

La compatibilità di gruppo materno - fetale

L. Brondelli, G. Simonazzi, N. Rizzo

*Unità Operativa di Ostetricia e Medicina dell'età Prenatale
Dipartimento Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente
Azienda Ospedaliera "S.Orsola- Malpighi", Bologna*

Riassunto

L'allo-immunizzazione materno- fetale è una condizione da diagnosticare precocemente in gravidanza in quanto può essere causa di malattia emolitica (MEN), patologia che può determinare, nella sua forma più grave, la morte del feto o del neonato.

L'antigene più frequentemente responsabile di MEN fetoneonatale è il D (sistema Rh); dopo l'immunizzazione da anti-D quella più frequente è diretta contro gli altri antigeni del sistema Rh. Fra questi, quelli più frequentemente chiamati in causa sono il Kell, del sistema gruppo- ematico omonimo, e il Fy^a, del sistema Duffy. Attualmente l'impatto di questa patologia, almeno nei paesi ad economia avanzata, è notevolmente ridimensionato, tuttavia il mantenimento del basso profilo epidemiologico della malattia si basa sull'esistenza di un programma di sorveglianza e di profilassi delle gravide a rischio che deve essere mantenuto costantemente efficace.

Summary

Blood group fetomaternal compatibility

Feto-maternal alloimmunization is a condition which should be recognized early in pregnancy as it may cause neonatal hemolytic disease (MEN), potentially lethal for fetus or neonate. The antigen which is more frequently responsible for feto-neonatal MEN is the D-antigen (Rh system); following the anti-D alloimmunization, most frequent is the one directed against the other antigens of the Rh system. Among antigens of other hematic-group systems, those which are more often responsible for disease are the Kell antigen of the same hematic-group system and the Fy^a antigen of the Duffy system. Currently, although the impact of this pathology, at least in well-developed Countries, has been reduced, the maintenance of low epidemiologic profile of the disease relies upon the existence of a program of surveillance and prophylaxis of pregnant women at risk, which should be maintained constantly effective.

Key-words: ABO Blood-Group System, Blood Grouping and Crossmatching, Isoantibodies, Pregnancy Complications, Pregnancy.

Introduzione

In fase preconcezionale, o all'inizio della gravidanza, riveste un ruolo importante la valutazione dei gruppi sanguigni della coppia, della compatibilità o meno tra gli stessi e la diagnosi di una eventuale alloimmunizzazione della gravida verso antigeni eritrocitari da Lei non posseduti. La presenza di alloimmunizzazione materno- fetale è una condizione da diagnosticare precocemente in gravidanza in quanto può essere causa di malattia emolitica (MEN), condizione che può determinare, nella sua forma più grave, la morte del feto o

del neonato.

Oggi l'impatto di questa patologia, almeno nei paesi ad economia avanzata, è notevolmente ridimensionato. Il mantenimento del basso profilo epidemiologico della malattia si basa sull'esistenza di un programma di sorveglianza che deve essere mantenuto costantemente efficace e, se possibile, migliorato nei suoi aspetti operativi e clinico-assistenziali.

Incidenza MEN

In Italia, alla fine degli anni '60, si immunizzava dal

12 al 16% delle donne Rh negative, per una gravidanza con feto Rh positivo e la MEN da Rh colpiva circa 7000 neonati/anno con una mortalità di 1,5/1000 nascite; in quegli anni la MEN Rh rappresentava una delle cause più frequenti di morbidità e mortalità perinatale, assumendo le caratteristiche di una malattia sociale¹.

L'introduzione dal 1968 dell'immunoprofilassi anti-D nelle donne Rh negative che hanno partorito un figlio Rh positivo ha drasticamente ridotto l'incidenza di forme clinicamente gravi di MEN^{2,3}.

I risultati degli studi clinici sull'applicazione della profilassi anti-D post-partum avviati dal 1965 al 1975 in tutti i paesi industrializzati furono clamorosi, e l'incidenza dell'alloimmunizzazione scese all'1-2%. L'effettuazione sistematica dell'immunoprofilassi anti-D post-partum non risolse totalmente la patologia in quanto diverse gravide Rh negative risultavano già sensibilizzate durante la gravidanza a causa di emorragie fetomaterne, più frequenti durante l'ultimo trimestre. L'introduzione di programmi di immunoprofilassi antenatale sistematica alla 28^a-34^a settimana di gestazione (prima in Canada e USA, poi in Europa) hanno consentito di ridurre allo 0,1% l'incidenza di alloimmunizzazione anti-D e allo 0,01-0,03% l'incidenza della MEN Rh⁴.

E' un evento quasi unico in Medicina che nell'arco di 30 anni sia stata scoperta la causa della MEN, ne sia stata descritta la patogenesi e siano state istituite profilassi (somministrazione di immunoprofilassi anti-D) e terapie efficaci (terapia trasfusionale fetale in utero) nel ridurre drasticamente l'incidenza.

Antigeni coinvolti e patogenesi della MEN

A causa della frequenza nella popolazione¹ e del suo potere immunogeno, l'antigene più frequentemente responsabile di MEN è l'antigene D (sistema Rh).

Dal punto di vista epidemiologico dopo l'immunizzazione da anti-D quella più frequente è diretta contro gli altri antigeni del sistema Rh, in associazione con l'anti-D (ad es. anti-D+C, antiD+E, anti-D+C+G) oppure isolati (anti-c, anti-Cw, anti-E, ecc.). Fra gli antigeni di altri sistemi gruppo-ematici quelli più frequentemente presi in causa sono il Kell (causa di una malattia emolitica severa) del sistema gruppo-ematico omonimo e il Fy^a del sistema Duffy. Moise et al. hanno riportato che nella loro casistica di 483 casi di MEN, l'alloimmunizzazione era dovuta nel 55,7% da anticorpi specifici verso antigeni del Sistema Rh, nel 28,4% Kell, nel 7,1% Duffy, nel 5,6% MNSs, nell'1,9% Kidd e da altre specificità nello 0,9% dei casi^{5,6}.

La produzione anomala di anticorpi avviene al momento del primo contatto con antigeni eritrocitari non posseduti dalla donna; in genere questo avviene al momento del parto, anche se si conoscono altre cause; quali ad esempio emorragie fetomaterne nel corso della gravidanza e trasfusioni di sangue incompatibile. Nelle gravidanze successive, se il feto esprime tali antigeni, la

produzione si riattiva; gli anticorpi materni, di tipo IgG, sono in grado di attraversare la placenta e di dirigersi contro antigeni eritrocitari del feto non posseduti dalla madre. Gli eritrociti fetali legati agli anticorpi materni vanno incontro ad un'emolisi accelerata da parte dei macrofagi del sistema reticoloendoteliale fetale. Tale processo si verifica soprattutto a livello della milza e del fegato. L'emolisi determina: 1) un incremento dei prodotti del catabolismo emoglobinico, come la bilirubina, sia nel circolo fetale che nel liquido amniotico; 2) una intensa stimolazione dell'eritropoiesi, dapprima intramidollare (con produzione di reticolociti) quindi anche extramidollare (con produzione di eritroblasti), a livello del fegato, della milza, dei reni e in altre sedi; 3) anemizzazione, che si manifesta quando l'emolisi supera le capacità di compenso del feto. L'alterazione della struttura epatica, conseguente all'attivazione del sistema reticoloendoteliale e alle zone di eritropoiesi extramidollare, porta ad un aumento delle dimensioni dell'organo, della pressione portale e ad una riduzione della sintesi proteica, per cui il feto finisce con lo sviluppare anche una ipoprotidemia. Il calo dell'emoglobina e della protidemia e l'ipertensione portale sono i fattori principali che contribuiscono a quella che è la manifestazione più evidente della MEN grave: l'idrope fetale. In linea di massima si ritiene che tale condizione compaia allorché il deficit emoglobinico del feto abbia raggiunto un valore di almeno 7 gr/dL rispetto ai valori normali per l'epoca gestazionale. Poiché il tasso di emoglobina fetale aumenta fisiologicamente con l'età gestazionale, da circa 11 gr/dL verso la 17^a settimana a 15-16 gr/dL a termine di gravidanza, ne consegue che la soglia per l'idrope sale nello stesso periodo da 4 a 8-9 gr/dL. Fino a valori entro questo range la quantità di emoglobina presente è ancora sufficiente ad assicurare un'ossigenazione adeguata dei tessuti fetali; al di sotto di questa inizia invece a manifestarsi l'acidosi, dovuta all'aumentata produzione di acido lattico. Nonostante gli antigeni siano presenti sulla superficie eritrocitaria fin dalle fasi precoci di gravidanza e vengano attaccati dagli anticorpi materni, le conseguenze dell'emolisi non si manifestano mai prima della 17^a - 18^a settimana: ciò sembra dovuto all'imaturità del sistema reticolo-endoteliale fetale, che non sembra in grado, prima di tale epoca, di distruggere i globuli rossi legati agli anticorpi. Gli anticorpi anti Kell, oltre a questo meccanismo, agiscono inibendo l'eritropoiesi, pertanto l'alloimmunizzazione anti Kell ha un andamento più severo con comparsa di anemizzazione severa anche in epoche precoci di gravidanza.

Sorveglianza della MEN

Come abbiamo potuto rilevare da quanto esposto, oggi l'impatto di questa patologia è notevolmente ridimensionato. Questo risultato, tuttavia, non può essere dato per acquisito in via definitiva, dal momento che il mantenimento del basso profilo epidemiologico

della malattia si basa sulla esistenza di un programma di sorveglianza che deve essere mantenuto costantemente efficace e, se possibile, migliorato nei suoi aspetti operativi e clinico-assistenziali. Infatti nonostante i grandi progressi che la medicina ha conosciuto in questo specifico settore, l'alloimmunizzazione materno-fetale deve essere ritenuta un fenomeno tutt'altro che estinto; anzi di recente ha indotto un nuovo interesse come conseguenza dei processi migratori verso il nostro Paese.

Per quanto fino ad ora detto, in fase preconcezionale o all'inizio della gravidanza vanno controllati i gruppi sanguigni della coppia e nella donna anche il test di Coombs indiretto (in considerazione della possibile immunizzazione determinata da antigeni diversi dal più frequente antigene D, è consigliabile il controllo del test anche nelle pazienti Rh positive).

Se la gravida è Rh positiva con test di Coombs indiretto negativo, si consiglia ripetizione del test al VII mese di gravidanza. Se la paziente è Rh negativa con partner Rh positivo e non risulta immunizzata il test di Coombs va ripetuto mensilmente fino al parto. In tali pazienti è inoltre da prendere in considerazione l'esecuzione di immunoprofilassi alla 28^a settimana di gestazione, se vengono eseguite indagini invasive e al momento del parto se il neonato si conferma di gruppo Rh positivo.

La paziente immunizzata deve essere riferita a Centri ostetrici di III livello e sottoposta a controlli ravvicinati mirati all'individuazione precoce di anemia fetale⁷.

L'immunizzazione ABO non determina malattia emolitica durante la gravidanza, ma può essere causa di MEN nel periodo neonatale, pertanto deve essere segnalata ai pediatri. In caso di coppia con incompatibilità AB0, il test di Coombs deve essere ripetuto alla 34^a- 36^a settimana di gravidanza.

Sorveglianza delle gravidanze complicate da alloimmunizzazione materno-fetale

Per identificare se una paziente alloimmunizzata è a rischio di malattia emolitica feto-neonatale disponiamo di metodi non invasivi quali la valutazione dell'anamnesi riproduttiva, del titolo anticorpale e dell'ecografia e di metodi invasivi come l'amniocentesi per la determinazione della bilirubina amniotica e la funicolocentesi che consente di stimare la concentrazione emoglobinica fetale. Le tecniche invasive devono essere utilizzate solo in presenza di un rischio concreto di anemizzazione fetale per decidere il successivo management.

L'ecografia consente la diagnosi di anemia fetale severa caratterizzata dalla comparsa di ascite, versamento pericardico fino all'idrope che dovrebbe essere considerata lo stadio finale della malattia emolitica, in quanto si manifesta quando i valori di emoglobina sono circa 1/3 di quelli attesi per l'epoca. Negli anni, si è cercato di identificare parametri ecografici e Doppler velocimetrici indicativi di forme anche lievi di anemia fetale,

che precedono la comparsa di idrope, in quanto quest'ultima sembra influenzare negativamente la sopravvivenza dopo terapia in utero (trasfusione intrauterina). Il parametro ecografico che si è rivelato più sensibile e riproducibile è la determinazione della velocità di picco sistolico a livello dell'arteria cerebrale media⁸. Nei feti anemici, il calo dell'ematocrito porta ad una riduzione della viscosità del sangue e dell'apporto di ossigeno ai tessuti; il feto cerca di mantenere un'ossigenazione adeguata e l'equilibrio metabolico nei vari organi aumentando l'output cardiaco e la vasodilatazione: il circolo diventa iperdinamico.

Questo meccanismo è particolarmente evidente a livello cerebrale: a causa della stretta dipendenza del tessuto cerebrale dall'ossigeno, le arterie cerebrali rispondono rapidamente all'ipossia aumentando la velocità di picco sistolico. In genere il monitoraggio ecografico è consigliato per titoli anticorpali $\geq 1:16$, da ripetere ogni 7-14 giorni a seconda dei valori riscontrati. L'alloimmunizzazione anti-Kell richiede un monitoraggio più intensivo, rispetto alle forme di alloimmunizzazione da altri antigeni. Infatti, per i meccanismi sopra descritti, anemia severa tale da richiedere trasfusioni in utero, si può manifestare già all'inizio del secondo trimestre (es. 17 settimane). Pertanto il *gold standard* per la sorveglianza è rappresentato dalla valutazione della velocimetria Doppler in arteria cerebrale media, consigliato in questo caso per titoli anticorpali $\geq 1:2$ e con frequenza settimanale, da iniziare nel secondo trimestre precoce.

In caso di anemia fetale severa il trattamento è determinato dall'epoca gestazionale al momento del riscontro: in epoca precoce di gravidanza è necessario procedere a trasfusione di sangue compatibile in utero, trattamento che deve essere ripetuto fino al raggiungimento della maturità polmonare fetale⁹; in epoca avanzata di gravidanza la scelta più opportuna è l'espletamento del parto.

Bibliografia

1. Reali G. MEN: una malattia scomparsa? La trasfusione del sangue 2001; 46:148-57. Disponibile su: <http://www.bloodtransfusion.it/articoli/000010/it/000130.pdf> (data di consultazione: 23.4.2010).
2. Finn R, Clarke CA, Donohoe WTA, McConnell RB, Shepard PM, Lehan D, et al. Experimental studies on the prevention of RH haemolytic disease. *BMJ* 1961; 1: 1486-90.
3. Freda VJ, Gorman JG. Current concepts. Antepartum management of Rh haemolytic disease. *Bull Sloane Hosp Women Columbia Presbyt Med* 1962; 8:147-58.
4. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988; 2:129-50.
5. Moise KJ. Non anti D antibodies in red cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 75-81.
6. Moise KJ. Fetal anemia due to non- Rhesus- D red- cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;

- 13:207-14.
7. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:600-11.
 8. Bahado-Singh RO, Oz AU, Hsu C, Kovanci E, Deren O, Onderoglu L, et al. Middle cerebral artery doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunized fetuses without hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:746-51.
 9. Orsini LF, Pilu G, Calderoni P, Zucchini S, Tripoli N, Pittalis MC, et al. Intravascular intrauterine transfusion for severe erythroblastosis fetalis using different techniques. *Fetal Ther* 1988; 3:50-9.