

Anemie e altre malattie ematologiche in gravidanza

P. Doretto, P. Cappelletti

Dipartimento di Medicina di Laboratorio, SOC di Patologia Clinica,
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

Riassunto

Le principali malattie ematologiche che possono complicare una gravidanza sono rappresentate dall'anemia e dalla piastrinopenia. Le cause più comuni di anemia in gravidanza, definita dalla WHO come un valore di emoglobina al di sotto di 11 g/dL, comprendono i deficit di fattori nutrizionali (ferro, folati e vitamina B12), l'insufficienza midollare, le malattie emolitiche (malaria, falcemia), la perdita cronica di sangue (parassitosi) e le neoplasie sottostanti. La più frequente è la carenza di ferro, che può diventare un serio problema in quanto incrementa significativamente i rischi per la madre (parto prematuro, stanchezza, ridotte prestazioni mentali e fisiche, disturbi cardiovascolari, mortalità, necessità di trasfusioni post-partum) e per il feto (basso peso alla nascita, ritardo mentale, rischio di sviluppare carenza di ferro nei primi 4 mesi di vita). Durante la gravidanza c'è un'espansione della massa eritrocitaria e in misura minore del volume plasmatico materno in accordo alla crescita dell'unità feto placen-

tare. La conseguenza è un'emodiluzione fisiologica di significato ancora controverso e un'aumentata richiesta di ferro con deplezione fisiologica dei depositi che vanno considerati per un corretto work-up diagnostico. In tale situazione è più attendibile valutare lo stato di deplezione ferrica con il recettore solubile della transferrina piuttosto che con la ferritina. La piastrinopenia interessa circa il 10% di tutte le gravidanze. Può presentarsi in forma isolata e spesso clinicamente benigna o associata a disordini sistemici, con una significativa morbidità, sia specifici della gravidanza (preeclampsia, *HELLP syndrome*) che non specifici (microangiopatie trombotiche, LES, CID, anticorpi antifosfolipidi, infezioni virali). La forma più comune è la piastrinopenia gestazionale o incidentale, forma benigna con valori piastrinici solitamente non inferiori alle 100.000/ μ L che va differenziata dalla porpora trombocitopenica immune e dalla fisiologica e modesta riduzione del conteggio piastrinico che si verifica solitamente nel terzo trimestre di gravidanza.

Summary

Anaemias and other hematological diseases during pregnancy

The major hematological malignancies affecting pregnancy are anaemia and thrombocytopenia. The most common causes of anaemia in pregnancy, defined by WHO as hemoglobin concentration below 11 g/dL, are nutritional deficiency (iron, folate and vit. B12), bone marrow failure, hemolytic diseases (malaria, sickle cell disease), chronic blood loss (parasites) and underlying neoplasm. The main causes iron deficiency which can become a severe problem because it significantly increases the risks for the mother (premature birth, tire-

dness, reduced mental and physical performance, cardiovascular disease, mortality, transfusion requirement post-partum) and the fetus (low birth weight, mental retardation and risk of developing iron deficiency during the first four months of life). During pregnancy, there is an expansion of red cell mass and to a lesser extent in plasma volume according to maternal fetal placental unit growth. The result is a physiological hemodilution of still controversial meaning and increased demand for iron with depletion of deposits which should be considered for a proper diagnostic work-up. In this situation, it is more reliable to assess the state of iron depletion with soluble transferrin receptor ra-

ther than ferritin. Thrombocytopenia affects approximately 10% of all pregnancies. It can occur alone and often clinically benign form or associated with systemic disorders, with significant morbidity, both specific to pregnancy (preeclampsia, HELLP syndrome) that non-specific diseases (thrombotic microangiopathy, LES, CID, antiphospholipid antibodies, viral infections). The most common form is gestational thrombocyto-

penia, or incidental benign form with platelet count usually not lower than 100.000/ μ L, which should be differentiated from immune thrombocytopenic purpura and the physiological and modest reduction in platelet count that usually occurs in the third trimester of pregnancy.

Key-words: pregnancy, anaemia, gestational thrombocytopenia, HELLP syndrome, preeclampsia.

Anemia e gravidanza

L'anemia è una delle più frequenti complicanze della gravidanza. Per definizione è una diminuzione della massa eritrocitaria e della quantità totale di emoglobina (Hb) trasportata dagli eritrociti e quindi dell'apporto di ossigeno ai tessuti. Poiché la misura della massa eritrocitaria è lunga e costosa, ci si basa correntemente sulla riduzione della concentrazione di Hb circolante rispetto ai valori normali. Tuttavia la concentrazione di Hb non è un indicatore particolarmente sensibile di anemia perché il rilascio di ossigeno ai tessuti dipende anche dalla capacità dell'Hb di legare l'ossigeno e dal flusso di sangue nei tessuti. Per esempio nella preeclampsia c'è un incremento nella concentrazione di Hb causata dallo scarso incremento del volume plasmatico con incremento della viscosità ematica e riduzione del flusso attraverso i tessuti¹. Inoltre in gravidanza c'è un incremento del volume plasmatico assoluto e relativo rispetto alla massa eritrocitaria che porta a una "fisiologica anemia" peraltro già nota fin dal medioevo col termine di "plethora gravidarum". Rispetto allo stato non gravidico tale incremento è del 48%, pari a 1250 mL, a termine di gravidanza, inizia a partire dalla 6^a settimana di gravidanza (SG), con un aumento inizialmente rapido e poi più lento dalla 30^a SG. Questo incremento del volume plasmatico sembra essere un buon indicatore di normale crescita fetale e del buon esito della gravidanza. Anche la massa eritrocitaria aumenta in gravidanza, ma più lentamente e in misura minore, mediamente del 18% o 250 mL a termine, fino al 30% o 400 mL dopo integrazione con ferro. Anche in questo caso c'è una correlazione positiva, ma più lieve, con la crescita fetale¹. Queste modificazioni emoreologiche in corso di gravidanza sono funzionali alle necessità di crescita dell'unità feto placentare. La maggior espansione del volume plasmatico rispetto alla massa eritrocitaria, dovuta ad iperaldosteronismo per effetto degli estrogeni placentari, porta a una riduzione della concentrazione di Hb. Come conseguenza c'è una significativa riduzione nell'estrazione di ossigeno a livello cardiaco, un incremento della capacità di trasporto materno di ossigeno e una riduzione della viscosità ematica che migliora la perfusione placentare favorendo gli scambi materno-fetali di gas e sostanze nutritive². Rimane ancora controverso fino a che valore questa idremia o ritenzione idrica del sangue e dei tessuti,

possa essere ritenuta fisiologica, di grande importanza per lo sviluppo fetale e da osservare passivamente, e oltre quale valore debba considerarsi patologica, cioè una vera anemia, da prevenire o curare per evitare esiti avversi per la madre, il feto e a lungo termine per il bambino. Uno dei motivi è che raramente sono noti i parametri ematologici pre-gravidanza, che condizionano le modificazioni ematologiche durante la gravidanza. Nello stato pre-gravidanza i valori di Hb e di ematocrito (Ht) sono più indicativi del volume plasmatico che della massa eritrocitaria, sono influenzati da fattori individuali e soggetti a variazioni ampie pur nel range di normalità. Molte donne sane in età riproduttiva tendono ad avere depositi di ferro fluttuanti e spesso ridotti o assenti, senza conseguenze in uno stato pre-gravidanza, ma che può sfociare in una franca anemia nel corso di una gravidanza. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito arbitrariamente come anemia in gravidanza un valore di Hb inferiore a 11 g/dL³. Alcuni autori ritengono che il limite inferiore di una normale fisiologica variazione dei livelli di Hb sia di 10 g/dL, altri 11 g/dL nel primo e terzo trimestre e 10.5 g/dL nel secondo trimestre⁴. La supplementazione di ferro ha poca influenza fino alla 25^a SG, successivamente si assiste ad un graduale incremento dei valori di Hb, con una differenza rispetto alle non supplementate di circa 1 g/dL a termine di gravidanza. Il decremento dei valori di Hb correla positivamente con i valori di Hb pre-gravidanza. Tuttavia in caso di bassi valori (10-11 g/dL) spesso non c'è un'ulteriore riduzione nella concentrazione di Hb, anche nelle gravide senza supplementazione di ferro. Questa "resistenza" all'abbassamento dei livelli di Hb potrebbe rappresentare un fisiologico adattamento per mantenere idonei livelli di perfusione a livello placentare oppure essere conseguenza della mancata espansione del volume plasmatico in donne che prima della gravidanza presentavano un volume plasmatico più grande rispetto alle donne con livelli di Hb più alti¹.

L'anemia rappresenta un fattore di rischio sia per la madre che per il feto, soprattutto nei casi di severa anemia; tuttavia effetti negativi sulla gravidanza si possono verificare anche nei casi meno severi di anemia. Va ricordato che l'anemia materna è spesso un fenomeno secondario a precedenti infezioni o malattie croniche che possono essere la principale causa della mor-

talità e morbilità in gravidanza indipendentemente dai bassi valori di Hb. La maggior parte delle complicanze per la madre si manifestano per valori di Hb inferiori a 6 g/dL. Molti segni e sintomi associati all'anemia si manifestano in modo variabile e non correlati ad uno specifico livello di Hb. I più comuni sono l'affaticamento, la debolezza, le vertigini, la cefalea, le parestesie, la tachicardia e la tachipnea, il pallore, la glossite e la cheilite, la riduzione delle prestazioni fisiche e mentali e delle funzioni immunitarie¹. Nei casi di severa anemia (Hb <7 g/dL) può svilupparsi un'insufficienza cardiaca con ridotta ossigenazione tissutale e pericolo di vita per la madre e il feto, anche se questo raramente si verifica come conseguenza di un deficit nutrizionale soprattutto nei paesi sviluppati o nelle donne che ricevono supplementazione di ferro. Una grave anemia sideropenica o emorragica può presentarsi come una complicazione della gravidanza in situazioni quali la placenta previa o la rottura di placenta, il taglio cesareo, l'emorragia post-partum. Per quanto talora non ben definiti e senza una chiara associazione causa-effetto, le principali conseguenze per il feto sono rappresentate dalla prematurità, dal basso peso alla nascita, dalla morte intrauterina, dalla rottura amniotica, e dalle infezioni. La prematurità è conseguenza di una precoce anemia gestazionale con secrezione placentare dell'ormone liberante la corticotropina (CRH) e della norepinefrina che inducono il rilascio fetale di ACTH e cortisolo. Questi inducono la produzione di estrogeni e connexina che stimolano la contrazione dell'utero e inibiscono la somatomedina, ormone anabolico importante per lo sviluppo fetale. Opinioni divergenti ci sono circa l'effetto dello stato di ferro della madre su quello del feto; molti autori ritengono che solo una severa anemia sideropenica possa avere effetti negativi sul feto e sul neonato e che invece una lieve o moderata anemia non causi un significativo effetto sulla concentrazione di Hb fetale. Alcuni suggeriscono un *link* tra l'anemia sideropenica in gravidanza e problemi sullo sviluppo successivo del bambino⁵.

Le anemie più comuni in gravidanza sono l'anemia sideropenica (IDA), che rappresenta circa il 75% dei casi, e l'anemia megaloblastica da deficit di folati e meno frequentemente di vitamina B12, che rappresenta gran parte dei rimanenti casi. Queste anemie sono più frequenti nelle donne con regimi alimentari inadeguati o che non ricevono una supplementazione prenatale di ferro e folati. Le altre cause meno frequenti sia congenite che acquisite comprendono l'insufficienza midollare, le malattie emolitiche (talassemie, falcemia, malaria), le perdite croniche di sangue (parassitosi) e le neoplasie³. I deficit nutrizionali frequentemente sono multipli e possono essere complicati da infezioni, scarsa nutrizione, malattie ereditarie quali le emoglobinopatie. Questo è particolarmente vero nei paesi in via di sviluppo dove l'anemia in gravidanza ha un'elevata incidenza e può rappresentare l'espressione di situazioni socio economiche e nutrizionali severe che, se non

modificate, rendono meno efficace ai fini della mortalità e morbilità associate alla gravidanza la correzione dell'anemia³. La carenza dei fattori nutrizionali emopoietici può realizzarsi per insufficiente apporto alimentare, inadeguato assorbimento, incrementate perdite, aumentate richieste o insufficiente utilizzazione. Visti gli effetti negativi sulla gravidanza dei difetti nutrizionali, la diagnosi di tali anemie acquisite in gravidanza è molto importante, senza dimenticare le altre cause meno frequenti di anemia. Tuttavia le modificazioni fisiologiche che avvengono in gravidanza, alterando parametri ematologici e non quali l'Hb, l'Ht, i reticolociti, la ferritina, la transferrina e il recettore solubile della transferrina (sTfR) possono rendere problematica la diagnosi di anemia vera e la determinazione dell'eziologia dell'anemia¹.

Anemia sideropenica

E' la più frequente di tutte le anemie della gravidanza. Si stima che circa l'80% delle gravide a termine e senza supplementazione di ferro abbiano valori di Hb <11 g/dL. Durante la gravidanza c'è un progressivo depauperamento dei depositi di ferro conseguenza delle aumentate richieste (complessivamente pari a 1250 mg) usate per espandere la massa eritrocitaria materna, soddisfare le necessità fetali e compensare le perdite di ferro col parto. Questa riduzione di ferro è la principale causa del progressivo incremento nell'assorbimento di ferro durante la gestazione, più marcato dopo la 20ª SG, come è dimostrato dalla correlazione inversa tra ferro assorbito e ferritina sierica⁶. Altri fattori che possono contribuire al bilancio negativo del ferro durante la gravidanza sono le gravidanze multiple o separate da un intervallo inferiore ai due anni, le perdite croniche di sangue, le donazioni di sangue, la dieta vegetariana, la condizione di immigrante, il basso livello socio-economico, l'età adolescenziale e i ridotti depositi di ferro prima della gravidanza. Studi epidemiologici condotti in Scandinavia hanno dimostrato che le donne in età fertile hanno bassi livelli di ferro, mediamente 200-300 mg; solo il 18% ha depositi di ferro >500 mg, come indicato da valori di ferritina >70 µg/L, necessari per bilanciare le perdite nette in gravidanza. Altri studi condotti in paesi occidentali hanno evidenziato come nella maggioranza delle donne, per abitudini alimentari consolidate e che non cambiano con la gravidanza, l'apporto di ferro alimentare, o per la quantità o per la biodisponibilità, sia insufficiente a soddisfare le aumentate richieste di ferro durante la gravidanza. Questo espone la gravida al rischio di sviluppare un deficit di ferro (ID), ovvero un insufficiente, rispetto alle richieste, apporto di ferro all'eritron e agli altri tessuti. Il ID tipicamente si sviluppa in tre stadi sequenziali corrispondenti a livelli di gravità crescenti e di cui l'anemia rappresenta solo lo stadio finale: deplezione dei depositi o stadio prelatente, con bassi valori di ferritina sierica, eritropoiesi ferrocarente o stadio latente o subclinico, con bassi valori di sideremia e satu-

razione della transferrina (TSAT), aumento di transferrina, zinco protoporfirina e di sTfR, riduzione di Hb e MCV anche se ancora nel range di normalità, comparsa di emazie ipocromiche in circolo e anemia sideropenica⁷. Solo quest'ultimo e più severo stadio, caratterizzato da una carenza assoluta con deplezione di ferro in tutti i distretti, è determinabile con la concentrazione di Hb, che scende sotto i valori normali insieme con la diminuzione di MCV, realizzando un quadro di anemia ipocromica microcitica con TSAT <15% e ferritina <12 µg/L. La diagnosi di anemia sideropenica è essenzialmente una diagnosi di laboratorio, essendo i principali sintomi, quali l'astenia e la stanchezza, aspecifici presenti anche in gravide normali, e segni quale il pallore o le alterazioni della lingua e delle unghie evidenti solo nei casi di severa anemia. La diagnosi differenziale va posta nei confronti delle altre anemie che possono presentarsi con un quadro di ipocromia e microcitosi, quali le emoglobinopatie (talassemie) e le anemie da sostanze tossiche, da infiammazione e da neoplasie (anemie delle malattie croniche o ACD), basandosi sui tradizionali parametri biochimici ed ematologici. Il work-up diagnostico è tuttavia reso difficile dall'idremia fisiologica e dalle alterazioni dell'omeostasi del ferro in gravidanza che modificano i parametri ematologici principali e rendono meno affidabili quelli correlati al bilancio marziale. Inoltre poiché c'è sufficiente evidenza che il ID anche in assenza di anemia possa avere delle conseguenze negative sia per la gravidanza che per lo sviluppo successivo del bambino, in relazione all'abilità cognitiva e alle prestazioni fisiche, è necessario fare un'accurata valutazione dello stato del ferro in gravidanza. Storicamente la concentrazione di Hb è stata e viene ancora ampiamente usata come pseudo-marker di ID, sia per la semplicità d'analisi che per il basso costo. Tuttavia le ampie variazioni del grado di emodiluzione fisiologica nella gravidanza (variazioni di Hb fino a 3.5 g/dL a parità di massa eritrocitaria) non la rendono idonea per valutare lo stato del ferro in gravidanza, con ampie sovrapposizioni nelle curve di distribuzione di Hb tra sideropeniche e non. L'impraticabilità della valutazione dei depositi di ferro mediante aspirato midollare e colorazione di Perls in gravidanza rende la determinazione sierica della ferritina il più precoce e specifico marker di deficit di ferro. Esiste una stretta correlazione tra ferritina e ferro di deposito: 1 µg/L di ferritina corrisponde a 7-8 mg di ferro mobilizzabile. Un valore di ferritina <30 µg/L indica riserve di ferro scarse e assenza di ferro emoderinico midollare; valori <15 µg/L indicano assenza di depositi e valori <12 µg/L indicano un ID. La concentrazione di ferritina aumenta indipendentemente dai depositi di ferro, perdendo di fatto ogni utilità diagnostica, nelle situazioni in cui si comporta come proteina della fase acuta e come marker tumorale: infiammazioni, infezioni, neoplasie, epatopatie. Durante la gravidanza c'è una graduale riduzione dei valori di ferritina, con il *nadir* raggiunto alla 35-38^a SG, seguito da un

moderato incremento in prossimità del parto. Queste fluttuazioni sono almeno in parte fisiologiche, essendo indipendenti dai depositi midollari e presenti anche in corso di supplementazione di ferro. In conseguenza di questo declino nei valori di ferritina sierica, il livello di cut-off per il ID dovrebbe essere inferiore a quello delle donne non in gravidanza (<12 µg/L). Un'altra condizione in cui la ferritina perde valore diagnostico è nelle situazioni di deficit di ferro tissutale o funzionale, cioè una situazione di eritropoiesi ferrocarente da ridotto apporto di ferro a livello dell'eritrono, che può verificarsi anche con depositi di ferro adeguati. In queste situazioni è utile la determinazione del sTfR, la cui concentrazione sierica è proporzionale alla quantità totale presente sulle cellule dell'organismo ed in particolare sulla membrana dei precursori eritroidi. Pertanto sTfR aumenta sia nel deficit di ferro tissutale (per aumentata sintesi intracellulare) ma anche nell'iperplasia eritroide (anemie emolitiche, talassemie). A differenza della ferritina che dà un'informazione statica dei depositi di ferro corporei, sTfR dà invece un'informazione dinamica sulla disponibilità di ferro direttamente nella sede di sintesi dell'emoglobina. Inoltre non varia con l'età e il sesso, ha una bassa variabilità biologica e non è influenzato da processi flogistici, infettivi, danni epatici risultando particolarmente utile nel discriminare tra pazienti con IDA, in cui il valore è aumentato, da quelli senza ID come nelle ACD, in cui il valore è normale⁸. Durante la gravidanza i livelli di sTfR aumentano gradualmente a partire dal secondo trimestre, in concomitanza alla riduzione della ferritina^{8,9}. Poiché tale aumento si verifica nelle gravide con o senza ID o anemia, e correla, a differenza della ferritina, con il conteggio reticolocitario e la frazione immatura reticolocitaria, è verosimile che rifletta più l'incremento dell'eritropoiesi materna piuttosto che la deplezione dei depositi⁹. Nel primo trimestre i livelli sarebbero sovrapponibili a quelli delle donne sane non in gravidanza, mentre secondo altri autori sarebbero più bassi, associati a una riduzione dei reticolociti e dell'eritropoietina, espressione di una ridotta eritropoiesi⁸. Oltre che per il monitoraggio dell'eritropoiesi durante la gravidanza, sTfR risulta particolarmente utile per individuare precocemente un ID tissutale in quelle donne con bassi valori di ferritina che hanno solo una riduzione dei depositi. Ferritina sierica e sTfR possono quindi coprire l'intero spettro della carenza di ferro in gravidanza: la prima come marker più sensibile e specifico della riduzione dei depositi, il secondo come marker più sensibile di eritropoiesi ferro carente¹⁰. Nuovi parametri eritrocitari forniti dagli analizzatori ematologici quali la percentuale delle emazie ipocromiche (%HYPO) e microcitiche (%MICRO) e il loro rapporto (%MICRO/%HYPO) si sono dimostrati utili nella diagnostica differenziale tra anemia sideropenica e trait β-talassemico, con prevalenza di emazie ipocromiche nella sideropenia e di emazie microcitiche nella talassemia. La percentuale delle emazie ipocromiche

insieme al contenuto di Hb reticolocitaria (CHr) sono stati proposti come gold standard per la diagnosi di eritropoiesi ferrocarente e nel monitoraggio della terapia con ferro¹¹.

Anemia megaloblastica da deficit di folati

L'anemia megaloblastica da deficit di folati è la seconda causa di anemia nella gravidanza. I folati ed in particolare il loro derivato attivo (formiltetraidrofolato) sono necessari per la sintesi del DNA e degli aminoacidi. L'acido folico deve essere fornito con la dieta (carne, frutta, verdure a foglia verde) e l'assorbimento avviene nella parte prossimale del digiuno. In corso di gravidanza un deficit di folati può essere dovuto a deficit dietetico, malassorbimento, anche per gli alti livelli di progesterone ed estrogeni, e ad aumentato turnover per far fronte alla crescita fetale e all'espansione dell'eritropoiesi materna. Nella gravidanza il fabbisogno giornaliero di folati aumenta da 0.4 mg a 0.8-1.0 mg. I sintomi sono quelli dell'anemia, con l'aggiunta della glossite e della rugosità della pelle. L'anemia è tipicamente macrocitica con anisopoichilocitosi e macroovalocitosi, presenza di emazie con punteggiatura basofila, schistociti ed eritroblasti. Sono spesso presenti piastrinopenia e leucopenia e, nei casi più severi, monocitopenia. I neutrofili sono iperlobati. Per quanto sia stato riportato che dal 60% al 95% delle donne a termine di gravidanza presentino un deficit di folati, una vera anemia megaloblastica da deficit di folati non è frequente, come pure non frequenti sono le modificazioni megaloblastiche associate¹². Nella metà dei casi l'anemia si manifesta prima del parto, soprattutto nel terzo trimestre. Gli effetti del deficit di acido folico sullo sviluppo della gravidanza sono controversi e non sempre chiari, soprattutto se mancano i segni di anemia. Il feto sembra in grado di mantenere livelli stabili di Hb e di folati anche nei casi di severo deficit materno, verosimilmente perché in grado di rimuovere acido folico dal circolo materno anche negli stati di deficit. Una carenza di folati sembra associarsi con maggiore facilità a esiti avversi (ritardo di crescita intrauterina, parto prematuro, lesioni placentari)¹. Per quanto riguarda l'associazione tra carenza di folati e rischio di sviluppare malformazioni fetali, ed in particolare difetti del tubo neurale (DTN) associati a spina bifida o anencefalia, vi è ormai accordo unanime che una supplementazione di folati può ridurre l'incidenza del DTN fino al 70%¹³. Altri studi hanno dimostrato, anche se con prove di efficacia meno evidenti, che l'assunzione di acido folico riduce il rischio di malformazioni cardiache, renali, degli arti o di labiopalatoschisi.

Altre anemie nutrizionali in gravidanza

Oltre al ferro e ai folati, anche altri elementi, proteine, vitamine sono necessari per le normali funzioni, in particolare ematologiche, della madre, del feto e del neonato. Una loro carenza, conseguenza di un deficit

dietetico e delle aumentate necessità in corso di gravidanza, non è comune nei paesi sviluppati ma può rappresentare un serio problema nei paesi poveri e in via di sviluppo. Rari sono i casi di anemie da deficit minerali quali il fosforo (che dà un quadro di anemia emolitica da deplezione di ATP e conseguente lisi osmotica), il rame e lo zinco (notato in pazienti con falcemia e talassemia). Oltre all'acido folico, è possibile seppur più raramente che si manifesti un deficit di vitamina B12. Quando presente, si sviluppa una anemia megaloblastica in cui coesiste anche un concomitante difetto nel metabolismo dei folati per l'effetto che la vitamina B12 ha sulla produzione del tetraidofolato attivo¹⁴. Rari sono i casi riportati di deficit di vitamina B6, con aspetti di tipo anemia ipocromico microcitica. Anche il deficit di acido ascorbico (vitamina C) in corso di gravidanza può portare allo sviluppo di un'anemia ipocromica microcitica per le interazioni con il metabolismo del ferro e così pure il deficit di vitamina A. Rari sono i casi di anemie da deficit proteici nei paesi sviluppati; l'anemia associata a *kwashiorkor* è caratteristicamente normocromico-normocitica. L'abuso cronico di alcool può associarsi ad un'anemia a patogenesi multifattoriale con deficit nutrizionali da malnutrizione, malassorbimento o per interferenza diretta a livello metabolico come nel caso dei folati^{1,14}.

Piastrinopenia e gravidanza

La piastrinopenia interessa circa il 10% di tutte le gravidanze. Sebbene molte donne in gravidanza mantengano il conteggio piastrinico nel range di normalità, studi di popolazione hanno dimostrato una riduzione moderata (approssimativamente del 10% della media e del 2,5 percentile) e generalmente incompleta del conteggio piastrinico durante la gravidanza. Questa "fisiologica" piastrinopenia che si manifesta generalmente nel terzo trimestre, può rappresentare una variante lieve della piastrinopenia gestazionale, che è la più comune piastrinopenia in gravidanza¹⁵. Numerose sono le cause di piastrinopenia in gravidanza (Tab. I), da forme benigne a sindromi gravate da elevata morbidità. Spesso la piastrinopenia è associata ad altre anomalie quali ipertensione, anemia emolitica microangiopatica, aumento degli enzimi epatici, ma può presentarsi anche in forma isolata. Alcune forme sono specifiche della gravidanza, altre si presentano con maggiore frequenza durante la gestazione. La maggior parte si manifesta in un periodo specifico della gestazione, anche se sono possibili sovrapposizioni di questi periodi. Occasionalmente le pazienti possono presentare sintomi comuni a più di una malattia. Tuttavia dall'insieme dei dati clinici e laboratoristici e dalla modalità di esordio è possibile nella maggior parte dei casi diagnosticare la causa della piastrinopenia¹⁶.

Piastrinopenia gestazionale

La piastrinopenia gestazionale (PG) o incidentale è la

Tabella I. Cause di piastrinopenia associata alla gravidanza.

Piastrinopenia isolata	Associata a disordini sistemici
Gestazionale	Preeclampsia
Immune (ITP)	Sindrome HELLP
Da farmaci	Fegato grasso acuto
HIT (con o senza trombosi)	Macroangiopatie trombotiche
Malattia di von Willebrand tipo IIb	Porpora trombocitopenica trombotica (TTP)
Congenite	Sindrome uremica emolitica (HUS)
	Lupus eritematoso sistemico (LES)
	Coagulazione intravascolare disseminata (CID)
	Infezioni virali (HIV, EBV, CMV, HCV)
	Deficit nutrizionali
	Ipersplenismo
	Disfunzione midollare (primitiva o secondaria)

HIT: heparin induced thrombocytopenia; HELLP: hemolysis, elevated liver function tests, low platelets; EBV: Epstein-Barr virus; CMV: cytomegalovirus; HCV: hepatitis C virus.

causa più comune di piastrinopenia in gravidanza, rappresentandone più del 75% dei casi, con un'incidenza del 5-8% nelle donne con gravidanza non complicata. La patogenesi non è nota, ma probabilmente è correlata all'effetto dell'emodiluizione e/o alla clearance piastrinica con un meccanismo immune o non immune. Si manifesta generalmente nel secondo o terzo trimestre di gestazione come una lieve piastrinopenia, tra le 110.000 e le 150.000 piastrine/ μ L. Per quanto non esista un cutt-off sotto al quale possa essere esclusa una piastrinopenia gestazionale, un conteggio piastrinico superiore a 70.000/ μ L in una gravida altrimenti sana e senza precedenti di piastrinopenia immuno-mediata rende molto probabile la diagnosi di tale disordine. Si tratta di una condizione benigna, asintomatica, con risoluzione spontanea entro 2 mesi dal parto e che non comporta né aumentata incidenza di sanguinamento né aumentato rischio di piastrinopenia fetale o neonatale. Ai fini diagnostici, oltre all'anamnesi e al conteggio piastrinico, è sufficiente l'esame fisico, ponendo attenzione ai valori pressori, e l'esame dello striscio periferico. Tuttavia la PG risulta difficile da distinguere dalla trombocitopenia immune primitiva (ITP) lieve quando la piastrinopenia viene riscontrata per la prima volta durante la gravidanza e non c'è documentazione di pregresse conte piastriniche.

Trombocitopenia immune primitiva

L'ITP è un disordine immunomediato acquisito caratterizzato da una piastrinopenia isolata, definita come conteggio piastrinico periferico inferiore a 100.000/ μ L, e dall'assenza di ogni iniziale o sottostante causa di piastrinopenia. Benchè l'ITP possa manifestarsi in ogni fase della gravidanza, è più spesso diagnosticata nel primo trimestre e rappresenta la causa più comune di piastrinopenia isolata in questo periodo, da 1 caso ogni

1.000 a 1 caso ogni 10.000 gravidanze, all'incirca il 3-5% delle piastrinopenie in gravidanza. In alcuni casi l'ITP può esordire in gravidanza, mentre i casi con preesistente diagnosi di ITP possono rimanere quiescenti o peggiorare o ricadere durante la gravidanza. Questi ultimi richiedono minor trattamento rispetto ai nuovi casi¹⁷. Il meccanismo patogenetico noto da tempo, comune all'ITP non in gravidanza, prevede la produzione di autoanticorpi di tipo IgG diretti contro glicoproteine (GP) piastriniche (principalmente GP IIb/IIIa e GP Ib/IX) con successiva fagocitosi delle piastrine opsonizzate da parte dei macrofagi splenici; il meccanismo prevede l'interazione dei linfociti B produttori di autoanticorpi con i linfociti *T-helper* (Th1) produttori di interleuchine stimolati da peptidi piastrinici processati da cellule presentanti l'antigene. Studi recenti hanno dimostrato che la piastrinopenia non è legata solo alla distruzione periferica delle piastrine ma è mediata da un meccanismo più complesso nel quale hanno un ruolo anche la ridotta produzione piastrinica midollare e l'effetto citotossico diretto T-mediato verso le piastrine¹⁸. I segni e i sintomi sono molto vari. Il rischio di sanguinamento solo in parte è correlato al conteggio piastrinico e vanno considerati sia fattori di rischio aggiuntivi (febbre, uremia, età, uso di farmaci) sia lo stato procoagulante che caratterizza la gravidanza per meglio affrontare lo stress emorragico del parto e che è caratterizzato dall'aumento dei livelli di fibrinogeno, fattore VIII, fattore von Willebrand (fvW), soppressione della fibrinolisi e ridotta attività della proteina S¹⁹. Come per le pazienti non in gravidanza, la diagnosi di ITP in gravidanza è una diagnosi clinica e di esclusione, non essendoci test diagnostici definitivi. Il work-up diagnostico è essenzialmente lo stesso delle pazienti non in gravidanza, basato sull'anamnesi familiare e personale, sull'esame fisico e su test di laboratorio.

rio orientati in particolare per conte piastriniche $<100.000/\mu\text{L}$ ad escludere preeclampsia, sindrome HELLP, coagulopatie, malattie autoimmuni, fegato grasso acuto, deficit di folati. L'anamnesi è utile per evidenziare potenziali cause alternative di piastrinopenia da porre in diagnosi differenziale con l'ITP quali recenti vaccinazioni, infezioni da HIV o HCV, malattie autoimmuni, malattie ematologiche, epatopatie, abuso d'alcool, farmaci, recenti trasfusioni, piastrinopenie ereditarie. La paziente va valutata attentamente per sanguinamenti, epatosplenomegalia, linfadenomegalia, febbre, segni di preeclampsia (ipertensione, proteinuria, ritardata crescita intrauterina). Le indagini di laboratorio devono prevedere oltre all'esame emocromocitometrico con eventuale conteggio reticolocitario in presenza di anemia, l'esame dello striscio periferico (per escludere una pseudopiastrinopenia o anomalie non coerenti con l'ITP quali eccessivo numero di piastrine giganti o molto piccole, frammenti eritrocitari, inclusi leucocitari, precursori), i test di funzionalità epatica, lo screening autoimmune (anticorpi antifosfolipidi, sierologia per LES), lo screening emocoagulativo (PT, aPTT, fibrinogeno, D-dimero), lo screening virale (epatiti, HIV, CMV, HCV) e la ricerca dell'*Helicobacter pylori*. Non è richiesto l'esame del midollo osseo né la determinazione degli anticorpi antiplastre^{19,20}. La diagnosi può non essere difficile quando la paziente ha una storia di trombocitopenia e presenta una moderata o severa piastrinopenia ($<50.000/\mu\text{L}$). Tuttavia può essere difficile distinguere l'ITP dalla PG nel caso di riscontro agli esami di routine di una lieve piastrinopenia asintomatica in assenza di documentazione di una piastrinopenia precedente la gravidanza²⁰. Nella gestione delle pazienti gravide con ITP un aspetto particolare è il possibile sviluppo di una piastrinopenia alloimmune nel feto per il passaggio transplacentare di IgG materne. Conteggio piastrinico neonatale $<50.000/\mu\text{L}$ al momento del parto si riscontra in percentuale variabile dal 10% al 25%, ma solo il 5-6% presenta valori $<20.000/\mu\text{L}$. Complicanze emorragiche sono relativamente frequenti nei neonati trombocitopenici ma le emorragie intracraniche sono rare. Non c'è sufficiente evidenza che il conteggio piastrinico materno, i livelli di autoanticorpi antiplastre e la pregressa splenectomia rappresentino fattori predittivi del conteggio piastrinico fetale o neonatale (livello di evidenza III)¹⁹.

Preeclampsia

La preeclampsia interessa dal 3% al 14% delle gravidanze, rappresentando la più frequente complicanza della gravidanza. A differenza della Porpora Trombotica Trombocitopenica (TTP), si manifesta tipicamente nel 3° trimestre, più comunemente in donne con meno di 20 anni o più di 30, nullipare o multipare con nuovi partner. I criteri diagnostici includono l'ipertensione ($>140/90$ mm Hg) e la proteinuria (>300 mg/24 ore). Non ancora completamente definito è il ruolo genetico

co nello sviluppo della preeclampsia. La patogenesi coinvolge un difettivo rimodellamento della vascolarizzazione utero placentare nelle fasi precoci della gravidanza, forse per una ridotta invasività del trofoblasto fetale conseguenza di anomalie nell'espressione di molecole di adesione o del fattore di crescita vascolare endoteliale. Il risultato è una progressiva ischemia fetoplacentare con alterata sintesi di prostaglandine e prostacicline placentari che contribuisce all'ipertensione, all'attivazione piastrinica e all'attivazione endoteliale materna con uno switch da un fenotipo antitrombotico a uno trombotico¹⁶. Questo comporta nella maggior parte delle pazienti con preeclampsia un'attivazione subclinica della coagulazione, dimostrabile con riduzione dei livelli sierici di antitrombina (diversamente dalla TTP) e di proteina C e con aumento dei complessi trombina-antitrombina (TAT) e del D-dimero mentre rimangono solitamente normali i valori di PT, aPTT e fibrinogeno. Fino al 50% delle pazienti con preeclampsia sviluppa una piastrinopenia che occasionalmente può rappresentare la manifestazione più precoce ed isolata della malattia. Le cause della piastrinopenia non sono completamente chiarite, ma chiamano in causa meccanismi di consumo ed iperdistribuzione periferica²¹.

Sindrome HELLP

La sindrome HELLP (acronimo di *hemolysis, elevate liver enzymes, low platelets*) è spesso considerata una variante della preeclampsia. Si verifica dallo 0.5% allo 0.9% di tutte le gravidanze, e nel 10-20% dei casi di severa preeclampsia. Nel 70% delle pazienti si manifesta nel 3° trimestre, negli altri casi nel periodo post-partum, solitamente nei primi 2 giorni, e meno frequentemente prima della 27ª settimana²². La patogenesi è sconosciuta, ma si ipotizza un'alterazione dell'equilibrio immune materno-fetale a livello placentare a tipo rigetto acuto che induce alterazione endoteliale, aggregazione piastrinica ed ipertensione arteriosa e che ha come organo bersaglio il fegato²². Interessa principalmente donne bianche multipare con più di 25 anni che si presentano con malessere, nausea, vomito, dolore epigastrico a sbarra o all'ipocondrio sinistro che fa sospettare una patologia intraaddominale (epatite o pancreatite acuta). Nel 10% delle pazienti possono manifestarsi i segni e i sintomi della preeclampsia (ipertensione, proteinuria, edemi). I criteri diagnostici sono rappresentati dalla triade di anemia emolitica microangiopatica, test di funzionalità epatica alterati (AST >70 U/L) e piastrinopenia (solitamente $<100.000/\mu\text{L}$). Altri segni suggestivi di emolisi comprendono l'aumento di LDH (≥ 600 IU/L) e della bilirubinemia ($\geq 1,2$ mg/dL). A dispetto della somiglianza con la preeclampsia, e di cui alcuni ritengono essere una variante più severa, la sindrome HELLP si associa ad una maggiore morbilità e mortalità materna e fetale²¹. Le complicanze più frequenti sono la coagulazione intravascolare disseminata

o CID (21%), il distacco di placenta (16%), l'insufficienza renale acuta (8%), l'edema polmonare (6%). Sebbene nella maggioranza delle pazienti le manifestazioni si risolvano dopo il parto, in alcuni casi rimane la piastrinopenia associata ad aumento dell'LDH e ad alterazioni funzionali multi organo. I figli di madri con HELLP e preeclampsia possono diventare piastrinopenici, anche se questo si verifica generalmente dopo il parto, in parte come effetto della prematurità e delle sue complicanze quali sepsi e distress respiratorio acuto²¹.

TTP e sindrome uremico emolitica

La TTP e la sindrome uremico emolitica (SUE) sono caratterizzate da un'anemia emolitica microangiopatica o microangiopatia trombotica associata a piastrinopenia. Le microangiopatie trombotiche sono disordini occlusivi microvascolari caratterizzati dalla formazione di trombi piastrinici a livello del microcircolo arterioso sistemico o renale con conseguente ischemia a livello di vari parenchimi, piastrinopenia da consumo ed emolisi da frammentazione eritrocitaria meccanica per il passaggio forzato delle emazie attraverso i capillari e le arteriole terminali parzialmente ostruite. Nella TTP i fenomeni trombotici interessano vari organi ed in particolare il sistema nervoso centrale, mentre nella SUE prevale l'interessamento renale. Recentemente è stato chiarito l'importante ruolo patogenetico nella TTP della ridotta o assente attività di una metalloproteasi denominata ADAMTS13. Tale proteasi è fisiologicamente deputata al clivaggio dei multimeri del fattore di von Willebrand (vWF Ag) ad alto peso molecolare rilasciati dalle cellule endoteliali e in grado di scatenare l'aggregazione piastrinica in condizioni di stress circolatorio. Tale deficit è generalmente secondario alla presenza di autoanticorpi IgG diretti contro ADAMTS13 (forme di TTP transitorie o ricorrenti o associate a farmaci quali ticlopidina e clopidogrel) o più raramente congenito, per mutazione del gene ADAMTS13 (forma familiare, cronica, ricorrente di TTP). Durante la gravidanza si ha una progressiva riduzione dei livelli sierici di ADAMTS13, mediamente pari al 50% dei valori normali, ancor più accentuati nella gestazione complicata da sindrome HELLP. Pertanto le pazienti con TTP congenita o acquisita possono andare incontro a una riacutizzazione dei fenomeni trombotici durante la gravidanza. La fluttuazione dei livelli di attività di ADAMTS13 che si riscontra nelle pazienti con TTP acquisita rende difficile prevedere il rischio di ricaduta anche se valori di proteasi pregestazione particolarmente bassi (10-30% dei controlli normali) vanno considerati ad alto rischio. Nella SUE come nelle altre forme secondarie di TTP (da farmaci, neoplasie, malattie autoimmuni, trapianto di midollo) non c'è generalmente carenza di ADAMTS13 né presenza di inibitori anticorpali, tuttavia sono stati documentati casi di proteasi non determinabili²³. Le manifestazioni trombotiche

renali della SUE sono invece associate alla produzione di tossine shiga-like o neuraminidasi che si legano a recettori specifici delle cellule endoteliali in corso di infezioni batteriche da particolari ceppi di *E. Coli* (0157:H7) e da *S. dysenteriae* nel primo caso o da *S. pneumoniae* nel secondo caso (SUE classica dell'infanzia caratterizzata da sintomi prodromici diarroici) o a un difetto nella regolazione del sistema del Complemento per mutazione genetica di uno dei fattori o secondario ad autoanticorpi (SUE familiare o ricorrente o SUE atipica, senza prodromi diarroici). Per quanto non specifiche della gravidanza, sia la TTP che la SUE presentano un'aumentata incidenza in tale situazione, fino al 10% di tutti i casi di TTP in alcune ampie casistiche. Poiché spesso in tali casistiche non c'è il riscontro di un deficit severo di ADAMTS13, è probabile che tali gravide avessero altri tipi di microangiopatia trombotica, rendendo meno stretta l'associazione tra TTP e gravidanza.

La TTP è caratterizzata da una pentade di segni e sintomi clinici che comprendono l'anemia emolitica microangiopatica, la piastrinopenia, segni e sintomi neurologici variabili e fluttuanti (dalla confusione alle convulsioni e ai deficit focali), l'alterata funzionalità renale e la febbre, anche se nella loro completezza sono presenti in meno del 40% dei pazienti. Le manifestazioni cliniche della SUE sono simili, anche se le manifestazioni neurologiche prevalgono nella TTP e quelle renali nella SUE. Il drammatico miglioramento dell'outcome clinico (dal 90% a meno del 20% di mortalità) con il plasma-exchange purchè iniziato rapidamente ha portato a utilizzare criteri meno restrittivi di TTP basati sulla presenza dell'anemia microangiopatica e della piastrinopenia, senza cause apparenti alternative per porre il sospetto diagnostico, più che certezza, al fine di iniziare quanto prima il trattamento²⁴. L'aspecificità, la frequenza variabile e talora l'assenza dei sintomi all'esordio, rendono fondamentali ai fini diagnostici i dati di laboratorio. La piastrinopenia (solitamente <20.000/ μ L), l'anemia emolitica (Hb solitamente <10 g/dL, aumento di reticolociti, LDH e bilirubina, riduzione/assenza di aptoglobina, test di Coombs negativo) e la microangiopatia (osservazione di 2 o più schistocitociti all'esame dello striscio periferico) sono suggestivi per la diagnosi. Ulteriori test di laboratorio utili sono lo screening coagulativo, l'azotemia e gli elettroliti, i test di funzionalità epatica, l'esame urine, i test sierologici per HIV, HCV, HBV²⁰. Esistono tuttavia problemi diagnostici: i segni dell'anemia emolitica microangiopatica non sono specifici, l'anemia e seppur raramente la piastrinopenia possono mancare all'esordio, gli schistociti possono non essere rilevabili nelle prime 24 ore, i livelli sierici di ADAMTS13 possono essere normali e se ridotti non sono specifici potendosi riscontrare in varie condizioni patologiche (sepsi, CID, epatopatie, infezioni, neoplasie, uremia), possono essere presenti i segni laboratoristici di una CID. La

valutazione delle donne in gravidanza risulta difficile non solo nel differenziare tra TTP e SUE ma anche per escludere altre possibili cause di piastrinopenia in particolare quelle con caratteristiche microangiopatiche trombotiche quali la preeclampsia e la sindrome HELLP, il lupus eritematoso sistemico (LES) e la sindrome antifosfolipidi. Se la paziente presenta l'ampio spettro delle anomalie associate a TTP o SUE, la diagnosi differenziale con ITP, preeclampsia e sindrome HELLP è chiara. L'emolisi microangiopatica è generalmente più severa nella TTP o nella SUE che nella preeclampsia o nella sindrome HELLP. La TTP si sviluppa relativamente precocemente nella gravidanza (2° trimestre) mentre la preeclampsia e la sindrome HELLP sono tipiche del 3° trimestre. Il 90% dei casi di SUE si manifesta post-partum (mediamente dopo 3 settimane). Diversamente dalla preeclampsia e dalla sindrome HELLP, la TTP e la SUE mantengono valori normali di antitrombina e il decorso della gravidanza non è migliorato dal parto, che non ha quindi valore terapeutico. La prognosi della TTP in gravidanza come al di fuori della gravidanza è nettamente migliorata con il *plasma-exchange*, con remissioni >75%, mentre resta severa la prognosi della SUE in gravidanza come pure nei casi sporadici dell'adulto non associati alla gravidanza. Sono comuni anche complicanze fetali per l'ischemia placentare e morbidità associata alla prematurità. TTP e SUE possono presentarsi anche in gravidanze successive, con frequenza incerta. Esiste una morbidità significativa a lungo termine, soprattutto per la SUE, con insufficienza renale cronica ed ipertensione²³.

Fegato grasso acuto della gravidanza

Il fegato grasso acuto della gravidanza ha un'incidenza di 1 caso ogni 5.000-10.000 gravidanze e si manifesta tipicamente nel 3° trimestre di gestazione (dalla 30^a alla 38^a settimana). Sebbene più frequente nelle primipare, può presentarsi anche dopo diverse gravidanze non complicate. È la conseguenza del deficit fetale dell'acil CoA deidrogenasi o di altro enzima del ciclo ossidativo mitocondriale degli acidi grassi. Clinicamente si manifesta con 1-2 settimane di malessere, nausea, dolore epigastrico e all'ipocondrio destro, dispnea, alterazioni dello stato mentale, colestasi epatica. Frequente e spesso severa è l'ipoglicemia; a volte può presentarsi il quadro di un diabete insipido. Gli esami di laboratorio evidenziano emocoagulazione, acidosi metabolica, lieve piastrinopenia, i segni di una CID (riduzione spesso marcata del fibrinogeno e dell'antitrombina, prolungamento del tempo di protrombina)²¹. La piastrinopenia, che può mancare e i segni dell'anemia microangiopatica sono meno severi di quelli visti nella TTP, nella SUE e nella sindrome HELLP, anche se fino al 50% dei pazienti può presentare i criteri clinici della preeclampsia. La normalizzazione dei parametri coagulativi avviene entro i primi 10 giorni dal parto. La

mortalità materna è inferiore al 5% mentre quella fetale è del 15%¹⁶.

Altre cause di piastrinopenia associata alla gravidanza

La gravidanza sembra costituire una condizione predisponente alla CID per le modificazioni della crasi ematica e coagulativa in senso protrombotico che ne aumentano la probabilità di insorgenza e la gravità. Oltre ai disordini visti precedentemente altre condizioni ostetriche a rischio di CID e di conseguente piastrinopenia da consumo sono rappresentate dalla gestosi del III trimestre, dal distacco intempestivo di placenta normalmente inserita, dall'embolia da liquido amniotico, dalla ritenzione prolungata di feto morto e dalla sepsi. Sebbene non presente solo in gravidanza, una piastrinopenia da farmaci dovrebbe sempre essere presa in considerazione in gravide con bassa conta piastrinica. Da notare che l'intossicazione acuta da cocaina si associa ad una sindrome tipo HELLP. Una pseudotrombocitopenia EDTA dipendente, fenomeno di aggregazione piastrinica autoimmune che avviene solo in vitro in campioni anticoagulati con EDTA, può essere trasmessa dalla madre al feto per il passaggio transplacentare degli autoanticorpi antiplastrine. Una piastrinopenia può svilupparsi dal 15% al 25% dei pazienti con LES, la collagenopatia che più comunemente compromette la gravidanza, per aumentata distruzione piastrinica periferica da autoanticorpi antiplastrine o immunocomplessi circolanti (ITP secondaria). Poiché le manifestazioni acute renali del LES possono mimare una SUE e/o una preeclampsia, il quadro clinico (artralgie e/o manifestazioni cutanee) sono importanti per una diagnosi corretta. Inoltre nel 25% circa dei pazienti con LES è stata riscontrata la presenza di anticorpi antifosfolipidi che sono stati associati oltre che a trombosi e a perdita fetale, ad aumentato rischio di piastrinopenia e di preeclampsia. Attualmente l'associazione tra severa preeclampsia e anticorpi antifosfolipidi rappresenta uno dei criteri diagnostici della sindrome da anticorpi antifosfolipidi. In alcune pazienti in gravidanza con anticorpi antifosfolipidi si sono sviluppati quadri di microangiopatia trombotica a tipo TTP, SUE e sindrome HELLP. In ogni donna in gravidanza si dovrebbe considerare la comparsa di piastrinopenia come conseguenza di un'infezione da HIV o HCV. Infine in gravidanza la malattia di von Willebrand (vW) tipo IIb può associarsi a piastrinopenia per effetto dell'aumento degli estrogeni, e conseguente aumentata produzione di vWF Ag che si lega alle piastrine con elevata affinità accelerandone la clearance²¹. La gravidanza è di solito ben tollerata nelle donne affette da malattia di vW, con basso rischio emorragico nel periodo gravidico e prenatale per l'incremento fisiologico del vWF Ag e del fattore VIII coagulante, con possibile normalizzazione del TTP e del tempo di emorragia, anche se manca un consistente aumento dell'attività del vWF

come cofattore della ristocetina (vWF:RCo). Sono ad alto rischio emorragico invece il post-partum e il puerperio per la rapida caduta dei livelli del fattore VIII dopo il parto²¹.

Bibliografia

1. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900:125-36.
2. Mani S, Duffy TP. Anemia of pregnancy. *Clin Perinatol* 1995; 22:593-607.
3. World Health Organization (WHO). The prevalence of Anaemia in women: a tabulation of available information. Geneva, Switzerland: WHO; 1992. WHO/MCH/MSM/92.2.
4. Breyman C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 23:506-16.
5. Williams MD, Wheby MS. Anemia in pregnancy. *Med Clin North Am* 1992; 76:631-47.
6. Feirbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 447-70.
7. Milman N. Iron and pregnancy – a delicate balance. *Ann Hematol* 2006; 85:559-65.
8. Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1241-6.
9. Choi JW, Pai SH. Change in erythropoiesis with gestational age during pregnancy. *Ann Hematol* 2001; 80:26-31.
10. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum in several population. *Clin Chem* 1998; 44:45-51.
11. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48:1066-76.
12. Pryor J. In: *Hematologic disorders in maternal-fetal medicine*. New York: Wiley-Liss Inc.; 1990.
13. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *Br Med J* 2005; 330:574-5.
14. Oski FA. Anemia related to nutritional deficiencies other than vitamin B12 and folic acid. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, eds. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 511.
15. Bohelen F, Hohfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moorloose P. Platelet count at term pregnancy: A reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000; 95:29.
16. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, Remuzzi G, Cines DB. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001; 282-305.
17. Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:574-80.
18. Beardsley DS. ITP in the 21st Century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 402-7.
19. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-86.
20. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120:574-96.
21. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:1299-316.
22. Fang CJ, Richard A, Liszewski MK, Kavanag D, Atkinson JP. Advances in understanding of pathogenesis of HUS and HELLP. *Br J Haematol* 2008; 143:336-48.
23. Tsai MH. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hamatol* 2010; 91:1-19.
24. George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354:1927-35.