

Preeclampsia: Parte I°: clinica, anatomia patologica e fisiologia

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche
2019, Vol. 31(1) 4–11
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0394936219836633
journals.sagepub.com/home/gtn



Stefano Michelassi

Abstract

Preeclampsia. Part I: clinical, pathological and physiological characteristics.

Preeclampsia is a pregnancy-specific disorder usually characterised by new-onset hypertension and proteinuria after the 20th week of gestation. Preeclampsia is a systemic disease with multiorgan involvement and is associated to a high risk of maternal and fetal morbidity and mortality. To date, its pathogenesis is not completely understood, but placental hypoxia or hypoxia/reoxygenation may be the basic condition leading to systemic inflammation and endothelial dysfunction, which in turn induce all the clinical manifestations of the disorder. Delivery is the only curative treatment. In the management of preeclampsia two kinds of risks need to be considered: the maternal risks, due to continued pregnancy, and the fetal risks, associated with induced preterm delivery.

Keywords

Preeclampsia, Endotheliosis, Hypoxia reoxygenation, Endothelial dysfunction

Ipertensione arteriosa in gravidanza

L'ipertensione arteriosa che complica una gravidanza viene fatta oggi rientrare in una delle quattro categorie sinteticamente definite in figura 1: 1) preeclampsia-eclampsia; 2) ipertensione cronica (da qualunque causa); 3) preeclampsia sovrapposta a ipertensione cronica; 4) ipertensione gestazionale [1]. Alcune considerazioni devono comunque essere aggiunte.

Per quanto riguarda l'ipertensione cronica, fino al 10% dei casi hanno una causa secondaria (renale o endocrina).¹ Inoltre, può sorgere un problema di diagnosi qualora (anche se non è certo il caso più frequente) capiti che i primi controlli pressori siano effettuati, e siano normali, nel secondo trimestre (durante il tipico *nadir* fisiologico), e la gestante divenga ipertesa alla fine del secondo o nel terzo trimestre. In tali casi, la diagnosi di ipertensione cronica può essere fatta solo, retrospettivamente, se la pressione arteriosa si mantiene elevata anche dopo un congruo periodo di tempo (6-12 settimane) dopo il parto. È anche importante ricordare che alcune donne affette da ipertensione cronica possono mantenersi normotese per tutta la gravidanza.

Per quanto riguarda invece l'ipertensione gestazionale, essa potrebbe in realtà non rappresentare un'unica malattia ed accogliere invece al suo interno entità nosologiche diverse. Se l'ipertensione non recede dopo il parto deve

essere fatta rientrare nell'ipertensione cronica; sebbene considerata nella maggior parte dei casi *benigna*, può essere premonitrice di futura ipertensione cronica. Ma soprattutto, per quel che concerne l'argomento in questione, donne con iniziale diagnosi di ipertensione gestazionale svilupperanno poi preeclampsia.² Inoltre, alcuni casi di ipertensione gestazionale potrebbero essere in realtà casi di preeclampsia in cui il parto sopravviene prima della comparsa di proteinuria e di altre manifestazioni sistemiche.

Preeclampsia

Clinica

La preeclampsia è una sindrome caratterizzata dalla comparsa di ipertensione arteriosa nella seconda metà della gravidanza e *necessariamente* accompagnata da proteinuria e/o da altre manifestazioni sistemiche, in assenza delle quali la diagnosi di preeclampsia non può

SOC Nefrologia e Dialisi, USL Toscana Centro, Italy

Corrispondenza:

Stefano Michelassi, SOC Nefrologia e Dialisi, USL Toscana Centro, Firenze 2, Italy.

E-mail: stefano.michelassi@uslcentro.toscana.it

PREECLAMPSIA/ECLAMPSIA:	Comparsa di ipertensione arteriosa e proteinuria dopo 20 settimane di gravidanza (eclampsia = fase convulsiva). Può comparire nel post-partum.
IPERTENSIONE CRONICA:	Ipertensione arteriosa precedente il concepimento o comunque riscontrabile prima di 20 settimane di gravidanza
IPERTENSIONE CRONICA CON SOVRAPPOSTA PREECLAMPSIA:	<ul style="list-style-type: none"> - Ipertensione arteriosa isolata nella prima parte della gravidanza ma dopo le 20 settimane comparsa di proteinuria - Ipertensione arteriosa e proteinuria nella prima parte della gravidanza ma dopo le 20 settimane comparsa di: <ul style="list-style-type: none"> • Improvvisa esacerbazione ipertensione • Improvviso, significativo e persistente aumento proteinuria • Improvvisa comparsa di altri segni/sintomi (es aumento transaminasi) • Piastrinopenia (< 100000/mmc) • Dolore ipocondrio dx o cefalea severa • Congestione/edema polmonare • Insufficienza renale (creat > 1.1 mg/dl o raddoppio valore basale in donne non nefropatiche)
IPERTENSIONE GESTAZIONALE:	Comparsa di ipertensione arteriosa isolata dopo 20 settimane di gravidanza che si normalizza dopo il parto

Figura. 1. Classificazione dell'ipertensione arteriosa in gravidanza.

essere fatta. La preeclampsia complica il 5% delle gravidanze nel mondo ed è una delle principali cause di morbidità e mortalità materna e fetale.³ La mortalità materna varia in letteratura fra lo 0 ed il 14 % dei casi.⁴ Liu riporta una mortalità fetale del 10.8 %.⁵

Per ipertensione arteriosa si intende una pressione arteriosa sistolica (PAS) persistentemente ≥ 140 mmHg e/o una pressione arteriosa diastolica (PAD) persistentemente ≥ 90 mmHg. È invece considerata *mild* fino a valori <160/110 mmHg.

La proteinuria è la manifestazione renale più frequente della preeclampsia ed è considerata significativa quando è ≥ 300 mg/die (o con un rapporto proteinuria/creatininuria ≥ 0.3 in un campione spot di urine al mattino, con ambedue le sostanze misurate in mg/dL). Il non tenere in considerazione livelli di proteinuria inferiori dipende da due fattori: da un lato il fatto che in gravidanza l'aumentata velocità di filtrazione glomerulare (VFG) e l'aumentata permeabilità della membrana basale glomerulare (MBG) possono *fisiologicamente* causare un'aumentata escrezione proteica, usualmente comunque <200 mg/die; dall'altro il fatto che la presenza di microalbuminuria non è predittiva di successiva comparsa di preeclampsia in donne con ipertensione gestazionale.⁶ La proteinuria è classicamente considerata secondaria al rigonfiamento delle cellule endoteliali con rottura delle fenestrate (cioè all'endoteliosi glomerulare), ma più recentemente l'attenzione si è spostata sui podociti. Nella preeclampsia l'espressione di varie proteine specifiche dei podociti (nefrina, sinaptopodina, glomerular epithelial protein 1 - GLEPP-1 -, ezrina) appare nettamente ridotta^{7,8} e podociti vitali sono reperibili nelle urine. Al momento del parto la podocituria ha dimostrato sensibilità e specificità pari al 100% per la

diagnosi di preeclampsia.⁹ La podocituria appare prima della proteinuria ed il numero di podociti escreti correla con il grado di proteinuria,¹⁰ rafforzando la possibilità di un rapporto causa-effetto.

La proteinuria tuttavia non è assolutamente necessaria per la diagnosi di preeclampsia se all'ipertensione si associano anche *un solo* segno o sintomo di coinvolgimento sistemico,¹¹ come ad esempio piastrinopenia, alterata funzione epatica, insufficienza renale, edema polmonare, turbe del visus e sintomi neurologici (figura 2). In questa ottica deve essere ben compreso da subito che la preeclampsia è un disordine *sistemico* sostenuto, come si vedrà in seguito, da una disfunzione endoteliale e uno stato infiammatorio, appunto, sistemici.

Per quanto riguarda più strettamente l'interessamento renale, oltre alla proteinuria, le altre manifestazioni più frequenti sono rappresentate dalla riduzione della VFG e dall'iperuricemia. La prima può essere secondaria all'ipovolemia efficace, tipica della preeclampsia, o all'instaurarsi di una necrosi tubulare acuta che costituisce la causa più comune di danno renale acuto in questa malattia. Pertanto, qualora non risponda ad una (cauta) espansione di volume, la riduzione della VFG è un'indicazione all'induzione del parto. L'iperuricemia è quasi sempre presente (tanto che una concentrazione sierica di acido urico <5.9 mg/dL dovrebbe invitare a considerare altre cause) e la sua entità correla col rischio fetale. L'iperuricemia è dovuta in gran parte ad un'aumentata ritenzione di acido urico a livello renale, sebbene anche un'aumentata produzione, forse placentare, può giocare un ruolo.¹²

Il coinvolgimento epatico va sospettato in presenza di un'aumentata concentrazione sierica degli enzimi epatici.

Manifestazioni cliniche della preeclampsia	
Iperensione arteriosa	+ almeno uno dei segg
Interessamento renale	- Proteinuria ≥ 300 mg/die (o uProt/uCreat ≥ 0.3)
	- Insufficienza renale (creatinina sierica > 1.0 mg/dl o aumento > 2 volte)
Interessamento ematologico	
	- Piastrinopenia
	- Emolisi
	- Coagulazione intravascolare disseminata
Interessamento epatico	
	- Aumento transaminasi
	- Dolore epigastrico o ipocondrio destro
Interessamento neurologico	
	- Convulsioni (eclampsia)
	- Iperriflessia con clono sostenuto
	- Cefalea con iperriflessia
	- Disturbi visivi (fotofobia, scotomi, cecità corticale, vasospasmo retinico)
	- Accidente cerebrovascolare
Altri	
	- Edema polmonare
	- Ritardo di crescita fetale
	- Abruptio placentae

Figura 2. Manifestazioni cliniche della preeclampsia.

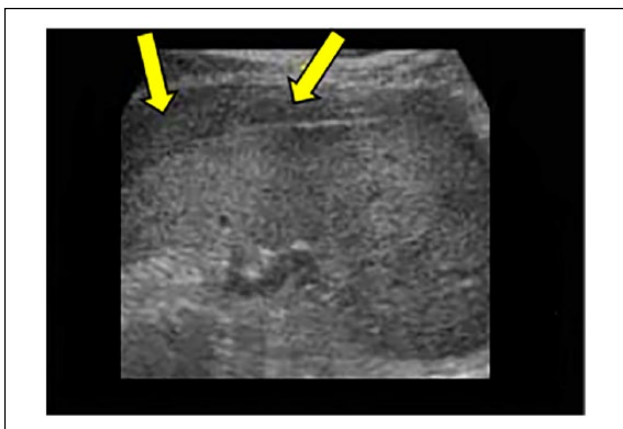


Figure 3. Ematoma epatico sottocapsulare ecograficamente evidente come spazio ipoeogeno fra la capsula ed il parenchima epatico (frecce).

I valori soglia generalmente accettati per la diagnosi di preeclampsia/HELLP sono AST > 70 e LDH > 600 U/L¹³ o comunque il doppio del limite superiore del range di valori normali¹. È importante tenere presente che una grave e fortunatamente rara complicazione (nell'1%-2% dei casi di preeclampsia/HELLP) è rappresentata dall'ematoma sottocapsulare epatico (figura 3). Questo ematoma è attribuito ad ischemia/infarto indotti dalla coagulopatia e dall'ipovolemia, e può inoltre espandersi all'esterno per rottura della capsula anche solo per traumi "parafisiologici" (trasporto della paziente, palpazione dell'addome, rimozione manuale della placenta, contrazioni uterine, vomito) e causare un quadro di shock ipovolemico¹⁴.

Per quanto riguarda le manifestazioni ematologiche, la progressiva disfunzione endoteliale può indurre emolisi e

piastrinopenia. Da questo punto di vista sorgono due problemi.

Il primo problema riguarda i rapporti fra preeclampsia e HELLP. HELLP è l'acronimo della triade di segni clinici (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) con cui la sindrome venne descritta per la prima volta.¹⁵ Non è stato ancora raggiunto un generale accordo sui precisi criteri diagnostici per questa sindrome. Essa compare nella seconda parte della gravidanza (dopo la 20^a settimana) o nel post-partum, e può associarsi ad altri sintomi (es. dolore ipocondrio dx o epigastrio) riscontrabili nella preeclampsia. Per questi motivi l'HELLP ne è generalmente considerata una variante in cui dominano il danno epatico e la microangiopatia trombotica (MTA). Tuttavia, l'HELLP si manifesterebbe nel 15%-20% dei casi in assenza di ipertensione o proteinuria.^{16,17} In ogni caso, ai fini pratici il trattamento definitivo è comunque l'induzione del parto.

Il secondo problema riguarda la capacità di distinguere l'anemia emolitica microangiopatica e piastrinopenia della preeclampsia/HELLP da forme di microangiopatia trombotica "non proprie" della gravidanza ma che possono comunque manifestarsi in gravidanza e nel post-partum. Prime fra queste sono la porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e la sindrome uremico-emolitica atipica (SEUa). Su ambedue le condizioni la gravidanza può infatti agire come fattore scatenante. La PTT è causata da un deficit di attività ($< 10\%$) dell'enzima ADAMTS13 (più spesso acquisito per auto-anticorpi inibitori, più raramente congenito per mutazioni del gene) che induce accumulo sulla superficie endoteliale di multimeri di fattore Von Willebrand, con conseguente aggregazione piastrinica e trombosi microvascolare. La SEUa è invece generalmente associata ad un'incontrollata attivazione della via alternativa del complemento (spesso su base genetica per mutazioni dei geni regolatori) fino ad una eccessiva formazione del complesso terminale (membrane attack complex, MAC), con conseguenti attivazione endoteliale, danno cellulare, attivazione piastrinica e trombosi. La diagnosi differenziale fra queste forme di MPT (*proprie* e *non proprie* della gravidanza) richiede una valutazione clinico-laboratoristica sistematica,¹⁸⁻²⁰ può essere difficile e talora solo la biopsia renale può essere risolutiva. Cionondimeno, giungere alla corretta diagnosi è importante perché sono tutte patologie che possono mettere a rischio la vita della madre e del nascituro e che hanno strategie terapeutiche differenti (induzione del parto nella preeclampsia/HELLP, plasmaferesi ed immunosoppressione nella PTT, Eculizumab nella SEUa).

Infine, le complicazioni a carico del sistema nervoso centrale possono avere una parte decisamente significativa nella gravità del quadro clinico. Il 39% delle morti di donne affette da preeclampsia/eclampsia avviene per eventi cerebrovascolari (emorragia 35%, edema cerebrale 3%, embolia 1%).²¹ Cefalea, annebbiamento del visus,

Fattori di rischio per Preeclampsia
Primiparità
Precedente gravidanza complicata da preeclampsia
Iperensione arteriosa e/o nefropatia cronica
Anamnesi positiva per trombofilia
Gravidanza multipla
Fecondazione in vitro
Anamnesi familiare di preeclampsia
Diabete mellito tipo 1 e 2
Obesità
Lupus eritematoso sistemico
Età materna > 40 anni

Figura 4. Fattori di rischio per preeclampsia.

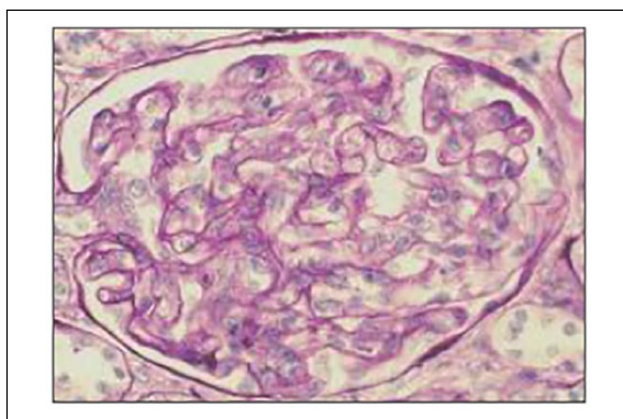


Figura 5. Glomerulo di paziente affetta da preeclampsia. Il glomerulo appare esangue ed i lumi capillari ridotti per rigonfiamento delle cellule endoteliali (endoteliosi glomerulare).

nausea, sonnolenza e convulsioni sono sintomi frequenti²² e le donne preeclamptiche hanno un aumentato rischio di ictus fino ad un anno dal parto.²³ La patogenesi dei sintomi neurologici non è certa ma la preeclampsia si associa ad edema cerebrale.²⁴ Nella gravidanza normale è già presente un'aumentata permeabilità vascolare cerebrale che può essere ulteriormente incrementata nella preeclampsia²⁵ sia per l'ipertensione arteriosa, sia per l'aumento del flusso e della pressione di perfusione cerebrali,²⁶ possibilmente secondari ad una diminuita risposta miogenica che normalmente mantiene costante la pressione intracerebrale.²⁷

In figura 4 sono riportati i fattori di rischio per preeclampsia, alcuni dei quali saranno ripresi più avanti. Anche se può apparire paradossale, l'unico fattore protettivo riconosciuto è il fumo di sigaretta, che addirittura aumenta il grado di protezione parallelamente al numero di sigarette fumate.²⁸ Si ricorda comunque (ovviamente) che il fumo aumenta il rischio di parto pretermine, ritardo di crescita fetale ed abruptio placentae.

Anatomia patologica

Le alterazioni patologiche a carico degli organi bersaglio descritte in donne decedute per eclampsia sono tutte consistenti con una marcata compromissione della perfusione tissutale. Nel fegato e nei surreni si possono ritrovare infarti, necrosi ed emorragie intraparenchimali, e nel cuore fenomeni di necrosi endocardica simile a quella presente nello shock ipovolemico.²⁹

I reni non presentano alterazioni macroscopiche significative. La lesione istologica renale più caratteristica è la cosiddetta *endoteliosi glomerulare*, cioè il restringimento (fino all'ostruzione completa) dei lumi capillari glomerulari causato dal marcato rigonfiamento delle cellule endoteliali e mesangiali, che possono presentarsi vacuolizzate/schiumose per accumulo di fluidi e lipidi, soprattutto in casi di grave proteinuria (figura 5). Cellule e matrice mesangiali possono infiltrarsi fra membrana basale glomerulare e cellule endoteliali (*interposizione mesangiale*) a produrre aspetti di doppio contorno. Anche i podociti appaiono rigonfi e prominenti e possono contenere gocce ialine PAS-positive. Nei casi più gravi possono coesistere aspetti di microangiopatia trombotica.³⁰

Fisiopatologia

Nella preeclampsia il marcato deficit di perfusione negli organi bersaglio è causato da fenomeni di vasospasmo (per ipersensibilità a tutti gli agenti vasocostrittori), attivazione della coagulazione ed aumentata permeabilità vascolare (con perdita di fluidi nello spazio extravascolare), tutti fenomeni consistenti con una disfunzione endoteliale generalizzata. Allo stesso tempo, l'aumentata espressione di citochine pro-infiammatorie, come tumor necrosis factor (TNF) ed interleukina-6 (IL-6), in donne preeclamptiche punta verso un'esagerata risposta infiammatoria sistemica dell'organismo.

La fisiopatologia della preeclampsia è complessa e tuttora non completamente chiarita. Per meglio comprendere alcune delle ipotesi più accreditate è necessario ripercorrere prima in modo sintetico alcune tappe dello sviluppo dell'embrione nelle prime fasi della gravidanza.

Fisiologia. Dopo essere stato fecondato da uno spermatozoo nella tuba, l'oocita va incontro, durante il cammino verso la cavità uterina, ad un processo di segmentazione per cui dalla cellula madre si producono per successive divisioni due, quattro, otto cellule e così via fino alla formazione di un ammasso di cellule con aspetto complessivo simile ad una piccola mora (morula). Precocemente, alla periferia della morula le cellule si differenziano in un tessuto ausiliario con funzione nutritizia, detto trofoblasto, da cui originerà la placenta. All'interno della morula, invece, si isola da un lato un ammasso di cellule (massa cellulare interna) da cui poi originerà l'embrione, mentre dall'altro

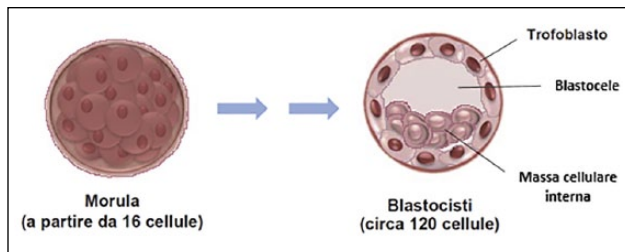


Figura 6. Trasformazione da morula a blastocisti con differenziazione del trofoblasto alla periferia, e della massa cellulare interna e blastocele all'interno.

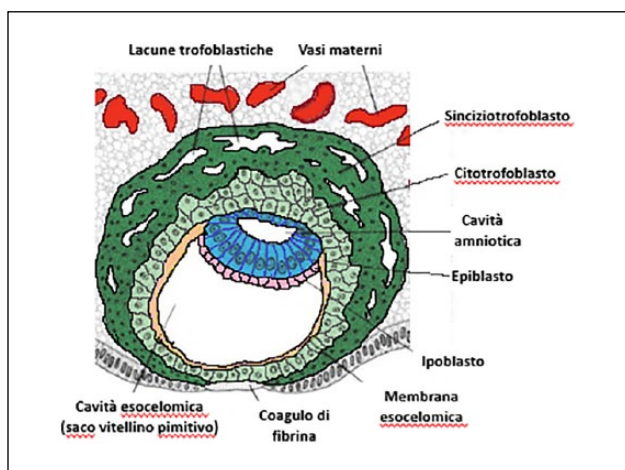


Figura 7. Blastocisti umana alla 9ª giornata.

si forma per secrezione dalle cellule trofoblastiche una vescicola piena di liquido (blastocele) ed il prodotto del concepimento prende il nome di blastula o blastocisti (figura 6). Alla fine della prima settimana avviene l'impianto nella mucosa uterina. Fra il 7° ed il 9° giorno il trofoblasto si differenzia in due strati, uno esterno sinciziale (sinciziotrofoblasto, STB) ed uno interno di cellule mononucleate (citotrofoblasto, CTB) (figura 7). Al 9°-10° giorno dal CTB si differenzia all'interno un terzo strato, detto mesoderma extraembrionale. Assieme, questi tre strati formano il corion. All'interno dell'STB si formano delle lacune che costituiranno in seguito gli spazi intervillosi, separate da trabecole che costituiranno in seguito i villi placentari.

All'interno delle trabecole le cellule del CTB proliferano formando colonne pluristratificate rivestite da uno strato STB, dando origine ai villi primari (figura 8). Successivamente, cellule mesodermiche penetrano il core del villo dando origine al villo secondario. Alla fine della terza settimana le cellule mesodermiche nel villo cominciano a differenziarsi in cellule ematiche e vasi sanguigni che formano un sistema capillare villosa, creando il villo terziario o definitivo (figura 9). I capillari dei villi prenderanno poi progressivamente contatto con il

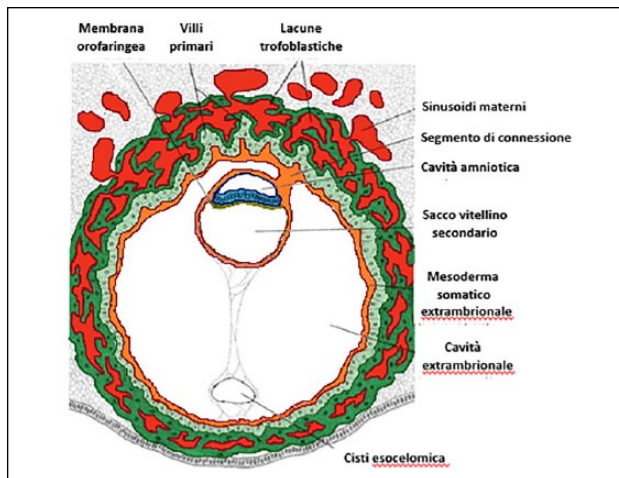


Figura 8. Blastocisti umana alla 13ª giornata.

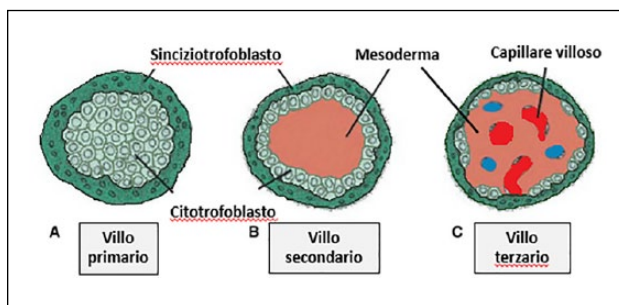


Figura 9. Evoluzione dei villi placentari.

sistema circolatorio embrionale mettendo in connessione placenta ed embrione. I villi coriali possono essere «fluttuanti», liberi all'interno delle lacune piene di sangue, o «ancoranti», fissati alla decidua uterina.

In realtà solo il CTB ha attività mitotica ed è coinvolto in due diverse sequenze di differenziazione. Da un lato esso rifornisce continuamente l'STB perché quest'ultimo va incontro a continua apoptosi riversandosi negli spazi intervillosi. Dall'altro, dalla sommità dei villi ancoranti si differenzia nel cosiddetto trofoblasto extravilloso (TEV), caratterizzato da elevate capacità di migrazione ed invasività.³¹ Il TEV inizia a migrare sia lateralmente sia longitudinalmente invadendo la decidua ed il terzo interno del miometrio.³² Durante questa invasione alcune cellule TEV (interstiziali) vanno a circondare e distruggere la tunica elastica e media delle arterie spirali, che viene sostituita da materiale fibrinoide, mentre altre cellule TEV (endovascolari) invadono il lume vascolare ed esprimono un fenotipo endoteliale che le rende capaci di sostituirsi alle cellule dell'endotelio vascolare materno³³ (figura 10). Durante questo processo il TEV sostituisce i suoi recettori di superficie simil-epiteliali con molecole di adesione materne che potrebbero giustificare l'assenza di fenomeni di rigetto fetale. In ogni caso il trofoblasto fetale è percepito

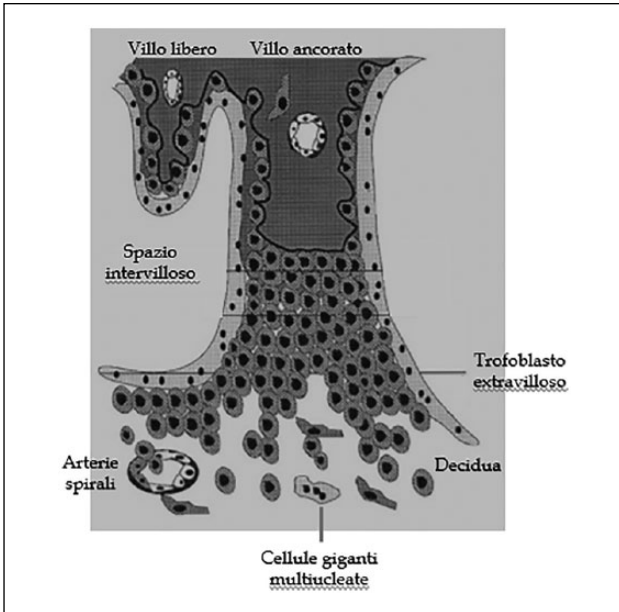


Figura 10. Invasione della decidua uterina da parte del tofoblasto extravilloso.

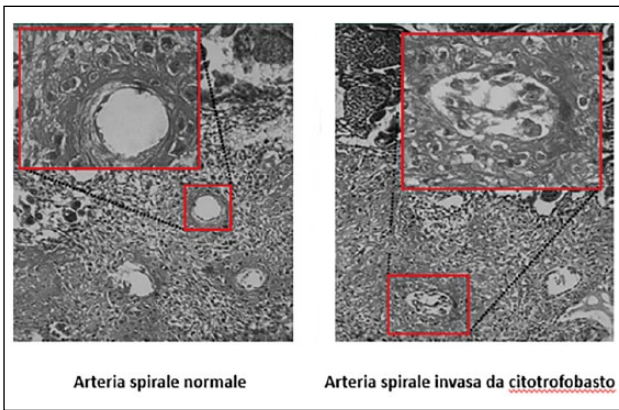


Figura 11. Istologia del letto placentare nelle prime settimane di gravidanza (riquadri in alto a maggiore ingrandimento).

come alloantigene dall'organismo materno che, pertanto, monta una reazione infiammatoria sterile sistemica di basso grado. Tale reazione potrebbe essere indotta nel primo trimestre dall'interazione fra cellule immunitarie della decidua e cellule del trofoblasto, nel secondo e terzo da microparticelle trofoblastiche rilasciate nel sistema vascolare materno.

L'invasione vascolare delle arterie spirali deciduali inizia all'8^a settimana di gestazione, quella delle arterie miometriali alla 14^a-15^a. La perdita dell'endotelio e della tunica media determina un rimodellamento delle arterie che vanno incontro a modificazioni morfologiche e funzionali: le prime consistenti in un aumento fino a quattro volte del loro diametro, le seconde nella loro trasformazione da vasi ad alta resistenza e basso flusso a vasi ad alto flusso e bassa

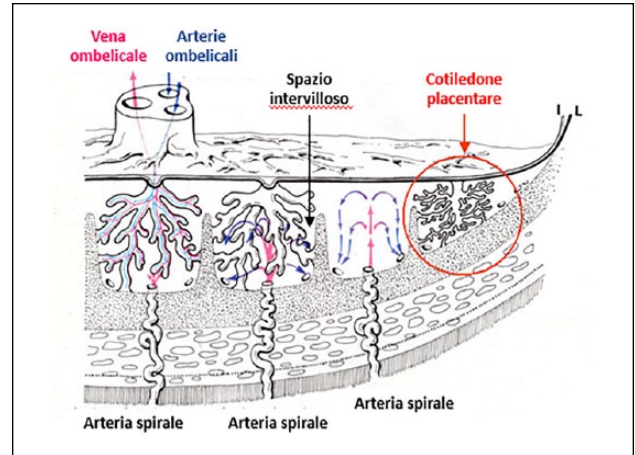


Figura 12. Circolazione placentare. <http://archivoscienze.scuola.zanichelli.it/2011/02/04/placenta-al-top/>.

resistenza e con sensibilità assai ridotta alle sostanze vasoconstrictrici, tutte condizioni necessarie per il successo della gravidanza (figura 11). L'alto flusso è facilitato dal fatto che esse terminano nello spazio intervilloso interrompendosi bruscamente, come spezzate.

Si realizza in questo modo la circolazione placentare nell'unità fondamentale placentare che è il cotiledone, costituito da un tronco villosa con le relative diramazioni e parzialmente suddiviso da setti deciduali placentari incompleti (intercotiledonari). Nelle camere intervillose circola il sangue proveniente dalle arterie spirali, che si interrompono con nette soluzioni di continuo tali che il sangue è emesso a getto nella camera per poi rientrare nella decidua attraverso orifici venosi sparsi su tutta la superficie della decidua basale (figura 12). Da studi animali (manca invece la prova nell'uomo) si è osservato che il flusso nelle arterie spirali, e quindi la perfusione degli spazi intervilliosi, sarebbe intermittente per fenomeni di vasoconstrizione a livello dei singoli vasi.³⁴ Gli scambi di sostanze nutritive/di rifiuto avvengono sulla superficie di contatto sangue/villo.^{35, 36} L'attività invasiva del trofoblasto è regolata in modo autocrino e paracrino da numerosi fattori (citochine, fattori di crescita, fattori ambientali come la tensione di ossigeno, e cellule immunitarie locali quali macrofagi e cellule NK deciduali/uterine) e controllata in maniera spazio-temporale, diminuendo man mano che avanza la gravidanza e man mano che il CTB si approfonda nella decidua. Infatti, le cellule TEV si spingono fino al primo terzo del miometrio, dove si aggregano formando le «cellule giganti placentari». Poiché queste cellule multinucleate perdono la capacità migratoria ed invasiva, la loro formazione potrebbe rappresentare un meccanismo per prevenire una penetrazione troppo profonda nella cavità uterina.³⁷ È infatti assolutamente necessario che l'invasività del TEV sia regolata molto strettamente: un'invasione incondizionata porta ad anomalie placentari, dalla

placenta accreta alla percreta, ed a condizioni pre-maligne/maligne come la mola vescicolare ed il coriocarcinoma; una invasione insufficiente, d'altro canto, può indurre ritardo di crescita fetale, ipertensione gestazionale e, appunto, preeclampsia.

Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

Bibliografia

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Hypertension in pregnancy*; Washington, DC 2013;20090–692.
- Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(1): 66–71.
- Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 1–7.
- Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definition, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy, *CMAJ* 1997; 157:715–725.
- Payne B, Magee LA, von Dadelszen, et al. Assessment, surveillance and prognosis in preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2011; 25:449–462.
- Martin AC and Brown MA. Renal Complications in Normal Pregnancy. *Comprehensive Clinical Nephrology*, Fifth edition, Elsevier ed, 2014.
- Zhao S, Gu X, Grome LJ, et al. Decreased Nephryn and GLEPP-1, But Increased VEGF, Flt-1, and Nitrotyrosine, Expressions in Kidney Tissue Sections from Women with Preeclampsia. *Reprod Sci* 2009; 16:970–979.
- Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM, et al. Glomerular expression of nephryn and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol Dial Transpl* 2007; 22:1136–1143.
- Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM, et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:e321–e327.
- Chen J, Zhang L, Jin X, et al. Effects of angiogenic factors, antagonists, and podocyte injury on development of proteinuria in preeclampsia. *Reprod Sci* 2013; 20:579–588.
- Homer CS, Brown MA, Mangos G and Davis CK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertension* 2008; 26:295–302.
- Martin AC and Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in preeclampsia? *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:744–748.
- Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103(5 Pt 1):981–91.
- Aghav PA. Rupture of Subcapsular Hematoma of Liver in Severe Preeclampsia with HELLP syndrome: A Nightmare to an Obstetrician. *J of Case Rep* 2016; 6(1):26–29.
- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:159–167.
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000–1006.
- Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, et al. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:501–509.
- Gupta M, Feinberg BB and Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypert* 2018; 12:29–34.
- Neave L and Scully M. Microangiopathic Hemolytic Anemia in Pregnancy. *Transfus Med Rev* 2018; 32(4):230–236.
- Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, et al. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(7):1059–63.
- Chakravarti A and Chakrabarti SD. The neurology of eclampsia: some observations. *Neurol India* 2002; 50: 128–135.
- Demirtas O, Gelal F, Vidinli BD, et al. Cranial MR imaging with clinical correlation in preeclampsia and eclampsia. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11:189–194.
- Tang CH, Wu CS, Lee TH, et al. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan. *Stroke* 2009; 40:1162–1168.
- Manfredi M, Beltramello A, Bongiovanni LG, et al. Eclamptic encephalopathy: imaging and pathogenetic considerations. *Acta Neurol Scand* 1997; 96:277–282.
- Amburgey OA, Chapman AC, May V, et al. Plasma from preeclamptic women increases blood-brain barrier permeability: role of vascular endothelial growth factor signalling. *Hypertension* 2010; 56:1003–1008.
- Choi SJ, Lee JE, Oh SI, et al. Maternal cerebral blood flow and glucose metabolism in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31:177–188.
- Ryan MJ, Gilbert EL, Glover H, et al. Placental ischemia impairs middle cerebral artery myogenic responses in the pregnant rat. *Hypertension* 2011; 58:1126–1131.
- Conde-Agdelo A, Althabe F, Belizam JM, et al. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1026–1035.
- Roberts JM. and Layn KY. Recent insights into the pathogenesis of preeclampsia. *Placenta* 2002; 23:359–372.
- Fogo A. Renal Disease in Pregnancy. *Heptinstall' Pathology of the Kidney* 7th edition, 2015, Lippincott Williams & Wilkins Ed.
- Alsats E, Malassiné A, Tarrade A, et al. Le cytotrophoblaste humain ou le casse-tête du biologiste. *Méd Sci* 1999; 15:1236–1243.
- Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, et al. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5 (10):1186–1199.

33. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99:2139–2151.
34. Martin CBJ, Mc Gaughey HSJ, Kaiser IH, et al. Intermittent functioning of the uteroplacental arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90:819–823.
35. Bombelli F and Castiglioni MT. *Ginecologia e Ostetricia*. Ed Esculapio. 2014
36. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*, 13th Ed. Wolters Kluwer. 2013
37. Moffet-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:656–663.