrinogena. Fenotipska razlika HPA-1a i HPA-1b antigena je rezultat supstitucije aminokiselina leucina i prolina na poziciji 33 u genu koji kodira glikoprotein GPIIIa.⁹ 98% žena bijele rase je HPA-1a pozitivno i ima genotip HPA-1a/1a. Oko 2% je HPA-1a negativno (genotip im je najčešće HPA-1b/1b) i te su žene u povećanom riziku od aloimunizacije tj. stvaranja anti HPA-1a protutijela.¹⁰

Upravo je fetomaternalna nepodudarnost u ovom antigenu najčešći uzrok NAIT-a. Više od 95% serološki potvrđenih slučajeva NAIT-a uzrokovano je imunizacijom majke na antigene pet bijelih sustava (HPA-1, -2, -3, -5, -15).⁶ Imunizacija ostalim antigenima je rijetka, a neki su opisani samo u pojedinim slučajevima.

Glikoproteini nosači antigena su eksprimirani na površini fetalnih trombocita već u 16. tjednu gestacije.⁶ Način na koji dolazi do interakcije fetalnih trombocitnih antigena i majčinog imunskog sustava te vrijeme početka aloimunizacije nisu poznati.

Tijekom trudnoće placenta omogućuje interakciju fetalne i majčine cirkulacije kako bi se odvijala izmjena tvari neophodna za preživljenje fetusa.¹¹ U normalnim uvjetima (membrana trofoblasta očuvana, nema traume, infekcija, placentarnih abnormalnosti itd.) ne dolazi do izmjene krvi kroz placentu,¹¹ već molekule difundiraju kroz membranu trofoblasta fetalnih korionskih resica koji je u neposrednom kontaktu s majčinom krvi. Unatoč tome u majčinoj cirkulaciji su dokazane fetalne stanice i fetalni DNK. Do drugog tromjesečja trudnoće u mililitru majčine krvi prisutno je od 1 do 6 fetalnih stanica, a do 36. tjedna gestacije fetalne stanice nalaze se u cirkulaciji svih trudnica.¹² Pokazalo se da je podrijetlo većine tih stanica i fetalne DNK u trofoblastu korionskih resica.^{13,14}

Zasad nema dokaza o prelasku fetalnih trombocita u majčinu cirkulaciju tijekom normalne trudnoće. Neke studije govore o ulasku 0,5–1 mL fetalne krvi u majčinu cirkulaciju tijekom normalnog, nekomplikiranog poroda no čak i za visoko imunogenični HPA-1a antigen, broj trombocita u tako malom volumenu krvi čini se nedostatan za aloimunizaciju.^{15,16}

Alternativno objašnjenje imunizacije majke je kroz kontakt sa stanicama trofoblasta, bilo na površini korionskih resica ili u majčinom krvotoku.

GP11a, nosač HPA-1 antigena eksprimiran je na stanicama trofoblasta već u prvom tromjesečju, što bi objasnilo pojavu NAIT-a u prvoj trudnoći i protutijela protiv HPA-1a antigena u majčinoj krvi već u 17. tjednu gestacije.¹⁷ Međutim, ovaj mehanizam objašnjava aloimunizaciju samo s HPA koji se nalaze na GP11a.

Bez obzira na mehanizam, nepodudarnost uvijek stvara mogućnost aloimunizacije. No, protutijela protiv fetalnih trombocita nastat će u samo 10% HPA-1a negativnih trudnica.³ Iako je mogućnost inkompatibilnosti majke i oca za neke druge antigene veća, HPA-1a je najčešći uzrok nastanka NAIT-a (Tablica 2).¹⁸

Tablica 2. Učestalost HPA nepodudarnosti u bijele rase i učestalost NAIT-a.¹⁸

ANTIGENI	PREDVIĐENA FREKVENCIJA (%)*	FREKVENCIJA U NATP (%)
HPA-1a	2	85
HPA-1b	20	2
HPA-2a	13	<0,5
HPA-2b	1	<0,5
HPA-3a	13	0,6
HPA-3b	23	0,3
HPA-4a	<0,1	<0,1
HPA-4b	<0,2	<0,1
HPA-5a	16	9
HPA-5b	1	2

HPA, human platelet antigen, engl.; NAIT, neonatalna aloimuna trombocitopenija

*Učestalost nepodudarnosti kod nasumičnih partnera bijele rase

Naime, stvaranje anti-HPA-1a protutijela ovisno je o prisutnosti DRB3*0101 antigena iz kompleksa II molekula tkivne podudarnosti (MHC II, major histocompatibility complex, engl.).

DRB3*0101 se nalazi u jedne trećine populacije, a stvaranje anti-HPA-1a protutijela je iznimno rijetko u njegovom odsutstvu (negativna prediktivna vrijednost iznosi 99,6%).³ Razlog za to je visok afinitet GPIIIa za mjesto vezanja peptida na DRB3*0101 zbog čega dolazi do efektivnije prezentacije antigena limfocitima te posljedično veće aktivacije humoralnog imunskog sustava (pozitivna prediktivna vrijednost 35%).¹⁹⁻²¹

Prijenos majčinih protutijela kroz placentu facilitiran je neonatalnim Fc receptorom (FcRn, neonatal Fc receptor, engl.), čija je struktura slična onoj molekula kompleksa I tkivne podudarnosti (MHC I, major histocompatibility complex, engl.).^{22,23} Još uvijek se istražuje afinitet različitih izotipova IgG-a za FcRn te utjecaj na kliničku prezentaciju bolesti.

3.2 ABO antigeni

Antigeni ABO sustava nalaze se na trombocitima u maloj količini (2000-6000 kopija antigena po trombocitu). Oni se najčešće nalaze na glikoproteinu GPIIb. Ekspresija ovih antigena je varijabilna, pa je tako u 4-7% ljudi veća nego što je uobičajeno, a u 1-2% i do 20 puta veća. Takve osobe su nazvane „Tip 2 ekspresorima“ („Type 2 high expressers“, engl.).²⁴⁻²⁶

Ova spoznaja otvara mogućnost da nepodudarnost majke i djeteta u ABO antigenima također može dovesti do NAIT-a što je dokazano i u kliničkoj praksi. Opisan je slučaj dvoje djece s povećanom ekspresijom antigena krvne grupe B na trombocitima, a koja su bila rođena s trombocitopenijom i blagim oblikom hemolitičke bolesti. Majka je bila krvne grupe 0, a serološki je dokazana prisutnost IgG anti-B protutijela u njezinu serumu.²⁷

Do sad se tom problemu pridavalo vrlo malo pažnje no tipizacija trombocita oca za osobinu povećane ekspresije antigena ABO može pomoći rasvijetliti pojedine slučajeve NAIT-a.

3.3 Glikoprotein IV (CD36)

Glikoprotein IV (CD36) je član obitelji „scavenger“ membranskih receptora koji je eksprimiran na trombocitima, eritrocitima, endotelnim stanicama itd.²⁸ Otprilike 5% ljudi azijskog i afričkog podrijetla nose mutaciju koja dovodi do smanjene ekspresije CD36 („tip 2 CD36 deficijencija“) te rizika za stvaranje protutijela prilikom nepodudarne trudnoće. Klinička slika povezana s ovom vrstom imunizacije majke vrlo je slična onoj kod HPA imunizacije.²⁹ Zanimljiva je činjenica da djeca nemaju oštećanja ostalih tkiva unatoč činjenici da se CD36 eksprimira na endotelu i drugim krvotvornim stanicama.

3.4 HLA antigeni

Ljudski trombociti na svojoj površini nose barem 20 000 kopija HLA I antigena što je većina HLA antigena koja se nalazi u cirkulirajućoj krvi.³⁰ Jedna trećina multipara ima protutijela protiv HLA I antigena što otvara mogućnost da su neki neobjašnjeni slučajevi NAIT-a posljedica imunizacije majke na te antigene.³¹ Međutim, još nije dokazano imaju li HLA antigeni ulogu u patogenezi bolesti.

4. Epidemiologija

Incidencija NAIT-a nije točno određena jer je laboratorijska dijagnostika bolesti moguća samo u visokospecijaliziranim centrima. Ipak, procjenjuje se da incidencija iznosi otprilike 1–2/1000–5000 živorođene djece. Za razliku od hemolitičke bolesti novorođenčeta, NAIT se u 20-59% slučajeva javlja u prvorodne djece.^{17,32}

Najčešći antigen koji dovodi do NAIT-a u bijele rase je HPA-1a. On je odgovoran za nastanak trombocitopenije u 80% slučajeva dok je HPA-5b uzrokom u 15%, a HPA-3a u 2% slučajeva.³² Otprilike 1 – 2% opće populacije je negativno na antigen HPA-1a (npr. HPA-1b/1b) te stoga podložno stvaranju anti-HPA-1a protutijela.³³

Budući da je patogeneza NAIT-a vrlo kompleksna, nepodudarnost u trombocitnim antigenima ne znači sigurnu pojavu bolesti. Trombocitopenija će biti prisutna u 30%

djece imuniziranih majki, a teški oblik trombocitopenije javit će se u svega 20% slučajeva.³⁴

Dijagnoza NAIT-a često se previdi. Ovome u prilog govori raskorak između incidencije bolesti zabilježene u prospektivnim studijama koje su uključivale laboratorijske testove na postojanje anti-HPA protutijela i one zabilježene u kliničkoj praksi. Procjenjuje se da se samo 7–23% svih slučajeva NAIT-a klinički dijagnosticira.³

5. Klinička slika

Klinička slika neonatalne aloimune trombocitopenije je raznolika. Na dijagnozu treba posumnjati u svakog novorođenčeta s trombocitopenijom za koju ne nalazimo uobičajenih razloga. Iako je NAIT glavni uzrok intrakranijalnog krvarenja (IKH) u terminske novorođenčadi, u većine je slučajeva (47%) kožno krvarenje jedini klinički znak bolesti.³⁵

Krvarenje se prezentira unutar nekoliko sati po rođenju i to najčešće u obliku petehija (90%), hematoma (66%), melene (30%), hemoptize (8%), retinalnog krvarenja (7%) i hematurije (3%).^{35,36} Rodna masa bolesnika je obično ispod prosjeka za gestacijsku dob. Rizik nastanka krvarenja najveći je u prvih 96 sati života.⁷ Prirodni tijek bolesti karakterizira postupni oporavak broja trombocita tijekom prva dva tjedna života, iako u nekim slučajevima trombocitopenija može perzistirati i nekoliko mjeseci nakon poroda.

Najteža posljedica aloimune neonatalne trombocitopenije je intrakranijalno krvarenje koje nastaje u 7%-26% slučajeva. Oko 80% IKH-a događa se intrauterino, 42% prije 30. tjedna gestacije. U većine bolesnika viđa se intraparenhimno krvarenje u temporalnom režnju s posljedičnim nastankom anemije, porencefalije ili ventrikulomegalije.⁴ Mortalitet varira od 1 do 10%. Dugotrajne neurorazvojne posljedice uključuju mentalnu retardaciju, cerebralnu paralizu, kortikalnu sljepoću i konvulzije.^{33,40}

U slučajevima prenatalno nastalog intrakranijalnog krvarenja povećana je vjerojatnost njegovog ponavljanja u sljedećim trudnoćama i ta je vjerojatnost to veća što je intrakranijalno krvarenje nastalo ranije tijekom gestacije. Ukoliko je prethodno dijete

imalo intrakranijalno krvarenje, vjerojatnost da će se to ponoviti u sljedećeg zahvaćenog djeteta iznosi 80-90%.^{36,37}

Stupanj trombocitopenije u novorođenčadi majki imuniziranih na HPA-1a je varijabilan. U 50-80% svih slučajeva broj trombocita je manji od 50×10^9 .⁷ Ipak, težina trombocitopenije često ne korelira s kliničkom slikom.

Prema nekim prospektivnim istraživanjima nađena je korelacija broja trombocita s krvnom grupom majke. Teški oblik trombocitopenije je više nego dvostruko češći ukoliko je majka krvne grupe A u odnosu na majke s krvnom grupom O.³⁷ Također, senzibilizacija majke ovisi i o HPA antigenima pa je trombocitopenija kod imunizacije na HPA-1a veća u usporedbi s HPA-5b koja obično dovodi do umjerene trombocitopenije i blage kliničke slike. Međutim, IKH je opisano u oba slučaja.³⁸ Medijan broja trombocita u HPA-1a nepodudarnosti je 18×10^9 za razliku od 60×10^9 kod nepodudarnosti u drugim antigenima.³⁹

6. Diferencijalna dijagnoza

Trombocitopenija u novorođenčadi može biti posljedica povećane potrošnje trombocita (infekcije, tromboza, imunosni mehanizmi) ili njihovog nedovoljnog stvaranja. U neke djece, pogotovo nedonoščadi, ova dva mehanizma mogu djelovati zajedno.

Blaga, asimptomatska trombocitopenija javlja se u 1% zdrave terminske novorođenčadi i najčešće spontano nestaje nakon nekoliko dana.¹

Diferencijalna dijagnoza trombocitopenije sažeto je prikazana u tablici (Tablica 3).

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza trombocitopenije u novorođenčeta¹

BOLESNA NOVOROĐENČAD I NEDONOŠČAD
• Hipoksija i/ili acidoza nakon porođajne traume • Kronična hipoksija zbog placentarne insuficijencije • Preeklampsija • Bakterijska infekcija (sepsa) • Kongenitalne virusne infekcije • HIV • Diseminirana intravaskularna koagulacija • ARDS • Perzistentna pulmonalna hipertenzija • Nekrotizirajući enterokolitis • Tromboza • Transfuzije krvi • Bolesti koštane srži
NOVOROĐENČAD S FENOTIPSKIM OSOBITOSTIMA I/ILI DISMORFIJAMA
• Sindrom trombocitopenije s odsutnim radijusom (TAR, engl.) • Fanconi anemija • Trisomija 21, 13 ili 18 • Turnerov sindrom • Kasabach – Merritt sindrom
ZDRAVA, TERMINSKA NOVOROĐENČAD
• Okultna infekcija • Autoimuna trombocitopenija majke • Neonatalna aloimuna trombocitopenija • Amegakariocitna trombocitopenija • Nasljedne makrotrombocitopenije • Wiskott – Aldrich sindrom

TAR – thrombocytopenia with absent radius, engl.

ARDS – acute respiratory distress syndrome, engl.

Infekcije su čest uzrok trombocitopenije kako u terminske novorođenčadi tako i u nedonoščadi i treba ih isključiti u sve djece s trombocitopenijom $<50 \times 10^9$, bez obzira na izgled djeteta.³⁸

Bakterijske infekcije su često komplicirane diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK) gdje aktivacija koagulacijske kaskade dovodi do povećane potrošnje trombocita. U ovim slučajevima uz trombocitopeniju će u laboratorijskim nalazima biti prisutna hipofibrinogenemija te povišeni produkti razgradnje fibrina i D-dimeri. Kongenitalne virusne infekcije poput CMV-a i rubeole također mogu uzrokovati trombocitopeniju. Splenomegalija će u ovim infekcijama pridonijeti povećanoj potrošnji trombocita. Prvi znak infekcije HIV-om je također trombocitopenija, međutim ona je rijetka u novorođenačkom razdoblju.

Nedonoščad može razviti komplikacije koje se često povezuju s trombocitopenijom uključujući respiratorni distres sindrom, perzistentnu plućnu hipertenziju i nekrotizirajući enterokolitis.³⁹ Uz niski broj trombocita, svaki od ovih kliničkih entiteta se prezentira specifičnim simptomima i nalazima.

Genetske bolesti mogu kao integralni dio svoje kliničke slike imati trombocitopeniju.¹ Tako naprimjer kromosomske anomalije poput trisomija 13, 18 i 21 mogu biti razlogom neonatalne trombocitopenije. Kasabach–Merritt sindrom s druge strane karakterizira progresivna trombocitopenija radi sekvestracije trombocita u hemangiomima koji su obilježje ovoga sindroma.

Trombocitopenija kod naizgled zdrave novorođenčadi najčešće je posljedica imunosno posredovanih mehanizama.⁴⁰ Rjeđe se događa da novorođenče s niskim brojem trombocita ima bolest koja se u potpunosti manifestira tek kasnije u životu (npr. Wiskott-Aldrich sindrom, amegakariocitna trombocitopenija).¹

Neonatalna trombocitopenija radi majčine autoimune trombocitopenije primarno je autoimuna bolest majke u kojoj razaranje fetalnih trombocita nastaje zbog transplacentarnog prijelaza majčinih autoantitijela. U ovom slučaju postoji i trombocitopenija majke jer su autoantitijela usmjerena i protiv vlastitih antigena.

Autoimune bolesti koje mogu dovesti do ovog fenomena su idiopatska trombocitopenična purpura, sistemski eritematozni lupus i Gravesova bolest.¹ Neonatalna trombocitopenija nastaje u oko 10% djece majki s autoimunim bolestima. Broj trombocita je obično $20 - 50 \times 10^9$, a krvarenja su najčešće blaga ili ih uopće nema.⁴⁴

7. Dijagnoza

S obzirom da NAIT nastaje u prvoj trudnoći, dijagnoza se postavlja tek nakon poroda zahvaćenog djeteta, osim ako postoje anamnestički podaci o NAIT-u u djece majčine sestre, u slučajevima prenatalno nastalog intrakranijalnog krvarenja te provedenog prenatalnog skrininga. Nakon postavljene kliničke sumnje, potrebna je laboratorijska potvrda dijagnoze kako bi roditelji dobili upute i savjet prije planiranja sljedeće trudnoće.

7.1 Klinička dijagnoza

Na NAIT trebamo posumnjati na temelju sljedećih anamnestičkih podataka:

- ☐ Dijete nema znakova DIK-a, infekcije, kongenitalnih anomalija koje se prezentiraju trombocitopenijom, drugih komorbiditeta.
- ☐ Majka ne boluje od autoimune bolesti, nema trombocitopeniju, negativni su anamnestički podaci o uzimanju lijekova koji mogu biti uzrok trombocitopenije.
- ☐ Trudnoća je bila uredna.

NAIT se od drugih uzroka neonatalne trombocitopenijerazlikuje prema ovim obilježjima:³

- ☐ teška trombocitopenija (broj trombocita $< 50 \times 10^9$);
- ☐ intrakranijalno krvarenje u kombinaciji s jednim ili više od sljedećih kriterija:
 - Apgar na kraju prve minute > 5 ;
 - rodna masa > 2200 g;
 - dokumentirano prenatalno ili postnatalno krvarenje.

7.2 Laboratorijska dijagnoza

Temelj laboratorijske dijagnostike su:

- ☐ pronalazak i identifikacija majčinih anti-HPA protutijela;
- ☐ određivanje HPA genotipa majke, oca te ako je potrebno i djeteta.

Metode koje se koriste u identifikaciji antigena i pripadajućih protutijela su serološke, dok se u određivanju genotipa koriste metode sekvenciranja DNK. Dijagnostika se provodi na uzorcima krvi majke i oca te samo iznimno djeteta. Sve metode se provode u specijaliziranim referentnim laboratorijima.

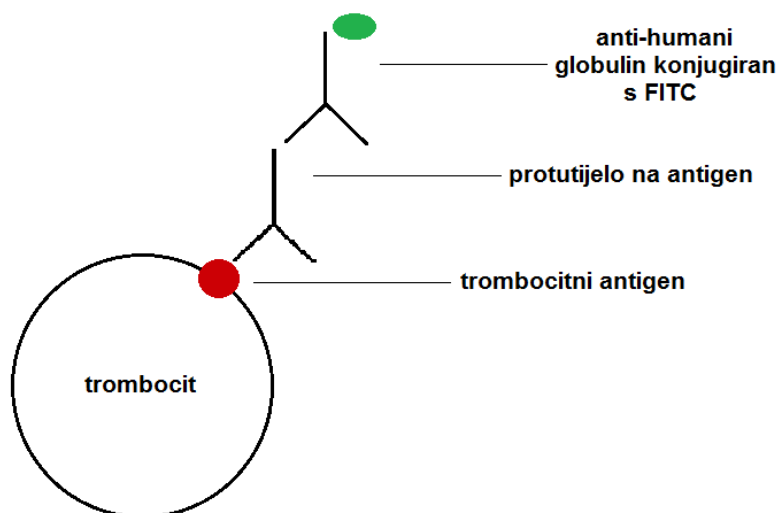
Zbog prethodno spomenute mogućnosti pojave neonatalne trombocitopenije kod nepodudarnosti u HLA I i ABO antigenima, rade se i testovi na prisutnost protutijela protiv HLA I te se tipiziraju eritrociti na ABO antigene.

7.2.1 Serološke metode

Nekoliko je metoda kojima možemo dokazati nepodudarnost trombocitnih antigena majke i oca te prisutnost protutijela u serumu majke.

PIFT (platelet immunofixation technique, engl.)

Trombociti majke se inkubiraju s anti-HPA-1a serumom što dovodi do nastanka antigen-protutijelo kompleksa. Ti se kompleksi zatim inkubiraju anti-humanim globulinom koji je konjugiran s tvari koja omogućuje vizualizaciju – fluorokromom (Slika 2). Fluorescencija se detektira protočnom citometrijom. Ovom metodom je moguće testirati i postojanje majčinih aloantitijela te križnu reakciju majčinog seruma i očevih trombocita.



FITC (fluorescein isothiocyanate, engl.) – fluorokrom

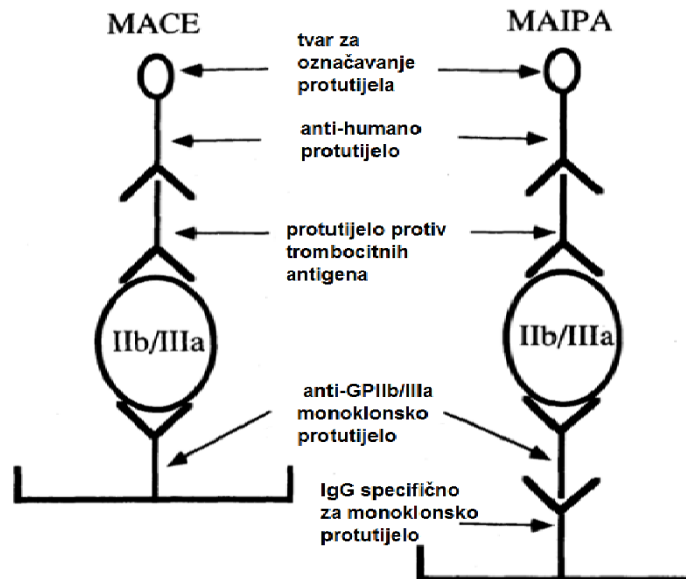
Slika 2. Shematski prikaz PIFT (platelet immunofixation technique, engl.) metode.⁴¹

MACE (modified antigen capture ELISA, engl.)

MACE je imunoenzimski test koji se temelji na reakciji antigena i protutijela. Najčešće se koristi križna reakcija uzorka majčinog seruma i očevih trombocita. Ona se uspoređuje s reakcijom majčinog seruma i tipiziranih trombocita od donora krvne grupe 0 (kako bi se izbjegla mogućnost interferencije ABO antigena u reakciji). Trombociti oca inkubiraju se s majčinim serumom, ispiru i liziraju detergentom. Glikoprotein od interesa se zatim veže za čvrstu fazu na kojoj su fiksirana monoklonalna protutijela specifična za njega (Slika 3). Nakon ispiranja, ukoliko su na glikoprotein vezana majčina protutijela, ona se detektiraju ELISA-om.⁴²

MAIPA (monoclonal antibody immobilization of platelet antigens, engl.)

MAIPA je metoda koja se široko koristi u Europi i smatra se zlatnim standardom u imunofenotipizaciji trombocita.⁴³ Protokol se razlikuje od MACE-a utoliko što su za čvrstu fazu vezana anti-IgG protutijela specifična za monoklonalna protutijela prethodno vezana za glikoprotein od interesa (Slika 3).



Slika 3. MACE i MAIPA imunološke metode.

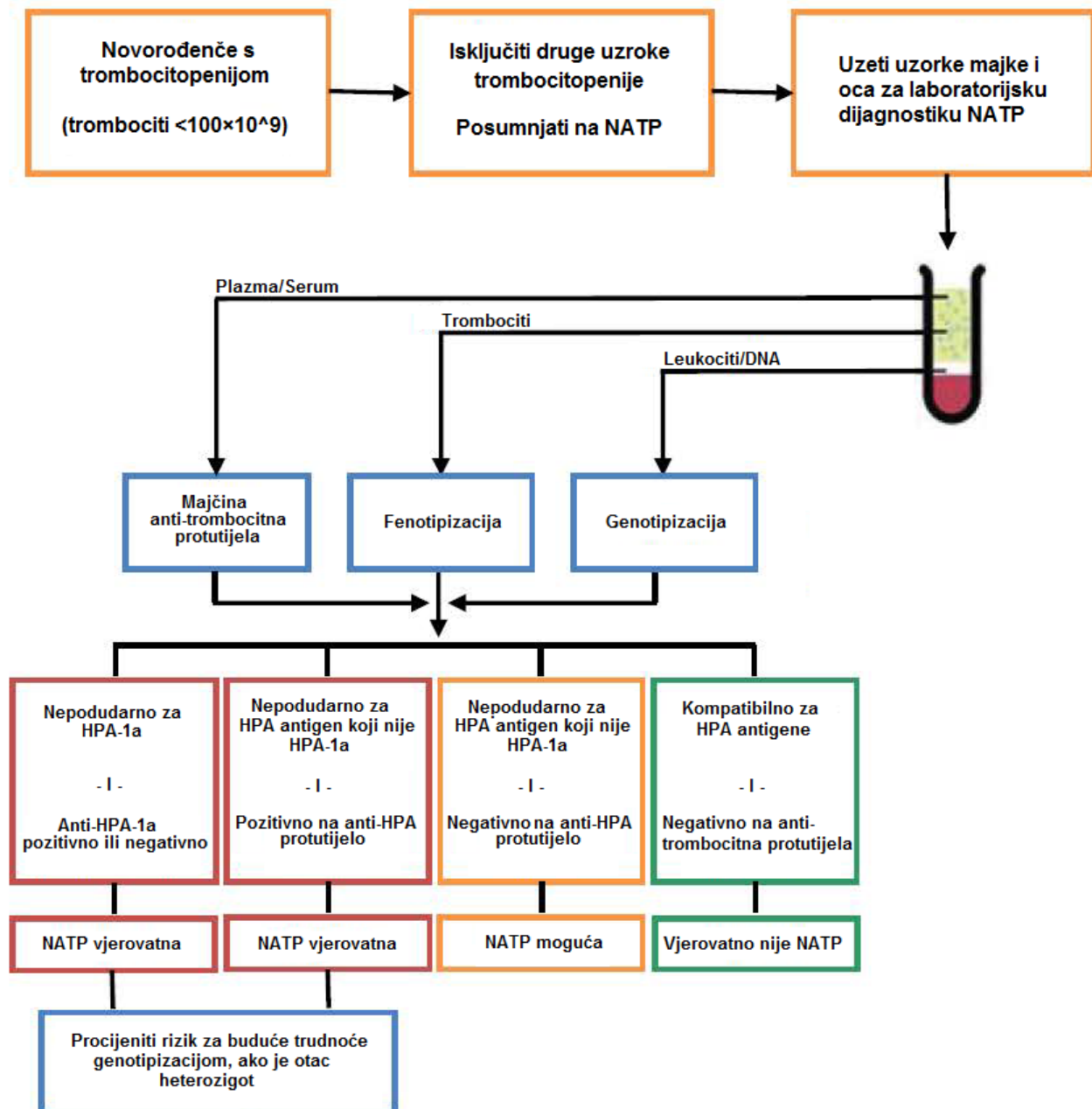
7.2.2 Genotipizacija

Mogućnost genotipizacije HPA antigena postupno istiskuje serologiju u dijagnostici NAIT-a. Promjene u nukleotidima koje čine razliku između pojedinih glikoproteina nositelja HPA mogu lako biti identificirane pomoću metoda koje se temelje na PCR-u (polymerase chain reaction, engl.).⁴⁴ Neki laboratoriji rutinski tipiziraju DNK majke i oca na antigene HPA-1 do 6, -9 i -15.⁶

Spoznaje o majčinom mikrohimerizmu tj. prisustvu fetalne DNK u krvotoku majke koja može perzistirati i do 27 godina nakon poroda,⁴⁵ dovele su do razvitka neinvazivnih metoda prikupljanja i analize fetalne DNK iz majčine krvi. Ovakve metode mogu se koristiti i za prenatalnu genotipizaciju fetalnih HPA kako bi se odredio rizik nastanka NAIT-a.⁴⁶

7.2.3 Interpretacija rezultata

Ukoliko se dokaže nepodudarnost između HPA majke i oca i/ili prisutnost anti-HPA protutijela, dijagnoza neonatalne aloimune trombocitopenije je vjerojatna te je potrebno savjetovati roditelje i strogo kontrolirati sljedeće trudnoće. Algoritam dijagnostike NAIT-a pojednostavljeno je prikazan na slici (Slika 4).



Slika 4. Algoritam dijagnostike NAITP.⁴⁷

8. Liječenje

8.1 Postnatalno

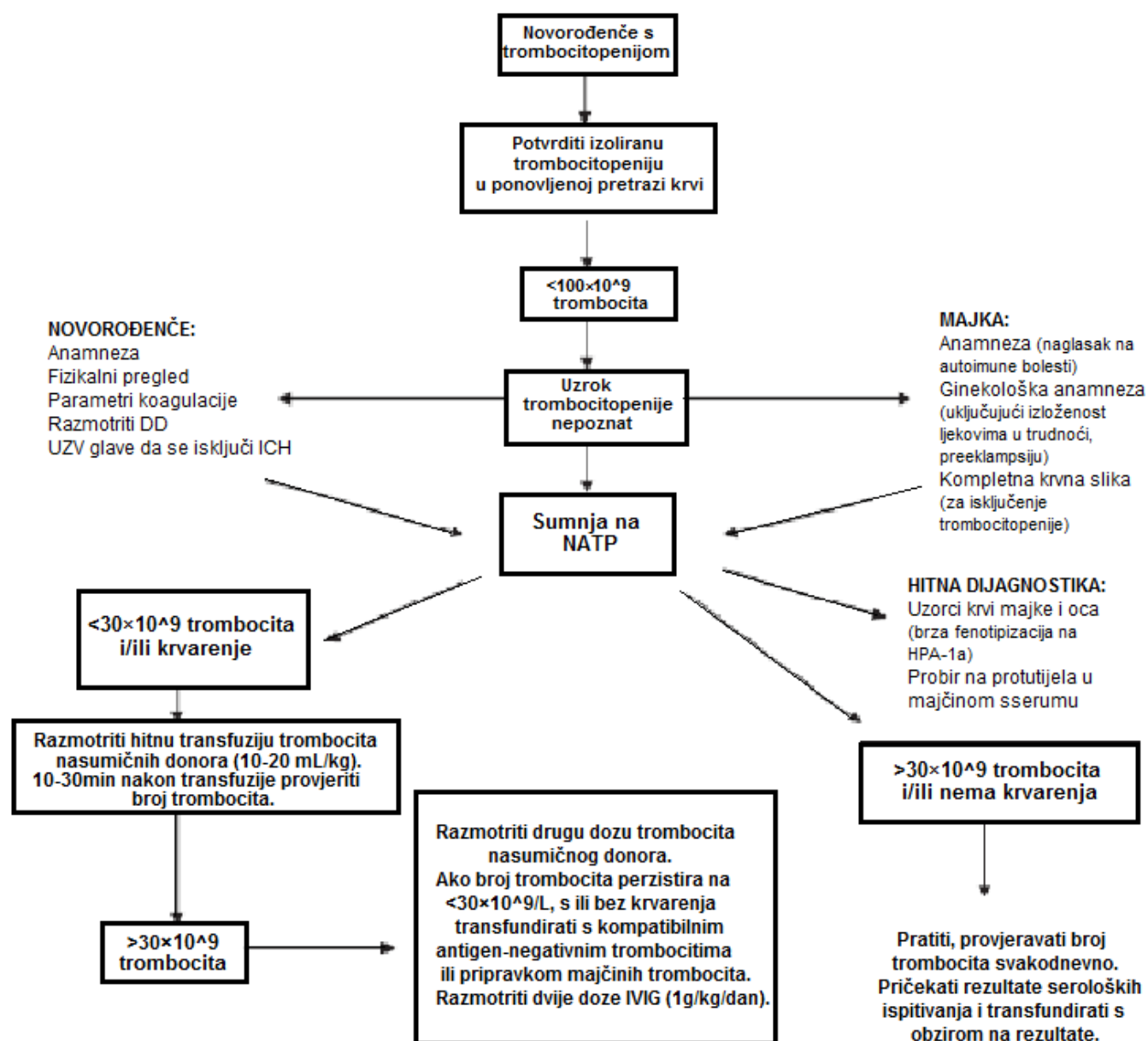
Transfuzija koncentrata trombocita prvi je izbor u liječenju trombocitopenije. U tu se svrhu mogu koristiti tri vrste trombocitnih pripravaka. Zlatni standard su pripravci trombocita tipizirani na HPA antigene.⁴ Trombociti takvih pripravaka trebaju biti kompatibilni s majčinim trombocitima kako bi se osiguralo njihovo duže preživljenje u cirkulaciji djeteta. Zasad postoje pripravci trombocita od HPA-1a i HPA-5b negativnih donora kao najčešćih antigena koji uzrokuju NAIT. Nažalost, vrlo mali broj bolnica i transfuzijskih centara posjeduje registar tipiziranih donora i skladišti takve pripravke kako bi bili spremni za hitnu primjenu. Stoga se često primjenjuju trombociti nasumičnih donora. Iako nekompatibilni, i takvi pripravci prolazno povišuju broj trombocita i smanjuju vjerojatnost nastanka krvarenja.⁷ HPA-kompatibilne trombocite možemo dobiti i aferezom majčinih trombocita, što pomaže u slučajevima potrebe za opetovanim transfuzijama kroz dulji period.⁷ Ako se koriste majčini trombociti, neophodno je odstraniti plazmu u kojoj se nalaze protutijela usmjerena protiv djetetovih trombocita. To se najčešće radi centrifugiranjem i resuspenzijom trombocita u fiziološkoj otopini ili pak ispiranjem trombocita fiziološkom otopinom ili AB plazmom. Transfuzijski pripravak je potrebno ozračiti kako bi se spriječila reakcija presatka protiv primatelja.

Precizne smjernice za transfuziju koncentrata trombocita s obzirom na broj trombocita u serumu bolesnika ne postoje. Uvriježeno je mišljenje da se terminska novorođenčad bez znakova krvarenja i rizičnih faktora za krvarenje (npr. traumatski porod) mogu opservirati bez transfuzije ukoliko je broj trombocita $>30 \times 10^9$. Transfuzija je indicirana u nedonoščadi ili terminske novorođenčadi sa rizičnim čimbenicima za krvarenje (npr. perinatalna hipoksija) ukoliko je broj trombocita $<50 \times 10^9$, a u slučaju intrakranijalnog krvarenja ukoliko je njihov broj $<100 \times 10^9$.^{48–50}

Intravenski imunoglobulini (IVIG) se također koriste u terapiji NAIT-a. Iako je primjena IVIG-a učinkovita u oko 75% slučajeva, broj trombocita se povećava s latencijom od 24–72 sata zbog čega se ne koristi kao inicijalna terapija.⁴

Uglavnom se primjenjuje u slučajevima prolongirane trombocitopenije te kao potporno liječenje uz transfuziju gdje potencijalno produljuje preživljenje transfundiranih trombocita. IVIG se primjenjuje dozi od 0,4–1,0 g/kg/dan tijekom 2-5 dana.

Algoritam postupanja prilikom sumnje na NAIT sažeto je prikazan na slici (Slika 4).



Slika 5. Algoritam postupanja u novorođenčeta sa sumnjom na NAIT.⁵¹

8.2 Prenatalno

8.2.1 Liječenje majke

Ukoliko je majka rodila dijete u kojeg je dijagnosticirana neonatalna aloimuna trombocitopenija, sve iduće trudnoće treba voditi liječnik s iskustvom u dijagnostici i terapiji ove bolesti. Prije odluke za primjenu prenatalne terapije potrebno je:

1. Provjeriti nepodudarnost majke i djeteta u trombocitnim antigenima te prisutnost protutijela na trombocitne antigene u majčinom serumu.
2. Ukoliko postoji nepodudarnost, procijeniti stupanj fetalne trombocitopenije.
3. Započeti terapiju s obzirom na rizik nastanka intrakranijalnog krvarenja u fetusa.

HPA genotipizacijom oca možemo odrediti vjerojatnost nastanka NAIT-a u djeteta. Trombocitni antigeni se nasljeđuju kao kodominantni geni. Ukoliko je majčin genotip HPA-1b/1b, a otac je homozigot (HPA-1a/1a), sva će novorođenčad biti heterozigotna (HPA-1a/1b) i imat će rizik od nastanka NAIT-a. U slučaju da je otac heterozigot (HPA-1a/1b) 50% novorođenčadi će biti heterozigoti (HPA-1a/1b) i u riziku od nastanka NAIT-a. U tom slučaju može se ispitati i genotip fetusa na stanicama dobivenim iz uzorka amnijske tekućine (GD 15–16 tj.) ili korionskih resica (GD 10–14 tj.).

Kada je potvrđen rizik od nastanka neonatalne aloimune trombocitopenije, težina kliničke slike može se anticipirati na temelju broja trombocita iz uzorka fetalne krvi. S obzirom da je uzorkovanje fetalne krvi invazivan postupak koji nosi opasnost od izazivanja prijevremenog poroda, u procjeni rizika za fetus/novorođenče koriste se manje invazivne metode poput testiranja majčinog seruma na anti-HPA-protutijela te evaluacija težine bolesti na temelju anamnestičkih podataka o prethodnim trudnoćama. Nekoliko je istraživanja pokazalo da se s porastom titra majčinih protutijela broj trombocita progresivno smanjuje.⁵² Anamnestički podatak o intrakranijalnom krvarenju u fetusa tijekom prethodne trudnoće, dobar je prediktor težine bolesti u sljedećim trudnoćama. U takvim je slučajevima rizik od ponavljanja intrakranijalnog krvarenja vrlo visok i raste što se krvarenje dogodilo ranije tijekom gestacije.⁵³

Nedvojbeno je dokazano da je prenatalna primjena visokih doza IVIG-a s ili bez kortikosteroida djelotvorna u smanjenju stupnja trombocitopenije i rizika intrakranijalnog krvarenja. Izbor prenatalne preventivske terapije temelji se na vjerojatnosti tj. riziku nastanka intrakranijalnog krvarenja (Tablica 4).⁶

Prenatalno liječenje značajno smanjuje ali ne eliminira u cijelosti rizik nastanka intrakranijalnog krvarenja.

Tablica 4. Stratificirani rizik nastanka intrakranijalnog krvarenja u fetusa s obzirom na anamnezu prethodne trudnoće.⁶

STRATUM	DEFINICIJA	RIZIK
1	Fetus/novorođenče iz prethodne trudnoće s trombocitopenijom ili IKH nejasne etiologije; anti-HPA protutijela nisu nađena.	Nepoznat
2	Fetus/novorođenče iz prethodne trudnoće s trombocitopenijom bez IKH; serološki potvrđena dijagnoza NAIT.	Standardni
3	Fetus/novorođenče iz prethodne trudnoće s trombocitopenijom i IKH prenatalno (GD>28 tj.) ili postnatalno serološki potvrđena NAIT	Visok
4	Fetus iz prethodne trudnoće s IKH (GD<28 tj.) serološki potvrđena NAIT.	Vrlo visok

GD – gestacijska dob

NAIT – neonatalna aloimuna trombocitopenija

IKH – intrakranijalno krvarenje

Rizik neutvrđen - 1. stupanj

Provode se opetovana testiranja seruma majke u traganju za anti-HPA protutijelima. Također se u 12., 24. i 30. tjednu trudnoće serološki testira križna reakcija majčinog seruma i očevih trombocita.

Standardni rizik - 2. Stupanj

U 20. tjednu gestacije započinje se dvojna terapija s IVIG 1 g/kg/tjedan i prednizonom 0,5 mg/kg/dan, a od 32. tjedna doza IVIG se povećava na 2 g/kg/tjedan uz istu dozu prednizona. Trudnoću je poželjno dovršiti elektivnim carskim rezom 37./38. tjednu.

Visoki rizik - 3. stupanj

S terapijom se započinje u 12. tjednu gestacije s IVIG 1g/kg/tjedan. Od 20. tjedna terapija se povećava na 2 g/kg/tjedan ili se uz dozu od 1 g/kg/tjedan uvodi prednizon u dozi od 0,5 mg/kg/dan. U 28. tjednu gestacije primjenjuje se svima IVIG 2 mg/kg/tjedan uz prednizon 0,5 mg/kg/dan. Trudnoća se prekida carskim rezom kao i kod standardnog rizika.

Vrlo visoki rizik - 4. stupanj

Od 12. tjedna primjenjuje se IVIG 2 g/kg/tjedan uz dodatak prednizona 1 mg/kg/dan u 20. tjednu te maksimalnu terapiju u 28. tjednu kao u trudnoća 3. stupnja rizika. Elektivni carski rez vrši se u 36./37. tjednu.

8.2.2 Intrauterine transfuzije trombocita

U slučajevima fetalne trombocitopenije moguće je perkutano, uz kontrolu ultrazvuka transfundirati pripravke trombocita u umbilikalnu venu. Postupak je rizičan zbog opasnosti od krvarenja iz pupkovine, fetalne aritmije i pobačaja i danas se rijetko koristi. Nakon 26. tjedna gestacije intrauterine transfuzije trombocita treba provoditi u operacijskoj sali gdje, u slučaju nastanka komplikacija, postoji mogućnost obavljanja hitnog carskog reza. Serijskim transfuzijama trombocita moguće je održavati broj trombocita na 30×10^9 .⁴ Pripravci koji se transfundiraju moraju biti individualno prilagođeni i pripremljeni (Tablica 5).

Tablica 5. Specifikacije pripravaka trombocita za intrauterine transfuzije.³

DONOR	KONCENTRAT TROMBOCITA
• HPA kompatibilan s majčinim protutijelima • Krvna grupa O, RhD negativna* • Bez anti-HPA i anti-HLA protutijela • Bez protutijela na ABO antigene	• Visoka koncentracija trombocita ($2,5 \times 10^9$ – $3,0 \times 10^{12}/L$) • Gamma-ozračeno • CMV-negativno • Smanjen broj leukocita • Transfundirati unutar 24h od pripreme

*Vrijedi samo za prvu transfuziju. U svakoj idućoj transfuziji krvna grupa ABO i RhD moraju odgovarati fetalnim.

9. Probir

Trenutno nema jednostavnog, sigurnog, preciznog i validiranog probira za NAIT. Provođenje probira svih trudnica na NAIT iziskivalo bi velike financijske troškove. Za sada je ono opravdano samo u onih žena ili njihovih sestara s opstetričkom anamnezom sugestivnom na postojanje NAIT-a (fetalna smrt zbog intrakranijalnog krvarenja, neonatalna trombocitopenija nerazjašnjene etiologije). U takvim situacijama potrebno je tipizirati trombocitne antigene majke i oca i tragati za antitrombocitnim protutijelima u serumu majke. Ukoliko je fetus u riziku od NAIT-a, može se provesti i genotipizacija očevih antigena.

10. Zaključak

Sve veći napredak u razumijevanju patofizioloških mehanizama koji pridonose nastanku neonatalne aloimune trombocitopenije vodi ka bržoj i točnijoj dijagnostici te pravovremenom liječenju. U budućnosti se valja okrenuti prenatalnoj dijagnostici s naglaskom na probir koji bi omogućio terapijsku intervenciju u primipara i tako dodatno smanjio morbiditet i mortalitet zbog ove bolesti.

11. Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Ruži Grizelj, dr. med. na ustupljenim materijalima, strpljenju, razumijevanju, pomoći i vodstvu u izradi ovog diplomskog rada.

Hvala svim kolegama i dragim prijateljima na savjetima i podršci tijekom cijelog školovanja pa tako i pisanja ovog rada.

Veliko hvala mojoj voljenoj obitelji na pruženoj ljubavi i podršci kako u životu tako i tijekom školovanja, pa i izrade ovog rada.

12. Literatura

1. Wong W, Glader B. Approach to the newborn who has thrombocytopenia. *Neoreviews*. 2004; 5:444-450.
2. Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, Moore C V., Aulvin RC, Dubach R. Immunologic mechanism in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1953; 38(3):433-69.
3. Pavord S, Hunt B, ur. *The Obstetric Hematology Manual*. New York: Cambridge University Press; 2010.
4. Clemetson KJ. Platelets and primary haemostasis. *Thromb Res*. 2012; 129(3):220-4.
5. Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH, Kaplan C, Newman P, Kekeomaki R i sur. Nomenclature of human platelet antigens. *Vox Sang*. 2003; 85:240-245.
6. Peterson JA, Mcfarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol*. 2013; 161(1):3-14.
7. McQuilten ZK, Wood EM, Savoia H, Cole S. A review of pathophysiology and current treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) and introducing the Australian NAIT registry. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2011; 51(3):191-198.
8. Shulman NR, Aster RH, Pearson HA HM. Immunoreactions involving platelets. VI. Reactions of maternal isoantibodies responsible for neonatal purpura. Differentiation of a second platelet antigen system. *J Clin Invest*. 1962; 41:1059–1069.
9. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human plateli surloantigens, PI(A1) and PI(A2), are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest*.

- 1989; 83(5):1778-81.
10. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, Randen I, Hauge R i sur. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2007; 110(3):833-9.
 11. Kumpel BM, Manoussaka MS. Placental immunology and maternal alloimmune responses. *Vox Sang*. 2012; 102(1):2-12.
 12. Khosrotehrani K, Bianchi DW. Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reverse. *J Cell Sci*. 2005; 118(8):1559-1563.
 13. Bianchi DW. Circulating fetal DNA: Its origin and diagnostic potential - A review. *Placenta*. 2004; 25 Suppl A:S93-S101.
 14. Alberry M, Maddocks D, Jones M, Abdel Hadi M, Abdel-Fattah S, Avent N i sur. Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: Confirmation that
 15. Solomon N, Playforth K, Reynolds EW. Fetal-maternal hemorrhage: a case and literature review. *AJP Rep*. 2012; 2(1):7-14.
 16. Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion*. 1990; 30(4):344-357.
 17. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer CR, Maciver C, Hadfield R i sur. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood*. 1998; 92(7):2280-7.
 18. Curtis BR. Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015; 171(5):671-82.
 19. Sukati H, Bessos H, Barker RN, Urbaniak SJ. Characterization of the alloreactive helper T-cell response to the platelet membrane glycoprotein IIIa (integrin-beta3) in human platelet antigen-1a alloimmunized human platelet antigen-1b1b women. *Transfusion*. 2005; 45(7):1165-1177.

20. Ahlen MT, Husebekk A, Killie MK, Skogen B, Stuge TB. T-cell responses associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia: isolation of HPA-1a-specific, HLA-DRB3*0101-restricted CD4+ T cells. *Blood*. 2009; 113(16):3838-3844.
21. Rayment R, Kooij TW, Zhang W, Siebold C, Murphy MF, Allen D i sur. Evidence for the specificity for platelet HPA-1a alloepitope and the presenting HLA-DR52a of diverse antigen-specific helper T cell clones from alloimmunized mothers. *J Immunol*. 2009; 183(1):677-686.
22. Ghetie V, Ward ES. FcRn: The MHC class I-related receptor that is more than an IgG transporter. *Immunol Today*. 1997; 18(12):592-598.
23. Ghetie V, Ward ES. Multiple Roles For The Major Histocompatibility Complex Class I-Related Receptor FcRn. *Annu Rev Immunol*. 2000; 18:739-766.
24. Cooling LLW, Kelly K, Barton J, Hwang D, Koerner TAW, Olson JD. Determinants of ABH expression on human blood platelets. *Blood*. 2005; 105(8):3356-3364.
25. 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; 96(4):1574-1581.
26. Sant'Anna Gomes BM, Estalote AC, Palatnik M, Pimenta G, Pereira B de B, Do Nascimento EM. Prevalence, serologic and genetic studies of high expressers of the blood group A antigen on platelets. *Transfus Med*. 2010; 20(5):303-314.
27. Curtis BR, Fick A, Lochowicz AJ, McFarland JG, Ball RH, Peterson J i sur. Neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with maternal-fetal incompatibility for blood group B. *Transfusion*. 2008; 48(2):358-364.
28. Silverstein RL, Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Sci Signal*. 2009; 2(72):re3.
29. Curtis BR, Ali S, Glazier AM, Ebert DD, Aitman TJ, Aster RH. Isoimmunization against CD36 (glycoprotein IV): description of four cases of neonatal isoimmune

- thrombocytopenia and brief review of the literature. *Transfusion*. 2002; 42(9):1173-9.
30. Pereira J, Cretney C, Aster RH. Variation of class I HLA antigen expression among platelet density cohorts: a possible index of platelet age? *Blood*. 1988; 71(2):516-519.
 31. King KE, Kao KJ, Bray PF, Casella JF, Blakemore K, Callan NA i sur. The role of HLA antibodies in neonatal thrombocytopenia: a prospective study. *Tissue Antigens*. 1996; 47(3):206-211.
 32. Kaplan C. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenias. *Transfus Clin Biol*. 2009; 16(2):214-217.
 33. Porcelijn L, Van den Akker ESA, Oepkes D. Fetal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008; 13(4):223-230.
 34. Kumpel BM, Sibley K, Jackson DJ, White G, Soothill PW. Ultrastructural localization of glycoprotein IIIa (GPIIIa, beta 3 integrin) on placental syncytiotrophoblast microvilli: Implications for platelet sensitization during pregnancy. *Transfusion*. 2008; 48(10):2077-86.
 35. Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, Allen D, Williamson LM i sur. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2007; 47(5):901-910.
 36. Herman JH, Jumbelic MI, Ancona RJ, Kickler TS. In utero cerebral hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1986; 8(4):312-317.
 37. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A i sur. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: Stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203(2):135.e1-14.
 38. Chakravorty S, Roberts I. Neonatal Thrombocytopenia. *Pediatr Adolesc Med*. 2014; 17:1-15.

39. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the Neonate. *Blood Rev.* 2008; 22(4):173-186.
40. Bussel J. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune. *J Reprod Immunol.* 1997; 37:35-61.
41. Risson DC, Davies MW, Williams BA. Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48(9):816-822.
42. McFarland JG. Detection and identification of platelet antibodies in clinical disorders. *Transfus Apher Sci.* 2003; 28(3):297-305.
43. Kaplan C, Freedman J, Foxcroft Z, Husebekk A, Metcalfe P, Muniz-Diaz E i sur. Monoclonal platelet antigen capture assays (MAIPA) and reagents: A statement. *Vox Sang.* 2007; 93(4):298-299.
44. Curtis BR, McFarland JG. Detection and identification of platelet antibodies and antigens in the clinical laboratory. *Immunohematology.* 2009; 25(3):125-135.
45. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(2):705-708.
46. Le Toriellec E, Chenet C, Kaplan C. Safe fetal platelet genotyping: New developments. *Transfusion.* 2013; 53(8):1755-1762.
47. Brouk H, Ouelaa H. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Advances in Laboratory Diagnosis and Management. *Int J Blood Res Disord.* 2015; 2(1).
48. Wu Y, Stack G. Blood Product Replacement in the Perinatal Period. *Semin Perinatol.* 2007; 31(4):262-271.
49. Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Prenatal interventions. *Prenat Diagn.* 2011; 31(7):712-719.
50. Bussel JB, Allen DL, Samol J, et al. The treatment of neonatal isoimmune

- thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin (IgG i.v.). *Transfusion*. 2009; 14(6):383-386.
51. Symington A, Paes B. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Harvesting the Evidence to Develop a Clinical Approach to Management. *Am J Perinatol*. 2011; 28(2):137-144.
 52. Killie MK, Husebekk A, Kaplan C, Taaning E, Skogen B. Maternal human platelet antigen-1a antibody level correlates with the platelet count in the newborns: A retrospective study. *Transfusion*. 2007; 47(1):55-58.
 53. Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2009; 7:253-257.

13. Životopis

Rođena sam 19. rujna 1992. u Zagrebu.

Osnovnu školu završila sam u Zagrebu (OŠ Petra Zrinskog) uz koju sam pohađala i Osnovnu glazbenu školu Ivana Zajca. Gimnaziju (V. Gimnazija) sam također završila u Zagrebu. Državnu maturu položila sam 2011. godine kada sam i upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Redovan sam student. Za vrijeme studija bila sam demonstrator na Katedri za histologiju od 2013. do 2016. godine te također na Katedri za pedijatriju u akademskoj godini 2016/2017.

Od stranih jezika govorim engleski i njemački.