

I CLASSICI DELLA NEFROLOGIA ITALIANA

"Gli ormoni nella fisiologia e nella patologia del rene"

di Silvano Lamperi (1922-2008) e Rodolfo Cheli (1928-1997)

G.B. Fogazzi

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

Riassunto

La monografia "Gli ormoni nella fisiologia e nella patologia del rene" di Silvano Lamperi (1922-2008) e Rodolfo Cheli (1928-1997) del 1955 descrive gli effetti che gli ormoni cortisone, desossicorticosterone, adrenocorticotropo, somatotropo, testosterone, ecc., hanno sulla funzione del rene e sul suo metabolismo ed attività enzimatica. I due capitoli principali dell'opera descrivono i risultati sperimentali ottenuti dagli Autori con la somministrazione degli ormoni suddetti sui reni dei ratti sia dal punto di vista morfologico che funzionale (mediante la valutazione del consumo di O₂ da parte di sezione di rene incubate con i diversi ormoni in vari substrati) in condizioni basali e dopo induzione di un danno renale mediante l'infusione di sostanze nefrotossiche. I risultati ottenuti dimostrano che il cortisone e l'ACTH possono avere un effetto nefroprotettivo, che potrebbe essere utilizzato a scopi clinici. Oggi, la monografia di Lamperi e Cheli è interessante in quanto dimostra che ricerche sperimentali sofisticate venivano effettuate nel nostro Paese agli inizi degli anni '50 del secolo scorso. Inoltre essa rappresenta un esempio precoce di tentativo di applicazione di dati sperimentali alla clinica.

The classics of Italian nephrology: "Hormones in renal physiology and renal pathology" by Silvano Lamperi (1922-2008) e Rodolfo Cheli (1928-1997)

This monograph, published in 1955, describes the effects that cortisone, desoxycorticosterone, adrenocorticotrophic hormone, growth hormone, and testosterone have on renal function, renal metabolism and renal enzymatic activity. The two main chapters of the book describe the experimental results obtained by the authors with the administration of the above-mentioned hormones to rats in terms of renal morphology and function both in basal conditions and after the injection of nephrotoxic substances. Interestingly, the effects on function were evaluated by the measurement of the consumption of oxygen by kidney sections incubated with hormones in different experimental conditions. The results demonstrated that both cortisone and adrenocorticosterone could have a protective effect on kidney damage, which could be used for clinical purposes.

Today, the monograph by Lamperi and Cheli is interesting because it shows that advanced experimental research was carried out in Italy in the early 1950s. Moreover, it represents an early attempt to the application of experimental results to the clinic. [G Ital Nefrol 2009; 26: 250-4]

Conflict of interest: None

✉ 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:

Cheli Rodolfo,
Classici della Nefrologia Italiana,
Lamperi Silvano,
Ormoni,
Storia della Nefrologia,
Storia della Nefrologia Italiana

Key words:

Cheli Rodolfo,
Classics of Italian Nephrology,
Lamperi Silvano,
Hormones,
History of Nephrology,
History of Italian Nephrology

INTRODUZIONE

Dopo la descrizione in diversi numeri del GIN del 2007 e del 2008 di quattro delle monografie di argomento nefrologico pubblicate nel 1953, è ora il turno delle monografie pubblicate nel 1955 (Tab. I). L'anno prima, nel 1954, era stato pubblicato l'importante ed influente opera "Le nefropatie mediche" di Gabriele Monasterio (1903-1972) e Collaboratori, che tuttavia è già stata ampiamente descritta in altra sede (1), alla quale rimando il lettore eventualmente interessato.

In questo articolo viene descritta la prima delle monografie riportate nella Tabella I (2), scritta da Silvano Lamperi e Rodolfo Cheli.

Il Professor Lamperi è mancato il 7 ottobre 2008 a Genova, e la descrizione di questa monografia vuole essere un ricordo, e al tempo stesso un omaggio, alla sua figura di uomo e di nefrologo. Io non ho mai incontrato di persona il Professor Lamperi, tuttavia gli ho parlato per telefono numerose volte e diverse volte ci siamo scritti, sempre in relazione alla storia della Nefrologia Italiana, e sempre ho ottenuto dal Professor Lamperi la massima collaborazione ed anche interessanti documenti. Pertanto, questo articolo è per me anche l'occasione per esprimere pubblicamente la mia riconoscenza al Professor Lamperi per l'aiuto che mi ha più volte fornito.

SILVANO LAMPERI E RODOLFO CHELI

Silvano Lamperi (Fig. 1) era nato a Siena nel 1922, ed in tale città si era laureato nel 1947. Dapprima come studente interno e poi come assistente aveva frequentato l'Istituto di Patologia Medica, di cui nel 1949 era diventato Direttore Aminta Fieschi (1904-1991),



Fig. 1 - Silvano al Lamperi nel 1966 a Parma, al VII Congresso della SIN.

con il quale Lamperi stabilì una stretta e duratura collaborazione. Nel 1953, Lamperi lasciò Siena per Genova, dove Fieschi aveva assunto la direzione della Patologia Medica. In tale istituto Lamperi proseguì la sua carriera fino all'ottobre del 1964, quando ottenne il primariato del reparto di Medicina dell'Ospedale di Sampierdarena. Nel 1975 ritornò a Genova in qualità di Primario della Divisione di Nefrologia dell'Ospedale S. Martino, dove rimase fino 1988, anno del suo pensionamento (3). Numerosi sono stati i contributi di Lamperi alla nefrologia.

Nel 1965, aveva dotato il suo reparto di Medicina di un servizio di emodialisi con cinque reni artificiali di Kiil, che è stato il primo servizio di dialisi della Liguria. Nel 1970, come membro di un comitato del Ministero della Sanità, aveva contribuito alla pianificazione ed organizzazione dei servizi di emodialisi sul territorio nazionale. Nel 1976, quando era primario di Nefrologia al S. Martino di Genova da un anno, aveva stabilito una collaborazione con la clinica chirurgica che aveva aperto le porte al trapianto di rene in Liguria.

Dal punto di vista scientifico, sono numerosi gli argomenti clinici e sperimentali a cui Lamperi si è dedicato nella sua lunga carriera, come dimostrato dalla sua produzione scientifica che comprende oltre 170 pubblicazioni, la prima delle quali risale al 1950. Tra i principali argomenti sono da ricordare (3): fisiopatologia e terapia delle nefropatie; influenza egli ormoni sulla fisiologia e patologia sperimentale del rene; aspetti patogenetici dell'ipertensione arteriosa; fisiologia renale in gravidanza; impiego dei radioisotopi nello studio funzionale delle nefropatie; alterazioni del Na^+ e del K^+ nel paziente cardiopatico scompensato e nel paziente emodializzato; osteodistrofia uremica; anemia nel paziente nefropatico. Ai contributi originali ed alle rassegne vanno aggiunte tre monografie, la prima delle quali è qui descritta (1), che fu seguita dal

TABELLA I - MONOGRAFIE DI ARGOMENTO NEFROLOGICO PUBBLICATE IN ITALIA NEL 1955

Silvano Lamperi e Rodolfo Cheli

Gli ormoni nella fisiologia e nella patologia renale.
Genova, Tipografia A. Pesce

Enrico Malizia

Gli squilibri idrico-elettrolitici.
Roma, L. Pozzi

Giovanni Montaldo

Nefroangiopatie.
Rocca San Casciano, Cappelli Editore

Giovanni De Toni e collaboratori

I nanismi renali (relazione al XXIV Congresso delle Società Italiana di Pediatria, Perugia 9-11 ottobre 1955)
Fidenza, Tipografia T. Mattioli

"Atlante pratico di nefrografia" del 1964 (4) e "Le nefropatie" del 1966, scritta in collaborazione con Aminta Fieschi (5).

Per questi suoi contributi, Lamperi fu invitato quale relatore a numerosi Congressi, tra cui per sette volte, tra il 1959 ed il 1976, al Congresso Nazionale SIN, e per quattro volte, tra il 1969 ed il 1973, al "Corso di Aggiornamento in Nefrologia e Metodiche Dialitiche" del S. Carlo. Inoltre, nell'ottobre del 1968 tenne, su invito, un ciclo di conferenze su diversi argomenti nefrologici in Argentina.

Infine, va ricordato che Lamperi ha servito la SIN come membro del Consiglio Direttivo Nazionale dal 1968 al 1974 e come organizzatore del XVII Congresso Nazionale, che si tenne dal 3 al 5 ottobre del 1976 a Rapallo.

Rodolfo Cheli (1928-1997) era nato a Roma, dove si era laureato nel 1950 sotto la guida di Nicola Pende (1880-1970). Lasciata l'Università di Roma su consiglio dello stesso Pende, era entrato a far parte del gruppo di Fieschi a Siena, che aveva poi seguito nel 1953 a Genova. Cheli si dedicò alle ricerche in campo nefrologico solo nei primi anni della sua carriera, in associazione con Lamperi. Dopo il 1955 e fino alla fine della sua carriera si è dedicato alla gastroenterologia, al cui sviluppo ha contribuito in diversi modi: come Primario della Divisione di Gastroenterologia al S. Martino di Genova; come presidente della "World Organisation of Digestive Endoscopy" dal 1994 al 1997; come autore di 180 pubblicazioni scientifiche, molte delle quali su riviste internazionali, e diverse monografie (Pietro Cheli. Comunicazione personale).

LA MONOGRAFIA "GLI ORMONI NELLA FISILOGIA E NELLA PATOLOGIA DEL RENE"

L'opera è contenuta in un volume in broccia di 142 pagine, in ottavo (17 x 24 cm) (Fig. 2), pubblicato dallo Stabilimento Tipografico A. Pesce di Genova. Essa costituisce l'opera "N. 11 della Collana di Monografie dell'Archivio 'E. Maragliano' di Patologia e Clinica", che veniva pubblicata a Genova sotto la direzione del Clinico Medico Lorenzo Antognetti¹.

Il volume si apre con una prefazione di Aminta Fieschi ed una breve "premessa" dei due Autori. Seguono 6 capitoli, ed una bibliografia comprendente 378 voci in varie lingue (Tab. II). Complessivamente vi

¹ Antognetti aveva fondato nel 1946 anche la rivista di medicina, ora estinta, "Archivio Maragliano", in memoria di Edoardo Maragliano (1849-1940), famoso clinico medico dell'Università di Genova dal 1881 al 1922, che nel 1887 fu tra i fondatori della Società Italiana di Medicina Interna.

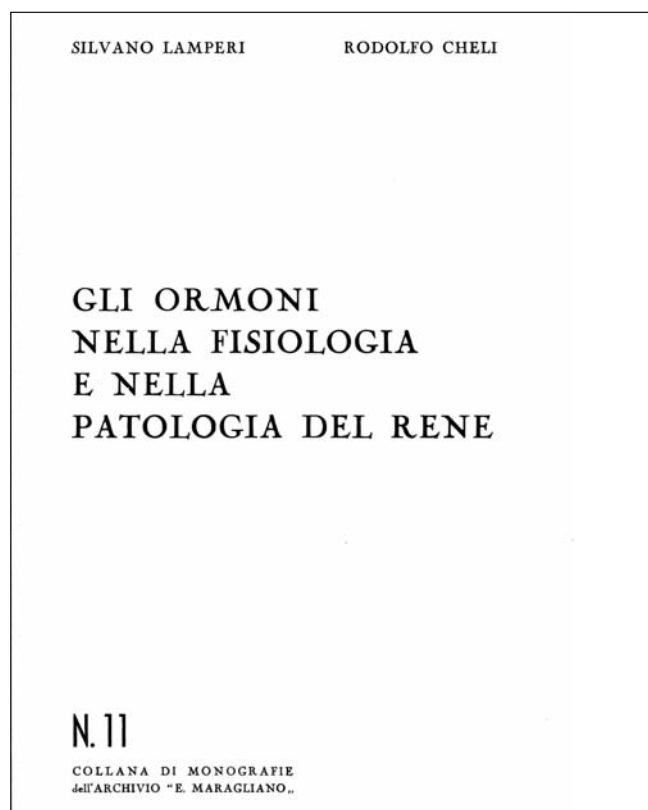


Fig. 2 - Piatto anteriore della monografia di Lamperi e Cheli.

sono 2 tavole, 11 grafici e 14 "foto" in bianco e nero di preparati istologici renali di ratti, tutte contenute nel capitolo dedicato all'influenza degli ormoni sul danno sperimentale renale. Il capitolo dedicato all'influenza degli ormoni sulla funzione renale descrive in modo conciso le possibili funzioni degli ormoni corticosurrenali (desossicorticosterone [DCA] e cortisone), ipofisari (adrenocorticotropo [ACTH] e somatotropo [STH]), androgeni, estrogeni, adrenalina, paratormone ed insulina sui vari compartimenti funzionali del rene. Particolare spazio è dato agli ormoni corticosurrenali in rapporto all'eliminazione renale di Na⁺, Cl⁻, K⁺, e dell'acqua e sui processi di secrezione tubulare.

Nel capitolo successivo viene descritta l'influenza degli ormoni suddetti sul metabolismo renale di glucidi, proteine e lipidi e le modificazioni morfologiche che essi provocano sul rene. I dati della letteratura vengono integrati con i risultati sperimentali ottenuti dai due Autori mediante l'esame istologico dei reni di ratti trattati con DCA, cortisone, ACTH e testosterone e per mezzo della valutazione del consumo di O₂ *in vitro* da parte di sezioni di rene di ratti incubate con vari substrati (Ringer, lattato, butirrato e alanina) (Fig. 3).

Il capitolo sull'influenza degli ormoni sul danno sperimentale è il più ampio ed il più interessante di tutto il volume. In esso gli Autori descrivono gli effetti dell'in-

TABELLA II - CONTENUTO DELLA MONOGRAFIA

Prefazione (di Aminta Fieschi)

Premessa

Cenni di funzione renale

Influenza degli ormoni sulla funzione renale

Ormoni ed attività biochimica del tessuto renale

Influenza degli ormoni sul danno sperimentale renale

Gli ormoni in patologia renale umana ed in terapia

Conclusioni

Bibliografia

fusione di DCA, cortisone, ACTH, STH, e testosterone in un gruppo di ratti in cui è stato indotto un danno renale mediante l'infusione di siero nefrotossico (che provoca un danno glomerulare di tipo proliferativo progressivo ed irreversibile), ed in un altro gruppo di ratti a cui è stato somministrato nitrato di uranio (che provoca solo un danno tubulare, reversibile). Lo scopo è di valutare se l'infusione degli ormoni (infusi prima, durante o dopo l'agente nefrotossico) ha o meno un effetto protettivo sul tessuto renale. Ciò viene valutato in due modi: 1) il sistematico esame istologico delle lesioni renali (mostrate nell'opera per mezzo di fotografie in bianco e nero); 2) la sistematica valutazione del consumo di O_2 di sezioni di rene dei ratti trattati incubate con vari substrati come descritto sopra.

In sintesi, i risultati di tali esperimenti sono i seguenti:

DCA. Aggrava le lesioni renali e riduce il consumo di O_2 in entrambe le condizioni sperimentali.

Cortisone. Nessun effetto sulle lesioni glomerulari e tubulari sperimentali, però:

"sollecita una vivace riattivazione della funzione ossidativa tissutale mediante un impulso eccito-metabolico" (Pagina 83) (Fig. 4).

ACTH. Quando somministrato preventivamente, riduce la severità delle lesioni flogistiche indotte dal siero nefrotossico, mentre non ha alcun effetto sulle lesioni tubulari da nitrato di uranio. In ambedue le nefropatie sperimentali l'ACTH aumenta il consumo di O_2 , ciò che indica un effetto benefico sulla funzione ossidativa del rene, tuttavia in misura inferiore rispetto al cortisone.

STH. Nessun effetto sulle lesioni renali da tossici e sensibile depressione dell'attività metabolica renale.

Testosterone. Nessun effetto protettivo sulle lesioni istologiche e sulle funzioni metaboliche renali.

Infine, nell'ultimo capitolo, dedicato al ruolo degli ormoni in patologia renale umana e nella terapia, un particolare spazio è dato al cortisone ed all'ACTH. A questo proposito è interessante notare che al cortisone nelle nefropatie venivano riconosciute:

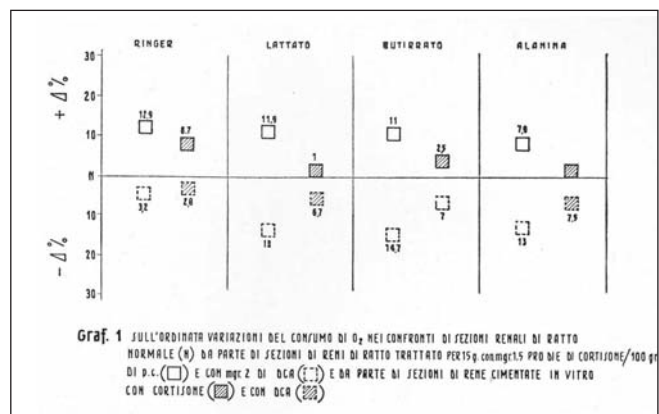


Fig. 3 - "Grafico" 1 della monografia.

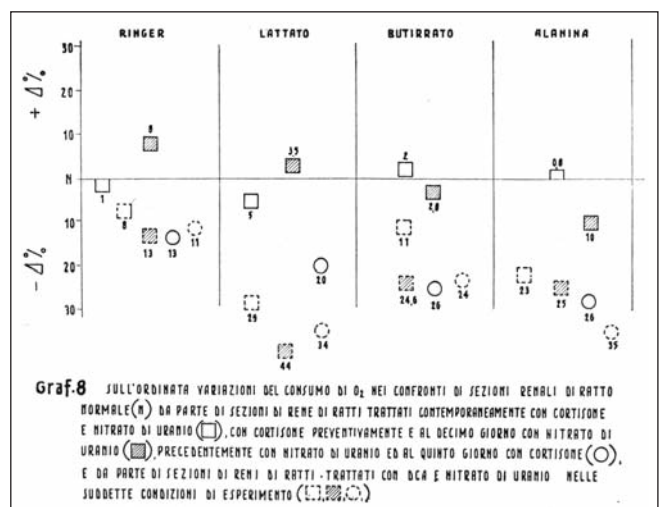


Fig. 4 - "Grafico" 8 della monografia.

- "a) influenze extrarenali (attività sul metabolismo generale che si riflettono indirettamente in senso benefico su alcuni momenti funzionali renali: filtrazione glomerulare, flusso plasmatico);
b) influenza diretta sul tubulo renale (attività rivolta sulla funzione cellulare)" (pagine 106-7).

Mentre controverso risultava il ruolo del cortisone e dell'ACTH nei meccanismi patogenetici della flogosi glomerulare, come emerge dalla seguente affermazione:

"Così l'ipotesi che riferisce l'efficacia terapeutica dell'ACTH e cortisone alla rottura delle interazioni antigeniche-anticorpali, sulle basi interpretative delle nefriti come malattie allergiche, contrasta con la modesta regressione delle manifestazioni flogistiche glomerulari...È noto tuttavia che l'ACTH ed il cortisone diminuiscono la formazione di anticorpi..." (pagina 107).

E per quanto riguarda l'effetto di questi due ormoni sulla proteinuria ecco qual'era il punto di vista dei due Autori nel lontano 1955:

[Da ricerche sperimentali sui cani sottoposti a trattamento prolungato con ACTH e cortisone] "è stata dimostrata l'esistenza di una aumentata capacità dei tubuli a riassorbire le proteine. Inoltre l'ormone, accelerando il flusso di filtrazione, sembra diminuire necessariamente la quantità di proteine diffuse in un dato volume di filtrazione glomerulare. In conclusione gli effetti dell'ACTH e cortisone sulla proteinuria sembrano rivolti oltre che sul filtro glomerulare anche sulla funzione di riassorbimento da parte del tubulo renale" (pagina 110).

I due Autori infine concludevano la loro opera in questo modo:

"L'importanza del rene come centro di attività metabolica è dimostrata, ed a questo è certamente riferibile l'inserirsi della terapia ormonale, malgrado persistano elementi oscuri nel chiarimento definitivo del meccanismo terapeutico" (pagina 117).

COMMENTO

La monografia di Lamperi-Cheli, che fu recensita favorevolmente da riviste mediche Italiane (Il Progresso Medico; Giornale di Clinica Medica; Il Policlinico) e straniere (Gazeta Medica Portuguesa e La Semaine des Hopitaux) (2), letta oggi colpisce per diversi aspetti.

Innanzitutto per il sofisticato ed elegante approccio sperimentale, finalizzato alla comprensione dei meccanismi di azione dei vari ormoni sul tessuto renale sia *in vivo* che *in vitro*. Confesso che non sapevo che nel nostro Paese si potessero condurre ricerche sperimentali di tale livello agli inizi degli anni '50 del secolo scorso. Si trattava di ricerche atte a dimostrare, per dirla con le parole scritte dello stesso Lamperi in una lettera del giugno 2007 in risposta ad una serie di mie domande su questa monografia, che:

"verosimilmente il tessuto renale leso da vario ordine di fattori subiva alterazioni biochimico-enzimatiche che precedevano quelle isto-funzionale e che diversi ormoni opponendosi a queste alterazioni biologiche, interferivano sulla catena degli eventi che altrimenti avreb-

bero condotto a più gravi alterazioni anatomo-funzionali dei reni".

Una delle finalità dichiarate di tali ricerche era anche di valutare, partendo dai dati sperimentali, quanto tali ormoni, soprattutto il cortisone e l'ACTH, potessero essere utilizzati nella pratica clinica nelle cure di alcune nefropatie. Tuttavia, da questo punto di vista la monografia non fornisce né risultati personali dei due Autori né cita dati ottenuti da altri. Segno evidente che dal punto di vista dell'applicazione clinica della terapia con cortisone ed ACTH, in quel periodo, si era ai primissimi passi tanto in Italia quanto in altri Paesi (6).

Colpisce anche il fatto che si ritenesse che il cortisone e l'ACTH potessero avere una funzione antiproteinurica agendo sulla filtrazione glomerulare ed aumentando il riassorbimento tubulare delle proteinurie, mentre assai più dubitativo era il loro ruolo sui meccanismi infiammatori immuno-mediati. Un modo di vedere forse in parte influenzato dal concetto a quel tempo ancora diffuso che la nefrosi dipendesse dalla degenerazione tubulare e non da alterazioni glomerulari (7).

Un altro aspetto che colpisce il lettore di oggi è la scarsissima conoscenza sulla funzione dell'ormone paratiroidale che si aveva in quel periodo e la totale assenza nella monografia di ormoni di grandissima attualità, quali l'eritropoietina ed il sistema renino-angiotensina, che furono invece ampiamente descritti e discussi durante l'89° Congresso della Società di Endocrinologia che si tenne a Cambridge (UK) pochi anni dopo la pubblicazione della monografia di Lamperi-Cheli, nel settembre 1962 (8).

RINGRAZIAMENTI

L'Autore ringrazia la Signora Ginevra Sordi Lamperi ed il Dr. Pietro Cheli per la collaborazione fornita nella ricostruzione biografica dei due Autori della monografia descritta.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Lamperi S, Cheli R. Gli ormoni nella fisiologia e nella patologia del rene. Genova: A. Pesce, 1955.
2. Fogazzi GB. Gabriele Monasterio (1903-1972) e la Scuola di Pisa. In: Fogazzi GB, Schena FP. Persone e fatti della nefrologia italiana. Milano: Wichtig, 2007; 5-18.
3. Lamperi S. Notizie sulla vita e sugli studi con elenco delle pubblicazioni (senza luogo né data di pubblicazione).
4. Lamperi S, Pillirone F, Sittia L. Atlante de nefrografia. Roma: Società Editrice Universo, 1964.
5. Fieschi A, Lamperi S. Le nefropatie. Roma: Società Editrice Universo, Roma, 1966.
6. Bjørneboe M, Brun C, Gormsen H, Iversen P, Raaschou F. The nephrotic syndrome. II. Effect of corticotropin ACTH. Acta Med Scand Suppl 1952; 266: 249-65.
7. Volhard F, Fahr T. Die Brightsche Nierenkrankheit. Klinik Pathologie und Atlas. Berlin: Springer, 1914.
8. Williams PC (ed). Hormones and the kidney. London: Academic Press, 1963.