

Trombocitopenia neonatal: Revisión.

I. Definiciones, diagnóstico diferencial, causas, trombocitopenias inmunes

Neonatal thrombocytopenia: A review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenia

Dr. Hugo Donato^a

RESUMEN

La trombocitopenia, definida como recuento plaquetario inferior a $100 \times 10^9/l$, es un hallazgo muy frecuente en el período neonatal, que ocurre, en especial, en niños críticamente enfermos y en prematuros. Sus causas son múltiples: puede deberse tanto a enfermedades del niño como a otros factores involucrados en la interrelación niño-placenta-madre. En este primer artículo, se enumeran las causas de trombocitopenia; se plantea el enfoque diagnóstico frente a un neonato trombocitopénico y se describen detalladamente las distintas entidades correspondientes a trombocitopenias de etiología inmune. Se presentan los diferentes mecanismos causales y se revisan las distintas características de la trombocitopenia secundaria a trombocitopenia inmune materna y de la trombocitopenia neonatal aloinmune. Se describen las diversas estrategias terapéuticas disponibles para cada una de ellas, tanto para su manejo posnatal como para el prenatal. Se enfatiza sobre la gravedad de la enfermedad y las serias complicaciones y secuelas asociadas a la trombocitopenia neonatal aloinmune.

Palabras clave: trombocitopenia neonatal, trombocitopenia inmune, púrpura trombocitopénica, trombocitopenia neonatal aloinmune, transfusión de plaquetas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e202>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e202>

a. Consultorios Privados de Hematología Infantil. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Hugo Donato:
hcdonato@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-8-2020
Aceptado: 30-10-2020

Cómo citar: Donato H. Trombocitopenia neonatal: Revisión. I. Definiciones, diagnóstico diferencial, causas, trombocitopenias inmunes. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e202-e214.

GLOSARIO

IGIV: inmunoglobulina G intravenosa.

IPF: fracción de plaquetas inmaduras.

LES: lupus eritematoso sistémico.

TI: trombocitopenia inmune.

RP: recuento plaquetario.

TNAI: trombocitopenia neonatal aloinmune.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia es un hallazgo muy frecuente en el período neonatal, que ocurre, en especial, en niños críticamente enfermos y en prematuros. Está presente en el 1-5 % de los recién nacidos al nacer.¹⁻⁴ Se observa en el 20-50 % de los neonatos críticamente enfermos.^{5,6}

En un estudio prospectivo sobre 807 neonatos internados, se encontró trombocitopenia grave en el 20 % de ellos.⁶ Otro estudio similar comunicó que la trombocitopenia era mucho más frecuente en los prematuros (el 18,2 %) que en los niños de término (el 0,8 %).⁷ Se debe destacar que no hay relación directa entre la trombocitopenia grave y la aparición de hemorragias.⁸⁻¹³ En un estudio observacional, se mostró sangrado solo en el 9 % de un grupo de neonatos gravemente trombocitopénicos.¹⁰

Dadas su alta ocurrencia y la gravedad de sus potenciales efectos, el nivel de plaquetas se debe evaluar no solo en todo niño con sangrado, sino también como control de rutina en todo neonato en estado crítico, así como en los neonatos sanos con algún antecedente familiar de trombocitopenia. Sus causas son múltiples: puede deberse tanto a enfermedades del niño como a otros factores involucrados en la interrelación niño-placenta-madre.

DEFINICIONES

La definición actual de trombocitopenia, a cualquier edad, implica un recuento plaquetario (RP) inferior a $100 \times 10^9/l$.¹⁴ Esta debe aplicarse también para los neonatos,

ya que distintos estudios han comunicado que un pequeño porcentaje (aproximadamente, el 4 %) de los recién nacidos normales presenta valores entre 100 y $150 \times 10^9/l$.¹⁵⁻¹⁷ Se considera grave cuando el RP es inferior a $50 \times 10^9/l$, lo que ocurre en el 0,1-0,5 % de los casos.^{3,4,18}

CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas de trombocitopenia neonatal son múltiples y pueden clasificarse de distintas maneras. La más conveniente es según su mecanismo de producción, sea consecuencia de aumento de destrucción o de disminución de síntesis (Tabla 1).

TABLA 1. Causas de trombocitopenia

POR DESTRUCCIÓN AUMENTADA

De causa inmune

Por autoanticuerpos (secundaria a patología materna):

Trombocitopenia inmune (TI)

Primaria

Asociada a

Lupus eritematoso sistémico

Infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Drogas

Por aloanticuerpos

Trombocitopenia neonatal aloinmune

De causa no inmune

Infecciones intrauterinas

Hemangioma gigante

Hiperbilirrubinemia grave

Enfermedad hemolítica del recién nacido grave

Síndrome de policitemia-hiperviscosidad

Hiperesplenismo

Microangiopatía trombótica

Coagulación intravascular diseminada

Púrpura trombocitopénica trombótica

Síndrome urémico hemolítico atípico

POR PRODUCCIÓN DISMINUIDA

Por ocupación o reemplazo medular

Leucemia congénita

Desorden mieloproliferativo transitorio

Osteopetrosis

Neuroblastoma

Histiocitosis de células de Langerhans

Por insuficiencia medular

Infecciones intrauterinas

Trombocitopenias hereditarias

Trombocitopenias amegacariocíticas

Trombocitopenia amegacariocítica congénita

Trombocitopenia amegacariocítica con ausencia de radio

Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-cubital

Anemia de Fanconi

Otras insuficiencias medulares hereditarias

POR MECANISMO MIXTO O DESCONOCIDO

Infecciones perinatales

Enterocolitis necrotizante

Infecciones intrauterinas

Trastornos respiratorios neonatales

Membrana hialina

Asfixia neonatal

Síndrome de aspiración neonatal

Retardo de crecimiento intrauterino

Enfermedades metabólicas hereditarias

Anomalías cromosómicas

Secundaria a enfermedades maternas

Hipertensión arterial

Hipertiroidismo

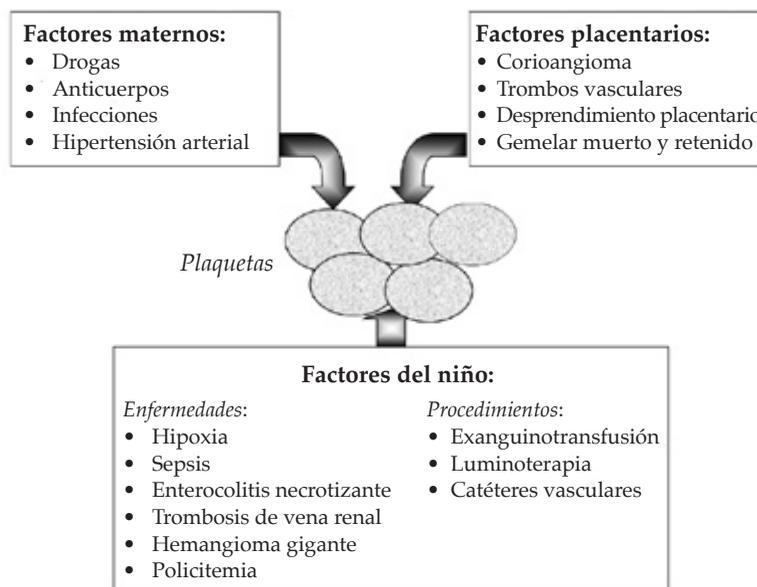
La evaluación diagnóstica de un recién nacido trombocitopénico se basa, fundamentalmente, en los antecedentes y en el estado clínico del niño. Como sucede con muchas otras patologías en este período de la vida, la trombocitopenia puede ser resultado no solo de enfermedades del niño, sino también de otros factores involucrados en la interrelación niño-placenta-madre (Figura 1). Por lo tanto, se debe considerar no solo la patología que pueda presentar el niño, sino también los procedimientos a que fue o es sometido, la influencia de patologías maternas (actuales o pasadas) y los antecedentes gestacionales y obstétricos que surjan del interrogatorio.

El primer aspecto para tener en cuenta debe ser siempre el estado clínico, ya que el enfoque va a ser radicalmente distinto si se trata de un niño en estado crítico que si se trata de un niño sano. Los diagnósticos más probables para considerar en cada caso se muestran en la

Tabla 2. Otro aspecto por evaluar es el momento de aparición de la trombocitopenia. Roberts y Murray han discriminado tres grupos, con sus causas más frecuentes: a) *Comienzo intrauterino*: trombocitopenias inmunes, infecciones intrauterinas, anomalías cromosómicas; b) *Comienzo temprano (menos de 72 h de vida)*: insuficiencia placentaria, asfixia perinatal, infecciones perinatales, trombocitopenias inmunes, coagulación intravascular diseminada; c) *Comienzo tardío (más de 72 h de vida)*: sepsis tardía, enterocolitis necrotizante, trombocitopenias amegacariocíticas, hemangioma gigante.¹⁹

Los estudios complementarios de laboratorio aportan pocos datos significativos en la evaluación inicial. El volumen plaquetario medio es un parámetro habitualmente útil para diferenciar entre trombocitopenias por aumento de destrucción o por defecto de síntesis.

FIGURA 1. Influencias de factores perinatales sobre las plaquetas



Fuente: elaboración propia.

TABLA 2. Causas más probables de trombocitopenia según el estado clínico

| Sano | Enfermo |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| Trombocitopenias inmunes | Infecciones perinatales |
| Trombocitopenias hereditarias | Infecciones intrauterinas |
| Trombocitopenias amegacariocíticas | Enterocolitis necrotizante |
| Hemangioma gigante | Coagulación intravascular diseminada |
| Enfermedades maternas | Trastornos respiratorios |
| Otras | Otras |

Combinando este dato con el RP, Christensen et al. han propuesto, en los neonatos, el concepto de "masa plaquetaria" para una mejor indicación de la transfusión de plaquetas.²⁰ La fracción de plaquetas inmaduras (*immature platelet fraction; IPF*, por sus siglas en inglés) es una determinación incorporada a los modernos contadores celulares, muy útil para diferenciar entre defecto de síntesis y aumento de destrucción como mecanismos causantes de la trombocitopenia, y que, en los últimos años, ha confirmado su utilidad también en los neonatos.²¹⁻²³ Otros estudios quedan reservados fundamentalmente para confirmar algunos diagnósticos presuntivos, por ejemplo: determinación de antígeno plaquetario para trombocitopenia aloinmune, estudios cromosómicos para aneuploidías, estudios genéticos para trombocitopenias hereditarias o biopsia de médula ósea para trombocitopenias amegacariocíticas.

TROMBOCITOPENIAS DE CAUSA INMUNE

El pasaje transplacentario de anticuerpos de la madre al feto puede producir trombocitopenia transitoria en el recién nacido. Según el tipo de anticuerpo, se puede diferenciar entre los siguientes (*Figura 2*): a) Autoanticuerpos: están dirigidos contra un antígeno de las plaquetas maternas, y el niño es el sujeto pasivo de una enfermedad materna que produce trombocitopenia; b) Aloanticuerpos: están dirigidos contra un antígeno de las plaquetas fetales ausente en las plaquetas maternas, y el

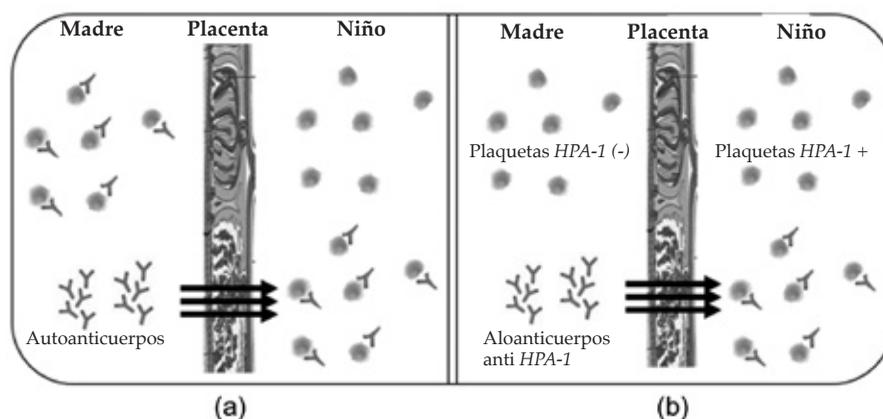
niño es el sujeto activo que sufre las consecuencias de la formación de anticuerpos estimulados por plaquetas en su madre sana.

Trombocitopenia por autoanticuerpos

La patología materna en la cual este trastorno ocurre con más frecuencia es la **trombocitopenia inmune primaria** (antes denominada púrpura trombocitopénica idiopática, cuyas siglas PTI fueron de uso extendido), pero puede potencialmente ocurrir en cualquier otra enfermedad autoinmune. La incidencia real de trombocitopenia en hijos de madres con TI aún no ha sido establecida con claridad, ya que, en los estudios publicados, oscila entre el 16 % y el 56 %.²⁴⁻³¹ Considerando que, en el recién nacido, un RP de $50 \times 10^9/l$ ha sido definido como seguro, aun en niños enfermos y en prematuros, existe consenso mayoritario para considerar trombocitopenia grave un RP inferior a $50 \times 10^9/l$, situación que ocurre en el 8-11 % de los hijos de madres con TI.^{8,11,12,18,19,32}

Este trastorno se produce tanto en hijos de madres con TI activa diagnosticada antes o durante el embarazo como en aquellas aparentemente curadas, ya sea por remisión espontánea o por esplenectomía (*Figura 3*). En este último caso, la explicación es que, en muchas oportunidades, si bien no se elimina el mecanismo básico por el cual se produce la reacción de autoinmunidad, el organismo logra alcanzar un estado de equilibrio entre destrucción y producción plaquetarias ("estado

FIGURA 2. Mecanismos causantes de trombocitopenias inmunes



(a) Los autoanticuerpos contra glicoproteínas de membrana plaquetaria (p. ej., IIb/IIIa) atraviesan la placenta y se unen a las plaquetas del feto; (b) Los anticuerpos contra algún antígeno plaquetario ausente en las plaquetas maternas (se pone como ejemplo el HPA-1), que existen naturalmente, atraviesan la placenta y se unen a las plaquetas del feto que son positivas para ese antígeno. Fuente: elaboración propia.

trombocitolítico compensado”), lo que permite que el RP se mantenga permanentemente dentro de límites normales, a pesar de la persistencia de autoanticuerpos antiplaquetarios circulantes.^{33,34}

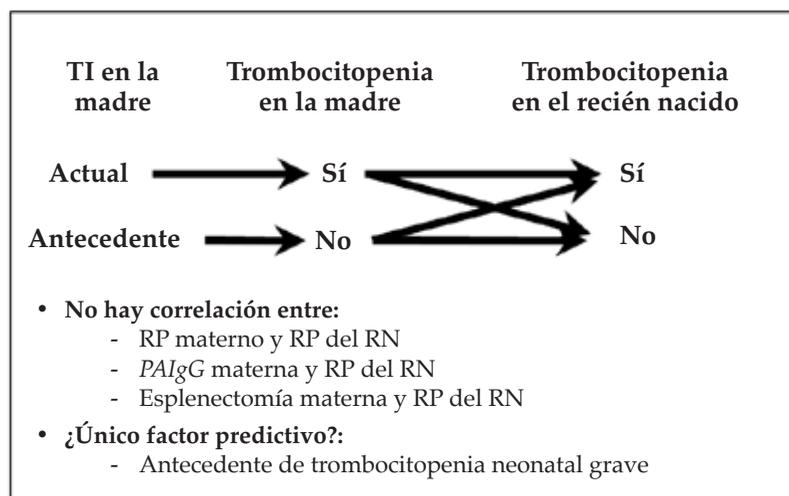
Por este motivo, el médico obstetra tratante debe jerarquizar el antecedente de TI en la madre, independientemente del tiempo transcurrido desde la aparente curación (se han observado recaídas hasta 22 años luego de la remisión), y alertar al neonatólogo. Es importante destacar que siempre se debe tener en cuenta este diagnóstico frente a un recién nacido con trombocitopenia, aun sin antecedente materno conocido, ya que, ocasionalmente, puede suceder que la TI materna solo se diagnostique después del nacimiento del niño trombocitopénico.³⁵ Numerosos estudios han tratado, sin mayor éxito, de definir algunas características de la enfermedad materna que

podrían predecir el RP que va a presentar el niño al nacer. No se ha encontrado correlación entre este y factores maternos tales como RP, nivel de anticuerpos o antecedente de esplenectomía.^{32,36,37}

En un estudio retrospectivo, se dividió a las madres en dos grupos, según hubieran alcanzado durante el embarazo $RP < 50 \times 10^9/l$ ($n = 41$) o $\geq 50 \times 10^9/l$ ($n = 67$), y se observó que no existieron diferencias significativas entre los neonatos de ambos grupos en RP al nacer ($192 \times 10^9/l$ vs. $157 \times 10^9/l$, respectivamente), RP más bajo alcanzado por el recién nacido ($142 \times 10^9/l$ vs. $143 \times 10^9/l$, respectivamente) o cantidad de niños nacidos con $RP < 142 \times 10^9/l$ (el 19,5 % vs. el 11,9 %, respectivamente).³¹

En la actualidad, se acepta que solo la historia previa de trombocitopenia neonatal grave en un hermano es un factor predictivo importante.³⁸⁻⁴²

FIGURA 3. Factores que influyen el recuento plaquetario en el hijo de una madre con trombocitopenia inmune



Tanto los hijos de una madre con TI activa, como los de una madre con el antecedente, pueden o no presentar trombocitopenia neonatal. Ni el recuento plaquetario materno, ni la cantidad de PAIgG asociada a la membrana plaquetaria, ni el antecedente de esplenectomía se correlacionan con la aparición o no de trombocitopenia. El único factor predictivo parece ser el antecedente de trombocitopenia grave en un hermano nacido previamente.

TABLA 3. Conductas terapéuticas en recién nacidos de madre con trombocitopenia inmune

Manejo postnatal

- Con recuento plaquetario $> 30 \times 10^9/L$:
 - Conducta expectante y control 1-2 veces por día, durante 7 días
- Con recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/L$:
 - Inmunoglobulina G intravenosa: 1 g/kg/día por 1-2 días
 - Exsanguineotransfusión + transfusión de plaquetas irradiadas
 - Globulina anti-D (?)
 - Corticoides (?)

Manejo prenatal

- Detección de trombocitopenia en el feto (cordocentesis o venopuntura de cuero cabelludo)
- Inmunoglobulina G intravenosa a la madre a dosis muy elevadas

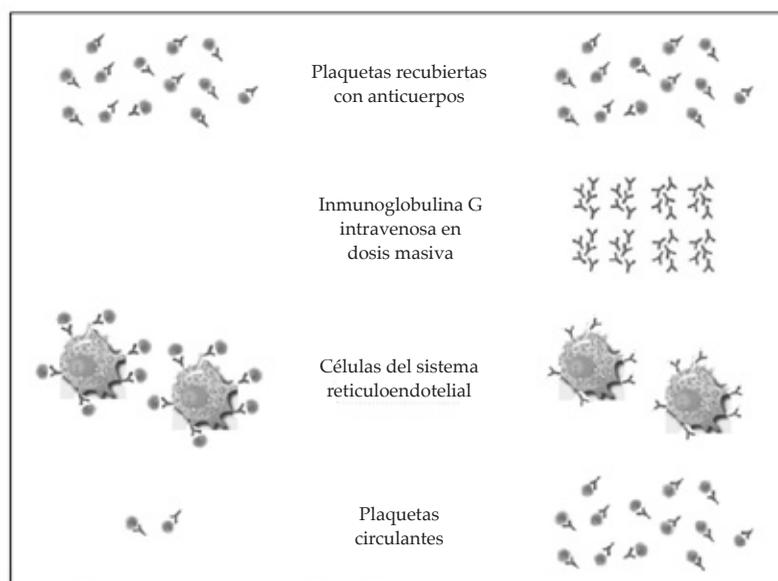
Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en esta patología, el nivel más bajo de RP, a veces, no ocurre en las primeras 24 horas, sino recién de 3 a 5 días después del nacimiento.^{31,33,39,43} En una revisión sobre 119 embarazos de madres con TI, Weibert et al. observaron una incidencia del 10,1 % de $RP < 50 \times 10^9/l$ en sangre de cordón, pero el seguimiento posterior de estos neonatos mostró que el 16,6 % de ellos habían alcanzado un $RP < 50 \times 10^9/l$ en algún momento durante las primeras 2 semanas de vida.³¹ Otros estudios han comunicado porcentajes mayores (del 24 % al 30 %) de trombocitopenia grave durante ese período.^{39,44}

En los niños sintomáticos, las hemorragias habitualmente son de leves a moderadas. Las más comunes son petequias, hematomas, epistaxis, melena, hematuria, cefalohematoma, hemorragia umbilical y sangrado por sitios de punción. La ocurrencia de hemorragia grave (fundamentalmente, intracraneana) es baja. Si bien se han comunicado cifras de hasta el 4 %, ^{25,27} la mayoría de los autores coincide en que la incidencia es inferior al 1 %. ^{18,29,31,38,45} La trombocitopenia puede persistir hasta los 4 meses de vida, pero el riesgo de hemorragias disminuye casi totalmente después de las 2 semanas de vida.³⁵

La decisión de tratar o no tratar al neonato trombocitopénico se basa en factores tales como el RP, las manifestaciones hemorrágicas y la eventual necesidad de tener que aplicar alguna práctica intervencionista.³¹ Sin embargo, no existe, hasta la fecha, ninguna guía basada en la evidencia para indicar tratamiento en estos casos. La conducta más conveniente para adoptar se muestra en la *Tabla 3*. El tratamiento de elección, con inmunoglobulina G intravenosa (IGIV) sola o asociada a la transfusión de plaquetas, es exitoso en el 80-90 % de los casos.^{12,31,46-49} Administrada en dosis masivas, por mecanismo de competición, lleva a un bloqueo de los receptores Fc de las células del sistema reticuloendotelial, lo que evita que las plaquetas recubiertas con anticuerpos puedan unirse a estas para ser destruidas (*Figura 4*). Si no hay disponibilidad de IGIV, se debe realizar exanguinotransfusión asociada a la transfusión de plaquetas.^{35,50}

Los corticoides aún son citados por algunos pocos autores como opción terapéutica, pero no existe ninguna evidencia que haya confirmado su eficacia. La inmunoglobulina anti-D es ampliamente utilizada en el tratamiento de la TI infantil, ya que también actúa bloqueando los receptores, en este caso, por la captación masiva de hematíes recubiertos con anticuerpos anti-D.

FIGURA 4. Mecanismo de acción de la inmunoglobulina G intravenosa en el hijo de una madre con trombocitopenia inmune



La inmunoglobulina G administrada compete por los receptores Fc de las células del sistema reticuloendotelial con los anticuerpos adheridos a la membrana plaquetaria, lo que lleva a una saturación de estos receptores. Como consecuencia, disminuye la cantidad de plaquetas que son captadas por las células macrofágicas, por lo que se produce un aumento en la cantidad de plaquetas circulantes. Fuente: elaboración propia.

Se han publicado aislados casos de su uso exitoso en recién nacidos de madres con TI.^{51,52} Dado que su administración se asocia con un grado de leve a moderado de hemólisis, en el neonato, no debe considerarse tratamiento de primera línea, sino solo como alternativa frente a la falta de disponibilidad o fracaso de las otras terapias.

También se han hecho intentos para intervenir prenatalmente. Los métodos de detección de trombocitopenia en el feto, si bien han dado resultados satisfactorios en algunos casos,^{53,54} no han podido ser reproducidos por la mayoría de los autores. La elevada morbimortalidad de la cordocentesis (el 1 %), prácticamente igual al índice de mortalidad de la enfermedad, ha desalentado su uso rutinario, así como el elevado índice de falsos RP bajos obtenidos por venopuntura de cuero cabelludo.^{37,55-59} Los intentos de tratar a la madre con dosis muy elevadas de IGIV antes del parto para mejorar la trombocitopenia fetal han arrojado resultados muy conflictivos, por lo que no es un tratamiento actualmente recomendado.³⁷

La elección de la conducta obstétrica más adecuada para el nacimiento (por vía vaginal o cesárea electiva) es un tema conflictivo, y deben evaluarse los riesgos y beneficios tanto para el niño como para la madre. Considerando que casi no existen factores predictivos certeros para determinar el riesgo verdadero que tiene el niño de presentar trombocitopenia grave, y basándose en la baja mortalidad perinatal, la mayoría de los autores coinciden en que no existe evidencia de que la cesárea sea más segura para el recién nacido que la vía vaginal.^{38,49,60-62} Sin embargo, como la mayor parte de la evidencia que sostiene esta conclusión proviene de estudios retrospectivos, este punto sigue siendo motivo de controversia, y habrá que esperar los resultados de eventuales estudios multicéntricos prospectivos para poder contestar definitivamente el interrogante.

También puede ocurrir trombocitopenia autoinmune en hijos de madres con **TI asociada a otras patologías maternas**.⁶³ En el *lupus eritematoso sistémico* (LES), es poco frecuente. En una revisión sobre 55 casos de madres con LES, Burrows y Kelton comunicaron que solo 8 niños (el 14,5 %) presentaron trombocitopenia y que fue leve (RP entre 50 y 150 x 10⁹/l) en todos los casos.¹⁸ La trombocitopenia también puede constituir la manifestación inicial única del LES neonatal,^{64,65} un síndrome caracterizado por bloqueo cardíaco congénito, lesiones cutáneas y trastornos hematológicos.^{66,67}

En madres con *TI asociada a enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH), también se han descrito casos de recién nacidos trombocitopénicos.⁶⁸ En *TI asociada a medicamentos ingeridos por la madre* (quininas, sulfonamida, tiazidas, metildopa, ampicilina, cefalexina, meprobamato, etc.), puede ocurrir el nacimiento de neonatos trombocitopénicos, pero los casos verdaderamente confirmados son muy pocos.^{33,35,69,70} El tratamiento para todas estas situaciones es el mismo que para la TI primaria.

Trombocitopenia por aloanticuerpos

La **trombocitopenia neonatal aloinmune** (TNAI) es la causa más importante de trombocitopenia en los recién nacidos de término sanos. Su incidencia se estima en 1 cada 1000-2000 nacimientos, aunque podría ser mayor.^{2,3,18,71-76} Se observa en el 40-50 % de los primogénitos.^{73,77-79} Se produce por un mecanismo inmunológico de incompatibilidad entre los antígenos plaquetarios maternos y fetales, en forma similar a lo que ocurre con los antígenos eritrocitarios en la enfermedad hemolítica por incompatibilidad de grupo sanguíneo: la madre expuesta a un antígeno de superficie plaquetario que ella no posee desarrolla anticuerpos contra este, los cuales atraviesan la placenta y causan destrucción de las plaquetas fetales que expresan dicho antígeno.⁸⁰⁻⁸⁴ También se ha descrito que, en algunos casos, puede coexistir supresión de la megacariocitopoyesis.⁸⁵⁻⁸⁷

Los resultados de un estudio noruego de pesquisa han demostrado que la sensibilización materna ocurre en la enorme mayoría de los casos durante el parto o inmediatamente después de este.⁸⁸ Cualquier antígeno plaquetario puede estar involucrado en este trastorno, pero el antígeno plaquetario humano 1a (*HPA-1a* por las siglas en inglés de *human platelet antigen 1a*), presente en más del 90 % de la población, es responsable de la mayoría de los casos, seguido por *HPA-3* y *HPA-5*.^{37,73,89-91} En las mujeres *HPA-1a* negativas, la capacidad de desarrollar inmunización está asociada, principalmente, con el antígeno leucocitario humano (HLA) DRB3*0101.

En la presentación típica, es un niño de moderado a gravemente trombocitopénico, con sangrado cutáneo y/o por otros sitios, sin otra sintomatología, nacido de madre sana, sin trombocitopenia ni antecedentes de esta, de parto sin complicaciones. Las manifestaciones clínicas son, en general, más precoces y más graves que las observadas en la trombocitopenia por

autoanticuerpos.³⁵ El RP suele estar por debajo de $30 \times 10^9/L$. Las hemorragias pueden presentarse en cualquier localización, pero la incidencia de hemorragia intracranéa es elevada: sucede en el 10-30 % de los niños afectados.^{73,84,90,92-96} Se estima que la mitad de estas ocurren intrauterinamente, lo que puede producir algunas veces porencefalia o hidrocefalia.^{73,92,96-99} La morbimortalidad es alta; se han comunicado porcentajes de mortalidad del 12 % al 14 % sin tratamiento.⁷⁷ El 25 % de los niños con sangrado intracranéa queda con secuelas neurológicas importantes,^{90,94,95,99,100} aunque parece que el pronóstico es mejor en los niños que han recibido tratamiento prenatal intensivo.^{101,102} La determinación del nivel de anticuerpo en sangre materna en el tercer trimestre parece ser un indicador de gravedad de la enfermedad.¹⁰³

Los cuadros clínicamente más graves se deben al antígeno *HPA-1a*. Las explicaciones posibles para esta observación son varias, pero la más factible parece ser aquella que se relaciona con la ubicación del antígeno dentro del complejo plaquetario GPIIb/IIIa.³⁷ Se ha postulado que esta localización permitiría lo siguiente: a) al ser la glicoproteína plaquetaria más abundante, la sensibilización por aloanticuerpos causaría destrucción más intensa; b) al ser el sitio de unión del fibrinógeno a las plaquetas, podría producir disminución de la capacidad agregante de las plaquetas; c) al existir en el endotelio vascular una glicoproteína similar a la IIIa, los aloanticuerpos podrían unirse a esta y producir daño endotelial.

Debido a la gravedad de la enfermedad, el diagnóstico de certeza debe ser realizado en el menor tiempo posible para determinar rápidamente la conducta terapéutica más adecuada.^{91,96,104,105} La confirmación requiere identificación, por genotipificación, de

incompatibilidad de antígenos plaquetarios y la identificación del aloanticuerpo en la madre y/o el niño.^{91,105} Distintos métodos están siendo evaluados para determinar cuáles son los más precisos.^{91,106,107} Dado que los resultados demoran no menos de 2 a 3 días, se justifica comenzar el tratamiento en forma empírica si la sospecha es fuerte.^{106,107} Las opciones terapéuticas se muestran en la *Tabla 4*. La transfusión de plaquetas maternas, o antígeno-compatibles, lavadas e irradiadas, es de elección, ya que carecen del antígeno plaquetario involucrado.^{37,90,91,104,105,108-114} Además, es una muy buena opción para realizar una prueba terapéutica cuando no hay posibilidad de confirmar el diagnóstico, ya que, en este caso, las plaquetas transfundidas no son destruidas en la circulación, lo que permite que el niño mantenga un RP seguro.^{109,115-117} La transfusión con plaquetas de banco, asociada o no a IGIV, es relativamente efectiva, ya que existe una probabilidad mayor del 90 % de administrar plaquetas positivas para el antígeno responsable, pero permite alcanzar respuestas parciales y de corta duración que pueden ser útiles en algunos casos.^{90,91,104,105,112-114,118,119}

Recientemente, un grupo de trabajo ha propuesto, para la indicación de transfusión de plaquetas, un algoritmo basado en el RP y la presencia o no de hemorragias, pero aún no ha sido validado en estudios prospectivos.¹²⁰ En caso de no poder disponer de concentrados plaquetarios, una opción es la IGIV,^{119,121} que actúa por el mismo mecanismo descrito para la trombocitopenia autoinmune. Los corticoides no se han mostrado efectivos.^{77,122} Estudios con distintos anticuerpos monoclonales anti antígenos plaquetarios han comunicado resultados promisorios, pero la factibilidad de su utilización

TABLA 4. Conductas terapéuticas en niños con trombocitopenia neonatal aloinmune

Manejo postnatal

- Con recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$:
 - Conducta expectante y control 1-2 veces por día, durante 7 días
- Con recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$:
 - Transfusión de plaquetas maternas, o compatibles, lavadas e irradiadas
 - Transfusión de plaquetas de banco, asociada o no a inmunoglobulina G intravenosa
 - Inmunoglobulina G intravenosa: 1 g/kg/día por 1-2 días
 - Anticuerpos monoclonales anti-antígenos plaquetarios (?)

Manejo prenatal

- Determinación de recuento plaquetario seriado en el feto por cordocentesis
- Transfusión intrauterina de plaquetas maternas, o compatibles, si el recuento plaquetario es $< 50 \times 10^9/L$
- Inmunoglobulina G intravenosa a la madre (1 g/kg/semana)
- Prednisona (1 g/kg/día) a la madre, asociada a la inmunoglobulina G intravenosa
- Anticuerpos monoclonales anti-antígenos plaquetarios (?)

TABLA 5. Resumen de los aspectos más importantes de la trombocitopenia neonatal aloinmune

- Se trata de una enfermedad grave que produce secuelas neurológicas importantes con frecuencia.
- Habitualmente la enfermedad se manifiesta en cada nacimiento de un niño portador del antígeno.
- El diagnóstico debe ser realizado rápidamente para determinar la conducta a seguir.
- En caso de tener un diagnóstico presuntivo y no poder confirmarlo, se justifica comenzar el tratamiento en forma empírica.
- La aloimmunización más frecuente es al antígeno HPA-1a.
- Las mujeres HPA-1a negativas, HLA DRB3*0101 positivas, constituyen el grupo de alto riesgo que debe ser derivado para diagnóstico y seguimiento prenatal.
- La gravedad del daño cerebral justifica el diagnóstico y tratamiento prenatal en madres de alto riesgo.
- El feto trombocitopénico puede beneficiarse de transfusión intrauterina de plaquetas.
- El feto trombocitopénico debería nacer por cesárea.

en la práctica diaria aún está siendo evaluada.¹²³⁻¹²⁷ Debido a la gravedad de la enfermedad, la mayoría de los autores recomienda el nacimiento por cesárea.^{84,128,129}

Una vez que un niño ha padecido TNAI, el riesgo de que los hijos posteriores también la padezcan es mayor del 50 % si el padre es heterocigota y casi del 100 % si es homocigota.^{89,130-132} Por tal motivo, se han propuesto varias intervenciones prenatales para evitar la trombocitopenia grave en el recién nacido que ya ha tenido un hermano afectado. La transfusión intrauterina de plaquetas maternas es útil, pero conlleva un riesgo de pérdida fetal del 1,3 % por transfusión, por lo que la acumulación de transfusiones por la administración semanal lleva el riesgo total al 8,3 %, lo que limita en gran medida su utilidad.^{87,133-137}

La administración de dosis semanales de IGIV a la madre, asociada o no a corticoides, se considera, en la actualidad, el tratamiento de elección.^{112,134-136,138-146} Está en estudio la aplicación inmediatamente posterior al parto de anticuerpos monoclonales *anti-HPA-1a* para evitar la sensibilización materna.^{124,127} También se han propuesto distintos sistemas para determinar grupos de riesgo que permitan definir una conducta prenatal personalizada para cada caso.^{135,136,147,148} En la *Tabla 5*, se remarcan los aspectos más importantes para tener en cuenta en esta patología. ■

REFERENCIAS

1. Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot C, et al. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5.194 fetal blood samplings. *Blood*. 1994; 84(6):1851-6.
2. Uhrynowska M, Maslanka K, Zupanska B. Neonatal thrombocytopenia: incidence, serological and clinical observations. *Am J Perinatol*. 1997; 14(7):415-8.
3. Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, et al. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. Immune Thrombocytopenia Working Group. *Blood*. 1997; 89(12):4402-6.
4. Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, et al. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000; 95(3):441-6.
5. Mehta P, Vasa R, Neumann L, Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high-risk infant. *J Pediatr*. 1980; 97(5):791-4.
6. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, et al. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr*. 1986; 108(5 Pt 1):749-55.
7. Oren H, Irken G, Oren B, Olgun N, et al. Assessment of clinical impact and predisposing factors for neonatal thrombocytopenia. *Indian J Pediatr*. 1994; 61(5):551-8.
8. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr*. 1993; 123(2):285-91.
9. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics*. 2009; 124(6):e1095-100.
10. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2009; 124(5):e826-34.
11. Von Lindern JS, Van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2011; 11:16.
12. Von Lindern JS, Hulzebos C, Bos A, Brand A, et al. Thrombocytopenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(5):F348-52.
13. Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, Van der Bom JG, et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol*. 2014; 7(3):387-95.
14. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386-93.
15. Ablin AR, Kushner JH, Murphy A, Zippin C. Platelet enumeration in the neonatal period. *Pediatrics*. 1961; 28:822-4.
16. Abali AJ, Puaopondh Y, Desposito F. Platelet counts in thriving premature infants. *Pediatrics*. 1968; 42(4):685-9.
17. Sell EJ, Corrigan JJ Jr. Platelet counts, fibrinogen concentration, and factor V and factor VIII levels in healthy infants according to gestational age. *J Pediatr*. 1973; 82(6):1028-32.
18. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1993;

- 329(20):1463-6.
19. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88(5):F359-64.
 20. Christensen RD, Paul DA, Sola-Visner MC, Baer VL. Improving platelet transfusion practices in the neonatal intensive care unit. *Transfusion.* 2008; 48(11):2281-4.
 21. Cremer M, Weimann A, Szekessy D, Hammer H, et al. Low immature platelet fraction suggests decreased megakaryopoiesis in neonates with sepsis or necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2013; 33(8):622-6.
 22. Kulshrestha M, Sola-Visner M, Widness JA, Veng-Pedersen P, et al. Mathematical model of platelet turnover in thrombocytopenic and nonthrombocytopenic preterm neonates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 308(1):H68-73.
 23. Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bührer C, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(1):10-8.
 24. Cines DB, Dusak B, Tomaski A, Mennuti M, et al. Immune thrombocytopenia and pregnancy. *N Engl J Med.* 1982; 306(14):826-31.
 25. Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol.* 1991; 78(4):578-83.
 26. Wanachiwanawin W, Chansung K, Visudhiphan S, Piankijagum A. Outcomes of pregnancy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Med Assoc Thai.* 1992; 75(10):584-90.
 27. Hwa HL, Chen RJ, Chen YC, Wang TR, et al. Maternal and fetal outcome of pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura: retrospective analysis of 25 pregnancies. *J Formos Med Assoc.* 1993; 92(11):957-61.
 28. Al-Mofada SM, Osman ME, Kides E, al-Momen AK, et al. Risk of thrombocytopenia in the infants of mothers with idiopathic thrombocytopenia. *Am J Perinatol.* 1994; 11(6):423-6.
 29. Sharon R, Tatarsky I. Low fetal morbidity in pregnancy associated with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1994; 46(2):87-90.
 30. Sainio S, Jouts L, Jarvenpaa AL, Kekomaki R, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77(3):272-7.
 31. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003; 102(13):4306-11.
 32. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, Tomaski A, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1990; 323(4):229-35.
 33. Karpatkin M, Porges RF, Karpatkin S. Platelet counts in infants of women with autoimmune thrombocytopenia. Effect of steroid administration to the mother. *N Engl J Med.* 1981; 305(16):936-9.
 34. Tchernia G, Morel-Kopp MC, Yvart J, Kaplan C. Neonatal thrombocytopenia and hidden maternal autoimmunity. *Br J Haematol.* 1993; 84(3):457-63.
 35. Oski FA, Naiman JW. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires: Panamericana; 1982. Págs.188-237.
 36. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am Obstet Gynecol.* 1990; 163(4 Pt 1):1147-50.
 37. Burrows RF, Kelton JG. Perinatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol.* 1995; 22(3):779-801.
 38. Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1998; 103(2):397-401.
 39. Van der Lugt NM, Van Kampen A, Walther FJ, Brand A, et al. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2013; 105(3):236-43.
 40. Kawaguchi K, Matsubara K, Takafuta T, Shinzato I, et al. Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2014; 9(5):570-6.
 41. Hachisuga K, Hidaka N, Fujita Y, Fukushima K, et al. Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Blood Res.* 2014; 49(4):259-64.
 42. Karakurt N, Uslu I, Albayrak C, Tomak L, et al. Neonates born to mothers with immune thrombocytopenia: 11 years experience of a single academic center. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018; 29(6):546-50.
 43. Kelton JG. Management of the pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1983; 99(6):796-800.
 44. Ozkan H, Cetinkaya MC, Koksall N, Ali R, et al. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Perinatol.* 2010; 30(1):38-44.
 45. Bussel JB, Druzin ML, Cines DB, Samuels P. Thrombocytopenia in pregnancy. *Lancet.* 1991; 337(8735):251.
 46. Chirico G, Duse M, Ugazio AG, Rondini G. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for passive immune thrombocytopenia in the neonate. *J Pediatr.* 1983; 103(4):654-5.
 47. Ballin A, Andrew M, Ling E, Perlman M, et al. High dose intravenous gamma-globulin therapy for neonatal autoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr.* 1988; 112(5):789-92.
 48. Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev.* 2002; 16(1):43-6.
 49. British Committee for Standard in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 120(4):574-96.
 50. Pearson HA, McIntosh S. Neonatal thrombocytopenia. *Clin Haematol.* 1978; 7(1):111-22.
 51. Di Maria H, Parnet Mathieu F, Rio di Maria D, Maigret P, et al. Treatment of a positive Rhesus D neonate born of a mother with idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D immunoglobulins (Rh O). *Arch Fr Pediatr.* 1990; 47(2):125-7.
 52. Gaedicke G, Cremer M, Meyer O, Salama A. A therapy-refractory neonatal auto-immune thrombocytopenia treated with anti-D. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(3):183-4.
 53. Ayromlooi J. A new approach to the management of immunologic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130(2):235-6.
 54. Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol.* 1984; 11(2):359-91.
 55. Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Cotton DB, Wasserstrum N, et al. Percutaneous umbilical cord blood sampling in the evaluation of fetal platelet counts in pregnant patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol.* 1988; 72(3 Pt 1):346-50.
 56. Scioscia AL, Grannum PA, Copel JA, Hobbins JC. The use of percutaneous umbilical blood sampling in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159(5):1066-8.
 57. Christiaens GCML, Helmerhorst FM. Validity of intrapartum diagnosis of fetal thrombocytopenia. *Am J*

- Obstet Gynecol.* 1987; 157(4 Pt 1):864-5.
58. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A. High-dose IgG treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blut.* 1989; 59(1):145-6.
 59. Berry SM, Leonardi MR, Wolfe HM, Dombrowski MP, et al. Maternal thrombocytopenia. Predicting neonatal thrombocytopenia with cordocentesis. *J Reprod Med.* 1997; 42(2):276-80.
 60. Murray JM, Harris RE. The management of pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 126(4):449-51.
 61. Silver RM, Branch DW, Scott JR. Maternal thrombocytopenia in pregnancy: time for a reassessment. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(2):479-82.
 62. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risk for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 1993; 48(12):781-8.
 63. Vazquez L, Donato H. Trastornos hematológicos secundarios a patología materna. En Donato H, Rapetti MC (eds.). *Hematología Neonatal.* Buenos Aires: Fundasap; 2007. Págs.309-36.
 64. Watson R, Kang JE, May M, Kickler T, et al. Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol.* 1988; 124(4):560-3.
 65. Su CT, Huang CB, Chung MY. Neonatal lupus erythematosus in association with anti-RNP antibody: a case report. *Am J Perinatol.* 2001; 18(8):421-6.
 66. Provost T, Watson R, Gammon W, Radowsky M, et al. The neonatal lupus syndrome associated with U(1)RNP (nRNP) antibodies. *N Engl J Med.* 1987; 316(18):1135-8.
 67. Provost T, Watson R, Gaither K, Harley J. The neonatal lupus erythematosus syndrome. *J Rheumatol.* 1987; 14(Suppl 13):199-205.
 68. Glantz J, Roberts D. Pregnancy complicated by thrombocytopenia secondary to human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol.* 1994; 83(5 Pt 2):825-7.
 69. DeVauz LO, Lahey ME, Mauer AM. Neonatal and maternal thrombocytopenic purpura due to quinine. *Pediatrics.* 1957; 19(1):84-7.
 70. Shulman NR. Immunoreactions involving platelets. I. A steric and kinetic model for formation of a complex from a human antibody, quinidine as a haptene, and platelets; and for fixation of complement by the complex. *J Exp Med.* 1958; 107(5):665-90.
 71. Mueller-Eckhardt C, Becker T, Weisheit M, Witz C, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to fetomaternal Zwb incompatibility. *Vox Sang.* 1986; 50(2):94-6.
 72. Blanchette VS, Peters MA, Pegg-Feige K. Alloimmune thrombocytopenia. Review from a neonatal intensive care unit. *Curr Stud Hematol Blood Transfus.* 1986; 52:87-96.
 73. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet.* 1989; 1(8634):363-6.
 74. Burrows RE, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med.* 1988; 319(3):142-5.
 75. Blanchette VS, Chen L, De Friedberg ZS, Hogan VA, et al. Alloimmunization to the PIA1 platelet antigen: results of a prospective study. *Br J Haematol.* 1990; 74(2):209-15.
 76. Taaning E, Skibsted L. The frequency of platelet alloantibodies in pregnant women and the occurrence and management of neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol Surv.* 1990; 45(8):521-5.
 77. Pearson HA, Shulman NR, Marder VJ, Cone TE Jr. Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura. Clinical and therapeutic considerations. *Blood.* 1964; 23:154-77.
 78. Shulman NR, Marder VJ, Hiller MC, Collier EM. Platelet and leukocyte isoantigens and their antibodies: serologic, physiologic and clinical studies. *Prog Hematol.* 1964; 4:222-304.
 79. Reznikoff-Etievant MF. Management of alloimmune neonatal and antenatal thrombocytopenia. *Vox Sang.* 1988; 55(4):193-201.
 80. Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, Moore CV, et al. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1953; 38(3):433-69.
 81. Von dem Borne AE, Von Reisz E, Verheugt FW, Ten Cate JW, et al. Baka, a new platelet-specific antigen involved in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 1980; 39(2):113-20.
 82. Von dem Borne AEG, Van Leerwen EF, Von Riesz LE, Van Boxtel CJ, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Detection and characterization of the responsible antibodies by the platelet immunofluorescence test. *Blood.* 1981; 57(4):649-56.
 83. Mueller-Eckhardt C, Marks HJ, Baur MP, Mueller-Eckhardt G. Immunogenetic studies of the platelet-specific antigen PIA¹(Zw(a)). *Immunobiology.* 1982; 160(5):375-81.
 84. De Alarcón P. Newborn platelet disorders. En: De Alarcón P, Werner E (eds.). *Neonatal Hematology.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. Págs.187-253.
 85. Evans DI. Immune amegakaryocytic thrombocytopenia of the newborn: association with anti-HLA-A2. *J Clin Pathol.* 1987; 40(3):258-61.
 86. Bizzaro N, Dianese G. Neonatal alloimmune amegakaryocytosis: case report. *Vox Sang.* 1988; 54(2):112-4.
 87. Warwick RM, Vaughan J, Murray N, Lubenko A, et al. In vitro culture of colony forming unit-megakaryocyte (CFU-MK) in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1994; 88(4):874-7.
 88. Skogen B, Husebekk A, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J. Neonatal alloimmune thrombocytopenia is not what it was. A lesson learned from a large prospective screening and intervention program. *Scand J Immunol.* 2009; 70(6):531-4.
 89. Homans A. Thrombocytopenia in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43(3):737-56.
 90. Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(suppl 1):253-7.
 91. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol.* 2013; 161(1):3-14.
 92. Deaver JE, Leppert PC, Zaroulis CG. Neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Perinatol.* 1986; 3(2):127-31.
 93. Blanchette VS. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a clinical perspective. *Curr Stud Hematol Blood Transfus.* 1988; 54:112-26.
 94. Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion.* 2007; 47(5):901-10.
 95. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2007; 110(3):833-9.
 96. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, et al. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics.* 2014; 133(4):715-21.
 97. Zalneraitis EL, Young RSK, Krishnamoorthy KS. Intracranial hemorrhage in utero as a complication of

- isoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr*. 1979; 95(4):611-4.
98. Blanchette VS, McFarland JG, Freedman J. 426: Very early thrombocytopenia in neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(1):414.
 99. Bonacossa IA, Jocelyn LJ. Alloimmune thrombocytopenia of the newborn: neurodevelopmental sequelae. *Am J Perinatol*. 1996; 13(4):211-5.
 100. Mao CY, Guo JW, Chituwo BM. Intraventricular haemorrhage and its prognosis, prevention and treatment in term infants. *J Trop Pediatr*. 1999; 45(4):237-40.
 101. Bussel JB, Tanli S, Peterson HC. Favorable neurological outcome in 7 cases of perinatal intracranial hemorrhage due to immune thrombocytopenia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991; 13(2):156-9.
 102. Sharif U, Kuban A. Prenatal intracranial hemorrhage and neurologic complications in alloimmune thrombocytopenia. *J Child Neurol*. 2001; 16(11):838-42.
 103. Kjaer M, Bertrand G, Backchoul T, Massey E, et al. Maternal HPA-1a antibody level in predicting the severity of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Vox Sang*. 2019; 114(1):79-94.
 104. Bussel JB, Sola-Visner M. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol*. 2009; 33(1):35-42.
 105. Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion – A UK perspective. *Neonatology*. 2015; 107(1):1-7.
 106. Kaplan C, Ni H, Freedman J. Alloimmune thrombocytopenia. En Michelson AD (eds.). *Platelets*. 3rd ed. San Diego, USA: Elsevier/Academic Press; 2013. Págs. 953-70.
 107. Zdravic D, Yougbare I, Vadasz B, Li C, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonat Med*. 2016; 21(1):19-27.
 108. Adner MM, Fisch GB, Starobin GS, Aster RH. Use of “compatible” platelet transfusions in treatment of congenital isoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1969; 280(5):244-7.
 109. Vain NE, Bedros AA. Treatment of isoimmune thrombocytopenia of the newborn with transfusion of maternal platelets. *Pediatrics*. 1979; 63(1):107-9.
 110. Bertrand G, Kaplan C. How do we treat fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia? *Transfusion*. 2014; 54(7):1698-703.
 111. Lucas GF, Bendukidize N. HPA-1a(-), 5b(-) platelets for use in neonatal alloimmune thrombocytopenia – from “Cinderella” product to standard component. *Transfus Med*. 2014; 24(2):127-9.
 112. Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(8):729-37.
 113. Winkelhorst D, Oostweegel M, Porcelijn L, Niddelburg RA, et al. Treatment and outcomes of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a nationwide cohort study in newly detected cases. *Br J Haematol*. 2019; 184(6):1026-9.
 114. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol*. 2019; 185(3):549-62.
 115. McIntosh S, O'Brien RT, Schwartz AD, Pearson HA. Neonatal isoimmune purpura: response to platelet infusion. *J Pediatr*. 1973; 82(6):1020-7.
 116. Galea P, Patrick MJ, Goel KM. Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child*. 1981; 56(2):112-5.
 117. Katz J, Hodder FS, Aster RS, Bennetts GA, et al. Neonatal isoimmune thrombocytopenia: the natural course and management and the detection of maternal antibody. *Clin Pediatr (Phila)*. 1984; 23(3):159-62.
 118. Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Rev Obstet Gynecol*. 2013; 6(1):e15-21.
 119. Bakchoul T, Bassler D, Heckmann M, Thiele T, et al. Management of infants born with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of platelet transfusions and intravenous immunoglobulin. *Transfusion*. 2014; 54(3):640-5.
 120. Bertrand G, Blouin L, Boehlen F, Levine E, et al. Management of neonatal thrombocytopenia in a context of maternal antiplatelet alloimmunization: Expert opinion of the French-speaking working group. *Arch Pediatr*. 2019; 26(3):191-7.
 121. Sidiropoulos D, Straume B. The treatment of neonatal isoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin (IgG i.v.). *Blut*. 1984; 48(6):383-6.
 122. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, Klenner A, et al. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2008; 48(1):92-8.
 123. Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O, Papadogiannakis N, et al. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ Open*. 2013; 3(3):e002490.
 124. Ghevaert C, Herbert N, Hawkins L, Grehab N, et al. Recombinant HPA-1a antibody therapy for treatment of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: proof of principle in human volunteers. *Blood*. 2013; 122(3):313-20.
 125. Bakchoul T, Greinacher A, Sachs UJ, Krautwurst A, et al. Inhibition of HPA-1a alloantibody-mediated platelet destruction by a deglycosylated anti-HPA-1a monoclonal antibody in mice: toward targeted treatment of fetal-alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 122(3):321-7.
 126. Salomon O, Rosenberg N. Predicting risk severity and response of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2013; 162(3):304-12.
 127. Eksteen M, Tiller H, Averina M, Heide G, et al. Characterization of a human platelet antigen-1a-specific monoclonal antibody derive from a B cell from a woman alloimmunized in pregnancy. *J Immunol*. 2015; 194(12):5751-60.
 128. Mennuti M, Schwarz RH, Gill F. Obstetric management of isoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 1974; 118(4):565-6.
 129. Sitarz A, Driscoll JM, Wolff JA. Management of isoimmune neonatal thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 124(1):39-42.
 130. Kaplan C, Morel-Kopp MC, Clemenceau S, Daffos F, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: current trends in diagnosis and therapy. *Transfus Med*. 1992; 2(4):265-71.
 131. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society of Haematology. *Br J Haematol*. 1996; 95(1):21-6.
 132. Bussel J, Kaplan C. The fetal and neonatal consequences of maternal alloimmune thrombocytopenia. *Baillieres Clin Haematol*. 1998; 11(2):391-408.
 133. Murphy MF, Pullon HW, Metcalfe P, Chapman JF, et al. Management of fetal alloimmune thrombocytopenia by weekly in utero platelet transfusions. *Vox Sang*. 1990; 58(1):45-9.
 134. Murphy MF, Waters AH, Doughty HA, Hambley H, et

- al. Antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: report of 15 affected pregnancies. *Transfus Med.* 1994; 4(4):281-92.
135. Kanhai HH, Porcelijn L, Van Zoeren D, Klumper F, et al. Antenatal care in pregnancies at risk of alloimmune thrombocytopenia: report of 19 cases in 16 families. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 68(1-2):67-73.
136. Sainio S, Teramo K, Kekomäki R. Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med.* 1999; 9(4):321-30.
137. Overton TG, Duncan KR, Jolly M, Letsky E, et al. Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia: platelet dynamics and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(4):826-31.
138. Kroll H, Kiefel V, Giers G, Bald R, et al. Maternal intravenous immunoglobulin treatment does not prevent intracranial hemorrhage in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med.* 1994; 4(4):293-6.
139. Bussel JB, Berkowitz R, McFarland JM, Lynch L, et al. Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1988; 319(21):1374-8.
140. Mir N, Samson D, House MJ, Kovar IZ. Failure of antenatal high-dose immunoglobulin to improve fetal platelet count in neonatal allo-immune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 1988; 55(3):188-9.
141. Nicolini U, Tannirandon Y, González P, Fisk NM, et al. Continuing controversy in alloimmune thrombocytopenia: Fetal hyperimmunoglobulinemia fails to prevent thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(4 Pt 1):1144-6.
142. Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters AH. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with IVIG and steroids – more questions than answers. European Working Group of FMAIT. *Br J Haematol.* 1998; 100(1):62-5.
143. Lynch L, Bussel JB, McFarland JG, Chitkara U, et al. Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 1992; 80(1):67-71.
144. Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust NZ J Obstet Gynecol.* 2001; 41(1):45-55.
145. Bertrand G, Drame M, Martageix C, Kaplan C. Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(11):3209-13.
146. Winkelhorst D, Murphy M, Greinacher A, Shehata T, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood.* 2017; 129(11):1538-47.
147. Dickinson JE, Marshall LR, Phillips JM, Barr AL. Antenatal diagnosis and management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Perinatol.* 1995; 12(5):333-5.
148. Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 2000; 13(3):365-90.