

## Case report



# Diagnostic et prise en charge d'une thrombopénie néonatale sévère par allo-immunisation materno-fœtale: rapport d'un cas et revue de la littérature

Jihane Toughza, Aomar Agadr, Mouad Nejjari, Insaf Al Ammari

**Corresponding author:** Jihane Toughza, Department of Pediatrics, Mohammed VI University of Health Sciences, Casablanca, Morocco. t.jihane@live.fr

**Received:** 15 Jun 2020 - **Accepted:** 02 Dec 2020 - **Published:** 29 Dec 2020

**Keywords:** Thrombopénie néonatale sévère, allo-immunisation materno-fœtale, diagnostic, prise en charge

**Copyright:** Jihane Toughza et al. Pan African Medical Journal (ISSN: 1937-8688). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution International 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Cite this article:** Jihane Toughza et al. Diagnostic et prise en charge d'une thrombopénie néonatale sévère par allo-immunisation materno-fœtale: rapport d'un cas et revue de la littérature. Pan African Medical Journal. 2020;37(382). 10.11604/pamj.2020.37.382.24325

**Available online at:** <https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/37/382/full>

## Diagnostic et prise en charge d'une thrombopénie néonatale sévère par allo-immunisation materno-fœtale: rapport d'un cas et revue de la littérature

Diagnosis and management of severe neonatal thrombocytopenia due to maternal alloimmunization against fetal platelet antigens: case study and literature review

Jihane Toughza<sup>1,&</sup>, Aomar Agadr<sup>2</sup>, Mouad Nejjari<sup>1</sup>, Insaf Al Ammari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Mohammed VI University of Health Sciences, Casablanca, Morocco, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Mohammed V, Rabat, Morocco

### &Auteur correspondant

Jihane Toughza, Department of Pediatrics, Mohammed VI University of Health Sciences, Casablanca, Morocco

## Résumé

La thrombopénie est une anomalie hématologique fréquente durant la période néonatale particulièrement chez les nouveau-nés hospitalisés en unité de soins intensifs et chez les prématurés. Elle est définie par une numération plaquettaire inférieure à  $150\,000/\text{mm}^3$ . Parmi les thrombopénies immunes, la thrombopénie par allo-immunisation materno-fœtale d'incidence de 1 cas pour 1 000 naissances, n'est pas un évènement rare mais souvent non diagnostiqué dans les formes mineures. Celle-ci résulte de l'immunisation maternelle contre les antigènes plaquettaires fœtaux hérités du père et absents chez la mère. Les allo anticorps IgG maternels traversent le placenta et provoquent la destruction des plaquettes fœtales. En cas de thrombopénie sévère, les conséquences sont graves avec 10 à 30% d'hémorragies intracrâniennes. Le diagnostic est essentiellement clinique, et doit être connu par les pédiatres.

## English abstract

Thrombocytopenia is a common hematologic disorder in the neonatal period. It can occur in neonates hospitalized in the Intensive Care Unit and in preterm infants. It is characterized by a platelet count of less than  $150.000/\text{mm}^3$ . In the context of immune thrombocytopenia, neonatal thrombocytopenia due to maternal alloimmunization (estimated at 1 per 1000 live births) is not a rare event but it is often undiagnosed in minor forms. This is caused by maternal immunization against fetal platelet antigens inherited from the father and lacking in the mother. Maternal IgG alloantibodies cross the placenta causing fetal platelet destruction. In severe thrombocytopenia, consequences can be severe, with intracranial bleeding occurring in 10-30% of patients. Diagnosis is essentially based on clinical examination and must be suspected by pediatricians.

**Key words:** Severe neonatal thrombocytopenia, neonatal thrombocytopenia due to maternal alloimmunization, diagnosis, management

## Introduction

Dans le cas de la thrombopénie par l'incompatibilité plaquettaire materno-fœtale, les anticorps maternels IgG traversent le placenta et reconnaissent pour cibles les plaquettes fœtales. La thrombopénie qui en résulte peut être très sévère (inférieure à  $20.10^9/\text{L}$ ) et à l'origine d'hémorragie intracérébrale (HIC) in utero ou lors de l'accouchement. Les conséquences en sont graves avec dans 25% des cas mort fœtale ou séquelles neurologiques [1]. Dans environ la moitié des cas la thrombopénie fœtale liée à l'antigène HPA-1a surviennent dès la première grossesse et le risque de récurrence est de plus de 80% lors d'une grossesse ultérieure avec fœtus incompatible [2]. En effet, dans la population caucasienne l'antigène plaquettaire (Human Platelet Antigen) HPA-1a est le plus souvent impliqué. Nous présentons une observation d'une thrombopénie sévère néonatale associée à un hématome cervical chez un nouveau-né, dans un contexte d'une mère seconde par conduisant au diagnostic d'allo-immunisation materno-fœtale. Les possibilités de prise en charge des grossesses suivantes sont également discutées.

## Patient et observation

Bébé X est un nouveau-né de sexe masculin. Il est né au terme de 39 semaines de gestation, après une grossesse sans particularité, et un accouchement par voie basse (extraction instrumentale). Le poids de naissance était de 3,5 kilogrammes, le score d'Apgar à 10/10. La mère, Mme Z., âgée de 30 ans, II gestes, I par, de groupe sanguin O Rhésus positif, avait pour principal antécédent, un avortement spontané précoce à 10 semaines de gestation, un an auparavant.

A la naissance il présentait une petite bosse sérosanguine droite. En 24 heures d'évolution, sont apparus, un hématome cervical droit, un purpura

pétéchial diffus, et des ecchymoses aux membres inférieurs. Le bilan biologique avait confirmé la thrombopénie à  $4\ 000\ \text{G}/\text{mm}^3$  associée à une anémie à  $6,6\ \text{g}/\text{dl}$  normocytaire, régénérative (réticulocytes à  $127\ \text{G}/\text{mm}^3$ ), hémolytique à bilirubine libre (bilirubine totale  $145\ \text{mg}/\text{l}$  bilirubine libre  $140\ \text{mg}/\text{l}$  bilirubine conjuguée  $5\ \text{mg}/\text{l}$ , LDH  $437\ \text{UI}/\text{l}$ , haptoglobine  $0,33\ \text{g}/\text{l}$ ). Le test de Coombs était négatif. Le groupe sanguin était O Rhésus positif. L'échographie transfontanellaire (ETF) mettait en évidence une hémorragie intraventriculaire de grade II. La numération formule sanguine de la mère était sans particularité. Toutes les sérologies infectieuses étaient revenues négatives, ainsi que les anticorps anti nucléaires, et les antiDNA natifs. Le myélogramme était en faveur d'une moelle riche, ou toutes les lignées étaient représentées, avec des mégacaryocytes à tous les stades de maturation.

Bébé X a bénéficié d'une transfusion en culot globulaire érythrocytaire ayant permis la correction de l'hémoglobine (hémoglobine de contrôle à  $15,6\ \text{g}/\text{dl}$ ; bilirubine totale  $80\ \text{mg}/\text{l}$ ; bilirubine libre  $72\ \text{mg}/\text{l}$ ; bilirubine conjuguée  $8,6\ \text{mg}/\text{l}$ ). La thrombopénie est restée réfractaire (inférieure à  $50\ \text{G}/\text{mm}^3$ ) aux transfusions itératives d'unités plaquettaires non phénoypées, ainsi qu'aux perfusions d'immunoglobulines intraveineuses (IgG IV) associées à la corticothérapie. Bébé X a finalement bénéficié d'une transfusion de plaquettes maternelles irradiées à J12 de vie, associée à une corticothérapie, ayant permis la correction de la numération plaquettaire à  $103\ \text{G}/\text{mm}^3$ ) puis à  $318\ \text{G}/\text{mm}^3$ . Un bilan d'immunologie plaquettaire a été réalisé, mettant en évidence une allo-immunisation materno-fœtale dans le système HPA-1, puisque la mère était HPA-1b homozygote et le père HPA-1a homozygote, et qu'il existait un allo-anticorps anti HPA-1a dans le sérum maternel. Le bilan a également révélé la présence d'autoanticorps antiplaquettes circulants et fixés, participant très probablement à la bicytopénie initiale.

L'évolution ultérieure fut favorable, à partir de J11 de traitement, un sevrage progressif de la

corticothérapie fut débuté. L'ETF de contrôle était sans particularité. Un dosage des auto-anticorps anti-plaquettes chez la mère a été réalisé à trois mois. La nécessité d'une surveillance pluridisciplinaire en milieu spécialisé a été expliquée à la mère pour les grossesses ultérieures. Une quantification initiale puis un suivi des anticorps anti HPA-1a chez la mère furent programmés. La mère bénéficiera d'une perfusion d'immunoglobulines à partir de 18 semaines d'aménorrhées dont le rythme dépendra des taux d'anticorps.

## Discussion

La thrombopénie par allo-immunisation fœtale ou néonatale (TAIFN) est confirmée par la mise en évidence d'un allo-anticorps maternel dirigé contre un antigène paternel présent chez l'enfant et absent chez la mère [3]. Un nouveau-né sur 1 000 est probablement atteint dans le cas de l'allo-immunisation anti HPA-1a. En tenant compte des autres systèmes allo-antigéniques (essentiellement HPA-3 et 5 dans la population caucasioïde) la fréquence de l'atteinte serait en moyenne de 1,5/1 000 enfants vivants [2, 4]. Il n'existe pas de signe prédictif d'atteinte fœtale ou néonatale, les nouveaux nés peuvent être asymptomatiques ou présenter un tableau clinique avec des pétéchies, des ecchymoses et une hémorragie intracrânienne (HIC) [5]. Ces thrombopénies se compliquent dans 10 à 30% des cas d'HIC [6]. Cinquante-quatre pourcent (54%) des HIC se produisent avant 28 semaines de gestation, entraînant des troubles neurologiques graves chez 83% des survivants, avec une évolution fatale dans 35% des cas [7].

Le taux d'anticorps maternels ne permet pas de prédire le degré de la thrombopénie fœtale, en effet dans 15 à 20% des cas, aucun anticorps n'est mis en évidence malgré l'utilisation de tests spécifiques sensibles (MAIPA-Test) [8, 9]. Il n'y a pas d'amélioration spontanée de la thrombopénie au cours de la grossesse et lorsque des numérations plaquettaires fœtales sont répétées on constate une aggravation [10]. En général, le risque de récurrence est supérieur à 80% avec une atteinte au

moins aussi sévère pour tout fœtus incompatible [8]. L'échographie transfontanellaire est urgente devant la suspicion de TAIFN pour éliminer tout saignement. L'imagerie par résonance magnétique peut être réalisée si nécessaire pour confirmer ou identifier un HIC [11]. La numération plaquettaire typique du nadir chez le patient porteur d'une TAIFN se produit dans les 48h de vie [12]. Le but du traitement des TAIFN est de prévenir et de minimiser les hémorragies majeures, telles que l'HIC ou le saignement gastro-intestinal, pouvant être fatales pour le patient [13].

La thérapeutique initiale est, suivant les protocoles, fonction du risque évalué, puis adaptée en fonction de la réponse au traitement: transfusion plaquettaire, association des corticostéroïdes aux IgGIV, augmentation des doses d'IgGIV (2 g/kg) et des corticostéroïdes (2 mg/kg/j). Les transfusions plaquettaires restent le traitement de première intention des TAIFN, et notamment les transfusions de plaquettes sélectionnées par HPA (maternelles ou donneuses). En effet, ces dernières semblent apporter un double bénéfice par rapport aux plaquettes non sélectionnées par HPA, sur l'efficacité et la durée de réponse [14]. L'étude réalisée par Mueller-Eckhardt *et al.* [15], a montré que le nombre de plaquettes est passé à plus de 50 G/mm<sup>3</sup> chez 83% des nouveau-nés ayant reçu des plaquettes maternelles versus 38% qui ont été transfusés avec des plaquettes non sélectionnées par HPA. La demi-vie des plaquettes sélectionnées HPA-1a / 5b transfusées était estimée à deux fois celle des plaquettes non sélectionnées [15].

Des recommandations ont été établies. En effet, la prise en charge thérapeutique de la thrombopénie néonatale dans les 24 premières heures de vie dépendra de la numération plaquettaire (NP) [1, 16]. Le nouveau-né bénéficiera d'une transfusion prophylactique si la NP est inférieure à 30 G/mm<sup>3</sup>, à partir d'un donneur HPA compatible ou de la mère si cela est réalisable [17-20]. En cas d'indisponibilité de produit compatible, des plaquettes non phénotypées sont associées à un traitement par immunoglobulines IV.

Lorsque la NP montre une thrombopénie supérieure à 30 G/mm<sup>3</sup>, le nouveau-né sera surveillé sur le plan clinique jusqu'à l'obtention d'un taux plaquettaire = 100 G/mm<sup>3</sup>. Bien que les transfusions conduisent à des augmentations du nombre de plaquettes chez le nouveau-né, les études nécessitent des échantillons plus importants pour confirmer si les transfusions de plaquettes réduisent la morbidité et / ou la mortalité néonatales (1), ainsi que pour évaluer le bénéfice de l'ajout des corticoïdes aux transfusions de plaquettes et / ou aux perfusions d'IgG IV chez les nouveau-nés [12, 21, 22]. La majorité des nourrissons évoluent favorablement dans un délai de 1 à 5 semaines [23]. Auquel cas, des diagnostics alternatifs doivent être explorés.

La récurrence de l'atteinte souvent plus sévère lors des grossesses successives et l'absence de paramètres maternels prédictifs de l'atteinte fœtale justifient une prise en charge spécifique de la grossesse [24-27]. Une surveillance échographique rigoureuse devra être instituée dès le début du second trimestre de la grossesse [28]. La ponction de sang fœtal (PSF), seul examen permettant d'évaluer la thrombopénie, doit être réservée à des équipes spécifiquement entraînées. Le risque du geste lui-même est majoré dans ce contexte et une transfusion plaquettaire extemporanée doit pouvoir être réalisée pour certains lors de toute PSF surtout en cas de thrombopénie profonde [8]. Deux prélèvements fœtaux semblent au minimum nécessaires à 20-22 SA et en fin de grossesse. Les transfusions plaquettaires in utero répétées associées à une extraction fœtale dès la maturité pulmonaire atteinte sont à réserver aux formes les plus sévères.

## Conclusion

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de la thrombopénie néonatale par allo-immunisation plaquettaire materno-foetale est une urgence vitale. Sa recherche doit être systématique devant toute thrombopénie néonatale. La transfusion de plaquettes

maternelles ou d'un donneur HPA compatible reste la thérapeutique apportant le meilleur bénéfice. L'hémorragie intracérébrale est la complication la plus à craindre. Une prise en charge spécifique en milieu spécialisé lors des grossesses ultérieures est à expliquer puis à programmer pour les mamans.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

## Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la conduite de ce travail. Ils déclarent également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

## Références

- Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S *et al.* Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol.* 2019 May;185(3): 549-562. **PubMed** | **Google Scholar**
- Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, Randen I, Hauge R *et al.* A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 1 août 2007;110(3): 833-9. **Google Scholar**
- EM consult. Allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale découverte devant une hémorragie intracérébrale fœtale in utero?: proposition de prise en charge pour la grossesse suivante. 8 mars 2008. Cité 9 mai 2020.
- Turner ML, Bessos H, Fagge T, Harkness M, Rentoul F, Seymour J *et al.* Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transfusion (Paris).* déc 2005;45(12): 1945-56. **PubMed** | **Google Scholar**
- Winkelhorst D, Oepkes D. Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Jul;58: 15-27. **PubMed** | **Google Scholar**
- Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, Van Der Schoot CE, Brand A *et al.* Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2010 Oct;117(11): 1335-43. **PubMed** | **Google Scholar**
- Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O, Papadogiannakis N, David AL, Sainio S *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.* 2010 Oct;117(11): 1335-43. **PubMed** | **Google Scholar**
- Bussel J, Kaplan C. The fetal and neonatal consequences of maternal alloimmune thrombocytopenia. *Baillieres Clin Haematol.* 1998 Jun;11(2): 391-408. **PubMed** | **Google Scholar**
- Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Müller-Eckhardt C. Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood.* 1987 Dec;70(6): 1722-6. **PubMed** | **Google Scholar**
- Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Cox WL, Lyon-Caen D, Dupuy-Montbrun MC *et al.* Management of alloimmune thrombocytopenia: antenatal diagnosis and in utero transfusion of maternal platelets. *Blood.* 1988 Jul;72(1): 340-3. **PubMed** | **Google Scholar**
- Kovanlikaya A, Tiwari P, Bussel JB. Imaging and management of fetuses and neonates with alloimmune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Dec;64(12). **PubMed** | **Google Scholar**
- Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J *et al.* Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood.* 2006 May 1;107(9): 3761-3. **PubMed** | **Google Scholar**

13. Baker JM, Shehata N, Bussel J, Murphy MF, Greinacher A, Bakchoul T *et al.* Postnatal intervention for the treatment of FNAIT: a systematic review. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2019 Oct;39(10): 1329-1339. **PubMed** | **Google Scholar**
14. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S *et al.* 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet Lond Engl.* 1989 Feb 18;1(8634): 363-6. **PubMed** | **Google Scholar**
15. Allen D, Verjee S, Rees S, Murphy MF, Roberts DJ. Platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1): 388-9. **PubMed** | **Google Scholar**
16. Recommandations HAS. Transfusion de plaquettes: produits, indications. Cité 9 mai 2020. 2005.
17. Te Pas AB, Lopriore E, van den Akker ESA, Oepkes D, Kanhai HH, Brand A *et al.* Postnatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of matched platelet transfusion and IVIG. *Eur J Pediatr.* 2007 Oct;166(10): 1057-63. **PubMed** | **Google Scholar**
18. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, Klenner A, Ditomasso J, Kiefel V *et al.* A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion (Paris).* janv 2008;48(1): 92-8. **Google Scholar**
19. Sachs UJ. Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2013 Jan;131 Suppl 1: S42-6. **PubMed** | **Google Scholar**
20. Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, van der Bom JG, Stanworth SJ, Lopriore E. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2014 Jun;7(3): 387-95. **PubMed** | **Google Scholar**
21. Lee K, Beaujean F, Bierling P. Treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia with compatible frozen-thawed platelet concentrates. *Br J Haematol.* 2002 May;117(2): 482-3. **PubMed** | **Google Scholar**
22. Fratellanza G, Fratellanza A, Paesano L, Scarcella A, Safoian A, Misso S *et al.* Fetoneonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT): our experience. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* 2006 Oct;35(2): 111-7. **PubMed** | **Google Scholar**
23. Galea P, Patrick MJ, Goel KM. Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child.* 2006 Oct;35(2): 111-7. **PubMed** | **Google Scholar**
24. Johnson JA, Ryan G, al-Musa A, Farkas S, Blanchette VS. Prenatal diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Perinatol.* 1997 Feb;21(1): 45-52. **PubMed** | **Google Scholar**
25. Summerfield GP, Beeby A, Bosman D, Chapman C. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with IVIgG and steroids. *Br J Haematol.* 1998 Sep;102(5): 1380-1. **PubMed** | **Google Scholar**
26. Kaplan C, Forestier F, Daffos F, Tchernia G, Waters A. Management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 1996 Jul;10(3): 233-40. **PubMed** | **Google Scholar**
27. Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters AH. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with IvlgG and steroids--more questions than answers. *European Working Group on FMAIT. Br J Haematol.* janv 1998;100(1): 62-5. **Google Scholar**
28. Sherer DM, Anyaegbunam A, Onyeije C. Antepartum fetal intracranial hemorrhage, predisposing factors and prenatal sonography: a review. *Am J Perinatol.* 1998 Jul;15(7): 431-41. **PubMed** | **Google Scholar**