

10° Corso A.O.G.O.I.  
9° Turin IAN DONALD Course

TEST DI SCREENING  
E DI DIAGNOSI PRENATALE  
FRA PASSATO E FUTURO

*PRENATAL SCREENING  
AND DIAGNOSTIC TESTS BETWEEN  
THE PAST AND THE FUTURE*

Torino, 15-16 marzo 2024  
Hotel NH S. Stefano

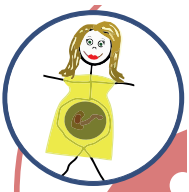


# ANEMIA FETALE

*Dr.ssa MANUELA OBERTO*

S.C. Ostetricia e Ginecologia 2U – prof. Alberto Revelli  
Città della Salute e della Scienza di Torino

# ANEMIA FETALE



*Perché?*



1609: primo case report

*Anemia fetale*

*Gravi complicanze neonatali*

*Idrope*

*Con quale finalità?*



*Come?*

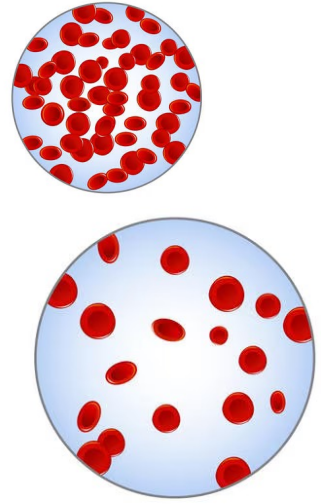
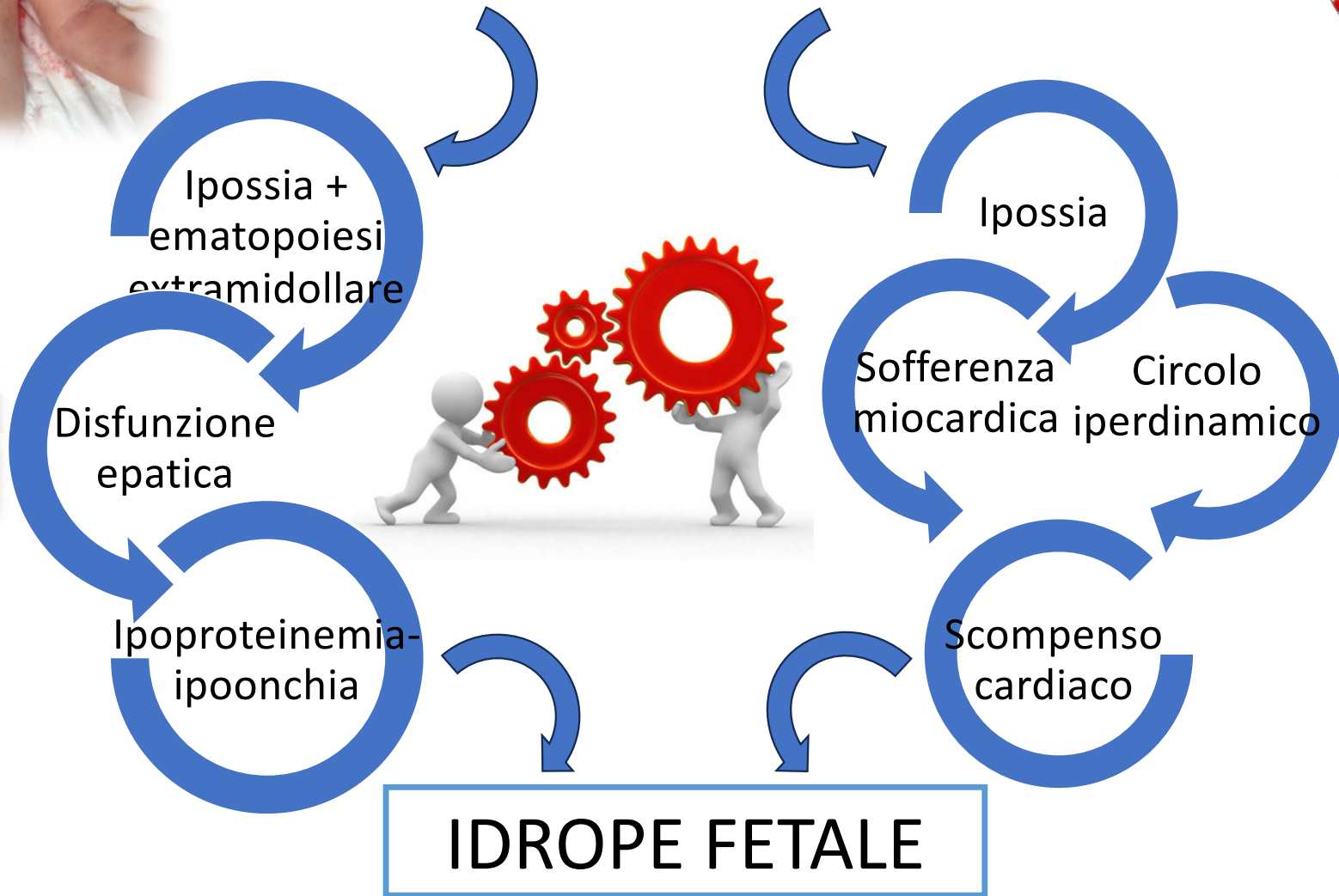
*Morte fetale o neonatale*

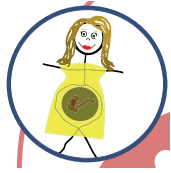


# ANEMIA FETALE



Blueberry  
Muffin  
Syndrome





# ANEMIA FETALE e complicanze materne



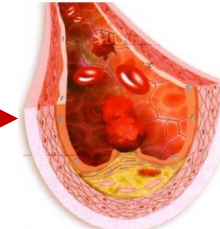
Idrope placentare con  
Edema dei villi

Idrope  
fetale

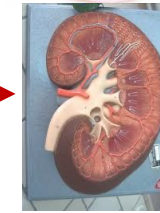


Ipossia

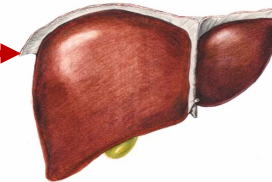
↑ sFlt-1  
↑ sEng  
↓ PIGF



Ipertensione  
ed edemi



proteinuria



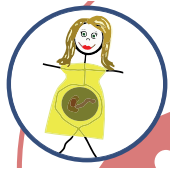
disfunzione  
epatica



SVILUPPO DI UNO STATO  
EDEMATOSO MATERNO ASSOCIATO  
ALLA PRESENZA DI IDROPE FETALE

*Espinoza et al 2006;  
Rana et al 2007;  
Prefumo et al 2010;  
De Oliveira et al 2011;  
Graham et al 2012;  
Goa et al 2013; Llurba  
et al 2012.*

## MIRROR SYNDROME



# ANEMIA FETALE e MIRROR SYNDROME

MIRROR SYNDROME in  
10/276 casi di idrope fetale

*Mogharbel et al. Obstetric Medicine 2022*

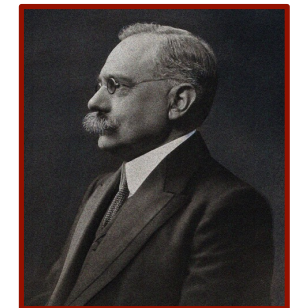
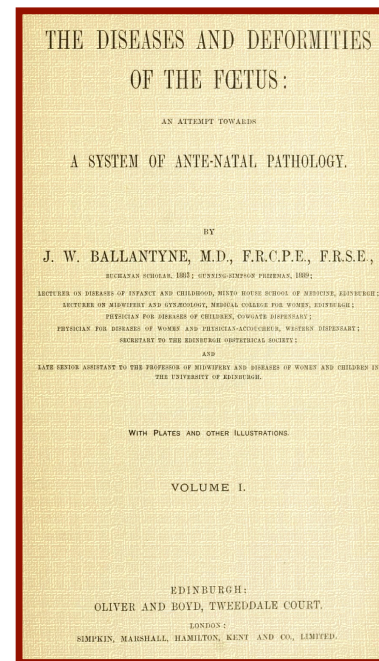


Incidenza nella coorte del  
**3,6%**

MORTALITA' FETALE: 35,7%-90%

COMPLICAZIONI MATERNE GRAVI:  
edema polmonare (20%), insuff.  
cardiaca, renale, epatica, s.HELLP, CID)

*Braun T. Fetal Diagn Ther 2010, 27: 191; Mogharbel et al. Obstetric Medicine 2022, 15: 190; Biswas et al. AJOG 2023,*



1892: J.W.  
Ballantyne  
TRIPLE EDEMA

# ANEMIA FETALE e MIRROR SYNDROME



## SEGNI:

- Edemi (62%-100%)
- Ipertensione (61%-90%)
- Anemia di grado moderato ed emodiluizione (46%-100%)
- Ipoalbuminemia (55%-80%)
- Proteinuria (43%-50%)
- Aumento urato e creatinina (25%-70%)
- Edema polmonare e dispnea (20%-21%)
- Modesto incremento enzimi epatici (20%)
- Oliguria (16%)
- Cefalea e disturbi visivi (14%)
- Trombocitopenia (50%)

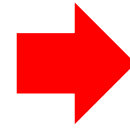
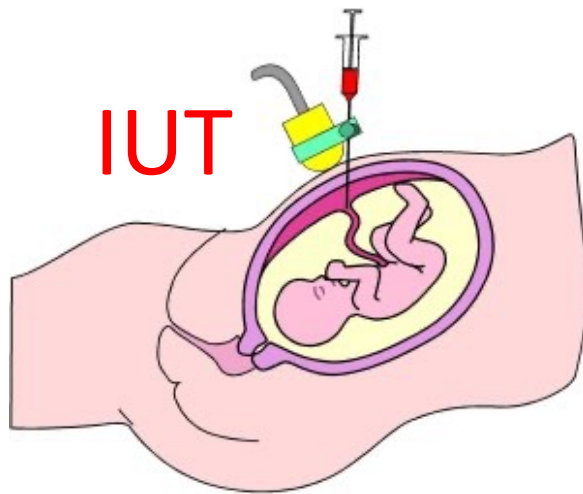
dd con PE



# ANEMIA FETALE

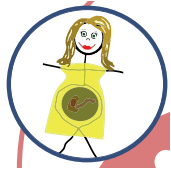


Possibilità  
terapeutiche

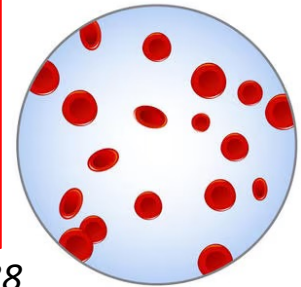
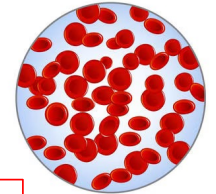


Prolungamento  
della gravidanza





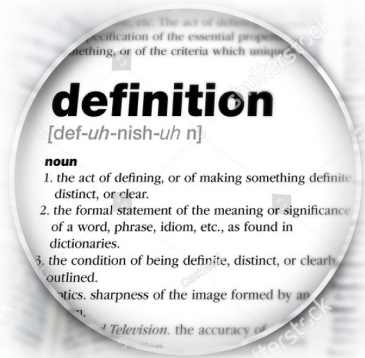
# ANEMIA FETALE



Grado di deviazione dell'Hb dalla media per l'EG:

- lieve: Hb inferiore di 2 g/dl rispetto alla media per l'EG
- moderata: Hb inferiore di 2-7 g/dl rispetto alla media per l'EG
- severa: Hb inferiore di 7 g/dl rispetto alla media per l'EG

*Nicolaides et al. Lancet 1988*



## Determinazione di Multipli di Mediana (MoM) per l'EG

*Mari et al. N Engl J Med 2000*

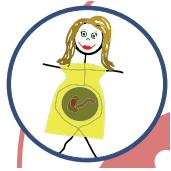
WEEK OF GESTATION	MULTIPLES OF THE MEDIAN				
	1.16	1.00 (MEDIAN)	0.84	0.65	0.55
	grams per deciliter				
18	12.3	10.6	8.9	6.9	5.8
20	12.9	11.1	9.3	7.2	6.1
22	13.4	11.6	9.7	7.5	6.4
24	13.9	12.0	10.1	7.8	6.6
26	14.3	12.3	10.3	8.0	6.8
28	14.6	12.6	10.6	8.2	6.9
30	14.8	12.8	10.8	8.3	7.1
32	15.2	13.1	10.9	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

\*The hemoglobin values at 0.65 and 0.55 multiples of the median (cutoff points for mild and moderate anemia, respectively) are also shown. The values at 1.16 and 0.84 multiples of the median correspond to the 95th and 5th percentiles, respectively (the normal range).

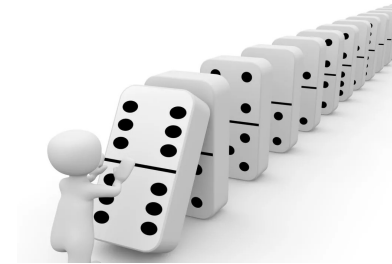
Ematocrito inferiore al 30%

*Moise et al. Obstet Gynecol 2012*





# ANEMIA FETALE - cause

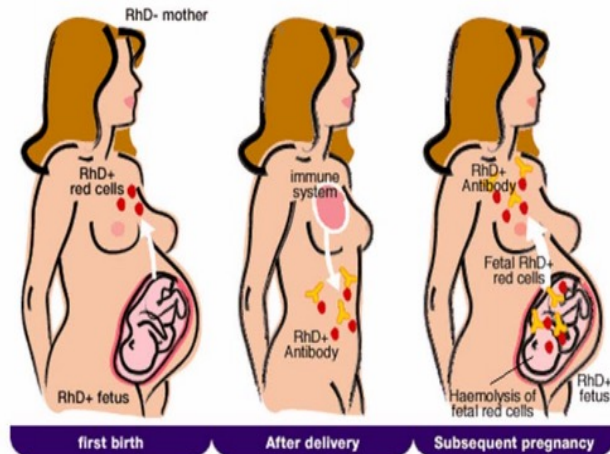


87-97%

3-13%

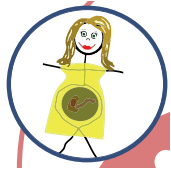
## IMMUNOLOGICHE

- Alloimmunizzazione materno-fetale anti-eritrocitaria

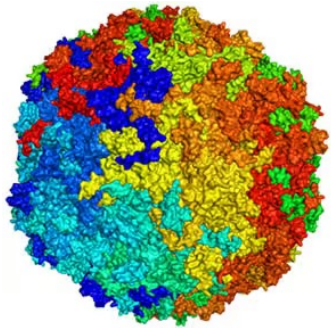


## NON IMMUNOLOGICHE

- Infezioni (parvovirus B19, CMV, toxoplasma, treponema)
- Emorragia feto-materna
- Alfa-talassemia
- TAPS, TTTs e morte del co-gemello in gem. monooriali
- Tumori placentari (corioangioma placentare) / fetali (teratoma sacrococcigeo) / anomalie vascolari (MAV)
- Anemie ereditarie
- Disordini enzimatici e metabolici
- Aneuploidie fetali (leucemie e mielodisplasie transitorie)



# ANEMIA FETALE – Parvovirus B19



3,2% anemie fetali  
(25% non  
immunologiche)

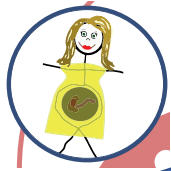
Il 25% dei feti sviluppa  
anemia. Di questi 2/3  
sviluppa idrope

Tropismo virale per i precursori  
eritrocitari midollari e per le  
cellule cardiache

CRISI  
APLASTICHE  
TRANSITORIE

SCOMPENSO  
CARDIACO

RARI CASI DI ANEMIA CRONICA CONGENITA



# ANEMIA FETALE – emorragia feto-materna

3% anemie fetali  
(24% non immunologiche)

ACUTA

CRONICA

Perdita > 30 ml di sangue fetale

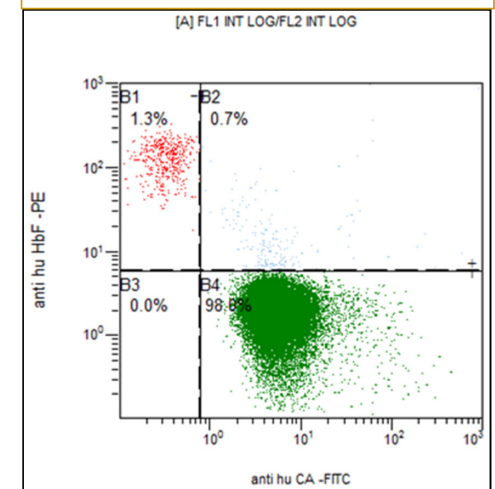
Morte fetale nel 14% dei casi

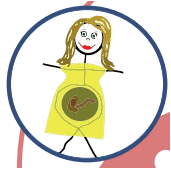
Morte fetale se perdita > 40% del volume ematico totale

TEST DI KLEIHAUER-BETKE



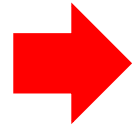
TEST CITOFLUORIMETRICO





# ANEMIA FETALE

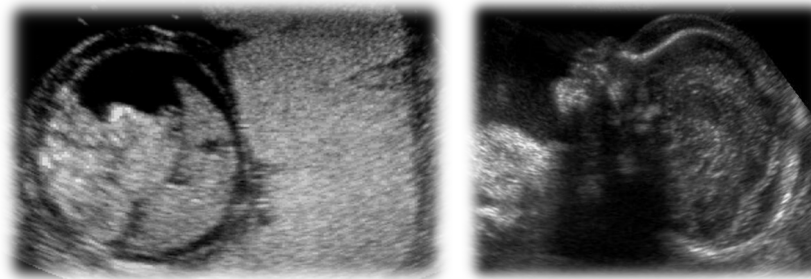
ALTRE CAUSE DI ANEMIA FETALE



**IDROPE FETALE**

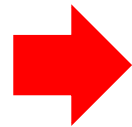
- Idrope fetale se Hb è di 7 g/dl inferiore al valore medio per l'EG
- Hb inferiore a 5-8 g/dl a seconda dell'EG

*Nicolaides et al. Am J Obstet Gynecol 1988*

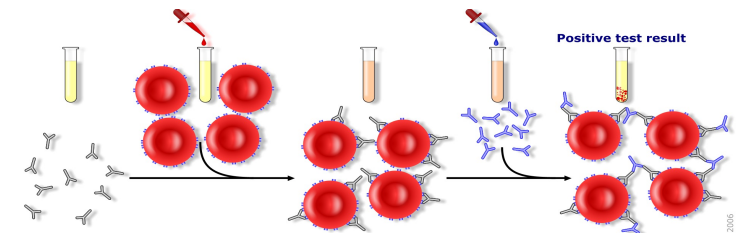


DD CON ALTRE CAUSE DI IDROPE

ALLOIMMUNIZZAZIONE

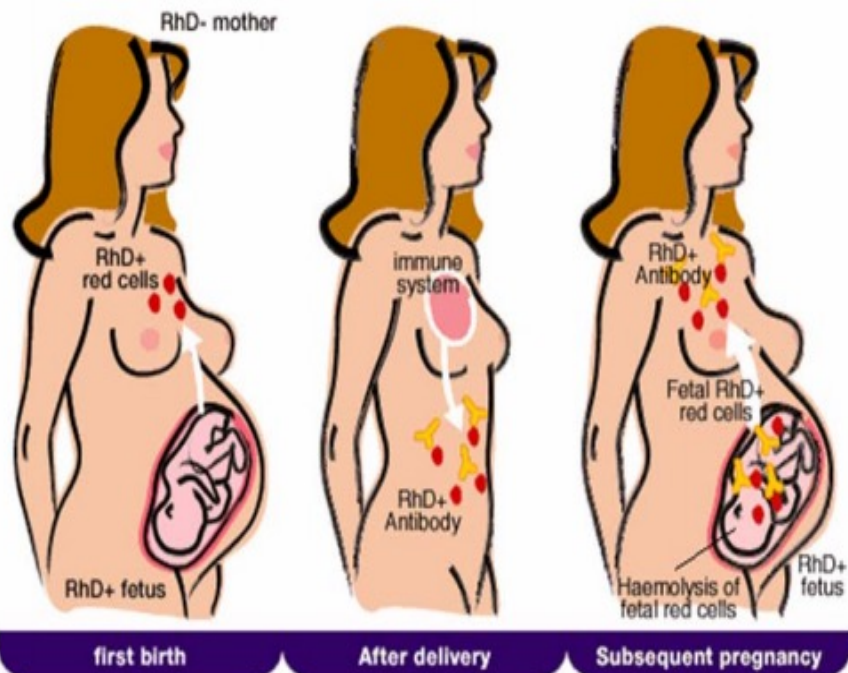


**TCI**

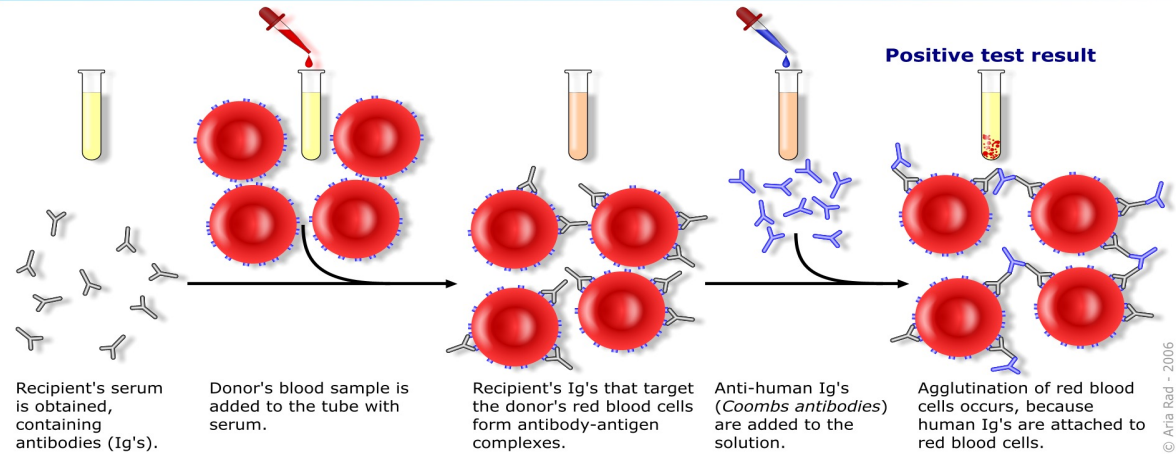


# ANEMIA FETALE – alloimmunizzazione anti-eritrocitaria e Malattie Emolitica del Feto e del Neonato (MEN)

Incidenza di MEN variabile, dipendente dai programmi di immunoprofilassi



## Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test

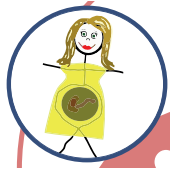


**IDENTIFICAZIONE ANTICORPALE**

**TITOLAZIONE ANTICORPALE**

*Bollason et al 2017; Castleman and Kilby 2020; Mari et al 2015; Markham et al 2015; Moise et al 2009; Smith et al 2013; Geifman-Holtzman et al 1997; Koelewijn et al 2008*





# ANEMIA FETALE - alloimmunizzazione

Le donne Rh positive possono essere immunizzate contro antigeni ad alto rischio per MEN

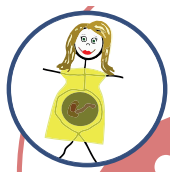
## ANTICORPI A RISCHIO ELEVATO DI MEN:

- Anti-D
- Anti-Kell
- Anti-c

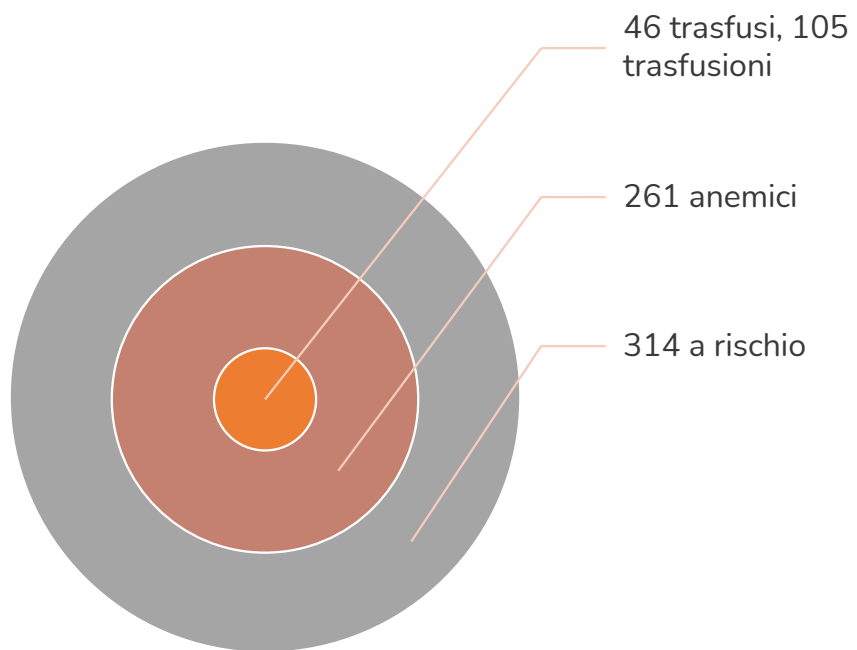
Anticorpi e rischio di malattia emolitica feto-neonatale  
*Management of Alloimmunization During Pregnancy, ACOG practice bulletin number 192, march 2018*

Blood Group System	Antigens Related to Hemolytic Disease	Hemolytic Disease Severity	Proposed Management
Lewis	*		
I	*		
Kell	K	Mild to severe <sup>†</sup>	Fetal assessment
	k	Mild	Routine obstetric care
	Ko	Mild	Routine obstetric care
	Kp <sup>a</sup>	Mild	Routine obstetric care
	Kp <sup>b</sup>	Mild	Routine obstetric care
	Js <sup>a</sup>	Mild	Routine obstetric care
Rh (non-D)	Js <sup>b</sup>	Mild	Routine obstetric care
	E	Mild to severe <sup>†</sup>	Fetal assessment
	C	Mild to severe <sup>†</sup>	Fetal assessment
Duffy	C	Mild to severe <sup>†</sup>	Fetal assessment
	Fy <sup>a</sup>	Mild to severe <sup>†</sup>	Fetal assessment
	Fy <sup>b</sup>	‡	Routine obstetric care
Kidd	By <sup>3</sup>	Mild	Routine obstetric care
	Jk <sup>a</sup>	Mild to severe	Fetal assessment
	jk <sup>b</sup>	Mild	Routine obstetric care
MNSs	jk <sup>3</sup>	Mild	Routine obstetric care
	M	Mild to severe	Fetal assessment
	N	Mild	Routine obstetric care
	S	Mild to severe	Fetal assessment
	s	Mild to severe	Fetal assessment
	U	Mild to severe	Fetal assessment
MSSs	MI <sup>a</sup>	Moderate	Fetal assessment
	Mt <sup>a</sup>	Moderate	Fetal assessment
	Vw	Mild	Routine obstetric care
	Mur	Mild	Routine obstetric care
	Hil	Mild	Routine obstetric care
	Hut	Mild	Routine obstetric care
Lutheran	Lu <sup>a</sup>	Mild	Routine obstetric care
	Lu <sup>b</sup>	Mild	Routine obstetric care
Diego	D1 <sup>a</sup>	Mild to severe	Fetal assessment
	D1 <sup>b</sup>	Mild to severe	Fetal assessment
Xg	Xg <sup>a</sup>	Mild	Routine obstetric care
P	PP <sub>1pk</sub> (Tj <sup>a</sup> )	Mild to severe	Fetal assessment
Public antigens	Yt <sup>a</sup>	Moderate to severe	Fetal assessment
	Yt <sup>b</sup>	Mild	Routine obstetric care
	Lan	Mild	Routine obstetric care
	En <sup>a</sup>	Moderate	Fetal assessment
	Ge	Mild	Routine obstetric care
	Jr <sup>a</sup>	Mild	Routine obstetric care
	Co <sup>a</sup>	Severe	Fetal assessment
	Co <sup>1-b</sup>	Mild	Routine obstetric care
	Private antigens	Batty	Mild
Becker		Mild	Routine obstetric care
Berrans		Mild	Routine obstetric care

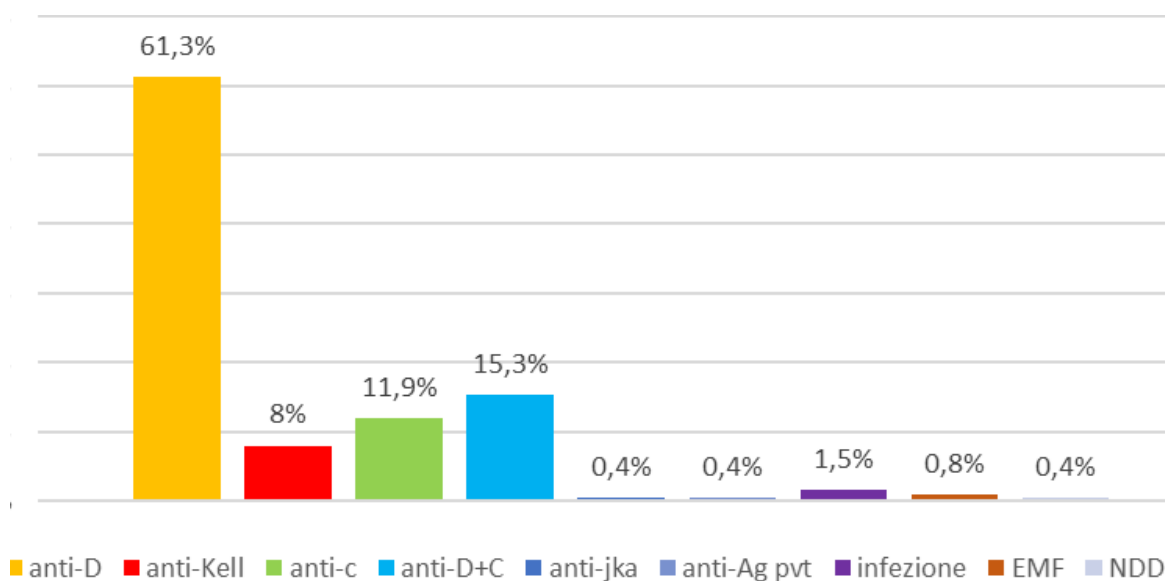


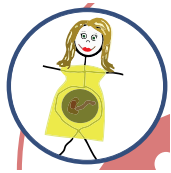


# ANEMIA FETALE - alloimmunizzazione



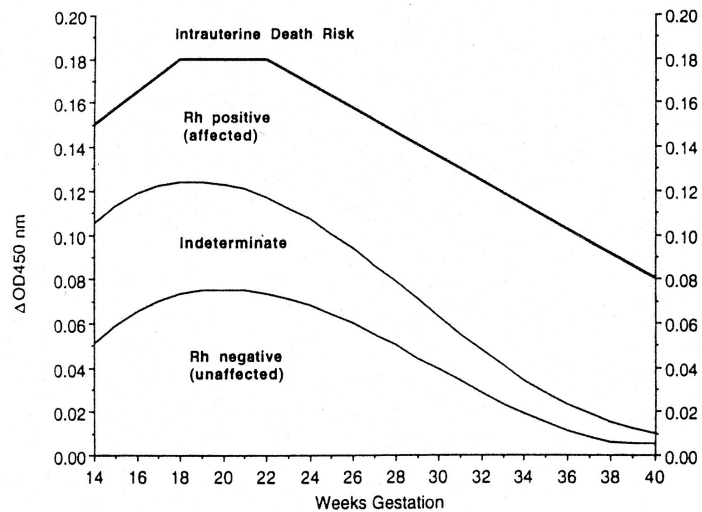
## Cause di anemia fetale





# ANEMIA FETALE - monitoraggio

INVASIVO

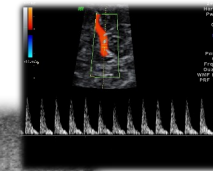
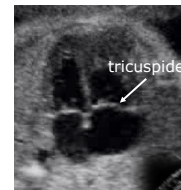


Valutazione spettrofotometrica dei livelli di bilirubina nel liquido amniotico (*Liley, 1961*)

NON INVASIVO



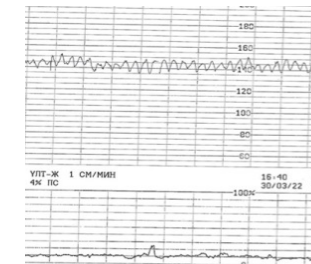
Anamnesi



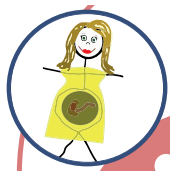
Ecografia e Dopplervelocimetria



Titolazione anticorpale



CTG



# ANEMIA FETALE - alloimmunizzazione

## DOPPLERVELOCIMETRIA DELL'ARTERIA CEREBRALE MEDIA

Sensibilità 88% - 100%  
FP 1% – 18%

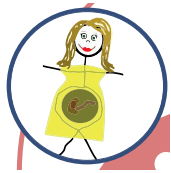
Unità di Medicina Materno  
Fetale 2001 – 2007  
Sensibilità 97% - FP 4%

Oepkes et al. 2006; VanDongen et al. 2005; Cosmi et al. 2005; Scheier et al. 2004; Zimmermann et al. 2002; Mari et al. 2000; Martinez-Portilla



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 et al. AJOG, 2000



# ANEMIA FETALE - alloimmunizzazione

## DOPPLERVELOCIMETRIA DELL'ARTERIA CEREBRALE MEDIA

### PICCO DI VELOCITA' SISTOLICA (ACM-PSV)

ATTENZIONE  
ALL'ACCURATEZZA DELLA  
MISURA!!!

*Hannah et al 2022*



- Feto in stato di quiete
- Visualizzazione dei talami e delle ali dello sfenoide
- Visualizzazione di tutto il decorso dell'ACM
- Filtro di parete a 50-60 Hz
- Misurazione delle velocità a livello del terzo prossimale dell'ACM
- Angolo di insonazione  $< 30^\circ$
- Registrazione di 3-10 onde

# ANEMIA FETALE - alloimmunizzazione

## TERAPIA – IUT

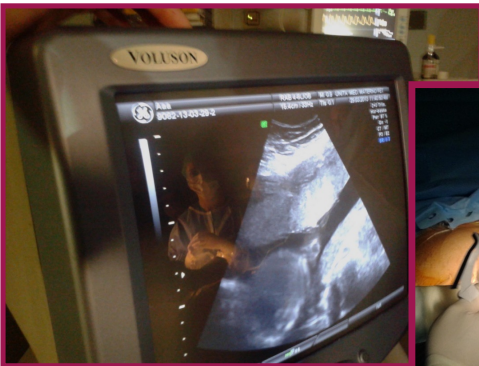
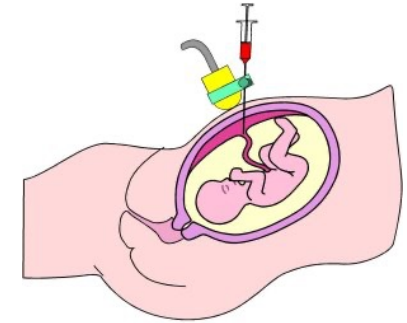
Funicolocentesi



emocromo fetale



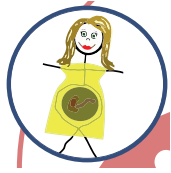
**Trasfusione  
intrauterina**



### COMPLICANZE:

- Danni cordonali
- Emorragia dal sito di puntura
- Bradicardia transitoria
- Scompenso cardiaco da sovraccarico
- Corionamniotiti
- PROM
- Travaglio pretermine

*Van Kamp et al 2005; Oepkes et al, 2007; LOTUS STUDY 2010; Sanchez-Duran et al 2019; Prefumo et al 2019; Pan et al 2023*



# ANEMIA FETALE - alloimmunizzazione

## Monitoraggio del feto dopo IUT

*Martinez-Portilla 2019: ACM-PSV dopo IUT perde di sensibilità e specificità*

- TASSO DI CONSUMO GIORNALIERO DELL'HB
- Valutazione del flusso trans-tricuspidalico
- Valutazione dell'assenza/presenza di ascite/idrope
- Cardiotocografia

*Dodd et al 2018: ACM-PSV e tasso di consumo Hgb sovrapponibili nel monitoraggio*

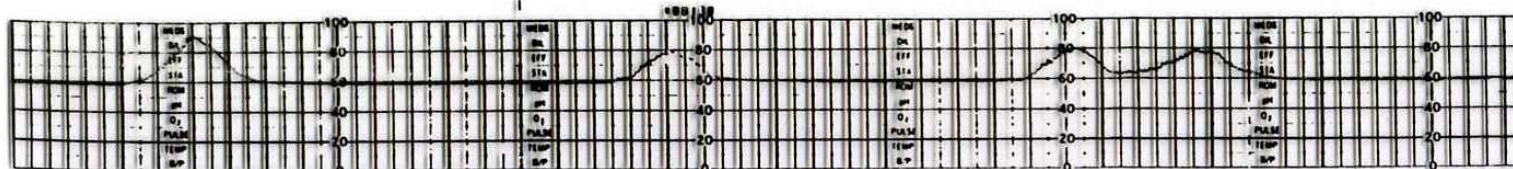
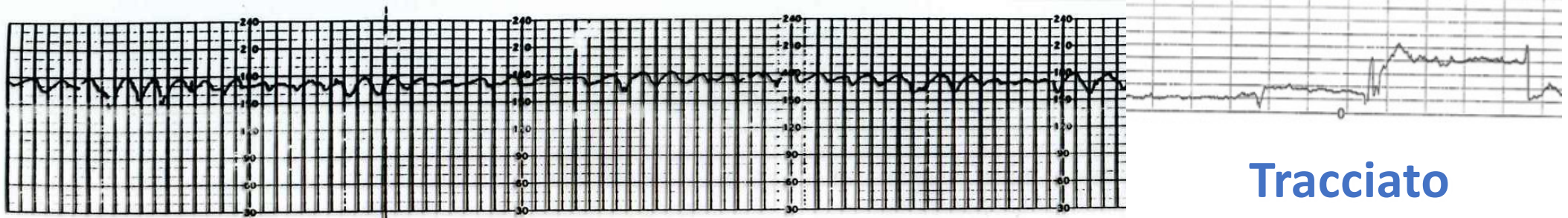
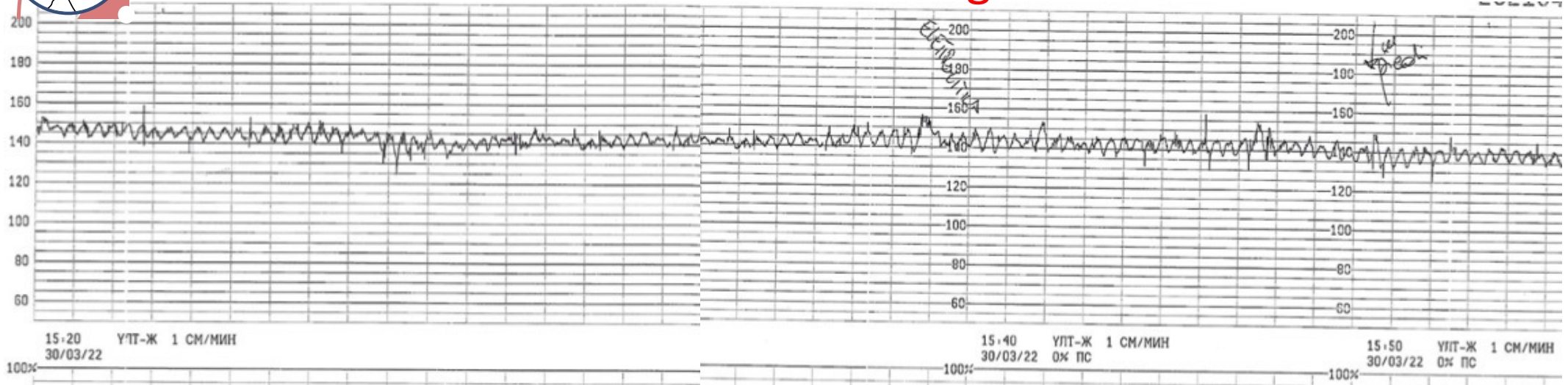
CUT-OFF ACM-PSV  
più alto

Anche nei feti non sottoposti a IUT,  
dopo le 35 settimane di E.G.  
il tasso di falsi positivi del picco di velocità sistolica  
in arteria cerebrale media aumenta sensibilmente

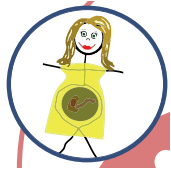


# ANEMIA FETALE – alloimmunizzazione

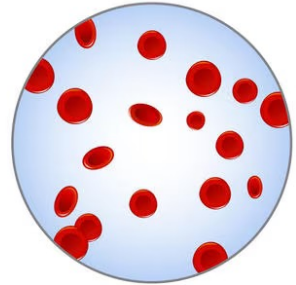
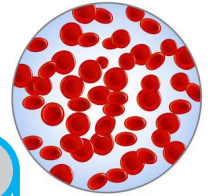
## Ruolo della cardiocardiografia



Tracciato  
cardiotocografico  
sinusoidale



# ANEMIA FETALE - alloimmunizzazione



≤ 32 settimane di E.G.

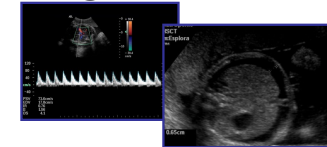
- ECOGRAFIA
- ACM-PSV
- (CTG)



Se patologici: IUT

33-34 settimane di E.G.

- ECOGRAFIA
- ACM-PSV
- (CTG)



Se patologici: PARTO

35-37 settimane di E.G.

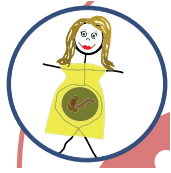
- ECOGRAFIA
- CTG



Se patologici: PARTO

≥ 38 settimane di E.G.

**PARTO**



# ANEMIA FETALE - alloimmunizzazione

## CASISTICA OSTETRICA 2U – AMBULATORIO ALLOIMMUNIZZAZIONI

**Esiti a lungo termine in 167 nati con MEN (1-20 anni)**

### ESITO AVVERSO

(uno tra: paralisi cerebrale e/o emiplegie, deficit visivi e/o uditivi di natura centrale, anomalie di sviluppo neurocomportamentali e/o deficit cognitivi tali da richiedere personale di sostegno)

**1,8%**

**Dati sovrapponibili a quelli della popolazione generale**

Disturbi dello sviluppo neurocomportamentale

**1,2%**



1,3% (ISS)

Disabilità intellettive

**1,8 %**



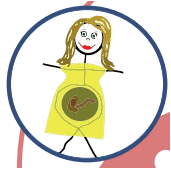
2% (MIUR 2017)

Disturbi specifici dell'apprendimento

**7,2 %**



2,9% (MIUR 2017)



# ANEMIA FETALE - alloimmunizzazione

Società Italiana di  
Medicina Trasfusionale  
e Immunoematologia



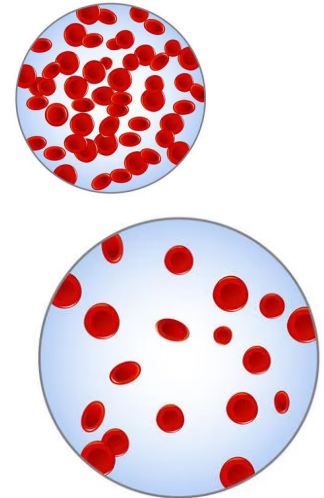
## Raccomandazioni per la prevenzione ed il trattamento della Malattia Emolitica del Feto e del Neonato

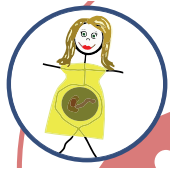
Gruppo di Redazione

Francesco Bennardello, Serelina Coluzzi, Giuseppe Curciarello,  
Tullia Todros, Stefania Villa

Edizione 2014

in collaborazione con





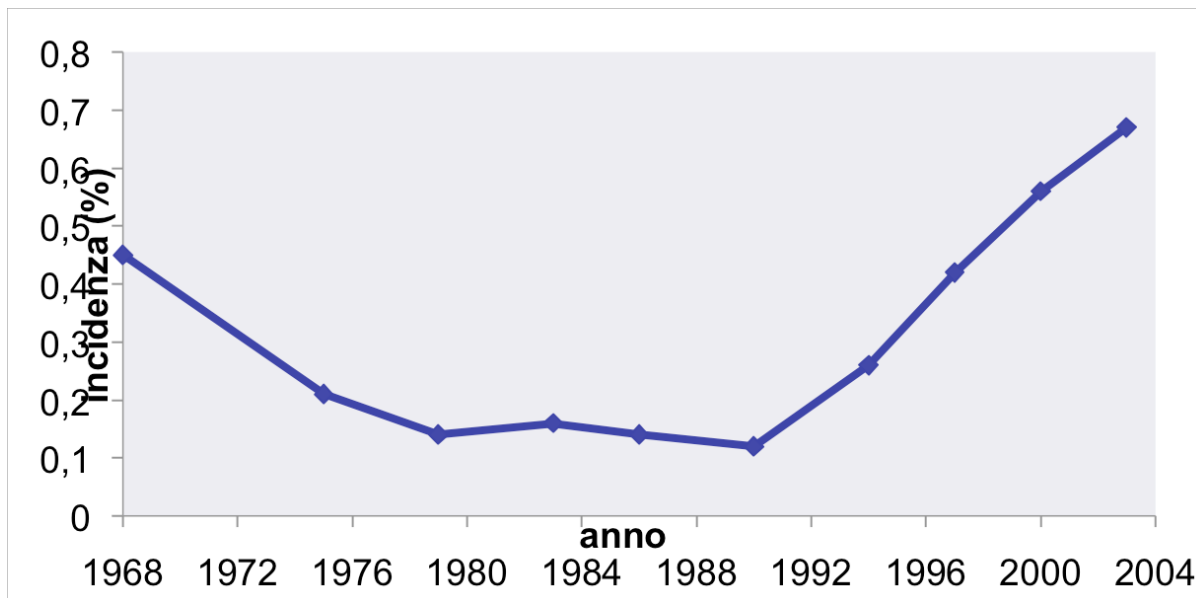
# ANEMIA FETALE – Immunoprofilassi anti-D

Nel 1968 introduzione della profilassi anti-D post-natale

Dosaggi:

< 20 sett: 625 UI (125 mcg)

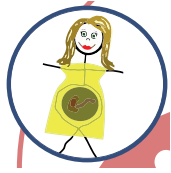
> 20 sett: 1500 UI (300 mcg)



**PARTO**

**EVENTI CHE POSSONO  
FAVORIRE IL PASSAGGIO  
DELLE EMAZIE FETALI NEL  
CIRCOLO MATERNO**

**PROFILASSI ANTENATALE**



## ANEMIA FETALE – Immunoprofilassi anti-D

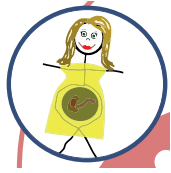
- Eseguire immunoprofilassi anti-D solo dopo aver visionato TCI negativo eseguito entro i 15 gg precedenti
- Le gravide Rh negative immunizzate contro antigeni diversi dal «D» devono comunque ricevere l'immunoprofilassi
- Non ripetere TCI dopo l'esecuzione di immunoprofilassi anti-D per 2-3 mesi a meno che non sia necessario monitorare una paziente immunizzata contro altro antigene a rischio di MEN

Protocolli discordanti circa la somministrazione in caso di aborto spontaneo o IVG farmacologica ad EG <10 sett

- Assenza di studi che valutino efficacia
- Rischio di immunizzazione nel primo trimestre stimato tra 1,5-2%
- Valutazione costi/benefici
- Valutazione rischio di ritardi nelle procedure di IVG
- Difficoltà nel reperire il farmaco

*Schmidt-Hansen et al 2019; NICE 2023; WHO Safe Abortion 2012;*





Dr. Salvatore Bontempo  
Dr. Pietro Gaglioti  
Prof.ssa Tullia Todros  
**OSTETRICO**

**NEONATOLOGO**

Dr.ssa Rossana Bagna  
e tutta la Neonatologia  
Clinica S. Anna

**TRASFUSIONISTA**

Dr.ssa Daniela Peruccio  
Dr.ssa Marzia Pavan

# ANEMIA FETALE



***Grazie!***