



46° Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini, 13-15 maggio 2026

La Malattia Emolitica del Neonato

Serelina Coluzzi

UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

AOU Policlinico Umberto I-Sapienza-Roma

La sottoscritta SERELINA COLUZZI, in qualità di Relatrice, dichiara che nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

La malattia emolitica del feto e del neonato (MEFN)

Condizione causata dall'**alloimmunizzazione materna** a seguito dell'esposizione ad antigeni incompatibili espressi sui globuli rossi

- La risposta immunitaria materna produce **anticorpi IgG** che attraversano la placenta, si legano ai globuli rossi fetali che esprimono l'antigene e ne causano l'emolisi
- Se non trattata, la **grave anemia fetale** può provocare idrope fetale e morte intrauterina
- Nei neonati, la MEFN è correlata ad **esiti avversi** tra cui il kernicterus, che comporta un alto rischio di sequele neurologiche a lungo termine



La malattia emolitica del feto e del neonato (MEFN)

La MEFN rimane un problema significativo per la salute pubblica, specialmente nei paesi a basso reddito con accesso limitato all'immunoprofilassi

Si stima che la MEFN causi circa 50.000 nati morti a livello globale

L'incidenza varia da 3-80 su 100.000 nati vivi all'anno nei paesi ad alto reddito, a 252-529 su 100.000 nelle nazioni in via di sviluppo

Pirenne F., *Lancet Haematology* 2023 ,**10**: e468–e76

Sugrue R. P., *Blood Advances* 2024, 8: 4311–9

Hall V. E. S., 2024, *Handbook of Pediatric Transfusion Medicine*


MEFN: epidemiologia

La distribuzione degli antigeni di superficie dei globuli rossi è influenzata dall'etnia, contribuendo alle differenze geografiche nella prevalenza di MEFN



Circa il 15% dei caucasici è RhD negativo, rispetto al 2%-5% degli africani e a una percentuale ancora inferiore di asiatici

L'anti-K è la causa più comune di MEFN non-RhD nei caucasici, ma è raro negli asiatici (van't Oever R. M., 2022)

- 
- K, k (Kell blood group)
 - D, E, C, c (Rh blood group)
 - Fya, By3 (Duffy blood group)
 - Jka, Jkb, Jk3 (Kidd blood group)
 - M, N, S, s, U, Mia (MNSs blood group)
 - Mta, Vw, Mur, Hil, Hut (MSSs blood group)
 - Lua, Lub (Lutheran blood group)
 - D1a, Dib (Diego blood group)
 - Xg PP (Tja) Yta, Ytb, Lan, Ena, Ge, Jra, Coa, Co1-b- (Public antigens)
 - Batty, Becker, Berrens, Biles, Evans, Good, Gonzales, Heibel, Hunt, Jobbins, Radin, Rm, Ven, Wrighta, Wrightb, Zd (Private antigens)

Gruppo di lavoro SIMTI per la redazione delle LG su «Prevenzione trattamento della malattia emolitica del feto e del neonato»

SIMTI

- Serelina Coluzzi (Coordinatore) Roma
- Ursula La Rocca Roma
- Antonella Matteocci Roma
- Gianluca Ubezio Genova
- Domenico Visceglie Bari
- Donatella Londero Udine

SIGO

- Giuseppe Rizzo Roma
- Manuela Oberto Torino

SIN

- Silvia Giampietro Roma



REVISIONE: OBIETTIVI E COLLABORAZIONE

Aggiornamento basato sulle attuali evidenze scientifiche e sui nuovi flussi migratori

- Promuovere comportamenti omogenei
- Supporto tecnico-scientifico decisionale
- Gestione avanzata delle alloimmunizzazioni
- Focus sull'impiego delle tecniche molecolari

Focus in particolare su:

- Diagnosi prenatale non invasiva (NIPT)
- Gestione della immunoprofilassi anti-D
- Gestione alloimmunizzazione materna (laboratorio e approccio clinico)
- Casi particolari correlati alle procedure di PMA
- Terapia della MEN
- Aspetti medico-legali

INDAGINI IMMUNOEMATOLOGICHE DA ESEGUIRE IN TUTTE LE DONNE IN GRAVIDANZA



- **Determinazione del gruppo ABO e del fattore RhD**
- **Ricerca di anticorpi eritrocitari irregolari** impiegando il test all'antiglobulina indiretto (TAI) , in grado di evidenziare tutti gli anticorpi clinicamente significativi, con metodica convalidata, entro il primo trimestre, presso un SIMT
- Identificazione **specificità** anticorpale
- **Titolazione** anticorpale

SCREENING DEL I TRIMESTRE

Ai fini di una corretta indicazione alla profilassi della MEFN è indicata la **ricerca dell'antigene D weak** mediante TAI

In presenza di **discrepanza nei risultati** tra i reagenti utilizzati per la tipizzazione dell'antigene RhD e per la ricerca del D weak, si raccomanda di **confermare, mediante metodiche di biologia molecolare**, il fenotipo predetto Rh, attribuendo lo specifico fenotipo D variant .

D weak

Le donne con fenotipo D weak (tipo 1, 2, 3) possono essere considerate RhD positive e non necessitano di IP.

MONITORAGGIO IMMUNOEMATOLOGICO MATERNO: TITOLAZIONE ANTICORPALE



- Ogni laboratorio deve convalidare le metodiche utilizzate e stabilire il **valore critico** per ciascun metodo adottato, ossia quello che si associa a un rischio significativo di idrope fetale
- Per l'anticorpo anti-D, il titolo determinato mediante TAI utilizzando anti-IgG, in fisiologica, con tecnica standard, il valore critico è pari a 1:32
- Oggi tuttavia è prevalente l'impiego di altre tecnologie; si raccomanda che in ogni caso il laboratorio **convalidi il metodo** impiegato e riporti nel referto il titolo critico relativo

In caso di **alloimmunizzazione anti-K** si preferisce oggi considerare la gravidanza a rischio di MEFN anche in presenza di titoli molto bassi, per cui si raccomanda in ogni caso , in presenza di anti-K, il monitoraggio delle condizioni di benessere fetale mediante velocimetria ecodoppler dell'arteria cerebrale media .

SORVEGLIANZA A 28 SETTIMANE

Ripetizione del TAI, prima dell'esecuzione dell'IP antenatale sistemica



Raccomandato in tutte le donne RhD neg per intercettare eventuali immunizzazioni recenti

Le Ig anti-D somministrate sono rilevabili per circa tre mesi (anti-D passivo)



MONITORAGGIO IMMUNOEMATOLOGICO MATERNO

Frequenza dei controlli nella donna alloimmunizzata

- Ogni 4 settimane fino alla 18° settimana
- Successivamente ogni 2-4 settimane
- Settimanale oltre la 36° settimana fino al parto

Un rapido incremento del valore del titolo può correlare con anemia fetale

Il valore critico del **titolo** deve essere interpretato insieme ai **parametri doppler dell'arteria cerebrale media** per un maggior valore predittivo .

NIPT e cf-DNA



Genotipizzazione

Determinazione genotipo RhD, RHCE e KEL su sangue materno (cf-DNA)



Timing

Dalla 11° settimana (*)

Standard europeo per le donne alloimmunizzate



Profilassi mirata

Evitare IP anti-D se il feto è predetto RhD negativo (40% delle donne caucasiche RhD negative)

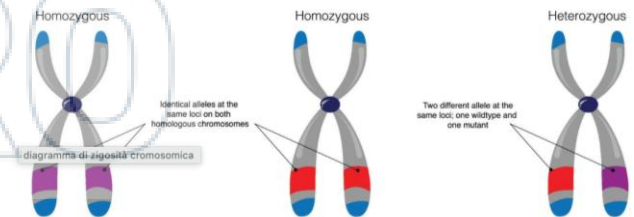
(*) in caso di donna alloimmunizzata è prudente non anticipare troppo la data del prelievo per evitare falsi negativi (preferibile dalla 16° settimana)

La **sensibilità** riportata e la **specificità** dei test del DNA in PCR sono del **98,7%** e del **100%**, rispettivamente, con una bassa percentuale di falsi negativi

NIPT e cf-DNA

Lo **studio della zigosità paterna** per l'antigene RhD mediante l'utilizzo di metodiche di biologia molecolare, può essere utile laddove non sia disponibile un test per la genotipizzazione fetale non invasiva (cf-DNA).

- Se il padre è eterozigote per l'antigene verso cui è rivolto l'anticorpo individuato, la determinazione del genotipo RhD fetale è possibile per i geni RHD(D), RHCE o KEL mediante **diagnostica prenatale non-invasiva (NIPT)** che utilizza il cf-DNA.
- In assenza di kit diagnostici dedicati, si può ricorrere alla determinazione del genotipo fetale con test molecolare eseguito su campioni ottenuti da materiale fetale raccolto in corso di villocentesi o amniocentesi.



VALUTAZIONE DEL RISCHIO FETALE



Doppler MCA-PSV

Gold standard : identifica l'anemia moderata-grave.
Valori $\gt 1,5$ MoM indicano necessità di intervento.



Segni Ecografici

Ricerca di: idrope fetale, ascite, versamento pericardico, aumento spessore placentare.

CASI PARTICOLARI

Procreazione medicalmente assistita

NUOVO SCENARIO

Donazione di gameti

Nelle gravidanze esitate da PMA eterologa il profilo fetale antigenico può includere antigeni estranei a entrambi i genitori



Rischio: alloimmunizzazione non prevedibile sulla base dello studio della sola coppia

Raccomandata **genotipizzazione fetale** in caso di discordanza tra tipizzazione del partner e anticorpo rilevato nella madre



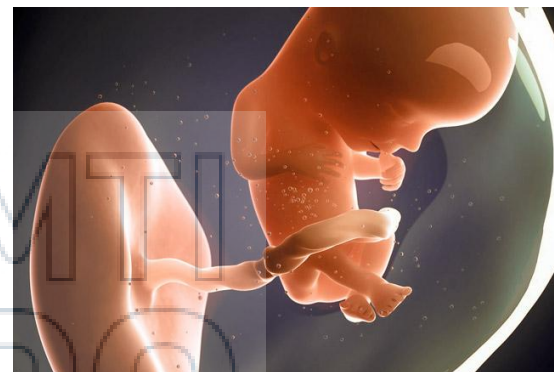
CASI PARTICOLARI

Procreazione medicalmente assistita

Assetto omozigote fetale



Maggiore **densità antigenica** sulle emazie fetali dovuta a donatore omozigote



Raccomandazione

In caso di omozigosi presunta, intensificare il monitoraggio Doppler (ACM) indipendentemente dal titolo anticorpale

Antigeni a bassa frequenza

INTEGRAZIONE CLINICA

Antigeni come Cw, Kpa, Lua spesso non inclusi nei pannelli di screening

Sospetto diagnostico

Se TAI materno è negativo ma il neonato presenta TAD positivo o ittero inspiegato:

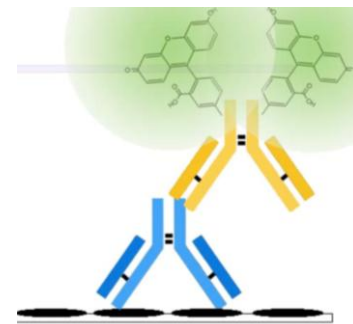
- ✓ Utilizzare emazie del padre (se ABO compatibili)
- ✓ Usare emazie del neonato per test diretti
- ✓ Usare l'eluato da eritrociti del neonato

AUTOANTICORPI ERITROCITARI IN GRAVIDANZA

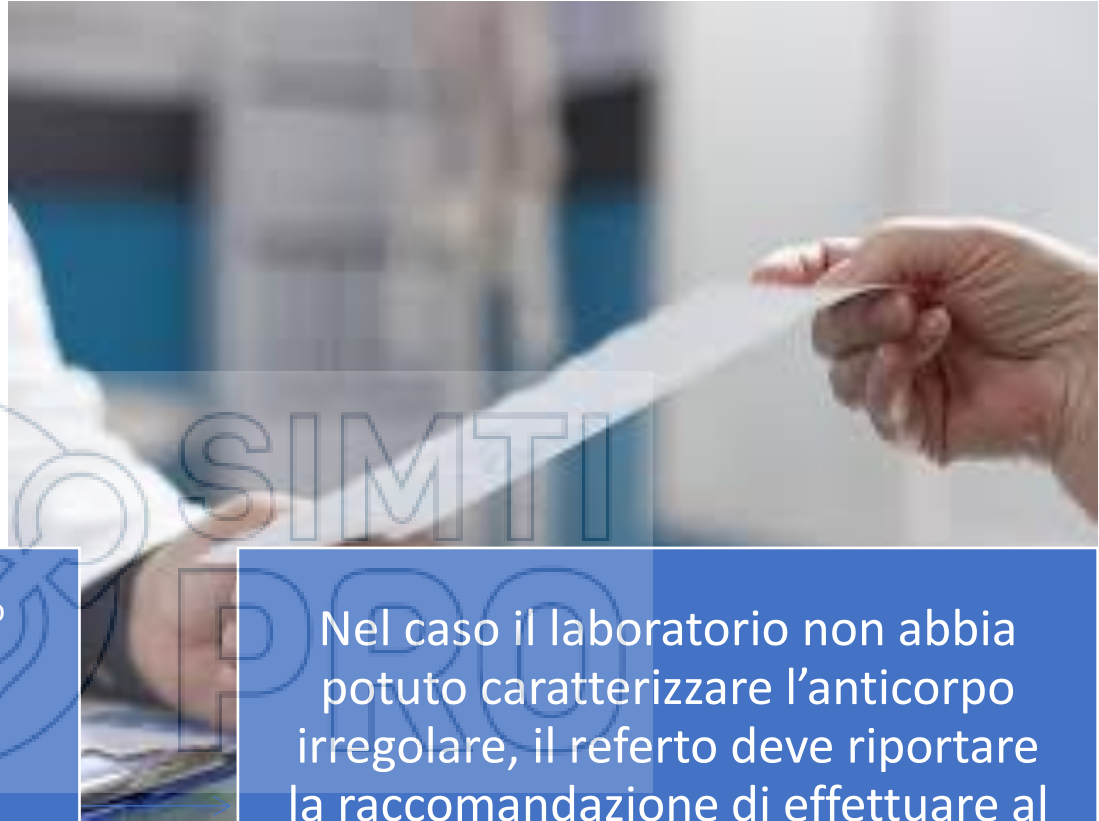
E' stimato che 1 su 50.000 donne possa sviluppare autoantianticorpi eritrocitari in gravidanza.

La documentazione di autoanticorpi eritrocitari in gravidanza non preclude una gravidanza normale; in questi casi la condizione deve essere strettamente monitorata al fine di gestire le possibili complicanze per madre e feto in caso di insorgenza di anemia .

E' raccomandato in questi casi caratterizzare l'autoanticorpo ed escludere la presenza di alloanticorpi eventualmente mascherati dalla reattività degli autoanticorpi.



REFERTAZIONE DEI TEST IMMUNOEMATOLOGICI IN GRAVIDANZA



Il referto di un risultato immunoematologico positivo in una donna in gravidanza deve sempre riportare:

- informazioni anagrafiche complete
- risultati dello studio immunoematologico
- tipologia del test effettuato e metodo diagnostico utilizzato
- significatività clinica dell'anticorpo per la gravidanza
- frequenza del controllo immunoematologico
- invio al monitoraggio presso centri di patologia ostetrica dedicati nei casi di anticorpi che presentano caratteristiche tali da porre il feto a rischio di MEFN.

Nel caso il laboratorio non abbia potuto caratterizzare l'anticorpo irregolare, il referto deve riportare la raccomandazione di effettuare al più presto un controllo presso un laboratorio di immunoematologia di riferimento .

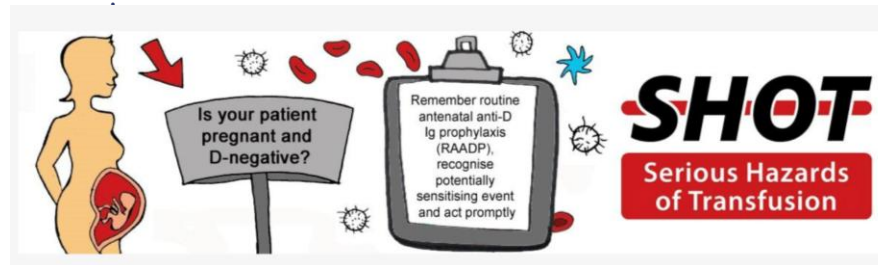
REFERTAZIONE DEI TEST IMMUNOEMATOLOGICI IN GRAVIDANZA

Nel caso sia stata effettuata una determinazione genotipica del gruppo, il risultato del test deve essere espresso come **genotipo** (o allele in caso di variante) e **fenotipo predetto** secondo la terminologia ISBT.



Efficacia della profilassi antenatale routinaria

Revisioni sistematiche di RCT hanno dimostrato che la profilassi prenatale routinaria nel **terzo trimestre** nelle gravide RhD negative riduce il rischio di immunizzazione dall'**1% allo 0,2%**.



Immunoprofilassi nel primo trimestre



Molti protocolli internazionali recenti **non raccomandano** la profilassi anti-D per le donne Rh negative con **aborto nel primo trimestre**, con indicazioni discordanti riguardo eventi a rischio ed epoca gestazionale limite.

I protocolli che non raccomandano la profilassi nel primo trimestre hanno come obiettivo la gestione dell'IVG, **non specificamente** la prevenzione della malattia emolitica del feto e del neonato (MEFN).

NICE 2019/2025 · WHO 2022 · ISS 2023 · RANZCOG 2023 · SIGO 2024 · SOGC 2024

L'antigene RhD è espresso già alla 6°-7° settimana di gestazione

Immunoprofilassi nel primo trimestre: posizione del GdL

In assenza di nuove evidenze che dimostrino l'inutilità della somministrazione o la prevalenza degli effetti collaterali rispetto ai benefici, il **GdL mantiene l'indicazione** alla profilassi anti-D nel primo trimestre, **a dose ridotta** ove possibile

Tale indicazione si estende agli **eventi potenzialmente immunizzanti**: perdite ematiche, minaccia d'aborto, segni di distacco coriale senza esito abortivo, ovvero casi in cui è clinicamente impossibile valutare oggettivamente l'entità dell'emorragia fetomaterna

⚠ L'indicazione decade qualora la profilassi impedisca o ostacoli l'accesso all'IVG, in presenza di gravi criticità legate alla disponibilità, o qualora valutazioni costo/efficacia ne dimostrino l'inapplicabilità

Approccio prudenziale condiviso

Mantenere la profilassi in linea con altri protocolli internazionali

Dose ridotta

Privilegiare la dose minima efficace nel primo trimestre

Protocolli locali

Tenere conto di disponibilità, costi/benefici e accesso all'IVG

MUSCARELLA 2025 · ACOG 2024 · SCHMIDT-HANSEN 2021 · CHAN 2021 · AUSTRALIAN NBA 2024

Varianti antigeniche Rh e indicazioni alla immunoprofilassi

Classificazione molecolare e implicazioni cliniche

Nei casi in cui è possibile definire la **variante antigenica RhD mediante analisi molecolari**, la profilassi con Ig anti-D **non è indicata** per le varianti *weak D* tipo 1, 2 e 3, che non comportano rischio di immunizzazione materna.

La profilassi è invece **necessaria per tutte le altre varianti antigeniche**, in particolare le varianti cosiddette parziali, in cui il rischio immunologico persiste.

Un'erronea somministrazione [✓] di Ig anti-D a donne RhD positive non determina effetti collaterali apprezzabili, confermando il profilo di sicurezza della molecola.

AUSTRALIAN NATIONAL BLOOD AUTHORITY 2024 · RIF. 77-79

Terapia MEFN

Exsanguino-trasfusione

Indicata per livelli critici di bilirubina. Utilizzare sangue ricostituito (Emazie O in Plasma AB).

Aggiornamento IVIG

Non raccomandate routinariamente (evidenza bassa). Solo in casi gravi se altre terapie non sono attuabili.



Fototerapia

Trattamento di prima linea per l'iperbilirubinemia neonatale.

Aspetti medico-legali

Responsabilità: può sussistere principalmente in caso di **negligenza nella prevenzione o nella gestione** della patologia, che è oggi ampiamente prevenibile

- **Omessa o ritardata profilassi anti-D:** la causa più comune di responsabilità, sia durante la gravidanza (intorno alla 28^a settimana) sia subito dopo il parto di un neonato Rh-positivo ovvero dopo eventi potenzialmente immunizzanti (come aborto, amniocentesi, ecc.).
- **Mancato screening o monitoraggio inadeguato**
- **Gestione clinica inappropriata:** errori nella diagnosi o nella terapia post-natale o nell'exsanguinotrasfusione per iperbilirubinemia grave, che può portare a kernitterus e danni cerebrali permanenti
- **Omessa informazione:** mancata acquisizione del consenso informato, omessa informazione circa i rischi e le alternative



Conseguenze e Risarcimento Danni

In presenza di un nesso causale tra condotta medica negligente e danno (come disabilità permanenti o, nei casi più gravi, la morte del neonato), i genitori possono avviare un'azione legale

- **Onere della prova:** spetta ai querelanti dimostrare la negligenza dei sanitari, l'entità del danno subito e il nesso di causalità tra la condotta e il danno
- **Risarcimento:** se la responsabilità medica viene accertata, l'azienda sanitaria o i medici coinvolti possono essere condannati a risarcire i danni



Una delle negligenze più comuni è la
**mancata adozione di protocolli
adeguati e condivisi**

