

- ▶ In gravidanza, alla prima visita (idealmente entro 10 settimane), i professionisti devono offrire informazioni e screening delle emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza. Il test deve essere effettuato preferibilmente utilizzando la cromatografia liquida ad alto rendimento (HPLC).
 - ▶ La ricerca, preferibilmente attraverso la cromatografia liquida ad alto rendimento (HPLC), deve essere offerta in tutti i casi in cui la Hb corpuscolare media sia inferiore a 27 picogrammi.
 - ▶ Se la donna è identificata come portatrice di una emoglobinopatia, counselling e screening devono essere tempestivamente offerti anche all'uomo.
- *Queste raccomandazioni attribuiscono valore al favorevole rapporto benefici/danni e benefici/costi dello screening universale in aree con elevata prevalenza di emoglobinopatie, come quella del bacino del Mediterraneo.*

Bibliografia

1. Mercadanti M, Caleffi A, Monica C. Incidenza di emoglobinopatie in una zona "non endemica". Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio 2007;3:256-61.
2. Langlois S, Ford JC et al. Carrier screening for thalassemia and hemoglobinopathies in Canada. J Obstet Gynaecol Can 2008;30:950-9.
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. RCOG Press, London, 2008.
4. Institute for Clinical Systems Improvement. Health care guideline. Routine prenatal care. ICSI, Bloomington, 2008.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hemoglobinopathies in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 78. Obstet Gynecol 2007;109:229-37.
6. Allen NM, Ni RM et al. Screening for haemoglobinopathy: a comparison of two methods in an Irish maternity unit. Ir Med J 2005;98:276-8.

Sorveglianza e immunoprofilassi delle donne Rh(D) negative

- **Quesito 34** • Nelle donne in gravidanza con fenotipo Rh(D) negativo si dovrebbe eseguire di routine l'immunoprofilassi anti-D prenatale?
- **Quesito 35** • Alle donne in gravidanza con fenotipo Rh(D) negativo, in assenza di immunoprofilassi, lo screening anticorpale dovrebbe essere consigliato soltanto nel corso della prima visita e a 28 settimane oppure ogni mese?
- **Quesito 36** • A tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dal fenotipo Rh(D), dovrebbe essere offerto lo screening anticorpale di routine nel terzo trimestre?

Descrizione delle prove

L'alloimmunizzazione eritrocitaria materna può verificarsi nella donna in gravidanza in seguito a una risposta immunologica contro antigeni eritrocitari estranei, di derivazione paterna ed ereditati dal feto. A causa del passaggio transplacentare delle IgG mater-

ne, il feto risulta a rischio di morte endouterina, malattia emolitica del neonato (MEN), caratterizzata da anemia, ittero neonatale, edema, idrope. Gli anticorpi coinvolti possono essere diversi (anti-D, anti-Kell, anti-C, anti-E, eccetera), essere diretti contro antigeni del gruppo Rh, ma anche verso antigeni “irregolari” dei sistemi non Rhesus¹⁻³.

Identificare il gruppo sanguigno, il fenotipo Rh e la presenza di anticorpi antieritrocitari nella donna in gravidanza è importante per prevenire la MEN. Il test dell'antiglobulina indiretto (test di Coombs) è l'esame di riferimento standard per la diagnosi di anticorpi anti- Rh(D) in donne sensibilizzate verso sangue Rh(D) positivo, ma identifica anche la presenza di altri anticorpi materni responsabili di MEN^{4,5}.

Non vi sono studi controllati randomizzati che valutino l'efficienza delle diverse modalità di screening (epoca e numero di test da effettuare), ma sull'argomento sono state formulate diverse raccomandazioni⁴⁻¹⁰.

In epoca antecedente l'introduzione dell'immunoprofilassi anti-Rh(D), la malattia emolitica del neonato secondaria a immunizzazione Rhesus colpiva l'1% dei neonati e causava la morte di un bambino ogni 2.200 nati². L'introduzione negli anni settanta della somministrazione di immunoglobuline anti-Rh(D) dopo il parto nelle gravide Rh(D) negative si è dimostrata efficace nel ridurre drasticamente l'incidenza di MEN¹¹, ma l'alloimmunizzazione eritrocitaria rimane ancora la causa più frequente di anemia fetale. Una stima del 2001 dei Centers for Disease Control and Prevention rileva negli Stati Uniti una frequenza di anemia da alloimmunizzazione di 6,7 ogni 1.000 nati vivi¹².

Il 10% delle gravidanze è caratterizzata da una coppia mamma/feto con incompatibilità Rh(D)^{5,13}. Le donne con fenotipo Rh(D) negativo possono immunizzarsi:

- dopo il parto, per immunoprofilassi con Ig anti-Rh(D) inadeguata (per intemperività o dose insufficiente) o assente
- nel corso della gravidanza, per eventi sensibilizzanti che sono causa di emorragia transplacentare (18-27% dei casi di sensibilizzazione): aborto spontaneo, interruzione volontaria della gravidanza, amniocentesi, prelievo dei villi coriali, funicolocentesi, gravidanza ectopica, minaccia d'aborto, perdite ematiche, morte endouterina fetale, manovre di versione esterna, traumi addominali.

La profilassi anti-Rh(D) postpartum e quella prenatale dopo eventi sensibilizzanti hanno ridotto, ma non eliminato, il rischio di immunizzazione materna, soprattutto per il verificarsi di eventi potenzialmente sensibilizzanti non identificabili che conducono a sensibilizzazione silente.

Una revisione sistematica di studi controllati randomizzati¹⁴ ha dimostrato che la profilassi prenatale di routine nelle gravide Rh(D) negative conduce a una riduzione assoluta del rischio di immunizzazione dello 0,8% (da 1% a 0,2%). A una conclusione analoga è giunta una metanalisi di studi non randomizzati di comunità¹⁵, che ha stimato una riduzione assoluta del rischio di immunizzazione dello 0,6% (da 0,9% a 0,3%).

Per questo motivo in molti paesi è stata introdotta la profilassi prenatale di routine per le gravide Rh(D) negative, da effettuarsi in dose unica da 1.500 UI (300 µg) di immunoglobuline a 28 settimane circa di gestazione⁶⁻⁸, o in due dosi da 500 UI (100 µg) ognuna a 28 e 34 settimane di gestazione^{4,8,13}.

Raccomandazioni

- ▶ La determinazione dell'emogruppo e del fattore Rh(D) deve essere offerta nel primo trimestre a tutte le donne in gravidanza.
- ▶ L'immunoprofilassi anti-Rh(D) deve essere offerta di routine a tutte le donne in gravidanza Rh(D) negative non sensibilizzate a 28 settimane.
- ▶ In tutte le donne, indipendentemente dal loro stato Rh(D), deve essere ricercata la presenza di anticorpi atipici anti-emazie nel primo trimestre e a 28 settimane.
- ▶ A tutte le donne in gravidanza che presentano anticorpi atipici anti-emazie in misura clinicamente rilevante devono essere offerti la consulenza di un centro specializzato e informazioni sull'assistenza successiva.

Bibliografia

1. Kumar S, Regan F. Management of pregnancies with RhD alloimmunisation. *BMJ* 2005; 330:1255-8.
2. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:600-11.
3. Joy SD, Rossi KQ et al. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2005;105:24-8.
4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. RCOG Press, London, 2008.
5. Canadian Task Force on Preventive Health Care. The Canadian guide to clinical preventive health care. Screening for D (Rh) sensitization in pregnancy. Canadian Task Force on Preventive Health Care, 1994.
6. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Recommendation statement. Screening for Rh(D) incompatibility. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, 2004.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Prevention of RhD alloimmunization. ACOG practice bulletin. No. 4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Washington, 1999. Confermato nel 2009.
8. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:765-73.
9. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Prevention de l'alloimmunisation Rhesus-D feto-maternelle. Recommandations pour la pratique clinique. CN-GOF, 2005.
10. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines for the use of Rh (D) Immunoglobulin (Anti-D) in obstetrics in Australia. Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd, Sidney, 2007.
11. Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 1997;(2):CD000021. Aggiornato il 04-05-2010.
12. Martin JA, Hamilton BE et al. Births: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2002;51:1-102.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. National Institute for Health and Clinical Excellence, London, 2008.
14. Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;(2):CD000020. Aggiornato il 25-06-2007.
15. Chilcott J, Lloyd Jones M et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are Rhesus-negative. *Health Technol Assess* 2003;7:iii-62.
16. Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. HAS, Saint-Denis La Plaine, 2007.
17. Institute for Clinical Systems Improvement. Health care guideline: Routine prenatal care. ICSI, Bloomington, 2007.