Archivi storici della Nefrologia Italiana
La storia della nefropatia gravidica

M. Timio

Dipartimento di Medicina Interna, Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Battista, Foligno (PG)

Historical Archives of Italian Nephrology
A historical review of Colucci's theories on nephropathy in pregnancy

Background. *A review of segments of C. Colucci's detailed 1947 report on nephropathy in pregnancy is undertaken . In his paper, Colucci underlined the prevailing theories and concepts of nephropathy in pregnancy, questioned treatment guidelines, and used a modern epistemological approach to develop appropriate therapy.*
His outstanding achievement of the use of flux and reflux theories in nephropathy in pregnancy, such as the neurohypophysis overfunction theory, was further strengthened by the great physician Nicola Pende.
Conclusions. *The Author underlined new perspective regarding nephropathy in pregnancy, its etiology, and the prioritization of treatment aimed at curing function rather than struggling to understand vague and sometimes undefined hemodynamic parameters. (G Ital Nefrol 2003; 20: 280-4)*

KEY WORDS: Colucci, Theories, Eclampsia, Kidney in pregnanc

PAROLE CHIAVE: Colucci, Teorie, Eclampsia, Rene gravidico

Introduzione

Il reperimento casuale di un articolo sulle nefropatie gravidiche, pubblicato su una rivista medica del 1947 (1) spinge a riproporre alcuni passi fondamentali non solo per l'interesse storico, ma anche e soprattutto per il modello epistemologico che sottende e che si ritrova nell'iter conoscitivo di molte patologie umane.

In medicina, come in ogni scienza "quello che conosciamo, lo conosciamo tramite teorie scientifiche smentibili e attraverso teorie conoscitive criticabili; le teorie scientifiche sono smentibili e restano sempre e comunque parziali. Le conoscenze sono sempre rinnovabili sotto la spinta dello sfondo scientifico dell'epoca" (2).

Proprio per questo, parafrasando Popper. "Sono dell'avviso che sia sommamente importante che gli scienziati e gli intellettuali abbandonino ogni tipo di arroganza intellettuale" (3), quando trattano, interpretano e applicare le varie componenti delle teorie scientifiche.

Da questa regola generale non può sottrarsi la storia della nefropatia gravidica, nel cui iter eziopatogenetico sono state emesse teorie, alcune false, altre smentite, altre parzialmente vere, in ogni caso sempre correggibili fino a quelle dotate di un maggiore potere esplicativo vicino alla verità. L'articolo di Colucci ce ne dà un saggio emblematico.

Corsi e ricorsi di termini e di ipotesi

"Seguendo lo sviluppo e le nuove acquisizioni delle scienze mediche, scrive Colucci, si sono succedute le varie teorie eziopatogenetiche in rapporto alle quali si è creato di volta in volta un termine nuovo che potesse meglio caratterizzare la malattia in rapporto anche ai vari quadri clinici, anatomo-patologici e funzionali.

Dall'ormai quasi dimenticata teoria nervosa, si è passati alle teorie microbica, embolica, anafilattica, epatica, renale. Ma progressi veramente notevoli vennero attuati solo dopo le ricerche di Bar che per primo dimostrò che l'insieme dei sintomi ed accidenti patologici della donna incinta negli ultimi tre mesi sono la conseguenza di una malattia generale. Già Bouchard aveva concepito la teoria autotossica, appoggiata da Schroeder, Doleris ed altri.

Nacque quindi il termine di tossiemia gravidica e contemporaneamente iniziarono le ricerche e le dispute atte a dimostrare la fonte dei tossici responsabili. Con termini ancora più generici si parlò quindi di "gestosi e gravido-

© Società Italiana di Nefrologia

si". Acconci pensò ad una rottura del normale equilibrio funzionale nella simbiosi materno-fetale con immissione nel circolo materno di elementi coriali proliferanti.

Altri (Revoltella), ammisero che l'acidosi, finché contenuta in limiti ristretti sarebbe normale per la gravidanza e causa dei così detti fenomeni simpatici e dell'impulso per l'iniziarsi e il procedere dei fenomeni del parto, qualora invece essa raggiungesse un grado più elevato uscirebbe dal campo fisiologico per rappresentare un vero e proprio stato patologico, con modificazioni emato-chimiche e tissutali causa della nefropatia gravidica.

Altri attribuirono all'istamina, base altamente tossica e presente in proporzioni notevoli nei vari organi e secreti sia materni che ovulari, la causa prima dello stabilirsi dello stato tossico gravidico.

Sfameni nega decisamente l'esistenza dei tossici gravidici e attribuisce al turbato equilibrio degli ormoni sessuali, il movente primo ed essenziale, se pure non esclusivo, delle malattie proprie della gravidanza.

Sorge così il sospetto che squilibri ormonici e neurovegetativi possano avere la parte più importante nel determinismo della malattia, e dobbiamo a Hofbauer se l'attenzione venne rivolta in un primo tempo alla post-ipofisi.

Questa ghiandola inesauribile che subisce già profonde modificazioni nella gravidanza normale, nelle nefropatie mostra un notevole aumento delle cellule basofile della porzione anteriore che infiltrerebbero anche la parte-posteriore attivandone la funzione (Cushing).

Tale ipotesi sembrava affermarsi in modo categorico in seguito alla costatazione di Anselmino e Hoffmann di forte quantità di ormone antidiuretico ed ipertensivo nel siero di sangue e nel liquor nelle nefropatiche ed in seguito alla constatazione dei fratelli Smith dell'aumento dell'eliminazione urinaria di prolan A e B. Ma l'infiltrazione basocitaria del lobo posteriore non venne costantemente convalidata né darebbe sempre l'ipertensione (Berblinger). Il Guizzetti unitamente a diversi altri AA. ritenne l'infiltrazione basocitaria dovuta all'aumento di tensione che si esercita sul sistema encefalo-ipofisario e l'infiltrazione infiammatoria linfocitaria perivasale o ipofisite essudativa linfocitaria da lui riscontrata venne considerata come un processo reattivo infiammatorio secondario e non come la base anatomica dell'origine ipofisaria della malattia.

Scossa così la teoria ipofisaria, e sempre sulla constatazione di argomenti di indole clinica o anatomica vennero presi in esame le paratiroidi, le surrenali, la tiroide, il pancreas, le ovaie nelle secrezioni follicolina e progesterone e la placenta, considerate di volta in volta come il centro patogenetico endocrino.

Al centro della disendocrinia si pose successivamente la placenta che secondo Seitz ed Enfinger modifica l'equilibrio endocrino della donna influenzando l'ipofisi, le ovaie, la tiroide.

Si può supporre che se questi mutamenti avvengono in donne predisposte ad alterazioni endocrine neuro-vegetative possono prendere origine le sindromi di tossicosi gravidiche (Mulazzi).

Ecco il problema spostarsi così sul terreno costituzionale di labilità neuro-endocrina.

Segmenti di verità posseduta da ogni teoria

Possiamo dire che le varie e più importanti teorie enunciate non hanno avuto singolarmente fortuna ma hanno tutte contribuito a darci una visione più chiara del vasto problema e tutte hanno un substrato di verità in quanto osservate da un punto di vista generale hanno molti punti di contatto cosicché non si può parlare di una senza prendere qualche cosa dell'altra.

Il sintomo edema sebbene non costante, è stato oggetto di particolari studi e nella spiegazione della sua patogenesi si è cercato di spiegare tutto il quadro clinico della malattia. In gravidanza vi è un aumento della permeabilità capillare ed una ritardata o alterata eliminazione di acqua e NACl (Zangenmeister). L'eccesso di sali, acqua o prodotti del metabolismo sono eliminati attraverso l'apparato renale e se la secrezione renale è rallentata, essi passano nei tessuti e rimangono così fino a che non possono essere escreti.

Un anormale apporto di acqua o NACl può essere causa di edema. Il suo verificarsi può considerarsi come il risultato di una serie di fattori tra i quali in ordine di importanza abbiamo una diminuita pressione osmotica od oncotica delle proteine del siero, un'aumentata permeabilità delle pareti vasali, una aumentata pressione capillare, una diminuita eliminazione di acqua o NACl.

Anche qui i risultati vantati con dieta povera di sali confermerebbero le vedute sopra esposte (Blein). Dieckman e Kramer riconoscono in prodotti tossici ormonali che alterano le pareti capillari la causa prima degli edemi nelle nefropatie gravidiche.

Fondamentali sono le ricerche sperimentali di AA. Americani (Dill e Erikson), che mediante compressione lenta e progressiva delle arterie renali con pinze speciali lasciate in sito hanno riprodotto in cagne gravide e solo in queste, astenia, ipertensione, albuminuria, convulsioni, coma, cioè a dire il quadro tipico dell'eclampsia.

Bjrom studiando il modo d'azione della vasopressina sul ratto constatò che, se l'effetto di tale sostanza viene a prolungarsi oltre un certo limite, l'animale diviene comatoso e soccombe.

Ecco quindi tornare di nuovo in campo l'ipofisi con i suoi ormoni antidiuretico ed ipertensivo causa delle variazioni della permeabilità vasale e della pressione osmotica e oncotica.

Secondo Pende l'ipofisi esplicherebbe la sua azione con l'intermediario dei centri diencefalici, la post-ipofisi gioca un ruolo di prim'ordine nel determinismo della malattia. A

convincerne basterebbe osservare il quadro della iperpituitrinemia sperimentale: ipocalcemia ed iperfosfatemia con conseguenze ed ipereccitabilità muscolari; con il passaggio dello ione sodio dal sangue ai vari parenchimi; fenomeni di intossicazione idrica, spasmi vasali, offesa cellulare e liberazione di sostanze istamino-simili capaci di ledere la permeabilità vasale; comparsa di zone di autolisi epatica, alterazioni emorragiche e degenerative a carico di vari organi parenchimatosi, alterazioni retiniche con fenomeni di essudazione perivasale, edemi, distacchi retinici. È opportuno richiamare ancora l'attenzione sul reperto anatomico di Cushing dell'infiltrazione basofila del lobo posteriore e dell'ipofisi e quello d'Anselmino e Hoffman che avrebbero isolato nel sangue delle eclamptiche una sostanza che andrebbe identificata con la pituitrina.

Secondo Lambillon la placenta elaborerebbe una sostanza capace di neutralizzare l'azione ipertensiva della vasopressina per cui alterazioni di essa porterebbero ad una deficienza di tale azione compensatoria con tutte le conseguenze relative.

L'aspecificità delle lesioni renali

Il Volhard ritenne come causa dell'ipertensione un fattore di origine renale da autolisi parziale da ischemia angiospastica e che a sua volta provocherebbe una vasocostrizione generale. Ma come spiegare l'incostanza dei vari reperti anatomopatologici nei vari organi più o meno compromessi? Non dobbiamo dimenticare che ogni singola teoria fonda su base anatomica e ciò dunque dimostra quanti differenti quadri sono stati di volta in volta descritti. A tale proposito dobbiamo dire se alcuni organi, fegato e rene, sono sempre maggiormente interessati, poiché tutti gli altri organi sono sempre più o meno interessati dal processo e qualche volta anche in misura maggiore che il fegato o i reni.

Il quadro istopatologico nelle nefropatie gravidiche non è caratteristico né per morfologia né per sede. Per il rene per esempio si sono descritte lesioni a tipo di nefrosi pura o complicata a nefrite, glomerulonefrite acuta o nefrosi con alterazioni glomerulari secondarie a spasmi delle arteriole afferenti, alterazioni di tipo degenerativo dell'epitelio tubulare con scarsa alterazioni dei glomeruli (Barbanti-Silva).

Malaguzzi in un accurato studio di trentatre casi di eclamptiche venute a morte conclude che esistono diverse alterazioni a tipo degenerativo dell'apparato tubulare. I glomeruli sono variamente colpiti; alterazioni di carattere regressivo delle pareti ansali e del rivestimento viscerale del glomerulo o di carattere proliferativo acuto. Inoltre l'A. non ritiene possa ammettersi un rapporto tra l'eventuale preesistente albuminuria gravidica semplice e le lesioni a tipo nefrosico del parenchima tubulare e le lesioni glomerulari; queste ultime si devono considerare, secondo l'A. "come espressione di un attacco lesivo acuto di nuova insorgenza".

Ma molto spesso le lesioni anche tra le più caratteristiche e costanti mancano, oppure si hanno dei casi, anche gravi, passati a guarigione e nei quali la funzionalità renali, riprende come di norma senza più traccia del grave processo superato.

È noto come una disfunzione possa esistere su base puramente funzionale, tale altra invece con substrato anatomico.

Ma le numerose e varie lesioni organiche sopra accennate, si riferiscono in definitiva all'eclampsia anziché alle nefropatie gravidiche. È su questo punto che sorge il contrasto di idee in quanto l'eclampsia deve essere considerata come una complicanza della malattia fondamentale, un episodio, sia pur grave, che si innesta sulla malattia fondamentale. L'eclampsia non è l'ultimo stadio della nefropatia gravidica, ma è una complicanza di essa con conseguenti gravi alterazioni funzionali ed anatomiche a carico dei principali parenchimi. I casi di eclampsia gravidica insorti istantaneamente e non raramente in donne apparentemente sane e nelle quali i vari esami, praticati qualche giorno prima, erano risultati negativi, ci allontanano sempre più dal concetto di malattia renale, o meglio primitivamente e principalmente renale, e ci confermano la natura funzionale, almeno inizialmente, di questa sindrome che deve essere considerata a se, indipendentemente dalla nefropatia gravidica.

L'utilità della critica della teoria: la distonia neurovegetativa

Si è tanto parlato di rene gravidico, ma in effetti la sua entità anatomica è ancora misconosciuta e ciò forse per il fatto che i numerosi lavori rivolti all'esame della funzionalità renale nelle nefropatie gravidiche hanno dato sovente risultati discordi. Ciò molto probabilmente per il fatto che le varie prove finora sperimentate sono tutte suscettibili di critiche in quanto spesso non sono atte a rivelarci il vero stato del filtro renale ne a individuare la sede della lesione.

Il concetto di alterazione puramente funzionale è stato di nuovo elaborato da Pigeaud e Dumont della clinica di Lione. Essi parlano di "disgravidanza" ad indicare la malattia come conseguenza di una rottura dell'equilibrio fisiologico gravidico esplicantesi con modificazioni endocrine.

È noto come già nella gravida normale si hanno equilibri neurovegetativi che si traducono nei primi mesi con i così detti fenomeni simpatici, con il rilasciamento dei dotti ureterali, con uno stato di labilità vasale (rossori e pallori improvvisi) e negli ultimi mesi con manifestazioni di ipertonia simpatica che si traducono clinicamente nell'aumento sia pur lieve della pressione del sangue e nel dermografismo.

Per gli A.A. francesi si avrebbe, come causa delle

malattie per la gravidica, un eccesso oltre i limiti considerati normali di detti squilibri e cioè una distonia neurovegetativa che farebbe risentire maggiormente i suoi effetti nei primi tre mesi di gestazione quando l'organismo passa dallo stato neuroendocrino normale a quello della gravidica, e negli ultimi tre mesi di gravidanza quando già inizia la lenta disintegrazione dello stato gravidico per il ritorno dell'organismo verso l'equilibrio endocrino neurovegetativo preesistente alla gravidanza.

Diremo subito che a noi sembra alquanto inverosimile immaginare questo lavorio di disintegrazione dello stato di gravidanza in un periodo in cui la donna trovasi al centro dello stato puerperale se non proprio verso l'epoca di consolidamento di tale stato (VI e VII mese di gravidanza) dovendo ancora affrontare il travaglio di parto ed il puerperio propriamente detto. Si esclude a maggior ragione tale ipotesi se prendiamo in considerazione quanto affermato da Smith e cioè che la turba endocrina precede di circa due mesi la sintomatologia tossica.

Dobbiamo a Hinselmann le prime osservazioni sulla reale presenza di spasmi vascolari e quindi a Zangemeister, Orsini, Puccioni ed altri le alterazioni della permeabilità capillare e l'aumento notevole dei capillari funzionanti.

È su tale stato funzionale vascolare che si è recentemente fermata l'attenzione dei ricercatori.

È certo che le modificazioni capillari spiegano bene ad un tempo i sintomi cardinali delle nefropatie gravidiche: albuminuria, edemi, ipertensione. Ma ciò che interessa è sapere quali sono i fattori endocrini, umorali e neurovegetativi che stanno alla base dei fenomeni capillari.

Nicale e Bozzo in uno studio hanno riscontrato un aumento della permeabilità oltre il limite normale della gravidanza nelle forme edemigene e nelle nefropatie gravidiche. In esse, si ha la permeazione idrica elevata dovuta, più che ad alterata permeabilità vasale, alla modificata crasi sanguigna che condiziona un'abnorme permeazione di acqua verso il tessuto.

Nell'eclampsia però si avrebbe secondo gli A.A. una condizione opposta, sorta d'amblèe o a breve tempo, dovuto ad un fattore non identificabile che determinerebbe il blocco della permeabilità vasale. "Si avrebbe quindi una radicale deviazione del comportamento clinico funzionale delle due affezioni: Nefropatia gravidica ed eclampsia". Ecco dunque l'eclampsia sorge come complicanza della nefropatia gravidica per l'intervento di un fattore completamente diverso, certamente favorito dalla malattia stessa, della quale appare infatti come conseguenza.

Il ruolo dei fattori umorali: un passo verso la verità

Secondo gli A.A. "esclusa una originale endovasale discrasia dobbiamo ritenere che il nuovo fattore che condiziona la sospensione degli scambi emato-tessutali, venga ad agire sulla funzionalità della parete capillare che sarebbe pertanto da identificare con un angiospasmo".

Le vedute dei citati A.A. collimano perfettamente con quanto già prospettato da Hinselmann, Hevermann ed altri con ricerche di microscopia capillare, nel considerare lo spasmo quale momento patogenetico della sindrome. Anche Mulazzi come prima detto, ha interpretato le lesioni glomerulari renali come espressione di un attacco lesivo acuto di nuova insorgenza.

La nuova terapia proposta recentemente da Maurizio e Paladino con l'uso di acido nicotinico sotto forma di nicotinato di sodio, basato sull'azione antispastica e sull'aumento della velocità di circolo determinato da tale medicamento, convaliderebbe le vedute sopra esposte. Il blocco della permeabilità inoltre sarebbe così costante da poter essere ascritto a dato semeiologico pari all'ipertensione. Tale blocco non sarebbe contemporaneo per tutti i componenti del sangue, ma si istaurerebbe prima per le albumine, cosa che avviene già nella pre-eclampsia: ne deriva che seguendo il comportamento della permeabilità capillare potremmo avere l'idea del decorso della nefropatia gravidica meglio di ogni altro sintomo preso in considerazione. Anche l'infiltrazione novocainica dei gangli simpatici effettuata dal Piroli apporterebbe benefico effetto in virtù della vasodilatazione.

Il problema sarebbe dunque, almeno per l'eclampsia, risolto dal punto di vista patogenetico e resterebbe solo da identificare la sostanza responsabile dell'angiospasmo.

Tale problema in definitiva resta sempre lo stesso di quello che si era presentato anni addietro agli A.A. che presero a considerare la così detta "ipertensione essenziale gravidica".

Tale forma studiata ed identificata da Serz e De Snoo e più recentemente da noi e da Marcolongo, pur risentendo di tutte le numerose incertezze e oscurità che ingombrano il campo delle ipertensioni arteriose, servì a fissare l'attenzione degli A.A. sull'ipofisi e il surrene, che vennero poste al centro di una disfunzione poliendocrina, base del quadro ipertensivo. Questa forma di ipertensione quasi sempre associata ad edemi o ad albuminuria sia pur lieve, ha perduto oggi la sua individualità clinica per essere considerata nel campo più vasto delle nefropatie gravidiche e come per queste ultime anche per l'ipertensione essenziale gravidica il fattore renale è stato considerato come componente secondario al perdurare del processo morboso.

Un notevole contributo alla conoscenza della patogenesi del vasto problema è stato apportato dalle recenti ricerche di Smith e Smith, convalidate da più A.A. e in Italia da Bentivoglio, Candela, Luisi e Borsetti sul comportamento degli ormoni estrogeni e gonadotropi nella gravidanza patologica. I primi nella gravidanza normale aumentano progressivamente (Simonnet) e forse la loro caduta all'epoca del parto favorirebbe l'insorgenza del travaglio per un meccanismo analogo all'ovulazione e mestruazione.

Al contrario, gli ormoni gonadotropi, abbondantemente presenti all'inizio della gestazione, dal 6° mese assumono una diminuzione progressiva con curva opposta a quella della follicolina. Smith e Smith hanno trovato nelle nefropatie gravidiche il comportamento di una diminuzione accentuata del tasso follicolinico e di un'accentuazione sempre maggiore di prolanici, la cui produzione spetterebbe in maggior copia alla placenta: la turba endocrina precederebbe di circa due mesi la sintomatologia tossica.

Questa inversione dei valori ormonali non si verificherebbe nelle gestanti albuminuriche per nefrite cronica e quindi il dosaggio di detti ormoni può differenziare le nefropatie gravidiche dalle nefriti in gravidanza e darci un giudizio prognostico".

L'excursus storico di Colucci, tracciato nel 1947 sulle teorie della nefropatia gravidica rappresenta un segmento di quel percorso della storia della scienza che insegna che a teorie scientifiche apparentemente consolidate si sono sempre succedute teorie scientifiche nuove che hanno smentito quelle precedenti ritenute errate e non adeguate.

Riassunto

Vengono riportate alcune parti di un lungo articolo dell'ostetrico ginecologo Colucci sulle nefropatie gravidiche. Egli riporta lavori e teorie che si sono succedute nel tempo sulla malattia sottolineando con sorprendente spirito epistemologo gli errori che ognuna di esse contiene e che richiede correzione e smentita. Fa riferimento ai corsi e ricorsi di varie teorie come quella del ruolo post-ipofisario nella modulazione della nefropatia e dei suoi vari sintomi e segni. L'autore cita l'internista Nicola Pende come uno dei maggiori sostenitori della teoria del coinvolgimento post-ipofisario nella patogenesi della nefropatia gravidica.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Mario Timio
Via XX Settembre, 22
06121 Perugia

Bibliografia

1. Colucci C. Aggiornamento in tema di nefropatie gravidiche. Rivista Ostetrica Ginecologica e pratica 1947; 39: 239-43.
2. Antiseri D. Liberi perché fallibili. Rubbettino Soverio Mannelli (CZ 1995, pag. 51-3).
3. Popper K.R. Società aperta, universo aperto. Trad.It. Borla, Roma. 1984, pag 16.

Giunto in Redazione il 19.5.2003
Accettato il 25.6.2003