

## Riproduzione e disordini dell'emostasi e della coagulazione

A.H. JAMES<sup>1,2</sup>, A.M. NAZZARO<sup>2</sup>

*Conoscenze di fisiologia ed ematologia sono necessarie per la gestione terapeutica della malattia di von Willebrand, della piastrinopenia autoimmune e di altri disordini dell'emostasi e della coagulazione e per ridurre il rischio individuale di eccessivo sanguinamento o trombosi in una donna in età riproduttiva.*

### Introduzione

Nelle donne, sia giovani che adulte, i disordini ereditari dell'emostasi e della coagulazione rappresentano sfide terapeutiche del tutto particolari per il ginecologo. Patologie come la malattia di von Willebrand (VWD, *von Willebrand disease*) possono incrementare il rischio di menorragia ed emorragia postpartum, mentre le trombofilie ereditarie predispongono le pazienti a trombosi in corso di gravidanza o nel caso assumano contraccettivi estroprogestinici o terapia ormonale post-menopausale. L'incidenza di complicanze in gravidanza è aumentata in donne con drepanocitosi e nelle portatrici di una condizione emofilica legata al cromosoma X. I disordini ereditari della coagulazione hanno ovviamente un impatto su ogni periodo della vita riproduttiva della donna (Tab. 1).

La gestione terapeutica delle problematiche riproduttive in ragazze e donne adulte con disordini dell'emostasi e della coagulazione richiede conoscenze sia di fisiologia della riproduzione che di ematologia. Ginecologi e ostetrici potrebbero non avere familiarità con una specifica emopatia e con le nuove terapie per affrontarla; d'altra parte, gli ematologi molto spesso sono impreparati a gestire le implicazioni della malattia ematologica sui vari aspetti della riproduzione, ovvero mestruazione, ovulazione, gestazione e parto.

Di seguito si passeranno in rassegna alcune delle problematiche chiave per ginecologi e ostetrici alle

prese con la gestione terapeutica di donne affette da comuni emopatie non maligne.

### Prevalenza e conseguenze dei disordini dell'emostasi e della coagulazione

In donne affette da disordini dell'emostasi e della coagulazione è frequente la menorragia, con una prevalenza variabile dal 10% al 100%, a seconda dello specifico disordine (1). D'altra parte, nelle donne con menorragia è più elevata la prevalenza di coagulopatie: alcuni studi indicano che dal 5 al 32% delle donne con menorragia hanno una coagulopatia (1). La menorragia è la più frequente, ma non l'unica manifestazione a livello dell'apparato riproduttivo di un disordine della coagulazione. Le donne con malattia emorragica mostrano anche un incremento del rischio di cisti ovariche emorragiche e forse di endometriosi.

Donne con sospetto disturbo della coagulazione (e quelle portatrici di emofilia) dovrebbero essere sottoposte a test diagnostici prima che inizino una gravidanza nell'ottica di una consulenza pre-concepimento e di una appropriata gestione della gravidanza. Durante la gestazione le donne affette da disordini dell'emostasi e della coagulazione possono avere un rischio maggiore di complicanze emorragiche e al momento del parto hanno più probabilità di emorragia postpartum, soprattutto ritardata o secondaria. Inoltre, analogamente a donne con disordini della coagulazione in qualche modo correlati all'età più avanzata, esse hanno forse maggiori probabilità di patologie che si manifestano con sanguinamento, ovvero fibromi, iperplasia endometriale e polipi uterini, come pure di essere sottoposte in età relativamente più precoce a isterectomia

<sup>1</sup> Dipartimento Ostetricia e Ginecologia, Duke University, Durham (NC), USA  
<sup>2</sup> Foundation for Women & Girls with Blood Disorders, Montclair (NJ), USA

TABELLA 1 - PROBLEMATICHE NELLA GESTIONE TERAPEUTICA DI DONNE GIOVANI E ADULTE AFFETTE DA DISORDINI DELL'EMOSTASI E DELLA COAGULAZIONE

Fase della vita riproduttiva	Problematiche riproduttive
Menarca	Valutazione sull'epoca di comparsa del menarca Possibile menorragia Possibili cisti ovariche emorragiche Possibile endometriosi Scelta del metodo contraccettivo
Pre-concepimento	Consulenza genetica per disordini ereditari dell'emostasi e della coagulazione Rischi materni della gravidanza Rischi fetali
Gravidanza	↑ Rischio di emorragia ↑ Rischio di trombosi ↓ Conta piastrinica ↓ Emoglobina ↑ Frequenza delle crisi di malattia a cellule falciformi ↑ Rischio di disfunzione endoteliale con preeclampsia
Parto	Rischi dell'anestesia regionale in donne con disordini della coagulazione, trombocitopenia e in terapia anticoagulante Rischio di emorragia postpartum
Postpartum	Rischio di emorragia ritardata Rischio di trombosi
Perimenopausa	Gestione terapeutica del sanguinamento da fibromi, polipi e iperplasia endometriale Consulenza su rischi e benefici della terapia ormonale Profilassi di emorragia e trombosi in caso di procedure chirurgiche

Con il permesso di Andra H. James e della *Foundation for Women & Girls with Blood Disorders*.

o ad altra procedura invasiva. In uno studio su donne affette da VWD in cura presso Centri statunitensi per l'emofilia, il 25% era stata sottoposta a isterectomia, rispetto al 9% dei controlli appaiati (2). Le donne con disordini dell'emostasi e della coagulazione sono a rischio per le stesse problematiche ginecologiche e ostetriche di tutte le altre, ma sembrano soffrire in percentuale anomala di patologie che si manifestano con sanguinamento (1).

### Malattia di von Willebrand

La VWD è il più comune disordine ereditario della coagulazione (1). È dovuta all'assenza, al deficit o ad una alterata attività del fattore di von Willebrand, necessario per l'adesione delle piastrine nel punto di lesione vascolare e per ostacolare la proteolisi in circolo del fattore VIII della coagulazione (3). La VWD si manifesta con sanguinamenti muco-cutanei, compreso il sanguinamento uterino. La prevalenza della malattia nella popolazione generale varia dallo 0,6% all'1,3%, a seconda si tenga conto del numero dei soggetti con manifestazioni emorragiche, anamnesi familiare o anomalie dei test di laboratorio. La VWD colpisce uomini e donne, ma le conseguenze sono più gravi nelle

donne (mestruazioni, gravidanza e parto) (4). La prevalenza di VWD in donne con menorragia è stimata tra il 5% e il 20%, e fino al 36% tra le adolescenti con menorragia (4). Sia le donne più giovani che quelle adulte sovente sottostimano la malattia per una mancanza di consapevolezza, propria anche dei curanti. Le emorragie, infatti, spesso interessano il tratto genitale e il curante le diagnostica e le tratta come un problema ginecologico, senza valutare adeguatamente il corso della sottostante coagulopatia.

Nel 2004 il *National Heart, Lung, and Blood Institute (National Institutes of Health)* ha riunito un gruppo di esperti per elaborare delle linee guida pratiche, basate sull'evidenza, per la diagnosi, la valutazione e la gestione della VDW a livello di assistenza primaria e specialistica. Le linee guida sono state pubblicate nel 2008 e successivamente nel 2009, in forma sintetica per ginecologi e ostetrici, su *Obstetrics and Gynecology* (5). Agenzie governative e organizzazioni per lo studio e la cura dell'emofilia hanno reso pubbliche altre linee guida di *consensus*, sinteticamente riportate in un fascicolo del 2009 di *Trombosis Research* (6). Sempre nel 2009, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* ha pubblicato una *Committee Opinion* sulla VWD nelle donne (7).

## Emofilia

È la più comune tra le malattie emorragiche ereditarie gravi ma, come tutte le patologie legate al cromosoma X, colpisce quasi esclusivamente gli uomini; le donne sono portatrici. L'emofilia è dovuta a un deficit del fattore VIII della coagulazione (80% dei casi) o del fattore IX (20%). Le donne portatrici possono avere o non avere manifestazioni cliniche della malattia e la loro sintomatologia emorragica varia notevolmente, da forme paucisintomatiche a forme gravi. I medici devono sapere che le portatrici di emofilia sono a rischio di avere un figlio maschio affetto dalla malattia. I ginecologi possono trovarsi ad essere i soli specialisti adeguatamente preparati per fornire alla donna portatrice di emofilia le dovute informazioni sulla possibilità di una diagnosi genetica preimpianto o dell'analisi molecolare del DNA fetale.

Al momento del parto di un nascituro maschio potenzialmente affetto dalla malattia, ginecologi e ostetrici debbono tenere in considerazione il rischio di emorragia intracranica fetale (8). La maggioranza dei neonati con emofilia partoriti per via vaginale non va incontro a emorragia cerebrale, ma non si può predire l'esito del travaglio. La via vaginale programmata mette la donna a rischio di un travaglio non regolare e di un parto vaginale operativo, che predispongono entrambi all'emorragia intracranica. Il cesareo riduce tale rischio in una percentuale stimata dell'85% e il rischio può essere quasi azzerato con un cesareo programmato prima dell'inizio del travaglio. Dopo avere illustrato alla gestante portatrice di emofilia con feto maschio i rischi fetali e materni correlati al parto vaginale rispetto a un cesareo programmato, le dovrebbe essere proposta l'opzione del cesareo elettivo (8). In ogni caso va evitato il ricorso alla ventosa.

## Trombocitopenia immunitaria

La trombocitopenia immunitaria primaria o porpora trombocitopenica idiopatica (*idiopathic thrombocytopenic purpura*, ITP) è una patologia immunomediata acquisita caratterizzata da trombocitopenia isolata, definita da una conta piastrinica inferiore a  $100 \times 10^9$ /litro in assenza di una causa scatenante plausibile o altra malattia sottostante (9). Ne è affetto circa 1 individuo su 10.000, ma la prevalenza è più elevata in donne tra i 30 e i 60 anni (9,10). A seconda della gravità della piastrinopenia, donne giovani e adulte non in gravidanza hanno un rischio aumentato di menorragie e altri sanguinamenti anomali del tratto riproduttivo (11). In gravidanza la prevalenza di ITP è stimata tra 1:1.000 e 1:10.000. In gravidanza, che pu-

re è considerata uno stato protrombotico (con aumento dei fattori della coagulazione), le pazienti affette da ITP manifestano una riduzione della conta piastrinica di circa il 10% (9). Per queste donne la gravidanza è dunque una condizione di vulnerabilità, con possibili aggravamenti o recidive della ITP.

La gestione terapeutica della ITP in gravidanza mira a mantenere una conta piastrinica adeguata ad evitare complicanze emorragiche ( $>20-30 \times 10^9/l$ ), a consentire l'anestesia regionale ( $>75 \times 10^9/l$ ) e ad evitare eccessivi sanguinamenti al momento del parto ( $>50 \times 10^9/l$ ). Corticosteroidi e immunoglobuline per via endovenosa sono considerati la terapia di prima linea nella gestante; in alternativa si possono valutare la splenectomia, l'azatioprina e le immunoglobuline anti-Rh(D). Altre opzioni con farmaci immunosoppressori hanno indicazioni molto ristrette per la potenziale teratogenicità (9). Per fortuna il rischio di trombocitopenia fetale non differisce sostanzialmente tra donne affette e non affette da ITP (12) e pertanto le raccomandazioni per il parto si basano sulle routinarie valutazioni ostetriche.

Contrariamente a quanto si potrebbe intuire, l'ITP è una condizione di ipercoagulabilità. I pazienti con ITP hanno un rischio aumentato di tromboembolismo venoso (*venous thromboembolism*, VTE) e di trombosi arteriosa, rispettivamente di circa 1,6 e 1,4 volte. Soprattutto se coesistono altri fattori di rischio, le donne con ITP possono trarre beneficio da una qualche forma di tromboprofilassi al momento del parto come, ad esempio, i dispositivi di compressione pneumatica. Tra i meccanismi patogenetici della trombosi ITP-indotta si ipotizzano la trombogenicità microembolica da distruzione periferica delle piastrine e l'attività di anticorpi anti-fosfolipidi (10).

## Disordini trombotici

Approssimativamente da 0.5:1.000 a 2:1.000 gestanti vanno incontro a tromboembolismo (3). Negli Stati Uniti e in Europa Occidentale l'embolia polmonare trombotica è una delle principali cause di morte materna (14). In gravidanza circa l'80% dei casi di tromboembolismo sono venosi e il 20% arteriosi (15). Il rischio di VTE è 4-5 volte aumentato in gravidanza e nel postpartum ed è significativamente ancora più elevato in donne con trombofilia. Si stima che tra il 20 e il 50% delle pazienti che in gravidanza e nel postpartum manifestano VTE siano affette da trombofilia, una condizione che si associa a un rischio aumentato di esito sfavorevole della gravidanza (16-18). Nelle donne non in gravidanza la prevalenza annuale di VTE è circa 1.10.000. Alcuni studi ne indicano un incremento da 2 a 6 volte, a seconda della dose di estrogeno e del tipo di progestinico, in quelle che fan-

no ricorso alla contraccezione ormonale combinata (19-22). Il rischio è significativamente più elevato nelle donne con trombofilia. Studi osservazionali, ma anche *trials* controllati e randomizzati, hanno evidenziato un incremento da 2 a 6 volte del rischio di VTE associato alla terapia ormonale postmenopausale; la positività al fattore di V di Leiden aumenta ulteriormente il rischio (23-28).

Stante il rischio di trombosi ricorrente, incrementato dall'eventuale esposizione agli estrogeni, nelle donne con anamnesi positiva per eventi trombotici le scelte contraccettive e le terapie per menorragia e sintomatologia menopausale sono limitate. Al contrario, nelle donne in terapia anticoagulante i rischi di sanguinamento in coincidenza con mestruazione e ovulazione sono analoghi a quelli delle donne con malattia emorragica. Una gestione terapeutica ottimale di tutte queste pazienti impone la conoscenza del rischio trombotico correlato ai contraccettivi ormonali e del rischio emorragico da anticoagulanti. Per vampate, insonnia, modificazioni dell'umore e secchezza o atrofia vaginale si può far ricorso a strategie non ormonali. Secchezza e atrofia vaginale sono le più difficili da gestire senza ormoni, ma ne è possibile il trattamento con nuove preparazioni vaginali a minimo o assente assorbimento sistemico (29,30).

## Drepanocitosi

Negli Stati Uniti la drepanocitosi o malattia a cellule falciformi (*sickle cell disease*, SCD), che colpisce 1 su 600 individui di etnia africana, è la emoglobinopatia più frequente. Nelle donne con SCD la gravidanza si associa a un'incidenza maggiore di complicanze, anche di quelle propriamente gravidiche (31). Le percentuali di mortalità in gestanti affette da SCD si sono notevolmente ridotte a partire dagli anni Settanta, ma restano più alte di quelle delle donne senza SCD (32). La SCD complica soltanto lo 0,1% delle gravidanze, ma è responsabile dell'1% di tutte le morti materne (31).

Ripetuti studi caso-controllo e almeno due studi di popolazione hanno documentato un incremento del rischio di ridotto accrescimento fetale, parto pretermine e nati morti nelle donne con SCD (31,33). Riduce ma non annulla i rischi la sorveglianza fetale, compreso il monitoraggio ultrasonografico della crescita con controlli ravvicinati verso il termine della gravidanza, che possono indurre a pianificare un parto anticipato. Le donne affette da SCD spesso sono esposte a sangue e derivati (trasfusioni e altro) e uno studio recente ha verificato una percentuale di alloimmunizzazione del 5,3% (34). Nelle donne con alloimmunizzazione sussiste il rischio di anemia fetale da anticorpi materni diretti contro gli antigeni eritrocitari, con conseguente malattia emolitica fetale o neonatale. Il ricorso siste-

matico ad antidolorifici oppioidi può esitare in un'esposizione fetale e quindi in una sindrome da astinenza neonatale subito dopo il parto (35). Rispetto a donne senza la malattia, quelle affette da SCD vanno incontro con maggior frequenza a preeclampsia, VTE e infezioni gravi in gravidanza (31,33,34). Dal 40 al 50% delle donne con SCD necessitano di almeno un'ospedalizzazione durante la gestazione (34,36,37).

Donne con SCD e *partners* con emoglobina S, emoglobina C o tratto  $\beta$ -talassemico sono a rischio di concepire un figlio affetto da SCD. Anche in questo caso, i ginecologi possono trovarsi ad essere i soli specialisti adeguatamente preparati per fornire alla donna malata di SCD le dovute informazioni sulla possibilità di test genetici.

Per le donne affette da SCD e non in gravidanza, la contraccezione ormonale può ovviamente evitare il concepimento e nel contempo assicurare benefici non contraccettivi, come la riduzione dei flussi mestruali con conseguente miglioramento dei livelli di emoglobina. Il rischio principale correlato ai contraccettivi ormonali, soprattutto a quelli di combinazione contenenti estrogeno, è il TEV. È necessaria comunque cautela nel prescrivere contraccettivi ormonali combinati, poiché alcuni studi dimostrano che bambini affetti da SCD hanno un rischio del 9% di comparsa di stroke clinico e del 22% di stroke silente (infarto cerebrale silente) prima dei 18 anni di età. Si tratta di una problematica importante per le donne con SCD poiché il 10-20% di esse manifesta VTE o stroke prima dei 18 anni. Revisioni sistematiche della letteratura hanno dimostrato in maniera convincente la sicurezza della contraccezione esclusivamente progestinica nelle pazienti affette da SCD (e nelle donne con anamnesi positiva per trombosi) (41-43).

## Conclusioni

Ginecologi e ostetrici che si trovano ad affrontare problematiche riproduttive in donne giovani e adulte con disordini dell'emostasi e della coagulazione debbono avere conoscenze di fisiologia della riproduzione e di ematologia. Essi dovrebbero prestare molta attenzione alle menorragie in pazienti con malattie emorragiche e, viceversa, ai disordini della coagulazione in pazienti con menorragia. Una gestione terapeutica ottimale delle donne con storia di trombosi impone invece la valutazione del rischio trombotico correlato all'ormonoterapia e di sanguinamento con gli anticoagulanti.

Consulenze specialistiche, compresa quella genetica, sono fondamentali nelle donne con disordini dell'emostasi e della coagulazione, di cui occorre valutare l'impatto clinico in tutte le fasi dell'assistenza prenatale e nella pianificazione del parto.

## Bibliografia

1. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2005;11(4):295-307.
2. Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia*. 2003;9(3):292-297.
3. Nichols WL Jr, Hultin MB, James AH, et al. The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 2007.
4. James AH. Women and bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010;16(suppl 5):160-167.
5. James AH, Manco-Johnson MJ, Yawn BP, Dietrich JE, Nichols WL. Von Willebrand disease: key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):674-678.
6. James AH. Guidelines for bleeding disorders in women. *Thromb Res*. 2009;123(suppl 2):S124-S128.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 451: Von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1439-1443.
8. James AH, Hoots K. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. *Haemophilia*. 2010;16(3):420-424.
9. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186.
10. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010;95(7):1167-1175.
11. Levens ED, Scheinberg P, DeCherney AH. Severe menorrhagia associated with thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):913-917.
12. Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(9):744-749.
13. James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):718-729.
14. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1302-1309.
15. James AH, Jamison MG, Brancazio Lr, Myers Er. venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1311-1315.
16. Dilley A, Austin H, El-Jamil M. et al. Genetic factors associated with thrombosis in pregnancy in a United States population. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(5):1271-1277.
17. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*. 2000;342(6):374-380.
18. Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):730-740.
19. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet*. 1997;349(9045):83-88.
20. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Retisma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1994;344(8935):1453-1457.
21. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1995;346(8990):1582-1588.
22. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1995;346(8990):1575-1582.
23. Grady D, Cummings SR. Postmenopausal hormone therapy for prevention of fractures: how good is the evidence? *Jama*. 2001;285(22):2909-2910.
24. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996;348(9033):977-980.
25. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ*. 1997;315(7101):149-153.
26. Barrett-Connor E, Stuenkel CA. Hormone replacement therapy (HRT)—risks and benefits. *Int J Epidemiol*. 2001;30(3):423-426.
27. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580.
28. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227-1231.
29. Bachmann GA. The clinical platform for the 17beta-estradiol vaginal releasing ring. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):S25-S260.
30. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 84: prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 pt 1):429-440.
31. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):125.e1-125.e5.
32. Powars DR, Sandhu M, Niland-Weiss J, Johnson C, Bruce S, Manning PR. Pregnancy in sickle cell disease. *Obstet Gynecol*. 1986;67(2):217-228.
33. Barfield WD, Barradas DT, Manning SE, Kotelchuck M, Shapiro-Mendoza CK. Sickle cell disease and pregnancy outcomes: women of African descent. *Am J Prev Med*. 2010;38(4 suppl):S542-S549.
34. Ngô C, Kayem G, Habibi A, et al. Pregnancy in sickle cell disease: maternal and fetal outcomes in a population receiving prophylactic partial exchange transfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(2):138-142.
35. Kellogg A, Rose CH, Harms RH, Watson WJ. Current trends in narcotic use in pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):259.e1-259.e4.
36. Yu CK, Stasiowska E, Stephens A, Awogbade M, Davies A. Outcome of pregnancy in sickle cell disease patients attending a combined obstetric and haematology clinic. *J Obstet Gynaecol*. 2009;29(6):512-516.
37. Al Jama FE, Gasem T, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in patients with homozy-

- gous sickle cell disease in a university hospital, Eastern Saudi Arabia. Arch Gynecol Obstet. 2008;280(5):793-797.
38. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 1998;91(1):288-294.
39. Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004:35-47.
40. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. Blood. 2002;99(8):3014-3018.
41. Manchikanti Gomez A, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. Cochrane Database Systematic Reviews, 2007(2) Art. No.: CD006261. DOI: 0.1022/14651858.CD006261.pub2.
42. Legardy JK, Curtis KM. Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review. Contraception. 2006;73(2):195-204.
43. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Contraception. 1998;57(5):315-324.

(Traduzione di Alessandro Maturo, "Sapienza" Università di Roma)

---

Reprinted with the permission of Contemporary OB/GYN, vol. 57, n. 7/2012; pp. 32-39 is a copyrighted publication of Advanstar Communications Inc. All rights reserved.