

LO STUDIO DEL SEDIMENTO ORINARIO

G. PICCOLI - D. VARESE - M. ROTUNNO

*Cattedra di Nefrologia Medica dell'Università di Torino
Divisioni di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Maggiore
Ospedale Evangelico Valdese di Torino*

In questi ultimi decenni i grandi progressi compiuti nella semeiotica delle nefropatie, ed in special modo nelle indagini biotiche, hanno sostanzialmente modificato l'interesse per un certo numero di esami nefrologici tradizionali: fra queste indagini, attualmente un po' in sott'ordine, si può senz'altro porre il sedimento urinario, del quale si tende oggi a considerare soprattutto l'aspetto quantitativo, valutato con metodiche semi-quantitative o con il conteggio di Addis. Uno studio di questo tipo ben si presta ad indagini standardizzate, ma trascura il suo aspetto morfologico, sul quale si è accumulato in passato un patrimonio di nozioni che, nella pratica clinica, si stanno a poco a poco perdendo. Oggetto di questa revisione è la discussione delle informazioni che possono essere ottenute dalla valutazione, non solo quantitativa, ma soprattutto qualitativa del sedimento, esaminato a fresco.

Gli elementi del sedimento urinario di maggior interesse nefrologico sono: le emazie, gli elementi cellulari nucleati ed i cilindri.

La morfologia delle *emazie* può presentare un'estrema variabilità (fig. 1): innanzitutto da ricordare forme prevalentemente ben conservate, biconcave, (1a) od a palloncino a tipo sferocita, omogeneo, oppure spinose, in genere ben pigmentate (1b). E' possibile una loro frammentazione: quando il fenomeno è esteso, si ritrovano ammassi di materiale granuloso (1c).

Talora vi è una notevole depigmentazione, ed allora le emazie assumono un aspetto « fantasma », e possono essere non facilmente riconoscibili. Tutte queste immagini possono presentarsi in quadri monomorfi o polimorfi (1d).

In linea generale, emazie ben conservate sono osservabili in situazioni con buona densità urinaria ed in tipi di ematuria interpretabili come a rapida estrinsecazione. I quadri più tipici si trovano nelle ematurie da lesioni urologiche; il fenomeno della rapida estrinsecazione dell'ematuria può tuttavia intervenire anche in numerose nefropatie, dalle glomerulonefriti (le più tipiche sono quelle « focali ») a nefriti interstiziali.

Forme mal conservate si riscontrano invece in situazioni nelle quali si ritiene che tra la ressi vasale e l'estrinsecazione delle emazie intercorra un certo periodo di latenza, non di rado con probabile concorso di una bassa densità urinaria: il fenomeno è più frequente in glomerulonefriti acute gravi, in genere con compromissione funzionale di rilie-

vo, ed in numerose varietà di nefropatie croniche. Fenomeni di estesa frammentazione sono tuttavia anche frequenti durante la lisi di coaguli nelle vie urinarie.

Schematicamente, gli *elementi cellulari nucleati* del sedimento urinario di interesse nefrologico (escludiamo qui la patologia neoplastica) possono essere distinti in quattro gruppi:

- 1) epitelii delle vie urinarie;
- 2) cellule « renali »;
- 3) granulociti;
- 4) linfomonociti e cellule mononucleate non identificabili.

Le *cellule epiteliali* delle vie urinarie (fig. 2) sono spesso definite come « di sfaldamento delle alte, medie e basse vie »; siccome tutto l'apparato escretore è rivestito da un epitelio stratificato con caratteristiche comuni ad eccezione di parte dell'uretra maschile e di quella femminile, la loro differenza morfologica è invece in rapporto con lo strato di provenienza.

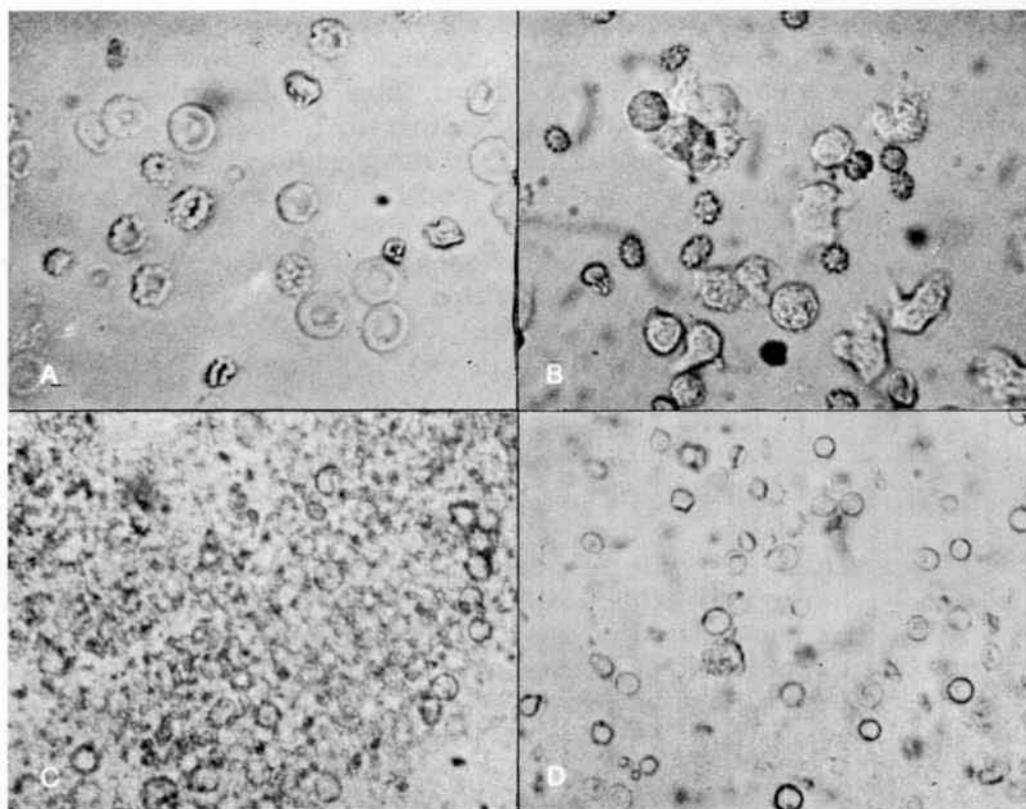


Fig. 1 - Emazie ben conservate, con aspetto biconcavo (a) o « spinoso » (b); estesa frammentazione delle emazie in un caso di glomerulonefrite acuta con grave compromissione funzionale (c); netto polimorfismo delle emazie (d) in una glomerulonefrite cronica.

Le cellule degli strati superficiali sono grandi, piatte, talora polinucleate. Quelle degli strati medi presentano un'ampia gamma di dimensioni e di forma: rotondeggianti o poliedriche, per lo più mononucleate, con nucleo notevolmente grande rispetto al citoplasma.

Ove si escluda una provenienza dall'uretra e dalla vagina, molte cellule di sfaldamento hanno significato di irritazione a livello urologico. E' un reperto riscontrabile in maniera evidente solo in forme acute o subacute, dove è frequente un'elevata percentuale di elementi degli strati medi e profondi.

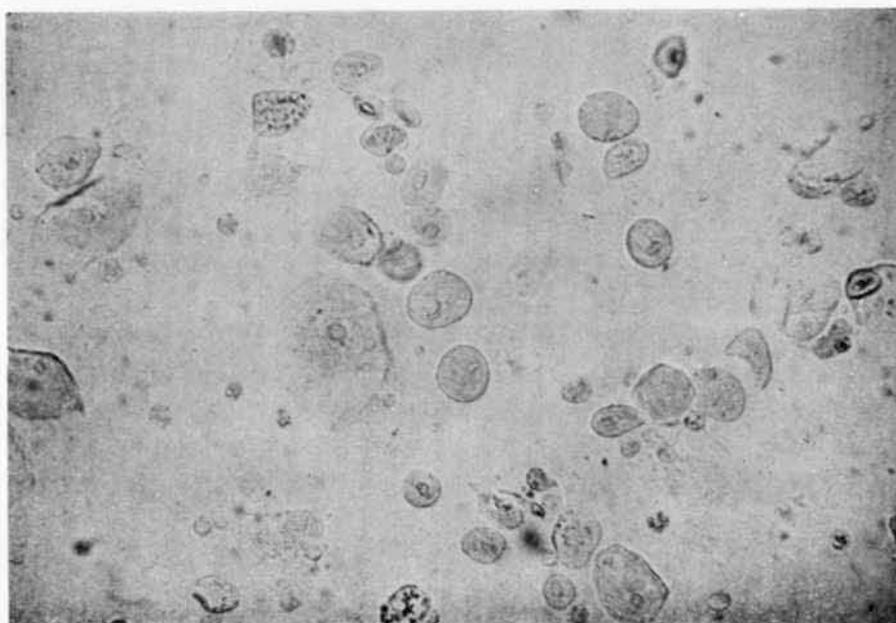


Fig. 2 - Cellule epiteliali « di sfaldamento » delle vie urinarie, con varia morfologia.

La morfologia delle *cellule epiteliali* « renali » (fig. 3 e 4) è stata definita soprattutto in base all'osservazione di elementi inglobati nei cilindri, e contemporaneamente liberi nel sedimento, in indagini con vari tipi di colorazione.

Si tratta di elementi di forma rotondeggiante o quadrata, con nucleo il più spesso unico, con fine reticolo cromatinico.

A fresco il riconoscimento di questi elementi è naturalmente difficile, ma non eccezionale ad un'attenta osservazione (fig. 5). L'identificazione è naturalmente ostacolata da fenomeni degenerativi: unica eccezione quella grassa, che invece la facilita. Indicativi per il riconoscimento di questi lipidi, la lucidità di contorno delle gocce e la eventuale contemporanea presenza di gocce libere nel sedimento. Talora i

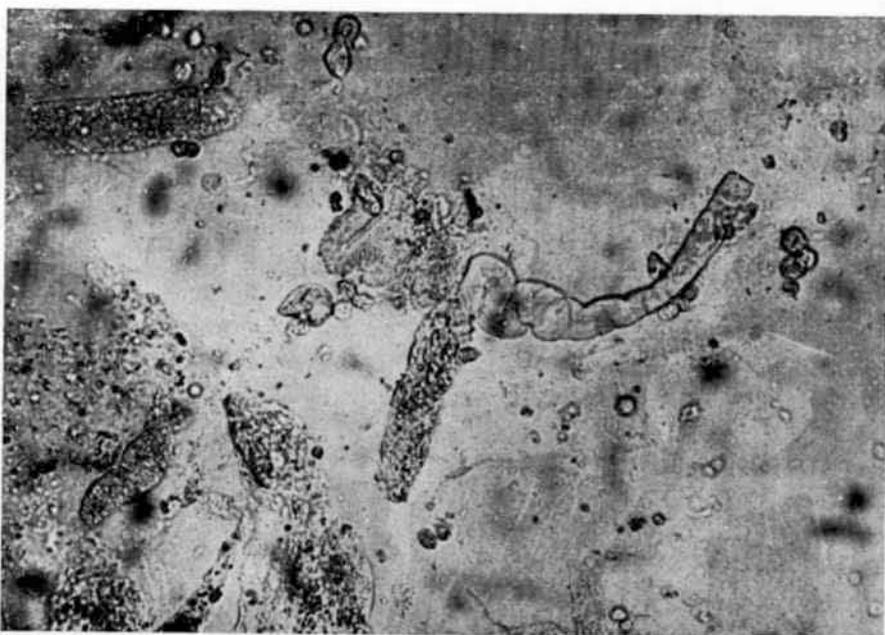


Fig. 3

Fig. 3 - Cellule epiteliali « renali » inglobate in un cilindro (colorazione sec. Papanicolaou).

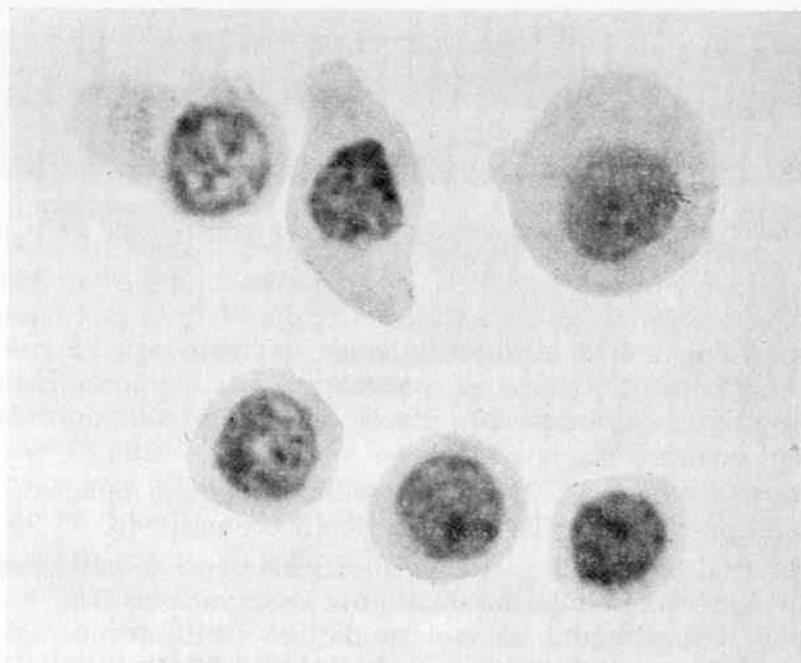


Fig. 4 - Cellule epiteliali renali libere (in alto); in basso: cellule mononucleate di tipo linfo monocitario (colorazione sec. Papanicolaou).

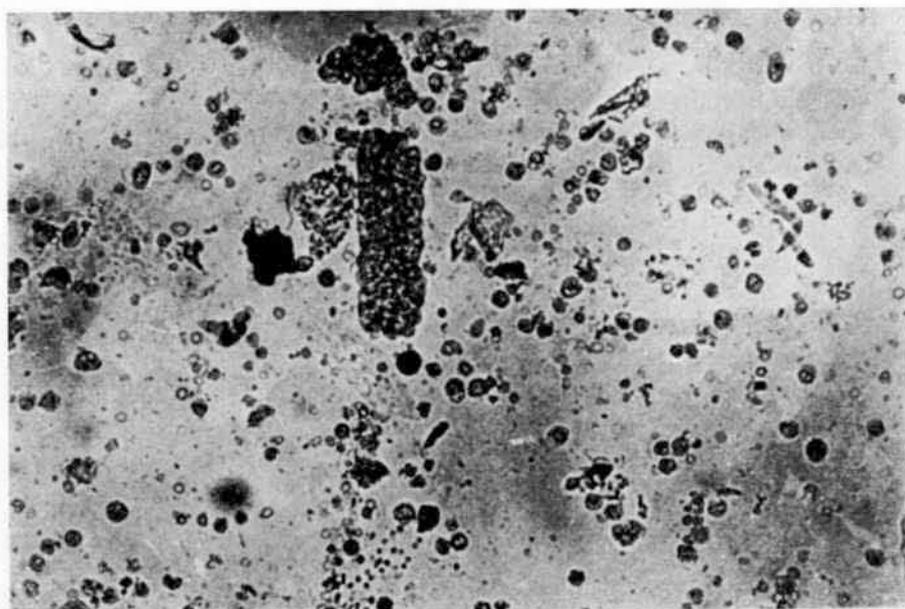


Fig. 5 - Numerose cellule « renali » in un caso di glomerulonefrite acuta.

granuli lipidici sono numerosissimi e infarciscono le cellule, trasformandole nel cosiddetto « corpo ovale grasso », marker di una sindrome nefrosica (fig. 6).

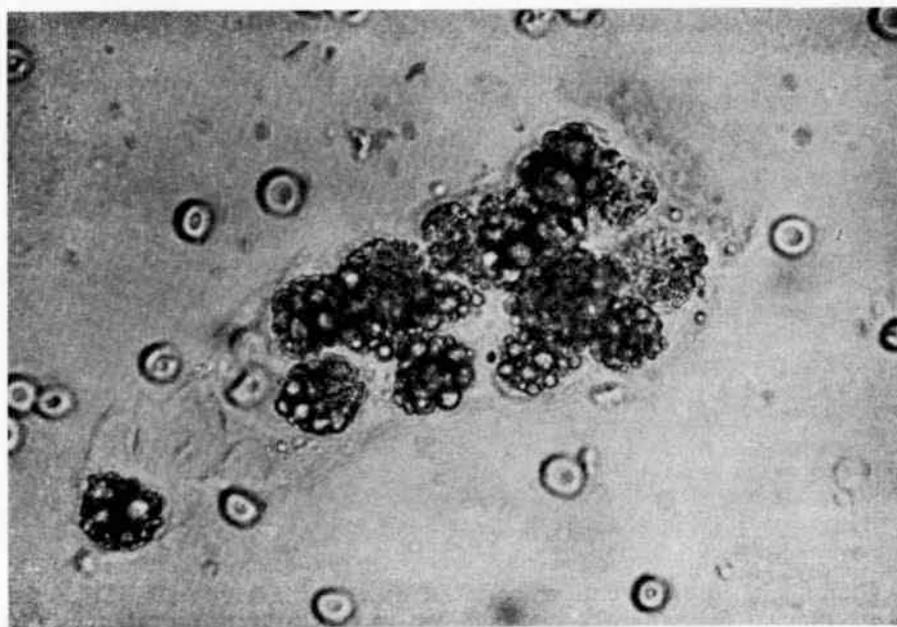


Fig. 6 - Cellule « renali » infarcite di lipidi ed inglobate in un cilindro (sindrome nefrosica).

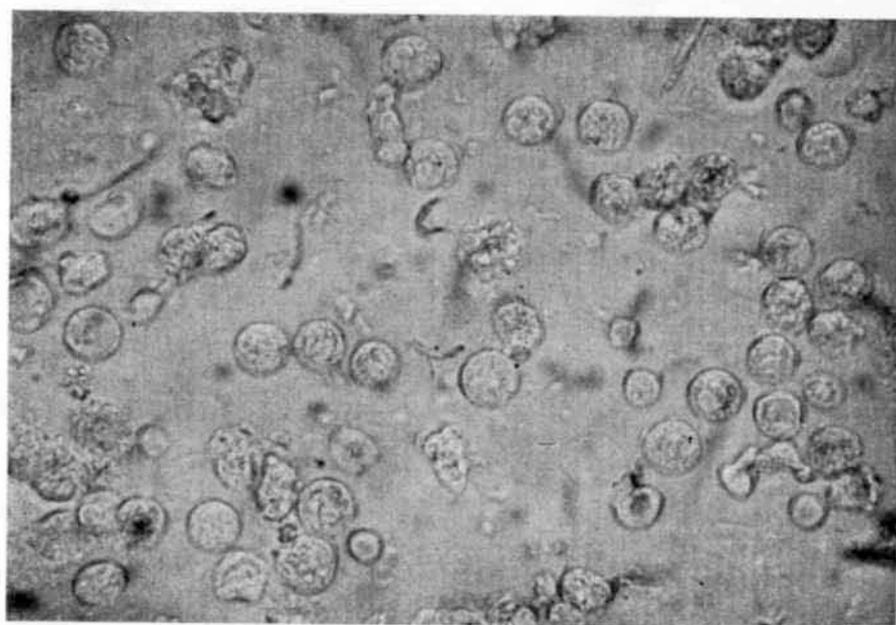
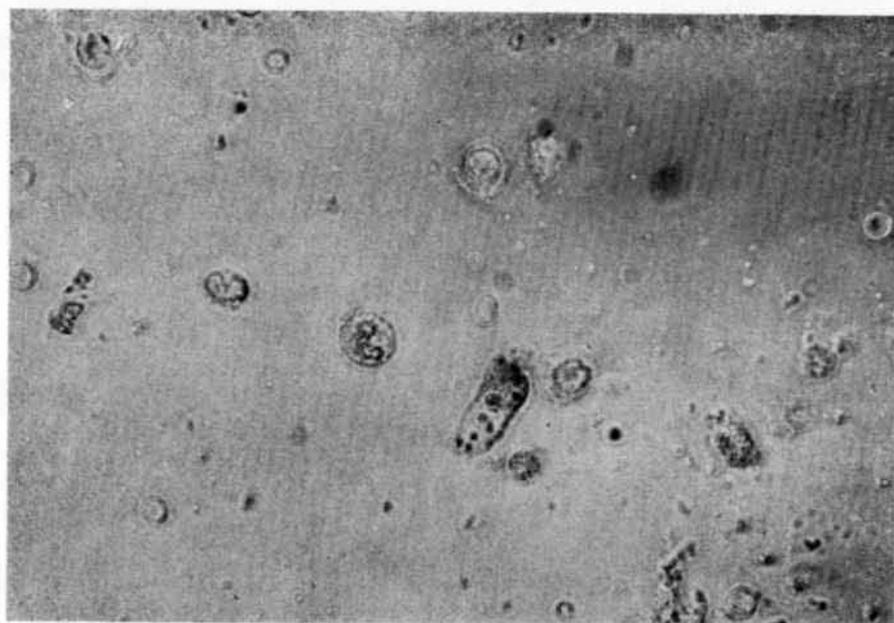


Fig. 7 - Granulociti in sedimenti urinari: in a) evidente la possibilità di un riconoscimento preciso della morfologia nucleare, non altrettanto evidente in (b).

Il criterio più sicuro per il riconoscimento del *granulocita* (fig. 7) è costituito dalla sua morfologia nucleare o dalla positività della ricerca delle perossidasi.

Classicamente il *granulocita* è descritto come elemento rotondeggiante con diametro di 14-15 micron. In presenza di intensi fenomeni degenerativi, esso può raggiungere tuttavia i 30 micron, mentre altre volte si presenta di dimensioni simili a quella delle emazie.

Alcuni anni or sono aveva destato notevole interesse la segnalazione di Stherneimer e Malbin dell'elevata frequenza nella pielonefrite cronica di *granulociti* rigonfi, con citoplasma talora ricco di fini granuli in movimento browniano e con nucleo blu pallido con la colorazione con violetto di genziana e safranina (cellule pallide).

Non indicativo invece un secondo tipo di *granulociti*, con citoplasma ricco di granuli grossolani, privi di movimento browniano e con colorazione del nucleo rosso scuro, talora verso il violetto (cellule scure).

Indagini successive hanno documentato che, contrariamente a quanto sostenuto inizialmente, le cellule pallide non sono elementi degenerati, e che le loro caratteristiche tintoriali sono molto simili a quelle dei leucociti circolanti nel sangue.

Si ritiene attualmente che la prevalenza di cellule pallide nel sedimento testimoni l'esistenza di una *granulocituria* a rapida estrinsecazione, riscontrabile in ogni affezione con *leucocituria*, e sia pertanto priva di valore diagnostico differenziale, e questo ha tolto gran parte del significato, secondo noi, a questa colorazione.

Il movimento browniano è a sua volta condizionato dall'ipotonicità urinaria, e non è specifico in quanto si può presentare in qualsiasi altra affezione piurica, e al contrario può essere assente nella pielonefrite, se le urine sono ben concentrate.

Nella diagnostica pratica tuttavia, il riscontro di elementi cellulari infarciti di granuli con movimento browniano può essere di aiuto per il riconoscimento della natura *granulocitaria*.

Infine nella quasi totalità dei sedimenti sono riscontrabili elementi cellulari non classificabili non solo a fresco, ma anche con colorazione su sedimento fissato. Talora sono ben conservati (fig. 4); il più spesso invece sono cellule profondamente alterate da processi degenerativi.

I *cilindri* sono costituiti da materiale conglutinato o precipitato su di una matrice organica nei lumi tubulari. In base alla loro struttura, si distinguono cilindri ialini, cellulari di vario tipo, granulosi, cerei, misti e con inclusioni (cellulari ed acellulari). Altri elementi distintivi: pigmentazione e diametro.

I *cilindri ialini* (fig. 8) hanno una notevole varietà di presentazione: forme con aspetto « morbido », poco visibili con luce intensa, sono ritenute di recente formazione, ed a rapida estrinsecazione. Da questi, con forme intermedie, si passa via via a cilindri più compatti, fino ad elementi di transizione con il cilindro cereo (fig. 12a).



Fig. 8 - Cilindri ialini a piccolo diametro.

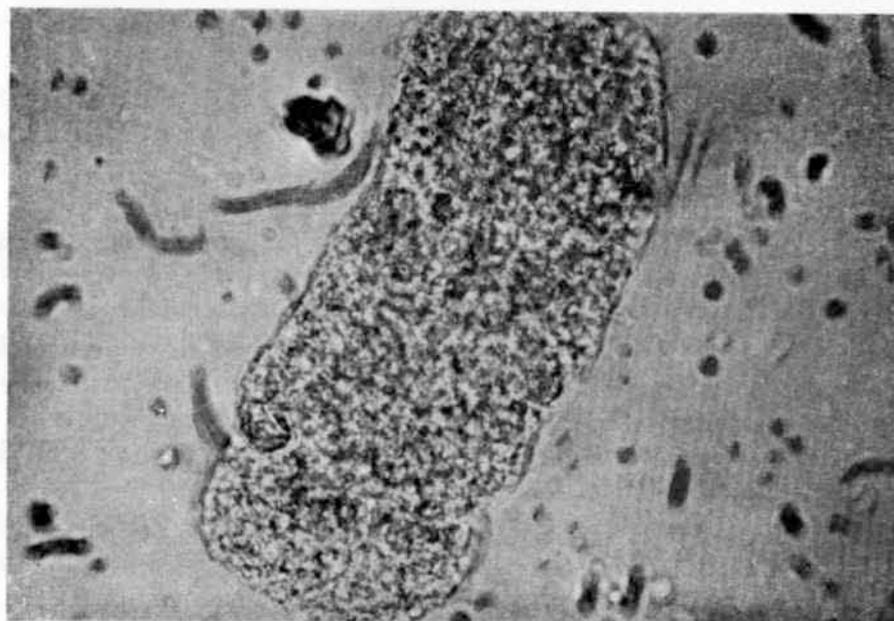


Fig. 9 - Cilindro granuloso a largo diametro.

Una sporadica e fugace cilindruria ialina, con elementi poco compatti, è riscontrabile anche nel soggetto normale, in condizioni basali e specialmente dopo sforzo, disidratazione o esposizione a freddo intenso. E' anche frequente in taluni scompensi cardiaci ed in condizioni di ipertensione dove, in assenza di altri elementi patologici, ha in pratica lo stesso significato della proteinuria.

In ambito nefrologico, si può riscontrare una cilindruria ialina in tutte le nefropatie, comprese quelle con proteinuria isolata.

I *cilindri granulosi* (fig. 9) possono essere formati da granuli di diametro molto diverso, e sono generalmente ritenuti un sicuro segno di nefropatia: a piccolo diametro e a piccoli granuli è però possibile riscontrarli in situazioni patologiche rapidamente reversibili, come ad es. nell'ipertensione e, per quanto eccezionalmente, anche nel soggetto normale. Per questo motivo non è possibile attribuire un preciso significato ad un loro riscontro occasionale ed isolato, mentre una cilindruria granulosa persistente ha invece sempre significato patologico specie se a grossi granuli.

Cilindri ematici (fig. 10) con emazie ancora ben conservate, oppure trasformate in materiale granuloso con vario grado di pigmentazione, sono frequentemente presenti nella glomerulonefrite in fase attiva. Cilindri ematici possono tuttavia essere riscontrati in tutte le nefropatie che causano ematuria, compresa l'amiloidosi, le tubulonefrosi tossico-ischemiche e, sebbene del tutto eccezionalmente, la pielonefrite cronica.

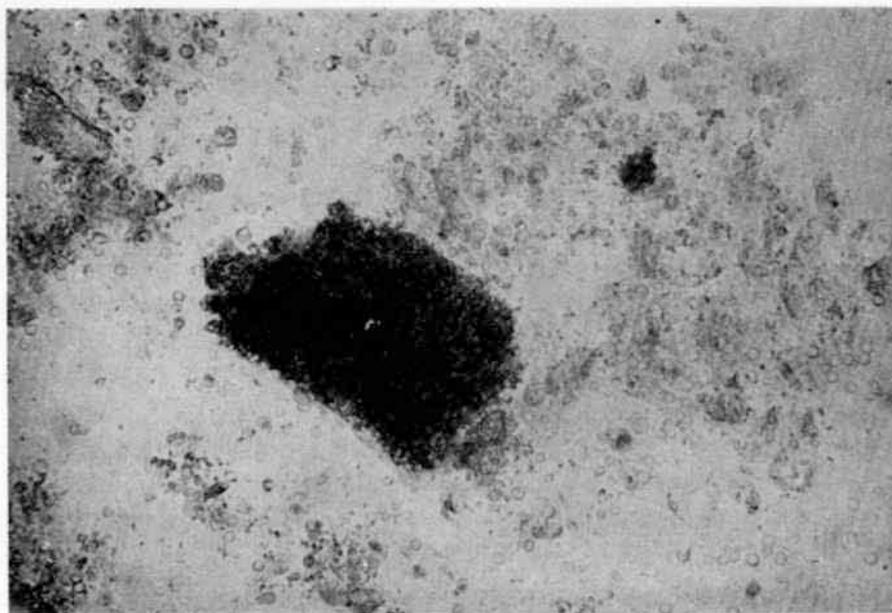


Fig. 10 - Cilindro ematico ed emazie in vario stato di conservazione.

I *cilindri epiteliali* sono formati da cellule tubulari desquamate, e sono considerati come espressione di una sofferenza tubulare acuta, comune a nefropatie acute e croniche molto diverse, dalla glomerulonefriti alle pielonefriti, al rene da shock.

Senza colorazione una loro precisa definizione è tuttavia non di rado incerta; un sicuro elemento di identificazione è rappresentato dall'infarcimento lipidico (fig. 6). In casi dubbi, è naturalmente preferibile la dizione di « cilindri cellulari » o « con inclusioni cellulari », (fig. 11) ai quali si deve attribuire un indiscutibile significato patologico.

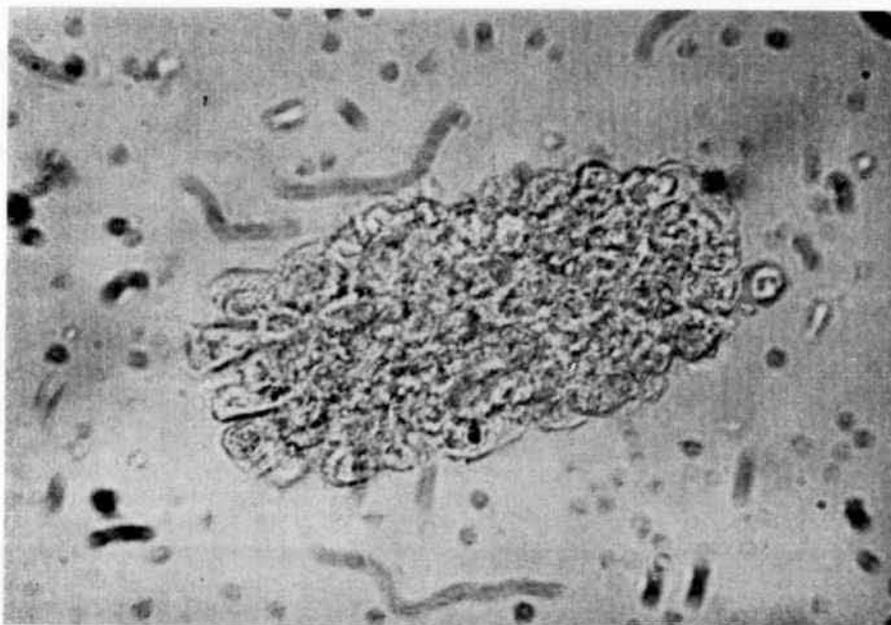


Fig. 11 - Cilindro cellulare: all'esame a fresco è impossibile un'identificazione degli elementi cellulari.

Indistinguibili dai precedenti a fresco, sono in genere i cilindri granulocitari, ben dimostrabili solo con alcune colorazioni. Il cilindro granulocitario ha perso attualmente il suo significato tradizionale di marker di una pielonefrite, ed anzi è riconosciuta una sua possibile presenza in glomerulonefriti con impronta essudativa.

I *cilindri cerei* (fig. 12) debbono la loro denominazione all'aspetto caratteristico. Si tratta verosimilmente di elementi rimasti a lungo a livello parenchimale, e che hanno quindi significato di compromissione protratta e di rilievo, per lo meno settoriale.

I *cilindri misti* si propongono in tutte le possibili combinazioni: il significato è quello del loro elemento di maggiore gravità, ad es. cellulare od ematico.

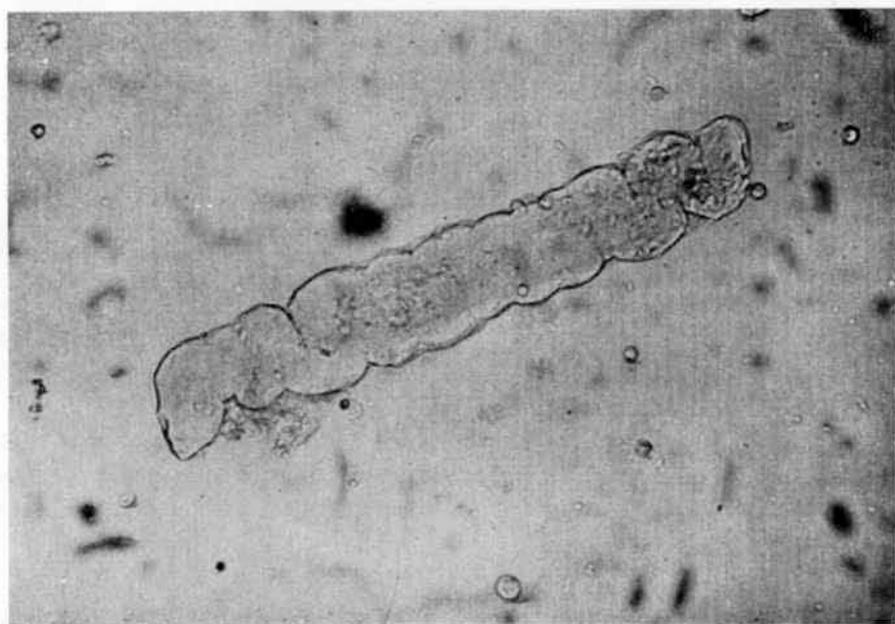
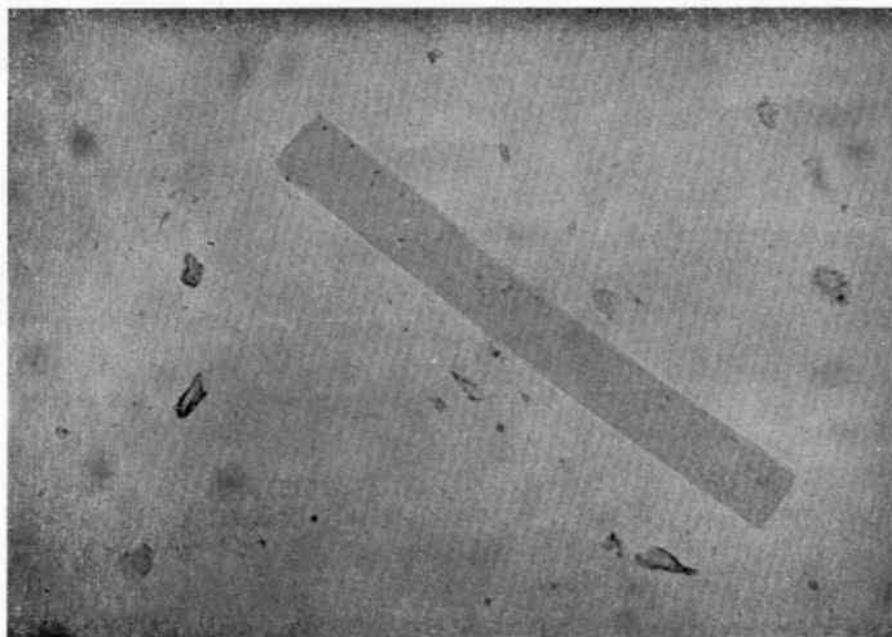


Fig. 12 - Cilindri cerei.

Tra le inclusioni acellulari, interessanti sono quelle lipidiche (fig. 13), che si possono presentare con gocce rifrangenti. Inclusioni batteriche sono eccezionali; altre possibili inclusioni sono rappresentate dai sali; interessanti quelle di urati, che, precipitando, possono configurarsi in pseudocilindri, la cui distinzione dal cilindro è legata alla mancanza di una matrice ialina.

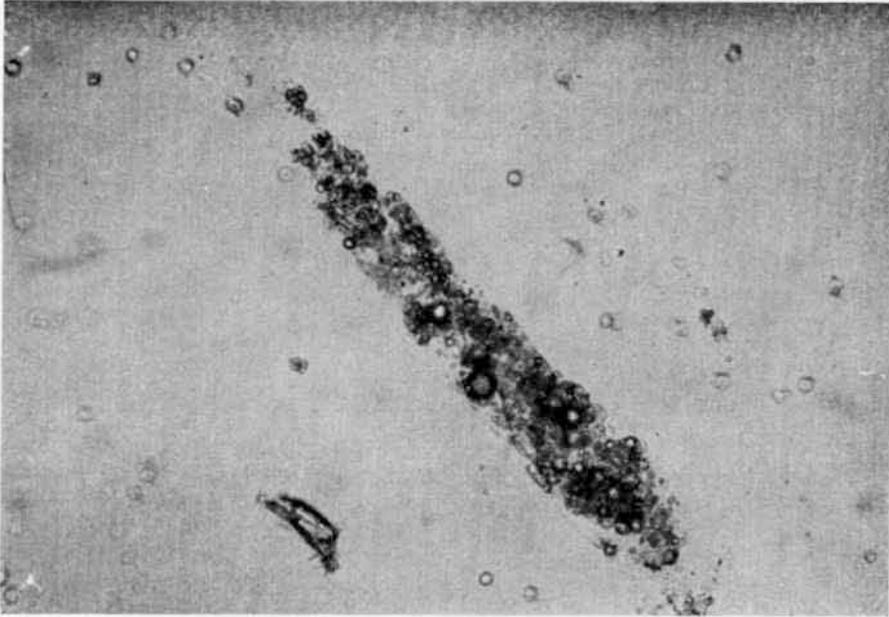


Fig. 13 - Cilindro ialino con inclusioni lipidiche.

I *cilindri pigmentati* di più comune riscontro sono quelli ematici; oltreché per questa derivazione, una pigmentazione può essere riscontrata fondamentalmente in caso di somministrazione di farmaci cromogeni ed in corso di ittero.

Un'ultima distinzione morfologica è data dal diametro: si tratta di un elemento molto importante, in quanto il cilindro largo è indizio di una stasi nei collettori, e quindi di sofferenza di interi gruppi di nefroni, almeno settoriale.

Indubbiamente molto complessa è la lettura globale del sedimento per la definizione di quadri caratteristici.

Da tempo è ben documentata la possibilità sia di una notevole variabilità di presentazione del sedimento in nefropatie con lesioni istologiche simili, sia di dissociazioni tra estensione e gravità di queste lesioni e grado di anormalità del reperto orinario.

Nonostante questa situazione impedisca di stabilire delle regolari correlazioni, e per ogni tipo di nefropatia esistano frequentemente presentazioni del tutto aspecifiche, dobbiamo tuttavia riconoscere l'esistenza di un certo numero di quadri caratteristici, di notevole interesse semeiotico.

Tra questi quadri è innanzitutto da ricordare la presentazione iniziale di *glomerulonefriti acute* con ematuria macroscopica, e talora di necrosi corticali o di gravi *tubulonefrosi ischemiche*.

In queste condizioni le emazie sono in gran numero, polimorfe e frammentate (figg. 1d e 10). Numerosi i cilindri ematici, frequentemente a piccoli granuli. Presenti in minor numero cilindri ialini e granulosi non pigmentati, frequenti quelli cellulari. Tra gli elementi cellulari nucleati, in questi primi momenti, soprattutto nelle glomerulonefriti con importanti fenomeni essudativi, possono prevalere i granulociti liberi o in cilindri.

Frequenti le cellule renali, che con il passare dei giorni tendono ad aumentare progressivamente assieme ad altri elementi mononucleati. Una variazione in questo senso è tipica delle glomerulonefriti (fig. 5).

Quando si presentano in maniera completa, quadri di questo tipo hanno non soltanto un significato diagnostico, ma anche prognostico immediato, in quanto stanno quasi sempre ad indicare, anche se la diuresi è ancora conservata e non c'è ancora iperazotemia, un'imminente, grave compromissione funzionale.

Glomerulonefriti croniche che tendono a sviluppare rapidamente una compromissione funzionale ingravescente (in genere si tratta di GN mesangiocapillari o « rapidamente evolutive ») presentano in genere ematuria polimorfa. Il marker più importante è una cilindruria abbondante e polimorfa (fig. 14), con diametro variabile, tendenzialmente



Fig. 14 - Cilindruria polimorfa in una glomerulonefrite mesangiocapillare.

Fig 5

medio o largo, talora con componente ematica. Non rare una granulocituria ed un'epiteliuria renale. Mediamente cellule renali e mononucleati non identificabili prevalgono sui granulociti. Se c'è una proteinuria intensa è frequente una lipuria libera, in cilindri o in corpi ovali grassi.

Se vi è una insufficienza renale, è caratteristica la presenza di cilindri larghi.

Cilindri granulo-cerei in numero cospicuo si trovano in *nefropatie acute in fase di sblocco* ed in *nefropatie croniche in fase molto avanzata* e ancora con segni di attività. Quando predomina invece la scleroialinosi, c'è una notevole poliuria e le urine sono alcaline, la cilindruria può essere assente. In queste condizioni ci si può trovare anche di fronte ad un sedimento praticamente indifferente, con soltanto una traccia di proteinuria, il che è all'origine di un certo numero di errori diagnostici.

Nelle *glomerulonefriti focali* l'ematuria è spesso ad emazie ben conservate, talora tanto da far nascere il dubbio di forma urologica. Una contemporanea modesta cilindruria ialina o anche granulosa non è significativa; fondamentalmente si riscontra una cilindruria ematica, talora evidente solo su sedimento concentrato. Concentrare progressivamente il sedimento urinario, può essere un accorgimento molto importante, in quanto si verifica spesso in queste circostanze una dissociazione tra ematuria, anche macroscopica, ed entità in genere modesta della cilindruria ematica.

Nell'interpretazione del sedimento urinario nella *pielonefrite cronica* è opportuno tenere presente:

1) che buona parte dei reperti, e specie quelli più appariscenti, spettano alla compromissione delle vie urinarie;

2) che la variabile mobilità degli elementi che costituiscono il quadro infiammatorio interstiziale e la presenza di un'eventuale ostruzione tubulare possono impedirne il deflusso anche in presenza di un'infiammazione notevolmente attiva.

L'esame in senso morfologico consente qui di riconoscere la netta prevalenza della granulocituria sugli elementi mononucleati, sia ad alti che a bassi livelli di eliminazione. Cilindri ialini, granulosi, epiteliali, sono in genere presenti in quantità modesta, e non di rado mancano per lunghi periodi. Già si è ricordata la rarità del cilindro granulocitario, al di fuori che in qualche forma riacutizzata. La batteriuria è naturalmente frequente. Nella pielonefrite è stata descritta un'ematuria di origine parenchimale, ma il più spesso essa è attribuibile a lesioni urologiche secondarie o favorenti, soprattutto quando è cospicua.

Il sospetto per una lesione urologica è talora suscitato dalla presenza di molto muco.

Nei quadri tipici di *insufficienza renale acuta prevalentemente funzionale* vi è una eliminazione abbondante di cellule renali, e soprattutto di cilindri a medio diametro, spesso tondi od ovali, per lo più a piccoli granuli; manca in genere l'ematuria; se essa è presente (non ci deve

essere naturalmente un catetere vescicale) si deve sospettare una lesione anatomica.

Ricordiamo infine il sedimento delle *nefrosi colemiche*, caratterizzato dalla colorazione di gran parte degli elementi del sedimento urinario.

* * *

Per quanto esposto ci sembra giustificato confermare che lo studio del sedimento urinario non può essere limitato alla sola valutazione quantitativa dell'eliminazione degli elementi figurati, ma deve essere integrato da un esame in senso morfologico. In una parte dei casi, questo tipo di studio non offre alcuna informazione supplementare rispetto a quella quantitativa; spesso invece se ne possono trarre utili informazioni, atte ad affinare la diagnosi o ad indirizzarla in maniera precisa. E' difficile stabilire in quale percentuale di casi, tra i nostri pazienti, questo in pratica si verifichi: in base alla esperienza di quasi vent'anni di esami diretti del sedimento urinario possiamo senz'altro affermare tuttavia che nella maggior parte dei casi, almeno in un momento della malattia, l'esame morfologico del sedimento ci ha fornito lo spunto per migliorare il ragionamento diagnostico.

Ed è nostra impressione che anche in questo settore, con il miglioramento dell'esperienza dell'osservatore, aumenti progressivamente il numero delle informazioni che si possono trarre da questo esame.

Su queste basi riteniamo che la lettura diretta del sedimento debba far parte dell'esame clinico del nefropatico.

L'iconografia è dedotta da un testo-atlante « Il sedimento urinario » a cura di G. Piccoli, D. Varese e M. Rotunno, in corso di pubblicazione presso la Soc. Ed. Minerva Medica.