



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Anemia fetale - diagnosi, diagnosi differenziale e trattamento

- ***Dott.ssa Giorgia Burul***

Anemia fetale: diagnosi

1953 - *Bevis* → Amniocentesi
1958 - *Ian Donald* → Ultrasuoni
1961 - *Liley* → Spettrofotometria
1960 - *Fritz Fuchs* → Amniocentesi genetica
1983 - *Tietung Hosp.China* → Villocentesi
1985 - *J.C. Hobbins f: Daffos* → Cordocentesi
1990 - *Mari G* → Doppler flussimetria MCA

METODI NON INVASIVI

- Ecografia (segni)
- Velocimetria-Doppler

METODI INVASIVI

- Amniocentesi
- Cordocentesi

Ecografia

Segni:

- Cardiomegalia
- Versamento pericardico
- Versamento pleurico
- Epatomegalia
- Polidramnios
- Ascite
- Edema (> 5 mm)
- Idrope = accumulo di fluidi,

almeno 2 tra

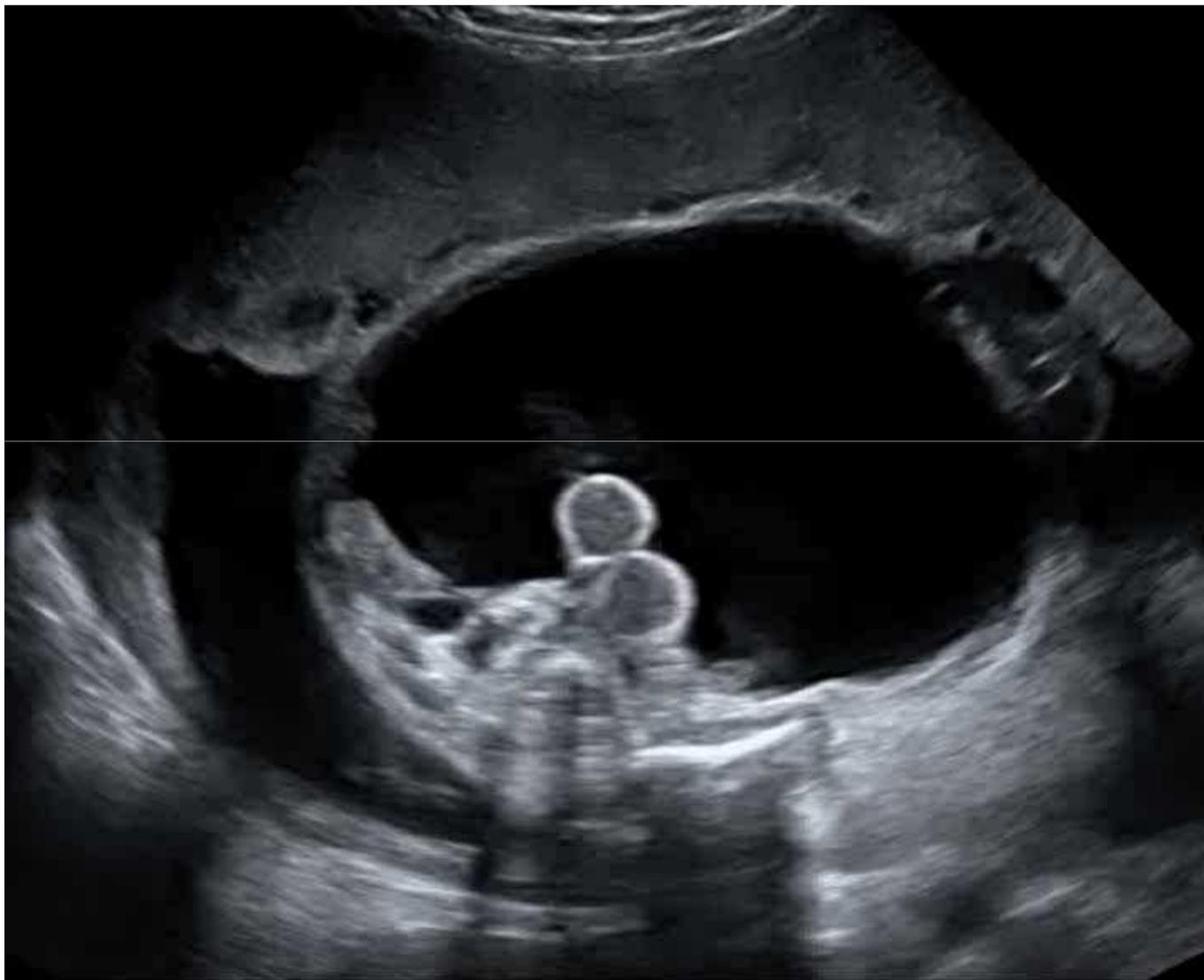
- edema
- ascite
- versamento pleurico
- versamento pericardico



Cardiomegalia



Ascite - Idrope



Velocimetria-Doppler

Meccanismi di adattamento fetale

- Anemia acuta:
 - ↑ flusso sanguigno cerebrale e cardiaco
 - ↓ flusso a reni, intestino, muscoli e cute
- Anemia cronica:
 - ↓ resistenza in tutti i tessuti tranne nella placenta
 - ↑ output cardiaco, circolaz coronarica, aortica, cerebrale
- ↓ viscosità ematica → ↑ velocità di picco sistolico
- Picco sistolico arteria cerebrale media (MCA PSV) ↔ picco sistolico aorta
- (Hct fetale ↔ velocità di flusso nel dotto venoso)

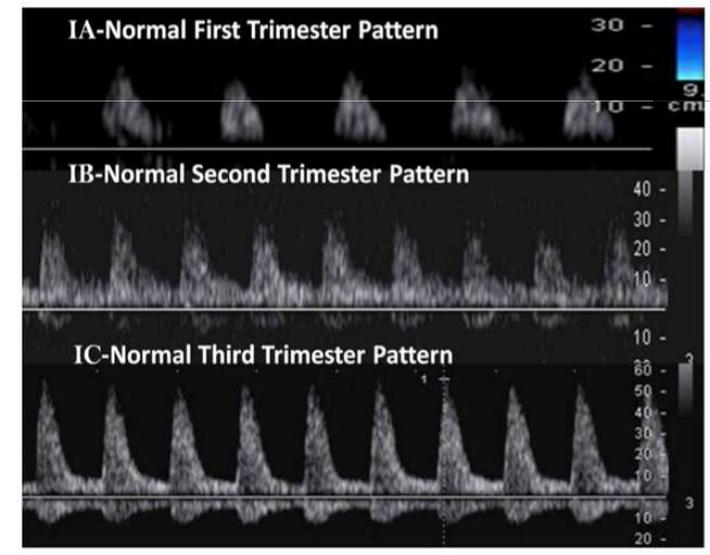
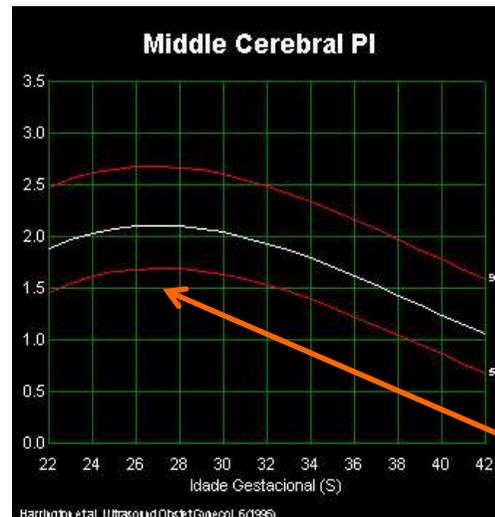
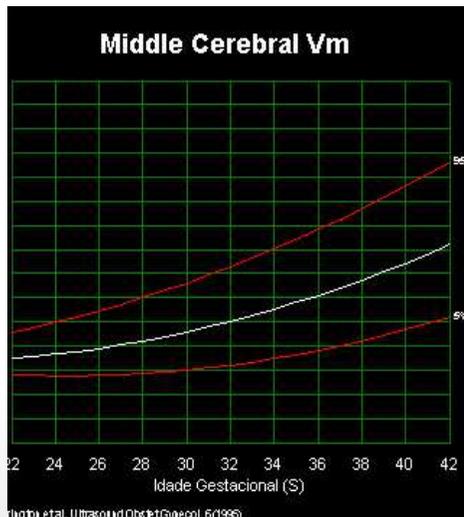
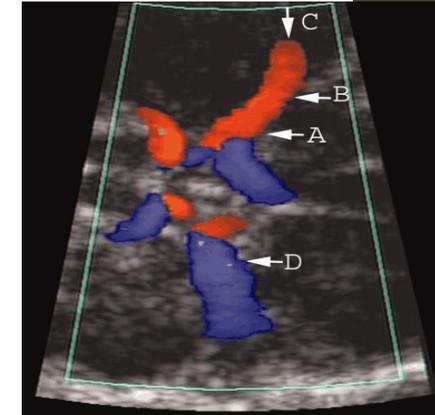
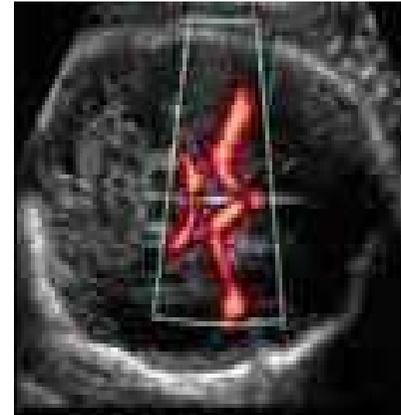


In feti non idropici questo *metodo non invasivo* può individuare forme severe o moderate di anemia fetale, basandosi sull'**incremento di MCA PSV**

Arteria Cerebrale Media (MCA)

MISURAZIONE MCA DOPPLER

- Ramo medio del circolo di Willis, decorre anteriormente e temporalmente
- Ingrandire il circolo di Willis (2/3 schermo)
- Visualizzare l'intero vaso se possibile
- Vaso parallelo al fascio di ultrasuoni, angolo 0°
- Misurazione vicino al punto di efflusso dalla carotide interna



Normale ↓ flusso cerebrale diastolico a 25-30 sg (> resistenza, > PI) per ↑ moltiplicazione cellulare cerebrale, seguita da progressiva ↓ della resistenza (< PI)

Arteria Cerebrale Media (MCA)

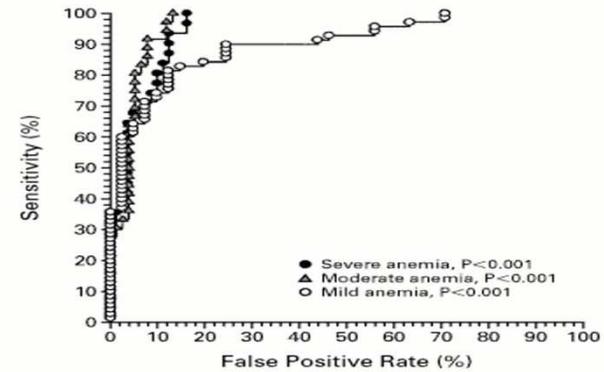
- 1990 *Mari G* → MCA per diagnosi di anemia
- 2000 *Mari G* → studio multicentrico:
 - 110 feti alloimmunizzazione, 265 normali
 - cordocentesi + MCA Doppler a tutti



- Sensibilità MCA PSV per anemia moderata e severa in feti senza idrope
= 100% (FP = 12%)

- Sensibilità → 87-90%
- Specificità → 88-100%
- VPP → 53-74%
- VPN → 98-100%

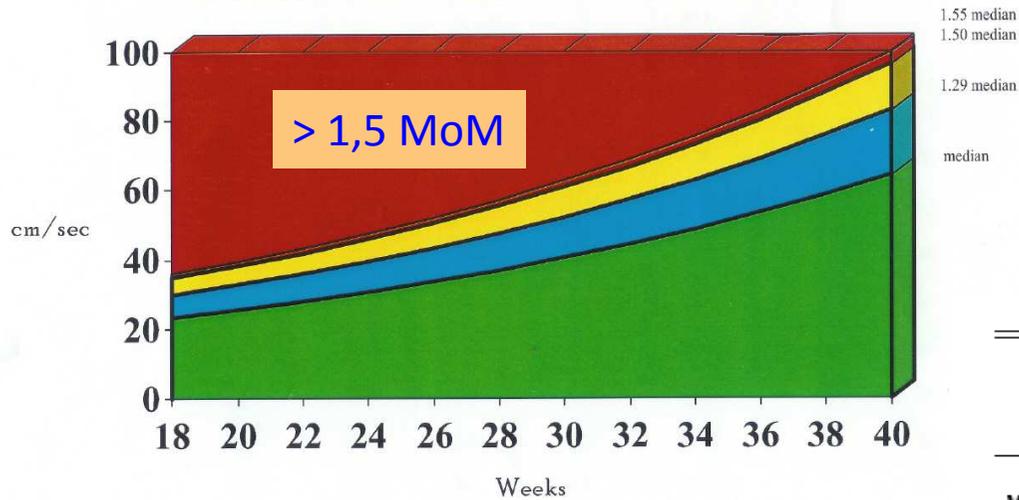
Dati combinati da 7 studi: alloimmunizzazione e parvovirus B19



Weeks Gestation	Hgb Values	Multiples of the Median				
		1.16 (95°)	1.00	0.84 (5°)	0.65	0.55
18		12.3	10.6	8.9	6.9	5.8
20		12.9	11.1	9.3	7.2	6.1
22		13.4	11.6	9.7	7.5	6.4
24		13.9	12.0	10.1	7.8	6.6
26		14.3	12.3	10.3	8.0	6.8
28		14.6	12.6	10.6	8.2	6.9
30		14.8	12.8	10.8	8.3	7.1
32		15.2	13.1	10.9	8.5	7.2
34		15.4	13.3	11.2	8.6	7.3
36		15.6	13.5	11.3	8.7	7.4
38		15.8	13.6	11.4	8.9	7.5
40		16.0	13.8	11.6	9.0	7.6
				mild anemia	moderate anemia	severe anemia

Arteria Cerebrale Media (MCA)

EXPECTED PEAK VELOCITIES OF SYSTOLIC BLOOD FLOW IN THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY AS A FUNCTION OF GESTATIONAL AGE*



■ <1.00 median ■ median to 1.29 median ■ 1.29 to 1.50 median
■ 1.50 to 1.55 median ■ >1.55 median

*Axial section of the brain including the cavum septum pellucidum and thalami. Middle cerebral artery close to the origin at 0 degrees. Highest point of waveform is recorded

- Rischio di anemia ↑ se **MCA PSV ≥ 1.50 MoM**
- Feti con MCA PSV < 1.50 MoM
→ normali o anemia lieve

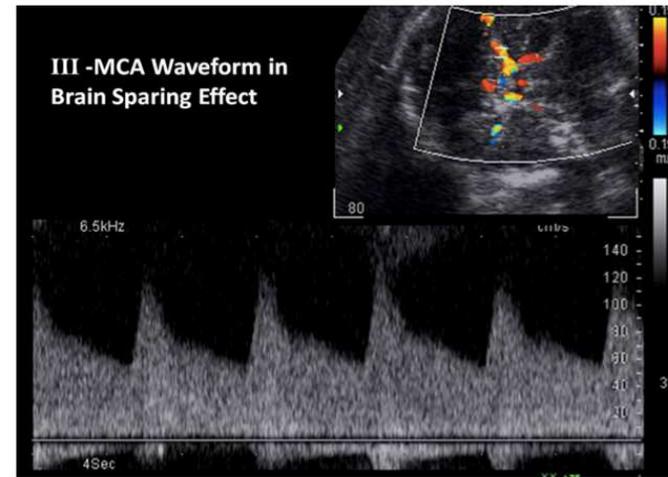


TABLE 3. EXPECTED PEAK VELOCITY OF SYSTOLIC BLOOD FLOW IN THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY AS A FUNCTION OF GESTATIONAL AGE.

WEEK OF GESTATION	MULTIPLES OF THE MEDIAN			
	1.00 (MEDIAN)	1.29	1.50	1.55
	cm/sec			
18	23.2	29.9	34.8	36.0
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	47.6	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.5	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.0	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

Mari G et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal an to maternal red-cell alloimmunization. N Eng J Med 2000;342:9-14

Arteria Cerebrale Media (MCA)

Vantaggi

- Efficace per diagnosi di anemia fetale (più sensibile dell'amniocentesi)
- Risparmia il 70% delle procedure invasive
- Evita ulteriore sensibilizzazione da sanguinamenti collegati alle procedure invasive
(2-10% dopo amniocentesi, 50% dopo FBS)

Limitazioni

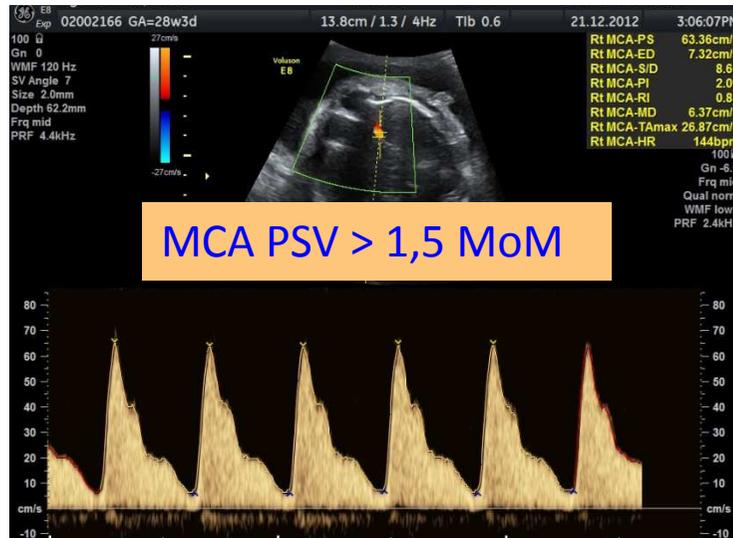
- Angolo di insonazione > 30°, MCA distale → MCA-PSV sottostimato
- ↓ sensibilità per forme lievi di anemia → NO clinicamente importante (no tto)
- ↓ sensibilità dopo più trasfusioni (≥ 3)
- ↓ accuratezza se alterata emodinamica cerebrale fetale
(ventricolomegalia severa, lesioni cistiche calcifiche, tumori solidi, malformazioni vascolari)
- ↓ specificità dopo 35 sg
- Dipende da un normale output VS → idrope fetale, cardiomiopatia !!
- Infuenzato da fattori: fetal behavioral state, farmaci materni, travaglio
- Costrizione vascolare intermittente → MCA-PSV sovrastimato

Pereira L et al. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1002-6

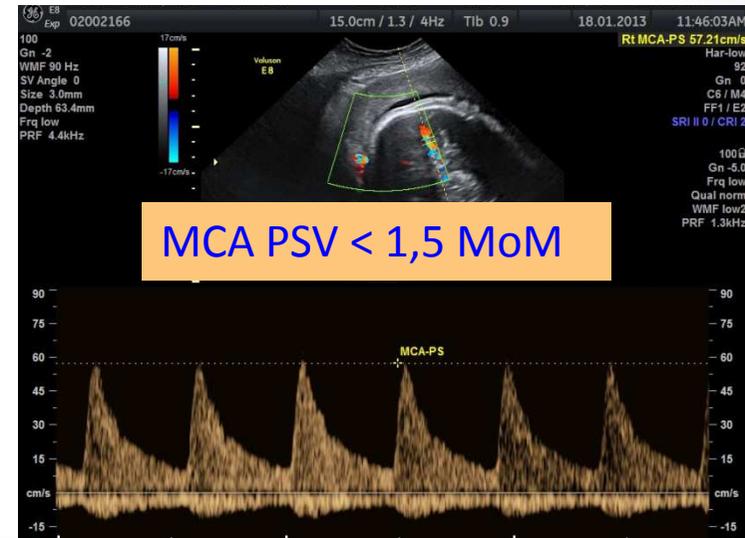
Andrei C et al. The Value of Reference Ranges for Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in the Management of Rhesus Alloimmunized Pregnancies. J Clin Med 2012; 7: 14-19

Arteria Cerebrale Media (MCA)

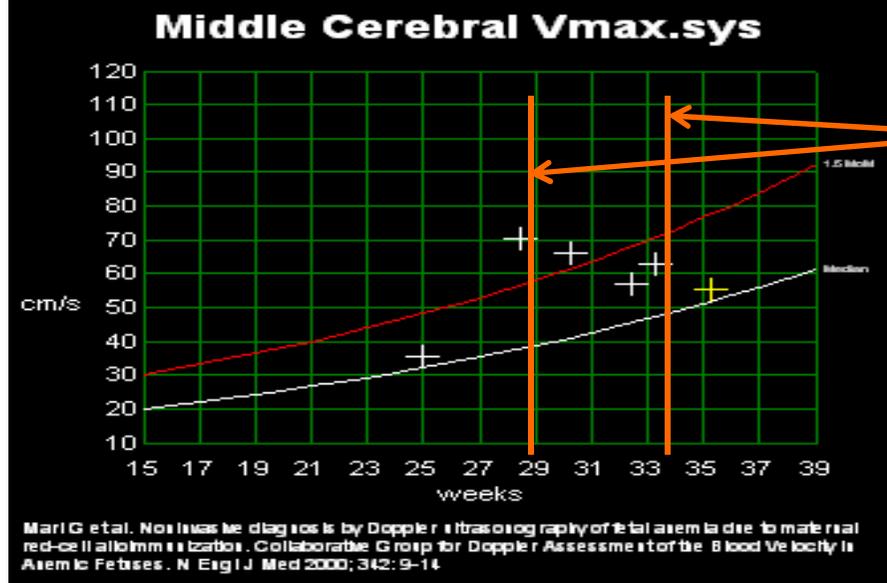
Caso di alloimmunizzazione RhD



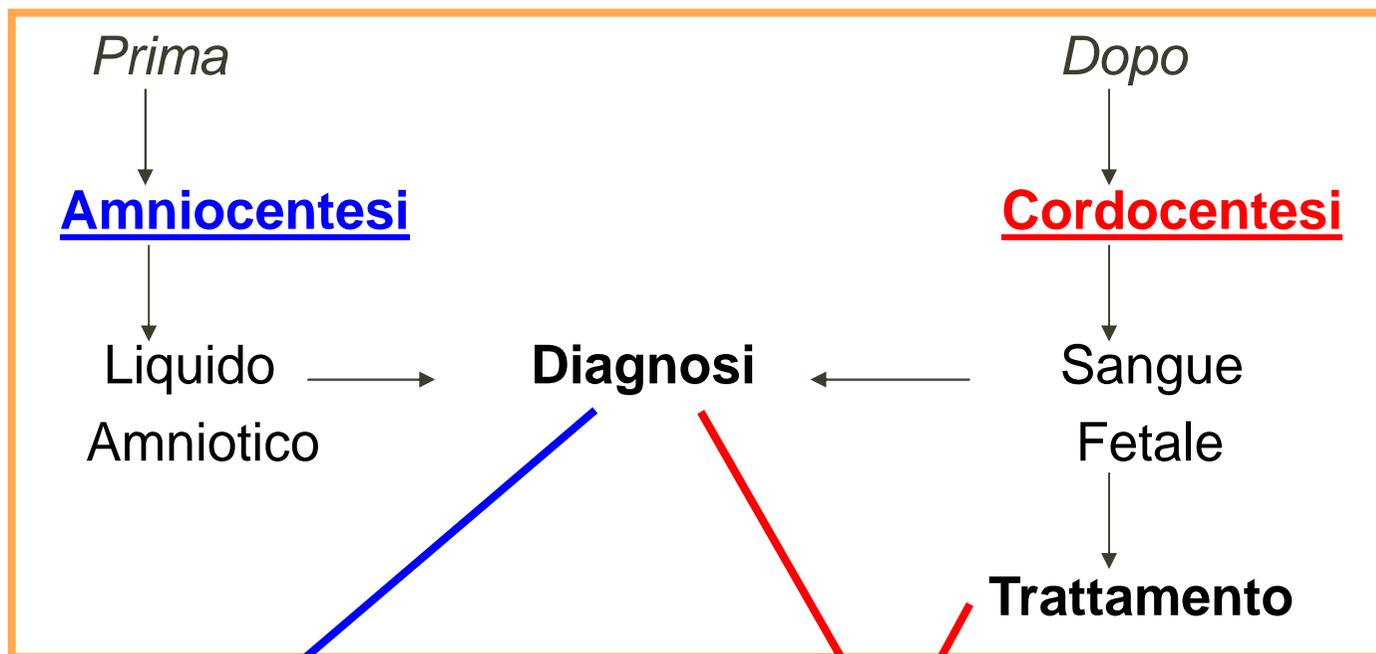
28+3 sg



32+3 sg



Diagnosi invasiva



- Cariotipo
- Alloimmunizzazione
- Malattie metaboliche
- Infezioni congenite
- Disordini genetici

- Cariotipo
- Disordini genetici
- Infezioni congenite
- Alloimmunizzazione
- Porpora trombocitopenica idiopatica
- Trasfusione intravasolare - Farmaci

Amniocentesi

Utilizzi

- Alloimmunizzazione:
feti affetti da emolisi secernono alti livelli di bilirubina nel LA
 → bilirubina rilevata dalla spettrofotometria (*curva di Liley*)
- Analisi genetica
 → emoglobinopatie fetali
- Infezioni → Parvovirus, CMV...

Cordocentesi

Utilizzi

- Analisi genetica 38%
- Alloimmunizzazione 23%
- Infezione 10%
- Idrope Non-immune 7%

Complicanze

- Morte fetale - in base alle condizioni fetali (1-2%, range <1% - 50%)
- Bradicardia - generalmente transitoria
- Sanguinamento - generalmente transitorio e lieve
- PROM e/o Travaglio pretermine
- Infezione - rara
- Emorragia feto-materna - range 16.6-65%
- Ematoma del cordone - + comune in infusione
- Fallimento della procedura

Anemia fetale: diagnosi differenziale

1. Trasfusione feto-materna
2. Infezione da Parvovirus
3. Malattia emolitica feto-neonatale (alloimmunizzazione)
4. Altre cause di anemia

1. Trasfusione feto-materna

- Lievi perdite di sangue fetale possono iniziare sin dalla metà del 1° trim
 ↔ breccia nell'integrità della barriera placentare
- Normale volume di sangue fetale perso : ≤ 0.1 mL (75-98% delle gravidanze)
 (volume ematico fetale = 150 mL/kg)
- **Trasfusione feto-materna (TFM)** = perdita di sangue fetale ≥ 30 mL
 → avviene nello 0.3% delle gravidanze altrimenti non complicate
- **TFM massiva** = { perdita ≥ 150 mL (≥ 50% del volume ematico)
 { perdita ≥ 20 mL/kg (20% del volume fetoplacentare)
- 1 MEU ogni 50 è probabilmente causata da TFM
 (perdita del 25% del volume ematico dovrebbe essere considerata presuntiva di causalità)

Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal Hemorrhage: Incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. Transfusion 1990; 30:344-357

Bakas P et al. Massive fetomaternal hemorrhage and oxytocin contraction test: case report and review Arch Gynecol Obstet. 2004 Jan ;269 (2):149-51 14648183 (P,S,G,E,B)

Bianchi DW, Romero R. Biological implications of bi-directional fetomaternal cell traffic: a summary of a National Institute of Child Health and Human Development-sponsored conference. J Matern Fetal Neonatal Med. 2003;14(2):123

1. Trasfusione feto-materna

EZIOLOGIA

- Anomalie della placenta o del cordone ombelicale
- Rottura di vasa previa
- Inserzione velamentosa di funicolo
- Corioangioma
- Coriocarcinoma
- Trauma Materno
 - Traumatismo diretto sull'addome
 - Incidente automobilistico
 - Altri traumi
- Procedure ed interventi
 - Amniocentesi
 - Villocentesi
 - Rivolgimento esterno
- Cause sconosciute (fino all'82%)

1. Trasfusione feto-materna

DIAGNOSI

- Riduzione o assenza di MAF
- Alterazioni CTG:
 - ritmo sinusoidale
 - ridotta variabilità
 - decelerazioni
- Segni ecografici di anemia (segno iniziale nel 35%) e/o idrope fetale
- Fibrillazione atriale fetale
- MEU

- *Test di Kleihauer-Betke*
- *Aumento di alfa-feto proteina sierica materna*
- *Citometria di flusso*

1. Trasfusione feto-materna

Test di Kleihauer-Betke (eluizione acida)

- Descritto nel 1957
- Diffusamente accettato come metodo standard per la rilevazione di emorragia feto-materna
- Stessa accuratezza di altri metodi più costosi e tecnicamente più complicati (citometria di flusso)
- GR fetali identificati nel circolo materno perchè resistenti all'eluizione acida → 

Svantaggi

- Quantificazione soggettiva dell'Hb fetale
- Falsi positivi in caso di malattia ereditaria con persistenza di Hb fetale (sickle cell trait)
- Costi elevati

Salim R, Ben-Shlomo I, Nachum Z, et al. The incidence of large fetomaternal hemorrhage and the Kleihauer-Betke test. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1039

Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha feto protein. *Prenat Diagn* 2007. Feb;27(2):139-142. doi: 10.1002/pd.1632

1. Trasfusione feto-materna

Alfa-feto proteina sierica materna

- *Vantaggi:* {
 - E' stabile
 - Non è influenzata dalla agglutinazione di emazie fetale
 - Maggior sensibilità ed affidabilità rispetto al Kleihauer test nel valutare TFM prima delle 10 sg
- *Svantaggi:* {
 - Aspecifica
 - Livelli di AFP variano durante la gestazione

Citometria di Flusso

- Richiede strumenti specifici non facilmente disponibili
- Identifica le cellule sulla base delle dimensioni (GR fetali sono più grandi dei GR materni)
- Cellule fetali possono inoltre essere marcati con Ac monoclonali identificabili con citometria di flusso

1. Trasfusione feto-materna

PROGNOSI E PREVENZIONE

- Outcome a lungo termine per neonati affetti da TFM massiva
→ sfavorevole (morte o disfunzioni SNC)
- Eziologia non chiara → difficile quantificare il rischio per gravidanze successive e raccomandare strategie per prevenire la ricorrenza
- Importanza di MAF e monitoraggio nel 3° trimestre
(NST, ECO per valutare anemia o idrope)
- Precedente TFM catastrofica o multipli fattori di rischio per outcome sfavorevole → KB tests seriali (ma interpretazione controversa)

2. Infezione da Parvovirus

EPIDEMIOLOGIA

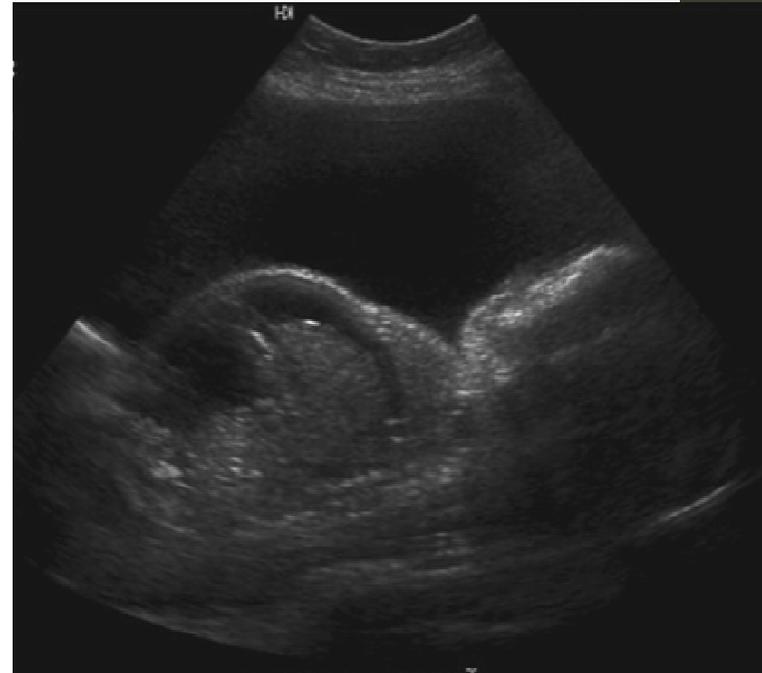
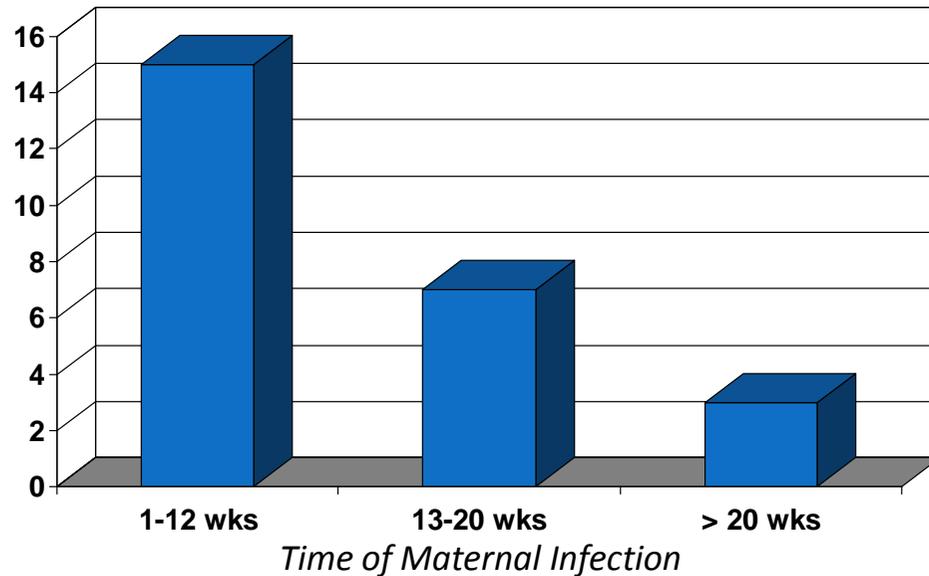
- DNA virus
- Trasmissione: particelle respiratorie, sangue
- Periodo di incubazione = 4-20 giorni
- Quinta malattia (eritema infettivo), crisi aplastica

INFEZIONE CONGENITA

- Avviene 4-6 settimane dopo l'infezione materna
- Virus attraversa la placenta e distrugge le cellule precursori della linea eritroide (si unisce ad AgP sulla superficie di eritrociti, blasti, megacariociti, placenta, cellule endoteliali, fegato e cardiomiociti)
- ↑ massa globulare, ↓ emivita dei GR
- Anemia fetale → scompenso cardiaco cengestizio ad alto output
→ idrope fetale (soprattutto se < 20 sg)
- Virus colpisce anche direttamente le cellule miocardiche

2. Infezione da Parvovirus

Rischio di infezione congenita



- Rischio di morte fetale ↑ se infezione durante il 2° trimestre (12%)
- Minimo rischio per il feto se infezione durante il 1° o 3° trimestre

2. Infezione da Parvovirus

DIAGNOSI

Combinazione di

1. *Esposizione materna*
2. *Sieroconversione materna*
3. *Anemia fetale*

- Segni ecografici
- Velocimetria Doppler: MCA
- Test di Coombs Diretto Negativo
- Trombocitopenia (variabile)
- Bassa conta di reticolociti
- Normali livelli di bilirubina
- Enzimi epatici elevati

Infezione materna

CONDIZIONE CLINICA	IgM	IgG
Suscettibile	Neg	Neg
Immune	Neg	Pos
Infezione acuta	Pos	Neg
Infezione subacuta	Pos	Pos

4. *Identificazione* di $\left\{ \begin{array}{l} \text{DNA specifico virale nei tessuti fetali, LA} \\ \text{inclusioni nucleari nei precursori dei GR fetali} \end{array} \right.$

2. Infezione da Parvovirus

TRATTAMENTO

- Vista la associazione con trombocitopenia:
Transfusione intrauterina di GR e piastrine
- Se la conta di reticolociti è alta → no altre transfusioni

PROGNOSI

- I feti trasfusi nati vivi con un buon livello di Hb, non presentano lesioni da Parvovirus nella vita post-natale
- Se il neonato sopravvive allo stato idropico, la prognosi a lungo termine è generalmente favorevole
- Miglior sviluppo neurologico dopo trasfusione

De Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. Am J Obstet Gynecol 2012;206:204.e1-5

Puccetti C et al. Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. Prenatal Diagnosis 2012, 32, 897–902

3. Alloimmunizzazione

- Alloimmunizzazione eritrocitaria: incompatibilità gruppo sanguigno materno - fetale
- Diversi Ag eritrocitari coinvolti
- Ac materni prodotti (5-15 sett dopo) in risposta a cellule eritrocitarie fetali nella circolazione materna – **sensibilizzazione** (parto, IVG, aborti, procedure invasive, trasfusioni)
- La maggior parte dei casi è probabilmente il risultato di un'emorragia transplacentale "silente"

Malattia emolitica

- Lieve: Hb > 12-13 g/dL, no segni ecografici
- Moderata: Hb 7-12 g/dL, possibili segni ecografici
- Severa: Hb < 7 g/dL, generalmente segni ecografici

TABLE 2. ERYTHROCYTE ANTIBODIES IN THE 110 MOTHERS WITH RED-CELL ALLOIMMUNIZATION.*

ALLOANTIBODY SPECIFICITY	NO. OF WOMEN
D	77
C	2
c	2
E	4
D and C	3
D and E	2
D and Kidd	1
D and Kell	1
Kell	14
Kell and M	1
Kell and E	1
Duffy	1
Kell, E, c	1

*One woman had triplet fetuses, of which two were at risk (the third was Rh-negative).

Mari G et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anaemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Eng J Med 2000;342:9-14.

1. INCOMPATIBILITA' ABO

- Non comune , generalmente lieve, non evidente fino a dopo il parto
- madre O, feto A o B

2. ALLOIMMUNIZZAZIONE RH

- RhD
- non-RhD (E, e, C, c)

3. ALLOIMMUNIZZAZIONE NON-RH

- Kell
- Duffy

3. Alloimmunizzazione

Risposta immune materna

- Risposta primaria lenta e principalmente *IgM* mediata
 - *IgM* NON attraversano la placenta
- Risposta secondaria principalmente *IgG* mediata
 - *IgG* attraversano la placenta
 - risposta secondaria richiede basse dosi di Ag
- *IgG* materne → Anemia fetale emolitica → ↑ bilirubina indiretta
- Ematopoiesi extramidollare → epatosplenomegalia
- ↑ spessore placentare, polidramnios
- Idrope fetale (scompenso cardiaco, accumulo di fluidi in organi e tessuti)
- Morte fetale

L'incompatibilità ABO riduce il rischio di sensibilizzazione RhD del 4-5%
↔ rapida clearance di eritrociti fetali incompatibili, con riduzione dell'esposizione complessiva all'antigene D

3. Alloimmunizzazione

Anti-RhD

Anti-Rhc

- Associati a severa malattia emolitica fetoneonatale (HDFN)

Anti-RhC, RhE, Rhe

- Generalmente presenti a basso titolo in associazione con Ac anti-D
- Raramente riportate trasfusioni intrauterine

➔ Titolo di Coombs materno soglia per sospetto di anemia fetale in alloimmunizzazione Rh: **≥ 1:32**

Anti-Kell

- 24 antigeni - più comuni sono gli antigeni Kell (K, K1) e cellano (k, K2)
- Tutti gli individui positivi per tali antigeni sono eterozigoti
- HDFN severa in caso di alloimmunizzazione Kell K1 può avvenire a titoli anticorpali materni inferiori rispetto alla forma Rhesus

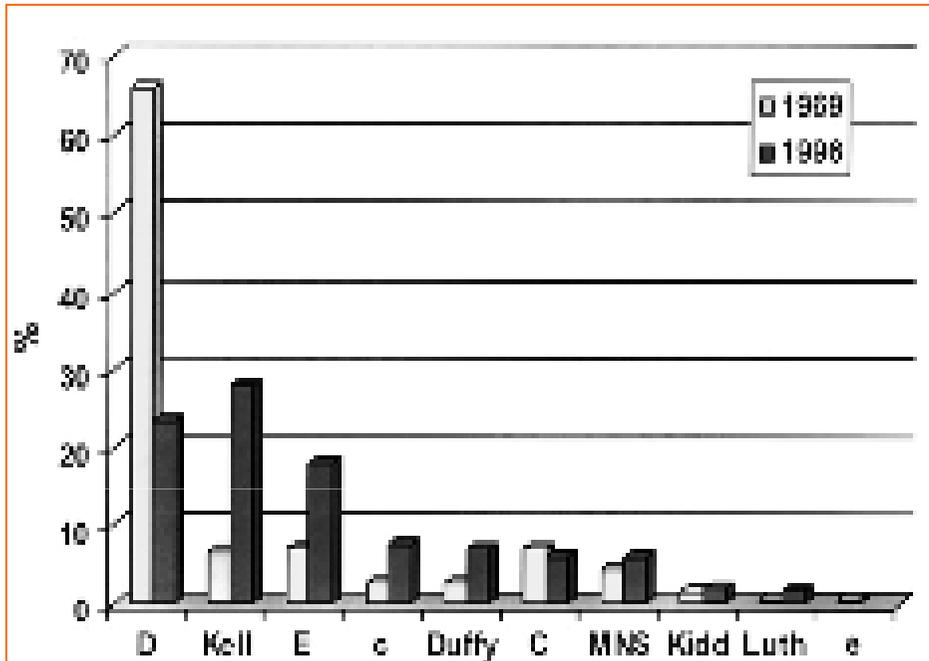
➔ Titolo di Coombs materno soglia per sospetto di anemia fetale in alloimmunizzazione Kell: **≥ 1:8**

Spong et al. Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. Am J Obstet Gynecol 2001;185:481-4

Joy et al. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. Obstet Gynecol 2005;105:24-8

Van Wamelen et al. Obstetric history and antibody titer in estimating severity of Kell alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 2007;109:1093-8

3. Alloimmunizzazione



- 1969, *Queenan et al*
 - 18,000 screening prenatali per anticorpi eritrocitari associati con HDFN
- 1996, *Geifman-Holtzman et al*
 - 37,000 sieri da donne in età riproduttiva

- In seguito all'utilizzo di **RhD Ig**, l'incidenza di alloimmunizzazione RhD è diminuita da 16.5 casi per 1000 (1969) a 2.7 per 1000 (1996)
- Ig profilattiche per prevenire la formazione materna di anticorpi contro altri antigeni eritrocitari non sono disponibili al momento (rarietà)
- L'alloimmunizzazione Kell era maggiore nel 1996 rispetto al 1969, superando l'alloimmunizzazione RhD come causa di HDFN

Queenan et al. Irregular antibodies in the obstetric patient. *Obstet Gynecol* 1969;34:767-71

Geifman-Holtzman et al. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997;89:272-5

3. Alloimmunizzazione: management

PAZIENTI RhD neg NON SENSIBILIZZATE → PREVENZIONE

- *Cochrane Systematic Review* : **Profilassi pre- e post-natale con Ig anti-D**

→ ↓ significativa del rischio di alloimmunizzazione a 6 mesi dopo il parto (RR 0.04)
e in gravid successive (RR 0.12)

- Rh-immune globulin (RhIgG) 300 mcg a 28 sq (300 mcg coprono 15 ml cell fetali)
- IgG postpartum (entro 72h): una 2^a dose di RhIgG viene somministrata se il neonato è RhD-pos o Du-pos

+ Somministrazione di RhIgG:

- Aborto o IVG o mola idatiforme
- Gravidanza ectopica ??
- Amniocentesi, Villocentesi
- Placenta previa con sanguinamento
- Sospetto distacco di placenta
- MEU
- Trauma diretto sull'addome
- Rivolgimento esterno

RhIgG possono essere ripetute
dopo 12 sett se necessario

Se RhIgG somministrate verso il
termine di gravidanza

→ non serve ripetere
somministrazione dopo il parto
(*se entro 3 sett*)

3. Alloimmunizzazione: management

PAZIENTI SENSIBILIZZATE

- Pazienti sensibilizzate → dosaggio seriale del titolo di anticorpi
- Livello critico (≥ 32 per Rh, ≥ 8 per Kell)
 - ulteriori valutazioni per determinare anemia fetale



Determinazione di anemia fetale

- In passato: *amniocentesi seriali* → bilirubina nel LA (*curva di Liley*)
- In alternativa: *cordocentesi*
- Oggi → MCA peak systolic velocity

3. Alloimmunizzazione: management

Amniocentesi seriali

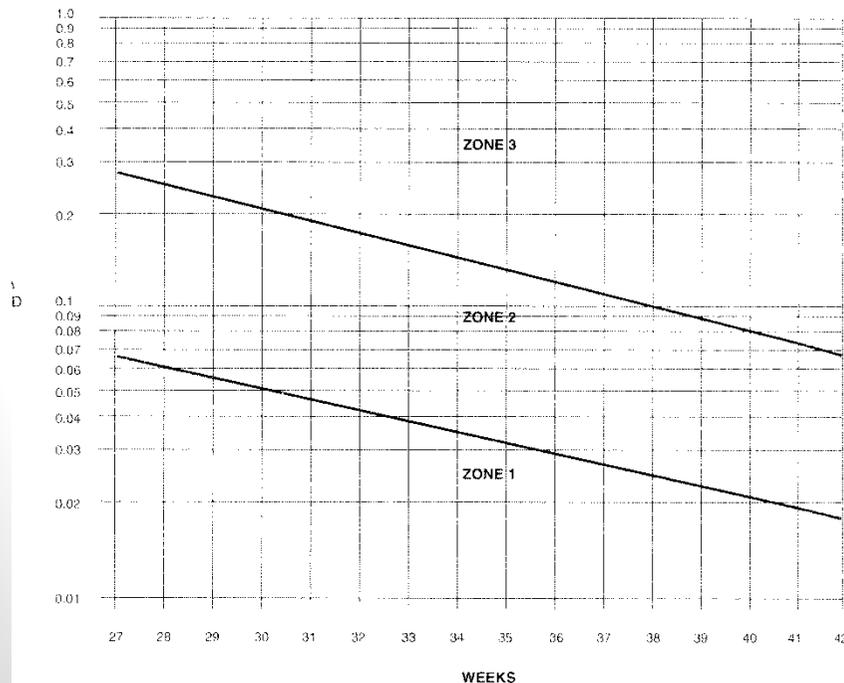
Feti affetti da emolisi secernono alti livelli di bilirubina nel LA:

bilirubina rilevata dalla *spettrofotometria* che misura l'adsorbanza ad una lunghezza d'onda di 450nm in LA schermato dalla luce

➡ Amniocentesi seriali ➡ $\Delta 450$ tracciati nella curva di Liley

27-41 sg (normale picco di bilirubina a 23-25 sg)

$\Delta OD 450 = \text{valore attuale} - \text{valore atteso}$



Zona 1 = mild or no disease

➡ amniocentesi ogni 3 sett (fino a termine)

Zona 2 = intermediate disease

➡ amniocentesi ogni 1-2 sett (fino 36-38 sg)

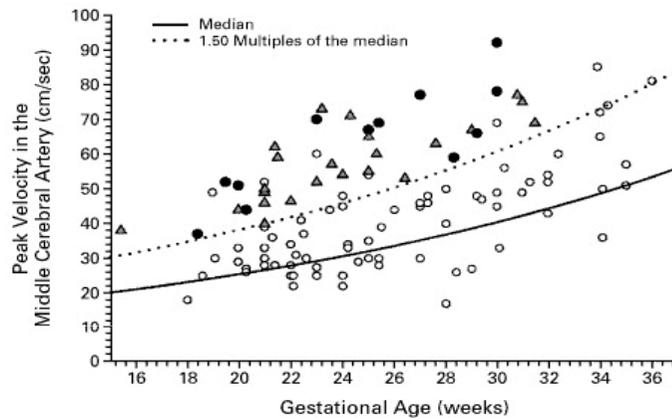
> metà Zona 2 ➡ IUT o parto

Liley AW. Liquor amnii analysis in management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. J Obstet Gynecol 1961; 82: 1359-70

3. Alloimmunizzazione: management

Velocimetria Doppler

Mari et al (2000) + Divakaran et al (2001) + Oepkes et al (2006) + Picklesimer et al (2007)



MCA peak systolic velocity

TRATTAMENTO dell'anemia

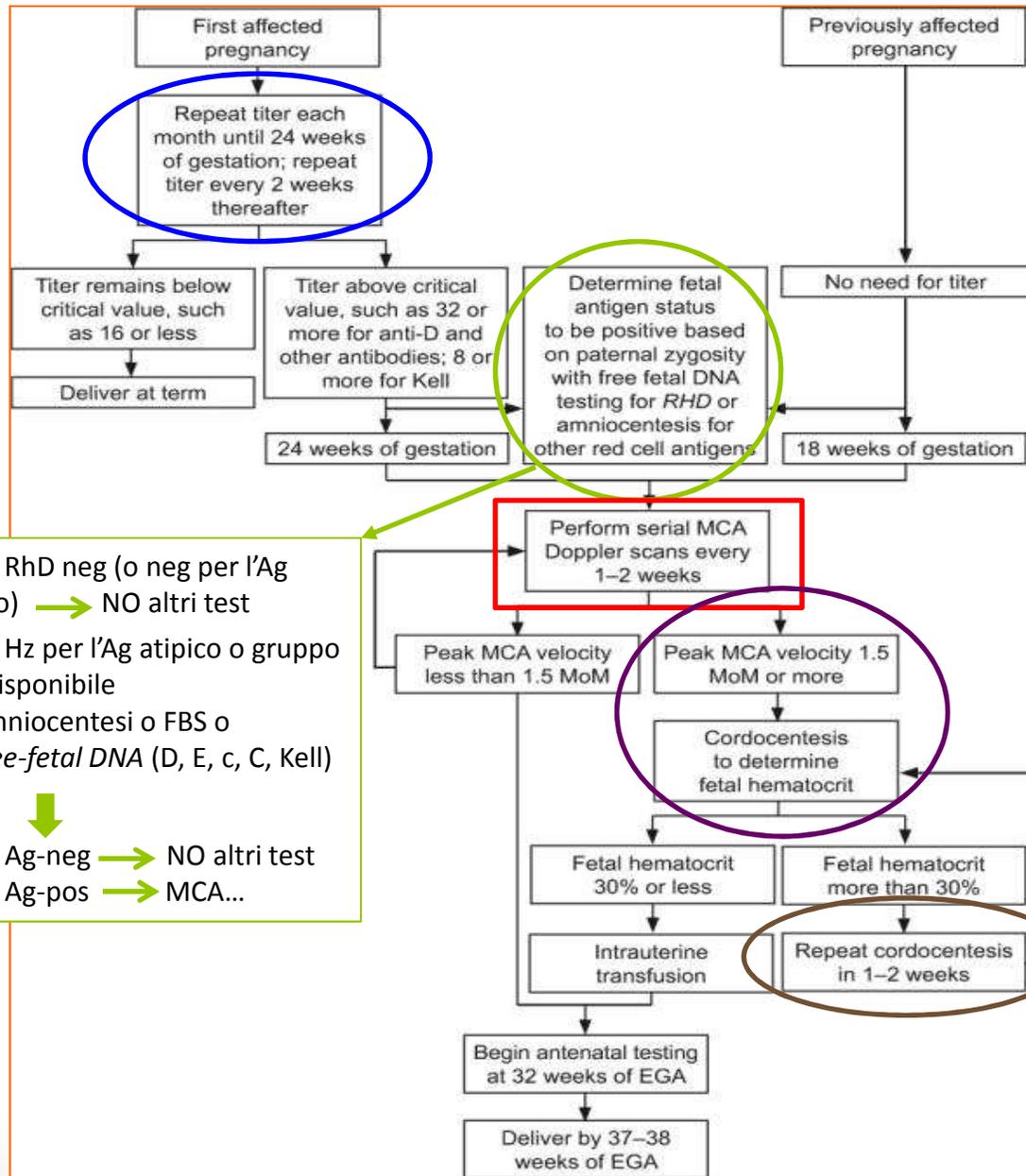
- Transfusione intrauterina
- Immunoglobuline endovena

Mari G et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anaemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Eng J Med* 2000;342:9-14

Oepkes D et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anaemia. *N Eng J Med* 2006;355:156-64

Picklesimer et al. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Nov;197(5):526.e1-4

3. Alloimmunizzazione: management



Algoritmo per il management clinico in caso di alloimmunizzazione eritrocitaria

Moise KJ and Argoti PS. Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;120(50):1132-1139

Kenneth J et al. Management and Prevention of Red Cell Alloimmunization in Pregnancy. A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2012;120:1132-39

- Padre RhD neg (o neg per l'Ag atipico) → NO altri test
- Padre Hz per l'Ag atipico o gruppo non disponibile → amniocentesi o FBS o *free-fetal DNA* (D, E, c, C, Kell)

- Feto Ag-neg → NO altri test
- Feto Ag-pos → MCA...

???

MCA, middle cerebral artery; MoM, multiples of the median; EGA, estimated gestational age.

4. Altre cause di anemia fetale

- Deficit di G-6-PD → emolisi

- α -talassemia omozigote (emoglobinopatia di Bart)
- Anemia congenita diseritropoietica
- Sdr Diamond-Blackfan (deficit eritroide)
- Anemia di Fanconi (pancitopenia)
- Leucemia fetale
- Sferocitosi ereditaria letale
- Infezioni (toxoplasmosi, CMV, coxsackie)
- Emocromatosi congenita

Alterata
produzione
di GR

- Emorragia intracranica o intraventricolare
- Lacerazione epatica o subcapsulare
- Trombocitopenia fetale isoimmune
- Tumori – teratoma sacrococcigeo
- Twin-to-twin trasfusione

Emorragia
fetale

Emocromatosi congenita

= Malattia metabolica, accumulo severo di ferro a carico di fegato, cuore, pancreas e altri tessuti del feto/neonato

Diagnosi (generalmente post-natale)

- Diagnosi = esclusione di altre forme di insuff epatica
- Definizione clinica: $\left\{ \begin{array}{l} - \text{ severa epatopatia neonatale} \\ - \text{ + siderosi extraepatica} \end{array} \right.$
- Patogenesi incerta (*HFE*, deposito di ferro, IgG...)

Clinica

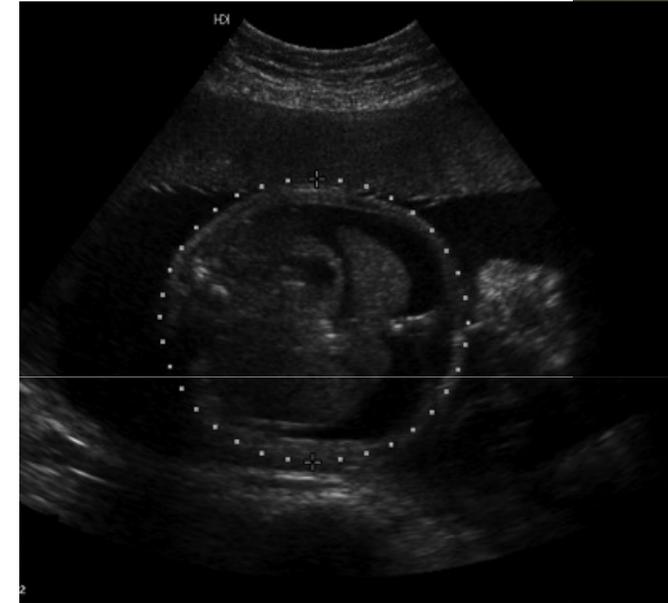
- IUGR, Anemia, Trombocitopenia,
- Iperbilirubinemia, Ipoglicemia, Coagulopatia
- Epatosplenomegalia, Ittero, Ascite, Idrope, MEU

Trattamento

- Exchange transfusion
- Trapianto di fegato
- IVIg prenatali (prevenzione ricorrenza)

Prognosi

- Tasso di ricorrenza = 60 - 80%
- Tasso di sopravvivenza = 10 - 20%



Whittington, P.F. Neonatal Hemochromatosis: A congenital alloimmune hepatitis (2007) *Seminars in Liver Disease*. 27(3); 243-250. Pan, X. et al. Novel Mechanism of Fetal Hepatocyte Injury in Congenital Alloimmune Hepatitis Involves the Terminal Complement Cascade (2010) *Hepatology*. 51(6); 2061-2068. Rand, E. B. et al. Treatment of Neonatal Hemochromatosis with Exchange Transfusion and Intravenous Immunoglobulin (2009) *J. Pediatr.* 155(4); 566-571. Knisely, A.S. Mieli-Vergani, G. Whittington, P.F. Neonatal Hemochromatosis (2003) *Gastroenterology Clin N Amer.* 32; 877-889. Whittington, P.F. Outcome of Pregnancies at Risk for Neonatal Hemochromatosis Is Improved by Treatment With High-Dose Intravenous Immunoglobulin (2008) *Paediatrics*. 121:e1615-21

Anemia fetale: trattamento

- **Immunologico**

contro gli anticorpi circolanti



**Immunoglobuline
endovena**

- **Trasfusionale**

Recupero cellulare



**Globuli Rossi
± Piastrine**

IV Ig - alloimmunizzazione

- Esperienze precedenti in casi di platelet alloimmunisation
- Possono migliorare la patologia e permettere minori e più tardive IUT
- Ruolo particolare in pz con alloimmunizzazione severa in gravid precedenti
 - ↓ induzione iatrogena di alloimmunizzazione eritrocitaria materna

Possibile meccanismo di azione:

- Inibizione del passaggio transplacentare di Ac contro RBC
- Blocco del sist reticoloendoteliale fetale → ↓ fagocitosi di RBC sensibilizzate
- Downregulation della risposta immune materna mediante ↑ della funzione delle suppressor cell, con inibizione della sintesi di Ac

Indicazioni:

- titoli molto elevati di Ac ($\geq 1:256$)
- < 28 sg
- NO segni di idrope
- Storia di morte fetale dovuta ad idrope

Controindicazioni specifiche:

- Precedente episodio anafilattico (raro)
- Deficit selettivo di IgA



400 mg/kg/die per 5 gg (con infusioni ripetute ogni 15-21 gg)

IV Ig - emocromatosi

- Emocromatosi neonatale è spesso il risultato di alloimmunità materna diretta contro il fegato fetale
- Immunoglobuline intravenose (IVIg) per prevenire forme severe ricorrenti



1 g/kg/settimana

dalla 18^a sg fino al termine di gravidanza

Trasfusione intrauterina (IUT)

Storia del trattamento

- 1963 *Liley* → Prima transfusione intraperitoneale
- 1964 *Adamson, Margulies, Freda* → [Trattamento a cielo aperto
Catetere in addome o in femorale]
- 1966 *Figueroa, Longo, Pellegrina* → Catetere in vena safena
- 1968 *Figueroa, Longo, Pellegrina* → Catetere in vena giugulare interna
- 1974 *Hobbins* → Fetoscopia per ottenere campione di sangue fetale
- 1981 *Rodeck* → Trasfusione intravascolare
- 1982 *Bang, Bock & Troll* → Prima IUT eco-guidata
- 1983 *Daffos* → Primo ampio studio di IUT - 66 casi

Trasfusione intrauterina (IUT)

TECNICHE

- Trasfusione intravascolare
- Trasfusione intraperitoneale
- Trasfusione intracardiaca
- Tecnica combinata intravascolare ed intraperitoneale

Trasfusione intraperitoneale

- Raramente usata al giorno d'oggi
- Sopravvivenza inferiore a trasfusione intravenosa (*Harman et al, 1990*)
- Proposta associazione IPT+IVT (*Moise et al, 1989*)
- Vantaggio: lento assorbimento che porta ad un Hct fetale più stabile
- Considerata una terapia di seconda linea

Trasfusione intrauterina (IUT)

Trasfusione intravascolare

- Quando trasfondere:

- Se Hb < 10-11 g/dL o Hct < 30% o idrope fetale
- A partire da 17 sg (meglio da 20 sg)

- Guida ecografica

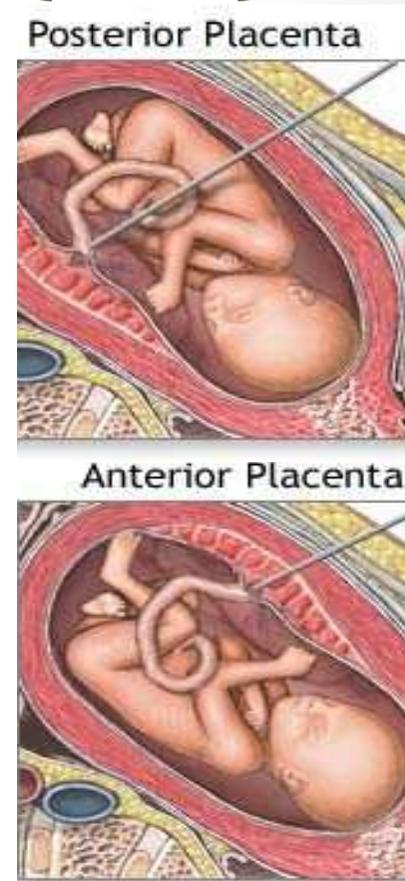
- Target =
 - vena ombelicale intraepatica
 - inserzione placentare del cordone
 - free loop

- Saline flush

- Paralisi fetale per la trasfusione (curarizzazione)

- Cosa trasfondere:

- Sangue da donatore O Rh neg o sangue materno, Hct 85-90%
- Lavato e irradiato, CMV negativo



Trasfusione intrauterina (IUT)

- Quanto trasfondere:

- Varie formule che considerano sg, peso fetale, Hct di partenza e target
- Fino a Hct desiderato (40-50%), meno in caso di idrope (serviranno + IUT)
- 50 cc/kg di peso fetale stimato (75-175 mL)

- Controllare il cordone dopo la procedura (sanguinamento)
- Antibiotico ± Tocolitico alla madre
- Monitoraggio fetale + ECO tra le IUT
- Sopravvivenza complessiva buona (88% totale, 96% se idrope assente)
- Timing del parto controverso in gravidanze dipendenti da IUT - 32-36 sett

Timing di successive trasfusioni è discutibile:

- Intervalli empirici (Hct cala dell'1%/die, ripetere IUT se Hct<25%)
- Intervallo calcolato in base alla previsione di ↓ dell'Hb fetale di 0.4g/dL/d, 0.3g/dL/d e 0.2g/dL/d rispettivamente per 1°, 2°, 3° intervallo tra trasfusioni
- Feti idropici → ↓ più rapida dell'ematokrito fetale (1.88%/d vs 1.08%/d)

MCA PSV può non essere accurato nel determinare la
necessità di successive trasfusioni

Trasfusione intrauterina (IUT)

Complicanze

- PPRM (0.1-2%) o Travaglio pretermine
- Corionamnionite (0.3-1.2%)
- Fetal distress (iniezione intra-arteriosa invece che intravenosa con conseguente vasospasmo; sanguinamento nel sito di iniezione) (1.3-2.5%)
- Morte fetale

Lotus study 2012

- Sviluppo neurologico di 281 bambini con pregressa HDFN, trattati con IUT
- Età media al follow-up: 8.2 anni (range 2-17 years)

 {
Severo ritardo di neurosviluppo nel 3.1%
Paralisi cerebrale nel 2.1%
94% dei sopravvissuti: outcome neurologico normale

- Neonati trattati con IUT per anemia sono a rischio di danno cerebrale.
Anomalie ecografiche cerebrali sembrano comunque indipendenti dalla clinica e non sembrano correlati ad outcomes avversi

Lindenburg IT et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. Am J Obstet Gynecol 2012;206:141.e1-8

Lobato G et al. Fetal hydrops and other variables associated with the fetal haematocrit decrease after the first intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. Fetal Diagn Ther 2008;24:349-52

Leijser LM et al. Brain ultrasound findings in neonates treated with intrauterine transfusion for fetal anaemia, Early Human Development 88 (2012) 717-724