



NEONATAL TROMBOCYTOPENI

VPHs RIKTLINJER

Innehåll

Introduktion	3
Orsaker till neonatal trombocytopeni	3
FNAIT	4
Immuntrombocytopeni hos mor	4
Handläggning av trombocytopeni hos nyfödd	5
Handläggning vid FNAIT under graviditet och förlossning	6
Handläggning vid maternell ITP under graviditet och förlossning	7
Referenser	7

Vårdplaneringsgruppen för Pediatrik Hematologi (VPH) är en arbetsgrupp inom Barnläkarföreningens (BLF) delsektion/intresseförening för hematologi och onkologi. Vår målsättning är att förbättra vården av barn och ungdomar med hematologiska sjukdomar. Att utveckla riktlinjer är ett led i detta arbete. Övriga riktlinjer samt information om utbildningsdagar mm finns på BLF:s hemsida: <https://pho.barnlakarforeningen.se/> som enklast hittas genom att söka efter "VPH riktlinjer" på internet.

Neonatal trombocytopeni

Introduktion

Trombocytopeni (trombocytpartikelkoncentration, TPK $<150 \times 10^9/L$, förekommer hos några procent av nyfödda, men hos 10 - 25% av barnen som vårdas inom neonatal intensivvård. En mindre grupp är de i övrigt relativt friska och fullgångna barn som direkt postnalt har signifikant trombocytopeni (TPK <50) orsakad av maternella transplacentärt överförda IgG-antikroppar. Detta kan bero på att modern har eller har haft *autoimmun trombocytopeni* (ITP, SLE, etc.) eller på att hon har alloimmuniserats mot fostrets paternella trombocytantigen som hon själv saknar, *fetal och neonatal alloimmun trombocytopeni* (FNAIT). FNAIT och i mindre grad maternell ITP kan orsaka intrakraniella och andra blödningar pre-och postnalt varför ett strukturerat omhändertagande under graviditeten och perinatalt är avgörande. Ingen screening för FNAIT förekommer i Sverige. (1, 2)

TPK hos nyfödda och särskilt underburna är inte ett lika relevant mått på blödningsrisk som hos äldre barn, då man får räkna med en sämre trombocytfunktion och en hemostatisk instabilitet.

På basen av randomiserade studier har TPK <25 föreslagits som transfusionsgräns hos underburna utan blödningssymptom eller annan känd blödningsrisk. En mer liberal transfusionsgräns (TPK <50) gav ett sämre utfall vad gäller recidivblödningar och mortalitet, vilket visar att behovet av trombocyttransfusion bör övervägas noga och restriktivt utifrån kliniken i varje enskilt fall. Transfusionsgräns vid TPK <25 har föreslagits på basen av bland annat en konsensusstudie även för fullgångna nyfödda, exempelvis med FNAIT. Vid tecken på uttalad blödningsbenägenhet (hud, slemhinnor), infektion eller CNS -blödning (ICH) är en högre gräns motiverad och trombocyter bör ges vid TPK <50 , åtminstone inledningsvis.(2,3,4).

Orsaker till neonatal trombocytopeni

1. **Nedsatt produktion:** Kongenital infektion, preeklampsi, acidosis, hypoxi, läkemedel, alkohol, grav tillväxthämning, underburenhet, malignitet, trombocytopeni med radiusasplasi (TAR-syndrom), Fanconis anemi, hereditära trombocytopenier, metabola sjukdomar och benmärgssvikt.

2. **Ökade förluster:** Blödning, utbytestransfusion med erytrocytkoncentrat.

3. **Ökad destruktion:** Sepsis, kongenital infektion, NEC, trombos, DIC, HLH, Wiskott-Aldrichs syndrom, hypersplenism, kavernöst hemangiom, andra immunologiska mekanismer (3 A-C).

3 A). *Transplacentärt överförda autoantikroppar:* Immunmedierade trombocytopenier hos mor.

3 B). *Transplacentärt överförda alloantikroppar:* FNAIT.

3 C). *Svår immunhemolys* associerad med blodgruppsinkompatibilitet.

FNAIT

Ungefär 2% av befolkningen är homozygota bärare av trombocytantigenet HPA-1b (d.v.s. negativa för HPA-1a) medan majoriteten uttrycker HPA-1a. Dessa antigen uttrycks på GPIIIa molekylen / Integrinet beta 3 som är en del av trombocytens fibrinogenreceptor. De uttrycks även på trofoblast- och endotelceller.

Om en HPA-1a-negativ person utsätts för antigenet i samband med en trombocyttransfusion eller en graviditet med ett HPA-1a positivt foster kan en alloimmunisering inträffa. Alloantikroppar av IgG-klass kan passera placenta och inducera en ökad nedbrytning av fostrets trombocyter. De kan också vara endotelskadande och bidra till ICH-risken.

Det finns ytterligare ett trettiotal HPA antigen, men HPA-1a svarar för 80% av alla kliniska FNAIT-fall bland individer med europeisk bakgrund. Efter HPA-1a är HPA-5a är det vanligaste alloantigenet vid FNAIT. Det är vanligast i asiatisk befolkning, men är inte lika immunogent och ger ett lindrigare förlopp.

HPA-1a negativa kvinnor med HLA-allelen HLA-DRB3*01:01 har en 50 gånger högre risk att under graviditet bli alloimmuniserade mot HPA-1a jämfört med dem som helt saknar denna HLA-allel. De utgör också en majoritet bland kvinnor som får nyfödda med FNAIT. Alla HPA-1a-immuniserade (ungefär 1/400 graviditeter) utvecklar dock inte klinisk FNAIT (1/1000 – 1500 nyfödda) med TPK <50 eller ICH (omkring 1/10 000 nyfödda).

De allra flesta fallen av FNAIT har ett godartat förlopp och läker ut inom 1 - 2 månader. Till skillnad mot Rh-immunisering drabbar FNAIT också barn till förstföderskor och diagnosticeras först postnalt. ICH inträffar oftare prenatalt än under eller efter partus. TPK är ofta hemostatiskt adekvat under partus för att sedan ofta sjunka de första 2 - 3 levnadsdygnen. (1,4,6,7)

Första linjens behandling är trombocyttransfusion, om möjligt med relevant HPA-typade trombocyter negativa för den HPA-typ mor saknar. Dessa ger bättre trombocytstegring än standardtrombocyter som dock kan vara de enda tillgängliga i första skedet och då enligt nedan skall ges i väntan på utredning och leverans av typade trombocyter.

Immuntrombocytopeni hos mor

Mödrar som har eller har haft immuntrombocytopeni (ITP, SLE, andra autoimmuna sjukdomar) kan ha autoantikroppar riktade mot trombocyter. Det gäller även dem med normal TPK som splenektomerats på grund av tidigare ITP. Autoantikroppar av IgG-klass kan passera placenta och leda till trombocytopeni hos fostret i med risk för ICH (1%) och andra blödningar, dock i mycket lägre grad än vid FNAIT. Trombocyt-specifika autoantikroppar är generellt svåra att påvisa med gängse metodik, ens vid kliniskt signifikant ITP och har lågt prediktivt värde. Upp till 15% av barnen föds med, eller får uttalad trombocytopeni (TPK <50) under de första dygnen. (5, 8) Första linjens behandling vid TPK <25 är IvIgG, kompletterat med trombocyttransfusion och eventuellt kortison vid blödning, enligt nedan.

Handläggning av trombocytopeni hos nyfödd

1 *Vid trombocytopeni utan ännu påvisad orsak*

A) Efter provtagning (se nedan punkt 3A), ge standardtrombocyt koncentrat 15 ml/kg som infusion på 1 timme, vid TPK <25 eller vid TPK <50 plus blödningstecken eller ICH; utan dröjsmål och utan att invänta provsvar på HPA-immuniseringsutredning, andra utredningsåtgärder eller leverans av trombocytantigentypade trombocyter. Om trombocyterna inte är patogenreducerade (rutin på många håll) så skall de om möjligt bestrålas om de ges till prematura eller barn under 1500 g.

B) Kontrollera TPK efter en timme för att bedöma nedbrytningshastigheten.

C) Uteslut intrakraniell blödning (ICH) med ultraljud vid TPK<100. Minimera provtagning och procedurer.

2 *Vid trombocytopeni med andra tecken på sjukdom eller grav underburenhet/tillväxthämning eller med senare debut än de första 2 - 3 dyggen.*

Utred olika tänkbara orsaker (enligt ovan): Sepsis, DIC, trombos, metabol sjukdom, malignitet, syndrom, kongenital virusinfektion, NEC, HLH, läkemedel, diuretika. Ta TORCH prover. Blodstatus med differentialräkning inklusive lymfocyter. MPV, IPF. Följ i övrigt **punkt 1** ovan.

3 *Vid misstanke på immunmedierad trombocytopeni (FNAIT utan anamnes på tidigare affekterat barn eller vid autoimmunitet hos mor) hos i övrigt friskt, ofta fullgånget barn med TPK<50.**

A) Blod tas i EDTA – rör (lila kork); 1 mL från barnet (alternativt 4 ml navelsträngsblod), 4 mL från modern och 4 mL från fadern. Rören skickas express till: Klinisk Immunologi, F79. Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, 141 86 Stockholm, för utredning av neonatal alloimmun trombocytopeni respektive ITP. Se laboratoriets hemsida för instruktion och web-remiss. Uppge barnets TPK samt eventuell känd sjukdom hos mor. Kontakta lab dagtid 08 123 87906 eller vx 08 123 80000. Provsvar kan fås efter 1 dygn. Kontrollera samtidigt TPK på mor. TPK hos mor är vanligen normal vid alloimmunisering. Kan ibland vara normal vid tidigare ITP hos mor. * OBS! Utredning kan vara motiverad även vid högre TPK (50 – 100) hos barnet post partum.

B) Ta kontakt med transfusionsmedicin rörande eventuellt behov av typade och otypade trombocyter.

C) Om barnet enligt **punkt 1 A** ovan, har TPK <25 eller TPK <50 plus blödningstecken eller ICH; ge standardtrombocyter i väntan på diagnos. Efter fastställande av HPA-typ ge relevant typade trombocyter. Detta kan dröja en till flera dagar utifrån förutsättningar på transfusionsmedicin. Initialt, kontrollera TPK en timme efter infusion för att bedöma nedbrytningshastighet. Följ TPK x 1 - 2 / dag till stabilisering.

D) UL av hjärnan.

E) Överväg att ge IvlgG 1g/kg/dag i 1 - 2 dagar, särskilt vid otydligt svar på transfusion eller blödningstecken. (1, 4, 7)

4 *Nyfödd till känd HPA-1a/HPA-5a neg mor som tidigare fött barn med FNAIT*

O) Bör ha följts av specialist MVC/ fostermedicin och eventuellt behandlats med IvlgG eller fetal-Fc-receptorblockad. Anamnes tidigare barn? Övrig planering?

A) Ta TPK genast post partum och därefter 1 - 2 ggr/dygn tills TPK stabiliserats.

B) Förbered med transfusionsmedicin, i god tid innan partus, i synnerhet om tidigare

barn haft svår FNAIT eller ICH. Ha beredskap att ge HPA-1a och / eller HPA-5a negativa trombocyter direkt post partum vid TPK <25, eller vid TPK <50 plus blödningstecken eller ICH. I väntan på HPA- typade trombocyter ge standardtrombocyter (otypade för HPA-1a/HPA-5a). **OBS!** TPK faller ofta ytterligare de första dygnet post partum på grund av hemodynamisk omställning.

C) Gör UL av hjärnan i alla fall oavsett aktuell TPK.

D) Vid symptomgivande trombocytopeni komplettera med IvlG 1g/kg/dag i 1 - 2 dagar, särskilt vid otydligt svar på transfusion eller blödningstecken. (1, 4, 7)

E) Om modern har fått behandling med neonatal Fc-receptorblockerare (studie) kan barnet ha hypogammaglobulinemi. Kontrollera immunglobulinnivå och substituera vid behov.

5 **Nyfödd till mor med känd ITP/SLE etc.**

A) Ta TPK genast post partum (navelsträngsblod) och därefter 1 - 2 ggr/dygn tills TPK stabiliserats. Vid behov ta prov enl **punkt 3 A** ovan.

B) Informera blodcentralen inför eventuell transfusion. **OBS!** Initialt kan TPK inte sällan vara normal/lätt sänkt för att sedan falla inom ett par dygn. Vid TPK <25 eller vid TPK <50 plus blödningstecken eller ICH ge IvlG 1 g / kg / dag i 1 - 3 dagar. Standardtrombocyter 15 ml/kg på 1 timme ges vid TPK <25, samt vid TPK <50 plus blödningstecken eller ICH. Vid otillräckligt svar, med TPK <25 eller vid blödningar/ICH ge även metylprednisolon 1 mg x 3 i.v. (5).

C) Gör UL av hjärnan i alla fall oavsett aktuell TPK.

6 **Uppföljning.**

Barn med trombocytopeni oavsett genes följs vid symptomfrihet med gles provtagning tills normaliserat trombocytal. Vid FNAIT eller ITP normaliseras TPK vanligen inom 2 - 3 månader, när de maternella antikropparna konsumerats. Vid **kvarstående trombocytopeni** bör benmärgssvikt, infektion (CMV mm) och arvetrombocytopenier uteslutas i stabilt skede med benmärgsundersökning och genetisk utredning inklusive helgenomsekvansering med riktad frågeställning.

7 **Information till föräldrarna.**

Vid kommande graviditeter skall mor med alloimmunisering eller symptomgivande ITP följas på specialist MVC/obstetriker och i samarbete med hematolog vid ITP.

Handläggning vid FNAIT under graviditet och förlossning:

Upprepningsrisken för FNAIT ligger kring 80%. Kvinnor som alloimmuniserats vid föregående graviditet skall handläggas av specialist på regionsnivå. Tidigare ICH eller fosterdöd är högriskmarkörer. Normalt behandlas kvinnor som fått barn med allvarlig FNAIT (ICH eller fosterdöd) med IvlG 1 g/kg /vecka från vecka 12 till slutet av graviditeten. Vid tidigare FNAIT av lindrigare grad eller immunisering mot annat HPA än HPA-1a påbörjas IvlG senare i vecka 18 - 24 och i en dos av 0.5 g/kg/v. Vid enbart immunisering, men avsaknad av HLA-DRB3*01:01, ges vanligen ingen behandling.

Utöver anamnesen påverkas behandlingsbeslut också av föräldrarnas HPA-typ, påvisad HLA-DRB3*01:01 -typ och hög alloantikroppsnivå kan vara skäl för inkludering i en behandlingsstudie med neonatal Fc-receptorblockerare som hindrar aktiv transport av IgG över placenta. Kontakt angående denna studie kan tas med Fostermedicin på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

Internationellt saknas konsensus och säker evidens om lämpligt förlossningssätt vid FNAIT. I flera länder har sektio förordats, men mindre observationstudier tyder inte på någon riskökning vid vaginal förlossning under normala obstetriska förhållanden. Man bör väga in att de flesta fall av ICH vid FNAIT sker prenatalt. I Sverige och enligt SFOG görs bedömning efter obstetriska förhållanden. Om ICH inträffat hos tidigare barn eller under aktuell graviditet görs sektio. Vid vaginal förlossning undviks instrumentell förlossning och skalpprovtagning. (1, 2, 3, 4, 7)

Handläggning vid maternell ITP under graviditet och förlossning

Moderns ITP behandlas av hematolog enligt vanliga principer, det vill säga vid blödningsbenägenhet eller TPK <30. Behandling på maternell indikation kan ges med högdos IvlgG, prednisolon och undantagsvis splenektomi. Trombopoetinreceptoragonister är ej rekommenderade under graviditet på grund av okänd biverkningsprofil, även om fallrapporter inte har visat allvarliga biverkningar. TPK över 50 (eller över 70 för att kunna ge epiduralanestesi) eftersträvas inför procedurer eller förlossning. Behandling inleds då 1 vecka före partus med IvlgG eller 2 v innan med prednisolon. Mor med känd ITP rekommenderas vanligen vaginal förlossning i fullgången tid, förutsatt normala obstetriska förhållanden.

Trombocytopeni av lindrig grad som påvisas under graviditet hos symptomfri moder ("graviditetstrombocytopeni") behandlas vanligen inte. Obetydlig risk för fostret. (5, 8)

Referenser

1. de Vos TW, Winkelhorst D, de Haas M, Lopriore E, Oepkes D. Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmunethrombocytopenia. *Transfus Apher Sci* 2020; 59: 102704.
2. Stanworth SJ, Mumford AD. How I diagnose and treat neonatal thrombocytopenia. *Blood* 2023; 141: 2685 - 2697.
3. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, *et al.* Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med* 2019; 380: 242 - 251.
4. Pothof R, M van den Akker-van Marle E, W de Vos T *et al.* Review. Rising to the challenge: an international Delphi consensus study on fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet Haematol* 12: 2025; e304–11.
5. Bussel JB, Hou M, Cines DB. Management of primary immune thrombocytopenia in pregnancy. *N Engl J Med* 2023; 389: 540 - 548.
6. Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL. New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Ob Gyn* 2021; 211: 120 – 127.
7. SFOGs arbets- och referensgrupp för perinatologi. Graviditetsimmunisering. FNAIT. Rapport 82: 2023, 63 - 68.
8. SFOGs arbets- och referensgrupp för hemostasrubbningar HEM-ARG. Trombocytopeni och trombocytos under graviditet. ARG-rapport 79 (9); 2024, 1 - 10.

Utarbetat 2006 och uppdaterat 2013 av Jacek Winiarski, Barnhematologen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge och Göran Elinder, Sachsska Barnkliniken, Södersjukhuset, Stockholm. Reviderat juni 2025 av Jacek Winiarski och Emöke Deschmann, Neonatologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm för VPH. Med tack för värdefulla synpunkter till Gunilla Ajne, Graviditet och Förlossning, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.