

I CLASSICI DELLA NEFROLOGIA ITALIANA

"La nefropatia diabetica" di Luigi Scapellato (1918-1998)

G.B. Fogazzi

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore, Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, Milano

Riassunto

La monografia "La nefropatia diabetica" di Luigi Scapellato (1918-1998), pubblicata nel 1953, descrive i risultati osservati dall'Autore su un gruppo di pazienti affetti da diabete mellito e nefropatia. Dal punto di vista anatomicopatologico, la lesione specifica è rappresentata dalla "glomerulosclerosi nodulare intercapillare", che è presente in 8/20 pazienti. Le manifestazioni cliniche più rilevanti sono l'albuminuria e l'edema. L'esame del sedimento urinario è l'unico test che permette di differenziare la nefropatia diabetica da altre patologie glomerulari. Nelle fasi iniziali, la filtrazione glomerulare risulta essere aumentata anziché ridotta, come si osserva invece nelle altre nefropatie. L'evoluzione è sovente verso l'uremia, e la dieta ipoglicidica associata all'insulina sono gli unici mezzi terapeutici efficaci.

Analizzata oggi, l'opera ci mostra, da un lato, quante incertezze ancora ci fossero sulla nefropatia diabetica, 17 anni dopo la sua prima descrizione da parte di Kimmelstiel e Wilson nel 1936, e dall'altro quante informazioni valide ancora oggi fossero già state ottenute.

Luigi Scapellato, oggi quasi completamente dimenticato, aveva iniziato la sua carriera presso la Clinica Medica dell'Università di Roma sotto la direzione di Cesare Frugoni (1881-1978), e nel 1959 si era trasferito a Siracusa per dirigere il reparto di Medicina Interna dell'Ospedale "Umberto I". Nell'aprile 1957 fu tra i 13 firmatari dell'atto costitutivo della Società Italiana di Nefrologia.

The classics of Italian nephrology: the monograph *La nefropatia diabetica* (Diabetic nephropathy) by Luigi Scapellato (1918-1998)

This monograph, published in 1953, describes the findings observed by the author in a cohort of patients affected by diabetes mellitus and renal disease. From a pathological standpoint, the typical renal lesion is represented by "nodular intercapillary glomerulosclerosis", which is present in 8 out of 20 patients at postmortem. Marked proteinuria and edema are the most typical clinical features. Urinary sediment examination is the only test allowing to differentiate diabetic nephropathy from other glomerular diseases. In the initial phases, the glomerular filtration rate is increased rather than reduced. The evolution is almost invariably towards end-stage renal disease, and a hypoglycemic diet and insulin are the only therapeutic modalities available.

Today this work shows us, on the one hand, how many uncertainties still existed about diabetic nephropathy 17 years after its first description by Kimmelstiel and Wilson in 1936. On the other hand, it shows how much relevant and still valid information was already known at the time.

Luigi Scapellato, who is almost completely forgotten today, began his career at the Clinica Medica of the University of Rome under the guidance of Cesare Frugoni (1881-1978). In 1959, he moved to Syracuse (Sicily) to work as director of the internal medicine unit of the "Umberto I" Hospital. In April 1957 he was among the 13 founders of the Italian Society of Nephrology. (*G Ital Nefrol* 2007; 24: 457-62)

✉ Prof. Giovanni B. Fogazzi
U.O. di Nefrologia, Dialisi, Trapianto
Fondazione IRCCS
Ospedale Maggiore
Policlinico Mangiagalli e Regina Elena
Via Commenda, 15
20122 Milano
e-mail: fogazzi@policlinico.mi.it

Parole chiave:

Classici della Nefrologia Italiana,
Nefropatia diabetica,
Scapellato Luigi,
Storia della Nefrologia,
Storia della Nefrologia Italiana

Key words:

Classics of Italian Nephrology,
Diabetic Nephropathy,
Scapellato Luigi,
History of Nephrology,
History of Italian Nephrology

INTRODUZIONE

Tra le monografie di argomento nefrologico pubblicate in Italia nel 1953 (1), vi è l'interessante volume di Luigi Scapellato dedicato alla nefropatia diabetica. All'epoca, tale condizione era poco conosciuta e considerata rara, e non rappresentava una delle cause più frequenti di insufficienza renale cronica come è invece oggi (2).

L'opera di Scapellato è la prima (e forse unica) monografia su tale argomento pubblicata nel nostro Paese, ed essa ci fornisce un esame approfondito delle conoscenze dell'epoca.

LUIGI SCAPELLATO

Nato a Donnalucata di Scicli (Ragusa) nel 1918, Scapellato (Fig. 1) si laureò presso l'Università di Roma con una tesi sulla febbre. Successivamente fu per 18 anni assistente presso l'Istituto di Clinica Medica dell'Università di Roma, dapprima sotto la direzione di Cesare Frugoni (1881-1978), poi di Giovanni di Guglielmo (1886-1961) ed infine di Luigi Condorelli.

Nell'aprile del 1957, fu tra i 13 firmatari dell'atto costitutivo della SIN (3).

Nel 1959 si trasferì a Siracusa, dove ricoprì fino al 1988, anno del pensionamento, il ruolo di Primario del reparto di Medicina Generale dell'Ospedale "Umberto I".

Scapellato morì nel 1998 a Scicli, dove lasciò un Centro Studi che porta il suo nome.

La nefropatia diabetica fu a lungo il suo argomento preferito di ricerca clinica. Di essa continuò ad occuparsi anche dopo la pubblicazione della monografia, come testimoniano l'invito a trattare di tale argomento al Congresso Nazionale di Diabetologia del 1956; l'apertura a Siracusa di un Centro per Diabetici, nel 1975, che fu il primo nel suo genere in tutta l'Italia Meridionale; e la pubblicazione con i suoi collaboratori, alla fine degli anni '80 del secolo scorso, di articoli pionieristici sull'effetto antiproteinurico degli ACE-inibitori nei pazienti con nefropatia diabetica (4, 5).

LA MONOGRAFIA "LA NEFROPATIA DIABETICA"

L'opera consiste in un volume in broccia 108 pagine, in ottavo (24 x 17 cm) (Fig. 2), pubblicato dall'editore Luigi Pozzi di Roma ad un prezzo di copertina di lire 1.000.

Il volume è suddiviso in 19 sezioni (Tab. I), che descrivono gli aspetti considerati importanti all'epoca della nefropatia diabetica. La vasta sezione bibliografica occupa ben 18 pagine e cita 420 lavori dalla let-



Fig. 1 - Luigi Scapellato (2° da sinistra) con Cesare Frugoni (5° da sinistra) ed alcuni componenti del gruppo della Medicina Generale dell'Ospedale "Umberto I" di Siracusa nel 1970 (per gentile concessione del Dottor Michele Stornello).

teratura italiana, anglosassone, tedesca, francese, spagnola, portoghese, e perfino norvegese.

Nel testo vi sono 30 figure fotografiche in bianco e nero, 28 delle quali mostrano le diverse lesioni istologiche della nefropatia diabetica, mentre 2 mostrano le lesioni retiniche. Inoltre, a piena pagina fuori testo, vi sono 3 tavole a colori, con i particolari istologici più significativi della nefropatia diabetica, evidenziati da diversi tipi di colorazione (Fig. 3).

Vi sono anche 5 tabelle, quattro delle quali riassuntive dei dati della letteratura. Una di esse, a doppia pagina, riporta le principali caratteristiche cliniche di 8 pazienti con glomerulosclerosi nodulare accertata all'esame autoptico dall'Autore.

Dalla "Premessa" sappiamo che per Scapellato l'opera rappresentava un "lavoro di sintesi" su un argomento di cui aveva cominciato ad occuparsi nel 1947 (6, 7) e sul quale aveva già prodotto diversi contributi scientifici, sia di argomento clinico (8-10) che anatomicopatologico (11, 12). Per questo secondo filone Scapellato si era avvalso della collaborazione di Lucio Ennio Benedetti, che era stato tra i primi in Italia a studiare la struttura del mesangio "o spazio intercapilla-

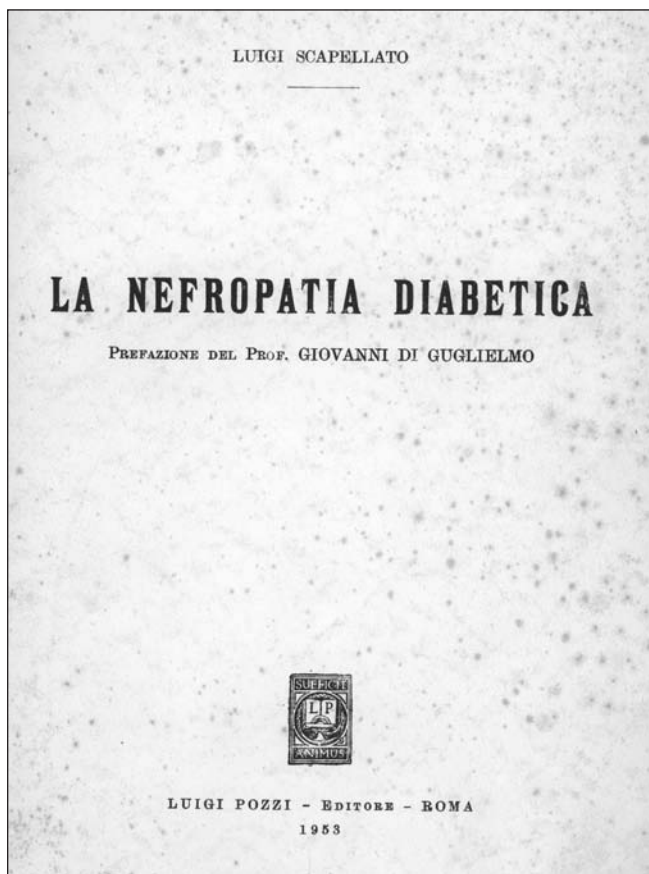


Fig. 2 - Piatto anteriore de "La nefropatia diabetica".

re" (13-15), che non era ancora del tutto definita dopo la prima descrizione fatta nel 1929 dallo Svizzero Karl Wilhelm Zimmermann (1861-1935) (16).

Il volume si apre con una prefazione di Giovanni di Guglielmo, che sottolinea la sempre maggior importanza della nefropatia diabetica

"...in rapporto al prolungamento della durata media della vita dei diabetici". (Pagina IX).

La casistica su cui si basa l'esperienza di Scapellato comprende 20 soggetti diabetici di entrambi i sessi e diversa età, deceduti nel "Policlinico Umberto I" di Roma nei due anni precedenti, in 8 dei quali, come già detto, l'esame autoptico aveva evidenziato la "glomerulosclerosi nodulare intercapillare" (4 maschi e 4 femmine, in età compresa tra i 58 ed i 72 anni, affetti da diabete da 10-24 anni; 7/8 in terapia insulinica, 6/8 ipertesi; tutti con retinopatia diabetica, albuminuria da ++ a +++++, edema e vario grado di funzione renale; deceduti per: uremia (3/8), cardiopatia (3/8), emorragia cerebrale (1/8) o gangrena gassosa associata ad iperazotemia [1/8]).

La parte iniziale del volume descrive il risultato delle accurate indagini istologiche eseguite personalmente

TABELLA I - IL CONTENUTO DE "LA NEFROPATIA DIABETICA"(*)

Prefazione (di Giovanni di Guglielmo)
Premessa
Introduzione
Rilievi sulla struttura normale del glomerulo
Osservazioni istopatologiche su alcuni casi di nefropatia diabetica
Commento alle lesioni morfologiche
Sindrome clinica
Frequenza della nefropatia diabetica
Fattori che hanno rapporti con la nefropatia diabetica
Descrizione e analisi dei dati clinici
Mezzi di laboratorio utilizzati e valori dei reperti ottenuti per la diagnosi clinica
Cenni di diagnostica differenziale clinica
Cronologia delle manifestazioni in un caso tipico
Malattie generalmente associate
Prognosi
Cause di morte
Terapia e profilassi
Considerazioni conclusive
Bibliografia

(*) Per brevità, nella Tabella sono riportati i titoli delle 19 sezioni ma non i titoli delle sotto-sezioni.

su sezioni renali fissate in formalina, incluse in paraffina e trattate con un'ampia gamma di colorazioni (tra cui Sudan III e Sudan nero B per i lipidi, e Weigert per le fibre elastiche e la fibrina) e con il microscopio polarizzatore su sezioni congelate per la ricerca dei lipidi.

Molto spazio è dedicato alla descrizione delle lesioni glomerulari, che vengono distinte in "lesioni di primo tipo", che corrispondono alla "forma intercapillare diffusa", equivalente della glomerulosclerosi diffusa attuale e le "lesioni di secondo tipo" che corrispondono alla glomerulosclerosi nodulare, descritta da Paul Kimmelstiel (1900-1970) e Clifford Wilson (1906-1997) nel 1936 (17), e confermata da Arthur Allen nel 1941 (18).

Come per altri Autori del tempo, anche per Scapellato le due forme sono nettamente separate. Infatti, la forma diffusa sarebbe semplicemente secondaria all'angiosclerosi e non avrebbe alcun carattere di specificità rispetto al diabete mellito, mentre la forma nodulare sarebbe specifica e si differenzerebbe da qualsiasi altra forma di glomerulopatia conosciuta all'epoca con la sola eccezione dell'amiloidosi (che tuttavia poteva essere differenziata con certezza mediante la colorazione al rosso Congo).

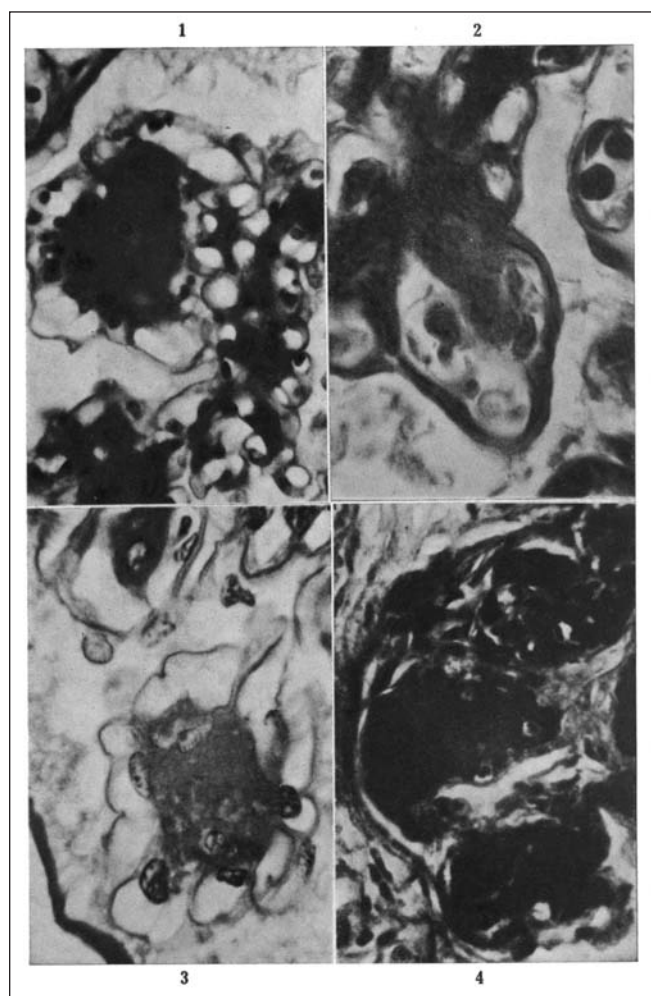


Fig. 3 - Tavola 1 mostrante vari aspetti della glomerulosclerosi nodulare intercapillare (a colori nell'opera originale). 1) "Deposito ialino circondato da nuclei picnotici a sede intercapillare" (x 635); 2) "Dissociazione dei tratti di riflessione della membrana basale per l'estensione del deposito ialino" (x 635); 3) "Il deposito ialino dalle propaggini intercapillari si estende nello spessore della parete delle anse e nell'interno stesso del lume" (x 1200); 4) Fase evolutiva terminale... nella quale il deposito ialino occupa il lume delle anse" (x 635).

Scapellato ritiene che lo studio da lui effettuato con le diverse colorazioni gli abbia permesso di comprendere i meccanismi responsabili della formazione delle lesioni nodulari:

"...con la combinazione di più metodi per identificare i mucopolisaccaridi e le glicoproteine, abbiamo potuto dimostrare come la massa ialina (costituente i noduli) non sia strutturalmente omogenea. Con il metodo di Mc Manus o con quello di Gomori per l'argentoaffinità, la sostanza ialina risulta formata da glicoproteine, con il metodo di Hale si può dimostrare la presenza di mucopolisaccaridi mentre con il Sudan III,

il Sudan nero B e per mezzo del microscopio polarizzatore è possibile rilevare la presenza di materiale lipidico variamente distribuito nella massa ialina. I complessi mucopolisaccaridei, glicoproteici e lipidici si stratificano in modo abbastanza costante in zone concentriche in rapporto con le successive fasi dell'apposizione di sostanze abnormemente filtrate dal sangue, che si legano, dapprima con la sola sostanza cementante glicoproteica, che costituisce le propaggini intercapillari del mesangio, e successivamente con i complessi mucoproteici e lipoproteici che a mano a mano si formano in sede intercapillare". (Pagina 31).

Per quanto concerne le lesioni tubulari, vascolari ed interstiziali, i reperti osservati da Scapellato non si discostano da quelli osservati in altre nefropatie croniche. Essi consistono in: aspetti degenerativi delle cellule tubulari che contengono lipidi e granuli eosinofili; arterio/arteriosclerosi e ialinosi; edema/fibrosi interstiziale.

Dal punto di vista clinico, all'epoca è già nota la prevalenza della nefropatia nei pazienti diabetici (circa 24%), nonché la sua correlazione con la durata, la severità ed il cattivo controllo del diabete. La proteinuria è l'aspetto clinico dominante, ed è già noto che nelle fasi iniziali essa può essere intermittente. Questo fatto, tuttavia, viene visto come l'espressione di un'origine extra renale della proteinuria, piuttosto che come il segno di una fase solo funzionale della nefropatia come si ritiene oggi.

È già nota anche l'associazione tra nefropatia e retinopatia diabetica, e per Scapellato

"l'estremo interesse dell'argomento è costituito dall'esame di risultati ottenuti dal tentativo di costituire un parallelo patogenetico e morfologico tra la lesione del capillare retinico e quello del capillare glomerulare". (Pagina 50).

All'epoca, quando la biopsia renale transcutanea è pratica effettuata solo in pochissimi centri al mondo, (in Italia solo dal gruppo di Fiaschi a Pisa), e vi è un solo studio in cui tale tecnica è stata impiegata su pazienti diabetici (19), il solo test diagnostico direttamente è l'esame del sedimento urinario. Esso, infatti, mostra la presenza di lipidi in forma di "granuli rifrangenti":

"...presenti nelle cellule epiteliali e occasionalmente nei leucociti e nei cilindri, sono di colore giallo scuro, se visti a luce ordinaria e si presentano di varia forma e grandezza essendo più spesso di forma ovale. Alla luce polarizzata presentano il tipico aspetto facilmente riconoscibile di lucenti croci di Malta". (Pagina 69).

E il riscontro di lipiduria, in assenza di eritrocituria e cilindruria eritrocitaria, è il solo metodo per differen-

ziare la nefropatia diabetica dalla glomerulonefrite cronica e da altre patologie renali, quali la pielonefrite cronica e i "disturbi ipertensivi o arteriosclerotici cardiovascolari con o senza scompenso di cuore".

Per quanto riguarda le prove di funzionalità renale, è molto interessante l'osservazione che mentre nelle fasi avanzate della nefropatia diabetica la filtrazione glomerulare è ridotta, nelle fasi iniziali essa è aumentata, come già descritto da alcuni Autori stranieri e, in Italia, da Fiaschi et al. nel 1952 (20), e come lo stesso Scapellato ha notato in alcuni dei suoi pazienti.

Per quanto riguarda il decorso clinico, è noto che l'evoluzione della nefropatia diabetica è sovente verso l'uremia, e che essa si associa molto frequentemente a scompenso cardiaco, ictus cerebrale e gangrena degli arti inferiori.

Dal punto di vista terapeutico, a parte la dieta ipoglicidica e l'uso dell'insulina, sembra essere promettente l'impiego dell'eparina che, riducendo la concentrazione ematica delle lipoproteine di grandi dimensioni potrebbe rallentare la progressione della nefropatia, ipotesi che tuttavia non è stata successivamente confermata.

Un riferimento viene infine fatto sui centri specialistici per i pazienti diabetici, di recente istituzione fuori dall'Italia, in cui:

"...il diabetico oltre alle notevoli facilitazioni economiche per quel che concerne l'acquisto dell'insulina, ha il grande vantaggio di venire a contatto con personale medico particolarmente esperto nella diagnostica ambulatoriale del diabete e delle sue complicazioni e allenato alla risoluzione dei delicati quesiti della terapia dietetica ed insulinica". (Pagina 86).

Centri che tuttavia non sono scevri da limiti e difetti:

"Questi ambienti che assistono talvolta migliaia di diabetici assolvono ad una funzione sociale, malgrado qualche difetto... Indubbiamente il medico dei centri si trova quasi sempre nella assoluta impossibilità di operare un controllo completo e sistematico del malato, di ascoltare i numerosi quesiti che esso è solito porre... gli stessi motivi impediranno l'esecuzione di un sistematico e completo esame di urine che... possa svelare la proteinuria e altri reperti del sedimento urinario tali da

consentire il sospetto diagnostico di una nefropatia diabetica...". (Pagina 86).

Nonostante i limiti sopra descritti, Scapellato aprirà, come già detto sopra, il primo Centro per Diabetici dell'Italia Meridionale, nel 1975.

COMMENTO

La monografia descritta costituisce la prima opera sulla nefropatia diabetica pubblicata nel nostro Paese dopo il lavoro del 1936 di Kimmelstiel e Wilson (17). Per quanto basata su una piccola casistica di pazienti, essa approfondisce tutti gli aspetti concernenti tale condizione, alla luce di una attenta analisi dei risultati personali ottenuti dall'Autore e della letteratura, sia nazionale (comprendente, escludendo i lavori di Scapellato, 15 articoli pubblicati da Autori diversi tra il 1947 ed il 1953) che internazionale. L'importanza di quest'opera è dimostrata anche dal fatto che i contributi di Scapellato sulla comprensione della patogenesi dei noduli glomerulari vengono sottolineati da Gabriele Monasterio (1903-1972), che nella sua importante opera "Le nefropatie mediche" del 1954 (21), oltre a riprodurre due delle immagini istologiche dal volume di Scapellato, afferma:

"...le accuratissime recenti ricerche di Scapellato hanno potuto confermare i rilievi di Kimmelstiel e Wilson e perfezionarli...". (Pagina 226).

RINGRAZIAMENTI

L'Autore ringrazia il Professor Enrico Malizia, che con Scapellato ha lavorato presso la Clinica Medica dell'Università di Roma, e con il quale ha pubblicato diversi lavori sulla nefropatia diabetica negli anni '50 del secolo scorso; l'Architetto Franco Scapellato, cugino di Luigi Scapellato; il Dottor Michele Stornello, che di Scapellato è stato allievo e poi successore nella direzione del reparto di Medicina Generale dell'Ospedale "Umberto I" di Siracusa. Il loro contributo ha permesso di ridare vita alla figura di Luigi Scapellato.

BIBLIOGRAFIA

1. Fogazzi GB. I classici della nefrologia italiana. "Fisiopatologia e terapia degli stati uremici" di Amintore Fieschi (1904-1991) e Mario Baldini (1918-?). *G Ital Nefrol* 2007; 24: 338-43.
2. Cameron JS. The discovery of diabetic nephropathy: from small print to centre stage. *J Nephrol* 2006; 19 (Suppl. 10): S75.
3. Fogazzi GB. 28 aprile 1957: la fondazione della Società Italiana di Nefrologia. *G Ital Nefrol* 2000; 17: 63.
4. Stornello M, Valvo EV, Puglia N, et al. Angiotensin conver-

- ting enzyme inhibition with a low dose of enalapril in normotensive diabetics with persistent proteinuria. *J Hypertens* 1988; 6 (Suppl. 4): S464.
5. Stornello M, Valvo EV, Scapellato L. Angiotensin converting enzyme inhibition in normotensive type II diabetics with persistent mild proteinuria. *J Hypertens* 1989; 7 (Suppl. 6): S314.
 6. Travia L, Scapellato L. L'albuminuria dei diabetici. *Clin Nuova* 1947; 3: 180.
 7. Travia L, Scapellato L. Sulla glomerulosclerosi intercapillare o sindrome di Kimmelstiel e Wilson. *Clin Termale* 1948; 1: 98.
 8. Scapellato L. Malattia coronaria e diabete (profilassi-terapia). *Clin Terap* 1951; 1: 314.
 9. Scapellato L. Significato e importanza dell'apparente miglioramento del diabete per sopraggiunte complicazioni con speciale riferimento alla nefropatia diabetica. Comunicazione Acc Med Roma, Seduta 24 luglio 1953.
 10. Scapellato L, Malizia E. Nefropatia diabetica e funzione renale. *Policlinico (Sez prat)* 1953; 60: 1.
 11. Scapellato L. Sulle alterazioni glomerulari in corso di diabete. Ricerche preliminari mediante le moderne metodiche istochimiche per lo studio dei metaplasmi connettivali. Comunicazione Giornate Mediche, Trieste 1952.
 12. Scapellato L. Rilievi istologici e deduzioni morfogenetiche sulle lesioni glomerulari nel diabete mellito. Comunicazione III Congresso Soc Ital Patol Siena 1953.
 13. Benedetti EL, Tiribelli R. Sulla morfologia della membrana basale dei tubuli e dei glomeruli renali indagata con il microscopio elettronico. *Arch Ital Anat Istol* 1953; 27: 1.
 14. Benedetti EL, Scapellato L. Sulla struttura del mesangio di Zimmermann. *Monitore Zool Ital* 1953; 41: 143.
 15. Andres G. Memoria in onore del Professor Ernico Fiaschi (1913-1989). *G Ital Nefrol* 1999; 16: 73.
 16. Zimmerman KW. Über dem Bau des Glomerulus der menschlichen Niere. *Ztschr F Mikr Anat Forsch* 1929; 18: 520.
 17. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12: 83.
 18. Allen AC. So-called intercapillary glomerulosclerosis - a lesion associated with diabetes. *Arch Pathol* 1941; 32: 33.
 19. Brun C, Gormsen T, Hilden P, et al. Diabetic nephropathy. Kidney biopsy and renal function tests. *Am J Med* 1953; 15: 187.
 20. Fiaschi EW, Grassi B, Andres G. Funzione renale del diabete mellito. *Rass Fisiopat Clin Terap* 1952; 24: 373.
 21. Monasterio G. *Le nefropatie mediche*. Firenze, Sansoni Edizioni Scientifiche, 1954.