

Titolo articolo / Article title:

Utilità delle tecniche di assorbimento nei casi dubbi di incompatibilità Rh materno fetale: un case report

Autori / Authors: Eleonora Donno, Jessica Di Monte, Manuela Di Mascio, Tiziana Orsini, Annalisa Di Valerio, Luisa Pinti, Paola Massaro, Seila Scardapane, Francesca Fusilli, Franco Salvatore, Amalia Procida, Antonio Esposito.

Pagine / Pages: 75-83, N.1, Vol.7 - 2023

Submitted: 15 December 2022 – *Revised:* 15 March 2023 – *Accepted:* 2 June 2023 – *Published:* 26 June 2023

Contatto autori / Corresponding author: Eleonora Donno

eleonora.donno00@gmail.com



Opera distribuita con Licenza Creative Commons.
Attribuzione – Condividi allo stesso modo 4.0 Internazionale.

Open Access journal – www.ojs.unito.it/index.php/jbp – ISSN 2532-7925

Questa Rivista utilizza il [Font EasyReading®](https://www.easyreading.com/), carattere ad alta leggibilità, anche per i dislessici.

Periodico per le professioni biomediche e sanitarie a carattere tecnico - scientifico – professionale

Direttore responsabile/Editor in chief: Francesco Paolo SELLITTI

Direzione di redazione/Editorial management: Simone URIETTI, Elena DELLA CERRA

Comitato di redazione/Editorial team:

Editors: Mario CORIASCO, Sergio RABELLINO, Luciana GENNARI,
Patrizia GNAGNARELLA, Alessandro PIEDIMONTE,
Luca CAMONI, Claudio POBBIATI, Iliaria STURA,
Giuseppe MAMMOLO, Cristina POGGI, Antonio VEROLINO

Journal manager e ICT Admin: Simone URIETTI

Book manager: Francesco P. SELLITTI

Graphic Design Editor: Mario CORIASCO, Sergio RABELLINO, Giuseppe MAMMOLO,
Francesco P. SELLITTI

Comitato scientifico/Scientific board:

Dott. Anna Rosa ACCORNERO	Dott. Mario Gino CORIASCO	Dott. Sergio MODONI
Prof. Roberto ALBERA	Dott. Laura DE MARCO	Dott. Alfredo MUNI
Dott. Massimo BACCEGA	Dott. Patrizio DI DENIA	Dott. Grazia Anna NARDELLA
Dott. Alberto BALDO	Dott. Chiara FERRARI	Dott. Christian PARONE
Prof. Nello BALOSSINO	Prof. Diego GARBOSSA	Prof. Lorenzo PRIANO
Prof. Paolo BENNA	Dott. Luciana GENNARI	Dott. Sergio RABELLINO
Prof. Mauro BERGUI	Dott. Ramon GIMENEZ	Dott. Fabio ROCCIA
Dott. Salvatore BONANNO	Dott. Gianfranco GRIPPI	Dott. Carlo SCOVINO
Prof. Ezio BOTTARELLI	Prof. Caterina GUIOT	Dott. Saverio STANZIALE
Prof. Gianni Boris BRADAC	Prof. Leonardo LOPIANO	Dott. Lorenzo TACCHINI
Dott. Gianfranco BRUSADIN	Dott. Giovanni Malferrari	Prof. Silvia TAVAZZI
Dott. Luca CAMONI	Prof. Alessandro MAURO	Dott. Irene VERNERO
Prof. Alessandro CICOLIN	Prof. Daniela MESSINEO	

Scienze della Nutrizione e Dietetica / Nutrition and dietetic sciences

1

Sviluppo di un toolkit per la tele-nutrizione nel follow-up delle malattie cardiovascolari

Valentina Pierattini, Barbara Biffi, Susanna Agostini, Silvia Brazzo,
Maria Luisa Masini, Francesco Fattirolli, Letizia da Vico.

15

Development of a toolkit for telenutrition in follow-up for cardiovascular disease

Valentina Pierattini, Barbara Biffi, Susanna Agostini, Silvia Brazzo,
Maria Luisa Masini, Francesco Fattirolli, Letizia da Vico.

Scienze della Terapia Occupazionale e della Riabilitazione / Occupational Therapy and Rehabilitation Sciences

29

Strategie di Terapia Occupazionale e adattamento ambientale, mediante un approccio client-centered, nelle Miopatie Infiammatorie Idiopatiche: un case report

Occupational Therapy strategies and environmental adaptation, using a client-centered practice, in Idiopathic Inflammatory Myopathies: a case report

Irene Palermo, Roberta Zito.

Scienze fisiatriche, fisioterapiche e riabilitative / Physical medicine, physiotherapy and rehabilitation

52

L'efficacia di un programma riabilitativo focalizzato sul miglioramento dell'equilibrio in un paziente con Sindrome di Churg-Strauss: un case report

Giorgio Pistone, Sabrina Camilli.

64

The efficacy of balance training in a Churg-Strauss Syndrome patient: a case report

Giorgio Pistone, Sabrina Camilli.

Scienze di laboratorio biomedico e biologia / Biomedicine laboratory sciences and biology

- 75 *Utilità delle tecniche di assorbimento nei casi dubbi di incompatibilità Rh materno fetale: un case report*

Eleonora Donno, Jessica Di Monte, Manuela Di Mascio, Tiziana Orsini, Annalisa Di Valerio, Luisa Pinti, Paola Massaro, Seila Scardapane, Francesca Fusilli, Franco Salvatore, Amalia Procida, Antonio Esposito.

- 84 *Usefulness of absorption techniques in doubtful cases of incompatibility Rh maternal fetal: a case report*

Eleonora Donno, Jessica Di Monte, Manuela Di Mascio, Tiziana Orsini, Annalisa Di Valerio, Luisa Pinti, Paola Massaro, Seila Scardapane, Francesca Fusilli, Franco Salvatore, Amalia Procida, Antonio Esposito.

Scienze infermieristiche / Nursing sciences

- 93 *L'aderenza terapeutica nelle persone dopo Sindrome Coronarica Acuta: uno studio osservazionale*

Therapeutic adherence in people after Acute Coronary Syndrome: an observational study

Benedetta Musso, Giorgio Bergesio, Cinzia Padovan, Silvia Vallese, Bartolomeo Rinaldi.

OPEN ACCESS JOURNAL

<http://www.ojs.unito.it/index.php/jbp>

ISSN 2532-7925



Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

Utilità delle tecniche di assorbimento nei casi dubbi di incompatibilità Rh materno fetale: un case report.

Donno Eleonora¹, Di Monte Jessica², Di Mascio Manuela², Orsini Tiziana², Di Valerio Annalisa², Pinti Luisa², Massaro Paola², Scardapane Seila², Fusilli Francesca², Salvatore Franco², Procida Amalia², Esposito Antonio¹

¹ *Università degli studi "Gabriele d'Annunzio", Chieti*

² *Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata", Chieti*

Contatto autori: Eleonora Donno, eleonora.donno00@gmail.com

N. 1, Vol. 7 (2023) – 75:83
Submitted: 15 December 2022
Revised: 15 March 2023
Accepted: 2 June 2023
Published: 26 June 2023

Think **green** before you print



Distribuita con Licenza Creative Commons. Attribuzione – Condividi 4.0 Internazionale

RIASSUNTO

INTRODUZIONE

Questo case report ripercorre l'iter diagnostico e terapeutico del Servizio Immuno-Trasfusionale in un caso di anemia fetale caratterizzato da varie incongruenze tra i dati clinici e di laboratorio.

Nell'articolo viene descritta anche una tecnica alternativa attuata con l'obiettivo di risolvere le incompatibilità tra Test di Coombs Indiretto positivo e Test di Coombs Diretto negativo.

Si ripercorre, inoltre, l'algoritmo necessario al raggiungimento di una diagnosi in un laboratorio di Medicina Trasfusionale, ovvero l'esecuzione degli esami immunoematologici di primo e secondo livello, la valutazione dei segni clinici fetali e la preparazione degli emocomponenti necessari alla trasfusione intrauterina.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Il caso riguarda una donna gravida che giunge nel servizio Immuno-Trasfusionale per il riscontro di un Test di Coombs Indiretto positivo e di un'anemia fetale.

I principali quesiti riguardano non solo la presenza di immunizzazione nella donna, che si sarebbe dovuta evitare con l'immunoprofilassi (essendo di gruppo 0 Rh negativo), ma anche la stabilità del titolo anticorpale durante tutta la gravidanza, il recupero del feto dopo TIU e la presenza di un Test di Coombs Diretto negativo.

CONCLUSIONI

I quesiti che sono stati risolti in sede di taglio cesareo con la scoperta di un corioangioma gigante che, sequestrando i globuli rossi fetali, causava l'anemia e la conferma di un fenotipo sanguigno raro del padre che ha causato l'immunizzazione della donna.

Parole chiave: Test di Coombs Indiretto (TAI), Malattia emolitica del neonato (MEN), alloimmunizzazione Rh, anemia fetale, corioangioma gigante.

INTRODUZIONE

L'anemia fetale è una condizione in cui diminuisce il numero dei globuli rossi circolanti nel sangue del feto. Le cause più comuni possono rintracciarsi in una isoimmunizzazione materno-fetale (MENF), infezioni da Parvovirus ed emoglobinopatie.

Più raramente, l'anemia fetale può essere la conseguenza di corioangiomi giganti che hanno una prevalenza che varia da 1 su 9000 a 1 su 50000. In questi casi la vascolarizzazione presente nella formazione tumorale sequestra i globuli rossi del feto per consentire la proliferazione e la sopravvivenza della massa.

La Malattia Emolitica del Neonato e del Feto (MENF) è una patologia dovuta all'incompatibilità tra gruppo sanguigno materno e quello fetale, in particolare gli anticorpi materni attraversano la placenta e causano la distruzione dei globuli rossi fetali portando ad anemia fetale che, nei casi più gravi, può progredire in idrope fetale, insufficienza cardiaca e morte [1].

La MENF viene spesso classificata in tre categorie sulla base della specificità degli anticorpi che la causano:

- la MEN Rh è la più frequente ed è legata alla presenza di Anti-D isolati o associati ad anti-C o anti-E, si presenta in madri Rh negative (immunizzate in precedenti gravidanze) con feti Rh positivi;
- la MEN ABO colpisce dal 15 al 25% di tutte le gravidanze, tuttavia, solo l'1% delle persone la svilupperà e si presenta in madri di gruppo 0 con anticorpi Anti-A, B o da anti-A o anti-B isolati;
- più raramente si può presentare una MENF causata dalla presenza di anticorpi verso antigeni di sistemi minori;

Nella metà del XX secolo la MENF, principalmente Rh, è stata una delle principali cause di morbilità e mortalità fetale e neonatale.

L'introduzione dell'immunoprofilassi (1968) ha permesso di ridurre il tasso di mortalità dal 50% allo 0,5%, diminuito ulteriormente allo 0,1% grazie all'immunoprofilassi Rh D antepartum (1970). Nonostante la profilassi anti-Rh da 1 a 3 donne su 1000 Rh negative sviluppano alloimmunizzazione [2].

Le linee guida attuali raccomandano l'immunoprofilassi con IgG anti-Rh(D) ad ogni donna Rh(D)-negativa non sensibilizzata.

L'immunoprofilassi viene fatta come segue: a 28 settimane di gestazione durante ogni gravidanza, immediatamente dopo il parto di ogni neonato Rh(D)-positivo, e nel contesto di qualsiasi altro evento che potrebbe esporla all'antigene Rh (D) (ad esempio: aborto, trauma addominale).

Gli unici contesti in cui la somministrazione prenatale di IgG anti-D non è necessaria si presentano quando anche il padre è Rh(D)-negativo o se il feto è tipizzato con successo per lo stato Rh(D) mediante test prenatale del DNA libero su plasma materno [3].

Il monitoraggio di laboratorio per diagnosi di immunizzazione materno-fetale prevede la determinazione dei gruppi sanguigni e la rilevazione di eventuali alloanticorpi irregolari nel plasma della madre tramite l'esecuzione di un Test di Coombs Indiretto (TAI) accompagnato dall'esecuzione dei pannelli a 11 e a 22 cellule.

La donna viene successivamente sottoposta al monitoraggio del titolo anticorpale. Un titolo superiore a 16 BAU/ml per gli anticorpi in esame è empiricamente determinato come valore soglia che indica un aumento del rischio di MENF e giustifica una sorveglianza più stretta da parte di

uno specialista con misurazioni ecografiche della velocità sistolica di picco (PVS) nell'arteria cerebrale media fetale (ACM) [4].

Da queste valutazioni si può richiedere la necessità di eseguire una trasfusione intrauterina (TIU), permettendo di distinguere, in relazione all'età gestazionale, le zone a medio o elevato rischio di anemia. In mani esperte, la TIU è ora considerata una procedura relativamente sicura e la pratica trasfusionale più efficace nel correggere rapidamente la grave anemia fetale [5].

In questo caso clinico è stato importante anche studiare alcuni fenotipi rari dell'antigene D in quanto è stato analizzato un fenotipo D parziale, caratterizzato da emazie alle quali mancano uno o più epitopi dell'antigene in questione.

La maggior parte delle emazie D positive presenta, con un siero anti-D dopo centrifugazione, una netta agglutinazione macroscopica; per alcuni campioni di globuli rossi D+ la determinazione della presenza dell'antigene D richiede maggiori accortezze, infatti alcune categorie di D parziali non sono determinabili con reattivi monoclonali di anti-D. Pertanto, aggiungendo piccole aliquote di anticorpi anti-D di classe IgG ai sieri monoclonali di classe IgM si produce una miscela di anticorpi che reagiranno anche con antigeni D parziali, consentendone l'identificazione [6].

Su questo principio si è basata la tecnica alternativa eseguita in fase di risoluzione del caso in questione. Lo scopo di questo report è ripercorrere l'iter diagnostico intrapreso per la gestione di un caso clinico particolare nella pratica trasfusionale e fornire utili suggerimenti per la futura gestione di casi simili.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Il caso riguarda una donna gravida alla 19esima settimana di gestazione, di anni 31 e di etnia araba giunta all'osservazione presso il Servizio Immuno-Trasfusionale per un riscontro di un Test di Coombs Indiretto positivo.

Dall'anamnesi della donna emergeva un unico evento immunizzante rappresentato da una gravidanza a termine nel 2017 accompagnata da un TAI (Test di Coombs indiretto) positivo già da allora.

Come da algoritmo, venivano eseguiti vari esami che includevano la determinazione del gruppo sanguigno e fenotipo, che è risultato essere 0 Rh negativo ccdee kk e TAI positivo con score disomogenei (2+,3+,0) che portavano ad ipotizzare la presenza di una miscela anticorpale confermata dall'esecuzione dei pannelli ad 11 e a 22 cellule come la presenza di una miscela di anti-D e anti-C.

Anticorpi che sono stati definiti poi come alloanticorpi in quanto l'autocontrollo è risultato negativo così come il Test di Coombs Diretto (TAD). Tutti i test sono stati eseguiti su schede "BIOVUE®" della Ortho-Clinical Diagnostics® (Ortho-Clinical Diagnostics, Ins. Pencoed, UK). Come indicato precedentemente, si procede alla titolazione anticorpale per valutare il grado di

rischio della gravidanza. Il titolo dell'anticorpo anti-C è risultato clinicamente non significativo perché <1:2 a differenza del titolo dell'anti-D che è risultato di 1:256, quindi critico.

La donna viene sottoposta al monitoraggio del titolo anticorpale ogni 4 settimane.

Alla 28WG (settimana di gestazione) all'esame flussimetrico si evidenziava un'alterazione del picco di velocità di flusso dell'arteria cerebrale media (ACM - PVS) ed una cardiomegalia fetale, entrambi segni di anemia fetale. Tali alterazioni hanno reso necessario il supporto trasfusionale.

Si inizia quindi la preparazione delle unità di E.C. (emazie concentrate) utili alla TIU, fresche (non più di 5 giorni dalla raccolta), CMV safe e con assetto eritrocitario esteso il più vicino possibile a quello materno.

È stata eseguita la prova di compatibilità tra il plasma della gestante e l'unità scelta; questa è stata successivamente sottoposta ad un lavaggio con soluzione fisiologica e ulteriormente concentrata.

È stato effettuato un emocromo per valutare l'ematocrito che è risultato essere dell'80% (valori attesi 70-80%). La sacca è stata irradiata e poi inviata al reparto.

Il neonato è stato trasfuso con un volume di emazie concentrate di 22ml, opportunamente diluite in modo da avere un ematocrito del 50%.

Durante la trasfusione intrauterina è stato prelevato un campione di sangue funicolare sul quale sono stati eseguiti: la determinazione del gruppo sanguigno e fenotipo risultato essere A Rh negativo Ccdee kk e TAD risultato negativo. Una MENF sarebbe stata caratterizzata da un TAD positivo. Nel caso specifico il TAD era negativo, pertanto si sono prese in considerazione altre ipotesi che giustificassero l'anemia fetale.

Data l'immunizzazione della donna verso l'anti-D e il risultato del TAD è stato necessario formulare nuove ipotesi, descritte meglio nella sezione "Discussioni", che hanno reso necessaria la realizzazione di una tecnica sierologica alternativa per spiegare l'incongruenza tra il TAI positivo e il TAD negativo e hanno incluso anche il padre del bambino per il suo fenotipo particolare (A Rh NEGATIVO CCdee kk). Si è deciso quindi di far reagire il plasma materno con le emazie del padre, in quanto la madre ha prodotto gli anticorpi anti-D specifici per l'antigene D paterno in seguito alla sollecitazione antigenica avuta con la prima gravidanza e quindi dopo essere venuta in contatto con metà del patrimonio genetico del marito.

Questa metodica, però, presentava dei problemi in quanto nel plasma della madre, essendo di gruppo 0, erano presenti oltre ai presunti anti-D anche gli anticorpi naturali anti-A che si sarebbero legati agli antigeni A presenti sulle emazie del padre (perché di gruppo A) portando così ad una reazione falsamente positiva che non avrebbe permesso di discriminare la presenza dell'antigene D.

Pertanto, si è messo a contatto il plasma della madre con delle emazie A Rh negative per 2h a 37°C (Tecnica di Assorbimento) in modo tale da ripulire il plasma della madre dagli anti-A.

Una volta messo a contatto il plasma assorbito e le emazie del padre si è ottenuta una reazione fortemente positiva (agglutinazione con score 2+) che ha permesso così di rilevare un antigene fino a quel momento non evidenziabile. Inoltre, per valutare il potere di rilevazione dei sieri anti-D monoclonali fornitici dalla ditta Ortho-Clinical Diagnostic® si sono create delle mix contenenti in rapporti variabili siero monoclonale e plasma della madre, così costituite:

- Mix 1: 50 ul di plasma della madre del bambino + 50 ul di siero anti-D monoclonale fornito dalla OrthoClinical Diagnostic®.
- Mix 2: 70 ul di plasma della madre + 30 ul di siero della ditta.
- Mix 3: 30 ul di plasma della madre + 70 ul di siero della ditta.

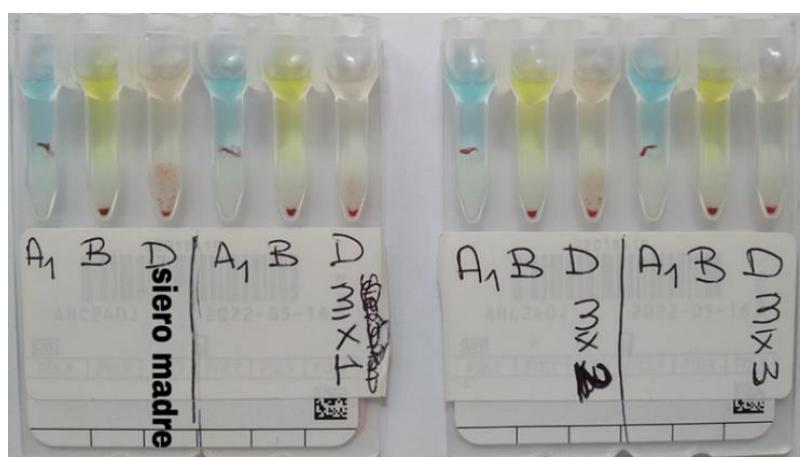


Figura 1: prova crociata tra le emazie del padre con i sieri policlonali preparati e con il siero della madre.

I risultati ottenuti hanno dimostrato come l'agglutinazione sia molto più evidente nei pozzetti in cui il rapporto è a favore del plasma materno. Infatti, gli score di reazione possono essere così definiti:

- Mix 1: si evidenzia una debolissima positività di reazione (score + 0,5);
- Mix 2: reazione positiva con score 1+;
- Mix 3: reazione negativa.
- Plasma materno: score 2+.

Questi risultati hanno confermato la presenza di un fenotipo D variant del padre sierologicamente non evidenziabile con i normali mezzi a disposizione (Figura 1).

Dopo il supporto trasfusionale si è registrato un incremento emoglobinico del feto e si è evidenziata una riduzione della cardiomegalia fetale.

La gestante è stata sottoposta a monitoraggio del titolo anticorpale ogni settimana fino alla data del parto cesareo programmato alla 38esima settimana, con risultato costante.

Durante l'intervento chirurgico è stato prelevato un campione di sangue cordonale sul quale è stato confermato il gruppo A Rh negativo ed eseguito il TAD che è risultato positivo con una specificità per le IgG (Figura 2).

È stata eseguita un'eluizione alla glicina acida per identificare gli anticorpi adesi alle emazie e dall'eluato è emersa esclusivamente la presenza di anticorpi anti-A con un titolo di 1:2, non clinicamente significativo, escludendo ulteriormente l'ipotesi di una MENF ABO.

Non si è rilevata quindi la presenza dell'anti-D che si riteneva responsabile della presunta anemia emolitica fetale.

In sede di taglio cesareo si è evidenziata la presenza di un corioangioma gigante placentare che, sequestrando emoglobina al feto, lo ha reso anemico.



Figura 2: esami eseguiti su sangue cordonale: a) determinazione gruppo diretto: A Rh negativo; b) determinazione del fenotipo: ccdee kk; c) TAD: positivo.

CONCLUSIONI

Questo caso clinico ha posto molti dubbi durante la sua risoluzione a partire proprio dall'arrivo della gestante presso il nostro Servizio Immuno-Trasfusionale.

La presenza dell'anti-D nel plasma della donna, evidenziato con l'identificazione anticorpale, ha fatto sì che si ponesse il dubbio sull'effettiva immunoprofilassi raccomandata per tutte le donne Rh negative prevista dalle linee guida dell'ISS. La sua immunizzazione ha portato ad ipotizzare o il fallimento della precedente immunoprofilassi o la mancata somministrazione della stessa.

Da una raccolta dati approfondita si è confermata la mancata somministrazione di immunoglobuline anti-D in virtù del gruppo sanguigno del padre del bambino che è risultato essere A Rh NEGATIVO CCdee kk [3].

A questo punto l'immunizzazione della donna si è potuta attribuire ad altre due ipotesi: 1) un sospetto sulla paternità, escluso dopo colloquio privato con la gestante; 2) possibile D variant del padre, ipotesi avvalorata dal fenotipo paterno: CCdee kk che risulta essere estremamente raro nei soggetti che mancano dell'antigene D.

In considerazione di questo sospetto, i campioni del padre del nascituro sono stati sottoposti ad analisi molecolare del genotipo e fenotipo Rh.

Contestualmente, si è deciso di intraprendere la metodica sierologica alternativa sopracitata per identificare il possibile antigene D presente sulle emazie del padre e confermarne la presenza.

Quando, alla 28WG il neonato è stato trasfuso, sul sangue cordonale, oltre alla determinazione del gruppo sanguigno (A Rh negativo Ccdee kk) è stato eseguito il TAD che è risultato negativo, portando ad ipotizzare quindi che l'anemia fetale potesse ritrovarsi in altre cause.

A favore di questa ipotesi vi erano anche il miglioramento delle condizioni fetali dopo TIU ed il titolo anticorpale materno costante per tutta la durata della gravidanza. Questo perché nelle MENF, il titolo anticorpale tende o ad aumentare progressivamente in virtù della sollecitazione antigenica, o a diminuire bruscamente suggerendo che le IgG abbiano attraversato la placenta e si siano legate agli antigeni fetali.

Nonostante i dubbi non fossero stati ancora risolti, alla 38WG la donna è stata sottoposta a taglio cesareo e si sono eseguiti: la determinazione del gruppo sanguigno confermato come A Rh negativo e il TAD che è risultato positivo.

Si è eseguita poi un'eluizione alla glicina acida per identificare l'anticorpo adeso alle emazie del neonato ed è risultato essere un anticorpo anti-A con un titolo di 1:2, talmente basso da escludere anche l'ipotesi di una MEN ABO.

Non si è rilevata quindi la presenza dell'anti-D che si riteneva responsabile della presunta anemia emolitica fetale.

La causa dell'anemia non era ancora stata trovata, fino a quando in sede di taglio cesareo si è rilevata la presenza di un corioangioma gigante che sequestrando l'emoglobina al feto, lo ha reso anemico.

Sono vari i casi in letteratura che riportano la presenza del corioangioma, evidenziato mediante controlli ecografici, come causa di anemia fetale [5, 6].

Nel caso specifico, i segni di anemia fetale (il calo emoglobinico, l'alterazione della ACM - PVS e la cardiomegalia) coincidevano con i dati e le linee guida noti, ma l'impossibilità di definire con certezza la formazione tumorale come causa dell'anemia fetale non ha consentito il raggiungimento di una diagnosi precoce.

Al contrario tale caso, ha posto ulteriori dubbi in quanto i risultati emergenti dalle analisi immunoematologiche e i segni clinici non collimavano.

Pertanto, rimane un caso in cui è stata necessaria la collaborazione di vari profili professionali (tecnico di laboratorio, medico trasfusionista, ginecologo, ostetriche) sia per la tutela della salute della gestante e del feto sia per la ricostruzione dell'intero quadro clinico in quanto non presenti linee guida che indicassero come agire in letteratura, data la particolarità degli eventi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] M. Delaney e D. C. Matthews, « Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn », *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, vol. 2015, pp. 146–151, 2015, doi: 10.1182/asheducation-2015.1.146.
- [2] A. K. Myle e G. H. Al-Khattabi, « Hemolytic Disease of the Newborn: A Review of Current Trends and Prospects », *Pediatr. Health Med. Ther.*, vol. Volume 12, pp. 491–498, ott. 2021, doi: 10.2147/PHMT.S327032.
- [3] V. Pegoraro et al., « Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children », *PLoS ONE*, vol. 15, fasc. 7, p. e0235807, lug. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0235807.
- [4] M. H. Dziegiel et al., « Laboratory Monitoring of Mother, Fetus, and Newborn in Hemolytic Disease of Fetus and Newborn », *Transfus. Med. Hemotherapy*, vol. 48, fasc. 5, pp. 306–315, set. 2021, doi: 10.1159/000518782.
- [5] A. Alkhaibary et al., « Complications of intravascular intrauterine transfusion for Rh alloimmunization », *Ann. Saudi Med.*, vol. 41, fasc. 6, pp. 313–317, nov. 2021, doi: 10.5144/0256-4947.2021.313.
- [6] S. Sainio et al., « Diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus and newborn: a 10-year nationwide retrospective study », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 94, fasc. 4, pp. 383–390, 2015, doi: 10.1111/aogs.12590.