

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN GESTANTES CON ANTECEDENTES DE TROMBOCITOPENIA FETAL/NEONATAL ALOIMMUNE (TFNA).

Autores: Dr. Eduardo Muñoz-Díaz, Dra. Núria Nogués, Dra. Carme Canals (Laboratori d'Immunoematologia - Banc de Sang i Teixits); Dr. M. Casellas (Servei de Ginecologia i Obstetrícia-Hospital Materno-Infantil de la Vall de Hebron); Dr J. Parra (Servei d'Obstetrícia i Ginecologia-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)

Fecha de revisión: enero 2014

1. Introducción

La trombopenia fetal-neonatal aloinmune (TFNA) se produce por la destrucción de las plaquetas del feto inducida por anticuerpos producidos por la madre, que van dirigidos contra antígenos plaquetarios de origen paterno. Es una eventualidad que tiene lugar aproximadamente en 1 de cada 1.000 nacimientos, y es la causa más frecuente de trombopenia grave en fetos y neonatos. La TFNA es el resultado de la existencia de una incompatibilidad materno-fetal en los antígenos plaquetarios (HPA; *Human Platelet Antigens*) y de la sensibilización de la gestante, que produce anticuerpos anti-HPA de tipo IgG, que atraviesan la barrera placentaria. La TFNA sería, pues, una situación homologable a la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido por incompatibilidad Rh (D), pero que, a diferencia de ésta, se puede producir en un 30-50% de casos en la 1ª gestación. Aunque el grado de trombopenia es variable, la TFNA puede ser potencialmente muy grave (<20.000 plaquetas/ μ L), comportando un riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) en el 10-30% de casos. Más del 50% de HIC se producen durante la vida intrauterina, habitualmente entre la semana 30 y 35 de gestación, pero, a veces, tan prematuramente como en la semana 20 de gestación.

La mayoría de casos de TFNA son debidos a una aloinmunización frente al antígeno HPA-1a. En el Anexo 1 se muestran los sistemas de grupos sanguíneos plaquetarios (sistema HPA) más relevantes en esta patología, su localización en las diferentes glicoproteínas de la membrana plaquetar y la frecuencia de cada antígeno en la población caucásica. Menos de un 3% de esta población es HPA-1a negativo (HPA1b1b) mientras que más del 97% es

HPA-1a positivo (HPA1a1a o HPA1a1b). La aloinmunización frente al antígeno HPA-1a es la causa de más del 75% de los casos de TFNA descritos. Con una frecuencia menor, la causa es una inmunización frente a los antígenos HPA-5b o HPA-15b, u otros. A pesar de que existe una incompatibilidad para el antígeno HPA-1a aproximadamente en una de cada 350 gestaciones, solo en 1:1.000 nacimientos se produce la trombopenia. La capacidad de aloinmunizarse frente al antígeno HPA-1a en las gestantes HPA-1a negativo está muy ligada al sistema HLA, y las mujeres HLA DRB3*0101 positivo tienen un riesgo muy superior de sensibilizarse respecto a aquéllas que no son portadoras de este alelo HLA. Entre un 25% y un 30% de mujeres HPA1b1b, DRB3*0101, se sensibilizan, mientras que el riesgo para las mujeres no portadoras de este alelo es inferior al 2 %.

Las gestantes inmunizadas con anticuerpos anti-HPA y con antecedentes de TFNA en una gestación anterior, presentan un riesgo muy elevado de recidiva, de más del 95% en los casos más graves. Por otra parte, se ha observado también que en las sucesivas gestaciones la gravedad de la trombopenia tiende a aumentar. Estas evidencias justifican plantear un tratamiento preventivo en las gestantes con antecedentes de TFNA, y muy especialmente en aquellos casos en que se produjo una HIC en el feto/recién nacido. El tratamiento óptimo para estas pacientes es un tema controvertido. Una posible aproximación consiste en la administración a la gestante de dosis altas de inmunoglobulinas (Igs) e.v. y/o corticoides. Una estrategia alternativa consiste en realizar transfusiones intrauterinas semanales de plaquetas compatibles. Esta segunda opción, que ha sido también utilizada con éxito en algunos casos, es una terapia invasiva con muchos riesgos asociados. La tendencia actual es evitar, de entrada, las cordocentesis y dar a la gestante un tratamiento acorde con el grado de riesgo en cada caso. En general, es aconsejable programar el parto por cesárea, planificándola entre las semanas 34 a la 37 dependiendo de cada caso, y teniendo preparadas plaquetas compatibles por si el neonato precisa ser transfundido. El Banc de Sang i Teixits de Barcelona (BST) dispone de un panel de donantes de plaquetas tipificados para poder suministrar unidades de fenotipo compatible con el anticuerpo presente en el suero materno.

Se propone un protocolo para el manejo de las gestantes aloinmunizadas frente al antígeno HPA-1a o a otras especificidades, con antecedentes de haber inducido una TFNA, en el que la actuación a seguir se basará en el grado de riesgo que para cada caso se haya considerado. Para valorar el grado de riesgo hay que tener en cuenta una serie de factores, siendo el más importante la gravedad de la trombopenia en la gestación anterior y el desarrollo o no de una HIC en el feto. El seguimiento del título de anticuerpos anti-HPA aporta información de la evolución del caso y puede ser de interés para modificar la actitud terapéutica en algunos casos, a pesar de que no siempre existe una correlación exacta entre el título de anticuerpo en el suero de la gestante y el grado de trombopenia en el feto. Así mismo, la especificidad implicada también ayuda a valorar el grado de riesgo del caso. En general, una sensibilización frente a los antígenos HPA-1a y/o HPA-3a se asocia a un mayor riesgo de trombopenia grave y a complicaciones hemorrágicas. Las incompatibilidades en los sistemas HPA-5 y HPA-15 son más raramente causa de trombopenia grave.

- **La actitud a adoptar en gestantes** con antecedentes de haber inducido trombopenia fetal/neonatal en una gestación anterior, en las que se sospechó una causa aloimmune, pero **en las que no se detectaron anticuerpos anti-HPA**, se individualizará en función de la incompatibilidad existente y del grado de gravedad clínica del caso anterior. Si se trata de gestantes HPA 1b1b, se recomendará siempre la determinación del DRB3*0101, para evaluar el riesgo de sensibilización. En todos los casos se realizarán controles periódicos, solicitando una investigación de aloanticuerpos antiplaquetarios para evidenciar una posible sensibilización.
- **El protocolo propuesto a continuación está dirigido al manejo de las gestantes con antecedentes de haber inducido un episodio de TFNA, aloinmunizadas frente al antígeno HPA-1a o a otras especificidades.** Cuando la pareja materna sea heterocigota para el sistema HPA implicado, se confirmará siempre la existencia de la

incompatibilidad entre la madre y el feto en la gestación actual. En caso de confirmarse la incompatibilidad, la gestante entrará en el protocolo. En todos los casos, antes de administrar el tratamiento, la paciente deberá firmar un consentimiento informado.

- El protocolo propone unas medidas terapéuticas iniciales para cada grupo de riesgo, así como unos controles periódicos a las gestantes. En función de la evolución, el obstetra y el hematólogo valorarán, de forma individualizada, la necesidad de intensificar el tratamiento o la conveniencia de practicar una cordocentesis para conocer el grado de trombopenia fetal.

2. Protocolo de actuación en gestantes sensibilizadas con antecedentes de haber inducido un episodio de TFNA

2.1. Consideraciones generales

2.1.1. Confirmar la existencia de incompatibilidad materno-fetal en la gestación actual si el padre es heterocigoto para el sistema HPA implicado:

Para evitar la administración de tratamientos innecesarios, se recomendará confirmar siempre la incompatibilidad antes de empezar el tratamiento, sobretodo en los casos con antecedentes de trombopenia grave (<50.000 plaquetas/ μ L) en el feto anterior.

- **Incompatibilidad HPA-1a:** en gestantes HPA1b1b con una pareja 1a1b, puede solicitarse al Laboratorio de Inmunoematología del BST, la tipificación **HPA-1a fetal en plasma materno**. Esta determinación permitirá conocer si el feto es portador o no del antígeno HPA-1a evitando técnicas invasivas, como la amniocentesis o la biopsia de corion. La determinación del genotipo HPA-1a fetal en plasma materno se podrá realizar en estas gestantes entre la semana 16 y 18 de gestación.

- **Otras incompatibilidades:** Se aconsejará a la paciente el estudio el genotipo plaquetar del feto para lo que será necesaria una **amniocentesis** entre la semana 16 y 18 de gestación.

En aquellos casos en que la gravedad de los antecedentes en gestaciones anteriores u otras circunstancias lo justifiquen, puede plantearse el realizar una **biopsia de corion**, para conocer más precozmente el genotipo plaquetar del feto.

Si el antecedente es una trombopenia moderada, no inferior a 50.000 plaquetas/ μ L, se valorará el riesgo/beneficio de realizar la amniocentesis, y en caso negativo cabe la opción de administrar el tratamiento sin confirmar la incompatibilidad.

2.2. Consentimiento informado

Antes de iniciar el tratamiento, las gestantes deberán firmar en todos los casos un *Consentimiento Informado*, después de haber recibido la correspondiente información por parte de su médico. (Ver ANEXO 2).

2.3. Controles analíticos en el Laboratorio de Inmunoematología

Se realizará una determinación del título de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento, y un seguimiento periódico del título. (Ver ANEXO 3).

2.4. Coordinación entre los Servicios de Obstetricia y el BST para disponer de donantes de plaquetas compatibles

Se notificará al Laboratorio de Inmunoematología del BST, como mínimo con una semana de antelación, el día en que se programa la cesárea, para poder citar donantes de plaquetas compatibles. Así mismo, en el caso de que se programe una cordocentesis, deberá notificarse con suficiente antelación.

3. Tratamiento y manejo de la gestante en función del grupo de riesgo

Se considerarán los siguientes grupos de riesgo en función de la existencia, o no, de hemorragia intracranial (HIC) y del grado de trombopenia en el feto/neonato anterior:

- Gestantes con antecedentes de feto/neonato con HIC.
- Gestantes sin antecedentes de feto/neonato con HIC, pero con una trombopenia grave, de < 20.000 plaquetas/ μL .
- Gestantes sin antecedentes de feto/neonato con HIC, con una trombopenia entre 20.000 y 50.000 plaquetas/ μL .
- Gestantes sin antecedentes de feto/neonato con HIC, con > 50.000 plaquetas/ μL .

3.1. Gestantes con antecedentes de HIC en el feto anterior

Este es el grupo de gestantes consideradas de más alto riesgo. La actitud en estos casos será la siguiente:

- Determinar el título de anticuerpos anti-HPA antes de iniciar el tratamiento antenatal.
- A partir de la **semana 20** de gestación iniciar el tratamiento de la gestante con Inmunoglobulinas (Igs) e.v. $1\text{gr}/\text{kg}/\text{semana}$ y Prednisona $0.5\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$.
- Control del título de anticuerpos: 1 vez / mes
- Ante un aumento significativo del título (>2 diluciones) plantear la conveniencia de practicar una cordocentesis para valorar el grado de trombopenia fetal. Si el feto presenta una trombopenia grave (<50.000 pl/ μL), se transfundirán plaquetas compatibles y se intensificará el tratamiento de la gestante aumentando la dosis de Igs a $2\text{gr}/\text{kg}/\text{semana}$.
- Realizar un control ecográfico cada mes, desde la semana 20.
- Programar la cesárea entre les **semanas 34-36**, administrando una dosis de Igs en las 24-48 horas previas.
- Comunicar siempre al BST, una semana antes, la fecha de la cesárea.

Si hay evidencia de que en el feto anterior la HIC ocurrió antes de la semana 28 de gestación, se recomienda iniciar el tratamiento con Igs más precozmente, a partir de la semana 16 de gestación, añadiendo la prednisona a partir de la semana 20.

3.2. Sin antecedentes de HIC en el feto/neonato anterior, pero que cursó con trombopenia grave de < 20.000 plaquetas/ μ L

- Determinar el título de anticuerpos anti-HPA antes de iniciar el tratamiento.
- A partir de la **semana 20** de gestación: tratamiento con Igs e.v. 1gr/kg/semana
- Control del título de anticuerpos: 1 vez / mes
- Ante un aumento significativo del título (> 2 diluciones), añadir tratamiento con Prednisona 0.5mg/Kg/día.
- Si el título se incrementa significativamente en el siguiente control, plantear la conveniencia de practicar una cordocentesis. Si el feto presenta una trombopenia grave (<50.000 pl/ μ L), se transfundirá plaquetas compatibles y se intensificará el tratamiento de la gestante aumentando la dosis de Igs a 2gr/kg/semana.
- Realizar un control ecográfico cada mes, desde la semana 20.
- Programar la cesárea entre las **semanas 34-36**, administrando una dosis de Igs en las 24-48 horas previas.
- Comunicar siempre al BST, una semana antes, la fecha de la cesárea.

3.3. Sin antecedentes de HIC en el feto anterior, con una trombopenia al nacer entre 20.000 - 50.000 plaquetas/ μ L

- Determinar el título de anticuerpos anti-HPA antes de iniciar el tratamiento.
- A partir de la **semana 24** de gestación: tratamiento con Igs e.v. 1gr/kg/semana
- Control título Ac: 1 vez / mes
- Ante un aumento significativo del título (> 2 diluciones), añadir tratamiento con Prednisona 0.5mg/Kg/día.
- Si el título se incrementa significativamente en el siguiente control, plantear la conveniencia de practicar una cordocentesis. Si el feto presenta una trombopenia grave (<50.000 pl/ μ L), se transfundirán plaquetas compatibles y se intensificará el tratamiento de la gestante aumentando la dosis de Igs a 2gr/kg/semana.
- Realizar un control ecográfico cada mes, desde la semana 20.
- Programar la cesárea entre les **semanas 35-36**, administrando una dosis de Igs en las 24-48 horas previas.
- Comunicar siempre al BST, una semana antes, la fecha de la cesárea.

3.4. Sin antecedentes de HIC en el feto anterior, con una trombopenia al nacer no inferior a 50.000 plaquetas/ μ L

- Determinar el título de anticuerpos anti-HPA antes de iniciar el tratamiento.
- A partir de la **semana 28** de gestación: tratamiento con Igs e.v. 1gr/kg/semana
- Control título Ac: 1 vez / mes
- Ante un aumento significativo del título (> 2 diluciones), añadir tratamiento con Prednisona 0.5mg/Kg/día.
- Si el título se incrementa significativamente en el siguiente control, plantear la conveniencia de practicar una cordocentesis. Si el feto presenta una trombopenia grave (<50.000 pl/ μ L), se transfundirán plaquetas compatibles y se intensificará el tratamiento de la gestante aumentando la dosis de Igs a 2gr/kg/semana.
- Realizar un control ecográfico cada mes, desde la semana 20.
- Programar la cesárea hacia la semana **37**, administrando una dosis de Igs en las 24-48 horas previas.
- Comunicar siempre al BST, una semana antes, la fecha de la cesárea.

4. Recomendaciones para el manejo de la TFNA en el recién nacido

- En la mayoría de los casos, si se ha conseguido una buena respuesta al tratamiento antenatal de la madre, el niño no presentará trombopenia grave al nacer. En cualquier caso, se aconseja monitorizar la cifra de plaquetas durante 3 o 4 días, ya que la trombopenia puede agravarse durante los primeros días de vida.
- Será necesario administrar una transfusión de plaquetas HPA compatibles (20 ml/Kg) siempre que la cifra de plaquetas sea menor de 50.000/ μ L
- Si el niño está trombopénico, realizar una ecografía cerebral en los primeros días de vida.
- En caso de producirse una HIC, u otras complicaciones hemorrágicas importantes, deberá transfundirse con cifras de plaquetas inferiores a 100.000/ μ L.
- Si la trombopenia es grave, se administrarán también al neonato Igs e.v. 1g/kg/d, durante 2 días.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO ASIGNADO INICIALMENTE SEGÚN EL GRUPO DE RIESGO

GRUPO DE RIESGO	TRATAMIENTO INICIAL ASIGNADO	SEMANA DE INICIO TRATAMIENTO	CESÁREA A LA SEMANA
Antecedente de HIC	Ig ev 1 g/kg/semana + PDN 0.5 mg/kg/día	semana 20	semana 34-36
Ant. HIC < 28 semanas	Ig ev 1 g/kg/semana + PDN 0.5 mg/kg/día	semana 16 semana 20	semana 34-36
NO HIC < 20.000 plaq	Ig ev 1 g/kg/semana	semana 20	semana 34-36
NO HIC 20-50.000 plaq	Ig ev 1 g/kg/semana	semana 24	semana 35-36
NO HIC 50-100.000 plaq	Ig ev 1 g/kg/semana	semana 28	semana 37

ANEXO 1.

Sistemas HPA (*Human Platelet Antigens*) y frecuencias antigénicas en la población caucásica.

SISTEMA	Antígenos	Glicoproteína	Frecuencia de los antígenos
HPA-1	HPA 1a	GPIIIa	97.9
	HPA 1b	GPIIIa	28.8
HPA-2	HPA 2a	GP1ba	>99.9
	HPA 2b	GP1ba	13.2
HPA-3	HPA 3a	GP1Ib	80.95
	HPA 3b	GP1Ib	69.8
HPA-4	HPA 4a	GPIIIa	>99.9
	HPA 4b	GPIIIa	<0.1
HPA-5	HPA 5a	GP1a	99.0
	HPA 5b	GP1a	19.7
HPA-15	HPA 15a	CD109	74
	HPA 15b	CD109	81

ANNEXO 2.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La trombopenia es una disminución de la cifra de plaquetas circulantes en la sangre. Las trombopenias graves pueden producir complicaciones hemorrágicas que pueden ser de diversa gravedad, desde pequeñas hemorragias cutáneas hasta hemorragias internas graves, como la hemorragia intracraneal.

La trombopenia neonatal aloinmune es una eventualidad infrecuente, que ocurre en aproximadamente 1 de cada 1.000 nacimientos, en que el niño presenta una trombopenia al nacer debida a la destrucción de sus plaquetas por la acción de anticuerpos maternos. Esta complicación tiene su origen en una incompatibilidad entre la madre y el feto/neonato para los grupos sanguíneos plaquetarios (HPA). Esta incompatibilidad conlleva la sensibilización de la madre, que produce anticuerpos anti-plaquetarios que atraviesan la placenta y acceden a las plaquetas del feto. Aunque el grado de trombopenia es variable, puede ser potencialmente muy grave (<20.000 plaquetas/ μL), comportando un riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) en un 10-30% de casos. Esta complicación puede ocurrir en el momento del parto, pero también puede desarrollarse en el feto durante la vida intrauterina.

Las mujeres que tienen un antecedente de trombopenia fetal-neonatal aloinmune en una gestación anterior, tienen un alto riesgo de recidiva en la siguiente gestación. Por esta razón, es importante que reciban un tratamiento preventivo en caso de una nueva gestación. El tratamiento que le proponemos tiene como objetivos: 1) disminuir la producción de anticuerpos anti-plaquetarios, y 2) reducir el riesgo de trombopenia grave en el feto. El tipo de tratamiento dependerá del grado de riesgo en cada caso, que se valora fundamentalmente por la gravedad de la trombopenia y el desarrollo, o no, de una HIC en el feto/neonato de la gestación anterior. El tratamiento se basa en la administración de Inmunoglobulinas (Igs) y, en algunos casos, se asocia también tratamiento con Prednisona. Las pautas a seguir, dosis, tiempos de administración, etc., dependerán del grado de riesgo de cada gestante.

Inmunoglobulinas

- Son componentes de la sangre humana que se han utilizado para el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas o inflamatorias, en pacientes con inmunodeficiencias, procesos autoinmunes, u otras patologías, con buenos resultados.
- Se obtienen a partir de plasma de muchos donantes sanos, controlados para que no puedan transmitir ninguna infección, y siguiendo unos procesos de fabricación que garantizan al máximo su seguridad. A pesar de ello, al ser derivados sanguíneos de procedencia humana, no es posible garantizar un riesgo "0".
- La administración es por vía endovenosa y debe realizarse en un hospital, habitualmente una vez por semana.
- En general no producen ningún trastorno al paciente, pero en algunos casos pueden producir dolor de cabeza, escalofríos, náuseas y malestar

general durante la infusión. Los síntomas disminuyen o desaparecen reduciendo la velocidad de infusión. Alguna vez pueden producir fiebre, que se autolimita en 24 horas. Mucho más excepcionalmente se ha descrito irritación de las meninges, trastornos de la coagulación o reacciones alérgicas. Los médicos estudiarán y controlarán cualquier efecto que se pueda producir .

Prednisona

- Es un medicamento (corticosteroide) parecido a la cortisona. Es un potente antiinflamatorio e inmunosupresor, muy utilizado en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias y en procesos autoinmunes. Es el tratamiento de elección como fármaco inmunosupresor en gestantes con artritis reumatoide, lupus, etc..., en las que se ha utilizado sin que se hayan producido reacciones adversas sobre la salud del feto o del recién nacido.
- Se administra por vía oral.
- Los efectos secundarios más frecuentes durante su administración son: aumento del apetito, irritabilidad, insomnio, molestias gástricas, debilidad muscular, diabetes e HTA. En las gestantes puede asociarse a diabetes gestacional, HTA y ruptura precoz de membranas. Los médicos estudiarán y controlarán cualquier efecto que se pueda producir durante el tratamiento.

Teniendo en consideración sus antecedentes, el tratamiento que le será administrado a usted según el protocolo será:

.....
.....

a partir de la semana de gestación.

El tratamiento se mantendrá hasta al momento del parto, que será per cesárea programada hacia la semana

Se le realizarán los controles periódicos necesarios durante todo el tratamiento. En función de la evolución, puede ser necesario modificar el tratamiento.

CONSENTIMIENTO:

Yo, como paciente

EXPONGO:

Que he sido debidamente INFORMADA por el Dr de que es aconsejable que reciba el tratamiento antes especificado y que he recibido información sobre el mismo, habiendo podido aclarar cualquier duda planteada.

MANIFIESTO:

Que he entendido las explicaciones que he recibido y DOY mi consentimiento para recibir el tratamiento propuesto, y para que así conste, firmo el presente documento.

Firma

Nombre de la Paciente

DNI de la paciente:

....., a de de

ANNEXO 3.

Información de las muestras que será necesario remitir al Laboratorio de Inmunohematología del BST

Muestras para los controles del título de Ac anti-HPA:

- 1 tubo de 10 ml de sangre sin anticoagulante (suero) + 1 tubo de EDTA de 10 ml
- Siempre que una gestante esté recibiendo Igs e.v., la extracción se realizará justo antes de la administración de una dosis de Igs.
- Enviar al Laboratorio de Inmunohematología a la dirección:

**Laboratori d'Immunohematologia
Banc de Sang i Teixits**

Edifici Doctor Frederic Duran i Jordà
Passeig Taulat, 116
08005 Barcelona

Los teléfonos de contacto son:

BST: 93 557 35 00

Extensiones

Dr Muñiz: 6650
Dra Nogués: 6652
Dra Canals: 6653

Las direcciones de correo electrónico:

emuniz@bst.cat
nnogues@bst.cat
ccanals@bst.cat

Referencias bibliogràficas

1. Nomenclature of human platelet antigens. Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH et al. *Vox Sang.* 2003;85:240-245.
2. Diagnostic evaluation of FNAIT. E. Muñoz-Diaz *ISBT Science Series.* 2007;2:48-55.
3. Diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Arnold DM, Smith JW, Kelton JG. *Transfus Med Rev.* 2008;22(4):255-67.
4. Frequencies of maternal platelet alloantibodies and autoantibodies in suspected fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia, with emphasis on human platelet antigen-15 alloimmunization. Mandelbaum M, Koren D, Eichelberger B et al. *Vox Sang.* 2005;89(1):39-43.
5. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Ghevaert C, Campbell K, Walton J et al. *Transfusion.* 2007;47:901-910.
6. Will it ever be possible to balance the risk of intracranial haemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? C. M. Radder, A. Brand & H. H. H. Kanhai. *Vox Sanguinis.* 2003;84:318–325.
7. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh et al. *Haematologica.* 2008;93(6):870-7.
8. Predictive value of sequential maternal anti-HPA-1a antibody concentrations for the severity of fetal alloimmune thrombocytopenia. Bertrand G, Martageix C, Jallu V et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006; 4:628-637.
9. European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia.. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan et al. *European Fetomaternal Alloimmune Thrombocytopenia Study Group. Br J Haematol.* 2003;122(2):275-88.
10. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;1. CD004226. DOI:10.1002/14651858.CD004226.pub2 .
11. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: A randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin James B. Bussel MD, Richard L. Berkowitz MD et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1996;174(5):1414-23.
12. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG et al. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):91-6.
13. Management of alloimmune thrombocytopenia. *International Forum. Vox Sang.* 2007;93 (4):370-85.
14. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates James B. Bussel, Andrea Primiani. *Blood Reviews.* 2008;22:33–52.
15. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. James B.

- Bussel MD, Richard L. Berkowitz MD et al. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2010;203:1-14.
16. Fetal alloimmune thrombocytopenia: is less invasive antenatal management safe? Agnes Mechoulan, Cecile Kaplan, Jean Yves Muller et al. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2010; on line publication 1-4.
 17. Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. Gerald Bertrand, Moustapha Drame, Corine Martageix and Cecile Kaplan. Blood. 2011; 117:3209-3213.
 18. Immunosuppressive drug use in pregnancy. Petri M. Autoimmunity. 2003;36(1):51-6.
 19. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. Janssen NM, Genta MS. Arch Intern Med. 2000;160(5):610-19.
 20. Intravenous Immunoglobulin: An Update on the Clinical Use and Mechanisms of Action. Negi V, Elluru, S, Siberil S et al. Journal of Clinical Immunology. 2007;27(3):233-245.