

# Uno Sguardo alla Storia

## Johann Peter Frank e il diabete insipido

Roberto Toni<sup>1</sup>, Alessandro Porro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro di Morfometria, Biometria e Composizione Corporea, Università degli Studi di Parma, Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism Tufts Medical Center - Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

<sup>2</sup>Dipartimento di Specialità Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Medico Forensi, Università degli Studi di Brescia

Johann Peter Frank fu il clinico e igienista tedesco che dal 1786 al 1795 rivestì il ruolo di Protofisico e Direttore Generale della Medicina della Lombardia Austriaca e Soprintendente degli ospedali lombardi e di Mantova (Figura 1A). Nel suo *De Curandis* (1794) (Figura 1B) Frank dichiarò di avere studiato 7 casi di una patologia da “attraversamento (dal greco antico δια-βαίνο) corporeo massivo di liquido” (da qui l’inclusione nel capitolo “*De Profluviis*”), identificabile con il “diabete” (*in Italiam...diabetes nobis...jam septies oblatus est*). Convinto che la frequenza di malattia diabetica fosse ben più elevata nella popolazione generale di quanto sino ad allora ritenuto (*hunc morbum frequentius...ubique locorum occurrere*), tracciò una diagnosi differenziale tra la poliuria del “*diabetes verus*” (il diabete mellito) e quella di una forma più rara, che definì “*diabetes insipidus*” (il diabete insipido – DI) (1). Sottolineò che la caratteristica fondamentale del DI risiedeva in un’urina acquosa priva di sapore (*insipida, aquosa...urina*), che nella condizione di diabete “vero” era invece di gusto dolce come il miele o la linfa di betulla (*sapor melleus, vel succo alni betulae*). A conferma della differenza tra i due tipi di urina Frank

sottolineò la presenza di residuo zuccherino cristallizzabile nella forma “vera” (*hoc lotium...ad sacchari communis...reducendam*) e

dichiarò che, presso il Museo Patologico della Regia Accademia di Pavia, erano conservati cristalli di zucchero ottenuti per evaporazione

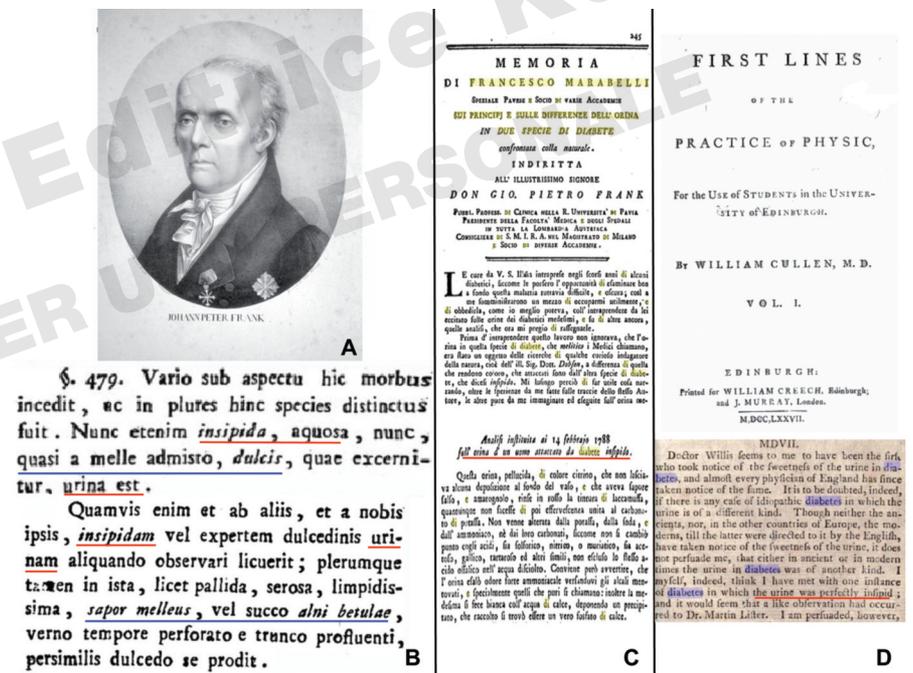
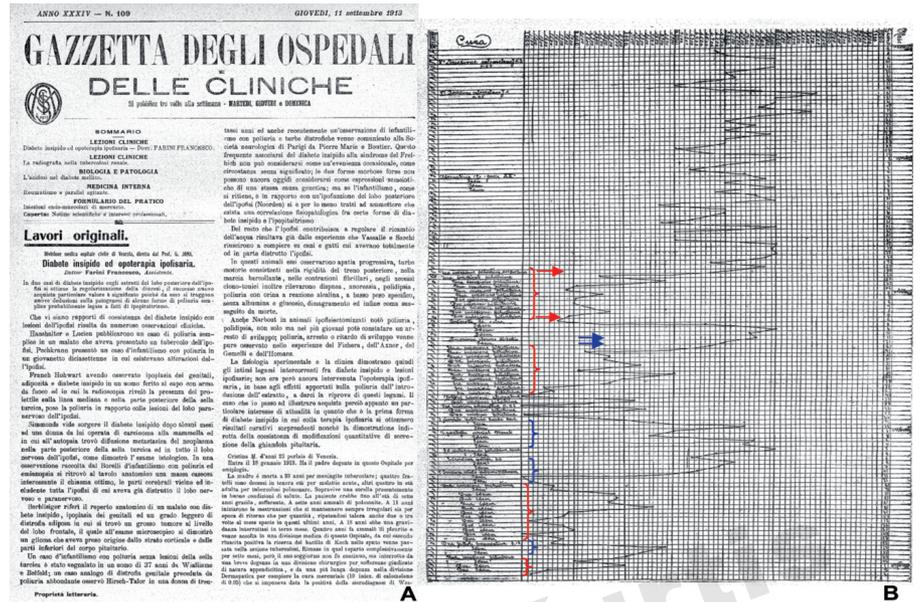


Figura 1 - A) Johann Peter Frank in una litografia di A.F. Kunike (1819). B) *De Curandis* di Frank: capitolo relativo alla differenza tra poliuria insipida (in rosso) e mellita (in blu). Frank menzionò la tradizione di definire il diabete “Dipsaco”, in relazione alla poliuria da morso di viperidi (dipsa = serpente velenoso dei bestiari medioevali, o aspidi), che oggi sappiamo essere una causa di diabete insipido (DI) da tossine naturali. Inoltre, incluse tra le forme di diabete “spurio” anche quella *sub spasms hystericis*, ossia la poliuria associata a compulsione psicotica (polidipsia psicogena), e quella *dentitionis sub opere*, che suggerisce i disordini del tubulo renale prossimale nel bambino (sindrome di Fanconi-De Toni-Debrè). C) Comunicazione di Marabelli sulle urine nel DI (in rosso). D) Descrizione da parte di Cullen di urina insipida (in rosso) in corso di diabete.

# Uno Sguardo alla Storia

e condensazione di urina "mellita". Quest'ultimo risultato si deve al chimico e farmacista pavese Francesco Marabelli (2). Nel 1788-1789, forse su indicazione dello stesso Frank, Marabelli fornì la prima diagnosi laboratoristica nota dell'urina di 2 pazienti affetti da DI. Egli osservò la similitudine tra urina "insipida" e normale, entrambe ricche di NH<sub>4</sub> e prive di zuccheri (differentemente da quella "mellita"), ma sottolineò la minore frazione di sedimenti cristallini nel DI (da bassa osmolarità per carenza di ormone antidiuretico - ADH) (Figura 1C). Tuttavia, già nel 1777 il medico e chimico scozzese William Cullen aveva menzionato l'esistenza di casi di diabete "idiopatico" in cui l'urina era "insipida" ("urine perfectly insipid"), dei quali lui stesso e il collega Martin Lister (medico personale della regina Anna Stuart) avevano incontrato un esempio (Figura 1D) (3). È su questa base che il DI è stato, in passato, definito Morbo di Cullen. Per altro, nel *De Curandis* Frank si riferisce ad autori che avrebbero distinto un diabete "idiopatico" da uno sintomatico (*qui diabetem idiopathicum a symptomatico distinguunt*), ma avanza la congettura che in realtà entrambi rappresentino forme "spurie" di diabete, con urina di vario tipo (lattea, chilosa, purulenta, insipida), da separare rispetto al diabete vero (*aut spurium...cum vero diabete confundunt*). In particolare, egli afferma che il diabete spurio può manifestarsi: *sub spasmis hypochondriacis* (stress emozionale / depressione, che incrementano i glucocorticoidi e inibiscono il rilascio di ADH); *sub crisi morborum* (epilessia, che può indurre encefalopatia ipossico-ipotensiva e DI); *in rheumaticis affectibus* oppure *complexatum cum pleuriticis doloribus...atque diarrhoeam* (condizioni



**Figura 2** - A) Pubblicazione di F. Farini. B) Grafico della diuresi della paziente Cristina M, di anni 23, affetta da tubercolosi e sifilide. Farini utilizzò la paziente come controllo di sé stessa, somministrando differenti trattamenti (ghiandole di bue fresche, ipofisi secca Merck) o placebo (NaCl, adrenalina 1%, estratti di tiroide, ovaio e pancreas, in blu). Si noti la flessione della diuresi a valori nella norma (1-2 litri / 24 ore) con 1-2 iniezioni/die di pituitrina Park Davis e Borroughs Wellcome (in rosso), la rapida esauribilità (24 ore) dell'effetto opoterapico e la ripresa della poliuria con placebo o altro trattamento. Farini concluse che la terapia sostitutiva confermava un "nesso fisiopatologico tra certe forme di diabete insipido e l'ipopituitarismo".

infettivo-granulomatose sistemiche come tubercolosi, sarcoidosi e lue, in grado di produrre enterite e DI). Inoltre, Frank notò che in questi casi la sete poteva mancare (come nel DI adiposico) o l'escrezione urinaria non superava l'assunzione dei fluidi (come nel DI normodipsico), o la poliuria era di breve durata (come nel DI transitorio) e, comunque, il paziente si presentava privo di emaciamento, tutte obiettività passeggera (*symptomaticos hos fluxus*) in contraddizione alla costanza di polidipsia, poliuria glicosurica e ipercatabolismo del diabete mellito. Tra il 1912 e il 1913 un altro "Frank" (Alfred Erich) suggerì l'associazione tra DI e danno neuroipofisario (4), ed ebbe luogo il primo trattamento sostitutivo del

DI con estratto di ipofisi posteriore (5, 6). In Italia questo risultato si deve a Francesco Farini, che dimostrò la contrazione della diuresi in relazione alla terapia (Figura 2). Nel 1947, dopo l'identificazione del DI da resistenza tubulare all'ADH (disordine genetico "X-linked", tipicamente maschile, da mutazione del gene del recettore per l'ADH), iniziò la distinzione tra DI nefrogenico e ipofisario o centrale (7). Tuttavia, Frank aveva già menzionato l'esistenza di un "diabete congenito", da lui mai osservato (*congenitum diabetem...non vidi-mus*), tra fratelli di sesso maschile (*ac duorum fratrum...qui ambo hoc morbo laborant*), privo di iperidrosi (*homines qui forte parcium transpirant*), che invece era rilevabi-

le nel diabete mellito (*ad cutem hominis sudor mella dulcedine...comparuit*). Poiché solo 83 anni più tardi, nel 1877, Samuel Johns Gee descriverà una forma congenita ed ereditaria di poliuria e polidipsia, primariamente tra consanguinei di sesso maschile, considerata la prima descrizione di DI nefrogenico (8), non pare irragionevole supporre che quanto Frank riportò sul "diabete congenito" possa essere una misconosciuta evidenza di DI nefrogenico.

### Bibliografia

1. Frank JP. De curandis hominum morbis epitome praelectionibus academicis dicata. Liber V. De Profluviis. Pars I. Mannhemi, Apud C.F. Schwan et C.G. Goetz Bibliop. Aul., 1794, pp. 38-67.
2. Marabelli F. Memoria sui principi e sulle differenze dell'urina in due specie di diabete confrontata col naturale. In: Marelli G (Ed.) Opuscoli Scelti sulle Scienze e sulle Arti, Tomo XV, Milano, 1792, pp. 245-257.
3. Cullen W. Of the Diabetes, In: Creech W, Murray J (Eds.) First lines of the practice of physic, Vol 1. Edimburgh and London, 1777, chapter XII.
4. Frank E. Über Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes Insipidus. Berlin klin Wochenschr 49: 393, 1912.
5. van der Velden R. Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen. Berlin klin Wochenschr 150: 2083, 1913.
6. Farini F. Diabete insipido ed opoterapia ipofisaria. Gazz Ospedal Clin 34: 1135, 1913.
7. Williams RH, Henry C. Nephrogenic diabetes insipidus: transmitted by females and appearing during infancy in males. Ann Int Med 27: 84, 1947.
8. Gee S. A contribution to the history of polydipsia. St Bartholomew's Hospital Reports, London, 13: 79, 1877.

©2011, Editrice Kurtis  
SOLO PER USO PERSONALE