

PA.DS.31

Procedura Aziendale per la gestione della profilassi della Malattia Emolitica Neonatale (MEN)

☐ *Copia in distribuzione controllata*

☐ *Copia in distribuzione non controllata*

Referenti del documento: *Daniela Rafanelli, Linda Rossi, Rossella Peruzzi*

Indice delle revisioni

Codice Documento	Revisione N°	Data emissione
PA.DS.31	0	05/12/2012

Firme

Redatto	Verificato	Approvato
<i>Referenti Documento</i> F.to <i>Firma</i>	<i>Dir. UO Immunoematologia</i> F.to <i>Firma</i> <i>Resp A.F. Materno-infantile</i> F.to <i>Firma</i> <i>Resp. AF delle Attività di Laboratorio</i> F.to <i>Firma</i>	<i>Dir. Sanitario Azienda USL</i> F.to <i>Firma</i>

INDICE

1. Oggetto	3
2. Scopo	3
3. Campo di applicazione	3
4. Documenti di riferimento	3
5. Definizioni e Abbreviazioni	3
6. Modalità Operative	4
6.1 Primo accesso	4
6.2 Eventi potenzialmente immunizzanti in corso di gravidanza	5
6.3 Indagini in corso di gravidanza con TCI negativo	5
6.4 Indagini in corso di gravidanza con TCI positivo	6
6.4.1 Indagini di approfondimento	6
6.4.2 Sorveglianza fetale	7
6.5 Immunoprofilassi anti D	7
6.5.1 Procedura operativa per la Immunoprofilassi anti-D	7
6.5.2 Procedura da attuare in caso di eventi potenzialmente immunizzanti (EPI)	7
6.5.3 Procedura per Immunoprofilassi Prenatale	9
6.5.4 Procedura per Immunoprofilassi post-parto	9
6.6 MEN AB0	9
7. Indicatori di Controllo	9
8. Allegati	9

1. Oggetto

L'incidenza della MEN si è drasticamente ridotta a meno dell'1% con l'introduzione della immunoprofilassi post-partum. La persistenza di casi residui dipende da una varietà di cause (immunizzazione pre-parto, inefficacia dell'immunoprofilassi per somministrazione non congrua all'entità dell'emorragia feto-materna (EFM), mancata esecuzione dell'immunoprofilassi, errori nella determinazione di gruppo sanguigno della gravida, della puerpera o del neonato, errori nel trattamento trasfusionale di donne in età fertile, ecc.) che, in percentuale non trascurabile, sono conseguenza di errore umano. L'istituzione della immunoprofilassi anti-D pre-partum e la scrupolosa osservanza di regole di comportamento ben definite possono ridurre sensibilmente i casi residui di MEN.

2. Scopo

Scopo della presente procedura è di fornire una linea di indirizzo qualitativamente adeguata per la gestione e la prevenzione della MEN, in modo da favorire comportamenti il più possibile omogenei all'interno del campo di applicazione. Essa non intende servire da standard di cure mediche, definite da tutti i dati clinici a disposizione per ogni singolo caso; l'osservanza delle linee guida non può garantire il successo terapeutico in ogni caso. La decisione ultima su un determinato trattamento deve essere presa dal medico alla luce del quadro clinico e delle risorse a disposizione; tuttavia deviazioni sostanziali dalle linee guida dovrebbero essere documentate e motivate sulla cartella clinica.

3. Campo di applicazione

Servizio Trasfusionale aziendale, Strutture afferenti al Dipartimento Materno-Infantile, ai Consultori Familiari con attenzione anche alle gravidanze gestite privatamente e ai parti a domicilio. Per queste donne va garantita la prevenzione della malattia emolitica neonatale con informazioni diffuse da parte di ogni singola realtà aziendale, secondo le proprie modalità organizzative.

4. Documenti di riferimento

- ▶ **Legge 219 del 21/10/2005:** *Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati. G.U. Serie Generale n° 251 27/10/2005*
- ▶ **Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia:** *Raccomandazioni per la gestione della Malattia Emolitica del Neonato. Edizioni SIMTI, 2006*
- ▶ **Decreto Ministero della Salute 3 marzo 2005:** *Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti.*
- ▶ **British Committee for Standards in Haematology:** *Guidelines for the use of prophylactic anti-D immunoglobulin. 2006*
- ▶ **British Committee for Standards in Haematology:** *Guidelines for blood grouping and antibody testing in pregnancy. 2006*
- ▶ **SOGC Clinical Practice Guidelines (Canada):** *Prevention of Rh Alloimmunization. 2003*
- ▶ **NICE:** *Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. 2008 and 2011*
- ▶ **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists:** *The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. 2011*

5. Definizioni e abbreviazioni

CM: Arteria cerebrale media
EFM: Emorragia feto-materna
EG: Età gestazionale
EPI: Eventi potenzialmente immunizzanti
Ig: Immunoglobuline
MEN: Malattia emolitica del neonato
ST: Servizio Trasfusionale
CD Test Coombs diretto
TCI Test Coombs indiretto

6. Modalità operative

6.1 Primo accesso

Tutte le gravide che si recano al Consultorio territoriale ricevono il libretto regionale del “*Protocollo per le indagini di laboratorio e strumentali consigliate nella gravidanza fisiologica*”, contenente una **scheda anamnestica** (Allegato 1); tale scheda, che è quindi parte integrante del libretto, deve essere disponibile in tutti i punti di distribuzione del libretto stesso.

In occasione del primo accesso per le indagini di laboratorio, a tutte le gravide viene effettuata:

- Ricerca di anticorpi irregolari anti-eritrocitari mediante test indiretto all’antiglobulina (Test di Coombs Indiretto - TCI)
- Determinazione **valida** del gruppo AB0/Rh

La determinazione AB0/Rh si definisce **valida, quando** il risultato è corrispondente a quello di una precedente determinazione **effettuata su campione di sangue prelevato in tempi diversi e con nuova identificazione attiva del paziente** (DM 03/03/2005, art. 14).

La corrispondenza è attestata dalla presenza di entrambi i referti o di un referto di gruppo riportante la seguente dicitura: “**seconda determinazione**” oppure “**verifica**” Nel caso di una gravida con gruppo non noto al ST di riferimento e che risultasse Rh negativa al primo accesso, il secondo gruppo (AB0/Rh) di conferma sarà prelevato alla 28^a sett., quando si presenterà al ST per l’immunoprofilassi antenatale.

- Nel caso di una gravida con gruppo non noto al ST di riferimento e che risultasse Rh positivo al primo accesso, il secondo gruppo (AB0/Rh) di conferma sarà prelevato al momento del ricovero per l’espletamento del parto.
- Nel caso di una gravida con gruppo non noto al ST di riferimento e che, indipendentemente dall’Ag Rh) risultasse TCI positivo nel corso della gravidanza, il gruppo (AB0/Rh) di conferma sarà prelevato durante il monitoraggio del TCI, secondo indicazione del ST.

Nel caso in cui la nuova determinazione di gruppo fornisca risultati non corrispondenti alla precedente, si dovrà procedere a nuova doppia determinazione.

Per una corretta interpretazione degli esiti dei test su indicati, il ST necessita delle notizie contenute nella **scheda anamnestica** (All. 1) che potrà essere compilata da:

- Ginecologo ospedaliero, del distretto o privato che prescrive gli esami alla gestante;
- Medico di base
- Ostetrica/o
- La gestante stessa.

La scheda sarà consegnata dalla gestante al punto prelievi al suo primo accesso. Il centro prelievi invia al ST le provette per l'esecuzione del gruppo ABO, dell'antigene Rh(D) e del TCI accompagnate da richiesta e da scheda anamnestica.

Attività svolte dal ST: al primo accesso della gravida viene aperta la cartella clinica per la prevenzione della MEN. La determinazione del tipo Rh sarà effettuata **senza** la ricerca delle varianti deboli dell'antigene D

(*weak D*) in quanto, in conformità con le indicazioni prevalenti in letteratura le gravide *weak D* sono considerate Rh negative.

Col referto degli esami eseguiti, viene consegnata alla gestante Rh negativa una lettera (All. 2) destinata al Medico Curante contenente tutte le informazioni per l'esecuzione, presso il ST, della profilassi antenatale alla 28° settimana.

6.2 Eventi potenzialmente immunizzanti (EPI) in corso di gravidanza

Devono essere considerati causa di possibile sensibilizzazione verso antigeni eritrocitari i seguenti eventi:

- ▶ Amniocentesi
- ▶ Cordocentesi
- ▶ Interventi terapeutici in utero (es. trasfusione intra-uterina)
- ▶ Emorragia importante del 2° e 3° trimestre
- ▶ Prelievo di villi coriali
- ▶ Gravidanza ectopica
- ▶ Rivolgimento fetale esterno
- ▶ Cadute/traumi dell'addome di rilievo
- ▶ Morte intrauterina
- ▶ Aborto

Poiché tali eventi prevedono l'esecuzione dell'immunoprofilassi nelle donne Rh negative, è necessario disporre di un controllo del TCI immediatamente precedente:

- in caso di amniocentesi, villocentesi o altri eventi programmabili, causa di possibile immunizzazione, il TCI viene eseguito pochi giorni prima dell'evento, su richiesta del ginecologo o del medico curante
- nel caso in cui si verifichino eventi potenzialmente immunizzanti imprevisti il TCI deve essere eseguito comunque prima dell'immunoprofilassi anti-D.

6.3 Indagini in corso di gravidanza con TCI NEGATIVO

Se non intervengono eventi potenzialmente immunizzanti (EPI), le gravide eseguono un nuovo Test di Coombs Indiretto (TCI) con le cadenze seguenti:

- Donna Rh positiva = 28° settimana (secondo le LG nazionali, anche se non previsto dal libretto)
- Donna Rh negativa = 18° - 22° - 28° - 32° settimana

C'è evidenza che gli anticorpi rilevati solo nel terzo trimestre di gravidanza non causano MEN: di conseguenza in caso di gravidanza con TCI negativo non sono necessarie ulteriori indagini oltre quelle specificate in precedenza.

Nel caso in cui si verifichi un EPI, in gravide Rh negative il campione per la ricerca di anticorpi irregolari va prelevato **prima di eventuale immunoprofilassi**.

6.4 Indagini in corso di gravidanza con TCI POSITIVO

6.4.1 Indagini di approfondimento

Il riscontro di TCI positivo richiede ulteriori accertamenti volti a determinare la specificità anticorpale, l'origine ed eventualmente il titolo e la probabilità di MEN:

1) **identificazione anticorpi irregolari:**

una volta rilevata la presenza di anticorpi irregolari (TCI positivo), si procede alla identificazione mediante l'allestimento di pannelli eritrocitari.

Gli anticorpi a specificità **anti-D, anti-c, anti-Kell** sono quelli più frequentemente coinvolti in casi di MEN di severità tale da rendere necessari interventi prenatali.

Anticorpi anti D:

Il riscontro di **anticorpi anti-D** in gravide sottoposte in precedenza a immunoprofilassi apre il problema di distinguere gli anticorpi dovuti a sensibilizzazione da quelli derivanti dalla profilassi passiva. La distinzione è importante in quanto in caso di anticorpi **dovuti a sensibilizzazione:**

- deve essere iniziato il monitoraggio del titolo anticorpale, come descritto successivamente
- la profilassi con Ig anti-D non va effettuata

La distinzione certa tra anticorpi dovuti a sensibilizzazione e anticorpi derivanti dalla profilassi passiva non è possibile. Dopo somministrazione di Ig anti-D gli anticorpi possono essere rilevati dai test di laboratorio per circa 12 settimane e, in qualche caso, per diversi mesi. Depongono per l'origine passiva degli anticorpi anti-D:

- dato anamnestico di immunoprofilassi avvenuta nelle ultime 12 settimane
- titolo < 8
- titolo in diminuzione in due controlli a distanza di 2 settimane.

Se esistono dubbi sulla natura immune dell'anticorpo si procede con la profilassi e, contemporaneamente con il monitoraggio del titolo anticorpale.

2) **titolazione anticorpi irregolari:**

la determinazione del titolo anticorpale si effettua sempre al primo riscontro di TCI positivo; successivamente, il medico esperto di medicina trasfusionale può eseguire la titolazione:

- in tutti i casi, con specificità diversa da anti-D
- nei casi con specificità anti-D in cui persistono dubbi sull'origine dell'anticorpo

La titolazione di anticorpi irregolari deve essere ripetuta:

- Ogni 4 settimane prima della 18°
- Ogni 2 settimane dalla 19° settimana fino al parto

La titolazione viene effettuata con tecnica standardizzata in gel test.

Il campione utilizzato per la titolazione deve essere conservato congelato per essere testato in parallelo nel corso della titolazione successiva: il nuovo titolo andrà riportato per confronto con il titolo precedente.

Livello 'critico'

Il riscontro del seguente titolo anticorpale:

- ≥ 16 per anticorpi a specificità anti-Kell
- ≥ 32 per tutti gli altri anticorpi anti-eritrocitari

richiede un ulteriore controllo a distanza di 2 settimane. Il titolo si deve considerare "critico" se risulta aumentato rispetto al controllo precedente. In tal caso scatta la sorveglianza fetale.

6.4.2 Sorveglianza fetale

Dal livello critico in poi deve essere instaurata la sorveglianza del feto al fine di cogliere eventuali segni di sofferenza fetale. Allo stesso monitoraggio andranno sottoposte le gravide con precedenti gravidanze complicate da MEN, indipendentemente dal titolo anticorpale.

● **Entro 18 sett EG:**

- Datazione ecografica
- Valutazione eco presenza di idrope/ascite e battito fetale ogni 4 settimane

● **18-28 sett EG - ogni 1-3 settimane:**

- Valutazione eco presenza di idrope/ascite e battito fetale
- Misurazione picco velocità sistolica in arteria cerebrale media (ACM)

● **28-34 sett EG - ogni 1-2 settimane:**

- Valutazione eco presenza di idrope/ascite e battito fetale
- Misurazione picco velocità sistolica in ACM
- Monitoraggio cardiotocografico (quando ritenuto opportuno in funzione dell'età gestazionale e del reperto ecografico)

● **Dopo 34 sett EG - ogni 4-10 giorni:**

- Valutazione eco presenza di idrope/ascite e battito fetale
- Misurazione picco velocità sistolica in ACM (meno affidabile dopo 35 settimane)
- Monitoraggio cardiotocografico

In caso di riscontro di segni di sofferenza fetale (presenza di ascite/idrope, picco velocità sistolica in ACM > 1,5 volte il valore mediano per l'EG, ecc.) dovrà essere contattato il Centro di Riferimento per eventuale trasfusione in utero.

6.5 Immunoprofilassi anti-D

6.5.1 procedura operativa per la Immunoprofilassi anti-D

- **Consenso.** Prima della somministrazione di immunoglobuline è necessario richiedere il consenso informato alle pazienti (All. 3) come previsto dalla normativa vigente: la ricevente la somministrazione di immunoglobuline anti-D, preventivamente informata che tale procedura può non essere comunque esente da rischio, è tenuta ad esprimere per iscritto il proprio consenso o dissenso. (DM 3 marzo 2005: Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti).
- **Somministrazione.** La **somministrazione** di Immunoglobuline anti-D per la profilassi della MEN viene eseguita nelle aziende USL secondo indicazioni locali. Date le particolari caratteristiche di conservazione, **il ritiro e la somministrazione della fiala di immunoglobulina anti-D devono essere contestuali.**

6.5.2 *Procedura da attuare in caso di eventi potenzialmente immunizzanti (EPI)*

Tutte le situazioni dettagliate in precedenza che possono causare emorragia feto-materna sono da considerare eventi potenzialmente immunizzanti. Pertanto in occasione di tali eventi, a tutte le donne gravide Rh negative deve essere praticata la profilassi con Ig anti-D

Prima di 12 settimane di gestazione:

In caso di aborto spontaneo senza interventi strumentali sull'utero o di sanguinamenti vaginali di modesta entità, l'immunoprofilassi **non è necessaria** poiché il rischio di emorragia feto-materna è trascurabile

Una dose profilattica Ig anti-D è consigliabile dopo interruzione terapeutica della gravidanza, sia essa provocata con mezzi medici che chirurgici.

La dose da somministrare sarà quella standard di 300 µg (1500 UI). Alcune Linee Guida tuttavia riportano, per questo periodo, l'indicazione alla somministrazione di una dose minima consigliata di 120-200 µg (600-1000 UI).

La gravida in questa occasione viene seguita dalla U.O. di Ostetricia che provvederà, a eseguire quanto previsto al **percorso a** del punto successivo.

Oltre 12 settimane di gestazione:

L'immunoprofilassi anti-D deve essere eseguita entro 72 ore dall'evento immunizzante. La dose consigliata è 300 µg (1500 UI). L'immunoprofilassi può essere eseguita attraverso 2 percorsi:

- ***percorso A, presso l'UO Ostetricia e Ginecologia*** : il personale del reparto provvede alle seguenti attività:
 - ▶ prelievo per TCI e controllo di gruppo (AB0 /RH), se non valido, da inviare al ST
 - ▶ richiesta consenso informato alla somministrazione di Ig Anti-D (Allegato 3), da conservare in cartella
 - ▶ somministrazione di Ig Anti-D
 - ▶ registrazione su apposito registro (Allegato 4) ed in cartella dell'avvenuta somministrazione delle Ig Anti-D
 - ▶ compilazione del modulo attestante l'avvenuta immunoprofilassi (All. 5) in due copie, una da consegnare alla gravida e l'altra da inviare al ST (anche via FAX)
- ***percorso B, presso l'UO di Immunoematologia*** (Servizio Trasfusionale - ST): la paziente accede al ST, inviata dal ginecologo o dal curante. Per questa attività ambulatoriale il ST è attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 11 alle ore 12 e NON è necessario appuntamento.

La paziente deve portare:

- ▶ richiesta su ricettario regionale per visita e somministrazione di Ig Anti-D
- ▶ referto di TCI negativo non antecedente a 15 gg.

La prestazione è esente dal pagamento della quota ticket (gravidanza a rischio cod. M50)

Il personale addetto del ST provvede a:

- ▶ eseguire un prelievo per controllo di gruppo AB0/ RH, se non valido
- ▶ richiedere il consenso informato (All. 3) alla somministrazione di Ig Anti-D (da conservare al ST)
- ▶ somministrare le Ig Anti-D
- ▶ compilare il modulo di avvenuta profilassi (All. 5) in due copie, una da consegnare alla gravida e l'altra da conservare al ST
- ▶ registrare su apposito registro l'avvenuta somministrazione (All. 4 o registro informatico)
- ▶ compilare su ricettario regionale richiesta di IgG anti D da consegnare alla farmacia per lo scarico ed il reintegro della scorta

N.B. Qualora le condizioni cliniche della paziente non le permettessero di accedere personalmente alla ST, la dose di Ig da somministrare potrà essere consegnata dal ST dietro presentazione di richiesta medica e di referto di TCI. In tal caso la somministrazione avviene a cura del medico curante che dovrà provvedere anche alla compilazione e alla restituzione al ST del modulo di consenso (All. 3) e dell'attestato di somministrazione (All. 5), consegnati insieme alla confezione di immunoglobuline.

6.5.3 *Procedura per Immunoprofilassi Prenatale*

La somministrazione di Ig anti-D va effettuata **alla 28° settimana** a tutte le gravide Rh negative non sensibilizzate, anche se già precedentemente sottoposte a immunoprofilassi in occasione di EPI.

Per la somministrazione verrà seguito il **percorso a** per pazienti ricoverate; il **percorso b** per pazienti ambulatoriali

6.5.4 *Procedura per Immunoprofilassi post-parto*

La somministrazione di Ig anti-D deve essere effettuata entro 72 ore dal parto in tutte le donne Rh negative non sensibilizzate con neonato D Positivo o *weak D* positivo o con Rh non determinabile.

Il personale del reparto provvederà ad eseguire quanto previsto nel **percorso a**; la dose consigliata è 300 µg (1500 UI).

Nel caso in cui, in circostanze eccezionali, l'immunoprofilassi non possa essere effettuata entro 72 ore dall'evento immunizzante (EPI o parto), essa va comunque effettuata fino a 10 giorni dall'evento.

6.6 *MEN AB0*

L'idrope fetale da incompatibilità AB0 costituisce un evento molto raro, con sporadiche segnalazioni in letteratura. Inoltre l'eventuale presenza di anticorpi immuni anti-A/B in gravidanza non è predittivo di MEN AB0. Di conseguenza non verrà eseguita, in corso di gravidanza la ricerca/titolazione di anticorpi immuni anti-A/B.

Indagini Immunoematologiche post-parto

Dopo il parto vengono eseguite le seguenti indagini immunoematologiche:

- **Al neonato**, su sangue funicolare:
 - Determinazione del gruppo AB0, solo nei casi con sospetto di incompatibilità AB0 madre/neonato
 - Determinazione del fattore Rh con ricerca del *D weak* solo nel caso di madre nota Rh negativa o con Rh ignoto
 - TCD (Test di Coombs Diretto) a tutti i neonati.
- **Alla madre**, su sangue venoso:
 - Ricerca/titolazione degli anticorpi immuni anti-A/B, data la possibilità di MEN AB0 con negatività del test diretto all'antiglobulina (TCD) sulle emazie del neonato, in caso di contemporanea presenza delle seguenti condizioni:
 - Iperbilirubinemia non giustificata nel neonato
 - Test diretto all'antiglobulina negativo
 - Incompatibilità AB0 madre/neonato

Nota Bene: i prelievi devono essere accompagnati da apposita richiesta che metta in relazione la coppia mamma-neonato.

7. *Indicatori di controllo*

- immunoprofilassi effettuate / totale immunoprofilassi attese
- immunizzazioni anti Rh (D) / totale studi eseguiti

8. *Allegati*

Allegato 01: Scheda anamnestica gravidanza

Allegato 02: Lettera per il medico curante

Allegato 03: Sintesi informativa sulla somministrazione di Immunoglobuline Anti D

Allegato 04: Registro immunoprofilassi Anti D

Allegato 05: Attestato di somministrazione Immunoglobuline Anti D