

a cura di ASSUNTA CASORELLI*, ANTONELLA GERMANI^
MARTA MICHELI ^ MAURIZIO SILVESTRI **°

* Dirigente medico Uoc Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Matteo degli Infermi di Spoleto

^ Dirigente Medico SSD Servizio ImmunoTrasfusionale USL Umbria 2

° Consiglio Direttivo Aogoi

Nel 2014 la Società Italiana Medicina Trasfusionale Immunoematologia in collaborazione con la Società Italiana Ginecologia Ostetrica ha prodotto le Raccomandazioni per la prevenzione ed il trattamento della malattia emolitica del feto e del neonato.

Il presente Focus sulla profilassi in gravidanza della malattia emolitica del feto e del neonato da incompatibilità Rh materno-fetale, fa riferimento alle raccomandazioni prodotte dalla SIMTI in collaborazione con la SIGO. Il gruppo di redazione era costituito da: Francesco Bennardello, Serelina Coluzzi, Giuseppe Curciarello, Tullia Todros e Stefania Villa.

MEFN PROFILASSI IN GRAVIDANZA

MALATTIA EMOLITICA DEL FETO E DEL NEONATO DA INCOMPATIBILITÀ RH MATERNO FETALE

Queste raccomandazioni hanno lo scopo di aiutare i professionisti della salute che si prendono cura della donna durante il percorso nascita, a decidere le modalità assistenziali più appropriate per prevenire, ma anche curare, la malattia emolitica del feto e del neonato.

DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA ED EZIOPATOGENESI

Nonostante l'introduzione dalla fine degli anni Sessanta della profilassi anti-D dopo il parto, la Malattia emolitica del feto e del neonato (MEFN) continua a presentare un'incidenza di 0.4 su 1000 nascite ed è la causa più frequente di anemia fetale. Sono responsabili del suo persistere: errori nel trattamento trasfusionale della donna in età fertile, immunizzazione anti-D in corso di gravidanza (interessa circa l'1% delle donne Rh negative madri di un feto Rh positivo), inefficacia dell'immunoprofilassi per una somministrazione non congrua all'entità dell'emorragia fetomaterna (EFM), mancata somministrazione della immunoprofilassi (in aumento per l'incremento dei flussi migratori), errori nella tipizzazione del fattore Rh della gravida, della puerpera o del neonato.

La MEFN è caratterizzata da un'anemia emolitica provocata dalla reazione immunomediata tra gli anticorpi materni di classe IgG e gli antigeni presenti sui globuli rossi del feto attraverso il fenomeno della EFM, che ha come conseguenza la loro distruzione principalmente nella milza.

Di solito, a meno che la madre non sia stata precedentemente trasfusa o sottoposta a trapianto d'organo, durante la prima gravidanza avviene l'immunizzazione materna primaria, caratterizzata dalla produzione di una piccola quantità di anticorpi IgM, immunoglobuline che non attraversano la placenta (1). Nelle gravidanze successive, come risultato dell'immunizzazione secondaria, si producono anticorpi IgG che possono attraversare la placenta e provocare emolisi.

L'isoimmunizzazione Rh è lo sviluppo di anticorpi contro antigeni del sistema Rh presenti sulla superficie dei globuli rossi. L'antigene del Sistema Rh responsabile della maggior parte dei casi di severa isoimmunizzazione e di gravi quadri clinici di MEFN è l'antigene D Rhesus.

La produzione di anticorpi anti-D di tipo IgG di origine materna in presenza di incompatibilità Rh (madre Rh negativa con feto Rh positivo) è responsabile dello sviluppo della MEFN con quadri clinici a volte molto gravi caratterizzati da anemia, idrope, ittero o kernittero fino alla morte intrauterina del feto o del neonato subito dopo il parto.

L'immunoprofilassi anti-D ha reso la malattia emolitica del feto e del neonato causata da immunizzazione verso l'antigene D una malattia prevenibile con una riduzione drastica della mortalità.

Prestazioni specialistiche

DPCM del 12 gennaio 2017 contenente le prestazioni che hanno diritto ad eseguire gratuitamente, senza partecipazione al costo (ticket), le coppie che desiderano avere un bambino e le donne in gravidanza

ALLEGATO 10A

Prestazioni specialistiche per la tutela della maternità responsabile, escluse dalla partecipazione al costo in funzione preconcezionale

PRESTAZIONI SPECIALISTICHE

PER LA DONNA

Anticorpi anti eritrociti (Test di Coombs indiretto)

PRESTAZIONI SPECIALISTICHE

PER LA COPPIA

Gruppo sanguigno ABO (Agglutinogeni e Agglutinine) e Rh (D)

ALLEGATO 10B

Prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica, escluse dalla partecipazione al costo

All'inizio della gravidanza,

possibilmente nel primo trimestre (entro 13 settimane + 6 giorni), e comunque al primo controllo:

- Gruppo sanguigno ABO (Agglutinogeni e Agglutinine), e Rh (D) e fenotipo qualora non eseguito in funzione preconcezionale
- Anticorpi anti eritrociti (Test di Coombs indiretto) da ripetere a tutte le donne a 28 settimane

Per le donne che si presentano dopo la 13^o settimana sono escluse dalla partecipazione al costo sia le prestazioni specialistiche relative alle precedenti fasi di gestazione, quando appropriate, sia quelle relative alla settimana di gestazione in corso.



IMMUNOPROFILASSI ANTENATALE

È stato dimostrato che l'antigene D è presente sulla superficie dei globuli rossi fetali a partire dalla 7^a settimana di gestazione e che 0.1mL di globuli rossi fetali sono sufficienti per determinare un'immunizzazione materna (2).

Il parto rappresenta l'evento immunizzante anti D più frequente in caso di gravidanza Rh (D) negativo con feto Rh (D) positivo ma, anche durante la gestazione, si possono verificare emorragie feto-materne misconosciute potenzialmente immunizzanti.

Nelle donne RH (D) negative non immunizzate è consigliata immunoprofilassi Rh al dosaggio di 300 µg al verificarsi delle seguenti condizioni che possono favorire il passaggio di eritrociti fetali nel circolo materno (1):

- Diagnosi prenatale invasiva (amniocentesi, funicolocentesi, villocentesi)
- Embrioiduzione di uno o più feti (IVG selettiva), terapia fetale (introduzione di shunt, trasfusione fetale intrauterina)
- Traumi addominali diretti, indiretti aperti o chiusi
- Emorragia ante partum
- Morte intrauterina fetale
- Rivolgimento fetale esterno
- Interruzione volontaria di gravidanza con metodi chirurgici e/o medici
- Aborto spontaneo completo o incompleto seguito da revisione strumentale della cavità uterina, indipendentemente dall'età gestazionale.

Nell'aborto, in assenza di manovre traumatiche dell'utero o nelle perdite ematiche durante il I trimestre di gravidanza, il rischio di immunizzazione è del 1,5-2 %. Alcune società scientifiche consigliano l'immunoprofilassi anti D (ID) con una dose minima che va da 250 a 600 UI (50-120 µg).

Emorragie feto-materna (EFM) cosiddette silenziose possono avvenire spontaneamente durante la gravidanza. Durante il primo trimestre di gestazione si possono trovare globuli rossi fetali nel circolo materno nel 3% delle gestanti. La possibilità di emorragia feto-materna aumenta al 12% nel II trimestre e al 45% nel III trimestre (3).

Sebbene il rischio di emorragia feto-materna sia alta, la quantità di volume di sangue fetale è veramente esigua: 0.07 mL nel I trimestre, 0.08 mL nel II trimestre, 0.13 mL nel III trimestre. Ciò significa che nel periodo ante-natale è estremamente difficile che il volume di emorragia transplacentare sia >0.1 mL nel I e nel II trimestre, quindi raramente si potrà determinare una immunizzazione nelle gravide Rh negative con feto Rh positivo per le emorragie feto-materna silenziose prima di 28 settimane di età gestazionale. **Dati della letteratura sostengono che l'immunizzazione, connessa a queste microemorragie spontanee occulte, può essere prevenuta** ►

TEST DA ESEGUIRE

Test immunoematologici da eseguire durante la gravidanza per la prevenzione e il management della MEFN

Tutte le donne in gravidanza devono essere sottoposte ad una serie di indagini immunoematologiche con l'obiettivo di identificare le gravide potenzialmente esposte ad isoimmunizzazione:

A. La prima indagine è la **tipizzazione eritrocitaria ABO/Rh** (Gruppo sanguigno e fenotipo) da effettuarsi possibilmente sin dalla prima visita ostetrica o entro il primo trimestre. Si raccomanda l'opportunità di effettuare almeno un controllo ABO/Rh su di un nuovo campione di sangue come conferma, per non incorrere nel possibile (e non infrequentissimo) errore dovuto a uno scambio di provette o a errata etichettatura. Una errata determinazione come D-positiva di una gravida in realtà D-negativa si risolverebbe in un danno portatore di gravi conseguenze, sia per una mancata istituzione dell'immunoprofilassi anti-D sia per la mancata istituzione del sistematico monitoraggio di eventuali anticorpi anti-D.

B. L'altra indagine essenziale è la **ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari di classe IgG (Test di Coombs indiretto - TAI)** nel siero della gravida.

C. A 28 settimane di età gestazionale, il **Test di Coombs indiretto** deve essere ripetuto a tutte le donne, indipendentemente dal loro stato RhD.

D. Nelle donne RhD negative che eseguono la profilassi ante-natale a 28 settimane, il **Test di Coombs indiretto** deve essere ripetuto prima della somministrazione dell'immunoprofilassi. In queste gestanti va sottolineato che il **Test di Coombs indiretto** deve essere ripetuto in occasione di qualsiasi evento potenzialmente immunizzante e prima di ogni somministrazione di immunoglobuline anti-D.

E. Altre ricerche anticorpali non dovrebbero essere effettuate di routine se il risultato del **Test di Coombs indiretto** a 28 settimane è negativo. Gli anticorpi rilevati solo nel terzo trimestre non causano di solito MEFN. Nelle donne con anticorpi non clinicamente significativi, si raccomanda di ripetere l'identificazione degli anticorpi eritrocitari a 24 e 34 settimane, se Rh negative, e a 34 settimane se Rh positive.

► **ta dalla immunoprofilassi prenatale sistemica effettuata a 28 settimane** di età gestazionale (27 o 29 settimane di età gestazionale se per motivi organizzativi non è possibile eseguirla a 28 settimane).

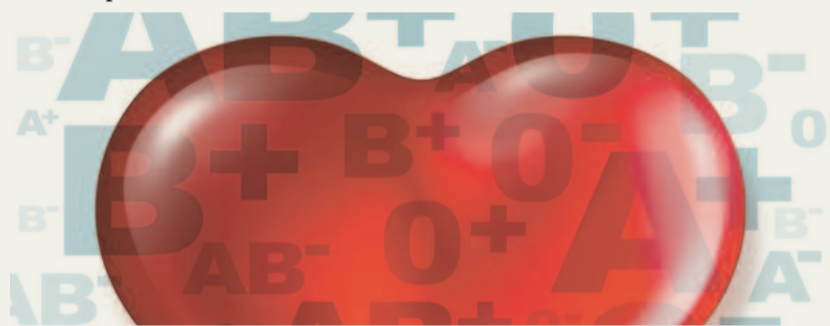
Una profilassi anti-D prenatale di routine eseguita in aggiunta all'immunoprofilassi post partum riduce ulteriormente il rischio di isoimmunizzazione da 1.6-1.8% a 0.2% nelle donne Rh negative che partoriranno un neonato Rh positivo. La necessità di effettuare la profilassi antepartum in tutte le donne Rh negative è supportata da un rapporto favorevole costo-beneficio e dalla massima sicurezza virale, garantita dalle diverse procedure alle quali attualmente vengono sottoposti tutti i prodotti plasmaderivati. Inoltre numerosi studi hanno dimostrato che IP antenatale non ha eventi avversi sul feto, sebbene una piccola quota di anticorpi anti-D attraverso la placenta legandosi ai globuli rossi fetali D-positivi causando una debole positività del Test di Coombs diretto.

Vengono proposti due tipi di profilassi antenatale sistemica:

- 1) una singola somministrazione di 300 µg a 28 settimane
- 2) due somministrazioni di 125 µg a 28 ed a 34 settimane di gestazione.

Il regime terapeutico indicato dalla maggior parte delle raccomandazioni internazionali e in uso in Italia è una singola dose di IgG anti-D pari a 300µg (1500 UI) da somministrare IM o EV: ciò è facilmente comprensibile dal momento che una dose di anti-D di 125 µg protegge contro un'emorragia fetomaterna pari a 0.1mL, mentre una dose di 300µg protegge verso emorragie fetomaternali fino a 30mL di sangue fetale. L'immunoprofilassi prenatale sistemica va consigliata anche se, per eventi a rischio d'immunizzazione, è già stata praticata nelle settimane precedenti; **indipendentemente dal risultato del test di Coombs.**

Eventi sensibilizzanti successivi alla somministrazione dell'immunoprofilassi antenatale sistemica dovrebbero prevedere una dose addizionale di immunoprofilassi anti D.



L'IMMUNOPROFILASSI ANTI-D IN CASO DI EMORRAGIA MASSIVA

Le metodologie per valutare queste emorragie sono molteplici, dal più conosciuto test di Kleihauer-Betke, al test delle rosette fino alla citofluorimetria (6).

Il test di Kleihauer-Betke è il metodo standard per un'analisi quantitativa dell'emorragia fetomaternali (EMF), mediante un test di eluizione acida. Il principio su cui si basa è la diversa resistenza agli acidi del sangue fetale che rimane all'interno dei globuli rossi, rispetto all'emoglobina dell'adulto che viene rimossa. Tuttavia la precisione del test è limitata a piccoli volumi di emorragia transplacentare. Pertanto il test di Kleihauer-Betke è indicato solo come test di screening e per EFM >2.5mL è preferibile utilizzare un metodo più accurato come la citofluorimetria a flusso.

La citofluorimetria a flusso utilizza anticorpi monoclonali diretti contro le cellule Rh positive o contro l'emoglobina fetale o contro l'enzima carbonicoanidasi, potendo discriminare le emazie fetali da quelle dell'adulto contenenti HbF emoglobina fetale (tale caratteristica risulta particolarmente utile nel caso di donne gravide affette da emoglobinopatie). Tuttavia pochi sono i laboratori muniti di tale tecnica.

In paesi come l'Inghilterra, dove viene raccomandata una dose di IgG anti-D post-partum di 500-625 UI, il test per la valutazione dell'emorragia fetomaternali viene eseguita di routine.

Invece **in Italia e in altri paesi europei**, dove la dose di IgG anti-D post-partum raccomandata è di 1500 UI il test non è necessario. Gli Standard AABB consigliano la determinazione dell'emorragia fetomaternali in situazioni di emorragia massiva >15 mL di eritrociti fetali.

Nel 98% delle gravidanze l'entità di emorragia è in genere <4mL di globuli rossi. Vari studi hanno tuttavia mostrato che lo 0.3% dei parti si associano ad un'emorragia fetomaternali di entità >15 mL, una quantità che probabilmente richiede una dose aggiuntiva di IgG anti-D oltre al dosaggio massimo di 1500 UI.

Le condizioni che si associano più frequentemente ad un'emorragia fetomaternali massiva sono le seguenti: trauma addominale nel III trimestre, idrope fetale, rottura di placenta, gravidanza gemellare, morte intrauterina del feto, parto cesareo, rimozione manuale della placenta, parto vaginale complicato.

La determinazione del fattore RH fetale

Tra la fine del primo e l'inizio del secondo trimestre di gravidanza sul DNA libero di origine fetale (cell free fetal DNA o cffDNA) presente nel plasma materno può essere determinato il fenotipo Rh del feto

In centri che hanno convalidato la procedura per questa determinazione attraverso il NIPT (Non Invasive Prenatal Test) la sensibilità dell'esame è del 99,7% mentre la specificità è del 99,5%, con bassa percentuale di falsi negativi.

Il test è indicato in gestanti Rh (D) negativo e partner Rh (D) positivo; se il feto è Rh (D) negativo la gravidanza non è a rischio di MEFN, pertanto può essere evitata la immunoprofilassi prenatale sistemica e la somministrazione di immunoglobuline anti-D in presenza di eventi immunizzanti.

L'IMMUNOPROFILASSI ANTI-D: TEMPI E DOSAGGI

Le IgG anti-D sono emoderivati ottenuti dal plasma di donatori RhD negativi con alti livelli circolanti di anti-D, dopo immunizzazione volontaria.

Sul mercato sono presenti diverse preparazioni di IgG anti-D a diversi dosaggi. Alcune sono utilizzabili esclusivamente per via IM o sottocutanea, mentre altre anche per via EV. La durata d'azione è la stessa sia per la somministrazione IM che per quella EV e anche l'efficacia è la medesima. Tuttavia la via EV viene utilizzata solo nei casi in cui sia controindicata la somministrazione IM (es. piastrinopenia).

Le IgG anti-D sensibilizzano le emazie Rh positive che vengono progressivamente eliminate dal circolo, impedendo lo sviluppo della risposta immunologica rivolta contro l'antigene D.

L'immunoprofilassi anti-D deve essere somministrata entro 72 ore dall'evento immunizzante, ma si può garantire ancora un margine di protezione se l'immunoprofilassi anti-D viene erogata nei 28 giorni successivi. Si raccomanda una singola dose di IgG anti-D pari a 300µg (1500 UI) da somministrare IM o EV: ciò è facilmente comprensibile dal momento che una dose di anti-D di 125 µg protegge contro un'emorragia fetomaternali pari a 0.1mL, mentre una dose di 300µg protegge verso emorragie fetomaternali fino a 15mL di eritrociti fetali (4).

Non ci sono controindicazioni, finora non è stato segnalato alcun evento avverso a carico della madre come concluso dal Royal College of Obstetricians and Gynaecologist.

Inoltre è assicurata la massima sicurezza virale, grazie alle procedure alle quali vengono attualmente sottoposti i plasmaderivati (5).

La somministrazione dell'ID va somministrata alle donne Rh negative:

- a 28 settimane di gestazione (**immunoprofilassi antenatale sistemica**)
- dopo il parto di un neonato Rh positivo (**immunoprofilassi postnatale**)
- in occasione di qualsiasi evento che durante la gravidanza possa favorire un'emorragia fetomaternali (**immunoprofilassi antenatale**).

Per valutare l'efficacia dell'immunoprofilassi postnatale è necessario eseguire una ricerca anticorpale sulla donna sei mesi dopo il parto: l'eventuale positività del test sierologico, a questa epoca, non è sicuramente più imputabile alla presenza delle IgG passivamente introdotte ma testimonia l'esistenza di un'immunizzazione attiva. Se una donna Rh negativa non riceve l'immunoprofilassi anti-D dopo la nascita di un neonato Rh positivo, l'incidenza di isoimmunizzazione è pari al 12-16%, paragonata al 1.6-1.9% delle madri che vengono sottoposte ad immunoprofilassi post-partum.

Una profilassi anti-D prenatale di routine, eseguita in aggiunta all'immunoprofilassi post-partum, riduce ulteriormente il rischio di isoimmunizzazione da 1.6-1.8% a 0.2% nelle donne Rh negative che partoriranno un neonato Rh positivo.



SORVEGLIANZA MATERNA IN CASO DI TEST DI COOMBS INDIRETTO POSITIVO

Il reperto di anticorpi irregolari antieritrocitari nel siero di una gravida richiede alcune puntualizzazioni particolari. In pratica, la maggior parte degli anticorpi di classe IgG presenti nel siero di una gravida possono determinare MEFN (anche se più spesso di modesta entità clinica) o per lo meno positività nel test diretto all'antiglobulina sulle emazie neonatali. L'identificazione di un anticorpo di classe IgG potenzialmente significativo introduce la gravida in un programma di monitoraggio prefissato.

Al fine di valutare i rischi di MEFN devono essere specificati il titolo e l'origine con un'accurata anamnesi immunoematologica e ostetrica della donna.

A. Innanzitutto si impone l'identificazione della loro specificità. È chiaro che la specificità indirizza il comportamento in senso clinico. Per esempio anticorpi diretti contro antigeni del sistema Cromer, pur di classe IgG, quindi in grado di superare la barriera placentare e di fissarsi sulle emazie fetali, non hanno mai dato luogo a una qualche forma di malattia emolitica e in modo analogo si comportano le IgG anti-Chido/Rodgers o quelle anti-Knops (7,8).

B. Anticorpi con specificità anti-I, anti-P1, anti-Lea, anti-Leb non vengono considerati poiché gli antigeni corrispondenti non sono ancora sviluppati completamente alla nascita e generalmente non sono di classe IgG (3).

C. Altre specificità più significative spesso coinvolte in MEFN, anche clinicamente gravi, sono gli anticorpi anti-Kell, anti-c, anti-E, anti-Duffy e anti-Kidd.

D. Un'altra problematica è l'esecuzione del titolo dell'anticorpo identificato e il valore da dare al titolo stesso. La titolazione contribuisce ad aiutare il clinico nel prendere una decisione su quando iniziare il monitoraggio del feto con mezzi strumentali. Indubbiamente un titolo alto in corso di gravidanza è spesso indice di una MEFN clinicamente severa, ma è anche noto come il suo valore prognostico non sia assoluto. Sicuramente sono significativi i repentini aumenti del titolo anticorpale.

Raccomandazioni

Raccomandazioni SIMTI in collaborazione SIGO per la prevenzione e il trattamento della malattia emolitica del feto e del neonato

RACCOMANDAZIONE N. 1

Su tutte le gravide, indipendentemente dal loro stato RhD, si raccomanda di effettuare presso una struttura trasfusionale, entro il primo trimestre, la determinazione del gruppo ABO e del fattore Rh e la ricerca degli anticorpi irregolari con il test all'antiglobulina indiretto Test di Coombs indiretto (grado di raccomandazione 1 B)

RACCOMANDAZIONE N. 4

Si suggerisce di ripetere la ricerca di anticorpi irregolari in tutte le donne a 28 settimane di età gestazionale, indipendentemente dal loro stato RhD. Nelle donne RhD negative che eseguono la profilassi antenatale a 28 settimane di età gestazionale, il test all'antiglobulina indiretto Test di Coombs indiretto va eseguito prima della somministrazione dell'immunoprofilassi (grado di raccomandazione 2 B).

RACCOMANDAZIONE N. 20

In presenza di circostanze che possono favorire il passaggio di eritrociti fetali nel circolo materno, si suggerisce di proporre la profilassi con Ig anti D a tutte le donne Rh negative non immunizzate (grado di raccomandazione 2C).

RACCOMANDAZIONE N. 21

Si raccomanda di proporre a tutte le donne Rh negative non immunizzate a 28 settimane di età gestazionale, la profilassi prenatale sistemica con una dose di IG anti D di 1500 UI (300µg). L'IP a 28 settimane va proposta anche nel caso in cui nelle settimane precedenti sia stata praticata una immunoprofilassi per eventi a rischio d'immunizzazione.

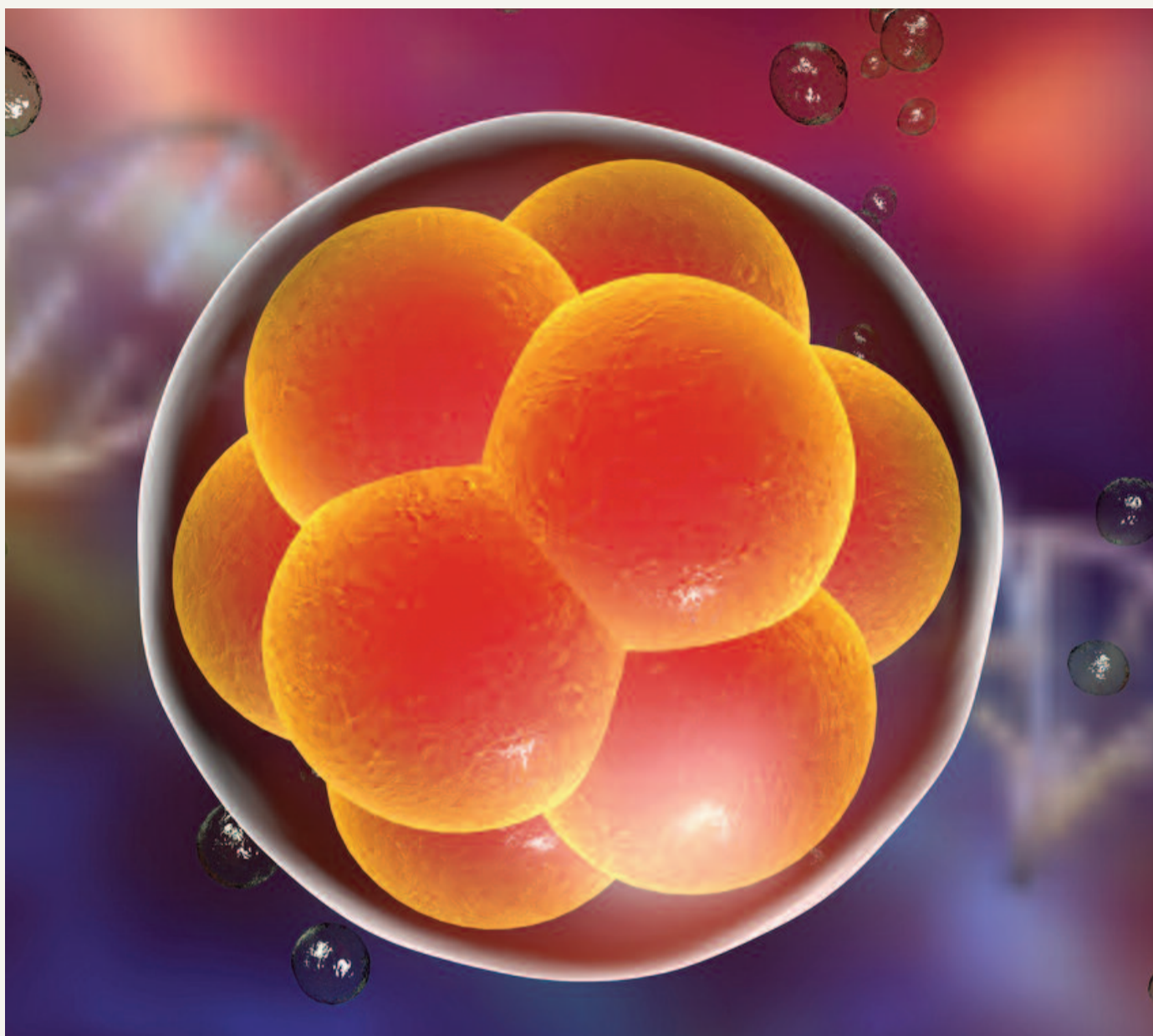


E. È assolutamente necessario che le titolazioni in sequenza vengano sempre eseguite con la stessa tecnica, utilizzando costantemente emazie test con eguali caratteristiche antigeniche, facendo comparazione con il precedente campione di siero conservato congelato (8). Riguardo alla cadenza, sembra appropriato soprattutto in casi di titoli iniziali consistenti e a specificità particolarmente aggressive un controllo della titolazione ogni 4 settimane fino a 18 settimane di gestazione; successivamente ogni 2-4 settimane sulla base della rilevanza clinica e dei valori riscontrati. L'incremento rapido del titolo impone un monitoraggio immunoematologico più frequente e una più stretta sorveglianza materno-fetale.

F. Il valore critico del titolo anticorpale è quello che si associa a un rischio significativo di idrope fetale. Per l'anticorpo anti-D il valore critico è >1:32.

G. Dopo l'identificazione di un anticorpo clinicamente significativo per MEN, il passo successivo è quello di stabilire se il padre del nascituro ha il corrispondente antigene (determinazione del gruppo ABO, RhD e del fenotipo Rh) e se è omozigote o eterozigote. Se il padre è omozigote per il corrispondente antigene il feto è a rischio di MEN.

H. Le Ig anti-D secondarie ad immunizzazione passiva (immunoprofilassi) non sono differenziabili dalle Ig anti-D da immunizzazione attiva fatta eccezione per il trend del titolo: **i livelli di anti-D da IP vanno a diminuire, mentre gli anti-D di natura immune rimangono stabili o crescono per stimolo antigenico** (7,9).



Sul sito www.aogoi.it in allegato all'articolo sono disponibili le Raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento della malattia emolitica del feto e del neonato elaborate dalla SIMT in collaborazione con la SIGO



In paesi come l'Inghilterra, dove viene raccomandata una dose di IgG anti-D post-partum di 500-625 UI, il test per la valutazione dell'emorragia feto-materna viene eseguita di routine. Invece in Italia e in altri paesi europei, dove la dose di IgG anti-D post-partum raccomandata è di 1500 UI, il test non è necessario.

SORVEGLIANZA FETALE IN CASO DI TEST DI COOMBS INDIRETTO MATERNO POSITIVO

Il riscontro di un test di Coombs indiretto positivo richiede l'immediata valutazione del titolo anticorpale che ci fornisce una prima definizione prognostica del rischio di sviluppare sindrome emolitica fetale e anemia fetale e quindi del timing e frequenza del monitoraggio della gravidanza.

Il valore critico del titolo anticorpale è 1:32, la titolazione dell'anticorpo verrà eseguita ogni 4 settimane fino a 18 settimane di gestazione e successivamente ogni 2-4 settimane in funzione della rilevazione di segni di anemia fetale (9).

La sorveglianza fetale viene eseguita attraverso ecografie seriate con cui si rilevano i segni indiretti di anemia fetale che sono i seguenti:

- versamento pleurico e/o peritoneale e/o edema sottocutaneo
- idrope fetale
- edema placentare
- epatosplenomegalia
- restrizione della crescita fetale
- alterazioni flussimetriche valutate con il Doppler con particolare attenzione al valore del picco di velocità sistolica dell'arteria cerebrale media (MCA).

È noto che la valutazione della velocità di picco sistolico dell'onda velocimetrica della MCA, rilevata in prossimità della sua origine dal circolo di Willis, con un angolo il più prossimo a 0°, è un buon indicatore di anemia fetale.

Si considera a rischio di anemia un feto in cui il picco sistolico sia 1,5 volte la mediana per epoca di gravidanza (MoM). Il metodo presenta fino al 18% di falsi positivi, che sono più frequenti dopo la 35a settimana, una sensibilità 87-90% e specificità dell'88-100%, maggiore rispetto all'accuratezza dell'amniocentesi con tecnica di Liley (spettrofotometria a 450 nm del liquido amniotico e rilevazione della quantità di bilirubina fetale derivante dall'emolisi degli eritrociti).

La sorveglianza ecografica va eseguita ogni una-tre settimane secondo la gravità del caso e dell'epoca gestazionale fino a 35 settimane, epoca in cui, la riduzione dell'accuratezza diagnostica della valutazione Doppler dei segni di anemia fetale, impone un più stretto controllo e osservazione degli altri segni indiretti di anemia con espletamento del parto, se necessario, previa profilassi per la maturità polmonare.

MANAGEMENT NEONATALE IN CASO DI TEST DI COOMBS INDIRETTO POSITIVO

A. Al momento del parto va ripetuto il TAI e comunque prima dell'eventuale somministrazione dell'immunoprofilassi anti-D post-partum e la positività del test per anticorpi anti-D da immunoprofilassi non controindica ad una nuova somministrazione.

B. Alla nascita gli esami da eseguirsi sul sangue cordonale del neonato comprendono la tipizzazione ABO/Rh e l'esecuzione del test diretto all'antiglobulina (Test di Coombs diretto, TAD).

C. In caso di TAD positivo, l'algoritmo è il seguente:

- Monitoraggio dei valori di emoglobina e bilirubina del neonato per escludere o diagnosticare una Malattia Emolitica del Neonato (MEN)
- Nel caso di segni e sintomi compatibili con una MEN, si deve eseguire l'eluizione dell'anticorpo dalle emazie del funicolo per identificare la specificità dell'anticorpo e gli eritrociti del cordone devono essere testati per il corrispondente antigene.
- Nel caso di identificazione di un anti-D bisogna escludere una eventuale immunoprofilassi ante-natale. È stato dimostrato che a seguito dell'IP antenatale le Ig anti-D attraversano la placenta, raggiungono la circolazione fetale e si legano agli eritrociti fetali RhD positivi, senza causarne la distruzione.

Per saperne di più

1. Bennardello F et al. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. Blood Transfus 2015; 13 (1):109-34
2. Fung Kee Fung K et al. Prevention of Rh alloimmunization. J Obstet Gynaecol Can 2003. 25(9): 765-73
3. Delaney M and Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; p. 146-51
4. Liumbruno GM et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. Blood Transfus 2010; 8 (1):8-16
5. Corosu R and Tillo R. Ruolo dell'immunoprofilassi anti-D pre-partum: evidenze scientifiche. Giornale italiano di ostetricia e ginecologia 2008; 30 (10):295-299
6. Agarwal K, Rana A and Ravi AK. Treatment and Prevention of Rh Isoimmunization. Journal of Fetal Medicine 2014; 1 (2): 81-88
7. Bennardello F et al. Raccomandazioni per la prevenzione ed il trattamento della Malattia Emolitica del Feto e del Neonato. SIMT 2014
8. Biffoni F et al. Recommendations for the management of Haemolytic Disease of the Newborn. Vol. 4. 2006; 237-250
9. Reali G. Protocollo relativo all'esecuzione di esami immunematologici per la prevenzione della MEN Blood Transfus 2002; 47 (2):323-331