

Il nostro contributo in tema di terapia con immunosoppressori nella isoimmunizzazione da fattore Rh

E. TAPPARELLI, S. RUSSO, E. MICHELON

Una delle più grandi conquiste, in campo ostetrico, è stata, indubbiamente, quella della sieroprofilassi anti-D, per mezzo della quale abbiamo assistito negli ultimi anni ad una riduzione dei casi di eritroblastosi fetale da fattore Rh.

Purtuttavia, oggi, la M.E.N. non si può considerare scomparsa: nei casi non sottoposti alla sieroprofilassi o nei rari casi in cui questa risulta insufficiente e si instaura una isosensibilizzazione da fattore Rh, il parto indotto prematuramente e la exanguinotrasfusione del neonato permettono, quasi sempre, di risolvere positivamente il problema.

Questo, invece, si presenta in tutta la sua drammaticità allorché l'isoimmunizzazione si manifesta, in maniera ingravescente, in epoca di gravidanza non adatta ad indurre il travaglio, specie poi se esistono precedenti feti morti per eritroblastosi da fattore Rh.

In questi casi le prospettive per affrontare e cercare di risolvere il problema sono due:

- 1) trattamento della madre durante la gravidanza;
- 2) trattamento del feto in utero.

Quest'ultimo trattamento è costituito dalla trasfusione intrauterina e consiste nell'iniettare del sangue (una pappa di globuli rossi O Rh negativi) nella cavità peritoneale del feto, da dove viene assorbito attraverso i linfatici sottodiaframmatici nella circolazione fetale.

La trasfusione intrauterina viene eseguita solo in casi di estrema necessità, comportando un rischio significativo per il feto ed un pericolo sia potenziale che reale per la madre.

I migliori risultati sono stati ottenuti tra la 28^a e la 33^a settimana e secondo molti AA. la presenza di idrope fetale ne rappresenterebbe una controindicazione.

Nella gestante isoimmunizzata sono stati, invece, sperimentati diversi tipi di trattamento: prescindendo dalle terapie ormai cadute in disuso, quali le exanguinotrasfusioni materne allo scopo di allontanare gli anticorpi circolanti o l'uso di vaccini batterici polivalenti, che, basandosi sul principio della competizione degli antigeni, si prefiggeva di ridurre la formazione di anticorpi, oggi si cerca di raggiungere questo ultimo fine con l'uso di vari mezzi:

a) Un complesso di sostanze appartenenti al gruppo dei *bioflavanoidi*, la cui azione si esplicherebbe elettivamente sul sistema vasale, riducendo, in particolare, la permeabilità capillare e quindi il passaggio dell'antigene.

b) L'uso di *ACTH* e di *cortisonici*: queste sostanze, come si sa, agiscono diret-

* Divisione Ostetrico-Ginecologica dell'Ospedale Civile di Montebelluna (Primario: dott. E. Tapparelli).

Comunicazione alla Riunione della Società Triveneta di Ostetricia e Ginecologia - Montebelluna, 9 maggio 1976.

tamente sulle matrici, inibendo la formazione degli anticorpi e riducendo il titolo degli anticorpi circolanti. L'esatto meccanismo d'azione è ancora ignoto, ma è probabilmente legato alla capacità di alterare la funzione fagocitaria forse attraverso la stabilizzazione delle membrane lisosomiali (¹).

c) Recentemente, soprattutto per merito di Vecchiotti e Coll. e di Onnis e Coll., sono stati impiegati alcuni *chemioterapici antineoplastici*. Di essi, quelli su cui si è maggiormente studiato, in questo campo, sono gli alchilanti e gli antimetaboliti.

Molti farmaci alchilanti sopprimono la risposta immunologica: sperimentalmente si è visto che il busulfan, così come l'irradiazione con raggi X, esercita un'azione soppressiva sulla risposta immunitaria, allorché il farmaco è usato da due a quattro giorni prima della somministrazione dell'antigene, cioè nello stadio preinduttivo.

Con le mostarde azotate e la trietilenmelamina si ottiene il massimo effetto inibitorio quando il trattamento è iniziato due giorni dopo la somministrazione dell'antigene, durante il primo periodo di induzione della sintesi degli anticorpi (²).

Alcuni AA. (³) spiegano la diversità di azione di questi farmaci supponendo che il busulfan e i raggi X distruggano le matrici da cui originerebbero elementi cellulari più differenziati nella produzione di anticorpi, i quali, invece, sarebbero più sensibili alla trietilenmelamina e alle mostarde azotate.

Gli antimetaboliti agirebbero, se somministrati dopo l'introduzione dell'antigene, nel periodo che precede la formazione di anticorpi, inibendo la risposta primaria. Il meccanismo delle antipurine (6-mercaptopurina) è quello di arrestare la sintesi delle basi puriniche degli acidi nucleici, per competizione con i metaboliti naturali per i siti reattivi degli enzimi (⁴).

Anche gli antifolici (ametofterina) esercitano azione immunodepressiva: come è noto, la carenza di acidi folici deprime fortemente la produzione di anticorpi.

Altre valide sostanze immunosoppressive sono gli antibiotici quali l'Actinomicina C, che blocca la sintesi dello RNA messaggero (⁴).

Sull'embrione tali sostanze determinerebbero degli effetti malformativi nel periodo organogenetico, mentre nelle fasi più avanzate della gravidanza l'effetto preminente sarebbe una diminuzione dell'accrescimento somatico, senza malformazioni (⁵).

I cortisonici, per arresto di sviluppo dei connettivi embrionali, sono stati considerati responsabili di alcuni casi di palatoschisi (^{6,7}).

In campo sperimentale, inoltre, viene rilevato un aumento della frequenza degli aborti (^{8,9}) e una riduzione del peso del prodotto del concepimento, ma con dosi largamente superiori a quelle terapeutiche (^{10,11}).

Oggi, la maggior parte degli AA. è concorde nel ritenere che il trattamento corticoideo, se effettuato in dosi non elevate, né prolungate, manca di effetti teratogeni sul feto (^{12,13,14}).

CASISTICA PERSONALE

1) F.R. di anni 35 (Cart. 590/1971).

Ricovero: 29-v-71.

A. *Familiare*: Padre morto di infarto del miocardio a 61 anni. Madre e due sorelle viventi e apparentemente sane.

A. *Patologica remota*: Appendicectomia a 18 anni. Tonsillectomia a 31 anni.

A. *Fisiologica*: Normali i primi atti della vita vegetativa e di relazione. Menarca a 14 anni. Mestruazioni successive regolari per ritmo, quantità e durata. Matrimonio all'età di 23 anni.

Gravidanze precedenti: 7, di cui n. 2 interrotte a 2 mesi e 5 al decorso del 9° mese: i 3 ultimi feti morti dopo poco tempo dal parto per M.E.N. da fattore Rh.

A. Patologica prossima: U.M. 18-xii-1970.

La paziente, che presenta incompatibilità per il fattore Rh con il marito (il cui gruppo è B Rh positivo), si ricovera alla 19ª settimana di gestazione con un test di Coombs indiretto positivo 1/64.

Il 1° test di Coombs indiretto è stato effettuato alla 12ª settimana di gestazione ed ha rivelato un titolo anticorpale di 1/16. Nelle settimane successive esso ha subito un graduale rialzo.

Es. obiettivo generale: Condizioni generali discrete. Cute e mucose visibili di colorito roseo. Nulla da rilevare a carico dei vari organi ed apparati. P.A. 120/70. Gruppo sanguigno: O Rh negativo.

Es. obiettivo ostetrico (all'ingresso): Bacino normoconformato. Utero con fondo due dita sotto l'ombelicale trasversa. Collo conservato chiuso. BCF presente in sede ipogastrica.

Decorso clinico: Viene effettuata terapia con bioflavonoidi (CVP) e con 6-mercaptopurina (50 mg al dì) per ventidue giorni.

Nel corso di tale trattamento, durante il quale viene spesso controllata la crasi ematica e la funzionalità epatica, il test di Coombs si abbassa (1/32), per cui il 28-v-71 la paziente viene dimessa.

Rientra il 1-vii-71 (28ª settimana) (Cart. 900/1971).

Test di Coombs indiretto: 1/64.

Si ripete lo stesso trattamento e si assiste ad un nuovo calo del titolo anticorpale ad 1/32.

Dimissione il 17-vii-71.

Rientra il 2-viii-71 (decorso della 33ª settimana) (Cart. 1069/1971).

Il titolo anticorpale è risalito a 1/64.

Viene instaurata terapia con 6-mercaptopurina (100 mg/die) e CVP. Si pratica amniocentesi ed esame spettrofotometrico del liquido amniotico, che dà un $\Delta O.D.$ a 450 m μ compreso nella 1ª zona di Liley. Il valore di questo esame, ripetuto ad intervalli di una settimana, rimane costante, fino alla 37ª settimana e mezza, epoca in cui si ha uno spostamento del $\Delta O.D.$ a 450 m μ nella 3ª zona di Liley e del titolo anticorpale ad 1/128, per cui il 20-viii-71 la paziente viene sottoposta a taglio cesareo: il feto, del peso di 2.630 gr (gruppo sanguigno B Rh positivo, test di Coombs diretto positivo: 1/128), lievemente idropico e gravemente anemizzato, viene affidato al reparto pediatrico (Gl. rossi: 1.500.000; Gl. bianchi: 34.000; presenza di eritroblasti per il 50%; proteinemia totale: 5,5 g/100 ml; Bilirubinemia totale: 6,75 mg%). Vengono effettuate 2 exanguino-trasfusioni, una di 300 e una di 230 cc con sangue O Rh negativo.

2) A.F. di anni 34 (Cart. 703/1974).

Ricovero: il 22-iv-74 (decorso della 29ª settimana).

A. Familiare: Genitori e due sorelle viventi e apparentemente sani.

A. Patologica remota: La paziente nega malattie degne di nota.

A. Fisiologica: Normali i primi atti della vita vegetativa e di relazione. Menarca a 13 anni. Successive mestruazioni di tipo oligomenorrico, regolari per quantità e durata. Matrimonio all'età di 21 anni. Gravidanze precedenti: n. 3, di cui 1 a termine con feto vivo e vitale e 2 interrotte al decorso del 9° mese con il parto di 2 feti premorti per eritroblastosi fetale da fattore Rh.

A. Patologica prossima: U.M. 3-x-73.

La Paziente con incompatibilità Rh nei riguardi del marito (il cui gruppo è A Rh positivo), entra al decorso della 29ª settimana, con un test di Coombs positivo 1/256. Fino a questo momento il test di Coombs indiretto, positivo, all'inizio della gravidanza, al titolo di 1/32, si è mantenuto costante. L'ultimo esame effettuato due giorni prima del ricovero, ha rivelato un improvviso rialzo del titolo anticorpale.

Es. obiettivo generale: Condizioni generali buone. Cute e mucose visibili di colorito roseo.

Nulla di patologico a carico dei vari organi ed apparati. P.A. 120/70. Gruppo sanguigno: A Rh negativo.

Es. obiettivo ostetrico (all'ingresso): Bacino normoconformato. Utero con fondo 1 cm sopra l'ombelicale trasversa. Feto in situazione longitudinale. Parte presentata cefalica. Collo conservato chiuso. BCF regolare.

Decorso clinico: subito dopo il ricovero viene iniziata terapia con 6-mercaptopurina (100 mg/die) e bioflavanoidi, insieme a frequenti controlli della crasi ematica, della leucometria e della funzionalità epatica.

Il titolo anticorpale, rilevato ogni settimana, si mantiene costante (1/256).

Alla 30^a settimana si effettua una amniocentesi, che rivela un Δ O.D. a 450 m μ nella 2^a zona di Liley e tale si mantiene nelle settimane successive.

Alla 35^a settimana il trattamento con 6-mercaptopurina viene sospeso per sopravvenuta leucopenia, ripreso dopo 7 giorni e continuato fino a termine.

Per tutto questo periodo il titolo anticorpale si mantiene costante e così la curva spettrofotometrica. L'estrioluria è normale. Il test di Clements, effettuato dalla 36^a settimana in poi, era già nettamente positivo alla 37^a settimana.

L'8-vii-74 (39^a settimana gestazionale) viene espletato il parto mediante taglio cesareo: il feto, del peso di 3.300 g (Gruppo A Rh positivo; test di Coombs diretto positivo 1/128) è vivo e vitale, discretamente anemizzato (Gl. rossi: 2.300.000; Gl. bianchi 28.000; 30% di eritroblasti; proteinemia totale 5,8 g/100 ml: bilirubinemia totale; 7 mg%). esso viene trasferito in reparto pediatrico, dove vengono effettuate 2 exanguino-trasfusioni, una di 250 cc e una di 290, con sangue O Rh negativo.

3) C.E. di anni 35 (Cart. 1122/1975).

Ricovero il 7-vii-75 (27^a settimana gestazionale).

A. Familiari: Genitori viventi e apparentemente sani.

A. Patologica remota: Nel 1965 operata di annessiectomia destra, per cisti ovarica, di isteropessi e appendicectomia.

A. Fisiologica: Normali i primi atti della vita vegetativa e di relazione. Menarca a 13 anni. Successive mestruazioni regolari per ritmo, quantità e durata. Matrimonio: 1962. Gravidanze precedenti n. 3, di cui la prima abortiva al 4^o mese e le altre due interrotte alla 30^a ed alla 32^a settimana, con il parto di due feti premorti per eritroblastosi fetale da fattore Rh.

A. Patologica prossima: U.M. 1-1-75.

La paziente (Gruppo sanguigno A Rh negativo con marito A Rh positivo) entra con un Test di Coombs positivo al titolo 1/128. Fino alla 25^a settimana il titolo è stato di 1/32.

Es. Obiettivo Generale: Condizioni generali buone. Cute e mucose visibili di colorito roseo. App. cardiocircolatorio: aia cardiaca nei limiti, soffio sistolico alla punta. Null'altro da rilevare a carico dei vari organi ed apparati. P.A. 140/70. Gruppo sanguigno A Rh negativo.

Es. Obiettivo Ostetrico (all'ingresso): Bacino normoconformato. Utero con fondo 3 cm sopra l'ombelicale trasversa. Feto in situazione longitudinale. Parte presentata cefalica. Collo conservato e chiuso. BCF regolare.

Decorso clinico: Viene instaurato un trattamento con 6-mercaptopurina (100 mg/die) e bioflavanoidi. Vengono contemporaneamente effettuati ripetuti controlli della crasi ematica e della funzionalità epatica. Nel corso della degenza, protrattasi fino al 23-vii-75, il titolo anticorpale scende fino a valori di 1/32.

Rientra l'11-viii-75 (Cart. 1352/1975) con test di Coombs positivo al titolo di 1/64 (32^a settimana gestazionale). Viene instaurata nuovamente la medesima terapia e contemporaneamente effettuati controlli del titolo anticorpale e dell'esame spettrofotometrico del liquido amniotico. Quest'ultimo dà un valore del Δ O.D. a 450 m μ nella parte bassa della 2^a zona di Liley e tale si mantiene fino alla 36^a settimana, epoca in cui si ha uno spostamento nella 3^a zona, di questo valore, ed ha un titolo anticorpale che risale a 1/128.

L'estrioluria, costantemente eseguita, che, precedentemente, aveva raggiunto il valore di 24,2 mg/24 h., subisce in questa epoca un calo relativo a valori di 16,2 mg/24 h.; il test di

Clements è positivo, per cui si decide di intervenire con un taglio cesareo: il feto del peso di 2.130 g con gruppo A Rh positivo, gravemente anemizzato (Gl. rossi: 1.430.000; Gl. bianchi: 45.500; presenza dell'80% di eritroblasti; proteinemia totale: 4,8 g/100 ml; Bilirubinemia totale 7,90 mg%; Test di Coombs diretto positivo 1/128), viene trasferito in reparto pediatrico. Vengono effettuate 2 exanguino-trasfusioni, una di 220 cc. ed una di 290 cc., con sangue di gruppo O Rh negativo.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Dati i precedenti ostetrici (numerosi feti morti per isoimmunizzazione da fattore Rh) e l'epoca precoce della gravidanza, e visti i risultati frequentemente deludenti della trasfusione in utero (30-50% di mortalità fetale), abbiamo voluto tentare un trattamento con immunosoppressori.

Seguendo la via di altri ricercatori (^{15, 16, 17, 18, 19, 20}), abbiamo utilizzato, per cercare di sopprimere la risposta anticorpale, gli antimetaboliti e precisamente gli antipurinici (6-mercaptapurina) che di questo gruppo di farmaci sono quelli dotati di maggiore attività immunodepressiva.

Il motivo per cui abbiamo preferito gli antimetaboliti alle sostanze alchilanti, anch'esse dotate di attività immunosoppressiva, oltre che alla minore tossicità, è stato determinato dal fatto che, come si è detto, questi ultimi, sperimentalmente, si sono dimostrati efficaci se somministrati prima dell'introduzione dell'antigene (ad eccezione, secondo alcuni AA., delle mostarde azotate e della trietilenmelamina), mentre gli antimetaboliti sono efficaci se somministrati dopo di essa, nel periodo che precede la formazione degli anticorpi. Anche gli ormoni steroidei, come gli alchilanti, agiscono se somministrati prima del contatto dell'organismo con l'antigene (⁴). Probabilmente si deve attribuire a ciò la scarsa efficacia che vari AA. hanno rilevato nel trattamento della iso-immunizzazione Rh con cortisonici (²¹).

Inoltre i farmaci antipurinici (6-mercaptapurina, azatioprina) sono più efficaci degli alchilanti nel sopprimere la risposta anticorpale allorché sono in causa anticorpi IgG (²²).

Infine, è cosa nota che in questo gruppo di farmaci hanno una maggiore attività immunodepressiva quelli che vengono usati a piccole dosi, per lungo tempo (antimetaboliti), che quelli che si usano a forti dosi, per breve tempo (alchilanti) (²⁰).

Sono stati usati dosaggi di 50-100 mg di 6-mercaptapurina, per cicli di 20-30 giorni, ripetuti più volte, ad intervalli di 10-30 giorni, controllando costantemente la crisi ematica, la leucometria e la funzionalità epatica.

Il controllo del titolo anticorpale, durante il trattamento, ha messo in evidenza una stazionarietà od addirittura un calo di esso.

Ciò potrebbe non essere completamente convincente, data la non perfetta corrispondenza tra il titolo anticorpale e la gravità della iso-immunizzazione Rh, almeno nelle gravidanze isoimmunizzate successive alla prima (^{21, 23, 24}).

Il perfetto controllo della isoimmunizzazione veniva, però, avvalorato dai risultati dell'esame spettrofotometrico del liquido amniotico, eseguito, nelle nostre pazienti, dalla 30^a settimana in poi: con il trattamento suddetto, infatti, siamo riusciti a mantenere i valori di $\Delta.O.D.$ -450 m μ stazionari fino alla 37^a settimana e mezza nel primo caso, fino al termine nel 2° e fino alla 36^a settimana nel 3° caso.

È probabile che nel 1° e nel 3° caso, aumentando il dosaggio della 6-mercaptapurina nelle ultime settimane, si sarebbe potuto prolungare ulteriormente la durata della gravidanza, prima di avere un rialzo del titolo anticorpale e soprattutto lo spostamento dei valori di $\Delta.O.D.$ a 450 m μ nella 3^a zona di Liley.

Comunque, anche con un dosaggio così modesto, siamo riusciti a portare avanti la gravidanza fino ad epoca vitale per il feto, in condizioni di notevole tranquillità, laddove le gravidanze precedenti, specie nella terza delle tre pazienti, si erano risolte prematuramente e con esito letale per il feto.

I tre neonati, pur in condizioni di grave anemia, non presentavano aspetto distrofico, lo sviluppo somatico era normale per l'epoca di gravidanza e così il rapporto peso reale/peso teorico. L'anemia veniva rapidamente controllata con ripetute exanguino-trasfusioni e ben presto ritornavano alla norma il protidogramma, la bilirubinemia e le condizioni generali del neonato.

Attualmente essi sono vivi e godono ottima salute.

La nostra casistica è molto esigua per poter esprimere giudizi definitivi. Abbiamo comunque voluto portare il nostro modesto contributo, che si aggiunge all'esperienza di altri AA., su di un argomento molto travagliato, che assilla notevolmente gli Ostetrici.

Il trattamento effettuato merita, secondo noi, di essere preso in considerazione in quei casi in cui l'isoimmunizzazione si presenta in periodo molto precoce della gravidanza, periodo in cui anche la trasfusione in utero non dà risultati, invero, brillanti, e soprattutto nei casi con precedenti anamnesici negativi, da eritroblastosi fetale.

La trasfusione endouterina, infatti, oltre che essere costituita da una tecnica laboriosa, è gravata da una mortalità fetale del 10-25% se eseguita una volta sola e del 30-50% se ripetuta più volte.

Dai dati riportati in letteratura la sopravvivenza complessiva è del 38% ^(25,26,27,28,29,30,31,32,33,34).

Oltre a ciò va tenuto in conto il carico di raggi per la madre e per il feto, data la necessità di ripetute radiografie e manovre da effettuare sotto controllo radioscopico. Si è calcolato che la dose al feto è dell'ordine di 1 r (comprensiva delle dosi necessarie per la radioscopia, l'amniosgrafia e l'esecuzione dei vari radiogrammi), se la durata dell'esame si aggira sui 3 minuti; spesso, però, questa può prolungarsi, per la difficoltà di raggiungere con l'ago la cavità peritoneale del feto ^(23,24,35).

Infine, essa è riservata a pochi centri.

Il trattamento con antimetaboliti, nella isoimmunizzazione Rh, pur con particolari indicazioni e limitazioni, e, pur con l'impegno di un maggior approfondimento nelle possibilità di applicazione, offre una concreta prospettiva di impiego e di sviluppo.

Circa, poi, alle eventuali ripercussioni negative di tale terapia sul neonato, dagli esami effettuati alla nascita, esse possono essere escluse, in accordo alle esperienze di altri AA. ^(36,37). Sarà, naturalmente, il futuro di questi bambini (mutazioni geniche?) a confermarci l'assoluta innocuità o meno di questo trattamento. Gli antimetaboliti, del resto, modificano poco i cromosomi, a differenza dei farmaci alchilanti, anche se, a dosi elevate, pure i farmaci non radiomimetici possono produrre (con meccanismo tuttora sconosciuto) veri ponti anafasici e rotture cromosomiali ⁽³⁸⁾; dosi, comunque, ben lontane dalle dosi terapeutiche da noi usate.

RIASSUNTO

Gli AA. riferiscono di 3 pazienti con isoimmunizzazione da fattore Rh, venute alla osservazione in epoca precoce di gravidanza e con precedente mortalità neonatale per eritroblastosi, cui è stato effettuato un trattamento con immunosoppressori (6-mercaptopurina) a cicli prolungati e ripetuti.

Con tale trattamento si è potuto controllare la malattia fino ad epoca vitale per il feto, il quale in tutti e tre i casi è nato in condizioni di notevole anemia, rapidamente risolta. I neonati godono, attualmente, ottima salute.

Gli AA. concludono esprimendo un giudizio positivo su questo tipo di trattamento, convinti che esso possa essere preso in considerazione in presenza di particolari indicazioni (precedenti feti morti per eritroblastosi Rh; epoca di gravidanza precoce).

BIBLIOGRAFIA

1. Porter K. A.: *Recent advances in pathology*, C. V. Harrison Ed., London 1966. -
2. Goodman L. S., Gilman A.: *Le basi farmacologiche della terapia*, Vallardi Ed., Milano 1970. -
3. Berenbaum M. C.: *Biochem. Pharmacol.*, 11, 29, 1962. -
4. Clerici E., Villa M. L.: *Immunologia generale*, UTET Ed., Torino 1968. -
5. Karnofsky D. A.: *Ann. Rev. Pharmacol.*, 5, 447, 1965. -
6. Fainstat T. D.: *Endocrinology*, 55, 502, 1954. -
7. Bongiovanni A. M., Mc Padden A. J.: *Fertil. Steril.*, 11, 181, 1960. -
8. Courrier R., Colonge A.: *C. R. Acad. Sc.*, 232, 1164, 1951. -
9. Combescot C.: *C. R. Soc. Biol.*, 147, 94, 1953. -
10. Tuchmann-Duplessis H., Mercier-Parot L.: *Presse Méd.*, 63, 34, 1955. -
11. Tuchmann-Duplessis H., Mercier-Parot L.: *C. R. Acad. Sci.*, 239, 1968, 1954. -
12. Yachel D. B.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 96, 985, 1966. -
13. Muller P.: *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 17, 3, 268, 1965. -
14. Varangot J.: *Rapports de la 3^{me} Réunion des endocrinologistes de langue française*, Bruxelles 1955, Masson Ed., Paris. -
15. Vecchietti G., Onnis A.: *Gli antimetaboliti nel trattamento delle neoplasie genitali femminili*, Cedam Ed., Padova 1967. -
16. Onnis A.: *Atti Simposio sulla M.E.N. Rh*, Pisa 5-6 ottobre 1968. -
17. Vecchietti G., Onnis A.: *Attualità in oncologia ginecologica. Aggiornamenti diagnostici e terapeutici*, Cedam Ed., Padova 1968. -
18. Vecchietti G., Onnis A.: *Min. Gin.* *Atti Comunicazione alla riunione congiunta Soc. Triveneta e Piemontese di Ost. e Gin.*, Padova 15-12-1968. -
19. Brigato G., Ilacqua N., Broglio I.: *Attual. Ost. Gin.*, 14, 4, 1968. -
20. Onnis A.: *Attual. Ost. Gin.*, 15, 89, 1969. -
21. Gasparri F., Massi G. B., Curiel P., Cattaneo A.: *Atti Simposio sulla M.E.N. Rh*, Pisa 5-6 ottobre 1968. -
22. Miescher P. A.: *Clin. Terap.*, 69, 3, 1974. -
23. Dambrosio F., Meroni P., Clerici Bagozzi D., Della Torre L.: *Atti Simposio sulla M.E.N. Rh*, Pisa 5-6 ottobre 1968. -
24. Dambrosio F., Bellati U. Della Torre L., Tronconi G., Meroni P., Capetta P., Clerici-Bagozzi D.: *Atti Simposio sulla M.E.N. Rh*, Pisa 5-6 ottobre 1968. -
25. Liley A. W.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 86, 485, 1963. -
26. Liley A. W.: *Brit. Med. J.*, 2, 815, 1963. -
27. Liley A. W.: *Bibl. Gynaec.*, 38, 146, 1966. -
28. Liley A. W.: *Pediatrics*, 35, 836, 1965. -
29. Duncan E. R., Taylor W. W.: *Obst. Gyn.*, 24, 12, 1964. -
30. Mc Crostye H. H.: *Brit. Med. J.*, 5, 387, 1964. -
31. Holman C. A., Karnicki J.: *Brit. Med. J.*, 540, 594, 1964. -
32. Queenan J. T.: *Clin. Obst. Gyn.*, 9, 491, 1966. -
33. Queenan J. T.: *Modern management of the Rh problem*, Hoeber Medical Division Harper and Row Publishers, New York 1967. -
34. Merger R., Blanchered A., Cohen J., Ducas F., Finon F., Santarelli S.: *Gyn. Obst.*, 65, 455, 1966. -
35. Zanetti E., Gandini S.: *Atti Simposio sulla M.E.N. Rh*, Pisa 5-6 ottobre 1968. -
36. Rubaltelli F. F., Gravina E., Viozzi A., Varagnolo P.: *Min. Gin.*, *Atti delle Soc. Reg. di Ost. e Gin.*, 1968. -
37. Rubaltelli F. F., Gravina E.: *Ped. Inter.*, 18, 263, 1968. -
38. Fiorentino M.: *Terapia medica delle neoplasie*, Piccin Ed., Padova 1966.