

Trombocitopenia aloimmune en el feto y en el recién nacido

E. Muñoz-Díaz^a y G. Ginovart Galiana^b

^aBanco de Sangre. Departamento de Hematología. ^bServicio de Pediatría. Hospital Sant Pau-Creu Roja. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

La trombocitopenia fetal/neonatal aloimmune se considera en la actualidad la causa más común de trombocitopenia grave en el recién nacido. Se produce por la acción de un aloanticuerpo plaquetario específico materno que reacciona con un antígeno de las plaquetas fetales/neonatales heredado del padre que conduce a la destrucción de éstas. Como consecuencia de la citopenia puede producirse una hemorragia cerebral (10-30% de los neonatos) con resultado de muerte (10% de los casos comunicados) o de secuelas neurológicas irreversibles (20%). En la mayoría de casos se detecta al observar en el neonato una diátesis hemorrágica cuyo grado de gravedad varía en función de la cifra de plaquetas. Las técnicas actuales de investigación de aloanticuerpos plaquetarios permiten la detección del aloanticuerpo plaquetario (anti-HPA-1a) responsable en la mayoría de los casos, lo cual, unido al diagnóstico clínico y a la exclusión de otras causas de trombocitopenia neonatal constituyen la base para realizar un diagnóstico correcto. El riesgo de aparición de hemorragia cerebral en futuras gestaciones obliga a efectuar un programa profiláctico antenatal cuyo contenido todavía no ha sido totalmente consensuado. El diagnóstico precoz de este proceso puede permitir administrar un tratamiento eficaz basado en la transfusión de plaquetas de fenotipo compatible, o de inmunoglobulinas intravenosas cuando no existen manifestaciones hemorrágicas graves. La profilaxis en futuras gestaciones puede evitar la recurrencia de la trombocitopenia y la aparición de un nuevo episodio de hemorragia cerebral. La finalidad de esta revisión es llamar la atención sobre un proceso que todavía hoy probablemente es infra-diagnosticado en nuestro medio, y cuyo diagnóstico precoz puede evitar la aparición de complicaciones potencialmente muy graves.

Palabras clave:

Trombocitopenia aloimmune.

FETAL-NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia is the commonest cause of severe thrombocytopenia in the newborn. This disorder is due to the destruction of fetal platelets by a maternal platelet-specific antibody caused by fetal-maternal incompatibility. The most serious complication is intracranial hemorrhage (10-30% of newborns), which may cause death (10% of the reported cases) or irreversible neurological sequelae (20%). The diagnosis is usually made after birth when most affected neonates have petechiae, purpura or overt bleeding. The degree of severity varies according to platelet count. Current methods allow detection of maternal platelet alloantibodies (usually HPA-1a). Clinical grounds and the exclusion of other causes of neonatal thrombocytopenia are required to establish an accurate diagnosis. Recurrence of this disease is very high and has prompted clinicians to develop antenatal prophylactic programs in subsequent pregnancies. However, the optimal treatment of at-risk pregnancies remains controversial. The early diagnosis of this process allows effective therapy based on the infusion of compatible platelets and IgG immunoglobulins when hemorrhage is not obvious. Antenatal management of subsequent pregnancies can prevent recurrence of thrombocytopenia and intracranial hemorrhage. The aim of this review is to draw pediatricians' attention to the importance of this probably under-diagnosed disease in which early diagnosis can prevent potentially severe complications.

Key words:

Alloimmune thrombocytopenia.

Correspondencia: Dr. E. Muñoz-Díaz.

Banco de Sangre. Hospital de Sant Pau.
Avda. Sant Antoni M.^o Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: emuniz@hsp.santpau.es

Recibido en octubre de 2002.

Aceptado para su publicación en febrero de 2003.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune es en la actualidad la causa más común de trombocitopenia en el recién nacido, con una frecuencia aproximada de un caso cada 800-1.000 recién nacidos¹⁻³. Se produce como consecuencia de la destrucción de las plaquetas fetales/neonatales inducida por un aloanticuerpo plaquetario presente en el suero materno y dirigido contra un antígeno plaquetario específico fetal heredado del padre.

Se considera el proceso equivalente a la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh(D), pero, a diferencia de aquella, aproximadamente el 30% de los casos se producen con la primera gestación.

Se trata de un proceso potencialmente muy grave que comporta el desarrollo de hemorragia cerebral en el 10-30% de los recién nacidos con resultado de muerte (10% de los casos comunicados) o de secuelas neurológicas irreversibles (20%). Cerca de un 50% de las hemorragias se producen durante la vida intrauterina por lo habitual entre las 30 y 35 semanas de gestación, pero, a veces, tan prematuramente como a las 20 semanas de gestación^{1,3}. En algunos casos poco comunes, la forma de presentación puede coincidir con una hidrocefalia aislada, una anemia fetal de causa no explicada, abortos recurrentes e, incluso, hydrops fetal^{4,5}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico exige excluir otras causas de trombocitopenia neonatal: infecciones virales o bacterianas, coagulopatía de consumo, trastornos de la megacariocitopoyesis, hemangioma y, particularmente, autoinmunidad materna (púrpura trombocitopénica autoinmune, lupus). Los casos más característicos tratan de un recién nacido de una madre sana no trombocitopénica en la que tanto la gestación como el parto han transcurrido sin complicaciones. Al nacer, o pocas horas después, aparece en el neonato una púrpura cutánea en forma de petequias y/o equimosis que puede acompañarse en los casos más graves de hematuria, hemorragia digestiva e, incluso, hemorragia intracraneal. La cifra de plaquetas es variable ($< 20 \times 10^9/l$

en las formas más graves), y con tendencia a disminuir en las primeras 24-72 h de vida. Por otra parte, suele tratarse de un recién nacido sano que no presenta otras alteraciones biológicas destacables^{1,3,6}.

En muchos casos puede tratarse de un recién nacido asintomático en el que la trombocitopenia se descubre de forma casual en una analítica solicitada por otras causas.

El diagnóstico clínico debe acompañarse de un estudio serológico cuyo objetivo es demostrar la presencia de un aloanticuerpo plaquetario específico en el suero materno o, en su defecto, poner en evidencia la existencia de una incompatibilidad antigénica maternofetal. Este estudio debe incluir la detección e identificación de aloanticuerpos plaquetarios específicos en el suero materno y el genotipo plaquetario de los padres y, siempre que sea posible, el del recién nacido. Hasta el momento se han definido un total de cinco sistemas de grupos sanguíneos plaquetarios (sistemas HPA: antígeno plaquetario humano [*human platelet antigens*]), todos ellos bialélicos y constituidos por un alelo de alta y otro de baja frecuencia⁷⁻⁹ (tabla 1). Existen ocho sistemas más de los que sólo se conoce el alelo de baja frecuencia, una relación de seis antígenos pendientes de completar su caracterización definitiva, y un nuevo sistema (Gov) pendiente de asignarle número de orden¹⁰ (tablas 2 y 3).

El estudio del suero de la madre frente a plaquetas del padre es fundamental para excluir una especificidad privada, sobre todo cuando se han descartado los aloanticuerpos más comunes.

Los anticuerpos de especificidad HPA-1a son responsables de entre el 75 y el 85% de los casos diagnosticados clínicamente, seguido de los de especificidad HPA-5b (10% de los casos)¹¹. Las complicaciones hemorrágicas y el riesgo de hemorragia cerebral son más comunes en los casos de incompatibilidad HPA-1a. Los casos debidos a anticuerpos anti-HPA-5b suelen producir una trombocitopenia más moderada, y con escasa o nula repercusión clínica^{12,13}. Aunque infrecuentes ($< 1\%$), los casos debidos a anticuerpos anti-HPA-3a muestran unas características clínicas y una gravedad similares a los producidos

TABLA 1. Relación de sistemas HPA (antígeno plaquetario humano), antígenos, prevalencia, localización glucoproteica y base molecular de los dimorfismos

Sistema	Antígeno	Nombre alternativo	Frecuencia (%)	Glucoproteína	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido
HPA-1	HPA-1a	Zw ^a , Pl ^{A1}	97,9	GPIIIa	T ¹⁹⁶	Leucina ³³
	HPA-1b	Zw ^b , Pl ^{A2}	28,8	GPIIIa	C ¹⁹⁶	Prolina ³³
HPA-2	HPA-2a	Ko ^b	> 99,9	GPIIb	C ⁵²⁴	Treonina ¹⁴⁵
	HPA-2b	Ko ^a , Sib ^a	13,2	GPIIb	T ⁵²⁴	Metionina ¹⁴⁵
HPA-3	HPA-3a	Bak ^a , Lek ^a	80,95	GPIIb	T ²⁶²²	Isoleucina ⁸⁴³
	HPA-3b	Bak ^b	69,8	GPIIb	G ²⁶²²	Serina ⁸⁴³
HPA-4	HPA-4a	Yuk ^b , Pen ^a	> 99,9	GPIIIa	G ⁵²⁶	Arginina ¹⁴³
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b	< 0,1	GPIIIa	A ⁵²⁶	Glutamina ¹⁴³
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	99,0	GPIa	G ¹⁶⁴⁸	Ácido glutámico ⁵⁰⁵
	HPA-5b	Br ^a , Zav ^a , Hc ^a	19,7	GPIa	A ¹⁶⁴⁸	Lisina ⁵⁰⁵

TABLA 2. **Sistemas HPA (antígeno plaquetario humano) no totalmente caracterizados, antígenos, frecuencia, localización glucoproteica y base molecular de cada polimorfismo**

Sistema	Antígeno	Nombre alternativo	Frecuencia (%)	Glucoproteína	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido
HPA-6w	HPA-6b	Ca ^a , Tu ^a	0,7	GPIIIa	G ¹⁵⁶⁴	Arginina ⁴⁸⁹
				GPIIIa	A ¹⁵⁶⁴	Glutamina ⁴⁸⁹
HPA-7w	HPA-7b	Mo	0,2	GPIIIa	C ¹²⁶⁷	Prolina ⁴⁰⁷
				GPIIIa	G ¹²⁶⁷	Alanina ⁴⁰⁷
HPA-8w	HPA-8b	Sr ^a	< 0,01	GPIIIa	T ²⁰⁰⁴	Arginina ⁶³⁶
				GPIIIa	C ²⁰⁰⁴	Cisteína ⁶³⁶
HPA-9w	HPA-9b	Max ^a	0,6	GPIIb	G ²⁶⁰³	Valina ⁸³⁷
				GPIIb	A ²⁶⁰³	Metionina ⁸³⁷
HPA-10w	HPA-10b	La ^a	< 1,6	GPIIIa	G ²⁸¹	Arginina ⁶²
				GPIIIa	A ²⁸¹	Glutamina ⁶²
HPA-11w	HPA-11b	Gro ^a	< 0,25	GPIIIa	G ¹⁹⁹⁶	Arginina ⁶³³
				GPIIIa	A ¹⁹⁹⁶	Histidina ⁶³³
HPA-12w	HPA-12b	Iy ^a	0,4	GPIb	G ¹⁴¹	Glicina ¹⁵
				GPIb	A ¹⁴¹	Ácido glutámico ¹⁵
HPA-13w	HPA-13b	Sit ^a	< 0,25	GPIa	C ²⁵³¹	Treonina ⁷⁹⁹
				GPIa	T ²⁵³¹	Metionina ⁷⁹⁹

TABLA 3. **Aloantígenos plaquetarios recientemente definidos y sin sistema asignado, frecuencia, localización glucoproteica y base molecular**

Nombre alternativo	Frecuencia (%)	Glucoproteína	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido
Oe ^a	< 0,17	GPIIIa	AAG ¹⁹²⁹⁻¹⁹³¹ deleción	Lisina ⁶¹¹ deleción
Va ^a	< 0,4	GPIIb/IIIa		
PI ^T	> 99,9	GPV		
Vis		GPIV		
Pe ^a		GPIb		
Dy ^a		38kD GP		
Gov ^a	81	CDw109	A ²¹⁰⁸	Tirosina ⁷⁰³
Gov ^b	74		C ²¹⁰⁸	Serina ⁷⁰³

por anti-HPA-1a¹⁴. En Japón, donde la mayoría de individuos son HPA-1a positivo, los anticuerpos anti-HPA-4b son los implicados más frecuentemente en este proceso¹⁵. Aunque infrecuentes, se han descrito 2 casos de trombocitopenia neonatal aloinmune producidos por anticuerpos de especificidad anti-HPA-4b en la población Caucásica, uno de ellos en España^{16,17}.

A pesar de los avances tecnológicos, el diagnóstico de esta enfermedad continúa siendo un reto, ya que los anticuerpos responsables son todavía indetectables en un número significativo de casos, incluso en aquellos en los que la incompatibilidad materno-fetal para el HPA-1a es evidente^{11,18,19}. Probablemente, algunos de estos casos en los que no se detectan aloanticuerpos plaquetarios pueden deberse a especificidades aún no conocidas. Recientemente, en algunas mujeres que habían inducido una trombocitopenia neonatal aloinmune sin diagnóstico serológico evidente, han sido retrospectivamente detectados anticuerpos dirigidos contra los antígenos del

sistema Gov. A la descripción efectuada por Kelton et al¹⁰ en 1990 de este nuevo sistema, le siguió 5 años más tarde la publicación por Bordin et al²⁰ de los primeros 3 casos de trombocitopenia neonatal aloinmune inducidos por un anti-Gov^a y por dos anti-Gov^b, respectivamente. Más recientemente, Berry et al²¹ detectan en un estudio retrospectivo la presencia de anticuerpos anti-Gov en 3 de los 305 casos examinados (1%). En algunas mujeres ha podido demostrarse la presencia del aloanticuerpo plaquetario algunas semanas e, incluso, algunos meses después del parto. Cuando el diagnóstico clínico resulta evidente, pero la investigación de aloanticuerpos plaquetarios resulta negativa, el hallazgo de una incompatibilidad antigénica materno-fetal puede ayudar a confirmar el diagnóstico.

INMUNOGENICIDAD DE LOS ALOANTÍGENOS PLAQUETARIOS

La aloinmunización HPA-1a de las gestantes HPA-1a negativo está controlada por el alelo *HLA-DRB3*0101*²², con el que se encuentra en desequilibrio de ligamiento. El valor predictivo negativo de aloinmunización en ausencia de este alelo es superior al 90%; por el contrario, el valor predictivo positivo es sólo del 35%, lo que limita su utilización para la selección de las mujeres candidatas a un programa profiláctico antenatal^{2,23}. Aproximadamente el 10% de las mujeres HPA-1a negativo desarrollan un anti-HPA-1a, y cerca del 30% de éstas acaban teniendo un hijo afectado. No se ha descrito un desequilibrio de ligamiento tan evidente con el resto de aloantígenos plaquetarios específicos.

TÉCNICAS DE ESTUDIO

La investigación ordinaria de aloanticuerpos antiplaquetarios puede efectuarse mediante diferentes métodos,

aunque la técnica de inmunofluorescencia²⁴ y, más recientemente, las técnicas en fase sólida basadas en el enzimoanálisis (ELISA) son las de uso más común, con resultados muy similares. La técnica de MAIPA (*monoclonal antibody immobilization platelet antigens*)²⁵ que es una técnica de captura basada en el ELISA se utiliza por su mayor sensibilidad para la investigación de aloanticuerpos frente a sistemas o antígenos escasamente representados sobre la membrana plaquetaria, como sucede con los sistemas HPA-5 y Gov. Al utilizar glucoproteínas aisladas resulta especialmente útil para la investigación de sueros que contienen mezclas de anticuerpos. En los últimos años se han comercializado técnicas de características similares que ofrecen resultados análogos al MAIPA (MACE)²⁶ y que están al alcance de laboratorios que no disponen de infraestructura para el estudio sistemático de los procesos inmunitarios plaquetarios.

En la actualidad, la determinación del genotipo plaquetario se realiza con técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)²⁷. Esta posibilidad ha permitido vencer los problemas que planteaba la tipificación serológica, debidas a la escasez de anti-sueros y a las dificultades de interpretación del fenotipo relacionadas con la habitual contaminación de los anti-sueros con anticuerpos de especificidad de antígeno de histocompatibilidad (HLA). Además, al no requerirse plaquetas, la tipificación del recién nacido es factible con una muestra muy pequeña de su sangre.

TRATAMIENTO NEONATAL

No es prudente esperar al resultado del estudio serológico para comenzar a tratar al neonato. Ante la sospecha clínica firme de trombocitopenia neonatal aloinmune debe iniciarse el tratamiento sin dilación. Los casos que cursan con trombocitopenia extrema ($< 20 \times 10^9/l$) y diátesis hemorrágica grave son subsidiarios de una transfusión de plaquetas de donante único con fenotipo HPA compatible con la madre. Se recomienda que además el donante sea ABO y Rh(D) compatible y, si se ignora la especificidad involucrada, HPA-1a y HPA-5b negativo²⁸⁻³⁰. Unas plaquetas con estas características fenotípicas serían compatibles con el suero materno en el 95% de los casos. Los centros de transfusión y bancos de sangre conectados con los servicios hospitalarios que atienden estos casos deberían mantener un registro de donantes genotipificados para estos sistemas plaquetarios, con el fin de proveer plaquetas compatibles, en el menor tiempo posible, cuando sea necesario.

La transfusión de plaquetas maternas representa una opción frente a la falta de disponibilidad de plaquetas compatibles, pero en la práctica la realización de una aféresis suele ser muy compleja en una mujer que, junto a los problemas físicos propios del parto, acarrea el impacto emocional de la complicación detectada en el re-

cién nacido. No obstante, si llegan a emplearse, las plaquetas deben ser lavadas y resuspendidas en una nueva solución²⁹.

Las inmunoglobulinas IgG por vía intravenosa (IgGev) en dosis altas (1 g/kg/día, 2 días) constituyen un tratamiento complementario que consigue remontar en pocos días la cifra de plaquetas hasta niveles de seguridad ($> 50 \times 10^9/l$), en la mayoría de los casos^{11,28}. En ausencia de plaquetas de fenotipo compatible, y en los casos menos graves, constituyen el tratamiento de elección.

TRATAMIENTO ANTENATAL

La probabilidad de recurrencia de la trombocitopenia neonatal aloinmune en las siguientes gestaciones es muy elevada, hasta del 100% si en la gestación anterior se produjo hemorragia cerebral^{2,23,28}. Todavía no se ha establecido un protocolo consensuado, aunque la tendencia es mantener la actitud menos invasiva posible. Básicamente existen dos modalidades de tratamiento consistentes en: las transfusiones intraútero de plaquetas HPA compatibles a intervalos regulares, o bien la administración de IgGev y/o corticoides a la madre. Como no se ha realizado ningún estudio comparativo aleatorizado, no existe ninguna evidencia firme de cuál debería de ser el tratamiento de elección. Curiosamente, la primera opción es defendida y aplicada en los centros hospitalarios europeos, mientras que la segunda representa la opción escogida y sistemáticamente aplicada en los centros hospitalarios de Estados Unidos. Ambos tratamientos plantean ventajas e inconvenientes. La técnica de cordocentesis, que se efectúa tanto para obtener una muestra de sangre fetal como para infundir las plaquetas, es una técnica invasiva que puede suponer en manos expertas un riesgo de interrupción de embarazo del 1-3%. Sin embargo, es la única estrategia que permite una valoración objetiva e inmediata de la eficacia del tratamiento^{1,28,31-33}. Las IgGev en dosis altas representan una opción no invasiva, pero muy cara, y no totalmente exenta de riesgos^{34,35}. Además, la falta de un grupo control en las series más optimistas no permite asegurar que la eficacia del tratamiento sea indefectiblemente debida a su acción terapéutica^{36,37}. La infusión directa de IgGev al feto fue probada con éxito en un caso³⁸, pero su eficacia no se ha confirmado por otros grupos³⁹.

Menos clara todavía es la estrategia antenatal que debe seguirse con las mujeres que produjeron una trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune moderada y sin complicaciones hemorrágicas mayores, o los casos que podrían detectarse en el curso de un programa de cribado de gestantes HPA-1a negativo²³. En estas situaciones se impone una actitud conservadora mientras no se conozcan los factores que pueden predecir una evolución grave de la trombocitopenia. Sería aceptable practicar una cordocentesis entre las 26-30 semanas de gestación que permitiera intervenir, si fuera necesario, y/o planificar la estrategia más adecuada para el parto.

CRIBADO SISTEMÁTICO DE LAS GESTANTES HPA-1A NEGATIVO

Hasta en el 30% de casos, la trombocitopenia neonatal aloimmune se produce en la primera gestación, motivo por el cual se discute la conveniencia de aplicar un programa profiláctico antenatal en las gestantes HPA-1a negativo, a la manera del que se sigue con las gestantes Rh(D) negativo. En los últimos años se han realizado numerosos estudios prospectivos con el objetivo de delimitar el problema y, entre todos ellos, destaca el efectuado por Williamsom et al² en el que se demuestra, tras el cribado de cerca de 25.000 gestaciones consecutivas, que el porcentaje de gestantes HPA-1a negativo es del 2,5% en el Reino Unido, que la aloimmunización HPA-1a complica 1 de cada 350 embarazos al azar y que ésta es la causa de una trombocitopenia grave en 1 de cada 1.200 recién nacidos. La magnitud del problema justificaría la implantación de un programa profiláctico, pero no existen estudios aleatorizados que demuestren que el cribado sistemático y el tratamiento antenatal reducen la morbilidad y la mortalidad de los fetos/recién nacidos de forma significativa y, por supuesto, coste-efectiva²³. Además, para justificar la implantación de un programa de cribado, es necesario que se conozca mejor cuál es la evolución de los neonatos afectados, que se identifiquen los factores que pueden ayudar a predecir los casos más graves y, sobre todo, que se haya consensuado el tratamiento antenatal de elección en las mujeres aloimmunizadas pero sin historia previa de trombocitopenia fetal/neonatal aloimmune grave. Para ello hace falta que se lleven a cabo más y más amplios estudios del efecto del cribado antenatal sobre la evolución de esta enfermedad y que, al mismo tiempo, permita recabar los datos clínicos más relevantes que puedan ayudar a determinar los factores predictivos de gravedad y la estrategia terapéutica antenatal más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan C. Immune thrombocytopenia in the foetus and the newborn: Diagnosis and therapy. *Transfus Clin Biol* 2001;8:311-4.
- Williamsom LM, Hackett G, Rennie J, Palmer Ch, Maciver C, Hadfield R, et al. 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.
- Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, Duran-Zaleski I, Tchernia G, et al. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: A prospective study. *Blood* 1997;89:4402-6.
- Murphy MF, Hambley H, Nicolaidis K, Waters AH. Severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia presenting with fetal hydrocephalus. *Prenatal Diagn* 1996;16:1152-5.
- Stanworth SJ, Hackett GA, Williamsom LM. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia presenting antenatally as hydrops fetalis. *Prenatal Diagn* 2001;21:423-4.
- Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Morel MC, Chesnel N, Tchernia G. Current trends in neonatal alloimmune thrombocytopenia: Diagnosis and therapy. En: Kaplan-Gouet C, Schlegel N, Salmon C, MacGregor J, editors. *Platelet immunology: Fundamental and clinical aspects*. London: John Libbey, 1991; p. 267-78.
- Von dem Borne AEGKr, Décarý F. Nomenclature of platelet-specific antigens. *Transfusion* 1990;30:477.
- Santoso S, Kiefel V. Human platelet alloantigens: Update. *Vox Sang* 1998;74:249-53.
- Lucas GF, Metcalfe P. Platelet and granulocyte glycoprotein-polymorphisms. *Transf Med* 2000;10:157-74.
- Kelton JG, Smith JW, Horsewood P, Humbert JR, Hayward CP, Warkentin TE. Gova/b alloantigen system on human platelets. *Blood* 1990;75:2172-6.
- Mueller-Eckhardt C, Grubert A, Weisheit M, Mueller-Eckhardt G, Kiefel V, Kroll H, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989;333:363-6.
- Muñiz-Díaz E, Madoz P, Ribera A, Pérez Castellanos T, Pérez de Mendiguren B, Arilla M, et al. Trombocitopenia neonatal aloimmune por anticuerpos de especificidad Br^a. Descripción de los primeros casos detectados con la técnica de MAIPA. *Biol Clin Hematol* 1991;13:181-9.
- Kaplan C, Morel-Kopp MC, Kroll H, Kiefel V, Schlegel N, Chesnel N, et al. HPA-5b(Bra) neonatal alloimmune thrombocytopenia: Clinical and immunological analysis of 39 cases. *Br J Haematol* 1991;78:425-9.
- Glade-Bender J, McFarland J, Kaplan C, Porcelijn L, Bussel J. Anti-HPA3a induces severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 2001;138:862-7.
- Shibata Y, Matsuda I, Miyaji T, Ichikawa Y. Yuk^a, a new platelet antigen involved in two cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 1986;50:177-80.
- Morel-Kopp MC, Blanchard B, Kiefel V, Joly J, Mueller-Eckardt C, Kaplan C. Anti-HPA-4b (Yuk^a) neonatal alloimmune thrombocytopenia. First report in a Caucasian family. *Transf Med* 1992;2:273-6.
- Puig N, Muñiz Díaz E, Monteagudo E, Ribera A, Montoro JA. Second case of neonatal alloimmune thrombocytopenia by anti-HPA-4b (anti-Yuk^a) in a Caucasian family. *Transf Med* 1993;3:164-5.
- Martínez C, Muñiz-Díaz E, Puig N, Ibáñez M, Gracia M, Arilla M, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia is still an immune diagnosis challenge. *Transf Med* 1998;8:87.
- Parra R, Pérez-Anoro P, Gil J, Gala G, Calzada R, Gallardo D, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: immunological profile in 92 cases). *Transf Med* 1998;68:88.
- Bordin JO, Kelton JG, Warner MN, Smith JW, Denomme GA, Warkentin TE, et al. Maternal immunization of the Gov alloantigen system on human platelets. *Transfusion* 1997;37:823-8.
- Berry J, Murphy CM, Smith GA, Ranasinghe E, Finberg R, Walton J, et al. Detection of Gov system antibodies by MAIPA reveals an immunogenicity similar to the HPA-5 alloantigens. *Br J Haematol* 2000;110:735-42.
- L'Abbé D, Tremblay L, Goldman M, Décarý F, Chartrand P. Alloimmunization to platelet antigen HPA-1a (P1^{A1}): association with HLA-DRw52 is not a 100%. *Transf Med* 1992;2:251-3.
- Murphy MF, Williamson LM. Antenatal screening for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: An evaluation using criteria of the U.K national screening committee. *Br J Haematol* 2000;111:726-32.
- Von dem Borne AEGKr, Verheugt FWA, Oosterhof F, Von Riesz E, Brutel de la Rivière A, Engelfriet CP. A simple immunofluorescence test for the detection of platelet antibodies. *Br J Haematol* 1978;39:195-207.
- Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt CM. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens

- (MAIPA): A new tool for the identification of platelet reactive antibodies. *Blood* 1987;70:1722-6.
26. Lucas GF, Rogers SE. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (GTI PakPlus) for the detection of antibodies against human platelet antigens. *Transf Med* 1999;9:63-7.
 27. Kroll H, Kiefel V, Santodo S. Clinical aspects and typing of platelet alloantigens. *Vox Sang* 1998;74(Suppl 2):345-54.
 28. Ouwehand H, Smith G, Ranasinghe E. Management of severe alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F173-5.
 29. Ranasinghe E, Walton JD, Hurd CM, Saul L, Smith G, Campbell K, et al. Provision of platelet support for fetuses and neonates affected by severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2001;113:40-2.
 30. Murphy MF, Knechtli C, Downie C, Rogers SE, Lucas GF. Serendipity and the use of random platelets in fetomaternal alloimmune thrombocytopenia (FMAIT). *Br J Haematol* 2001;113:1077-8.
 31. Muñiz-Díaz E, Parra J, Ginovart G, Martínez C, Ibáñez M, Gracia M, et al. Tratamiento antenatal de la trombocitopenia fetal/neonatal aloimmune con transfusión de plaquetas intraútero. *Haematologica* 2001;86(Supl 2):1.
 32. 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;72:340-3.
 33. Murphy MF, Waters AH, Doughty HA, Hambley H, Mibashan RS, Nicolaides KH, et al. Antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia-report of 15 affected pregnancies. *Transfus Med* 1994;4:281-92.
 34. Bussel JB, Berkowitz RL, McFarland JG, Lynch L, Chitkara U. Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1988;319:1374-8.
 35. Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L, Lesser ML, Paidas MJ, Huang CL, et al. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gammaglobulin: A randomized trial of the addition of low dose steroid to IVIg in fifty-five maternal-fetal pairs. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1414-23.
 36. Kroll H, Kiefel V, Giers G, Bald R, Hoch J, Hanfland P, et al. Maternal intravenous immunoglobulin treatment does not prevent intracranial hemorrhage in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med* 1994;4:293-6.
 37. Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters AH. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: Antenatal therapy with IVIg and steroids-more questions than answers. *Br J Haematol* 1998;100:62-5.
 38. Zimmerman R, Huch A. In utero fetal therapy with immunoglobulin for alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1992;340:606.
 39. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Waters AH. Antenatal screening for fetal alloimmune thrombocytopenia: The results of a pilot study. *Br J Haematol* 1995;90:321-5.