

ERITROBLASTOSI FETALE

Parliamo anche di alloimmunizzazione eritrocitaria materno-fetale, di malattia emolitica fetale e di malattia emolitica neonata MEN.

L'alloimmunizzazione materno fetale ha un'incidenza 4:1000 nascite

La malattia emolitica perinatale ha un'incidenza di 1:1000

DEFINIZIONE

Si tratta di una condizione patologica caratterizzata da un'incompatibilità di gruppo tra la madre e il feto dovuta al passaggio transplacentare di anticorpi materni diretti contro antigeni delle emazie fetali.

Dal punto di vista FISIOPATOLOGICO

- fase di **SENSIBILIZZAZIONE**: un primo stimolo antigenico
- fase di **STIMOLAZIONE ANTIGENICA**: una successiva stimolazione antigenica che si verifica nella gravidanza successiva

quindi nella prima gravidanza o comunque al primo stimolo si ha la sensibilizzazione e poi si ha la successiva stimolazione alla gravidanza successiva

Quindi c'è un'incompatibilità che si verifica tra la madre e il feto, quindi la madre negativa, il feto positivo, al momento del parto o comunque quando ci sono determinati fattori si ha il contatto, la formazione di immunoglobuline quindi la fase di immunizzazione e poi alla gravidanza successiva si presenta la malattia e quindi l'eritroblastosi.

L'antigene responsabile è quello D che è il più importante ed è presente dall'embrione già a partire dalla 5-6 sett. di vita.

L'incidenza dell' Rh negativo coinvolge il 15% della popolazione bianca, mentre è meno frequente nella popolazione di colore, negli asiatici e negli indiani.

Comunque una donna Rh negativa ha la probabilità del 70% di avere un figlio Rh positivo a prescindere dal padre.

Alla prima gravidanza una donna Rh negativo, il feto Rh positivo:

- si ha una prima risposta immunitaria in cui vengono prodotte le immunoglobuline di classe M che non attraversano la placenta
- segue poi la presenza di antigene RhD, un'intensa risposta anticorpale secondaria, il passaggio transplacentare di immunoglobuline di classe G
- questo complesso che determina l'emolisi degli eritrociti fetali che da una parte determina anemia e quindi ittero nucleare con l'accumulo di bilirubina a livello dei nuclei della base centrale e quindi encefalopatia, il kernittero; e dall'altra parte abbiamo i prodotti di degradazione, quindi un aumento della bilirubina indiretta che porta all'alterazione ai nuclei della base con un'accumulo di questi prodotti della degradazione

Quindi è importante la sensibilizzazione della madre

Nella seconda gravidanza invece c'è la malattia

Il complesso, prima IgM poi IgG e l'emolisi finale

Infatti a partire da un'anemia fetale severa si va incontro ad un'anossia cronica che può portare a:

- uno scompenso cardiaco
- cardiomegalia
- effusione pericardica
- ad un'eritropoiesi epatica e placentare
- di conseguenza a danno epatico

- edemi
- versamento
- tutto ciò può portare all'idrope fetale e alla morte.

CAUSE

Le condizioni più frequenti sono:

- PROCEDURE INVASIVE: amniocentesi e villocentesi
- ABORTO SPONTANEO: che si verifica nel I trimestre
- PARTO
- anche trasfusioni e traumatismi chE però sono più rari

CLINICA

Clinicamente si verifica con

- MORTE FETALE che generalmente si verifica a 25-30 sett.
- IDROPE fetale, l' idrope è caratterizzato da un accumulo di liquido che si ha a livello sottocutaneo
- EDEMA con dei versamenti a livello peritoneale e a livello pleurico
- EMORRAGIE sottocutanee
- aumenta il volume epatico e splenico anche per il processo di eritroblastosi
- IPERTRASIA MIDOLLARE
- PESO alla nascita è INFERIORE al 10%
- AUMENTO della PLACENTA perché cerca di compensare l'emolisi favorendo l'apporto di sangue

COSA FARE?

- storia ostetrica
- eseguire anamnesi
- valutare se ci sono state delle condizioni che hanno fatto sì che il sangue materno sia venuto a contatto con il sangue fetale
- quantificare gli anticorpi circolanti, il titolo anticorpale quindi alla prima visita e comunque entro il terzo mese fare il gruppo sanguigno
- test di Coombs indiretto: se la donna è Rh positiva va eseguito al 3 mese e 9 mese
 - se la donna è Rh negativa va eseguito ogni mese
 - se la donna è Rh positiva ma comunque ci sono stati dei fattori come trasfusioni trapianti va eseguito tutti i mesi

Il test di coombs diretto va alla ricerca degli anticorpi presenti su sangue del neonato; quello indiretto invece cerca gli anticorpi nel siero della madre ed è quello che possiamo fare noi

TEST DI KHALEUER

Che permette di determinare la presenza degli eritrociti fetali nel sangue materno e la loro percentuale quindi permette di definire se c'è stata un'emorragia feto-materna. Importante perché ci permette di vedere se c'è un'emorragia feto-materna e soprattutto ci permette di adattare la dose di immunoglobuline anti-D da iniettare, si effettua dal 4 mese di gravidanza e va eseguito prima dell'iniezione delle gamma globuline poi va controllato a 24-48h dopo l'iniezione di gamma globuline anti-D.
quindi sapere che c'è anche questo test

RACCOMANDAZIONI PRATICHE

- gruppo sanguigno della donna
- test di coombs
- valutare quando c'è l'indicazione ad eseguire l'immunoprofilassi
se la donna Rh negativa e il compagno è Rh negativo le immunoglobuline non vanno eseguite
se la donna è Rh negativa e lui Rh positivo la profilassi va eseguita
o va eseguita quando ci sono tutte quelle condizioni che possono determinare il contatto quindi per esempio
il I trimestre di gravidanza a procedure diagnostiche invasive oppure comunque va eseguito tra 26 e 28 sett e
il test coombs non va mai eseguito dopo 30 gg dall'immunoglobuline

Test su sangue per determinare il fattore Rh sul feto, questo è importante perché permetterebbe di prescrivere l'immunoprofilassi solo alle gestanti che hanno un feto RhD positivo di conseguenza di ridurre tutti i possibili rischi che sono legati alla somministrazione delle immunoglobuline, soprattutto il rischio infettivologico. Ma non si fa di routine perché è effettuato solo da alcuni laboratori e per il costo. Importante è eseguire il controllo ecografico per verificare se c'è la presenza di anemia, cause di anemia fetale (quaderno).
L'antiD è il 61% di tutte le anemie fetali.

DIAGNOSI DI ANEMIA FETALE

Attraverso dei metodi non invasivi che sono l'ecografia, la velocimetria doppler. I metodi invasivi, amniocentesi e cordocentesi sono stati aboliti.

1. ECOGRAFIA

Ci permette di vedere quando c'è anemia fetale perché vediamo:

- cardiomegalia quindi vediamo il cuore aumentato di volume
- versamento pericardico e pleurico,
- epatomegalia perché il fegato va incontro ad una maggior produzione dei componenti
- polidramnios
- ascite
- edema
- idrope (quando abbiamo anemia fetale severa si parla di anasarca con irrompe con i seguenti segni: accumulo di liquido sottocutaneo, emorragia sottocutanea, iperplasia midollare)

1. VELOCIMETRIA DOPPLER

Ci permette di determinare se c'è una sofferenza fetale e ciò che andiamo ad analizzare è la velocità di picco sistolico a livello dell'arteria cerebrale media, cioè:

- il feto deve essere in quiete, per almeno due minuti
- si va a identificare il poligono di Willis a livello cerebrale
- si identifica l'arteria cerebrale media
- si esegue l'ingrandimento dell'immagine tale da occupare più del 50% dello schermo
- si esegue il campionamento
- si va a vedere la velocità di picco sistolico
- questa misura viene presa tre volte e si tiene conto del parametro maggiore

In caso di anemia la curva risulta essere diversa fino in caso di ipossia che la curva si discosta molto da quella normale

Il picco di velocità sistolica varia in base all'epoca gestazionale e in base alla concentrazione dell'emoglobina fetale.

Quando il picco di velocità sistolica dell'arteria cerebrale media è maggiore di 1,5 MoM vuol dire che c'è un'anemia; se il valore scende non c'è anemia.

Quindi la velocimetria doppler attualmente è la cosa migliore per predire e monitorizzare l'anemia fetale, con il cut off a 1,5.

Albero di un monitoraggio ecografico, abbiamo visto tutti i segni che possiamo riconoscere;

La velocimetria dell'arteria cerebrale media

- in una condizione normale si ripete dopo circa 15 giorni e se tutto è stabile il parto si esegue normalmente a termine
- quando invece è anormale e quindi all'ecografia abbiamo segni di ascite, idrope o quando abbiamo un'alterazione della velocimetria doppler e quindi il picco è maggiore di 1,5 MoM, se ci troviamo a meno di 34 sett., vanno eseguite delle procedure invasive intrauterine, quando siamo a più di 34 sett. si esplica il parto, previa stimolazione della maturità polmonare con il Bentelan.

In passato venivano eseguite l'amniocentesi o la cordocentesi ma sono delle procedure costose e presentano dei rischi, rischi di aborto e di emorragia materno-fetale e di parto pretermine.

- AMNIOCENTESI: si andava a determinare la misurazione della bilirubina amniotica perché, appunto avendo l'emolisi dei globuli rossi, si andava a vedere la bilirubina in circolo, e era possibile identificarla attraverso una misurazione della densità ottica,
- CORDOCENTESI: che viene eseguita solo quando, oltre al ruolo diagnostico, c'è anche quello terapeutico, e quindi quando è associata ad una trasfusione, altrimenti solo per diagnosi e per avere una certezza di anemia non viene eseguita.

Quindi cosa fare in caso di anemia fetale?

Possiamo eseguire o delle trasfusioni in utero o fare delle exsanguinotrasfusioni in utero.

- TRASFUSIONE IN UTERO: intorno alla 20 sett. è una procedura che non si fa di routine ed è riservato solamente ai casi molto gravi e consiste nell'infusione di un concentrato di globuli rossi Rh negativi nel feto;

può essere seguita sia per via intraperitoneale o per via intramuscolare dalla vena ombelicale, l'obiettivo è quello di correggere anemia, di conservare la volemia. Bisogna fare attenzione a correggere l'anemia in modo non troppo repentino, valutare il rischio di morte intrauterina.

Per quanto riguarda la via intraperitoneale, può portare ad una perforazione dei visceri invece per quanto riguarda la via attraverso la funicolocentesi può portare alla lesione del cordone.

Si utilizzano dei farmaci che riducono i movimenti fetali, così che se il feto, in quel momento non è in attività, il rischio di perforazione dei visceri o di lesione del cordone risultano essere minori.

È una procedura che non è priva di complicanze materne e fetali, (quaderno)

- EXANGUINOTRAFUSIONE: in utero è una procedura che viene eseguita entro la 32 sett. dopo di che si fa il parto.

L'obiettivo è di correggere l'emoglobina fetale e si utilizzano due vie, una per l'iniezione e l'altra per la sottrazione.

Parte tutto dalla vena ombelicale, quindi da una via si elimina il sangue e dall'altra è inserita.

Per quanto riguarda il neonato abbiamo i fattori che ci permettono di dire che il neonato è a rischio:

- il test di coombs diretto è positivo perché valutiamo proprio gli anticorpi presenti al livello del sangue del neonato
- quando l'emoglobina è inferiore a 14g/100 ml
- quando la bilirubina è maggiore a 3g/100ml

Quindi può verificarsi o con un'anemia congenita neonatale o con l'ittero grave del neonato che all'inizio è soltanto ipototonico o letargico e in seguito si presenta una crisi di apnea, ipertrofia fino ad avere il kernittero che è una condizione caratterizzata da una paralisi cerebrale, da una paresi dello sguardo, spasmi dovuti alla presenza di bilirubina indiretta che si è accumulata al livello dei nuclei della base.

In questo caso si può fare:

- la fototerapia e quindi il bambino viene esposto alle lampade fluorescenti. La luce degrada la bilirubina e quindi si evita l'accumulo a livello cerebrale
- o può essere eseguita una trasfusione e quindi sottrarre la quota di sangue al neonato attraverso la vena ombelicale e poi va sostituita con sangue compatibile.

Lo cosa importante è la prevenzione, non bisogna curare e identificare l'anemia ma l'importante è prevenire.

Quindi le linee guida ci suggeriscono di eseguire questa profilassi:

- in tutte le gravidanze tra 26-28 sett.
- quando ci sono tutte quelle situazioni che mettono a rischio di contatto tra il sangue materno e sangue fetale
- al momento del parto.

FATTORE KELL

Oltre al fattore D che è il più frequente, ci sono altri antigeni che sono implicati in questa condizione tra cui l'antigene C, E che presenta però un rischio limitato di ittero neonatale.

Abbiamo l'antigene Kell che presenta un rischio prenatale e post natale di circa il 2% infatti il sistema Rh e l'antigene Kell sono i responsabili di malattia emolitica del neonato con una percentuale elevata.

L'antigene kell è molto importante perché:

- non esiste un immunoprofilassi come per il D
- oltre a determinare un emolisi diretta
- porta anche ad una riduzione dell'emopoiesi fetale

Quindi agisce con un doppio meccanismo.

Quindi è vero che è meno frequente ma presenta questo rischio molto elevato.

Per cui in questo caso non abbiamo l'epatomegalia perché il fegato va incontro ad una maggior produzione, oppure non abbiamo un ingrandimento del volume placentare perché questo antigene porta proprio ad una soppressione.

In questo caso è importante eseguire un monitoraggio più intenso.

Quindi i punti chiave:

- determinare gruppo sanguigno fattore Rh
- test di Coombs indiretto all'inizio di ogni gravidanza
- in base al gruppo della signora si decide se effettuare il test di Coombs indiretto ogni mese se la signora è Rh negativa altrimenti ad inizio e fine gravidanza
- importante eseguire l'immunoprofilassi anti D al momento del parto oppure in tutte quelle condizione di potenziale trasfusione feto-materna come procedure diagnostiche invasive, distacco di placenta, perdite ematiche o aborti
- eseguire l'immunoprofilassi a 28 sett.
- non c'è possibilità di eseguirla per quelli diversi dal D come il Kell.