

# Su un caso di grave alloimmunizzazione materno-fetale

Gruppo di Studio  
e di Ricerca  
in Medicina Fetale

XVI Riunione

Padova  
3-5 ottobre 1991

V. UNFER, G. IANIRO, V. PETRELLI e P. VINATI

*IV Clinica Ostetrica e Ginecologica (Direttore: Prof. A. Pachi)  
Università La Sapienza, Roma*

## SOMMARIO

Malgrado i favorevoli risultati ottenuti con la profilassi anti-D, la M.E.N. è ancora oggi di frequente osservazione. In questi casi, il buon esito della gravidanza è affidato alla messa in opera di mezzi terapeutici idonei. Riportiamo un caso di grave isoimmunizzazione materno-fetale il cui favorevole esito è stato legato all'intervento combinato dai più moderni mezzi terapeutici.

## INTRODUZIONE

I maggiori progressi nel campo della prevenzione della malattia emolitica neonatale (M.E.N.) si sono ottenuti con la profilassi anti-D. Malgrado i favorevoli risultati ottenuti, nella pratica clinica è ancora frequente osservare gravi casi di isoimmunizzazione materno-fetale da fattore Rh, il cui buon esito della gravidanza è legato alla tempestiva messa in opera di mezzi terapeutici idonei. La terapia della M.E.N. può essere condotta con diverse modalità. La plasmaferesi introdotta nel 1968 (1), è stata, negli ultimi anni, rivalutata ed i risultati ottenuti lasciano ben sperare (2). Questa metodica consiste nel salassare la gestante e, lavorando con opportune tecniche e materiali il sangue prelevato, separare la parte liquida dalla parte corpuscolata, trasfondendo alla donna quest'ultima con l'aggiunta di albumina umana onde evitare l'ipo-

proteïnemia. Altro mezzo terapeutico che si è dimostrato assai valido e promettente nella gestione dei casi più gravi di isoimmunizzazione da fattore Rh è la trasfusione intrauterina (T.I.U.) del feto con emazie concentrate mediante puntura di un vaso nel cordone ombelicale sotto guida ecografica (funicolocentesi o cordocentesi). La T.I.U. è indicata in tutti i casi in cui le condizioni di rischio fetale sono accertate in età gestazionale compresa tra le 20 e le 30 settimane. Grazie alla abilità acquisita negli ultimi anni dagli operatori del settore, la T.I.U. non rappresenta più "a desperate remedy for a desperate situation which is beyond conventional aid" (3) ma si impone come prima scelta terapeutica nei casi più gravi di M.E.N. consentendo una sopravvivenza fetale di circa il 75% dei casi (2). Recentemente si sono ottenuti ottimi risultati con la somministrazione, alle pazienti affette da M.E.N., di immunoglobuline aspecifiche, ad alte dosi e.v. (4,5). Le immunoglobuline, determinando una diminuzione del titolo anticorpale anti-D mediante una riduzione della sintesi ed una limitazione del passaggio trans-placentare dei suddetti anticorpi, rappresentano un ottimo coadiuvante in grado di ridurre la frequenza di modalità terapeutiche più invasive. È evidente che tutti questi interventi terapeutici hanno lo scopo di poter giungere ad un'epoca di gestazione sufficiente per l'induzione prematura del parto che rappresenta l'intervento terapeutico "principe". Alcuni Autori, con risultati discordanti, hanno proposto l'utilizzazione combinata di più tecniche terapeutiche. Riportiamo la nostra esperienza relativamente ad un caso di grave isoimmunizzazione materno-fetale da fattore Rh.

#### CASO CLINICO

La paziente D.F.A., si è rivolta al nostro centro nel corso della 13<sup>a</sup> settimana di gestazione a causa della positività del test di Coombs indir. La donna, di gruppo 0 Rh negativo (cde/cde) riferisce la propria storia ostetrica caratterizzata da 3 gravidanze (0/1/2/1) con un unico figlio vivo, sano, nato a termine dalla 1<sup>a</sup> gravidanza, di gruppo 0 Rh positivo. Dopo il parto alla paziente fu praticata profilassi anti-D. Le successive due gravidanze sono entrambe esitate con la morte intrauterina del feto, rispettivamente alla 36<sup>a</sup> e 26<sup>a</sup> settimana di gestazione. Entrambi i feti presentavano segni evidenti di M.E.N. Durante la attuale gravidanza il test di Coombs indiretto è risultato positivo con titolazione anticorpale anti-D pari a 1:2048. La paziente è stata ricoverata e sottoposta ad un ciclo di plasma-afèresi (P. E. = Plasma-exchange) (Fig.1). Le prime tre P.E., eseguite a giorni alterni, hanno portato la titolazione anti-D da 1:2048 a 1:128. Tale valore è risultato costante per alcuni giorni per poi risalire. Le successive P.E. praticate a maggiore distanza l'una dalla altra hanno consentito di mantenere il titolo anticorpale a 1:256. I prelievi del sangue per la determinazione del titolo anticorpale sono stati praticati subito prima e dopo le singole plasmaafèresi ed a 48 h di distanza da esse. Come era prevedibile, dopo 48 ore dalla P.E. si ave-

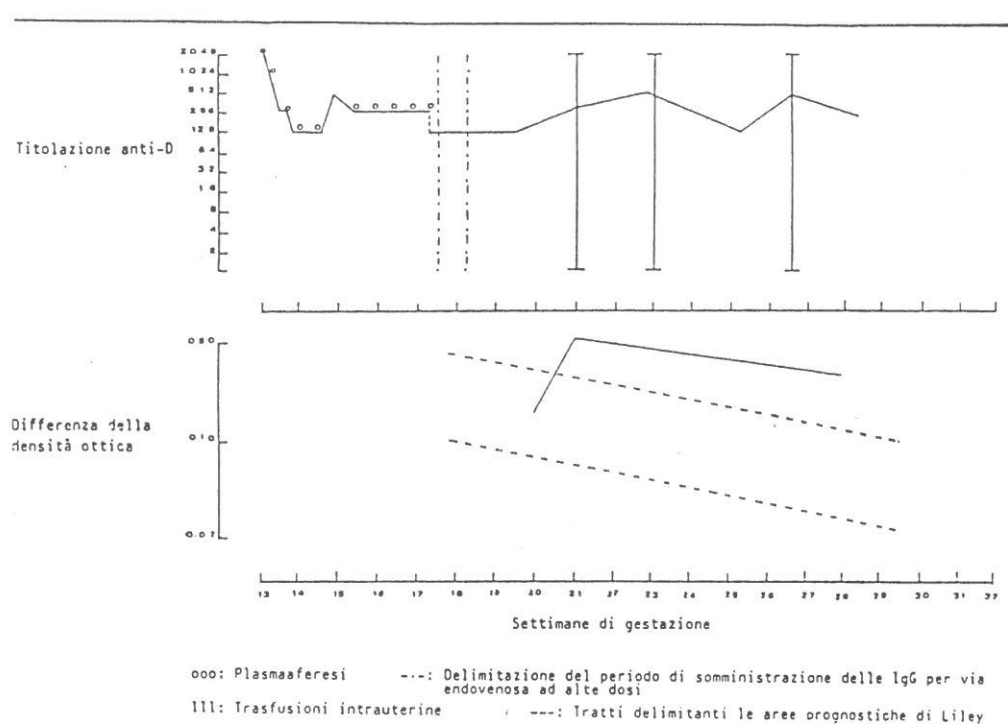


FIGURA N.1

Variabilità della titolazione degli anticorpi anti-D nel siero materno e della concentrazione della bilirubina nel liquido amniotico (misurata come differenza della densità ottica) in relazione all'epoca gestazionale

va un rialzo del titolo anticorpale rispetto al valore rilevato subito dopo la P.E. legato al passaggio di IgG dal compartimento extravascolare a quello vascolare, rialzo che in ogni caso non portava ai valori pre-P.E. valorizzando quindi questa tecnica (Fig.2). Giunti alla 18<sup>a</sup> settimana di gestazione abbiamo somministrato alla paziente, immediatamente dopo la X plasmaferesi, immunoglobuline ad alte dosi e.v. (400 mg/Kg/die per 5 gg.) (Fig.1). La risposta a tale terapia è stata ottima evitando la risalita del titolo anticorpale come avvenuto nelle precedenti P.E. (Figg.1/2). Ciò ha consentito di giungere senza altre plasmaferesi alla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione quando è stata praticata l'amniocentesi per la determinazione del DO. Il valore della differenza della densità ottica è risultato 0,238 corrispondente alla zona 1B della curva di Liley. È stata praticata la 1<sup>a</sup> trasfusione intrauterina (T.I.U.) di globuli rossi concentrati O Rh negativi previamente irradiati, lavati e testati per alcuni antigeni virali (CMV, HBV, HIV). È stato necessario in seguito eseguire altre 2 T.I.U. alla 22<sup>a</sup> sett.+3 gg e alla 27<sup>a</sup> sett.+2 gg. Le ecografie ostetriche eseguite dal momento del ricovero ogni 7-10 gg. non hanno mai evidenziato segni di N.E.N. Giunti alla 28<sup>a</sup> sett. di gestazione, è stata effettuata induzione della maturità polmonare con un 1 ciclo di colestone cronodose (4 mg x3/die per 3 gg). Tale ciclo è stato ripetuto a distanza di 10 gg. dal primo per giungere ad una maturità polmonare accettabile. L'es-

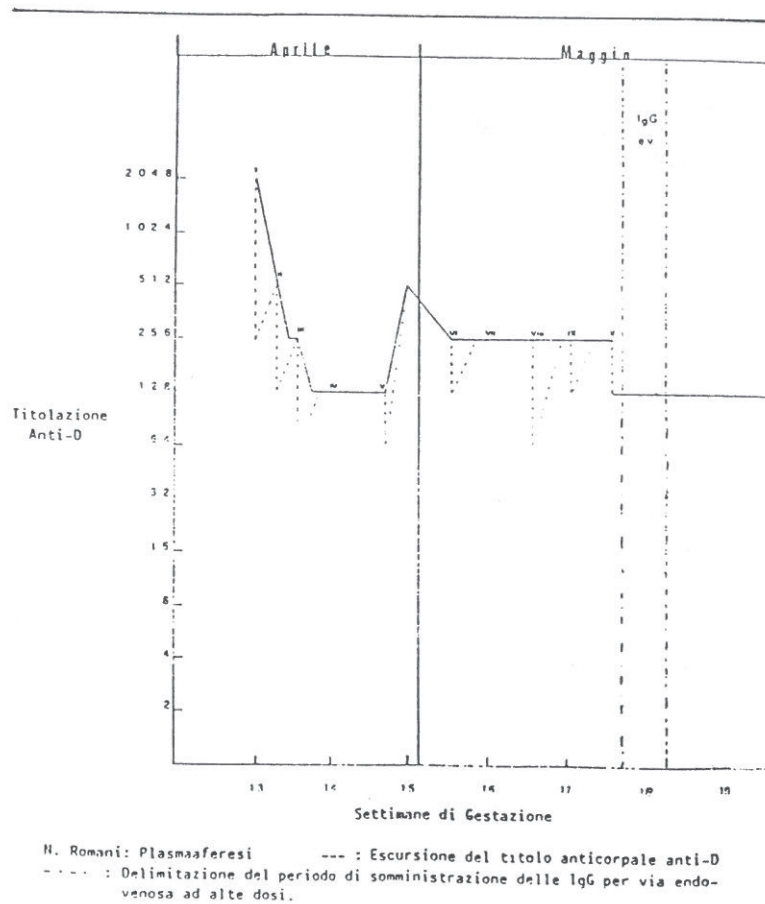


FIGURA N.2

Particolare della Fig.1: variabilità pre e post-plasmaferesi degli anticorpi anti-D nel siero materno.

pletamento del parto è avvenuto tramite T.C. alla 30<sup>a</sup> sett. di gestazione. Il neonato, di sesso maschile e di peso gr.1630, presentava un indice di Apgar di 2/4/5 rispettivamente al 1<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup>, 10<sup>o</sup> min. di vita. Sul sangue prelevato dal cordone venivano eseguiti gli esami ematochimici che rilevavano i seguenti valori: Ht=24% RT (bilirubina totale)=7,5 mg/dl. Il gruppo risultava essere O Rh positivo ed il test di Coombs diretto era positivo con titolo 1:512. Veniva praticata la prima emsanguiino-trasfusione con 280 ml di sangue gruppo O Rh negativo irradiato e testato per gli antigeni virali CMV, HRV e HIV. Al termine della trasfusione i valori ematochimici erano: Ht=46%, Bt=3,6 mg/dl. Il neonato veniva sottoposto a fototerapia per il controllo dei livelli di bilirubina. A distanza di 24 h è stato necessario praticare una 2<sup>a</sup> ed in 2<sup>a</sup> giornata una 3<sup>a</sup> emsanguiino-trasfusione per portare i valori ematochimici a livelli accettabili. Per altre 72 h è stato necessario controllare l'ittero con l'ausilio della fototerapia. Dopo un lieve calo ponderale, dalla 7<sup>a</sup> gior-

nata di vita si è avuto un incremento del peso ed attualmente il neonato, in ottime condizioni di salute, è in attesa di raggiungere età e peso necessari per essere dimesso dal reparto Pediatria.

## CONCLUSIONI

Nonostante la drastica riduzione dell'allo-immunizzazione da fattore Rh conseguente all'uso della immunoprofilassi anti-D, la M.E.N. è ancora presente e al nostro Centro vengono selezionate le forme a più elevato rischio. E' quindi tuttora assai importante escogitare condotte terapeutiche in grado di fronteggiare tale patologia. L'ottimo risultato ottenuto nel nostro caso con l'impegno di diverse condotte terapeutiche ci consente di guardare al futuro con grande ottimismo. Abbiamo visto come sia possibile affiancare diverse tecniche al fine di ricorrere il meno possibile a modalità terapeutiche quali la trasfusione intrauterina che in ogni caso, se praticata da operatori che abbiano una consolidata esperienza in tale manualità, ha un rischio limitato. Il ridotto numero di lavori presenti attualmente nella letteratura internazionale riguardanti tali possibilità di condotta, non consente di poter giungere alla formulazione di un protocollo terapeutico applicabile ai casi più gravi di M.E.N. E' auspicabile che in un prossimo futuro, col sommarsi di esperienze positive, si possa giungere a un controllo definitivo di tale patologia. Tale ambizioso traguardo sarà, a nostro giudizio, raggiungibile in stretta collaborazione tra diversi specialisti (ostetrici, neonatologi, ematologi) ognuno dei quali apportando la propria esperienza, contribuisca in modo determinante alla gestione di queste gravidanze.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) ROWMAN J.M., PEDLE L.J., ANDERSON C.: "Plasmaapheresis in Seven Rh-Isimmunization". *Vox Sang.*, 1968, 15:272.
- 2) RENNEBRÖEK J.G.: "Management of serious Alloimmunization in pregnancy". *Vox Sang.*, 1988, 55:1.
- 3) LILEY A.W.: "Intrauterine transfusion of foetus in Haemolytic disease". *Br. Med.J.*, 1963, 2:1107.
- 4) DE LA CAMERA C., ARRIETA R., GONZALEZ A., et al.: "High-dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunization". *The New England J. Med.*, 318, 8, 1987.
- 5) SCOTT J.R., BRANCHO W., KOCHENDOUR N.K., WARD K.: "Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization". *Am.J.Obst. Gynecol.*, 159, 1055-6, 1988.