

# Preeclampsia: Parte 2°: fisiopatologia e trattamento.

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche  
2019, Vol. 31(2) 79–88

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0394936219846823

journals.sagepub.com/home/gtn



Stefano Michelassi

## Abstract

### Preeclampsia

Preeclampsia is a pregnancy-specific disorder usually defined as new-onset hypertension and proteinuria after the 20<sup>th</sup> week of gestation. Preeclampsia is a systemic disease with multiorgan involvement, and it is associated with 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 that induce all the clinical manifestations of the disorder. Delivery is the only curative treatment. Indeed, for the management of preeclampsia one needs to consider both the maternal risks due to continued pregnancy and the fetal risks associated with induced preterm delivery.

## Keywords

Preeclampsia, Endotheliosis, Hypoxia reoxygenation, Endothelial dysfunction

## FISIOPATOLOGIA



Una delle teorie oggi più accettate sulla patogenesi della preeclampsia è quella di una placentazione anomala. Che sia la placenta, e non il feto, a giocare un ruolo chiave in questa malattia è confermato dal fatto che la sua espulsione con il parto ne costituisce la sola cura

definitiva (tanto che la persistenza del quadro clinico dopo il parto deve far sospettare la ritenzione di frammenti di placenta) e che la preeclampsia può complicare il decorso di gravidanze molarie (in cui il feto non è presente). L'alterazione patologica utero-placentare più caratteristica della preeclampsia è un incompleto rimodellamento delle arterie spirali uterine causato da una diminuita invasione endovascolare del trofoblasto, cui possono aggiungersi fenomeni di aterosi acuta con infiltrazione di cellule schiumose nell'intima, con conseguenti ipoperfusione ed infarti placentari.<sup>38,39,40</sup> Come conseguenza dell'incompleto rimodellamento, il diametro medio delle arterie spirali risulta più che dimezzato rispetto a quello di gravidanze normali. Questa ipotesi dell'ischemia placentare è anche sostenuta dall'osservazione sperimentale che la costrizione meccanica di arterie uterine causa ipertensione, proteinuria ed in alcune specie endoteliosi glomerulare.<sup>41</sup> Ma il rimodellamento dei vasi uterini avviene normalmente

nella prima metà della gravidanza e le arterie uterine mostrano aumentati indici di resistenza ben prima che la preeclampsia si renda clinicamente evidente.<sup>42</sup> Ragion per cui è stato proposto un modello di malattia che prevede due fasi successive: la prima, più precoce ed asintomatica, caratterizzata dall'anomala placentazione; la seconda più tardiva (oltre la 20<sup>a</sup> settimana) e caratterizzata dall'esplicitarsi delle manifestazioni cliniche,<sup>43</sup> sostanzialmente tutte attribuibili, come già detto, ad una disfunzione endoteliale e ad una esagerata risposta infiammatoria generalizzate (figura 13).

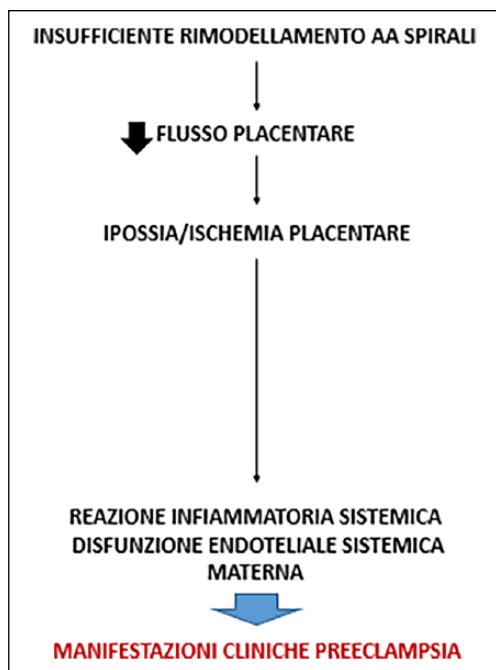
Alcuni Autori ritengono tuttavia poco convincente l'idea che l'ipossia di per sé possa precipitare la patologia preeclamptica. Ad esempio, nelle gravidanze normali il feto si sviluppa normalmente fino alla fine del I trimestre in ambiente ipossico (non essendosi ancora sviluppato un efficiente circolo materno-fetale);<sup>44</sup> ed in modelli *in vitro* (villi coriali) il grado di ipossia sufficiente ad indurre alterazioni simil-preeclamptiche è praticamente incompatibile con la sopravvivenza del feto.<sup>45</sup> Secondo

SOC Nefrologia e Dialisi, USL Toscana Centro, Firenze 2

### Corrispondenza:

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

Email: stefano.michelassi@uslcentro.toscana.it



**Figura 13.** Fisiopatologia della preeclampsia.

tali Autori, più che l'ipossia di per sé, il fattore critico sarebbe l'instaurarsi di una condizione di ipossia/riossigenazione (o ischemia/riperfusion, I/R). La placenta si sviluppa in ambiente a bassa concentrazione di ossigeno ma va incontro a stress metabolico con degenerazione del sinciziotrofoblasto (STB) quando la tensione di ossigeno risale, a suggerire che per il normale trofismo placentare variazioni nella concentrazione di ossigeno siano più importanti del suo valore assoluto.<sup>46</sup> Inoltre, l'esposizione in vitro di villi coriali a gradi di riossigenazione in range fisiologico è in grado di produrre alterazioni preeclampatiche.<sup>47</sup> I danni da I/R sono principalmente dovuti alla produzione di grandi quantità di radicali liberi (es. superossido, ossido nitrico e radicali idrossilici) in gran parte rappresentati da specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species, ROS). Fra queste ultime sono comprese anche molecole non radicali ma ugualmente *reattive*, derivate dall'ossigeno, come il perossido d'idrogeno ed il perossinitrito. All'interno della cellula, le ROS sono prodotte principalmente nei mitocondri, attraverso la catena respiratoria, e nel citosol, mediante il sistema xantina deidrogenasi/xantina ossidasi (XDH/XO). In condizioni di ipossia, il trasporto di elettroni (sotto forma di H<sup>+</sup>) lungo la catena respiratoria mitocondriale (che al termine prevede come accettore finale l'ossigeno molecolare) localizzata nelle creste ad un certo punto si arresta causando un accumulo di elettroni a monte del blocco. Quando nella matrice torna disponibile ossigeno in grandi quantità (riossigenazione), gli elettroni accumulati continuano in parte *fisiologicamente* la loro corsa fino in

fondo alla catena respiratoria dove si riversano nella matrice producendo ATP e vengono smaltiti legandosi all'ossigeno per formare acqua. Ma gran parte degli elettroni accumulati comincia invece a *colare* dalle creste nella matrice andando a legarsi all'ossigeno senza completare il percorso, producendo in questo caso non più acqua ma superossido.<sup>48</sup> Il sistema XDH/XO è un oloenzima che metabolizza (ossida) varie purine ad acido urico. Mentre l'isoforma XDH utilizza come accettore di elettroni il NAD, che viene ridotto a NADH, l'isoforma XO utilizza l'ossigeno molecolare che viene trasformato in superossido.<sup>49</sup> In placente preeclampatiche i mitocondri mostrano alterazioni morfologiche (perdita di creste) ed elevata perossidazione lipidica (di cui è responsabile l'anione superossido)<sup>50</sup> e l'attività XO è aumentata e co-localizzata con residui di nitrotirosina (marker di stress ossidativo).<sup>48</sup>

Attraverso l'aumentato stress ossidativo, l'I/R (o alternativamente l'ischemia di per sé) è in grado di stimolare la produzione intracellulare di citochine infiammatorie come il TNF- $\alpha$ , presente in elevate quantità nelle placente (con TNF- $\alpha$  mRNA) e nel plasma di donne preeclampatiche,<sup>51,52</sup> aumentare l'espressione di molecole con effetti negativi sulle cellule endoteliali (PDGF, ET-1, PAI-1, ecc.), anch'esse aumentate nella preeclampsia, ed indurre attivazione endoteliale.<sup>53,54,55</sup> L'eccessiva produzione di ROS intramitocondriale può anche danneggiare gli stessi mitocondri e far rilasciare nel citosol citocromo C, che ha la capacità di attivare le caspasi ed indurre apoptosi e quindi essere concausa degli ingigantiti fenomeni di apoptosi rilevabili nel STB di placente preeclampatiche. Anche l'immissione in circolo di frammenti villosi può indurre l'espressione di citochine infiammatorie ed attivazione endoteliale. Tutti questi meccanismi contribuiscono alla reazione infiammatoria ed alla disfunzione endoteliale sistemiche della preeclampsia. Lo stress ossidativo sarebbe anche responsabile dei fenomeni di aterosclerosi acuta osservabili nelle arterie deciduali e miometriali preeclampatiche (figura 14).

Ma c'è un altro fatto da considerare (e da spiegare). Abbiamo detto che la caratteristica patologica uteroplacentare più distintiva della preeclampsia è rappresentata dalla difettosa placentazione, e tutti i meccanismi fisiopatologici teorizzati partono da questa considerazione. Il problema è che non è sempre così. La preeclampsia può essere suddivisa in una forma precoce (*early*) ed una forma tardiva (*late*) a seconda che le manifestazioni cliniche compaiano prima o dopo la 33<sup>a</sup> settimana di gravidanza. La forma precoce è caratterizzata da reperti patologici di placente piccole, con aree di necrosi ischemica o emorragica estese fino alla decidua basale, e dalle alterazioni già descritte di alterata placentazione con ridotta invasività del trofoblasto endovascolare (TEV) ed incompleta trasformazione delle arterie spirali; le manifestazioni cliniche sono spesso severe e si associano

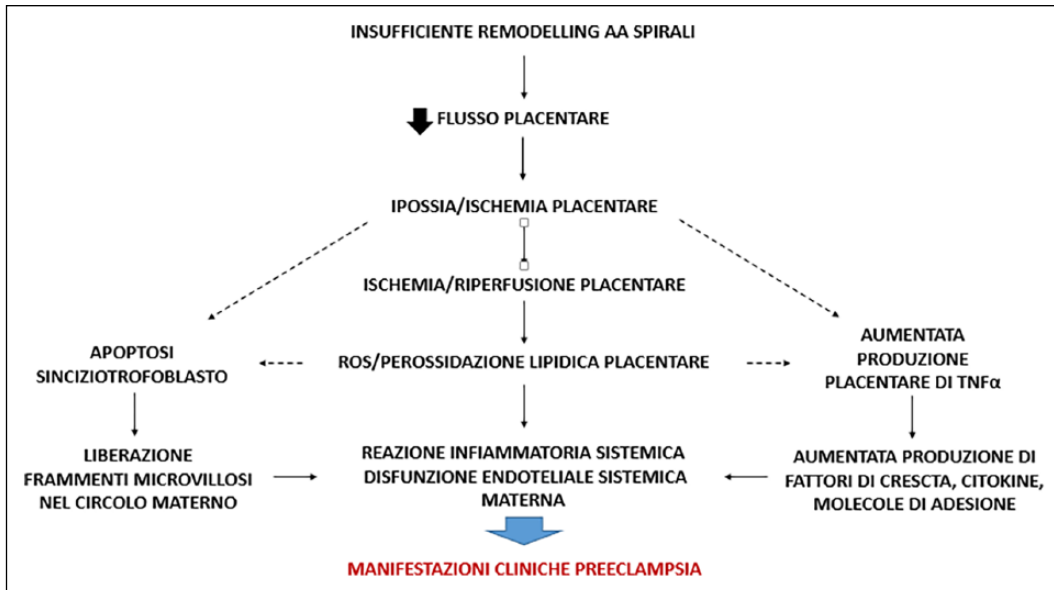


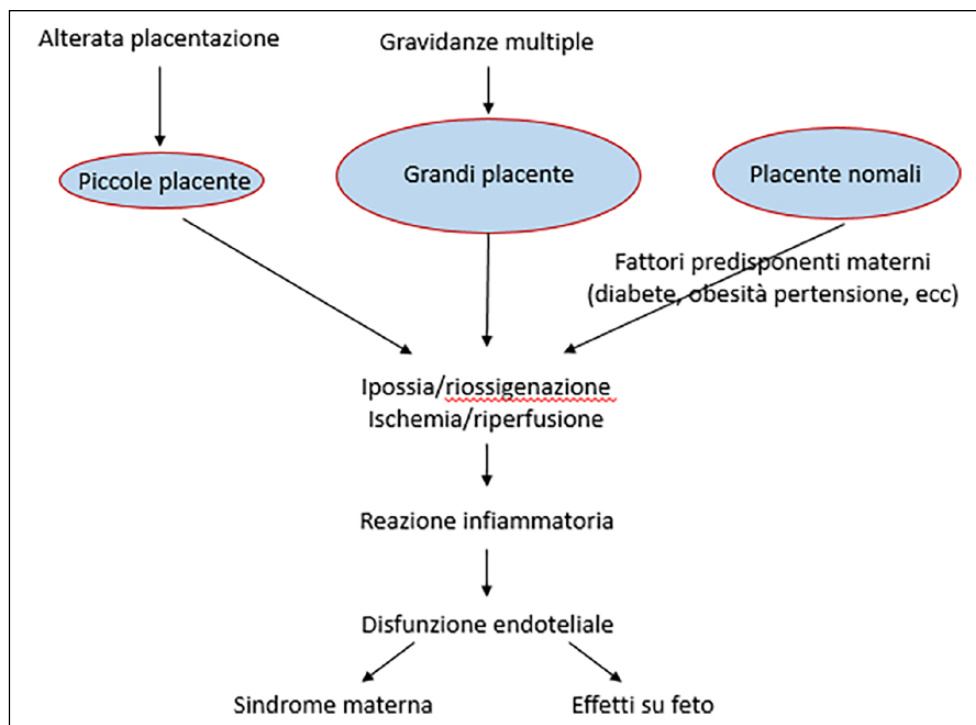
Figura 14. Fisiopatologia della preeclampsia.

più frequentemente a ritardo di crescita fetale (intrauterin growth restriction, IUGR) con necessità di indurre il parto preceocemente. Nelle forme tardive, oltretutto più frequenti, la placenta ha invece un aspetto spesso macroscopicamente poco alterato e l'istologia richiama semplicemente il quadro della placenta post-termine, con solo eventuali focolai di necrosi ischemica e soprattutto senza alterazioni significative a carico delle arterie spirali, tanto da risultarne in alcuni casi una iperperfusione placentare;<sup>56,57,58</sup> generalmente le manifestazioni cliniche sono più modeste, il parto naturale a termine ed il peso del neonato alla nascita normale. Una delle forze dell'ipotesi della I/R sta nel fatto che essa può appunto spiegare la comparsa di preeclampsia anche in donne con normale placentazione. Come già detto, in gravidanza, la perfusione dello spazio intervilloso sarebbe fisiologicamente intermittente e soggetta a fluttuazioni, dipendenti dal variabile grado di entità e durata delle fasi di vasocostrizione nelle arterie spirali, che possono indurre uno stress ossidativo *basale* nella gravidanza normale. La variabilità del flusso ematico e la possibilità di periodi di ipossia aumentano ulteriormente verso il termine della gravidanza per effetto combinato di un aumento delle contrazioni uterine<sup>59,60</sup> e di un' aumentata estrazione fetale di ossigeno. Il sistema diventa così a rischio di insulti di tipo I/R e di un aumentato stress ossidativo che, nel caso raggiunga livelli critici, potrà indurre la preeclampsia. Questo rischio aumenta ovviamente in modo esponenziale se la madre è affetta da patologie che possono compromettere già *di base* la perfusione placentare. E questo può spiegare come mai obesità, diabete ed ipertensione costituiscano fattori di rischio per (*late*) preeclampsia in assenza di alterata placentazione. Lo stesso può dirsi nei casi in cui, nonostante un flusso normale nelle arterie spirali, il fabbisogno di

ossigeno placentare sia aumentato come ad esempio nelle placente *grandi* per gravidanze multiple (figura 15).

In sostanza, una visione attuale considera già la gravidanza fisiologica una condizione infiammatoria e di attivazione endoteliale di basso grado. L'entità dello stato infiammatorio e della disfunzione endoteliale aumenterebbero progressivamente nella preeclampsia tardiva e precoce, parallelamente ad una gradualità di alterazioni cliniche e istologiche. In altre parole, questa *continuum theory* propone la preeclampsia come una forma esagerata della *normale* risposta infiammatoria caratteristica della gravidanza fisiologica. Compatibili con questa ipotesi sono anche due osservazioni: 1) il TEV non mostra mai caratteristiche invasive *tutto o nulla*; piuttosto, andando dalle gravidanze normali a quelle preeclamptiche, è presente un gradiente nella percentuale di arterie deciduali e miometriali invase dal trofoblasto;<sup>61</sup> 2) un quadro di endoteliosi renale è stato descritto anche in gravidanze non preeclamptiche.<sup>30</sup>

Apriamo una parentesi, appare intrigante ed al momento non completamente risolto, anche il rapporto tra preeclampsia e IUGR. Quest'ultima condizione, definita come incapacità del feto a raggiungere il suo potenziale di crescita geneticamente determinato, ha un alto rischio di morbilità e mortalità neonatali e può essere dovuta a molte cause ma nella maggior parte dei casi che non sono associati a malformazioni congenite, anomalie genetiche o infezioni, sembra anch'essa riconducibile ad una malperfusione placentare secondaria all'inadeguato *remodeling* delle arterie spirali uterine. Alcuni Autori<sup>62</sup> speculano che il grado di deficit di rimodellamento delle arterie spirali condizioni il quadro clinico: se basso, associato a minimo interessamento placentare; se intermedio, a IUGR isolato o preeclampsia tardiva; se



**Figura 15.** “Continuum theory” della preeclampsia. Spettro completo di alterazioni placentari fra gravidanza normale, *early* e *late* preeclampsia.

elevato, a IUGR con preeclampsia precoci. Altri Autori<sup>63</sup> comunque non hanno confermato differenze significative di invasione trofoblastica tra preeclampsia con e senza IUGR ed hanno invece rilevato una ipermaturità villosa statisticamente più comune nella preeclampsia associata a IUGR. Sulla base di tali osservazioni, essi ipotizzano che preeclampsia con e senza IUGR siano invece due entità patogeneticamente distinte. Mentre una patologia della circolazione deciduale (inadeguato remodeling delle arterie spirali, trombosi, aterosi acuta e necrosi fibrinoide) caratterizzerebbe la preeclampsia, un’alterata morfologia placentare (dei villi placentari) sarebbe caratteristica dell’IUGR. In questo senso, la preeclampsia sarebbe una patologia della madre mentre l’IUGR una patologia della placenta.

A questo punto, riconsiderando lo schema fisiopatologico riportato in figura 15, rimangono però (almeno) altri due punti interrogativi. Il primo a monte: da cosa è causata l’alterata placentazione? Il secondo a valle: quali sono i fattori principali che mediano la disfunzione endoteliale dopo che si è instaurato un fenomeno di I/R? A tutt’oggi non esistono risposte certe a nessuna delle due domande ma solo alcune ipotesi ed alcune osservazioni sperimentali.

Riguardo al primo punto, sono state proposte una teoria genetica ed una immunologica, in parte intersecate. Che siano implicati fattori genetici è suggerito dal maggiore rischio di sviluppare preeclampsia in donne con anamnesi familiare positiva per preeclampsia, con precedente

gravidanza già complicata da preeclampsia, con partner maschi le cui madri siano state affette da preeclampsia (N.B.: le suocere sono sempre un problema...) o con partner maschi le cui ex-mogli siano state affette da preeclampsia (ovviamente in questi casi il problema non sono le ex-mogli ma i partner maschi!). Tali osservazioni indicano che possono essere coinvolti geni sia materni sia paterni. Nessun singolo gene è stato finora incriminato con certezza ma molti sono stati candidati, fra cui quelli dell’angiotensinogeno, dell’eNOS, dello STOX1 (gene che codifica una proteina legata al DNA interessata nella regolazione dei livelli di radicali liberi e nell’omeostasi mitocondriale placentare)<sup>64</sup> e di molecole attivanti il sistema di segnale Notch (recettore transmembranario che regola le interazioni fra cellule adiacenti ed i programmi cellulari di proliferazione, differenziazione ed apoptosi).<sup>65,66</sup> Sono state suggerite anche alterazioni epigenetiche perché la metilazione del DNA, che potrebbe giocare un ruolo importante negli adattamenti materni alla gravidanza, risulta diminuita nella gravidanza normale ed aumentata nella preeclampsia.<sup>67,68</sup>

L’ipotesi immunologica nasce dalla considerazione che la gravidanza costituisce un incontro fra il sistema immunologico materno ed antigeni paterni (sperma), e sembra confermata dal maggior rischio di preeclampsia nelle primipare, in caso di nuovo partner o di lungo intervallo intergravidico in gravidanze successive, in casi di donazione di uova o di uso di barriere contraccettive. In

altre parole, in tutti i casi in cui l'esposizione agli antigeni paterni sia stata in precedenza limitata e quindi non sufficiente ad indurre una tolleranza immunologica. Durante la normale gravidanza infatti la risposta immunitaria materna verso gli antigeni paterni del seme deve essere modulata in modo da poter ottenere una tolleranza immunologica verso il feto. Questa risposta interessa alcuni sottogruppi delle cellule T, in particolare le cellule Th1 e Th17, che mostrano un profilo infiammatorio ed iperergico, e le cellule Th2 e Treg, che invece hanno un profilo antinfiammatorio e di tolleranza. Questa tolleranza non deve compromettere la capacità di combattere infezioni e malattie e si basa pertanto su un delicato equilibrio fra i due profili.

I meccanismi immunologici che intervengono nella patogenesi della preeclampsia riguarderebbero sia l'immunità cellulare che quella umorale. Nelle donne affette da preeclampsia, i livelli di Th1 e Th17 rimangono normali, ma quelli di Th2 e Treg diminuiscono spostando l'equilibrio verso una maggiore attività proinfiammatoria ed iperreattiva<sup>69,70</sup> che favorirebbe la scarsa placentazione, l'esagerata reazione infiammatoria e la disfunzione endoteliale.<sup>71</sup> Anche l'immunità innata può giocare un ruolo critico. L'interazione fra cellule NK deciduali e molecole del complesso MHC espresse dal trofoblasto regola lo sviluppo placentale<sup>72</sup> e nella preeclampsia è presente una iperattività NK deciduale che può contribuire alla inefficace placentazione.<sup>73</sup>

L'aumentata attività Th1 induce anche le cellule B a produrre ATC. Nonostante diminuiti livelli di renina, angiotensina I ed angiotensina II, nella preeclampsia l'ipertensione arteriosa è attribuita ad un aumento delle resistenze periferiche causato da un'aumentata sensibilità ai mediatori vasocostrittori fra cui (anche) i componenti del sistema renina-angiotensina.<sup>74</sup> Nel siero di donne con preeclampsia è stato descritto un autoanticorpo IgG capace di stimolare i recettori tipo I dell'angiotensina II e che, agendo sugli stessi recettori presenti sulle cellule trofoblastiche, potrebbe contribuire a bloccare l'invasione del citotrofoblasto.<sup>75,76</sup> Questo anticorpo sembra comparire nel siero dopo 20 settimane di gravidanza e scomparire dopo il parto.<sup>77</sup> Potrebbe avere un ruolo anche in altre forme di danno endoteliale, essendo stato documentato anche in pazienti con rigetto acuto vascolare di trapianto renale.<sup>78</sup>

Fra gli altri mediatori proposti per la disfunzione endoteliale, merita un cenno il sistema dell'eme ossigenasi (HO), enzima che converte l'eme in biliverdina (poi trasformata in bilirubina dalla biliverdina reductasi) con liberazione di monossido di carbonio (CO). Una normale attività HO sembra cruciale per un corretto sviluppo placentare ed una fisiologica invasione del trofoblasto.<sup>79,80</sup> Il meccanismo d'azione non è certo ma da un lato bilirubina e biliverdina sono potenti antiossidanti e dall'altro il CO è un potente vasodilatatore<sup>81</sup> ed inibisce la produzione di

sFlt1 (v. in seguito).<sup>82</sup> Dati in letteratura depongono per una diminuita attività HO in donne affette da preeclampsia.<sup>83</sup> La teoria dell'HO/CO potrebbe spiegare la riduzione del rischio di preeclampsia in donne che fumano<sup>84</sup> o che vivono in aree con maggiori livelli di CO ambientale.<sup>85</sup>

Riguardo al secondo punto, molte sono le ipotesi proposte ma quella oggi prevalente suggerisce uno squilibrio fra sostanze angiogeniche ed antiangiogeniche. I principali fattori angiogenici secreti dal trofoblasto ed essenziali per l'angiogenesi placentare sono il vascular endothelial growth factor (VEGF), il placental growth factor (PlGF) ed il transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). Una volta liberati in circolo, questi fattori agiscono su recettori presenti sulla superficie delle cellule endoteliali mantenendole in fase di relativa quiescenza (prevalente produzione di NO e PGI e minore attività di adesione leucocitaria, piastrinica, ecc.). In particolare, VEGF e PlGF si legano al recettore fms-like tyrosine kinase 1 (Flt1) ed il TGF- $\beta$ 1 ad un complesso recettoriale che comprende il corecettore Endoglin (Eng). Questi due recettori sono riscontrabili in forma solubile anche nel sangue di donne in gravidanza (rispettivamente sFlt1 e sEng) e nella preeclampsia i livelli circolanti di sFlt1 e sEng sono molto più elevati che nella gravidanza fisiologica. Quindi, l'ipotesi è che i recettori solubili sFlt-1 e sEng si leghino a VEGF, PlGF e TGF- $\beta$ 1 nel sangue, impedendo loro di svolgere la fisiologica azione angiogenica sui recettori endoteliali.<sup>86,87</sup> In loro assenza l'endotelio rimane più facilmente attivabile da vari stimoli (shear stress, citochine, ecc.) a produrre sostanze ad attività proinfiammatoria e vasocostrittiva (TXA2, ROS, ecc.) e ad indirizzarsi così verso la disfunzione endoteliale (figura 16).

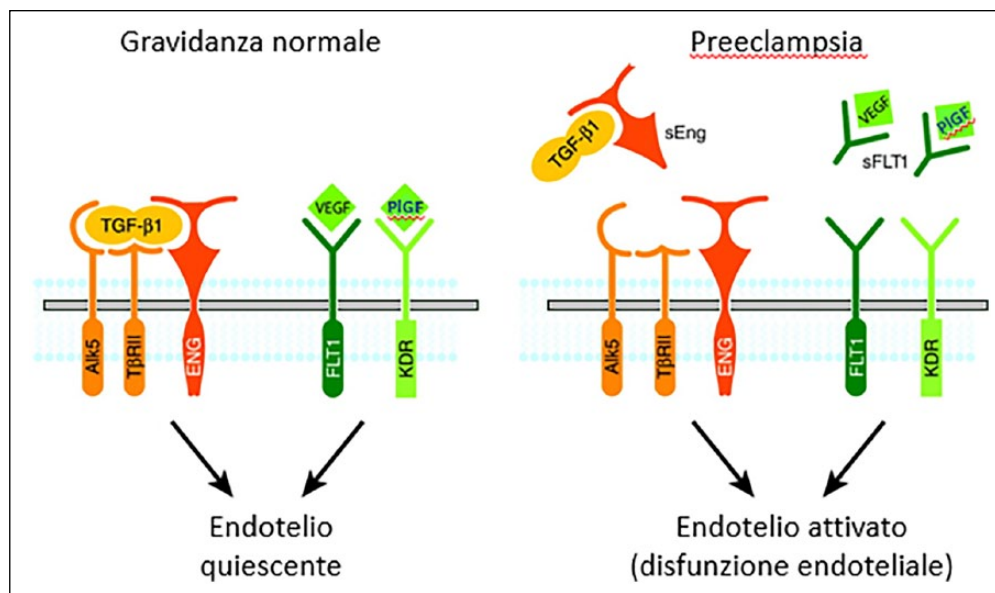
## Trattamento

Ai fini del trattamento è utile suddividere la preeclampsia in due forme, *grave* e *lieve*, a seconda della presenza o meno di *almeno una* delle caratteristiche cliniche elencate in figura 17. Rispetto a classificazioni precedenti sono state tolte dalla classificazione la proteinuria massiva (>5 g/die) perché non sembra correlare significativamente con la prognosi, ed il ritardo di crescita fetale, perché affrontato in modo simile sia in gravidanze preeclamptiche che non preeclamptiche.

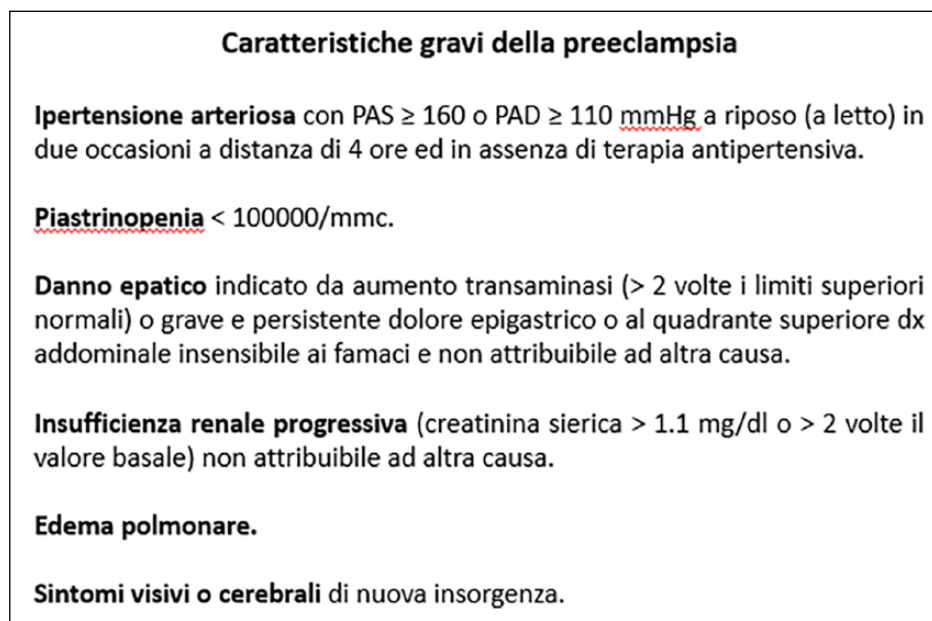
Concetto fondamentale è che l'unica cura definitiva della preeclampsia è il parto con espulsione del prodotto del concepimento e di tutta la placenta.<sup>88</sup>

Scopo del trattamento è minimizzare i rischi materni e nello stesso tempo massimizzare la maturazione fetale, tenendo comunque presente che *prima* viene la salute della madre e *poi* quella del prodotto del concepimento.

Quindi, il problema principale è quello di decidere, caso per caso e giorno per giorno, se indurre il parto o far proseguire la gravidanza. I criteri su cui basare la scelta



**Figura 16.** Squilibrio fra fattori angiogenici ed antiangiogenici nella preeclampsia.



**Figura 17.** Caratteristiche cliniche gravi della preeclampsia.

sono due ed intrecciati fra loro: l'età gestazionale e la gravità della preeclampsia.

Ad un'età gestazionale  $< 24$  settimane, in presenza di preeclampsia grave non è opportuno proseguire la gravidanza a causa dell'alto rischio per la madre e della comunque grave prognosi per il feto.<sup>89,90</sup> In tal caso è fondamentale un corretto *counselling* con i genitori che dovranno essere coinvolti nella scelta fra l'immediato espletamento del parto ed una gestione conservativa che esporrebbe madre e feto ad elevatissimo rischio di complicanze. In assenza di caratteristiche cliniche gravi e con stabilità del quadro clinico è raccomandato un

atteggiamento conservativo con frequente rivalutazione clinica.

Fra le 24 e le 34 settimane, caratteristiche cliniche *molto* gravi (es. ipertensione arteriosa severa non controllata, eclampsia, edema polmonare acuto, distacco di placenta, ematoma epatico sottocapsulare, piastrinopenia  $< 50,000/\text{mmc}$ ) indicano l'immediata induzione del parto. In alcuni casi (ad esempio sintomi possibili premonitori di eclampsia, insufficienza renale, HELLP progressivamente ingravescente) il parto può essere procrastinato di 24-48 ore, tempo utile per indurre la maturazione polmonare fetale con corticosteroidi. Tuttavia, considerando che il

prolungamento della gravidanza di 7-15 gg migliora significativamente gli esiti neonatali a breve termine, qualora le condizioni materne e fetali lo permettano può (e deve) essere continuato un atteggiamento di attesa. A maggior ragione un trattamento conservativo è l'indicazione in caso di preeclampsia lieve.<sup>91,92</sup>

Anche fra 34 e 37 settimane il trattamento deve continuare ad essere conservativo per quanto possibile allo scopo di permettere la crescita e maturazione fetali ma le forme più gravi richiedono necessariamente il parto.<sup>92,93</sup> Dopo le 36-37 settimane, ovviamente, l'induzione del parto è sempre la regola.<sup>94,95</sup>

## Terapia antipertensiva

Va chiarito anzitutto che la terapia antipertensiva *non* modifica il decorso della preeclampsia. Essa serve *solo* a ridurre il rischio di complicazioni materne (emorragia cerebrale, edema polmonare acuto, eclampsia). Va anche detto che non esiste consenso assoluto né sui valori pressori ai quali iniziare la terapia né sui valori pressori da raggiungere né sui farmaci da utilizzare.

Il trattamento antipertensivo è sempre raccomandato con una pressione arteriosa sistolica  $\geq 160$  o diastolica  $\geq 110$  mmHg ma più controverso con valori di pressione sistolica 140-160 e diastolica 90-110 mmHg. Lo scopo della terapia è abbassare la pressione arteriosa per diminuire la morbidità materna ma allo stesso tempo mantenere un adeguato flusso utero-placentare. Una riduzione troppo aggressiva della pressione può essere dannosa per il feto e comunque è generalmente considerata *target* accettabile una pressione arteriosa intorno a 140/90 mmHg.<sup>96</sup>

Per quanto riguarda i farmaci da impiegare, in Italia sono utilizzabili i seguenti:<sup>6,97</sup>

- NIFEDIPINA a lento rilascio 20 mg, 1-2 volte/die per os fino ad un massimo di 120 mg/die.
- METILDOPA 250-500 mg, 2-4 volte/die per os fino ad un massimo di 2,000 mg/die.
- LABETALOLO 100-400 mg, 2-4 volte/die per os fino ad un massimo di 2,400 mg/die.
- CLONIDINA 150-300 mg, 2-3 volte/die per os fino ad un massimo di 900 mg/die.

Non esiste alcuna evidenza sulla superiorità di ciascun farmaco sugli altri, ed è opinione generale che la scelta debba essere valutata caso per caso in base all'esperienza del medico ed alla tolleranza della paziente.

ACE-inibitori ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sono controindicati perché associati a malformazioni fetali. Sono sconsigliati anche alcuni beta-bloccanti (permessi labetalolo ed oxprenololo), perché possono indurre bradicardia fetale, ed i diuretici, perché la preeclampsia è una condizione di per sé associata a deplezione volemica efficace e quindi il loro uso non appare

razionale al pari di una restrizione dietetica di sodio. Peraltro, non esistono dati certi su un effetto dannoso dei diuretici in gravidanza e tali farmaci possono essere somministrati se indicati per altre comorbidità materne.

In caso di crisi ipertensiva sono proposti i seguenti schemi di trattamento:<sup>96,97</sup>

- NIFEDIPINA A LENTO RILASCIO 20 mg per os da ripetere ogni 30 minuti fino ad un massimo di 3 somministrazioni. Altri Autori consigliano invece l'uso di nifedipina 10 mg ad azione rapida da assumere per os ogni 15-30 minuti fino ad un massimo di 3 somministrazioni. In ogni caso, ottenuta la risoluzione della crisi ipertensiva, è possibile continuare il farmaco come terapia di mantenimento alla posologia sopra riportata. L'effetto della nifedipina può essere potenziato dalla profilassi con solfato di magnesio.
- LABETALOLO 200 mg per os, ripetibile se necessario dopo 1 ora. Una volta normalizzata la pressione arteriosa, il farmaco può essere continuato come terapia di mantenimento alla posologia già riportata.
- LABETALOLO 20 mg e.v. in bolo (in 1 minuto), se necessario seguito in ordine da 40, 80, 80, 80 mg ogni 10-15 minuti (cioè, con una dose cumulativa massima di 300 mg) e quindi da proseguire per os alla posologia di mantenimento. In alternativa è possibile effettuare un'infusione continua di labetalolo in pompa (dopo diluizione di 1 fiala da 100 mg in 100 mL di soluzione fisiologica in modo da ottenere una concentrazione di 1 mg/mL) ad una velocità iniziale di 4 mL/ora (=4 mg/ora) con la possibilità di raddoppiarla ogni 30 minuti fino ad un massimo di 160 mL/ora (=160 mg/ora). Qualora le condizioni cliniche controindichino una idratazione eccessiva, può essere mantenuta la velocità di infusione di 4 mL/ora raddoppiando ogni 30 minuti la concentrazione del farmaco.

## Nuovi potenziali aspetti terapeutici

Le più recenti acquisizioni sulla patogenesi della preeclampsia hanno condotto alla ricerca di strategie terapeutiche mirate a tentare di correggere lo squilibrio tra fattori angiogenici ed antiangiogenici, ritenuto oggi snodo cruciale della malattia. Questo risultato può essere teoricamente raggiunto sia attivando fattori angiogenici sia inibendo quelli antiangiogenici.

- La riduzione dei livelli plasmatici di sFlt-1 in donne con *early* preeclampsia grave, ottenuta mediante aferesi (con destrano caricato negativamente<sup>98</sup> o contenente ATC anti-sFlt-1<sup>99</sup>), è risultata efficace nel migliorare la proteinuria e l'ipertensione. Da rilevare che gli inibitori di pompa protonica (PPI)

sono risultati efficaci sia sperimentalmente<sup>100</sup> che clinicamente<sup>101</sup> nel ridurre la concentrazione plasmatica di sFlt-1 e di altri potenziali mediatori della malattia (sEng, ET-1).

- In modelli animali di preeclampsia, l'aggiunta di PIGF corregge lo squilibrio e mantiene pressione arteriosa e filtrato glomerulare.<sup>102</sup> In questo caso sono le statine ad aver dimostrato la capacità di up-regolare l'espressione di PIGF e migliorare il quadro clinico in modelli sperimentali di preeclampsia.<sup>103</sup>
- In modelli animali,<sup>104,105</sup> l'aggiunta di VEGF riduce i livelli plasmatici di sFlt-1 e migliora ipertensione arteriosa, disfunzione endoteliale e danno renale (proteinuria, filtrato glomerulare, endoteliosi glomerulare).
- Infine, sempre in modelli animali, anche il blocco del recettore dell'endotelina (ET-1) previene la comparsa di preeclampsia.<sup>106,107</sup>

Comunque, in molti degli studi sopradetti il miglioramento clinico si associa ad un prolungamento della gravidanza. Poiché la correzione del rapporto tra fattori angiogenici ed antiangiogenici non ha effetti su aspetti patologici come l'aterosi acuta della *early* preeclampsia, va anche tenuto conto che il prolungamento di gravidanze in corso di ipoperfusione placentare potrebbe essere associato ad aumentato rischio di aborti.

#### 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

38. Von Dadelszen P, Magee LA and Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2):143–148.
39. Staff AC, Jhnsen GM, Dechend R, et al. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors. *J Reprod Immunol* 2014; 101–102:120–126.
40. Lim KZ, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasions is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997; 151:1809–1818.
41. Alexander BT, Llinas MT, Kruckeberg WC, et al. L-arginine attenuates hypertension in pregnant rats with reduced uterine perfusion pressure. *Hypertension* 2004; 43:832–836.
42. Gomez O, Figueras F, Martinez JM, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:802–808.
43. Roberts JM. Preeclampsia: What we know and what we don't know. *Semin Perinatol* 2000; 24:24–28.
44. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 2000; 157:2111–2122.
45. Hung TH and Graham JB. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006; 45(3):189–200.
46. Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, et al. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblastic mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83:1697–1705.
47. Du G, Mouithys-Michalad A and Sluse FE. Generation of superoxide anion by mitochondria and impairment of their function during anoxia and reoxygenation in vitro. *Free Radic Biol Med* 1998; 25:1066–1074.
48. Granger DN and Korhuis RJ. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:311–332.
49. Wang Y and Walsh SW. Placental mitochondria as a source of oxidative stress in pre-eclampsia. *Placenta* 1998; 19:581–586.
50. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, et al. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:915–920.
51. Wang I and Walsh SW. TNF alpha concentration and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas. *J Reprod Immunol* 1996; 32:157–169.
52. Hajjar KA, Hajjar DP, Silverstein RL, et al. Tumor necrosis factor-mediated release of platelet-derived growth factor from cultured endothelial cells. *J Exp Med* 1987; 166:235–245.
53. Marsden PA and Brenner BM. Transcriptional regulation of the endothelin -1 gene by TNF-alpha. *Am J Physiol* 1992; 262:C854–C861.
54. van Hisbergh VW, Kooistra T, van der Berg EA, et al. Tumor necrosis factor increases the production of plasminogen activator inhibitor in human endothelial cells in vitro and in rats in vivo. *Blood* 1998; 72:1467–1473.
55. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM, et al. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2):143–148.
56. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, et al. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta* 2014; 35(3):202–206.
57. Mariuzzi GM and Cavazzini L. Patologia della gravidanza. In *Lanza G Anatomia patologica sistemica* 1978, Ed Piccin.
58. Lees MH, Hill JD, Ochner AJ III, et al. Maternal placental and myometrial blood flow of the Rhesus monkey during uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110:68–81.
59. Borell U, Fernstrom I, Ohlson L, et al. An arteriographic study of the blood flow through the uterus and the placenta at midpregnancy. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1965; 44:22–31.
60. Meekins JW, Pijnenborg M, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101:669–674.



61. Doridot L, Passet B, Mehats C, et al. Preeclampsia-like symptoms induced in mice by fetoplacental expression of STOX1 are reversed by aspirin treatment. *Hypertension* 2013; 61:662–668.
62. Burton GJ and Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(2S):S745–S768.
63. Milosevic-Stevanovic J, Krstic M, Radovic-Janosevic D, et al. Preeclampsia with and without intrauterine growth restriction—Two pathogenetically different entities? *Hypertens Pregnancy* 2016; 35(4):573–582.
64. Doridot L, Passet B, Méhats C, et al. Preeclampsia-like symptoms induced in mice by fetoplacental expression of STOX1 are reversed by aspirin treatment. *Hypertension* 2013; 61:662–668.
65. Afshar Y, Jeong JW, Roqueiro D, et al. Notch1 mediates uterine stromal differentiation and is critical for complete decidualization in the mouse. *FASEB J* 2012; 26: 282–294.
66. Cobellis L, Mastrogiacomo A, Federico E, et al. Distribution of Notch protein members in normal and preeclampsia-complicated placentas. *Cell Tissue Res* 2007; 330: 527–534.
67. White WM, Brost BC, Sun Z, et al. Normal early pregnancy: transient state of epigenetic change favoring hypomethylation. *Epigenetics* 2012; 7:729–734.
68. White WM, Brost BC, Sun Z, et al. Genome-wide methylation profiling demonstrates hypermethylation in maternal leukocyte DNA in preeclamptic compared normotensive pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2013; 32:257–269.
69. Burma A, Cohen D, Veraar K, et al. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation. *Hypertension* 2012; 60:1332–1337.
70. Wang WJ, Hao CF, Yi L, et al. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J Reprod Immunol* 2010; 84:164–70.
71. Saito S and Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59(2):161–173.
72. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006; 12(9):1065–1074.
73. Zhang Z, Gong F, Jia L, et al. Studies on activity of NK cells in preeclampsia patients. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24(5):473–475.
74. Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126(8):537–544.
75. Xia Y and Kellems RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: preeclampsia and beyond. *Circ Res* 2013; 113(1):78–87.
76. Kobayashi Y, Yamamoto T, Chishima F, et al. Autoantibodies isolated from patients with preeclampsia induce soluble endoglin production from trophoblast cells via interactions with angiotensin II type 1 receptor. *Am J Reprod Immunol* 2015; 73:285–291.
77. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension* 2011; 58(1): 77–84.
78. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, et al. Angiotensin ii type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *New Eng J Med* 2005; 352:558–569.
79. Wong RJ, Zhao H and Stevenson DK. A deficiency in haem oxygenase-1 induces fetal growth restriction by placental vasculature defects. *Acta Paediatr* 2012; 101:827–834.
80. McCaig D and Lyall F. Inhibitors of heme oxygenase reduce invasion of human primary cytotrophoblast cells in vitro. *Placenta* 2009; 30:536–538.
81. Cao J, Inoue K, Li X, et al. Physiologic significance of heme oxygenase in hypertension. *Int J biochem Cell Biol* 2009; 41:1025–1033.
82. Cudmoe M, Ahmad S, Al-Ani B, et al. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation* 2007; 115:1789–1797.
83. Baum M, Schiff E, Kreiser D, et al. End-tidal carbon monoxide measurements in women with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:900–903.
84. Wikström AK, Stephansson O and Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension* 2010; 55:1254–1259.
85. Zhai D, Guo Y, Smith G, et al. Maternal exposure to moderate ambient carbon monoxide is associated with decreased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:57. e1–e9.
86. Govender N, Naicker T and Moodley J. Maternal imbalance between proangiogenic and anti-angiogenic factors in HIV-infected women with pre-eclampsia. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24(5):174–179.
87. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fmslike tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111(5):649–658.
88. Sibai B, Dekker G and Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785–799.
89. Jenkins SM, Head BB and Hauth JC. Severe preeclampsia at 25 weeks of gestation: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:790–795.
90. Budden A, Wilkinson L, Buksh MJ, et al. Pregnancy outcome in women presenting with pre-eclampsia at less than 25 weeks gestation. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2006; 46:407–412.
91. Haddad B, Deis S, Goffinet F, et al. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1590–1595.
92. Société française d'anesthésie et de réanimation. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société française de médecine périnatale. Société française de néonatalogie. Multidisciplinary management of severe preeclampsia (PE). *Experts' guidelines 2008. Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28:275–281.
93. Pottecher T and Luton D. *Prise en Charge Multidisciplinaire de la Prééclampsie*. Issy Les Moulineaux, France: Elsevier Masson SAS 2009.
94. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational

- hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:979–988.
95. Haddad B and Sibai BM. Expectant management in pregnancies with severe preeclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:143–151.
  96. Kee-Ha L. Preeclampsia, Medscape, 2018 Feb 16. <https://emedicine.medscape.com/article/1476919-overview#a2> accessed 20 febbraio 2018
  97. Maronzio L and Benedetto C. La preeclampsia. *Linee Guida AIPE* 2013. <http://www.sigo.it/wp-content/uploads/2015/10/linee-guida-aipe-20131.pdf> accessed 20 febbraio 2018
  98. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011; 124:940–950.
  99. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, et al. Removal of soluble fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *JASN* 2016; 27:903–913.
  100. Onda K, Tong S, Beard S, et al. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. *Hypertension* 2017; 69:457–468.
  101. Saleh L, Samantar R, Garrelds I M, et al. Low soluble fms-like tyrosine kinase-1, endoglin, and endothelin-1 levels in women with confirmed or suspected preeclampsia using proton pump inhibitors. *Hypertension* 2017; 70: 594–600.
  102. Spradley FT, Tan AY, Joo WS, et al. Placental growth factor administration abolishes placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension* 2016; 67:740–747.
  103. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:1451–1455.
  104. Li Z, Zhang Y, Ying Ma J, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension* 2007; 50:686–692.
  105. Bergmann A, Ahmad S, Cudmore M, et al. Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1857–1867.
  106. Saleh L, Verdonk K, Visser W, et al. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016; 10:282–293.
  107. Bakrania B, Duncan J, Warrington JP and Granger JP. The endothelin type a receptor as a potential therapeutic target in preeclampsia. *Int J Mol Sci* 2017; 18:E522.