

I cambiamenti fisiologici dell'ematopoiesi e patologie associate in gravidanza

Maria Lorubbio¹, Roberta Rolla², Giorgio Da Rin³

¹Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Dipartimento Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, Ospedale San Donato, Arezzo

²Laboratorio di Chimica Clinica, Ospedale Maggiore Carità, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

³Medicina di Laboratorio, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

ABSTRACT

Physiological changes in hematopoiesis during pregnancy and associated pathologies

Pregnancy is a state characterized by multiple changes at haematological level as a consequence of the physiological adaptation of the organism. This review describes both the physiological modifications that can be observed during pregnancy and the associated pathological conditions as well. The main physiological changes consist in the increase of the plasma volume, in the leukocyte and immunological function, in the onset of mild thrombocytopenia and in changes in the coagulation and fibrinolysis systems. During pregnancy, the white blood cell count is increased by 36% compared to the values found in non-pregnant women. In normal pregnancies, the number of neutrophils in all three trimesters is significantly higher than the lymphocyte count, while pregnant women who develop preeclampsia have a lower neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) caused by the increase in lymphocytes. Both the increase in plasma volume (approximately 50%), the delayed production and the shorter lifespan of red blood cells cause physiological decreases in hemoglobin and hematocrit, resulting in what is known as "physiological anemia". Given the increased physiological demand, the most frequent causes of anemia in pregnancy are those from nutritional deficiencies of iron, folate and vitamin B12. Mean platelet counts decreased during pregnancy in all the women, beginning in the first trimester and continuing throughout pregnancy, with the nadir occurring at the time of delivery. Thrombocytopenia in pregnant patients is due to a number of causes. The clinical laboratory plays a fundamental role in monitoring physiological pregnancy and for detecting pathological conditions that can arise from conception to childbirth.

Parole chiave: gravidanza, ematopoiesi, medicina di laboratorio

INTRODUZIONE

La gravidanza è uno stato caratterizzato da molteplici cambiamenti a livello ematologico e biochimico in funzione dell'adattamento fisiologico dell'organismo (1). I cambiamenti fisiologici tendono ad interessare la maggior parte dei sistemi dell'organismo, questi iniziano ad essere modificati immediatamente dopo il concepimento e continuano fino a dopo il parto per soddisfare i bisogni della gravidanza e dell'allattamento (2). I cambiamenti più considerevoli consistono nella modifica della complessa interazione tra i sistemi renale, ematologico ed endocrino in previsione della perdita di sangue che si verifica al momento del parto (3). Il sistema ematologico si adatta per provvedere all'ematopoiesi fetale, assicurando un adeguato apporto di sangue all'utero dilatato ed

al suo contenuto, proteggendo così sia la madre che il feto dagli effetti di un alterato ritorno venoso sia in posizione di clinostatismo che ortostatismo. I principali cambiamenti fisiologici a livello emodinamico osservati nelle donne in gravidanza consistono: nell'aumento del volume plasmatico determinando la cosiddetta "anemia fisiologica", nella modifica della funzione leucocitaria ed immunologica, nell'insorgenza di una trombocitopenia lieve ed in variazioni dell'assetto della coagulazione e della fibrinolisi (2).

In questa rassegna vengono descritti sia gli adattamenti fisiologici emodinamici, ematopoietici ed immunologici che le condizioni patologiche correlate che possono insorgere durante la gravidanza. In particolare, sono trattate: la preeclampsia (PE), l'anemia da carenza

Corrispondenza a: Maria Lorubbio, Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Dipartimento Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, Ospedale San Donato, Via Pietro Nenni, 20/22, 52100 Arezzo, E-mail: maria.lorubbio@uslsudest.toscana.it.

Ricevuto: 28.04.2022

Revisionato: 30.05.2022

Accettato: 04.07.2022

Publicato on-line: 19.07.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.050

di ferro, folati e vitamina B12 e la trombocitopenia in sindromi associate alla gravidanza.

ADATTAMENTI FISIOLGICI ED EMODINAMICI IN GRAVIDANZA

Volume plasmatico

La gravidanza innesca molti adattamenti fisiologici che portano ad un graduale aumento del volume plasmatico (circa il 30-50%) rispetto al valore basale (3,4). In risposta ai cambiamenti omeostatici renali precoci per la ritenzione di acqua ed elettroliti facilitata dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, il volume plasmatico materno inizia ad aumentare mediamente del 10-15%, entro la 6^a-12^a settimana di gestazione, per raggiungere successivamente il plateau e stabilizzarsi nella 32^a-34^a settimana (4700-5200 mL totali) (5). Tale incremento (di circa 1100-1600 mL) determina una diminuzione della viscosità del sangue materno, per riduzione delle resistenze intravasali, garantendo una maggiore perfusione della placenta e una riduzione del lavoro cardiaco. È stato dimostrato, infatti, che la mancanza di tali adattamenti fisiologici ipervolemici è associata all'aumento del rischio di aborto o di preeclampsia (2,6).

Risposta immunologica

Gli adattamenti immunitari hanno lo scopo di prevenire il rigetto del feto semi-allogenico nel grembo materno e di mantenere una corretta risposta immunitaria, necessaria a garantire la protezione della madre e del feto dalle infezioni. Gli antigeni fetali sono per il 50% di origine paterna e vengono riconosciuti dal sistema immunitario materno, determinando l'attivazione dei linfociti e l'induzione dei recettori del progesterone (PR) nelle cellule immunitarie. Il progesterone si lega ai PR sui linfociti, con produzione del fattore di blocco indotto dal progesterone (PIBF), che induce un aumento della produzione di citochine Th2 e inibisce la degranolazione delle cellule Natural Killer (NK). Grazie a questo meccanismo, viene regolata la risposta immunitaria materna, in modo da consentire l'impianto ed il mantenimento del feto durante la gravidanza (7). Questa prima fase immunologica della gravidanza è caratterizzata da una risposta infiammatoria atta a consentire l'impianto delle cellule trofoblastiche nelle cellule endometriali. Seguono altre due fasi immunologiche: una antinfiammatoria, funzionale a facilitare la crescita fetale nel grembo materno e una fase finale, di nuovo infiammatoria, atta ad aiutare il distacco del feto dai tessuti materni. I linfociti B, grazie alla loro attività umorale, sono le cellule principalmente coinvolte nel mantenimento dell'equilibrio immunitario durante la gravidanza, producendo anticorpi protettivi contro antigeni paterni. Come strategia per tollerare il feto semi-allogenico nel normale decorso della gravidanza umana, si assiste ad una diminuzione delle funzioni dei linfociti B mediata dall'estradiolo (8). Esiste quindi un delicato equilibrio tra risposte infiammatorie e tolleranza immunitaria, essenziale per coordinare l'impianto del feto, il parto e i meccanismi di protezione immunitaria,

nonché per prevenire il rigetto del feto semi-allogenico da parte delle risposte immunitarie della madre.

Leucociti

Durante la gravidanza, la conta leucocitaria è aumentata di circa il 36% rispetto ai valori riscontrati nelle donne non gravide e rimane persistentemente elevata tra la 8^a-40^a settimana di età gestazionale (5,7-15,0 x 10⁹/L). Questa leucocitosi fisiologica è principalmente dovuta all'aumento del numero dei neutrofilici del 55% rispetto ai valori riscontrati nelle donne non gravide (3,7-11,6 x 10⁹/L); aumento che rimane stabile durante tutta la gravidanza (Tabella 1 e 2) (9). La neutrofilia è dovuta allo stress fisiologico indotto dallo stato di gravidanza e alla ridotta apoptosi neutrofila. La chemiotassi dei neutrofilici e l'attività fagocitica sono depresse, soprattutto a causa di fattori inibitori presenti nel siero di una donna gravida, mentre è aumentato il metabolismo ossidativo. All'osservazione al microscopio ottico, nello striscio di sangue periferico di donne sane in gravidanza, il citoplasma dei neutrofilici può mostrare granulazioni tossiche e si possono osservare forme immature come mielociti e metamielociti, che non hanno alcun significato patologico, ma stanno ad indicare un'adeguata risposta del midollo osseo a una maggiore spinta emopoietica necessaria in gravidanza (10). Inoltre, si osserva una riduzione stimata del 36% dei linfociti totali rispetto ai valori riscontrati nelle donne non gravide, durante il primo e il secondo trimestre (1,0-2,9 x 10⁹/L), per aumentare durante il terzo trimestre (9) ed una monocitosi assoluta, specialmente nel primo trimestre, con un aumento stimato del 38% (0,3-1,1 x 10⁹/L) (Tabella 1 e 2). I monociti infiltrandosi nel tessuto deciduo (7^a-20^a settimana di gestazione) aiutano a prevenire il rigetto dell'allotropianto fetale, costituendo un importante meccanismo protettivo per il feto in via di sviluppo, modificando la risposta immunitaria innata materna. Il

Tabella 1

Intervalli di riferimento dei leucociti in donne non gravide e in gravidanza (modificata da 9,11)

Tipo cellulare	Intervallo di riferimento donne non gravide (x10 ⁹ /L)	Intervallo di riferimento donne gravide (x10 ⁹ /L) [§]
Leucociti	4,0-11,0	5,7-15,0
Neutrofilici	2,0-7,5	3,7-11,6
Linfociti	1,0-4,5	1,0-2,9
Monociti	0,2-0,8	0,3-1,1
Eosinofili	0,04-0,44	0,02-0,39
Basofili	0,0-0,1	0,1-0,1

[§] Nella Tabella sono riportati i valori medi tra l'ottava e la quarantesima settimana di età gestazionale.

Tabella 2

Intervalli di riferimento dei leucociti (totali, neutrofili, linfociti e rapporto neutrofili/linfociti) in donne gravide senza complicanze (gruppo di controllo) ed in donne gravide con preeclampsia severa (modificata da 26). Sono riportati i valori medi e le rispettive deviazioni standard

	Primo trimestre		Secondo trimestre		Terzo trimestre	
	Controllo	Preeclampsia severa	Controllo	Preeclampsia severa	Controllo	Preeclampsia severa
Leucociti (x10 ⁹ /L)	11,5 (3,7)	10,2 (2,9) **	12,7 (3,8)	11,1 (1,2) *	13,5 (3,9)	11,3 (2,6) *
Neutrofili (x10 ⁹ /L)	8,7 (3,8)	6,9 (2,6) *	10,2 (4,0)	8,2 (2,7) *	11,8 (3,9)	8,5 (2,6) *
Linfociti (x10 ⁹ /L)	1,9 (0,6)	2,3 (0,8) *	1,8 ± 0,6	2,2 (0,7) *	1,9 (0,6)	2,4 (1,4) *
NLR	5,2 (3,2)	3,5 (2,1) *	6,8 ± 4,5	4,3 (2,8) *	7,0 (3,2)	4,4 (2,9) *

NLR, Rapporto Neutrofili/Linfociti.
p < 0,001; ** p < 0,005

rapporto monociti/linfociti è notevolmente aumentato in gravidanza.

Infine, la conta degli eosinofili e dei basofili non cambia significativamente durante la gravidanza. Gli intervalli di riferimento per eosinofili e basofili rimangono approssimativamente invariati rispetto ai valori riscontrati nelle donne non gravide con differenze marginali nei valori assoluti con il progredire della gravidanza (9) (Tabella 1 e 2).

Lo stress del parto può di per sé portare a una rapida leucocitosi. Poche ore dopo il parto, è stato documentato che donne sane hanno una conta leucocitaria che varia da 9-25 x 10⁹/L. Entro 7-21 giorni dopo il parto, la conta leucocitaria tipici è simile a quella delle donne sane non gravide (9). Nella Tabella 1, sono stati deliberatamente omessi i risultati dei leucociti della settimana prima del parto e del travaglio; gli effetti del parto e/o della somministrazione di corticosteroidi, le diverse condizioni e gli eventi altamente variabili che si verificano durante il travaglio precludono infatti la definizione di un intervallo di riferimento robusto, come è stato anche riportato da Joyce et al. (11).

Dal momento che l'emocromo viene eseguito frequentemente nelle donne in gravidanza in contesti ostetrici e non, risulta estremamente importante che i risultati siano interpretati utilizzando intervalli di riferimento specifici della gravidanza fino al parto e tra i 7-21 giorni dopo il parto (Tabella 1 e 2).

Eritrociti

L'attivazione dell'eritropoiesi, per compensare l'effetto di diluizione dell'aumento del volume plasmatico, avviene in una fase della gravidanza leggermente successiva (16^a settimana) (12). La produzione degli eritrociti (RBC), nonostante la lieve riduzione della durata della loro vita media, aumenta dalla 16^a settimana raggiungendo

progressivamente un incremento del 25% entro la 36^a settimana (3); il nuovo equilibrio tra il volume plasmatico ed eritrociti viene ristabilito tra la 16^a e 22^a settimana (5). Il controllo della produzione di eritrociti durante la gravidanza è complesso ed è regolato dall'eritropoietina, ormone glicoproteico, la cui sintesi aumenta in seguito allo stimolo fisiologico di ipossia tissutale e si riduce con l'aumento del numero dei globuli rossi (13). I livelli di eritropoietina in gravidanza, inoltre, sono presumibilmente anche causati dell'effetto complessivo di estrogeni, PR e ormone lattogeno placentare (HPL). HPL aumenta l'azione dell'eritropoietina sulla produzione degli eritrociti mentre gli estrogeni, invece, inibiscono l'eritropoietina e l'effetto stimolante di HPL; PR annulla l'effetto inibitorio degli estrogeni equilibrando la produzione degli eritrociti (14).

Piastrine

Le piastrine (PLT) svolgono un ruolo centrale nell'emostasi e nella trombosi, inoltre contribuiscono a diversi processi quali la guarigione delle ferite, la risposta immunitaria e infiammatoria e possono svolgere un ruolo importante nella progressione metastatica del cancro (15-18).

L'intervallo di riferimento della conta piastrinica (cPLT) in donne e uomini sani è generalmente indicato da 150 a 400 o 450 x 10⁹/L, ma l'evidenza dalla letteratura ha successivamente sollevato dubbi sulla sua adeguatezza (19).

Alcune pubblicazioni hanno infatti evidenziato che la cPLT nella popolazione sana, è determinata geneticamente, mostra piccole variazioni nel tempo (20) e varia in base all'età e al sesso, essendo più alta nelle donne che negli uomini e nei giovani rispetto agli anziani (21,22). Inoltre, differenze significative nella cPLT sono state ripetutamente osservate in popolazioni di etnia

diversa e principalmente attribuiti a fattori genetici, in gran parte sconosciuti (23).

Sebbene i dati della letteratura indichino chiaramente che l'intervallo di riferimento attualmente in uso non sia del tutto appropriato, non sono stati ancora proposti intervalli di riferimento della cPLT che tengano conto del sesso e dell'età, nonché dell'etnia delle , presumibilmente perchè pusto richiederebbe l'indagine di decine di migliaia di persone (22).

Diversi studi hanno documentato che il 5-10% di donne che hanno una gravidanza senza complicazioni, ha una cPLT al momento del parto $<150 \times 10^9/L$; questa viene definita trombocitopenia gestazionale o "incidentale" (15-17). Alcune complicanze legate alla gravidanza, come la preeclampsia, possono causare trombocitopenia, in questo caso la cPLT è inferiore rispetto alle donne che hanno gravidanze non complicate (18). Inoltre, la trombocitopenia nelle donne che hanno disturbi preesistenti, come la trombocitopenia immunitaria primaria (ITP), può aggravarsi durante gravidanza (19). Nella Tabella 3 sono riportate le cause di trombocitopenia in gravidanza (20). La trombocitopenia gestazionale (TG) spiega circa il 70-80% di tutti i casi di trombocitopenia in gravidanza, i disturbi ipertensivi rappresentano circa il 25-20% e la porpora trombocitopenica immunitaria circa il 3-4%; altre eziologie sono considerate rare in gravidanza (20).

Nelle donne in gravidanza è normale riscontrare una bassa cPLT, che inizia nel primo trimestre e diminuisce gradualmente durante la gestazione, con nadir al parto (17); i molteplici cambiamenti fisiologici, soprattutto l'emodiluizione possono contribuire a ridurre ulteriormente la cPLT (17).

In condizioni normali, il 30% delle PLT circolanti è

sequestrato nella milza; un aumento delle dimensioni della milza determina un maggiore sequestro delle PLT dal 50 al 90% e una cPLT inferiore (21). Pertanto, l'aumento del 50% delle dimensioni della milza che si verifica durante la gravidanza contribuirebbe ad un calo della cPLT e inoltre, dato che la circolazione placentare è simile a quella splenica, anche la placenta contribuisce al sequestro piastrinico nello spazio intervilloso (22,23). Di conseguenza la maggior riduzione della cPLT osservata nelle donne con gravidanze gemellari rispetto alle donne con gravidanze singole potrebbe essere correlata alla maggiore dimensione placentare o alla presenza di due placente (24).

In una rassegna, Reese e al. riportano che la cPLT media combinata di tutti gli studi supporta il concetto che le PLT diminuiscono durante la gravidanza e aumentano dopo il parto, in particolare: nel primo trimestre la cPLT media è $251 \times 10^9/L$ [intervallo di confidenza al 95% (95%IC) 238-264]; nel secondo trimestre, $238 \times 10^9/L$ (95%IC 222-253); nel terzo trimestre, $224 \times 10^9/L$ (95%IC 213-235); al parto, $237 \times 10^9/L$ (95%IC 209-264); 4-8 settimane dopo il parto, $247 \times 10^9/L$ (95%IC 207-287) (16).

Gli stessi autori, in uno studio retrospettivo (17) hanno valutato il decorso della cPLT su 4 568 donne durante gravidanze non complicate. Confrontando la cPLT media nelle donne non gravide $273 \times 10^9/L$ (95%IC 269-276), le donne in gravidanza avevano una cPLT diminuita sin dal primo trimestre, diminuzione che aumentava durante la gestazione. Come evidenziato nella Tabella 4, la cPLT media è stata di $251 \times 10^9/L$ (95%IC 249-253) nel primo trimestre di gravidanza (tempo medio di gestazione: 8,7 settimane), $230 \times 10^9/L$ (95%IC 228-232) nel secondo trimestre (tempo medio di gestazione: 22,0 settimane), 225

Tabella 3

Cause di trombocitopenia in gravidanza (modificata da 20)

Specifiche della gravidanza	Non specifiche della gravidanza, ma aggravate dalla gravidanza	Non specifiche della gravidanza
Trombocitopenia "incidentale" o gestazionale	Porpora immune trombocitopenica	Porpora trombotica trombocitopenica
Pre-eclampsia/Eclampsia	Microangiopatia trombotica	Sindrome uremico-emolitica
Sindrome di HELLP	Malattia di Von Willebrand tipo IIB	Lupus eritematoso sistemico
Fegato grasso acuto della gravidanza	Deficit nutrizionali (Vitamina B12, folati)	Infezione da HIV, CMV, EBV
		Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
		Coagulazione vasale disseminata
		Trombocitopenia indotta da farmaci
		Ipersplenismo
		Disfunzioni del midollo osseo
		Pseudotrombocitopenia

HELLP, sindrome da emolisi, alteratii enzimi epatici, basso conteggio piastrinico; HIV, virus dell'immunodeficienza acquisita; CMV, citomegalovirus; EBV, Epstein-barr virus.

x 10⁹/L (95%IC 223-226) nel terzo trimestre (tempo medio di gestazione: 32,1 settimane), 217 x 10⁹/L (95%IC 215-219) al momento del parto (tempo medio di gestazione: 39,0 settimane) e 264 x 10⁹/L (95%IC 254-274) durante il periodo postpartum (tempo medio dopo il parto: 7,1 settimane). Le donne in gravidanza avevano una cPLT media significativamente più bassa rispetto alle donne non gravide durante ogni trimestre e al momento del parto (17). Le gravidanze gemellari avevano una cPLT inferiore durante la gravidanza e al parto rispetto alle gravidanze singole, probabilmente a causa del volume plasmatico maggiore o delle dimensioni della placenta maggiori (17).

PATOLOGIE ASSOCIATE ALLA GRAVIDANZA

Leucociti e preeclampsia

Il passaggio più importante nello sviluppo della placenta per garantire la circolazione fetto-materna è il rimodellamento dell'arteria spirale e l'invasione del trofoblasto extravillioso, che inizia alla fine del primo trimestre e si completa prima della fine del secondo trimestre. Il non corretto svolgimento di questa fase provoca ischemia placentare, stress ossidativo, vasocostrizione, ipertensione, attivazione piastrinica e disfunzione endoteliale. Lo stato infiammatorio che ne deriva provoca il passaggio di neutrofili, attivati nel letto placentare, alla circolazione materna e questo causa

microangiopatia sistemica, che costituisce la base della clinica della preeclampsia. La PE colpisce in media il 5% di tutte le gravidanze ed è una delle più importanti cause di morte materna (25).

La microangiopatia provoca modificazioni nelle cellule circolanti quali neutrofili, linfociti e PLT, ben documentati e descritti nel lavoro del 2021 di Bulbul et al. (Tabella 2) (26).

Nelle gravidanze normali si osserva, come precedentemente descritto, un aumento fisiologico del numero di leucociti a causa della neutrofilia. Bulbul et al. (26) hanno riportato che il numero dei leucociti e dei neutrofili è significativamente più alto nelle donne gravide senza complicanze (gruppo di controllo), in tutti e tre i trimestri, mentre la conta dei linfociti è significativamente più alta nel gruppo di donne in gravidanza che sviluppano preeclampsia. Il rapporto Neutrofili/Linfociti (NLR) è significativamente più basso nel gruppo con PE rispetto al gruppo di controllo, a causa di un basso numero di neutrofili e di un alto numero di linfociti nel gruppo PE (Tabella 2) (26). L'NLR potrebbe essere quindi un utile marcatore biochimico per la previsione clinica e la valutazione della gravità della malattia. Tuttavia, dato che le prove disponibili sono principalmente tratte da studi caso-controllo, sono necessari futuri studi per determinare con precisione i tempi ottimali e i valori decisionali che possano essere utilizzati in ambito clinico (27).

Tabella 4

Conteggio piastrinico (x 10⁹/L, media e IC95%) in gravidanza e nelle donne non gravide (modificata da 17)

	Donne con gravidanza singola non complicata					Donne non gravide *
	1° Trimestre	2° Trimestre	3° Trimestre	Parto	Periodo post-parto	
Tutte le età	251 (249-253)	230 (228-232)	225 (223-226)	217 (215-219)	264 (254-274)	272 (269-276)
15-19 anni	256 (249-263)	238 (232-243)	235 (228-242)	223 (218-219)		280 (274-285)
20-34 anni	251 (248-253)	229 (227-231)	224 (222-226)	217 (215-219)		272 (268-277)
35-44 anni	247 (241-253)	229 (223-235)	222 (214-2227)	211 (206-216)		273 (267-278)
<hr/>						
	Donne con gravidanza gemellare non complicata					
	240 (220-259)	221 (206-237)	217 (190-244)	202 (183-221)		

*Data del National Health and Nutrition Survey (NHANES).

L'anemia in gravidanza

L'aumento del volume plasmatico (circa il 50%), la ritardata produzione di eritrociti (18-25%) e la riduzione della durata della vita dei globuli rossi per "emopoiesi di emergenza", in risposta agli elevati livelli di eritropoietina, causano nella gravidanza la diminuzione fisiologica dell'emoglobina (HB) e dell'ematokrito (HCT), determinando quella che è conosciuta come "anemia fisiologica" o "anemia da diluizione" (12,13). I livelli di HB materna diminuiscono progressivamente dalla 6^a alla 35^a settimana di gestazione (Figura 1) per poi aumentare nel mese prima del parto (3) e ritornare a livelli di normalità entro la sesta settimana dopo il parto. Il livello medio di HB della donna a termine dovrebbe essere di circa 125 g/L, mentre l'HCT post-partum entro 7 giorni dal parto è solitamente simile all'HCT pre-travaglio in assenza di eccessiva perdita di sangue o di stati patologici come la PE (2). Per il Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) degli Stati Uniti, i livelli di HB ed HCT nel definire l'anemia sono rispettivamente di 110 g/L e 33% nel primo e terzo trimestre; HB 105 g/L ed HCT 32% nel secondo trimestre (3,28). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e le linee guida del British Committee for Standards in Hematology definiscono l'anemia quando il livello di HB è <110 g/L nel primo trimestre, <105 g/L nel secondo-terzo trimestre e <100 g/L nel periodo postpartum (29,30). L'anemia può essere classificata come grave quando l'emoglobina risulta <70 g/L e molto grave quando il livello di HB emoglobina è <40 g/L e richiede un trattamento urgente per prevenire lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (2).

L'anemia materna è un importante problema sanitario globale che interessa circa 500 milioni di donne in età riproduttiva. I dati più recenti dell'OMS dimostrano che la prevalenza delle donne in gravidanza è al 41,8% e le aree a

più alta prevalenza includono il Sud-Est asiatico (48,7%), l'Africa (46,3%) e il Mediterraneo orientale (40,91%); la prevalenza più bassa si registra nel continente Americano e in Europa (25,8%) (12,31). L'anemia in gravidanza è stata associata a esiti avversi sia per la madre, per i rischi di complicanze cardio-circolatorie ed emorragiche durante e dopo il parto, sia per il prodotto del concepimento, per rischi fetali, neonatali e infantili di prematurità e basso peso alla nascita (4), Daru et al., in uno studio che include i dati del Multicounty Survey dell'OMS di 29 paesi, hanno concluso che l'anemia grave (definita come concentrazioni di emoglobina <70 g/L) durante la gravidanza o dopo il parto ha raddoppiato il rischio di morte materna nel campione studiato (32). Gli obiettivi globali dell'OMS, infatti, richiedono una riduzione del 50% dell'anemia nelle donne in età riproduttiva entro il 2025 rispetto alla prevalenza del 2010 attraverso interventi efficaci, come l'integrazione di ferro e acido folico. Individuare l'eziologia dell'anemia attuando uno screening diagnostico efficace insieme ad una profilassi diffusa e un monitoraggio continuo, attraverso l'attuazione di programmi integrati per le donne prima del concepimento e durante la gravidanza, risultano strategie basilari per ridurre questa problematica a livello globale.

L'anemia da carenza di ferro

La causa più comune di anemia in gravidanza, che rappresenta quasi il 75% dei casi, è la carenza nutrizionale di ferro (28). La richiesta fisiologica di ferro nelle donne in gravidanza corrisponde all'incirca a 1 000-1 200 mg per un peso medio corporeo della gestante di 55 kg, equivalente a 6,3 mg al giorno. Il fabbisogno di ferro, che aumenta durante la gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre (3,0-7,5 mg/die), non supportato da un'adeguata assunzione di ferro (o condizioni intestinale di malassorbimento o lesioni gastrointestinali benigne

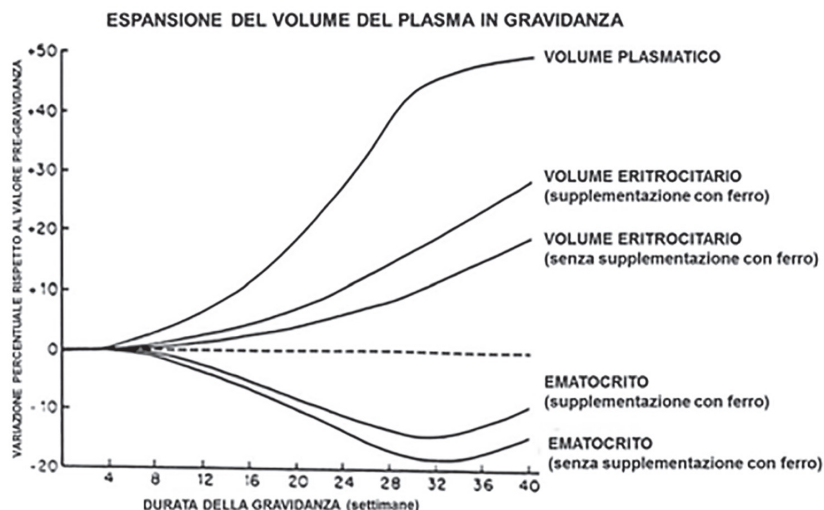


Figura 1

Expansione del volume plasmatico in relazione a quello eritrocitario e all'ematokrito durante la gravidanza (modificato da Vricella LK. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1620S-25S).

e maligne) può causare conseguenze materno-fetali avverse (28,31).

Le riserve di ferro richieste per il fabbisogno devono essere sufficienti: per il compenso dell'espansione del volume plasmatico con l'incremento della massa dei globuli rossi (450-500 mg), per la crescita fetale (225-350 mg), per lo sviluppo della placenta (80 mg) e infine per le perdite di sangue durante parto (250 mg) (4,12,31).

La carenza cronica di ferro può influire sul benessere generale della madre per riduzione della termoregolazione, affaticamento, e maggiore suscettibilità alle infezioni, insufficienza cardiovascolare, eclampsia, maggior rischio di emorragie, shock o necessità di trasfusione di sangue peripartum in caso di forti perdite di sangue (31).

L'anemia da altre carenze e deficit eritrocitari

Le altre cause che possono provocare l'anemia nella donna in gravidanza sono: la carenza di acido folico e vitamina B12, la presenza di varianti dell'HB, disturbi infiammatori, emolisi e perdita di sangue (14). La carenza di folati e vitamina B12, che determina anemia macrocitica megaloblastica può essere confermata dalla misurazione dei livelli sierici di acido folico e vitamina B12 (28). Durante la gravidanza, il fabbisogno di acido folico aumenta da 50 a 400 µg al giorno e le riserve corporee sono appena sufficienti per quattro mesi prima di manifestare segni e sintomi della carenza. La carenza di folati, spesso è complicata dall'interazione con la carenza di ferro, che maschera i cambiamenti macrocitici megaloblastici. Quindi, la carenza di folati dovrebbe essere sempre sospettata quando la donna risponde solo parzialmente alla terapia marziale (33). L'acido folico per essere assorbito a livello del digiuno prossimale deve essere convertito dagli enzimi intestinali dalla forma poliglutamata a quella monoglutamata, che è presente nel plasma come 5-metiltetraidrofolato (5-metil THFA). Questa forma viene convertita in THFA, che prende parte alle reazioni enzimatiche folato-dipendenti. Tale conversione nella forma attiva richiede vitamina B12 (cobalamina), vitamina idrosolubile, essenziale per la corretta formazione dei globuli rossi, la funzione neurologica e la sintesi del DNA. Durante la gravidanza, c'è una graduale diminuzione dei livelli sierici di vitamina B12, indipendente dall'assunzione con la dieta, che raggiungono il livello più basso al termine della gravidanza. Infatti, a causa dell'aumento del fabbisogno metabolico, la FAO/OMS raccomanda un aumento del 40% dell'assunzione di vitamina B12 con la dieta (34). A parte la carenza di ferro, altre forme di anemia microcitica possono essere causate da difetti ereditari come quelli delle catene emoglobiniche nelle talassemie o emoglobinopatie (28). Altre forme di anemia, quelle emolitiche in gravidanza come HELLP (H, hemolysis; EL, elevate liver enzymes; LP, low platelet count) e PIHA (Pregnancy-Induced Hemolytic Anemia), possono essere associate a PE (7).

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Anemia

L'American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG), il CDC e le linee guida del Regno Unito raccomandano lo screening per l'anemia con un esame emocromocitometrico al primo appuntamento o entro il primo trimestre, alla 28^a-32^a settimane di gestazione e alla 35^a-37^a settimana (4,5), soprattutto per individuare la comune carenza di ferro nelle donne in gravidanza e per il monitoraggio durante la gestazione (28). All'emocromo, i primi parametri che vengono valutati per identificare l'anemia in gravidanza (2,37), sono l'HB e l'HCT. Sempre durante la gravidanza è da evidenziare l'effetto dell'aumento dell'eritropoiesi che porta a una maggiore percentuale di giovani eritrociti con dimensioni più grandi (normale MCV), che possono mascherare la microcitosi da carenza marziale (12).

Trombocitopenie relative a condizioni specifiche della gravidanza

Trombocitopenia gestazionale o "incidentale"

La trombocitopenia "incidentale" (TG) è l'eziologia più comune di trombocitopenia durante la gestazione e si verifica nel 5-11% delle gravidanze (18). È responsabile del 70-80% di tutte le trombocitopenie nelle donne in gravidanza e la sua patogenesi è molto probabilmente dovuta all'emodiluizione, ad una insufficiente risposta alla trombopoietina, a modifiche nell'espressione e emivita del fattore di von Willebrand, a modifiche nell'attività dell'ADAMTS 13 e ad una clearance piastrinica accelerata nel circolo placentare (20,23,35,36). Non esiste una storia personale di trombocitopenia al di fuori della gravidanza, ma il rischio di recidiva è 14,2 volte maggiore per le donne con precedente TG (35). La TG può verificarsi in qualsiasi momento della gravidanza, ma è più frequente tra la metà e la fine del secondo o del terzo trimestre (37).

Una cPLT stabile $>100 \times 10^9/L$ nelle donne in gravidanza asintomatiche è dovuta a TG, non richiede ulteriori approfondimenti, né interventi specifici diversi dal monitoraggio periodico (27,29). Non ci sono evidenze sulla ideale frequenza del monitoraggio, ma si suggerisce un controllo mensile delle PLT (18,35).

Se la cPLT è $<100 \times 10^9/L$ devono essere prese in considerazione altre cause poiché solo tra l'1 e il 5% dei casi TG presenta una conta piastrinica al di sotto di questo valore; alcuni autori suggeriscano di indagare solo se la conta piastrinica è $<70 \times 10^9/L$ (17,38).

Il ripristino della normale conta piastrinica avviene tra 1 e 2 mesi dal parto, quindi si consiglia di controllare la cPLT circa 6 settimane dopo il parto (20,35).

Piastrine e preeclampsia

I disturbi ipertensivi della gravidanza sono responsabili dal 5 al 20% della trombocitopenia materna (18,20,35).

La PE è caratterizzata da ipertensione di nuova

insorgenza, in genere dopo 20 settimane di gestazione ed è associata ad almeno una delle seguenti caratteristiche: proteinuria, trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$), insufficienza renale, danno epatico, edema polmonare e/o cefalea di nuova insorgenza che non risponde al paracetamolo e non è giustificata da diagnosi alternative (38-40).

Quasi il 50% dei casi di PE sviluppa trombocitopenia che si può manifestare come uno dei primi segni e precedere l'ipertensione (35,41).

La patogenesi della trombocitopenia nei pazienti con PE pur non essendo del tutto chiara, può dipendere da una aumentata clearance piastrinica dovuta all'adesione delle PLT circolanti a cellule danneggiate o attivate dell'endotelio, accelerata attivazione delle PLT dovuta all'attività del sistema emostatico e alla generazione di trombina e/o clearance delle PLT rivestite di IgG da parte del sistema reticoloendoteliale (41).

Sindrome da emolisi, enzimi epatici elevati e piastrine basse

La sindrome HELLP si verifica in circa lo 0,5-0,9% di tutte le gravidanze e nel 10-20% dei casi con PE grave (42). In circa il 70% dei casi, la sindrome HELLP si sviluppa prima del parto (35) con un picco di frequenza tra la 27^a e la 37^a settimana gestazionale; il 10% si verifica prima della 27^a settimana e il 20% oltre la 37^a settimana gestazionale (35). L'età media delle donne in gravidanza con sindrome HELLP è solitamente più alta rispetto alle donne con PE (42).

La sindrome è caratterizzata da cPLT $<100 \times 10^9/L$, esami di danno cellulare epatico elevati e anemia emolitica microangiopatica (MHA), correlata a danno endoteliale e attivazione della coagulazione (35). Emolisi, enzimi epatici elevati e conta piastrinica bassa possono derivare da un continuum di PE nel 10% dei casi, o potrebbe manifestarsi senza caratteristiche pre-eclamptiche, come ipertensione e proteinuria, fino al 15% dei casi (35).

La trombocitopenia è la conseguenza di un deficit di prostaciclina responsabile dell'aggregazione piastrinica e di un eccesso di trombossano A2 che causa la distruzione delle PLT. Allo stesso modo, l'attivazione dell'endotelio vascolare gioca un ruolo nel rilascio dei multimeri di von Willebrand (VW) che reagiscono con le PLT e partecipano alla microangiopatia trombotica osservata (42,43).

La conta piastrinica $<100 \times 10^9/L$ è relativamente rara nella PE e nella TG, ma è frequente nella porpora trombocitopenica immune (PTI) e obbligatoria nella sindrome HELLP (43).

Fegato grasso acuto in gravidanza

Il fegato grasso acuto in gravidanza (AFLP) è una rara condizione (6-14 casi per 100 000 gravidanze) pericolosa per la vita, si verifica tipicamente nel terzo trimestre e sembra essere correlata all'aumento degli estrogeni nella tarda gravidanza, ad un disturbo del metabolismo degli acidi grassi e alla disfunzione mitocondriale (35,44).

La placenta scompone i trigliceridi in acidi grassi liberi che fluiscono nel compartimento fetale. I difetti nella via

di ossidazione degli acidi grassi dell'unità feto-placentare provocano un accumulo di prodotti intermedi degli acidi grassi e dei loro metaboliti nella circolazione materna. Questi vengono assorbiti dal fegato materno insieme a specie reattive dell'ossigeno che attivano processi infiammatori e necrosi epatica cellulare (44).

I dati iniziali di laboratorio che dipendono dal grado di disfunzione epatica sono caratterizzati da elevati livelli sierici di transaminasi epatiche, creatinina, bilirubina, ammoniaca e acido urico con ipoglicemia. La trombocitopenia dei pazienti con AFLP, presente in meno del 50% dei casi, è tipicamente lieve, con una cPLT media al nadir di $88 \times 10^9/L$, sebbene la cPLT possa occasionalmente scendere a livelli fino a $20 \times 10^9/L$ (45).

La coagulopatia associata può essere grave a causa della combinazione di disfunzione epatica e coagulazione intravascolare disseminata (44).

La diagnosi differenziale principale è nei confronti della sindrome HELLP grave, ma l'ipoglicemia e la coagulopatia sono caratteristiche fondamentali dell'AFLP (44).

Trombocitopenie relative a condizioni non specifiche della gravidanza

Trombocitopenia immunitaria primaria

La trombocitopenia immunitaria primaria (ITP), è una malattia autoimmune acquisita caratterizzata dalla produzione di anticorpi antiplastrinici che causano trombocitopenia isolata; rappresenta tra l'1 e il 4% delle trombocitopenie in gravidanza (18,35).

La cPLT pre-concepimento o all'inizio della gravidanza è importante per distinguere la ITP dalla TG poiché la ITP si può presentare sia prima della gravidanza che durante il primo trimestre ed è la più comune causa di trombocitopenia isolata che si verifica all'inizio della gravidanza, in particolare nel primo trimestre (45).

La ITP è dovuta ad anticorpi anti-glicoproteina piastrinica che causano una clearance accelerata delle PLT da parte del sistema reticoloendoteliale, principalmente nella milza; in alcuni pazienti, questi anticorpi colpiscono anche i megacariociti, inibendo la produzione di PLT (45).

Non ci sono esami di laboratori "gold standard" per la diagnosi; in Tabella 5 sono riportati gli esami raccomandati. Secondo un gruppo di lavoro internazionale, la determinazione degli anticorpi antiplastrinici non ha alcun valore nella diagnosi di routine della ITP durante la gravidanza (45,46).

La diagnosi di questa condizione rimane pertanto una diagnosi di esclusione. La trombocitopenia $<100 \times 10^9/L$ è indicativa di ITP e se $<50 \times 10^9/L$ è quasi sicuramente correlata a questa condizione; tutte le donne in gravidanza con una cPLT $<80 \times 10^9/L$ dovrebbero essere studiate per una possibile ITP (18,35,45,46).

Microangiopatie trombotiche

La microangiopatia trombotica (TMA) può essere correlata alla gravidanza, come nel caso della PE e

della sindrome HELLP, o raramente non correlata alla gravidanza (per la quale la gravidanza funge da fattore scatenante), come la porpora trombotica trombocitopenica (TTP) e la sindrome emolitico uremica (HUS) (Tabella 6).

Entrambe sono caratterizzate da danno endoteliale, trombosi microvascolare, trombocitopenia da consumo e anemia emolitica intravascolare (35,47).

Il momento della manifestazione non è particolarmente utile dal punto di vista diagnostico, anche se la TTP è la diagnosi più probabile di una TMA che si manifesta nel primo trimestre e la HUS si presenta principalmente dopo il parto (35,47).

Sia TTP che HUS possono avere conseguenze fetali e materne immediate in assenza di trattamento, quindi stabilire una diagnosi precoce è molto importante. Pertanto, ogni gravida con trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica dovrebbe essere considerata sospetta per TTP o HUS fino a prova contraria (20,47). A livello globale, il tasso di mortalità fetale, associato a TTP è di circa il 40%, principalmente a causa della morte fetale intrauterina, aborti spontanei e prematurità. I principali meccanismi fisiopatologici per la riduzione della crescita fetale intrauterina e la morte possono essere l'ischemia placentare, trombosi del microcircolo, infarto

placentare (20,47).

Trombocitopenia immunitaria secondaria e condizioni sistemiche

Infezioni

L'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) può indurre trombocitopenia potenziando la distruzione periferica delle PLT attraverso gli effetti di anticorpi anti glicoproteina IIIa (GPIIIa), proteina che imita un epitopo della proteina dell'HIV (45).

Questi anticorpi possono anche alterare la differenziazione dei megacariociti, e il virus stesso può infettare direttamente i megacariociti, alterando la trombopoiesi.

I pazienti con infezione da HIV sviluppano TTP con maggiore frequenza durante la gravidanza (35,45).

L'epatite C è un'altra causa infettiva sempre più comune di trombocitopenia immunitaria secondaria (35,45). Anche l'infezione da citomegalovirus (CMV) può provocare trombocitopenia a causa di anticorpi che reagiscono in modo crociato con antigeni piastrinici (35).

Tabella 5

Esami raccomandati nella sospetta trombocitopenia in gravidanza (modificata da 35,46)

Esami raccomandati	Condizioni associate e note
Esame emocromocitometrico	Pseudotrombocitopenia Pancitopenia Gli schistociti possono suggerire microangiopatia in caso di emolisi e nei disturbi ipertensivi
Conta reticolocitaria	Elevata nei casi di emolisi e disturbi ipertensivi
PT, PTT, fibrinogeno	Il PTT può essere prolungato in pazienti con una storia di trombosi o interruzione della gravidanza. Prendere in considerazione gli esami per la determinazione degli anticorpi antifosfolipidi
Esami di danno cellulare epatico	Se alterati, possibile infezione virale Verificare la presenza di emolisi se enzimi epatici elevati e piastrine basse (Sindrome HELLP)
Lattato deidrogenasi	Emolisi
Esami per funzionalità tiroidea	Disordini della tiroide
Sierologia per infezioni virali (HIV, HCV)	Infezioni virale
Funzionalità renale	HUS e TTP possono manifestarsi per la prima volta in gravidanza. Considerare la determinazione dell'ADAMTS-13
Opzionali	
ANA/APS	Lupus eritematoso sistemico, sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Helicobacter pylori	In pazienti con anamnesi di trombocitopenia prima della gravidanza devono essere eseguiti il test dell'antigene dell'Helicobacter pylori nelle feci
Determinazione Immunoglobuline	Immunodeficienze
Non raccomandati	
Anticorpi antiplastrine	Non predittivo di conta piastrinica neonatale
Esame del midollo osseo	

ANA, anticorpi antinucleo; APS, anticorpi antifosfolipidi; HUS, sindrome uremica emolitica; PT, tempo di protrombina; PTT, tempo di tromboplastina parziale; TTP, porpora trombotica trombocitopenica; LDH, lattato deidrogenasi; HIV, virus dell'immunodeficienza acquisita; HCV, virus dell'epatite C; ADAMTS-13: una disintegrina e metalloproteinasi con motivo trombospondina di tipo 1, membro 13; HELLP: emolisi, enzimi epatici alterati, conteggio piastrinico basso.

Farmaci

Diversi farmaci possono causare trombocitopenia farmaco-indotta, tra cui l'eparina non frazionata (incidenza compresa tra 3 e 6%), penicillina, cefalosporine e antinfiammatori non steroidei (FANS). Un'attenta anamnesi farmacologica è fondamentale per la diagnosi (19,35).

Altre condizioni sistemiche

La trombocitopenia può complicare fino al 25% dei casi di lupus eritematoso sistemico (LES) e più della metà dei pazienti con LES può manifestare esacerbazione della malattia durante la gravidanza (45).

Deficit nutrizionali

La carenze di nutrienti come la vitamina B12 e l'acido folico possono portare a trombocitopenia e/o pancitopenia nelle pazienti in gravidanza (20,45). La vitamina B12 svolge un ruolo vitale nella sintesi del DNA e le cellule ematopoietiche immature sono estremamente sensibili alla carenza di B12. La carenza di B12 dovrebbe essere

sospettata soprattutto in un contesto di una precedente chirurgia bariatrica o di malattie infiammatorie intestinali (45).

Malattia di von Willebrand di tipo IIB

La malattia di von Willebrand di tipo IIB è una rara causa di trombocitopenia in gravidanza.

È dovuta ad un difetto qualitativo del fattore di von Willebrand che induce un'elevata affinità con il recettore della glicoproteina Ib delle PLT. La trombocitopenia si spiega con una aggregazione delle PLT e una aumentata clearance. Le donne con questa condizione possono presentare trombocitopenia per la prima volta in gravidanza e le PLT possono scendere a valori $<20-30 \times 10^9/L$ (35,45).

Disturbi piastrinici ereditari

Tromboastenia di Glanzmann

È caratterizzata da difetti qualitativi e quantitativi del complesso glicoproteina di membrana piastrinica Ib-IX-V. Le manifestazioni cliniche includono trombocitopenia,

Tabella 6

Diagnosi differenziale tra trombocitopenia e emolisi microangiopatica in gravidanza (modificata da 45)

	HELLP	TTP	HUS
Incidenza	0,5%-0,9%	<1%	<1%
Patogenesi	Anomalie della placentazione e angiogenesi complemento mediata in alcuni casi	Deficit di ADAMTS13 mediato da autoanticorpi (TTP acquisita) o mutazione di ADAMTS13 che causa deficit congenito (TTP congenita)	Attivazione del complemento secondaria alla mutazione dei geni per le proteine regolatrici del complemento
Epoca di gravidanza	Fine secondo o inizio terzo trimestre (70%) Dopo il parto (30%)	Secondo o terzo trimestre	Comunemente dopo il parto
Principali manifestazioni cliniche	Dolore al quadrante superiore destro, insufficienza epatica	Le caratteristiche neurologiche possono essere preminenti, l'insufficienza renale si osserva meno frequentemente rispetto alla HUS, la trombocitopenia è generalmente grave	L'insufficienza renale è comune, la trombocitopenia è meno grave della TTP
Conta piastrinica $\times 10^9/L$	<100	<150, può essere <20	<150, generalmente più alta rispetto alla TTP: > 30-40
Principali risultati di laboratorio	Schistociti >1%, anemia con aumento reticolociti, aumento LDH e bilirubina indiretta, AST, diminuzione aptoblobina	Schistociti >1%, anemia con aumento reticolociti, aumento LDH e bilirubina indiretta, diminuzione aptoblobina, ADAMTS13 <10%	Schistociti >1%, anemia con aumento reticolociti, aumento LDH, ADAMTS13 >20%-30%

HELLP, emolisi, enzimi epatici alterati, conteggio piastrinico basso; TTP, porpora trombotica trombocitopenica; HUS, sindrome uremica emolitica; LDH, lattato deidrogenasi; AST, aspartato aminotransferasi; ADAMTS13, una disintegrina e metalloproteinasi con motivo trombospondina di tipo 1, membro 13°.

tempo di sanguinamento prolungato e presenza di PLT giganti.

Il decorso della gravidanza può essere normale, ma potrebbe presentarsi un grave sanguinamento durante il periodo *peripartum*. Complicazioni emorragiche neonatali come sanguinamento intracranico possono verificarsi a causa della trombocitopenia alloimmune (35).

Sindrome di Bernard-Soulier

È caratterizzata da una deficienza o disfunzione dei recettori piastrinici della glicoproteina IIb-IIIa, che è un recettore del fibrinogeno; questa disfunzione interferisce con l'aggregazione piastrinica, portando a un tempo di sanguinamento prolungato. La cPLT e la morfologia sono normali, ma non vi è aggregazione piastrinica. È associato a sanguinamento durante la gravidanza e il periodo *peripartum* (35).

Pseudopiastrinopenia

La pseudotrombocitopenia è un artefatto *in vitro* caratterizzata da un'agglutinazione causata da EDTA, pH, temperatura e tempo-dipendente. È dovuto ad anticorpi rivolti contro antigeni della membrana piastrinica. Gli anticorpi antiplastrinici, possono essere trasferiti dalla madre al feto tramite passaggio transplacentare (48).

CONCLUSIONI

Gli adattamenti fisiologici dell'ematopoiesi in gravidanza si riflettono nei parametri dell'esame emocromocitometrico, che deve essere valutato fin dal primo trimestre di gestazione, per il riconoscimento, la diagnosi e il trattamento precoce di condizioni ematologiche associate alla gravidanza come l'anemia da carenze nutrizionali e la trombocitopenia, che nella paziente in gravidanza può avere molte eziologie. La più comune è la TG, seguita dai disturbi ipertensivi e dalla sindrome HELLP. L'ITP è meno comune, mentre TTP e HUS sono rare. La diagnosi differenziale non è sempre facile, tuttavia è molto importante perché la gestione del paziente varia a seconda della condizione, anche se le manifestazioni cliniche sono simili.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Shankar H, Kumar N, Rao DN, et al. Comparison of haematological and biochemical changes between non-anaemic and anaemic primigravid women in a north Indian population to establish normative values. *J Obstet Gynaecol* 2015;35:221-4.
- Akinlaja O. Hematological changes in pregnancy - the preparation for intrapartum blood loss. *Obstet Gynecol Int J* 2016;4:95-8.
- Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AF. Anemia in pregnancy. *Clin Lab Med* 2013;33:281-91.
- James AH. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2021;138:663-74.
- Agarwal AM, Rets A. Laboratory approach to investigation of anemia in pregnancy. *Int J Lab Hematol* 2021;43 Suppl 1:65-70.
- Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. PE-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1690-702.
- Szekeres-Bartho J, Schindler AE. Progestogens and immunology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;60:17-23.
- Dutta S, Sengupta P, Haque N. Reproductive immunomodulatory functions of B cells in pregnancy. *Int Rev Immunol* 2020;39:53-66.
- Dockree S, Shine B, Pavord S, et al. White blood cells in pregnancy: reference intervals for before and after delivery. *EBioMedicine* 2021;74:103715.
- Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, et al. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012;28:144-6.
- Joyce CM, Deasy S, Abu H, et al. Reference values for C-reactive protein and procalcitonin at term pregnancy and in the early postnatal period. *Ann Clin Biochem* 2021;58:452-60.
- Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med* 2018;28:22-39.
- Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;93:185-92.
- Pavord S, Daru J, Prasannan N, et al. BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2020;188:819-30.
- Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, et al. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000;95:29-33.
- Reese JA, Peck JD, McIntosh JJ, et al. Platelet counts in women with normal pregnancies: A systematic review. *Am J Hematol* 2017;92:1224-32.
- Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med* 2018;379:32-43.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 207: thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133:e181-93.
- Baucom AM, Kuller JA, Dotters-Katz S. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2019;74:490-6.
- Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoia B, et al. Thrombocytopenia in pregnancy. *Maedica* 2016;11:55-60.
- Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966;45:645-57.
- Maymon R, Strauss S, Vaknin Z, et al. Normal sonographic values of maternal spleen size throughout pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:1827-31.
- Moser G, Guettler J, Forstner D, et al. Maternal platelets: friend or foe of the human placenta? *Int J Mol Sci* 2019;20:5639.
- Almog B, Shehata F, Aljabri S, et al. Placenta weight percentile curves for singleton and twins deliveries. *Placenta* 2011;32:58-62.
- Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005;106:162-72.
- Bulbul M, Uckardes F, Karacor T, et al. Can complete blood count parameters that change according to trimester

- in pregnancy be used to predict severe preeclampsia? *J Obstet Gynaecol* 2021;41:1192-8.
27. Kang Q, Li W, Yu N, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy Hypertens* 2020;20:111-8.
 28. ACOG Committee. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 64, July 2005 (Replaces Committee Opinion Number 238, July 2000): hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:203-10.
 29. Frayne J, Pinchon D. Anaemia in pregnancy. *Aust J Gen Pract* 2019;48:125-9.
 30. Annamraju H, Pavord S. Anaemia in pregnancy. *Br J Hosp Med (Lond)* 2016;77:584-8.
 31. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, et al. Iron deficiency anemia in pregnancy: novel approaches for an old problem. *Oman Med J* 2020;35:e166.
 32. Young MF. Maternal anaemia and risk of mortality: a call for action. *Lancet Glob Health* 2018;6:e479-80.
 33. Letsky EA. Erythropoiesis in pregnancy. *J Perinat Med* 1995;23:39-45.
 34. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:3-24.
 35. Subtil SFC, Mendes JMB, Areia ALFA, et al. Update on thrombocytopenia in pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020;42:834-40.
 36. Fogerty AE. Thrombocytopenia in pregnancy: mechanisms and management. *Transfus Med Rev* 2018;32:225-9.
 37. Rottenstreich A, Israeli N, Levin G, et al. Clinical characteristics, neonatal risk and recurrence rate of gestational thrombocytopenia with platelet count <100 x 10⁹/L. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;231:75-9.
 38. Zaninotto M, Plebani M. Diagnosi biochimica precoce di preeclampsia: un traguardo possibile? *Biochim Clin* 2021;45:11-2.
 39. Montagnana M, Tagetti A, Fava. The role of the clinical laboratory in the early diagnosis of preeclampsia. *Biochim Clin* 2021;45:15-25.
 40. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020;135:e237-60.
 41. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood reviews* 2003;17:7-14.
 42. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;26:9-8.
 43. Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, et al. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta* 2015;451:117-20.
 44. Nelson DB, Byrne JJ, Cunningham FG. Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2020;63:152-64.
 45. Chaturvedi S, McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Platelets* 2019;43:795-812
 46. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3780-817.
 47. Neave L, Scully M. Microangiopathic Hemolytic Anemia in Pregnancy. *Transfus Med Rev* 2018;32:230-6.
 48. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003;17:7-14.