

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

NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN CROATIA IN 1997–2007

MAJA TOMIĆ¹, BRANKA GOLUBIĆ², JEPULIĆ³, KORALJKA GOJČETA,
ZDRAVKO IVANKOVIĆ⁴, VESNA VOGIĆ⁵, @ELJKA HUNDRIĆ⁶ -HA⁷ [PL^{*}

Deskriptori: Neonatalna aloimuna trombocitopenija – dijagnoza, imunologija, liječenje; Trombocitni antigeni – imunologija; Izoantigeni – imunologija; Trudnoća, hematološke komplikacije

Sažetak. Neonatalna aloimuna trombocitopenija (NATP) nastaje aloimunizacijom majke fetalnim trombocitnim antigenima tijekom trudnoće. Iako je NATP rijetka bolest, teška klinička slika i posljedice povezane s krvarenjem u SSS-u nalažu ranu dijagnostiku i terapiju ove bolesti. Temeljem podataka iz literature o učestalosti NATP-a u populaciji bijelaca koja se kreće od 1 do 2 slučaja na 1000–5000 živorođene djece, procjenjujemo da bismo u Hrvatskoj godišnje trebali imati 10–50 serološki potvrđenih slučajeva NATP-a i otprilike dvostruko veći broj zahtjeva za serološkim istraživanjem sumnje na NATP. U ovom radu prikazani su rezultati serološkog testiranja i kliničko-laboratorijskih pokazatelja u 25 slučajeva NATP-a u Hrvatskoj u razdoblju od 1997. do 2007. godine. Pregledno ispitivanje na antitrombocitna protutijela bilo je pozitivno u 20/25 (80%) slučajeva. Specifična trombocitna protutijela dokazana su u 14/20 (70%) slučajeva s pozitivnim preglednim ispitivanjem (anti-HPA-1a 7/14, anti-HPA-5b u 5/14, anti-GP Ib-IX u 2/14). S obzirom na to da je u desetogodišnjem razdoblju u Hrvatskoj zabilježeno samo 14 serološki potvrđenih slučajeva NATP-a a da je prosječan broj živorođenih oko 45 000 na godinu, opažamo da je ovaj broj znatno niži od očekivanoga.

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

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

Liječ. Vjesn 2008;130:183–186

Neonatalna aloimuna trombocitopenija (NATP) nastaje aloimunizacijom majke fetalnim trombocitnim antigenima koji su naslijeđeni od oca, a ne nalaze se na majčinim trombocitima.¹ Patogeneza bolesti analogna je hemolitičkoj bolesti novorođeneta uzrokovanoj aloimunizacijom na eritrocitne antigene fetusa, ali za razliku od Rh D hemolitičke bolesti novorođeneta NATP može nastati već u prvoj trudnoći. Specifični trombocitni antigeni (HPA, human platelet antigens, engl.) prisutni su na trombocitima od 16. tjedna gestacije i prelaze kroz placentu u majčinu cirkulaciju. Aloprotutijela koja stvara majčin imunski sustav nakupljaju se u majčinoj cirkulaciji. Ako su protutijela IgG-klase, ona mogu prijeći placentu, obložiti fetalne trombocite koji se tada razgrađuju u fetalnome retikuloendotelnom sustavu. Protutijela IgM-klase koja također mogu biti prisutna u majčinoj cirkulaciji ne utječu na patogenezu NATP-a.^{2,3} U evaluaciji novorođenačke trombocitopenije nužno je serološka obrada kako bi se razlučilo je li trombocitopenija imunosno uzrokovana majčinim protutijelima koja u fetalnoj cirkulaciji razgrađuju trombocite.^{2–4}

Epidemiologija i patogenaza

NATP je rijetka bolest. Točna incidencija bolesti u većini zemalja nije poznata jer se zabilježeni slučajevi odnose

samo na pojedine ustanove ili referentne centre pojedinih zemalja. Procjenjuje se da se NATP javlja u 1–2 slučaja na 1000–5000 živorođene djece. U 20–59% slučajeva NATP se opažava u prvorodene djece.^{3–5}

U populaciji bijelaca 80–90% slučajeva NATP-a uzrokovano je HPA-1a-protutijelima. Anti-HPA-5b su druga protutijela prema učestalosti (5–15%), dok se protutijela ostalih specifičnosti rijetko nalaze.^{1–6,7}

Klinička slika

Sumnja na NATP postavlja se kada je u novorođeneta nakon rođenja prisutna neobjašnjena izolirana trombocitopenija. Klinički, NATP je dijagnoza do koje se dolazi isključivanjem ostalih stanja koja mogu uzrokovati neonatalnu trombocitopeniju, kao što su: diseminirana intravaskularna

* Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb (mr. sc. Maja Tomić¹, dr. med.; Vesna Vogić⁵, dr. med.; prim. dr. sc. @eljka Hundrić⁶ -Ha⁷ [pl, dr. med.); Zavod za kliničku transfuziologiju, KBC Zagreb, Zagreb (prim. mr. sc. Branka Golubić² -Jepulić³, dr. med.; Koraljka Gojčeta, dipl. ing. med. biokem.; mr. sc. Zdravko Ivanković⁴, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Tomić¹, dr. med., Odsjek za imunogenetiku trombocita, leukocita i hemostazu, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Petrova 3, 10000 Zagreb, e-mail: maja.tomicic@htzm.htnet.hr

Primljeno 23. srpnja 2007., prihvaćeno 8. lipnja 2008.

koagulacija, infekcija ili kongenitalne anomalije koje su povezane s trombocitopenijom. Broj je trombocita u krvi majke normalan, tijekom trudnoće i porod su bez komplikacija, a u anamnezi nema podataka o autoimunim bolestima ili uzimanju lijekova koji bi mogli uzrokovati neonatalnu trombocitopeniju.^{8,9} NATP rijetko može biti posljedica pasivnog prijelaza majinih autoprotiljela IgG-klase ako majka ima autoimunu trombocitopeniju (ITP). Iako majina autoprotiljela najčešće ne uzrokuju trombocitopeniju u djeteta ili je prisutan samo blago snižen broj trombocita, ali bez kliničkih simptoma, opisano je nekoliko slučajeva teškog oblika neonatalne trombocitopenije uzrokovane majinim autoprotiljelima.¹⁰

HPA-1a-aloimunizacija uzrok je bolesti u više od 80% serološki potvrđenih slučajeva NATP-a u populaciji bijelaca. U 20–60% slučajeva bolest se javlja u prvorodnog djeteta. U 85–90% slučajeva NATP-a uzrokovanih HPA-1a-protutijelima prisutni su znakovi krvarenja nakon rođenja djeteta.² Najčešće su prisutne petehije, purpura, hematomi i mukozna krvarenja. Gastrointestinalna krvarenja opažaju se u 1/3 bolesnika, dok se krvarenje iz urinarnog trakta rijetko opaža, kao i intrakranijalno krvarenje. Iako je intrakranijalno krvarenje relativno rijetka komplikacija (10–15%), ono je najčešći uzrok smrti i trajnih neuroloških posljedica NATP-a. U sljedećoj trudnoći, ako je plod pozitivan za odgovarajući antigen, NATP se opažau oko 85% novorođenadi. Težina bolesti u tim je slučajevima jednaka ili jače izražena ako se ne poduzimaju nikakve terapijske mjere tijekom trudnoće. Intrakranijalno krvarenje *in utero* rizičnije je faktor za nastanak ove komplikacije u sljedećim trudnoćama.^{3,11}

HPA-5b-aloimunizacija opaža se u 5–15% serološki dokazanih NATP-a. Klinička je slika blaža nego u NATP-u uzrokovanom HPA-1a-protutijelima, a znakovi krvarenja nisu prisutni u oko 2/3 slučajeva. Retrospektivnom studijom 39 slučajeva NATP-a uzrokovanih anti-HPA-5b, Kaplan i sur. su pokazali da se NATP javlja u 1/3 slučajeva u prvorodne djece, a u 54% slučajeva je bolest dijagnosticirana nakon tri ili više trudnoća.¹²

Uloga anti-A i anti-B-protutijela iz ABO-sistema krvnih grupa i anti-HLA-A i B-protutijela koja se nalaze u serumu trudnica nije sasvim jasna. Općenito je prihvaćeno da anti-A, B i HLA-A i B-protutijela nisu značajna u patogenezi NATP-a i ne dovode do pojave trombocitopenije u novorođeneta. Međutim, u literaturi je opisano nekoliko slučajeva NATP-a uzrokovanog anti-A, B i HLA-A i B-protutijelima.¹³

Laboratorijski nalazi

U novorođeneta se odmah nakon rođenja opaža izolirana trombocitopenija s brojem trombocita između $10 \times 10^9/L$ – $30 \times 10^9/L$. U većini se slučajeva trombocitopenija pogoršava unutar prvih 48 sati, a u polovici bolesnika broj trombocita pada na vrijednosti niže od $10 \times 10^9/L$. Bez liječenja trombocitopenija obično traje od 2 do 6 tjedana nakon čega nastaje spontani oporavak. Trombocitopenija je obično blaža u HPA-5b-aloimunizaciji, a broj trombocita niži od $10 \times 10^9/L$ opaža se samo u oko 3% bolesnika. U rijetkim slučajevima NATP-a kao posljedica krvarenja nastaju anemija i hiperbilirubinemija. U većine djece ne postoji indikacija za punkciju koštane srži. U slučajevima kada je pretraga uinjena nalaz je bio uredan ili je opažen povećani broj megakariocita.¹¹

Broj trombocita u majinoj krvi obično je normalan. Međutim, u oko 8% zdravih trudnica u drugom ili trećem trimestru trudnoće može se opaziti blaga do umjerena trombo-

citopenija. Ova pojava za sada nema objašnjenje i ponekad je teško razlikovati ove trudnice od trudnica oboljelih od ITP-a.³

U serološkom ispitivanju NATP-a potrebno je ispitati nalaze li se antitrombocitna protutijela u majinu i djetetovu serumu, uiniti križu probu između trombocita djeteta/oca i seruma majke i odrediti HPA-specifičnost protutijela ako su ona prisutna. Također je potrebno ispitati nalaze li se antitrombocitna protutijela vezana na trombocite majke i djeteta. Poželjno je odrediti HPA-genotip/fenotip majke i djeteta/oca. Uzorak krvi djeteta potreban je samo za pregledna ispitivanja, a sva dodatna ispitivanja dovoljno je uiniti iz uzorka krvi majke i oca djeteta. Za pregledno ispitivanje antitrombocitnih protutijela najčešće se rabi metoda direktne i indirektne imunofluorescence. Za određivanje HPA-specifičnosti protutijela rabi se enzimsko-imunološka metoda imobilizacije trombocitnih glikoproteina s pomoću monoklonskih protutijela (MAIPA, monoclonal antibody immobilization of platelet antigens, engl.).¹⁴ Za određivanje trombocitnih antigena (HPA) primjenjuju se serološke ili molekularne metode, najčešće polimerazna lančana reakcija s obilježivačima specifičnim za sekvencu određenog antigena (PCR-SSP, polymerase chain reaction-sequence specific primers, engl.).¹⁵

Ako novorođenče ima tešku trombocitopeniju, potrebno je započeti s terapijom iako u određenom broju slučajeva dijagnoza NATP-a nije serološki dokazana ili su rezultati testova nejasni.¹⁶

Liječenje

Liječenje NATP-a ovisi o težini trombocitopenije i prisutnosti krvarenja u novorođeneta. Liječenje trombocitnim transfuzijama preporučuje se kada je broj trombocita $<30 \times 10^9/L$ u klinički stabilnog novorođeneta ili ako je broj trombocita $<50 \times 10^9/L$ uz prisutno krvarenje ili druge bolesti.¹⁷ Za trombocitne transfuzije obično se primjenjuju HPA-antigen-negativni trombociti pripremljeni iz krvi majke (na majinim trombocitima ne nalazi se antigen koji je uzrok aloimunizaciji). Iz ovog je priprema potrebno ukloniti plazmu jer se u njoj nalaze aprotutijela. Trombocitni pripravak potrebno je ozačiti jer se time sprječava GVHD uzrokovan transfuzijom (graft versus host disease, engl.) i filtrirati.¹⁸

U liječenju se primjenjuju i trombocitni koncentrat pripremljeni od HPA-antigen-negativnih davatelja u skladu s nalazima serološkog ispitivanja. Pripravak treba ozačiti i filtrirati, a ako je moguće, pripremiti od CMV-negativnog davatelja.¹⁹

Ako ovakvi pripravci nisu dostupni, daju se visoke intravenske doze gama-globulina (0,4–1,0 g/kg/dan, tijekom 2 dana) te glukokortikoidi (prednison 1 mg/kg). Ovo liječenje ima zadovoljavajući učinak u oko 2/3 bolesnika, a broj trombocita nakon 48 sati obično poraste na $50 \times 10^9/L$. Nedostatak liječenja imunoglobulinima jest odgođeni učinak, stoga se ovaj način liječenja primjenjuje u kombinaciji s trombocitnim transfuzijama odnosno u liječenju blažih oblika bolesti. Transfuzije antigen-pozitivnih trombocita primjenjuju se samo u slučaju vitalne indikacije (npr. intrakranijalno krvarenje).¹⁷

Visok je rizik da će i drugo novorođenče oboljeti od NATP-a (75–90%), zato je potrebno pratiti tijekom trudnoće i planirati porod carskim rezom. Time se izbjegava trauma glave tijekom vaginalnog poroda. Ultrazvučna dijagnostika tijekom antenatalnog razdoblja može otkriti pojavu intrakranijalnog krvarenja, hidrocefalus ili porencefaličku cistu.^{20,21}

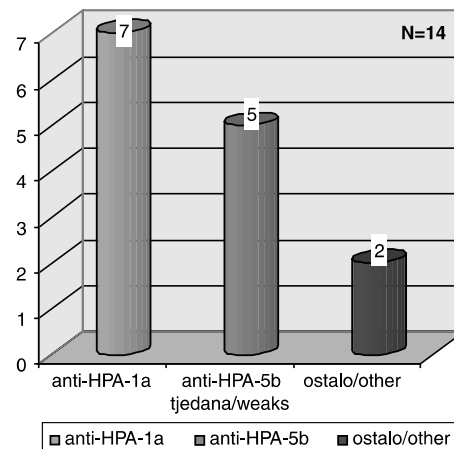
Za sada se prenatalna terapija provodi kada je prvo dijete imalo te{ki oblik anti-HPA-1a NATP-a osobito ako je bilo prisutno intrakranijalno krvarenje. Po`eljno je odrediti HPA-1-genotip oca djeteta (ako je otac homozigot: dijete s HPA-1aa naslijediti }e 1-a-antigen, a ako je otac heterozigot: HPA-1ab,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

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

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

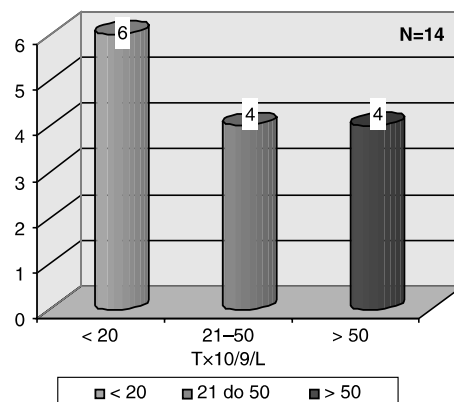
Iako je NATP rijetka bolest, te`ina klini-ke slike i posljedi-ce povezane s krvarenjem u S@S nala`u ranu dijagnostiku i terapiju ove bolesti. U evaluaciji novoro|ena-ke trombocitopenije nu`no je serolo{ko ispitivanje kako bi se potvrdila ili isklju-ila dijagnoza NATP-a i na vrijeme po-elo specifi-no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

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



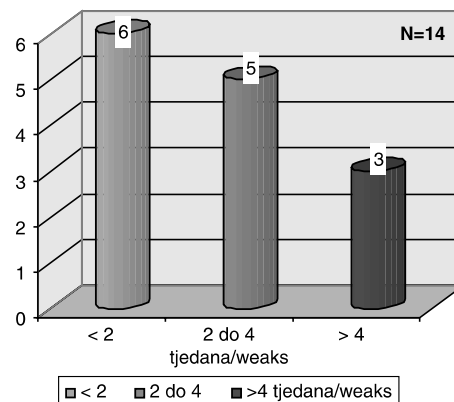
Slika 1. HPA-specifi-nost dokazanih antitrombocitnih protutijela u 14 slu-ajeva NATP

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



Slika 2. Raspodjela bolesnika prema stupnju trombocitopenije

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

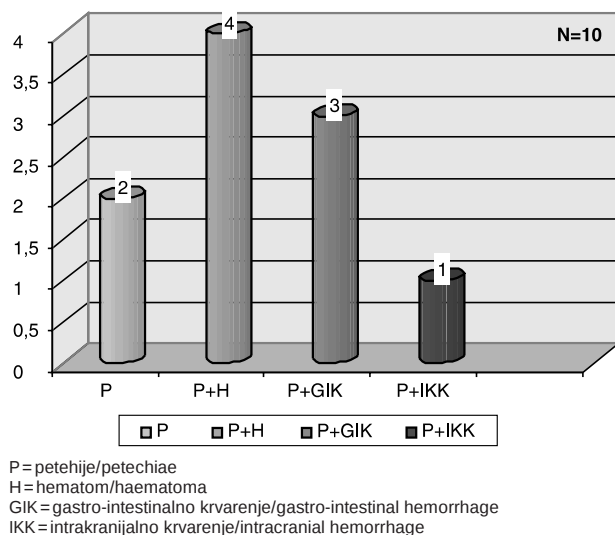


Slika 3. Raspodjela bolesnika prema duljini trajanja trombocitopenije (tjedni)

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

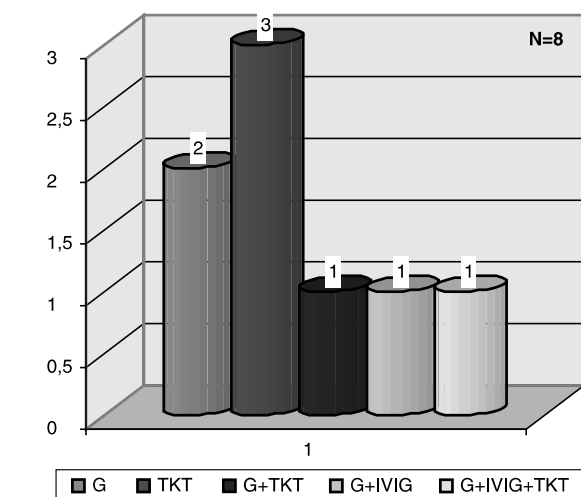
davatelja lije-eno je jedno dijete. Rezultate prikazuje tablica 5. U svim slu-ajevima zabilje`en je dobar odgovor na tera-piju i povoljan klini-ki tijek bolesti bez komplikacija.

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



Slika 4. Raspodjela bolesnika prema vrsti krvarenja

Figure 4. Distribution of patients according to the type of hemorrhage



Slika 5. Raspodjela bolesnika prema načinu liječenja

Figure 5. Distribution of patients according to the treatment modality

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

Valja pretpostaviti da bla`i oblici bolesti ostaju neprepoznati i jedan je od mogu`ih uzroka malom broju zahtjeva za serolo`ko ispitivanje NATP-a.

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

LITERATURA

- Murphy MF, Pamphilon DH. Practical transfusion medicine, 1. izd. Oxford: Blackwell Science; 2001, str. 99–103.
- Kickler T. Platelet immunology. U: Anderson KC, Ness PM, ur. Scientific basis of transfusion medicine, 2. izd. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000, str. 227–36.
- Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a 50 year story. Immunohematol 2007;23(1):9–12.
- Blanchette VS, Chen L, de Friedberg ZS i sur. Alloimmunization to the PIA1 platelet antigen: results of a prospective study. Br J Haematol 1990;74:209–15.
- Williamson LM, Hackett G, Rennie J i sur. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. Blood 1998;92:2280–7.
- Davoren A, Curtis BR, Aster RH i sur. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2004;44:1220–5.
- Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. Aust N Z J Obstet Gynecol 2001;41:45–55.
- Murphy MF, Bussell JB. Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 2007;136:366–78.
- Dreyfus M, Kaplan C, Vetty E, Schlegel N, Durand-Zaleski I, Tecerina G. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. Blood 1997;89:4402–4406.
- Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. Blood 2002;16:69–72.
- Bussell JB. Alloimmune thrombocytopenia in the fetus and newborn. Semin Thromb Hemost 2001;27:245–252.
- Kurz M, Stöckle E, Eichelberger B, Panzer S. IgG titer, subclass and light-chain phenotype of pregnancy-induced HPA-5b antibodies that cause or not cause neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 1999;39(4):379–82.
- Kiefel V, Bassler D, Kroll H i sur. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). Blood 2006;107:3761–3.
- Kiefel V, Santos S, Weisheit M, Mueller Eckhardt C. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for detection of platelet reactive antibodies. Blood 1987;70:1722–26.
- Hurd CM, Cavanagh G, Schuh A, Ouwehand WH, Metcalfe P. Genotyping for platelet-specific antigens: techniques for detection of single nucleotide polymorphisms. Vox Sang 2002;83:1–12.
- Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH i sur. Nomenclature of human platelet antigens. Vox Sang 2003;85:240–245.
- Bussell JB, Berkowitz RL, Lynch L i sur. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous<gamma-globulin: a randomized trial of the addition to low response steroid to intravenous gamma-globulin. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1414–23.
- Allen D, Verjee S, Ress M, Murphy NF, Roberts DJ. Platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia. Blood 2007;109(1):388–9.
- Ouwehand WH, Smith G, Ranasinge E. Management of severe alloimmune thrombocytopenia in the newborn. Arch Dis Child 2000;82:173–5.
- Seidman DS, Chayen B, Machiach S, Barkai G. Neonatal alloimmune thrombocytopenia in consecutive pregnancies. J Perinat Med 1991;19:465–9.
- Gibson BE, Todd A, Roberts I i sur. Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004;124:433–53.
- Johnson JA, Ryan G, al-Musa A, Farkas S, Blanchette VS. Prenatal diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Semin Perinatol 1997;21:45–52.
- Dale ST, Coleman LT. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Antenatal and postnatal imaging findings in the pediatric brain. Am J Neuroradiol 2002;23:1457–65.
- Berry JE, Murphy CM, Smith GA, i sur. Detection of Gov system antibodies by MAIPA reveals an immunogenecity similar to HPA-5 alloantigens. Br J Haematol 2000;110:735–42.
- Peterson JA, Balthazor SM, Curtis BR, McFarland JG, Aster RH. Maternal alloimmunization to rare platelet specific antigen HPA-9b (Max^x) is an important cause of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2005;45(9):1487–95.
- Murphy MF, Manley R, Roberts R. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. Haematologica 1999;4(84 suppl):110–114.