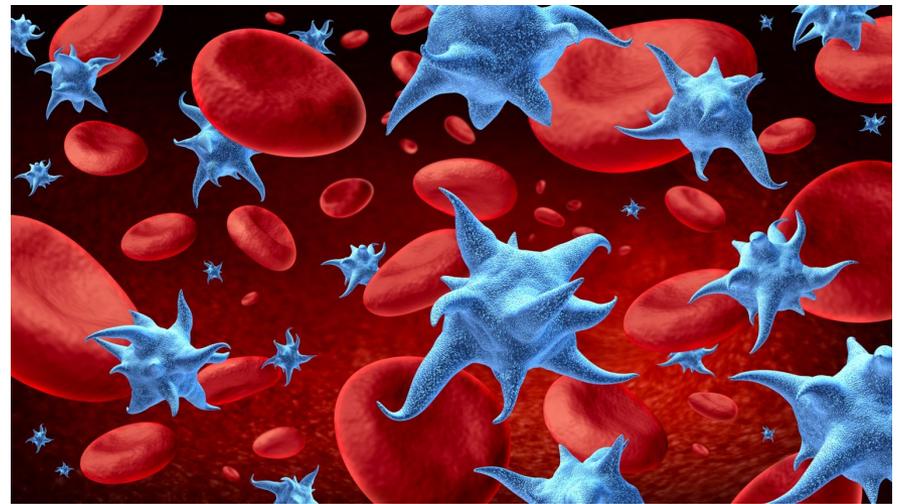


# Update Alloimmunthrombozytopenie



Annegret Geipel

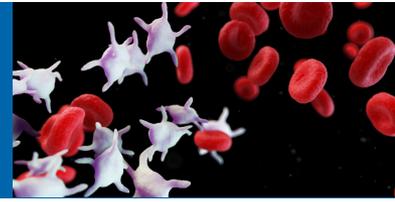
University of Bonn, Department of Obstetrics and Prenatal Medicine

# Fetale Thrombozyten

- Thrombozyten um 7-8 SSW nachweisbar
- Mittlere fetale Thrombozytenkonzentration
  - 1. Trimenon: 160/nl
  - 2. und 3. Trimenon: 250/nl
- Thrombozytopenie (fetal/neonatal): <150/nl
  - leichte Thrombozytopenie: 100-149/nl
  - moderate Thrombozytopenie: 50-99/nl
  - **schwere Thrombozytopenie: <50/nl**



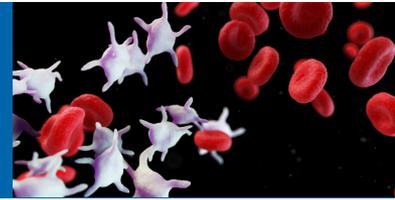
# Ursachen fetaler und neonataler Thrombozytopenie



- **Immunologisch bedingt**
  - Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT)\*
  - Autoimmunthrombozytopenie (ITP, M. Werlhoff)\*
- **FRG und/oder PE**
- **Fetale Infektionen**
  - CMV\*, PV B19\*, Syphilis, Toxoplasmose, HIV, Rubella, EBV
- **Fetale Blutungen**
  - FMT\*, Hirnblutung\*, Darmblutung, Tumorblutung\*
- **Rhesus-Inkompatibilität (schwerer Verlauf)\***
- **Kasabach-Merritt Sequenz bei av-Malformationen\***
  - große Hämangiome (Leber, Extremität), Chorangiom, Tumor

\* können auch zu schweren fetalen Thrombozytopenien (<50 Thr./nl) führen

# Ursachen fetaler und neonataler Thrombozytopenie



- **Neonatale Hämochromatose\***
- **Chromosomenstörungen (oft mit FRG)**
  - Triploidie, T13, T18, TMD bei T21\*
- **Syndromale Erkrankungen**

Thrombozytopenie-Absent Radius (TAR)

Paris-Trousseau (PTS)(del11q)

Wiskott-Aldrich (WAS)

X-linked Thrombozytopenie (XLT)

Bernard-Soulier (BSS)

MYH9 assoziierte Thrombozytopenie

Gray Platlet (GPS)

Niemann-Pick (Sphingomyelinlipidose)

Kong. amegakaryozytische  
Thrombozytopenie (CMAI)

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

CMAI mit radioulnarer Synostose

Knochenmarksminderung bei Osteoporose,  
metastasierendem Neuroblastom,  
Glykogenspeicherkrankheiten

\* können auch zu schweren fetalen Thrombozytopenien (<50 Thr./nl) führen

# Transientes myeloproliferatives Syndrom -TMD

- Betrifft nur Feten /Neugeborene mit T 21 (oder Mosaik T21)
- Periphere (variable) Leukozytose im Fetalblut
- Blasten im peripheren Blut, > 10% per definitionem
- **Thrombozytopenie**, Hypalbuminämie
- Spontanremission in utero möglich
- Meist im 3. Trimenon diagnostiziert (30  $\pm$  6 SSW, 23 – 37 SSW)
- 4:1 männliche Feten
- **GATA1 Mutation**

# Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT)

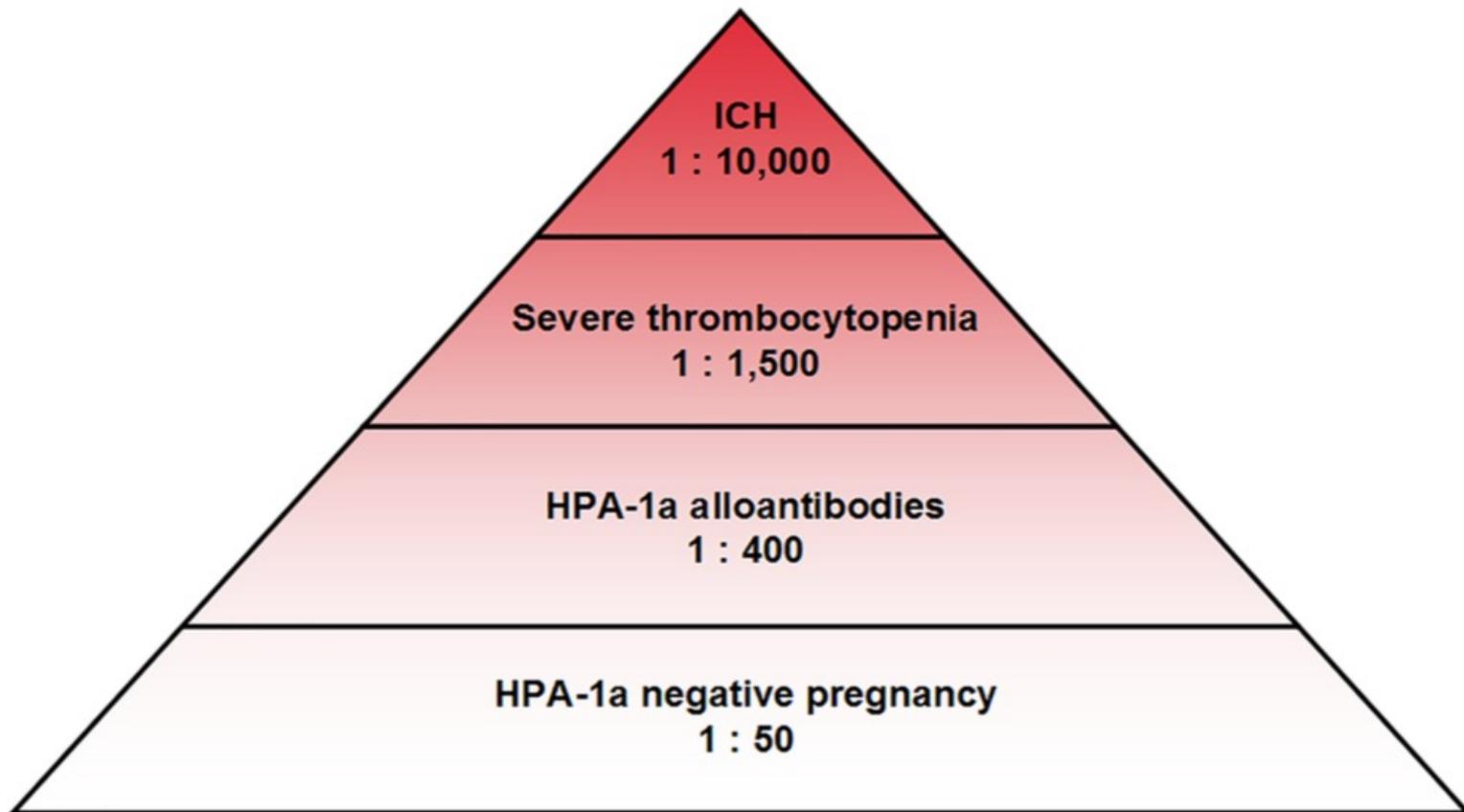
- Häufigkeit: 1:1500
- 3% der fetalen/neonatalen Thrombozytopenien, aber 27% der schweren Thrombozytopenien
- Thrombozytenzahl < 50/nl identifiziert ca. 90% der Fälle mit AIT
- AG / AK-Reaktion (ähnlich Blutgruppeninkompatibilität)
  - **starke AK: HPA-1a, HPA-3a**
  - weniger starke AK: HPA-5b
- Inzidenz
  - Europäer sind 98% HPA-1a positiv  
(ca. 75% homozygot) (**verursacht 85% der FNAIT**)

# Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT)

- Risiko einer schweren Thrombozytopenie ca. 11-16%
- Risiko auch in der ersten Schwangerschaft!
- Wiederholungsrisiko 75%-100%, in der Regel Folgeschwangerschaft schwerer und früher betroffen

- ICH bei 1 in 10.000 Schwangerschaften
- ca. 25-50% bereits in utero, 70% < 34 SSW
- Wiederholungsrisiko nach ICH in erster Schwangerschaft ohne Behandlung 70-80%

# Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT)



# Stadien hämorrhagischer Parenchyminfarzierungen

- **Stadium I** Blutung **initial echoreich** mit homogene Binnenreflexmuster und unregelmäßigen Konturen
- **Stadium II** nach 10-14 Tagen zunehmende Auflösung vom Zentrum her, das echoärmer erscheint, während sich die **Randpartien echogen** darstellen
- **Stadium III** nach 3-4 Wochen **Retraktion der Blutkoagel**, die sich am Boden einer sich entwickelnden porenzephalen Zyste sedimentieren
- **Stadium IV** nach 8-10 Wochen vollständige Auflösung des Koagels mit **Ausbildung einer porenzephalen Zyste**, deren Größe der initialen Blutung entspricht

# Definition Hirnblutung

<b>IVH Grad I°</b>	subependymale Hämorrhagie mit <10% Ventrikelinblutung
<b>IVH Grad II°</b>	10-50% Ventrikelinblutung
<b>IVH Grad III°</b>	IVH mit >50% Ventrikelinblutung

+ Parenchymläsion\* begleitende periventrikuläre  
Parenchyminfarzierung

\*in 80% bei IVH III°

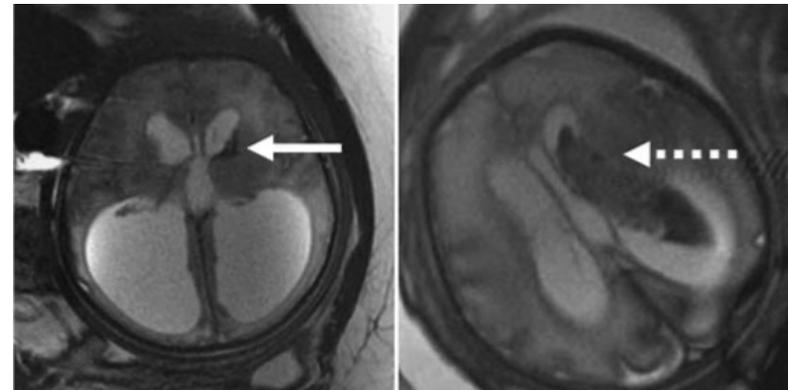
## Fetal intracranial hemorrhage. Prenatal diagnosis and postnatal outcomes

Begoña Adiego<sup>1</sup>, Pilar Martínez-Ten<sup>1</sup>, Carmina Bermejo<sup>1</sup>, María Estévez<sup>1</sup>, Manuel Recio Rodríguez<sup>2</sup>, Tamara Illescas<sup>1</sup>

- N=14 (2005-2016)
- 86.7% wurden beim Routineschall im 3. Trimenon (30 +6 SSW) diagnostiziert
- **ICH Grad 2 n=2, Grad 3 n=3, Grad 4 n=9.**
- Neun Fälle bilateral (64%)
- MRT diagnostizierte in 54.5% zusätzliche Befunde
- **Lebendgeburten 50%** (6 x TOP, 1 x IUFT) mit Follow up über 28 Monate (Range 3-96).
- **Neurologische Einschränkungen bei 71.4%** (1 x Grad 3/ 4x Grad 4), meist milde bis moderate motorische Beeinträchtigungen

# Vorgehen beim Nachweis einer Hirnblutung bei FNAIT

- Ultraschall – Ausdehnung, Grading
- MRT – Ausdehnung, Grading
- **Multidisziplinäre Beratung**
  - Entbindung mit  $\geq 34$  SSW
  - Ggf. intrauterine Thrombozytentransfusion
  - IVIG wöchentlich (1g /kg KG)
  - Schwangerschaftsabbruch



# Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) Empfehlungen

- Vorgeschichte (Kind mit Hirnblutung, wann?)
  - Partner testen (heterozygot?)
  - Fetaler HPA-1-Status (NIPT)
- MAIPA: Höhe des AK Titters: **3 IU/ ml als cut off** für low/ high risk Schwangerschaften
- HLA Genotypisierung: Nachweis von **HLA DRB3\*01:01** mit hohem Risiko für FNAIT verbunden (aber 72% der HPA 1 a negativen Frauen sind HLA DRB3\*01:01 negativ)

# Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT)

## Management Optionen

- Gabe von 0,5mg/kg Prednison tgl.
- Gabe von **IVIG wöchentlich** (Zeitpunkt, Dosis?)
- FBS und Transfusionen (spezielle Konserve von kompatiblen (negativen) Spender)



# Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) Management Optionen

- **Anamnese mit Hirnblutung**  
ab 12.-16. SSW IVIG 1 g/kg/wk
- **Anamnese postpartale Thrombozytopenie**  
ab der 20.-22. SSW IVIG 0,5-1 g/kg/wk



- Keine Notwendigkeit von Kontroll-Cordozentesen!
- Ausnahme: Festlegung des Geburtsmodus
- Geburtseinleitung ab 38 SSW

# Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT)

## Ergebnisse der Behandlung

- **Effizienz** der IVIG-Behandlung (1g bzw. 2 g IVIG/kg KG/Woche): 1,3% (4/ 315) neonatale Hirnblutung
- **Non-responder**: bei ca. 20% der Feten besteht trotz Behandlung eine schwere Thrombozytopenie ( $< 50/\text{nl}$ )
- aber: IVIG-Therapie reduziert das Risiko der ICH auch in der Gruppe der „non-Responder“

# Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) Ausblick



- **Screeningprogramme (HPA 1 a Inkompatibilität)**
- **cf DNA Test** zur standardisierten Bestimmung des fetalen HPA Status (HPA 1 a negativer Fet bei 15% der HPA 1 a negativen Schwangeren)
- Entwicklung einer **Prophylaxe**, als Thrombozytenäquivalent (NAITgam) zum Rh-Immunglobulins (RhoGAM)
- **Blockade des fetalen/ neonatalen Fc Rezeptors** (Carrier für den transplazentaren Transport der maternalen IgG AK)

# Kursbuch Ultraschall in der Gynäkologie und der Geburtshilfe

Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV

Herausgegeben von

**Annegret Geipel**  
**Markus Hoopmann**  
**Karl Oliver Kagan**

 Online-Version in der eRef

