



Ricerca

Preeclampsia: focus sulla disfunzione renale

Carolina Conte¹, Paola Romagnani²

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze; ² Unità complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS e Università degli Studi di Firenze

Sommario

La preeclampsia è una grave complicanza della gravidanza tradizionalmente attribuita a difetti della placentazione. Recenti evidenze suggeriscono però un ruolo primario del rene materno. Alterazioni dei progenitori renali e dei meccanismi di rinnovamento podocitario, regolati dagli estrogeni, possono compromettere l'adattamento renale all'aumentato filtrato glomerulare della gravidanza, favorendo proteinuria, ipertensione e disfunzione renale. Il coinvolgimento placentare potrebbe quindi essere secondario. Questa nuova visione apre prospettive per l'identificazione precoce delle donne a rischio e per strategie terapeutiche innovative.

La preeclampsia rappresenta una delle complicanze più gravi della gravidanza ed è una delle principali cause di morbidità e mortalità materna e perinatale a livello globale ¹. Si stima che colpisca circa il 4-5% delle gravidanze, con oltre 70.000 morti materne e 500.000 morti neonatali ogni anno ¹. Dal punto di vista clinico, la malattia è definita dalla comparsa di ipertensione dopo la 20^a settimana di gestazione, associata ad almeno una manifestazione di danno d'organo materno o disfunzione utero-placentare, inclusi proteinuria, insufficienza renale, alterazioni epatiche o restrizione della crescita fetale ¹. Tuttavia, questa definizione clinica riflette solo la fase finale di una sindrome complessa, multisistemica e dinamica, la cui eziologia rimane ancora incompletamente compresa ¹.

Tradizionalmente, la preeclampsia è stata interpretata come una patologia di origine placentare. Il modello patogenetico più accreditato è il cosiddetto "two-stage model", secondo cui un difetto precoce della placentazione (stadio 1), caratterizzato da inadeguato rimodellamento delle arterie spirali e ridotta perfusione placentare, determina uno stato di stress del sinciziotrofoblasto ¹. Questo porta al rilascio nel circolo materno di fattori pro-infiammatori e anti-angiogenici, tra cui sFlt1 ed endoglin solubile, che inducono disfunzione endoteliale sistemica e danno multiorgano (stadio 2). Le conseguenze includono vasocostrizione, ipertensione, alterazioni della coagulazione e danno a organi bersaglio come rene, fegato e cervello, configurando il quadro clinico della malattia ¹.

Nonostante la solidità di questo paradigma, emergono importanti limiti. Esso spiega in modo convincente le forme precoci di preeclampsia, frequentemente associate a insufficienza placentare e restrizione della crescita fetale, ma risulta meno adeguato a spiegare le forme a esordio tardivo, nelle quali le alterazioni placentari sono spesso modeste o assenti ¹. Inoltre, un numero crescente di evidenze suggerisce che fattori materni – tra cui lo stato cardiovascolare, metabolico e renale – giochino un ruolo determinante nel modulare la suscettibilità alla malattia e la sua espressione clinica ¹. In questo contesto, la preeclampsia può essere reinterpretata non solo come una malattia della placenta, ma come il risultato di una interazione complessa tra placenta e capacità adattativa materna alla gravidanza.

Questa prospettiva integrata è ulteriormente supportata dall'osservazione che la preeclampsia non è un evento limitato alla gravidanza, ma rappresenta un potente fattore predittivo di malattia cardiovascolare, metabolica e renale a lungo termine nella madre, oltre che di alterazioni dello sviluppo e del rischio cardiometabolico nella prole ¹. Pertanto, comprendere i meccanismi alla base della preeclampsia non è solo cruciale per migliorare gli esiti ostetrici immediati, ma anche per identificare

determinanti precoci di malattia cronica lungo tutto l'arco della vita.

Alla luce di queste considerazioni, il paradigma classico centrato sulla placenta lascia irrisolte alcune questioni fondamentali: perché alterazioni placentari apparentemente simili possano associarsi a quadri clinici estremamente eterogenei, perché molte forme a esordio tardivo si sviluppino in assenza di evidenti anomalie della placentazione, e perché la gravità della malattia materna non correli in modo lineare con il grado di disfunzione placentare. Queste incongruenze suggeriscono che la placenta, pur essendo un attore centrale, potrebbe non rappresentare il “*primum movens*” universale della malattia, ma piuttosto uno degli elementi di una rete patogenetica più complessa.

Negli ultimi anni si è quindi progressivamente affermata l'idea che la preeclampsia debba essere reinterpretata come una sindrome sistemica in cui il contributo materno – e in particolare la capacità di adattamento degli organi chiave alla gravidanza – gioca un ruolo determinante. Tra questi organi, il rene emerge come uno dei bersagli più precoci e rilevanti del danno endoteliale, ma anche come un potenziale regolatore attivo della fisiopatologia della malattia. Il coinvolgimento renale, tradizionalmente considerato una conseguenza della disfunzione sistemica, potrebbe invece rappresentare un evento iniziale o contribuire in modo diretto alla cascata patogenetica in specifici contesti.

In questo scenario si inserisce il nostro lavoro, che propone un cambio di paradigma sostanziale. I nostri dati indicano che la preeclampsia può svilupparsi anche in assenza di una primaria alterazione placentare, come conseguenza di un difetto dell'adattamento renale materno alla gravidanza². In particolare, alterazioni nei meccanismi cellulari che regolano l'omeostasi glomerulare possono innescare una cascata di eventi sistemici che culminano nel fenotipo clinico della preeclampsia². In questa prospettiva, la placenta non rappresenta necessariamente il punto di origine della malattia, ma può essere secondariamente coinvolta in risposta a uno stato sistemico già compromesso.

La gravidanza impone un aumento del filtrato glomerulare del 40-50%, richiedendo un adattamento strutturale e funzionale del rene². Questo adattamento non è passivo, ma dipende da un meccanismo attivo di rinnovamento cellulare che coinvolge i progenitori renali (*renal progenitor cells*, RPCs), in grado di contribuire al mantenimento e alla rigenerazione dei podociti. Esiste un marcato dimorfismo sessuale in questo sistema². Dopo la pubertà, i reni femminili presentano un numero maggiore di progenitori glomerulari e una capacità più elevata di generare nuovi podociti, con conseguente maggiore densità podocitaria

nelle donne adulte². Questo aspetto è particolarmente rilevante, poiché la perdita di podociti rappresenta il principale determinante della proteinuria e della progressione della malattia renale.

Il meccanismo alla base di questo vantaggio è regolato dagli estrogeni, in particolare attraverso il recettore ER α ². Studi in vitro suprogenitorirenali umani hanno dimostrato che il 17 β -estradiolo promuove sia la proliferazione sia la differenziazione in podociti, con aumento dell'espressione della nefrina e di altri marcatori specifici². Questo effetto è dose-dipendente e si osserva a concentrazioni fisiologiche tipiche dell'ovulazione e della gravidanza, suggerendo una rilevanza diretta in vivo². Inoltre, l'attivazione di ER α modula programmi trascrizionali legati al proteasoma e all'ubiquitinazione, facilitando la transizione dei progenitori verso un fenotipo differenziato².

Durante la gravidanza, questo sistema diventa particolarmente rilevante. In condizioni fisiologiche, si osserva un'espansione dei progenitori lungo la capsula di Bowman e la loro migrazione nel glomerulo, dove differenziano in podociti maturi². Questo processo contribuisce all'adattamento strutturale necessario a sostenere l'aumento del carico filtrante².

Quando tale meccanismo è compromesso, si osserva un fallimento dell'adattamento renale, caratterizzato da mancato incremento della GFR (*glomerular filtration rate*), sviluppo di proteinuria, aumento della pressione arteriosa e alterazioni della funzione renale. In questo contesto, si configura un quadro clinico sovrapponibile alla preeclampsia².

Un aspetto cruciale è che questo scenario suggerisce che la malattia possa originare da un difetto primario materno, con coinvolgimento placentare secondario². Alterazioni nella funzione renale materna possono infatti influenzare la disponibilità di metaboliti essenziali per lo sviluppo placentare, come il L-triptofano, contribuendo a una placentazione subottimale e a una successiva disfunzione placentare².

Questa reinterpretazione della sequenza causale implica che non sia necessariamente la placenta a innescare la malattia, ma che il rene materno possa contribuire in modo determinante a creare un ambiente sistemico sfavorevole, che secondariamente compromette la funzione placentare².

Le implicazioni si estendono anche alla prole². La preeclampsia è associata a ridotto numero di nefroni alla nascita e a un aumentato rischio di ipertensione e malattia renale nel corso della vita, suggerendo che la malattia rappresenti un evento programmatico per la salute delle generazioni successive².

Nel complesso, questi risultati portano a una reinterpretazione profonda della preeclampsia². La malattia non deve essere vista esclusivamente come una patologia placentare, ma come il risultato di un fallimento dell'adattamento materno, in cui il rene

gioca un ruolo centrale ². La capacità di mantenere l'integrità podocitaria attraverso meccanismi di rinnovamento regolati dagli estrogeni rappresenta un elemento chiave di protezione ². Quando questo sistema è insufficiente, si innesca una cascata che conduce alla preeclampsia, al danno d'organo materno e alle alterazioni dello sviluppo fetale ².

Questa visione apre nuove prospettive cliniche e biologiche. Suggestisce che la valutazione precoce della funzione renale e della riserva podocitaria possa contribuire a identificare le donne a rischio, e indica che interventi mirati a sostenere i meccanismi di adattamento renale potrebbero rappresentare nuove strategie terapeutiche.

In definitiva, la gravidanza emerge come uno stress test fisiologico per il rene: la preeclampsia rappresenta la manifestazione del fallimento di questo adattamento. E, soprattutto, non è necessariamente la placenta a iniziare la malattia: in molti casi, è il rene materno a determinarne l'origine.

Bibliografia

- ¹ Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, et al. Pre-eclampsia. Nat Rev Dis Primers 2023;9:8. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>
- ² Conte C, Angelotti ML, Mazzinghi B, et al. Estrogen-regulated renal progenitors determine pregnancy adaptation and preeclampsia. Science 2025;389:1016-1023. <https://doi.org/10.1126/science.adp4629>

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di giugno 2026