NEONATALNA ALOIMUNA TROMBOCITOPENIJA U HRVATSKOJ OD 1997. DO 2007. GODINE

NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN CROATIA IN 1997–2007

MAJA TOMI^I], BRANKA GOLUBI]-]EPULI], KORALJKA GOJ^ETA, ZDRAVKO IVANKOVI], VESNA \OGI], @ELJKA HUNDRI]-HA[PL*

Deskriptori: Neonatalna aloimuna trombocitopenija – dijagnoza, imunologija, lije~enje; Trombocitni antigeni – imunologija; Izoantigeni – imunologija; Trudno}a, hematolo{ke komplikacije

Sa`etak. Neonatalna aloimuna trombocitopenija (NATP) nastaje aloimunizacijom majke fetalnim trombocitnim antigenima tijekom trudno}e. Iako je NATP rijetka bolest, te`ina klini~ke slike i posljedice povezane s krvarenjem u S@S-u nala`u ranu dijagnostiku i terapiju ove bolesti. Temeljem podataka iz literature o u~estalosti NATP-a u populaciji bijelaca koja se kre}e od 1 do 2 slu~aja na 1000–5000 `ivoro|ene djece, procjenjujemo da bismo u Hrvatskoj godi{nje trebali imati 10–50 serolo{ki potvr|enih slu~ajeva NATP-a i otprilike dvostruko ve}i broj zahtjeva za serolo{ko istra`ivanje sumnje na NATP. U ovom radu prikazani su rezultati serolo{kog testiranja i klini~ko-laboratorijskih pokazatelja u 25 slu~ajeva NATP-a u Hrvatskoj u razdoblju od 1997. do 2007. godine. Pregledno ispitivanje na antitrombocitna protutijela bilo je pozitivno u 20/25 (80%) slu~ajeva. Specifi~na trombocitna protutijela dokazana su u 14/20 (70%) slu~ajeva s pozitivnim preglednim ispitivanjem (anti-HPA-1a 7/14, anti-HPA-5b u 5/14, anti-GP Ib-IX u 2/14). S obzirom na to da je u desetogodi{njem razdoblju u Hrvatskoj zabilje`eno samo 14 serolo{ki potvr|enih slu~ajeva NATP-a a da je prosje~an broj `ivoro|enih oko 45 000 na godinu, opa`a se da je ovaj broj znatno ni`i od o~ekivanoga.

Descriptors: Thrombocytopenia, neonatal alloimune – diagnosis, immunology, therapy; Antigens, human platelet – immunology; Isoantigens – immunology; Pregnancy complications, hematologic – immunology

Summary. Neonatal alloimmune thrombocytopenia (NATP) is caused by maternal sensitization to paternal alloantigens on fetal platelets during pregnancy. Although the disease is rare, the severity of clinical picture and its sequels associated with central nervous system hemorrhage impose the need of an early diagnosis, and timely and specific treatment of the disease. Based on these and literature data on the prevalence of NATP in Caucasians of 1–2 cases *per* 1000–5000 live births, it is estimated that 10 to 50 serologically verified cases of NATP and approximately a twofold number of requests for serologic testing for suspected NATP could be expected in Croatia *per year*. In the present study, results of serology testing and clinical laboratory data of twenty five cases of NATP in Croatia during the 1997–2007 period are evaluated. In 20/25 cases platelet antibody screening was positive. Specific platelet antibodies were confirmed in 14/20 (70%) cases with positive screening (anti-HPA-1a in 7/14, anti-HPA-5b in 5/14, and anti GP Ib-IX in 2/14 cases). Only fourteen serologically confirmed cases of NATP *per* ~45,000 live births *per year* in Croatia indicate the prevalence of the disease to be considerably lower than expected.

Lije~ Vjesn 2008;130:183–186

Neonatalna aloimuna trombocitopenija (NATP) nastaje aloimunizacijom majke fetalnim trombocitnim antigenima koji su naslije|eni od oca, a ne nalaze se na maj~inim trombocitima.[1] Patogeneza bolesti analogna je hemoliti~koj bolesti novoro|en~eta uzrokovanoj aloimunizacijom na eritrocitne antigene fetusa, ali za razliku od Rh D hemoliti~ke bolesti novoro|en~eta NATP mo`e nastati ve} u prvoj trudno}i. Specifi~ni trombocitni antigeni (HPA, human platelet antigens, engl.) prisutni su na trombocitima od 16. tjedna gestacije i prelaze kroz placentu u maj~inu cirkulaciju. Aloprotutijela koja stvara maj~in imunosni sustav nakupljaju se u maj~inoj cirkulaciji. Ako su protutijela IgG-klase, ona mogu prije}i placentu, oblo`iti fetalne trombocite koji se tada razgra|uju u fetalnome retikuloendotelnom sustavu. Protutijela IgM-klase koja tako|er mogu biti prisutna u maj~inoj cirkulaciji ne utje~u na patogenezu NATP-a.[2,3] U evaluaciji novoro|ena~ke trombocitopenije nu`na je serolo{ka obrada kako bi se razlu~ilo je li trombocitopenija imunosno uzrokovana maj~inim protutijelima koja u fetalnoj cirkulaciji razgra|uju trombocite.[2–4]

Epidemiologija i patogenaza

NATP je rijetka bolest. To~na incidencija bolesti u ve}ini zemalja nije poznata jer se zabilje`eni slu~ajevi odnose samo na pojedine ustanove ili referentne centre pojedinih zemalja. Procjenjuje se da se NATP javlja u 1–2 slu~aja na 1000–5000 `ivoro|ene djece. U 20–59% slu~ajeva NATP se opa`a u prvoro|ene djece.[3–5]

U populaciji bijelaca 80–90% slu~ajeva NATP-a uzrokovano je HPA-1a-protutijelima. Anti-HPA-5b su druga protutijela prema u~estalosti (5–15%), dok se protutijela ostalih specifi~nosti rijetko nalaze.[1–6,7]

Klini~ka slika

Sumnja na NATP postavlja se kada je u novoro|en~eta nakon ro|enja prisutna neobja{njena izolirana trombocitopenija. Klini~ki, NATP je dijagnoza do koje se dolazi isklju~ivanjem ostalih stanja koja mogu uzrokovati neonatalnu trombocitopeniju, kao {to su: diseminirana intravaskularna

* Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb (mr. sc. Maja Tomi~i}, dr. med.; Vesna \ogi}, dr. med.; prim. dr. sc. @eljka Hundri}-Ha{pl, dr. med.), Zavod za klini~ku transfuziologiju, KBC Zagreb, Zagreb (prim. mr. sc. Branka Golubi}-]epuli}, dr. med.; Koraljka Goj~eta, dipl. ing. med. biokem.; mr. sc. Zdravko Ivankovi}, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Tomi~i}, dr. med., Odsjek za imunogenetiku trombocita, leukocita i hemostazu, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Petrova 3, 10000 Zagreb, e-mail: maja.tomicic º htzm.htnet.hr

Primljeno 23. srpnja 2007., prihva}eno 8. lipnja 2008.

koagulacija, infekcija ili kongenitalne anomalije koje su povezane s trombocitopenijom. Broj je trombocita u krvi majke normalan, tijek trudno}e i porod su bez komplikacija, a u anamnezi nema podataka o autoimunim bolestima ili uzimanju lijekova koji bi mogli uzrokovati neonatalnu trombocitopeniju.[8,9] NATP rijetko mo`e biti posljedica pasivnog prijelaza maj~inih autoprotutijela IgG-klase ako majka ima autoimunu trombocitopeniju (ITP). Iako maj~ina autoprotutijela naj~e{}e ne uzrokuju trombocitopeniju u djeteta ili je prisutan samo blago sni`en broj trombocita, ali bez klini~kih simptoma, opisano je nekoliko slu~ajeva te{kog oblika neonatalne trombocitopenije uzrokovane maj~inim autoprotutijelima.[10]

HPA-1a-aloimunizacija uzrok je bolesti u vi{e od 80% serolo{ki potvr|enih slu~ajeva NATP-a u populaciji bijelaca. U 20–60% slu~ajeva bolest se javlja u prvoro|enog djeteta. U 85–90% slu~ajeva NATP-a uzrokovanih HPA-1a-protutijelima prisutni su znakovi krvarenja nakon ro|enja djeteta.[2] Naj~e{}e su prisutne petehije, purpura, hematomi i mukozna krvarenja. Gastrointestinalna krvarenja opa`aju se u 1/3 bolesnika, dok se krvarenje iz urinarnog trakta rijetko opa`a, kao i intrakranijalno krvarenje. Iako je intrakranijalno krvarenje relativno rijetka komplikacija (10–15%), ono je naj~e{}i uzrok smrti i trajnih neurolo{kih posljedica NATP-a. U sljede}oj trudno}i, ako je plod pozitivan za odgovaraju}i antigen, NATP se opa`a u oko 85% novoro|en~adi. Te`ina bolesti u tim je slu~ajevima jednaka ili ja~e izra`ena ako se ne poduzimaju nikakve terapijske mjere tijekom trudno}e. Intrakranijalno krvarenje *in utero* rizi~ni je faktor za nastanak ove komplikacije u sljede}im trudno}ama.[3,11]

HPA-5b-aloimunizacija opa`a se u 5–15% serolo{ki dokazanih NATP-a. Klini~ka je slika bla`a nego u NATP-u uzrokovanom HPA-1a-protutijelima, a znakovi krvarenja nisu prisutni u oko 2/3 slu~ajeva. Retrospektivnom studijom 39 slu~ajeva NATP-a uzrokovanih anti-HPA-5b, Kaplan i sur. su pokazali da se NATP javlja u 1/3 slu~ajeva u prvoro|ene djece, a u 54% slu~ajeva je bolest dijagnosticirana nakon tri ili vi{e trudno}a.[12]

Uloga anti-A i anti-B-protutijela iz ABO-sistema krvnih grupa i anti-HLA-A i B-protutijela koja se nalaze u serumu trudnica nije sasvim jasna. Op}enito je prihva}eno da anti-A, B i HLA-A i B-protutijela nisu zna~ajna u patogenezi NATP-a i ne dovode do pojave trombocitopenije u novoro|en~ata. Me|utim, u literaturi je opisano nekoliko slu~ajeva NATP-a uzrokovanog anti-A, B i HLA-A i B-protutijelima.[13]

Laboratorijski nalazi

U novoro|en~eta se odmah nakon ro|enja opa`a izolirana trombocitopenija s brojem trombocita izme|u $10x10^9$/L – $30x10^9$/L. U ve}ini se slu~ajeva trombocitopenija pogor{ava unutar prvih 48 sati, a u polovice bolesnika broj trombocita pada na vrijednosti ni`e od $10x10^9$/L. Bez lije~enja trombocitopenija obi~no traje od 2 do 6 tjedana nakon ~ega nastaje spontani oporavak. Trombocitopenija je obi~no bla`a u HPA-5b-aloimunizaciji, a broj trombocita ni`i od $10x10^9$/L opa`a se samo u oko 3% bolesnika. U rijetkim slu~ajevima NATP-a kao posljedica krvarenja nastaju anemija i hiperbilirubinemija. U ve}ine djece ne postoji indikacija za punkciju ko{tane sr`i. U slu~ajevima kada je pretraga u~injena nalaz je bio uredan ili je opa`en pove}ani broj megakariocita.[11]

Broj trombocita u maj~inoj krvi obi~no je normalan. Me|utim, u oko 8% zdravih trudnica u drugom ili tre}em trimestru trudno}e mo`e se opaziti blaga do umjerena trombocitopenija. Ova pojava za sada nema obja{njenje i ponekad je te{ko razlikovati ove trudnice od trudnica oboljelih od ITP-a.[3]

U serolo{kom ispitivanju NATP-a potrebno je ispitati nalaze li se antitrombocitna protutijela u maj~inu i djetetovu serumu, u~initi kri`nu probu izme|u trombocita djeteta/oca i seruma majke i odrediti HPA-specifi~nost protutijela ako su ona prisutna. Tako|er je potrebno ispitati nalaze li se antitrombocitna protutijela vezana na trombocite majke i djeteta. Po`eljno je odrediti HPA-genotip/fenotip majke i djeteta/oca. Uzorak krvi djeteta potreban je samo za pregledna ispitivanja, a sva dodatna ispitivanja dovoljno je u~initi iz uzorka krvi majke i oca djeteta. Za pregledno ispitivanje antitrombocitnih protutijela naj~e{}e se rabi metoda direktne i indirektne imunofluorescencije. Za odre|ivanje HPA-specifi~nosti protutijela rabi se enzimsko-imunolo{ka metoda imobolizacije trombocitnih glikoproteina s pomo}u monoklonskih protutijela (MAIPA, monoclonal antibody immobilization of platelet antigens, engl.).[14] Za odre|ivanje trombocitnih antigena (HPA) primjenuju se serolo{ke ili molekularne metode, naj~e{}e polimerazna lan~ana reakcija s obilje`iva~ima specifi~nim za sekvencu odre|enog antigena (PCR-SSP, polymerase chain reaction-sequence specific primers, engl.).[15]

Ako novoro|en~e ima te{ku trombocitopeniju, potrebno je zapo~eti s terapijom iako u odre|enom broju slu~ajeva dijagnoza NATP-a nije serolo{ki dokazana ili su rezultati testova nejasni.[16]

Lije~enje

Lije~enje NATP-a ovisi o te`ini trombocitopenije i prisutnosti krvarenja u novoro|en~eta. Lije~enje trombocitnim transfuzijama preporu~uje se kada je broj trombocita <$30x10^9$/L u klini~ki stabilnog novoro|en~eta ili ako je broj trombocita <$50x10^9$/L uz prisutno krvarenje ili druge bolesti.[17] Za trombocitne transfuzije obi~no se primjenjuju HPA-antigen-negativni trombociti pripremljeni iz krvi majke (na maj~inim trombocitima ne nalazi se antigen koji je uzrok aloimunizaciji). Iz ovog je pripravka potrebno ukloniti plazmu jer se u njoj nalaze aloprotutijela. Trombocitni pripravak potrebno je ozra~iti jer se time sprje~ava GVHD uzrokovan transfuzijom (graft versus host disease, engl.) i filtrirati.[18]

U lije~enju se primjenjuju i trombocitni koncentrati pripremljeni od HPA-antigen-negativnih davatelja u skladu s nalazima serolo{kog ispitivanja. Pripravak treba ozra~iti i filtrirati, a ako je mogu}e, pripremiti od CMV-negativnog davatelja.[19]

Ako ovakvi pripravci nisu dostupni, daju se visoke intravenske doze gama-globulina (0,4–1,0 g/kg/dan, tijekom 2 dana) te glukokortikoidi (prednisolon 1 mg/kg). Ovo lije~enje ima zadovoljavaju}i u~inak u oko 2/3 bolesnika, a broj trombocita nakon 48 sati obi~no poraste na $50x10^9$/L. Nedostatak lije~enja imunoglobulinima jest odgo|eni u~inak, stoga se ovaj na~in lije~enja primjenjuje u kombinaciji s trombocitnim transfuzijama odnosno u lije~enju bla`ih oblika bolesti. Transfuzije antigen-pozitivnih trombocita primjenjuju se samo u slu~aju vitalne indikacije (npr. intrakranijalno krvarenje).[17]

Visok je rizik da }e i drugo novoro|en~e oboljeti od NATP-a (75–90%), zato je potrebno pratiti tijek trudno}e i planirati porod carskim rezom. Time se izbjegava trauma glave tijekom vaginalnog poroda. Ultrazvu~na dijagnostika tijekom antenatalnog razdoblja mo`e otkriti pojavu intrakranijalnog krvarenja, hidrocefalus ili porencefali~ku cistu.[20,21]

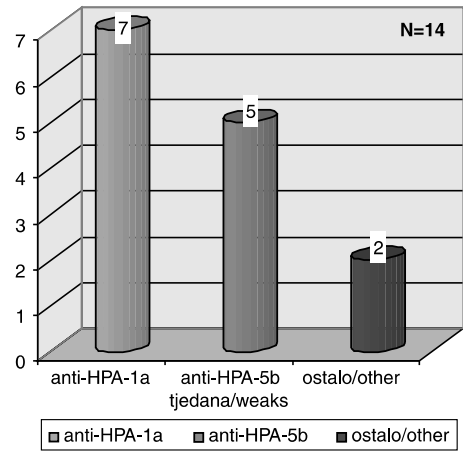
Za sada se prenatalna terapija provodi kada je prvo dijete imalo te{ki oblik anti-HPA-1a NATP-a osobito ako je bilo prisutno intrakranijalno kravarenje. Po`eljno je odrediti HPA-1-genotip oca djeteta (ako je otac homozigot: dijete s HPA-1aa naslijediti }e 1-a-antigen, a ako je otac heterozigot: HPA-1ab, rizik od nastanka NATP-a je 50%). Odre|ivanje broja trombocita iz uzorka fetalne krvi (od 20. do 22. tjedna gestacije) uz primjenu HPA-antigen-negativnih intrauterinih trombocitnih transfuzija (naj~e{}e HPA-1bb,-5aa-genotipa) invazivna je metoda i u novije se vrijeme primjenjuje samo u slu~aju intrakranijalnog krvarenja ili smrtnoga ishoda novoro|en~eta s NATP-om zbog hemoragijske dijateze u prethodnim trudno}ama. U slu~aju NATP-a uzrokovanog maj~inim autoprotutijelima, majka prima glukokortikoide i/ili intravenski gama-globuline tijekom trudno}e.[19,21]

Program sprje~avanja NATP-a usmjeren je na pretra`ivanje seruma trudnica na prisutnost antitrombocitnih protutijela, odre|ivanje HPA-1a i HLA-DRB*30101(w52)-antigena u trudnica koji se smatraju rizi~nim ~imbenicima za NATP. Titar anti-HPA-1a-protutijela u serumu majke mo`e biti jedan od pokazatelja te`ine bolesti, ali ima slabu prediktivnu vrijednost. Da bi se odredila vrijednost i u~inkovitost ovih postupaka u svakodnevnoj primjeni, potrebne su multicentri~ne kontrolirane studije.[11,22]

Pregled serolo{ke dijagnostike i lije~enja NATP-a u Hrvatskoj od 1997. do 2007.

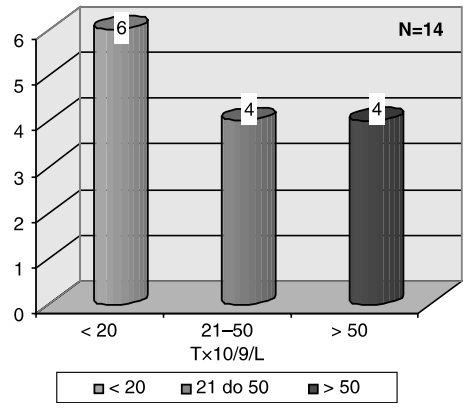
Iako je NATP rijetka bolest, te`ina klini~ke slike i posljedice povezane s krvarenjem u S@S nala`u ranu dijagnostiku i terapiju ove bolesti. U evaluaciji novoro|ena~ke trombocitopenije nu`no je serolo{ko ispitivanje kako bi se potvrdila ili isklju~ila dijagnoza NATP-a i na vrijeme po~elo specifi~no lije~enje. To~na incidencija bolesti u ve}ini zemalja nije poznata jer se zabilje`eni slu~ajevi odnose samo na pojedine ustanove ili referentne centre pojedinih zemalja, {to ote`ava odre|ivanje u~estalosti bolesti u ukupnoj populaciji.[1,3,23]

U Hrvatskoj je u razdoblju od 1997. do 2007. godine zabilje`eno 25 zahtjeva za serolo{ko ispitivanje NATP-a. Podaci su prikupljeni u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu i Klini~kome bolni~kom centru Zagreb u kojima je u Hrvatskoj jedino mogu}e serolo{ko ispitivanje NATP-a. Pregledno ispitivanje na antitrombocitna protutijela bilo je pozitivno u 20/25 zahtjeva. Specifi~na trombocitna protutijela dokazana su u 14/20 (70%) slu~ajeva s pozitivnim preglednim ispitivanjem (anti-HPA-1a 7/14, anti-HPA-5b u 5/14, anti-GP Ib-IX u 2/14). Rezultate prikazuje slika 1, a upu}uju na ni`u u~estalost anti-HPA-1a-aloimunizacije (50%) u Hrvatskoj u usporedbi s podacima iz literature (80–90%). Prosje~an broj trombocita u krvi djeteta nakon ro|enja bio je $35x10^9$/L (raspon od 5 do $100x10^9$/L). Te{ka trombocitopenija s brojem trombocita $<20x10^9$/L opa`ena je u 6/14 (43%) bolesnika. Raspodjelu bolesnika prema stupnju trombocitopenije prikazuje slika 2. Trombocitopenija je u novoro|en~eta u prosjeku trajala 3 tjedna (raspon 1–14 tjedana). Raspodjelu bolesnika prema trajanju trombocitopenije prikazuje slika 3. Znakovi krvarenja opa`eni su u 10/14 (71%) novoro|en~adi. Naj~e{}e su bile prisutne petehije i hematomi, dok je intrakranijalno krvarenje opa`eno u jednog novoro|en~eta. Raspodjelu bolesnika prema vrsti krvarenja prikazuje slika 4. Specifi~nu terapiju primilo je 8/14 (57%) novoro|en~adi. U lije~enju su primijenjeni: glukokortikoidi, intravenski gama-globulini i trombocitne transfuzije. Trombocitnim transfuzijama HPA-tipiziranih



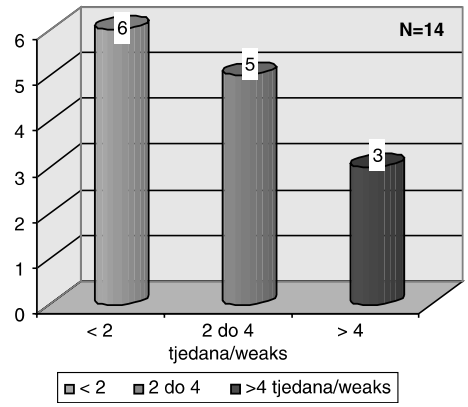
Slika 1. *HPA-specifi~nost dokazanih antitrombocitnih protutijela u 14 slu~ajeva NATP*

Figure 1. *HPA specificity of demonstrated anti-platelet antibodies in 14 NATP cases*



Slika 2. *Raspodjela bolesnika prema stupnju trombocitopenije*

Figure 2. *Distribution of patients according to the degree of thrombocytopenia*

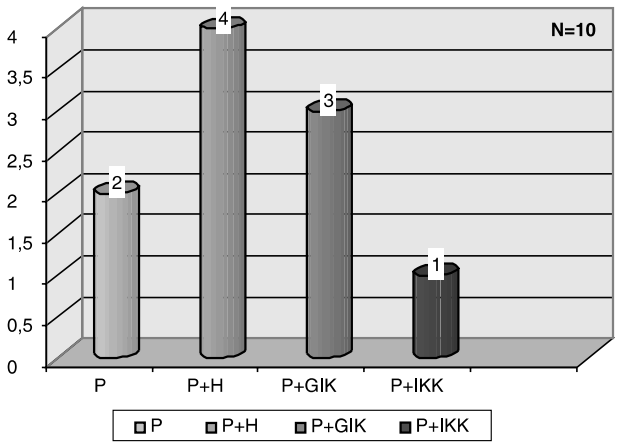


Slika 3. *Raspodjela bolesnika prema duljini trajanja trombocitopenije (tjedni)*

Figure 3. *Distribution of patients according to the lasting of thrombocytopenia (weeks)*

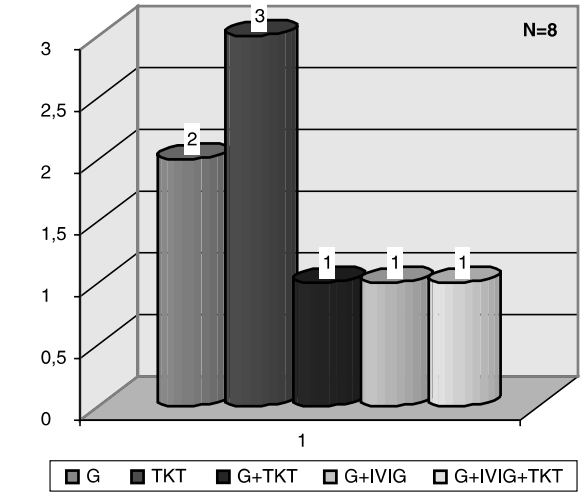
davatelja lije~eno je jedno dijete. Rezultate prikazuje tablica 5. U svim slu~ajevima zabilje`en je dobar odgovor na terapiju i povoljan klini~ki tijek bolesti bez komplikacija.

Temeljem dostupnih podataka iz literature o u~estalosti NATP-a u populaciji bijelaca koja se kre}e od 1 do 2 slu~aja



P = petehije/petechiae
H = hematom/haematoma
GIK = gastro-intestinalno krvarenje/gastro-intestinal hemorrhage
IKK = intrakranijalno krvarenje/intracranial hemorrhage

Slika 4. *Raspodjela bolesnika prema vrsti krvarenja*
Figure 4. *Distribution of patients according to the type of hemorrhage*



G = glukokortikoidi/glucocortikoids
TKT = transfuzija koncentrata trombocita/platelet transfusion
IVIG = intravenozni gamaglobulini/intravenous gammaglobulins

Slika 5. *Raspodjela bolesnika prema na~inu lije~enja*
Figure 5. *Distribution of patients according to the treatment modality*

na 1000–5000 `ivoro|ene djece, procjenjujemo da bismo u Hrvatskoj godi{nje trebali imati od 10 do 50 serolo{ki potvr-|enih slu~ajeva NATP-a i otprilike dvostruko ve}i broj zahtjeva za serolo{ko istra`ivanje sumnje na NATP. S obzirom na to da je u desetogodi{njem razdoblju u Hrvatskoj zabilje`eno 25 zahtjeva za serolo{ko ispitivanje NATP-a, a da je prosje~an broj `ivoro|enih oko 45 000 na godinu, opa`a se da je ovaj broj znatno ni`i od o~ekivanoga, prosje~no 2 zahtjeva na godinu (od 1 do 4).[9] Specifi~nost dokazanih antitrombocitnih protutijela u na{oj studiji u usporedbi s podacima iz literature za populaciju bijelaca (anti-HPA-1a 80–90%, anti-HPA-5b 15%, protutijela ostalih specifi~nosti rijetko) upu}uje na ni`u u~estalost anti-HPA-1a-imunizacije, koja ima te`i klini~ki tijek bolesti. Nadalje, opa`ena je vi{a u~estalost anti-HPA-5b-imunizacije (36%) koja obi~no uzrokuje bla`i klini~ki oblik NATP-a.[6,7,24–26.] Klini~ki podaci o tijeku bolesti, znakovima krvarenja i terapiji pokazuju da se u oko polovice bolesnika radilo o bla`em obliku bolesti. Valja pretpostaviti da bla`i oblici bolesti ostaju neprepoznati i jedan je od mogu}ih uzroka malom broju zahtjeva za serolo{ko ispitivanje NATP-a.

Podaci upu}uju na potrebu ulaganja dodatnih napora u edukaciju neonatologa i pedijatara radi poticaja da klini~ku sumnju na imunu neonatalnu trombocitopeniju serolo{ki potvrde u cilju adekvatnog i specifi~nog lije~enja ove bolesti.

LITERATURA

1. *Murphy MF, Pamphilion DH.* Practical transfusion medicine, 1. izd. Oxford: Blackwell Science; 2001, str. 99–103.
2. *Kickler T.* Platelet immunology. U: Anderson KC, Ness PM, ur. Scientific basis of transfusion medicine, 2. izd. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000, str. 227–36.
3. *Kaplan C.* Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a 50 year story. Immunohematol 2007;23(1):9–12.
4. *Blanchette VS, Chen L, de Friedberg ZS i sur.* Alloimmunization to the PlA1 platelet antigen: results of a prospective study. Br J of Haematol 1990;74:209–15.
5. *Williamson LM, Hackett G, Rennie J i sur.* The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PlA1, Zwa) as determined by antenatal screening. Blood 1998;92:2280–7.
6. *Davoren A, Curtis BR, Aster RH i sur.* Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2004;44:1220–5.
7. *Spencer JA, Burrows RF.* Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. Aust N Z J Obstet Gynecol 2001;41:45–55.
8. *Murphy MF, Bussel JB.* Advances in the manegement of alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 2007;136:366–78.
9. *Dreyfus M, Kaplan C, Vetdy E, Schlegel N, Durand-Zaleski I, Tecerina G.* Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. Blood 1997;89:4402–4406.
10. *Kaplan C.* Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. Blood 2002;16:69–72.
11. *Bussel JB.* Alloimmune thrombocytopenia in the fetus and newborn. Semin Thromb Hemost 2001;27:245–252.
12. *Kurz M, Stöckelle E, Eichelberger B, Panzer S.* IgG titer, subclass and light-chain phenotype of pregnancy-induced HPA-5b antibodies that cause or not cause neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 1999;39(4):379–82.
13. *Kiefel V, Bassler D, Kroll H i sur.* Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). Blood 2006;107: 3761–3.
14. *Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller Eckhardt C.* Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for detection of platelet reactive antibodies. Blood 1987;70:1722–26.
15. *Hurd CM, Cavanagh G, Schuh A, Ouwehand WH, Metcalfe P.* Genotyping for platelet-specific antigens: techniques for detection of single nucleotide polymorphisms. Vox Sang 2002;83:1–12.
16. *Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH i sur.* Nomenclature of human platelet antigens. Vox Sang 2003;85,240–245.
17. *Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L i sur.* Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous<gamma-globulin: a randomized trial of the addition to low response steroid to intravenous gamma-globulin. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1414–23.
18. *Allen D, Verjee S, Ress M, Murphy NF, Roberts DJ.* Platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia. Blood 2007;109(1):388–9.
19. *Ouwehand WH, Smith G, Ranasinge E.* Management of severe alloimmune thrombocytopenia in the newborn. Arch Did Child 2000;82:173–5.
20. *Seidman DS, Chayen B, Machiach S, Barkai G.* Neonatal alloimmune thrombocytopenia in consecutive pregnancies. J Perinat Mes 1991;19: 465–9.
21. *Gibson BE, Todd A, Roberts I i sur.* Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004;124:433–53.
22. *Johnson JA, Ryan G, al-Musa A, Farkas S, Blanchette VS.* Prenatal diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Semin Perinatol 1997;21:45–52.
23. *Dale ST, Coleman LT.* Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Antenatal and postnatal imaging findings in the pediatric brain. Am J Neuroradiol 2002;23:1457–65.
24. *Berry JE, Murphy CM, Smith GA, i sur.* Detection of Gov system antibodies by MAIPA reveals an immunogenecity similar to HPA-5 alloantigens. Br J Haematol 2000;110:735–42
25. *Peterson JA, Balthazor SM, Curtis BR, McFarland JG, Aster RH.* Maternal alloimmunization to rare platelet specific antigen HPA-9b (Max[a]) is an important cause of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2005;45(9):1487–95.
26. *Murphy MF, Manley R, Roberts R.* Neonatal alloimmune thrombocytopenia. Haematologica 1999;4(84 suppl):110–114.