De Curtis M. Medico e Bambino 2026;29(9):e265-e267
DOI: 10.53126/MEBXXIXN265

MeB - Pagine Elettroniche

Volume XXIX Novembre 2026 numero 9

IL PUNTO SU...

# INCOMPATIBILITÀ Rh: DOPO L'ANTI-D, LA NUOVA SFIDA È FERMARE GLI ANTICORPI

Mario De Curtis

*Università "La Sapienza", Roma*

**Indirizzo per corrispondenza:** mario.decurtis@fondazione.uniroma1.it

## Rh INCOMPATIBILITY: AFTER ANTI-D, THE NEW CHALLENGE IS STOPPING THE ANTIBODIES

**Key words**
*Rh, Haemolytic disease, Fc receptor, Alloimmunization*

**Abstract**
*Haemolytic disease of the foetus and newborn (HDFN), caused by maternal alloimmunization against foetal red blood cell antigens, has been significantly reduced in its RhD-related form by anti-D immunoglobulin prophylaxis in RhD-negative women. However, it remains a serious concern in pregnancies of already alloimmunized women. Non-invasive monitoring of foetal anaemia relies on Doppler ultrasonography to measure the middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV), while intrauterine transfusion (IUT) remains the standard treatment for severe foetal anaemia. To prevent the development of anaemia, research is exploring novel therapeutic strategies such as nipocalimab, a monoclonal antibody that blocks the neonatal Fc receptor (FcRn), thereby reducing the placental transfer of maternal IgG antibodies. Preliminary results from the phase 2 UNITY trial are promising and suggest the potential to reduce the need for intrauterine transfusions. The ongoing phase 3 AZALEA trial and further safety assessments will help clarify the efficacy and safety of this approach.*

## RIASSUNTO

La malattia emolitica del feto e del neonato, causata dall'alloimmunizzazione materna contro gli antigeni dei globuli rossi fetali, è stata significativamente ridotta nella sua forma correlata all'antigene RhD grazie alla profilassi con immunoglobuline anti-D nelle donne RhD-negative. Tuttavia, continua a rappresentare un rischio rilevante nelle gravidanze di donne già immunizzate. Il monitoraggio non invasivo dell'anemia fetale si basa sull'ecografia Doppler per misurare la velocità di picco sistolico dell'arteria cerebrale media (MCA-PSV), mentre la trasfusione intrauterina (IUT) rimane il trattamento di riferimento per le forme gravi di anemia fetale. Per prevenire lo sviluppo dell'anemia, la ricerca sta esplorando nuove strategie terapeutiche, come il nipocalimab, un anticorpo monoclonale che blocca il recettore FcRn, riducendo così il trasferimento placentare delle IgG materne. I risultati preliminari dello studio di fase 2 UNITY sono promettenti e suggeriscono la possibilità di ridurre la necessità di trasfusioni intrauterine. Lo studio di fase 3 AZALEA, attualmente in corso, e ulteriori valutazioni contribuiranno a chiarire l'efficacia e la sicurezza di questo approccio.

## L'INCOMPATIBILITÀ Rh

C'è una malattia che la medicina moderna ha drasticamente ridotto, ma che non è ancora riuscita a eliminare: la malattia emolitica del feto e del neonato. È provocata dagli anticorpi della madre che attraversano la placenta e distruggono i globuli rossi del feto. Nelle forme più severe può causare una grave anemia, l'accumulo di liquidi nei tessuti e negli organi, il cosiddetto idrope fetale, e persino la morte[1].

Il problema può verificarsi quando una donna è Rh negativa e il feto Rh positivo, perché la madre può produrre anticorpi contro l'antigene D presente sui globuli rossi dei feti Rh positivi. Questi anticorpi sono immunoglobuline G (IgG) capaci di attraversare la placenta, raggiungere il feto, legarsi ai suoi globuli rossi e provocarne la distruzione da parte delle cellule del sistema immunitario.

La somministrazione di immunoglobuline anti-D alle donne Rh negative non immunizzate, durante la gravidanza e dopo il parto quando indicato, è una delle grandi conquiste della medicina preventiva.

Uno studio nazionale finlandese del 2026, su oltre 500.000 gravidanze, documenta l'efficacia della profilassi anti-D: tra il 2014 e il 2023 l'immunizzazione nelle donne Rh negative è diminuita dall'1,33 allo 0,48% (riduzione del 64%) e le forme gravi che richiedono una trasfusione intrauterina dallo 0,20 allo 0,06% (riduzione del 72%)[2]. Anche nel nostro Paese, in uno studio condotto nella Regione Lazio, abbiamo osservato una significativa riduzione di questa patologia[3].

De Curtis M. Medico e Bambino 2026;29(9):e265-e267
DOI: 10.53126/MEBXXIXN265

Ma la malattia non è scomparsa: nelle donne già immunizzate, se il feto presenta l'antigene contro il quale sono diretti gli anticorpi, il rischio di malattia grave rimane elevato. Nello studio finlandese, nel 17,7% delle donne già alloimmunizzate contro il fattore Rh, il feto ha sviluppato una forma grave della malattia, che ha richiesto una trasfusione intrauterina[2].

La sorveglianza delle gravidanze a rischio si basa oggi soprattutto sull'ecografia Doppler dell'arteria cerebrale media (MCA) e il parametro più utilizzato è la velocità di picco sistolico (MCA-PSV): quando il feto è anemico, la riduzione dell'ematocrito e della viscosità del sangue determina un aumento della velocità del flusso ematico cerebrale. La MCA-PSV consente quindi di individuare in modo non invasivo i feti a rischio di anemia moderata o grave[4,5]. Quando l'anemia grave è confermata, il trattamento consiste nella trasfusione intrauterina (IUT). Sotto guida ecografica un ago viene introdotto nella circolazione fetale, generalmente attraverso la vena ombelicale, e si trasfondono globuli rossi concentrati compatibili con gli anticorpi materni. La trasfusione corregge rapidamente l'anemia e consente di prevenire o trattare le conseguenze più gravi, come l'idrope fetale. L'IUT rappresenta ancora oggi il trattamento di riferimento dell'anemia fetale grave da alloimmunizzazione, ma è una procedura complessa e rischiosa, che deve essere eseguita in centri altamente specializzati[6].

## NUOVI SVILUPPI DI TRATTAMENTO

La nuova frontiera è evitare che l'anemia si sviluppi.

Se sono gli anticorpi materni a provocare il danno, è possibile impedire loro di raggiungere il feto? È questa l'idea alla base del nipocalimab, un anticorpo monoclonale che agisce su una proteina chiamata FcRn, che svolge un ruolo fondamentale nel trasporto delle IgG materne attraverso la placenta[7]. È un normale meccanismo fisiologico: consente al feto di ricevere anticorpi materni utili alla sua protezione, ma permette il passaggio anche degli anticorpi dannosi prodotti nelle donne immunizzate. Il nipocalimab si lega a FcRn e ne blocca la funzione. In questo modo aumenta la degradazione delle IgG materne e ne riduce il trasferimento attraverso la placenta, comprese le IgG responsabili della malattia emolitica fetale. L'obiettivo è diverso da quello della trasfusione intrauterina: non correggere l'anemia quando è già comparsa, ma ridurre gli anticorpi materni e il loro passaggio attraverso la placenta prima che possano provocare il danno. Ma una strategia di questo tipo pone anche una questione etica delicata: ogni nuova terapia somministrata durante la gravidanza deve bilanciare i possibili benefici per il feto con i rischi per la madre e gli eventuali effetti sul neonato.

Nel caso del nipocalimab, questo equilibrio è particolarmente importante perché il farmaco viene somministrato alla madre, mentre il principale obiettivo del trattamento è proteggere il feto. È quindi necessario che il possibile beneficio fetale sia valutato insieme alla sicurezza materna e agli eventuali effetti sul neonato[8].

La prima importante verifica clinica è arrivata dallo studio di fase 2 UNITY, pubblicato nel 2024 sul *New England Journal of Medicine*. Nelle 13 gravidanze ad alto rischio dello studio, 7 bambini sono nati vivi ad almeno 32 settimane senza necessità di una trasfusione intrauterina. Non si è verificato alcun caso di idrope fetale. Sei feti hanno invece avuto bisogno di una trasfusione. I risultati sono promettenti, ma preliminari, perché ottenuti in un numero molto piccolo di gravidanze[9]. Per questo il nipocalimab è ora valutato nello studio internazionale di fase 3 AZALEA, randomizzato e controllato, che dovrà stabilire se il trattamento riduce la necessità di trasfusioni e gli altri esiti gravi della malattia[10].

Sono importanti anche i primi dati sui bambini esposti al farmaco durante la gravidanza. Due lavori di de Winter e coll., pubblicati nel 2026, hanno esaminato l'immunità, la crescita e lo sviluppo dei bambini esposti al farmaco durante la gravidanza.

Il primo, apparso a febbraio sul *NEJM Evidence*, ha documentato bassi livelli di IgG alla nascita, senza tuttavia rilevare malattie insolite o inattese né una ridotta risposta alle vaccinazioni[11]. Il secondo, pubblicato a settembre su *Archives of Disease in Childhood*, ha seguito i 12 bambini nati vivi nello studio UNITY, senza riscontrare anomalie della crescita nei primi sei mesi né ritardi dello sviluppo neurologico fino a 24 mesi[12]. Sono dati rassicuranti, ma ottenuti su un numero ancora molto piccolo di bambini e che richiedono ulteriori conferme[11,12].

## CONCLUSIONI

La storia della malattia emolitica da incompatibilità Rh mostra come stia cambiando il modo di affrontarla. Prima abbiamo imparato a prevenire la formazione degli anticorpi con l'anti-D, poi a riconoscere precocemente l'anemia e a curarla con una trasfusione durante la gravidanza. Oggi la ricerca tenta un passaggio ulteriore: impedire che gli anticorpi materni raggiungano il feto e provochino il danno.

Il nipocalimab non è ancora una terapia disponibile per la malattia emolitica fetale. La sua efficacia e sicurezza dovranno essere confermate da studi clinici più ampi, di fase 3. Rappresenta, nelle forme gravi, una strategia nuova: intervenire non sulla conseguenza della malattia, ma sul meccanismo che permette agli anticorpi materni di attraversare la placenta.

## BIBLIOGRAFIA

[1] Regoli D, De Curtis M. Management of the Neonate with Neonatal Hemolytic Disease. Glob Libr Women's Med. DOI: 10.3843/GLOWM.417963.

[2] Parhamaa A, Jernman R, Gissler M, et al. Understanding the consequences of being RhD immunized during pregnancy 10 years after introduction of targeted routine antenatal anti-D prophylaxis: A retrospective nationwide cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 2026;105(5):887-95. DOI: 10.1111/aogs.70195.

[3] De Curtis M, Regoli D, Franco F. Reduction of neonatal Rh disease in the Lazio Region. Transfusion 2019;59(11):3550-1. DOI: 10.1111/trf.15507.
[4] Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000;342(1):9-14. DOI: 10.1056/NEJM200001063420102.
[5] Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2009;116(12):1558-67. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02255.x.
[6] Regan F, Veale K, Robinson F, et al. Guideline for the investigation and management of red cell antibodies in pregnancy: A British Society for Haematology guideline. Transfus Med 2025;35(1):3-23. DOI: 10.1111/tme.13098.
[7] Seth NP, Xu R, DuPrie M, et al. Nipocalimab, an immunoselective FcRn blocker that lowers IgG and has unique molecular properties. MAbs 2025;17(1):2461191. DOI: 10.1080/19420862.2025.2461191.
[8] Nelson RM, Childers K, Ling LE, et al. The Ethics of Clinical Research on Diseases of the Fetus and Newborn: Balancing Benefit-Risk, Autonomy, and Maternal-Fetal Interests. Am J Perinatol 2026;43(10):1375-81. DOI: 10.1055/a-2764-2202.
[9] Moise KJ Jr, Ling LE, Oepkes D, et al; UNITY Study Group. Nipocalimab in Early-Onset Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. N Engl J Med 2024;391(6):526-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2314466.
[10] Komatsu Y, Verweij EJTJ, Tiblad E, et al. Design of a Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Nipocalimab in Pregnancies at Risk for Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. Am J Perinatol 2025;42(7):842-53. DOI: 10.1055/a-2404-8089.
[11] de Winter DP, Moise KJ, Ling LE, et al. Infant Immunity after Maternal Nipocalimab in Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. NEJM Evid 2026;5(2):EVIDoa2500097. DOI: 10.1056/EVIDoa2500097.
[12] de Winter DP, Moise KJ Jr, Ling LE, et al; UNITY Study Group. Paediatric outcomes after maternal nipocalimab for haemolytic disease of the fetus and newborn: an open-label, single-arm study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2026:fetalneonatal-2026-331009. DOI: 10.1136/archdischild-2026-331009.