

GIUSEPPE PICCOLI E MICHELE ROTUNNO

# URINA

Estratto dal volume XV  
dell'Enciclopedia Medica Italiana  
1989

USES EDIZIONI SCIENTIFICHE FIRENZE

## URINA

F. *urine.* - I. *urine.* - T. *Harn;* *Urina.* - S. *orina.*

### QUADRO SISTEMATICO

#### ARGOMENTI

Alcaptonuria  
Aminoacidurie

#### RIMANDI

ALCAPTONURIA (I, 1028)  
AMINOACIDURIE (I, 1498); URINA

ARGOMENTI	RIMANDI
Bilirubina	URINA
Calciuria	URINA; CALCIO (III, 509)
Calcoli renali	URINA; UROLITIASI
Cilindruria	CILINDRURIA (III, 2240)
Cistinosi	CISTINOSI (IV, 17)
Cistinuria	CISTINURIA (IV, 23)
Clearance renale	CLEARANCE (IV, 124)
Colaluria	COLALURIA (IV, 325)
Corpi chetonici	URINA
Creatinina	CREATINA E CREATININA (IV, 1444)
Cristalli urinari	URINA; OSSALURIA (X, 2100)
Ematuria	EMATURIA (V, 1156)
Emoglobinuria	EMOGLOBINURIA (V, 1433)
Enzimurie	URINA
Esame delle urine	URINA e i relativi rimandi di questo quadro sistematico
Fenilchetonuria	FENILCHETONURIA (VI, 1421)
Glicosurie	GLICOSURIE (VII, 418); URINA
Indacaturia	INDACANO (VII, 1733); URINA
Nitriti	URINA
Osmolalità urinaria	URINA
Ossaluria	OSSALOSI E IPEROSSALURIE (X, 2096); OSSALURIA (X, 2100)
pH urinario	URINA
Prelievo delle urine	URINA; URINARIO APPARATO; URINOCOLTURA; PRELIEVI (XII, 954)
Proteine di Bence Jones	BENCE JONES, PROTEINE DI (II, 2188); URINA
Proteinuria	PROTEINURIA (XII, 1427); URINA
Prove di concentrazione e diluizione	CONCENTRAZIONE, PROVA DELLA (IV, 844); DILUIZIONE, PROVA DELLA (V, 242)
Sedimento urinario	URINA; EMATURIA (V, 1156); CILINDRURIA (III, 2240)
Urea	URINA; UREA
Urina	URINA; RENE E BACINETTO, fisiologia (XIII, 346; 356; 388)
Urinocoltura	URINA; URINOCOLTURA; URINARIO APPARATO; PRELIEVI (XII, 954)
Urobilinogeno	URINA
Urolitiasi	URINA; UROLITIASI

## SOMMARIO

**Introduzione e generalità** (col. 1206). - **Esame standard delle urine** (col. 1206): *Raccolta delle urine per l'esame standard e allestimento del campione*. - *Volume*. - *Aspetto e colore*. - *pH*. - *Densità e osmolalità urinarie*. - *Glicoso*. - *Corpi chetonici*. - *Bilirubina*. - *Urobilinogeno*. - *Nitriti*. - *Sangue, emoglobina e mioglobina*. - *Proteine*. - **Ricerca e dosaggio delle proteine nelle urine in condizioni normali e patologiche** (col. 1215): *Determinazione semiquantitativa e quantitativa della proteinuria*. - *Studio qualitativo*. - *Proteinurie glomerulari*. - *Proteinurie tubulari*. - *Proteinurie «da iperafflusso»*. - **Sedimento urinario** (col. 1219): *Premessa*. - *Emazie*. - *Cilindri*. - *Cellule epiteliali tubulari e delle vie urinarie*. - *Granulociti*. - *Cristalli*. - *Batteri, miceti, parassiti ed elementi seminali*. - **Aspetti particolari del sedimento urinario patologico** (col. 1224). - **Altri componenti chimici normali e patologici delle urine** (col. 1227): *Creatinina*. - *Urea*. - *Sodio*. - *Potassio*. - *Cloruri*. - *Fosfati*. - *Citrati*. - *Magnesio*. - *Calcio*. - *Ossalati*. - *Acido urico*. - *Indacaturia*. - *Sali biliari*. - *Enzimi*. - *Ormoni*. - *Aminoacidurie*. - **Calcoli urinari** (col. 1233): *Studio metabolico dei pazienti affetti da litiasi urinaria*. - **Farmaci** (col. 1234). - **Urinocoltura** (col. 1235).

**Introduzione e generalità**

L'urina è una soluzione a composizione complessa, espressione dell'intervento del rene nell'omeostasi idroelettrolitica e acido-base e nell'allontanamento di prodotti terminali del metabolismo e di sostanze esogene (v. RENE E BACINETTO). Tecniche d'indagine, tradizionali e moderne, alcune delle quali molto sofisticate, hanno permesso di identificare una serie quanto mai ampia di suoi componenti, fisiologici, patologici, o soltanto occasionali.

Ad alcuni di questi vien fatto riferimento in numerosi procedimenti diagnostici, in primo luogo nel cosiddetto *esame standard delle u.*, che ne determina le caratteristiche fisiche principali (colore, pH, densità); ne ricerca alcune componenti di più generale interesse nella pratica clinica, e di grande importanza in quella nefrologica (proteine, emoglobina, glicosio, corpi chetonici), e registra la presenza di elementi figurati, in quantità anormali o con significato di per sé patologico.

**Esame standard delle urine**

Negli ultimi vent'anni l'esame delle u. che era stato uno dei cardini del laboratorio di analisi cliniche, agli occhi di molti ha perso progressivamente di interesse, sino a essere talora considerato di importanza secondaria, tranne che nello *screening* di alcune malattie renali o metaboliche.

In realtà, quest'esame semplice e poco costoso mantiene un valore semeiotico ancora molto elevato anche nella medicina moderna e, in special modo, in nefrologia.

Lo studio chimico delle componenti urinarie tradizionalmente studiate nella routine è oggi facilitato da metodiche standardizzate, sensibili e accurate, con reattivi su striscia. Anche la lettura del sedimento urinario è stata riconsiderata criticamente, alla luce delle attuali conoscenze sulle malattie renali, e ciò ha portato a rivalutarne il possibile apporto diagnostico.

*Raccolta delle urine per l'esame standard e allestimento del campione*

Fondamentali sono l'attenta considerazione delle condizioni del paziente all'atto della raccolta e nelle ore precedenti, e le modalità con le quali il campione di u. è raccolto, conservato, inviato al laboratorio ed esaminato.

In generale, l'esame standard delle u. è eseguito sulla prima minzione del mattino, appena il paziente si è alzato, dopo una notte tranquilla; se si tratta di una donna è opportuno che non sia in prossimità del periodo mestruale. Il giorno precedente l'esame, l'alimentazione deve essere quella abituale. È bene che vengano segnalate l'eventuale concomitanza di processi infettivi e l'assunzione di farmaci.

L'esecuzione del test sulle prime u. del mattino (il cui pH è solitamente il più basso riscontrabile nella giornata) ne sfrutta la maggior concentrazione fisiologica nel periodo notturno e agevola l'eventuale ritrovamento di elementi figurati e di proteine.

Noti, e generalmente evitati, sono alcuni tipi di contaminazione del campione da esaminare, con proteine ed elementi cellulari di varia origine: i più comuni sono quelli che si hanno per perdite vaginali, per la presenza di una fimosi, o dopo rapporti sessuali.

Anche altre condizioni, come l'ipertermia o uno sforzo fisico intenso, possono modificare i risultati dell'esame delle u., rendendo apparentemente patologici i reperti di soggetti sani, o accentuando eventuali caratteri patologici: l'eliminazione delle emazie nelle u. può aumentare dopo sforzo; altrettanto può avvenire per la proteinuria. È una possibilità che, nei controlli di routine, sconsiglia di eseguire l'esame in queste circostanze. In talune condizioni, ad es., quando si voglia studiare, in un soggetto giovane, una proteinuria che esami casuali abbiano indicato come intermittente, può però essere interessante eseguire espressamente l'esame dopo sforzo e confrontarlo con quello a riposo.

Le indagini richieste da una proteinuria ortostatica costituiscono un altro esempio di raccolta in condizioni accuratamente determinate. Tranne che nei soggetti con proteinuria ortostatica, la normale deambulazione non modifica però in maniera importante la proteinuria e non inficia quindi esami eseguiti a caso, su u. emesse nel corso della giornata.

In alcuni tipi di glomerulonefrite è frequente che un'infezione intercorrente provochi un aumento della proteinuria e/o una accentuazione dei caratteri patologici del sedimento. In soggetti con una microematuria isolata e modesta, questa eventualità può essere sfruttata a fini diagnostici, eseguendo l'esame in maniera mirata, durante episodi infettivi intercorrenti anche banali, per ricercare la comparsa di un'eventuale cilindria ematica, e/o un peggioramento della microematuria.

È anche buona regola far eseguire un controllo delle u. in presenza di episodi febbrili in pazienti che si trovino in recente remissione da una sindrome nefrosica da glomerulonefrite a lesioni minime, data la possibilità che possano presentare una ricomparsa della proteinuria.

Nella ricerca della batteriuria, per il ritrovamento di una carica significativa di batteri, a fresco come nel conteggio, è indispensabile che tra la minzione della raccolta e quella precedente vi sia stato un intervallo di almeno 3-4 h o, meglio ancora, della durata del riposo notturno. Salvo necessità, dovrebbe essere stata sospesa da alcuni giorni la somministrazione di antibiotici o chemioterapici. L'elevata carica batterica è in effetti dovuta alla moltiplicazione dei germi nelle u., che si verifica in maniera esponenziale durante la loro permanenza per un periodo sufficientemente prolungato nel tratto urinario (in assenza di idronefrosi, ciò avviene in genere in vescica). Una ricerca di batteri su u. ottenute dopo un intervallo troppo breve dalla minzione precedente può pertanto dare risultati falsamente negativi. La conservazione del campione a temperatura ambiente è invece una frequente causa di falsi positivi.

Tra i farmaci che possono modificare i risultati dell'esame delle u. i diuretici possono interferire indirettamente diluendo le u. e causando difficoltà nell'identificazione di reperti patologici e una distruzione accelerata di elementi figurati. Inoltre deve essere tenuta presente la possibile interferenza diretta di alcuni medicinali (ad es., ac. ascorbico e trimetoprim) con i comuni test che utilizzano reattivi su striscia. La cristalluria da farmaci è un fenomeno frequente, non di rado di difficile attribuzione.

Tra le attenzioni che si devono porre per ottenere una corretta raccolta delle u., la pulizia dei genitali è indispensabile. I detergenti possono esplicare un'azione battericida o interferire con l'esame chimico e dovrebbero quindi essere evitati, o accuratamente allontanati con il lavaggio. Una buona toeletta assicura in genere condizioni ottimali di esecuzione, e non c'è quindi motivo di ricorrere al cateterismo, anche per i rischi di infezione che esso comporta. Qualora esistano delle perdite vaginali abbondanti, o se ne sospetti l'esistenza, sono in genere efficaci il tamponamento vaginale e l'eliminazione della prima parte del mitto. L'eliminazione del primo getto di u. può impedire tuttavia di mettere in evidenza i reperti anormali in corso di uretrite, facilmente accertabili, invece, con la raccolta separata anche del primo getto.

Una pulizia non sufficientemente accurata del contenitore può causare errori di rilievo: i più comuni derivano dalla presenza di glicosio contenuto in succhi di frutta e sciroppi, o di residui oleosi; tracce di ipoclorito o di altri ossidanti interferiscono nella ricerca del glicosio e dell'emoglobina, e possono alterare gli elementi cellulari. Ciò rende preferibile l'impiego di contenitori appositi, oggi ottenibili in farmacia anche in confezioni sterili.

Elementi trascurati forse ancor più spesso dei precedenti, sono, infine, le modalità di conservazione del campione e il tempo intercorrente tra la minzione e l'esame.

Nella routine, l'esame del sedimento dovrebbe essere eseguito entro 1 h dalla minzione. Quando ciò non sia possibile, le u., o la provetta contenente sul fondo il sedimento, dovrebbero essere conservate a 4-8 °C, ed esaminate dopo che sono ritornate a temperatura ambiente.

Durante la conservazione, tuttavia, le emazie, i cilindri, e anche i leucociti possono andare rapidamente in lisi: in u. diluite, e con pH alcalino, il numero dei leucociti può ridursi in poche ore anche del 90%.

Inoltre il raffreddamento può causare una precipitazione non

sempre reversibile di sali, talora di entità tale da ostacolare la lettura del sedimento: la formazione di cristalli, causata dalla diminuzione di temperatura, in ambienti normali o in frigorifero, toglie ogni significato al loro riscontro negli esami di routine, con l'eccezione dei cristalli di cistina, che hanno sempre significato patologico.

Per lo studio della cristalluria, l'esame deve invece essere eseguito immediatamente dopo la minzione, con centrifugazione a 37 °C e possibilmente con lettura su tavolino riscaldato. Anche per la ricerca della batteriuria nel sedimento, le u. devono essere centrifugate subito dopo la minzione, e la lettura deve essere immediata.

Tenere conto di tutti questi fattori indubbiamente complica le istruzioni, e rende più difficili i rapporti tra paziente, laboratorio e medico. Un impegno a standardizzare anche i momenti preparatori all'esame delle u. è tuttavia indispensabile per evitare errori preanalitici che possono inficiare analisi effettuate con tecnica corretta.

V. anche: PRELIEVI (XII, 954).

### Volume

Un adulto sano, non sottoposto a restrizioni o ad apporto idrico forzato, elimina tra i 600 e i 1600 ml di u./die. In riferimento al volume giornaliero di u. si definiscono le seguenti condizioni: *anuria* (v.): cessazione dell'eliminazione di u.; *oliguria* (v.): volume inferiore a 500-600 ml/die; *poliuria* (v.): volume superiore a 2 l/die; *nicturia* (v.): eliminazione nella notte di un volume superiore a 500 ml, con alterazione del rapporto giorno/notte (normalmente 4/1).

### Aspetto e colore

Le u. del soggetto sano sono abitualmente limpide; in condizioni di salute la comparsa di u. torbide è in genere espressione di un'elevata concentrazione di sali, la cui precipitazione è peraltro legata soprattutto alle modificazioni di temperatura e di pH, dopo la minzione. Muco,

TAB. I. RAPPORTI TRA COLORE DELLE URINE E ALCUNE SOSTANZE ESOGENE O ENDOGENE

Colore	Sostanze
incolore o giallo tenue giallo-paglia giallo giallo-oro giallo-scuro	urina diluita, diuretici condizione fisiologica bilirubina, chinino, nitrofurantoina, riboflavina
giallo-verde	bilirubina, biliverdina, resorcina, naftolo, sololo, arbutina, ac. salicilico, pirocatechina, creosoto, intossicazione da ac. fenico, sulfamidici
rosso	ematuria, contaminazione mestruale, emoglobina, mioglobina, porfirine, senna, difenilidantoina, fenotiazina, piramidone, rabarbaro, cascara, barbabietole, fenolfitalcina, eosina, fucsina, rifampicina, antipirina, alcuni antireumatici
verde-blu	amitriptilina, blu di metilene, azzurro indaco, triamterene, tifo addominale, infezioni da <i>Pseudomonas</i>
bruno-nero	emoglobina, melanina, porfirine, metemoglobina, ac. omogentisico, metildopa, ac. fenico, clorato di potassio, indacano

cellule di sfaldamento, leucociti, emazie possono far assumere un aspetto torbido al campione. Un'apparenza lattesciente è caratteristica delle chilurie.

Il colore, generalmente giallo, con intensità legata fondamentalmente allo stato di idratazione, è in gran parte dovuto alla presenza di urocromo, e di piccole quantità di urobilina e di uroeritina.

Alcuni alimenti (ad es., le barbabietole) e certe sostanze chimiche determinano modificazioni della colorazione delle u. (tab. I).

### pH

Negli adulti sani il pH urinario subisce normalmente variazioni tra 4,5 e 8. Le u. della notte hanno generalmente il pH più acido della giornata (e ciò facilita il ritrovamento di cilindri, che si formano e si conservano più facilmente in ambiente acido, e di alcuni tipi di cristalli, come quelli di ac. urico e di cistina). Un pH urinario alcalino è fisiologico dopo pasti a composizione mista. La formazione di u. persistentemente acide, senza risalita fisiologica postprandiale, è frequente nei soggetti con calcolosi urica: questa anomalia è probabilmente secondaria a una diminuita produzione renale di ioni ammonio, con aumento dell'acidità titolabile, e può essere responsabile di una condizione di sovrassaturazione urinaria di ac. urico anche con un'uricuria in limiti fisiologici. Si ritiene che essa sia spesso rilevante nella patogenesi di questa urolitiasi.

Febbre, disidratazione, diarrea, ipopotassiemia, stati ipercatabolici e di acidosi, l'assunzione di alcuni farmaci (ad es., ac. ascorbico, mandelamina, cloruro di ammonio) si associano alla formazione di u. acide.

La presenza di un pH persistentemente alcalino può essere legata a fattori alimentari (dieta vegetariana), all'assunzione di alcalinizzanti, a vomito profuso, ad alcalosi, alla presenza di infezioni urinarie da batteri provvisti di ureasi (ad es., *Proteus* e *Pseudomonas*), ad alcuni tipi di nefrite interstiziale cronica o a tubulopatie congenite o acquisite. Nella pratica laboratoristica non è raro, però, che l'alcalinità urinaria sia espressione di una fermentazione secondaria a inquinamento o da cattiva conservazione.

Lo studio del pH urinario è di particolare interesse nella prevenzione di alcuni tipi di urolitiasi: la precipitazione di ac. urico indissociato e di cistina è favorita da un basso pH urinario; in presenza di pH superiori a 7 è facilitata la cristallizzazione del fosfato di calcio, dell'urato di sodio e della struvite (litiasi da infezione).

La determinazione del pH urinario viene abitualmente eseguita con strisce reattive che permettono letture in un intervallo compreso tra 4,5 e 8,5.

**Test da carico con cloruro d'ammonio.** - Quando il pH ematico diminuisce, il pH urinario scende al di sotto di 5,5. La capacità renale di risposta a un carico acido può essere studiata somministrando *per os* un carico di cloruro d'ammonio (0,1 g/kg di peso corporeo) per 1-3 giorni. Il test prolungato viene preferito quando sia richiesta una maggior precisione e si desidera valutare la capacità di incremento nel tempo dell'escrezione di ammonio. Nel caso di una monodose, ogni 2 h, tra 2 e 8 h dopo il carico si procede alla determinazione del pH urinario, alla misurazione dell'acidità titolabile, termine con il quale si indicano i mEq di una base necessari per portare il pH delle u. al livello di quello del sangue (7,4), che permette di valutare la quantità di idrogenioni legati ai fosfati e ad altri anioni, e dell'ammoniuria (che permette anche di valutare la quantità di idrogenioni legati all'ammonio). Nel soggetto normale il pH urinario scende già dopo le prime ore a valori inferiori a 5,5; l'ammoniuria aumenta progressivamente, in caso di test protratto, sino a 3-5 volte rispetto alle condizioni basali, dopo 3-5 giorni di carico.

Il test è indicato nello studio delle acidosi tubulari (nella for-

ma di tipo I il pH urinario non scende al di sotto di 5,5 nonostante un peggioramento dell'acidosi; in quella di tipo II, invece, il pH scende al di sotto di 5,5), mentre non trova impiego nello studio di routine dell'insufficienza renale cronica: in questa condizione, in effetti, si mantiene a lungo una normale capacità di formare u. acide; i valori di acidità titolabile e di escrezione di ammonio sono ridotti in termini assoluti, ma, se li si corregge per i valori del filtrato glomerulare, risultano normali o accresciuti (v. ACIDOSI RENALE CRONICA IDIOPATICA).

### Densità e osmolalità urinarie

Nel soggetto sano la formazione di u. concentrate o diluite è in stretto rapporto con lo stato di idratazione. Nel corso delle nefropatie acute e croniche la capacità del rene di concentrare le u. può venire compromessa: in genere, questa si mantiene normale sino a una riduzione del filtrato a circa il 70% della norma; tra il 70 e il 50%, la riduzione diviene via via più netta, fino a raggiungere un'isostenuria. Talora la compromissione è precoce rispetto a quella del filtrato: questo si verifica particolarmente nelle nefriti interstiziali, nell'ipopotassiemia e nell'ipercalemia. Oltreché nello studio funzionale del rene, la determinazione della densità urinaria riveste un notevole interesse in svariate circostanze, come quando, nella prevenzione della nefrolitiasi, si voglia controllare l'aderenza alla terapia idropinica.

Per valutare la capacità del rene a formare u. concentrate si può esaminare un campione a caso del mattino, che abitualmente ha un'elevata densità. Una bassa densità di questo campione può essere casuale; se il reperto si ripete, devono essere prese in considerazione le abitudini alimentari del paziente, un'eliminazione notturna di edemi, e l'assunzione di diuretici; una ridotta capacità renale a concentrare può essere documentata con precisione facendo ricorso alla *prova della concentrazione*. Questa prevede la somministrazione di un pasto asciutto alla sera, senza alcuna introduzione di liquidi durante la notte successiva: tutte le u. emesse durante la notte sono gettate, e lo studio viene eseguito su di un campione della prima minzione del mattino seguente. Il test è sconsigliato in presenza di insufficienza renale.

Alternativa alla soppressione dell'apporto di liquidi può essere la somministrazione, endonasale o i.m., di vasopressina, cui consegue rapidamente (entro 2-4 h) una risposta massimale, paragonabile a quella che si ottiene dopo 12 h di privazione di liquidi (v. anche: CONCENTRAZIONE, PROVA DELLA).

La valutazione laboratoristica può essere effettuata con la misurazione della densità, dell'osmolalità, della refrattometria e della forza ionica. Sono indici collegati, nel senso che i loro valori aumentano con la concentrazione dei soluti, ma le loro variazioni non sono necessariamente proporzionali, in quanto i soluti molecolari e ionici li influenzano in maniera differente.

La *densità*, o *peso specifico*, è definita come il peso di un dato volume di una soluzione, rapportato al peso di un egual volume di acqua distillata, cui si attribuisce il valore 1000, a una certa temperatura, in genere 20 °C: per es., il plasma è dello 0,8-1% più pesante dell'acqua e quindi ha un p. s. di 1008-1010. Il valore del peso specifico dipende dal numero e soprattutto dal peso delle particelle disciolte. In condizioni normali il p. s. delle u. varia tra 1002 e 1035. Valori superiori a 1025 sono considerati come espressione di una normale capacità del rene a concentrare. La presenza di valori inferiori a 1007 è definita *ipostenuria*; quella di u. con p. s. fisso intorno a 1010 (che si riteneva fosse quello del filtrato glomerulare), come *isostenuria*.

La lettura viene eseguita immergendo un «urinometro», in genere graduato tra 1000 e 1050, in un tubo di vetro ripieno di u. (in genere si impiega un cilindro che consenta il libero galleg-

giamento dell'urinometro), e osservando il dato della scala corrispondente al menisco di galleggiamento. L'urinometro riporta la temperatura di riferimento; valori maggiori o minori richiedono una correzione di 0,001 in più o in meno ogni 3 °C in più o in meno rispetto alla temperatura indicata. Glicoso e proteine influenzano nettamente i risultati: si richiede quindi la sottrazione di 0,003 per g% di proteine e di 0,004 per ogni g% di glicoso eventualmente presenti. I mezzi iodati di contrasto e la carbenicillina a pieno dosaggio aumentano abnormemente il p. s. urinario.

L'indaginosità del metodo e il fatto che il peso specifico offra una valutazione meno valida di quella dell'osmolalità, stanno portando molti laboratori ad abbandonare questo tipo di determinazione.

L'osmolalità è la misura del numero di particelle disciolte in una soluzione; è considerata come un indice più fedele della capacità renale di concentrare le u. di quanto non lo sia il peso specifico: per questo motivo è ora utilizzata preferenzialmente, specie negli studi che esigono determinazioni più accurate. Principio della determinazione è che una osmole di un soluto diminuisce il punto di congelamento di 1 kg d'acqua di 1,86 °C. Le tecniche di congelamento con operazioni manuali avevano a lungo impedito la diffusione di queste misurazioni, ora sono invece affidate a strumenti automatici di grande affidabilità (osmometri).

L'osmolalità del plasma è 285 mosmol/kg. Reni sani sono capaci di produrre u. con osmolalità variabile tra 40-80 e 900-1400 mosmol/kg.

Nel soggetto sano l'osmolalità urinaria si correla abbastanza bene con il peso specifico urinario che, in queste condizioni, dipende soprattutto dal contenuto in sodio, potassio, urea e ammoniaca; non altrettanto avviene nel corso delle nefropatie, soprattutto in quelle associate a proteinuria e glicosuria, che influenzano meno l'osmolalità.

L'indice refrattometrico paragona la velocità di passaggio della luce attraverso l'aria e la soluzione in esame. Il percorso della luce è deviato quando essa entra in una soluzione, e il grado di deviazione o refrazione è proporzionale alla densità della soluzione. Nel caso delle u., per quanto i suoi valori siano in genere inferiori di qualche unità, vi è una buona corrispondenza tra questo indice e il peso specifico; anche per l'indice refrattometrico si richiede una correzione in presenza di elevate quantità di glicoso e di proteine. Esistono attualmente refrattometri capaci di ottime prestazioni; il loro impiego è facilitato dal fatto che richiedono solo una goccia di u. e consentono una lettura rapida.

**Forza ionica** (strisce reattive per la determinazione del peso specifico): recentemente sono stati introdotti in commercio alcuni tipi di strisce reagenti che modificano il proprio colore a seconda della forza ionica urinaria, e sono calibrate in termini di peso specifico. Il principio è il seguente: tanto maggiore è la concentrazione ionica dell'u., tanto maggiore è la dissociazione che si determina in gruppi acidi presenti nel reagente, e quindi tanto maggiore è la variazione del pH, letta da un indicatore che si trova nell'area di reazione. La sensibilità della metodica è sufficientemente approssimata per le normali necessità cliniche.

#### Glicoso

Come l'albumina, nel soggetto normale, anche il glicoso viene escreto in piccole quantità, che, peraltro, sono inferiori al livello minimo di sensibilità delle indagini di routine. Una glicosuria compare quando la glicemia supera il cosiddetto valore soglia (valore normale 160-180 mg/dl),

e il carico filtrato è superiore alla capacità di riassorbimento massimo tubulare; nelle glicosurie renali il valore soglia è ridotto, per cui è presente una glicosuria normoglicemica.

La determinazione con strisce reattive si basa per lo più su una reazione sequenziale: 1) glicoso + ossigeno → azione della glicosidasi → ac. gliconico + perossido di idrogeno; 2) perossido di idrogeno + cromogeno → cromogeno ossidato + acqua. Nelle differenti cartine sono impiegati differenti tipi di cromogeni.

Il test è specifico per il glicoso. La sensibilità è, in genere, a partire da 20 mg/dl di u. Falsi negativi possono essere legati alla presenza di importanti quantità di ac. ascorbico, o di un pH urinario alcalino con elevata densità urinaria, quando la glicosuria sia di modesta entità.

Data la specificità delle strisce reattive per il glicoso, il loro impiego non consente di mettere in evidenza altri zuccheri, come il fruttosio, il lattosio e il galattosio, e quindi esse non si prestano allo screening di errori del metabolismo, particolarmente importanti in età pediatrica.

In queste condizioni, nell'esame delle u. dovrebbero essere impiegati anche altri reattivi, come, ad es., il Clinitest®, sistema a tavolette basato sulla classica reazione di Benedict, che permette una valutazione quantitativa, e reagisce con sostanze riducenti di vario tipo: galattosio, fruttosio, lattosio, maltosio, pentosi, ac. omogentisico (alcaptonuria); tra i farmaci, una falsa positività può essere causata dall'ac. nalidissico.

V. anche: GLICOSURIE (VII, 418).

#### Corpi chetonici

Con questo termine si indicano in genere l'acetone, l'ac. acetoacetico e l'ac. betaidrossibutirrico. Nelle u. del soggetto sano essi non sono in genere evidenziabili in condizioni normali, ma possono comparire nel digiuno protratto. È frequente la loro presenza nei bambini durante episodi febbrili, con interruzione dell'alimentazione e/o vomito. La presenza di chetonuria è anche indicativa di un'acidosi secondaria ad alterazioni del metabolismo glicidico, come nel diabete scompensato.

La ricerca dei corpi chetonici può essere completa o limitata a uno di essi. I test di routine utilizzano in genere il principio che il nitroprussiato di sodio, in determinati ambienti chimici (presenza di glicina, di solfato di ammonio, di idrossido di ammonio, etc.), si lega all'ac. acetoacetico e all'acetone con comparsa di una colorazione rosso-porpora (Acetest®; test di Rothera). Una reazione colorata avviene con il legame tra l'ac. acetoacetico e il cloruro ferrico (test di Gerhardt).

Le cartine del commercio (come, ad es., quelle Multistix® contenenti nitroprussiato di sodio), che nella routine hanno praticamente soppiantato le altre metodiche, sfruttano queste reazioni, sono molto sensibili all'ac. acetoacetico (5-10 mg/dl), meno o nulla all'acetone e all'ac. betaidrossibutirrico.

False reazioni positive possono comparire in presenza di bromosulfonftaleina, di fenolsulfonftaleina o di metaboliti della L-DOPA (antiparkinsoniani); false positività in traccia sono talora rilevabili in u. molto concentrate.

#### Bilirubina

Non la si mette in evidenza nelle u. del soggetto normale; in presenza di un aumento della bilirubina coniugata idrosolubile (la bilirubina non coniugata non ha, invece, un'eliminazione renale) può verificarsi una sua elevata eliminazione urinaria, ancor prima della comparsa dell'ittero. Quando sia in quantità elevate, le u. acquistano un colorito bruno, e gli elementi del sedimento (cellule nucleate, eventuali cilindri) un colorito giallo.

Nella routine la si ricerca abitualmente con le strisce reattive del commercio, che, in genere, utilizzano un sale diazonio (nel

caso del Multistix® il 2,4-dicloroanilindiazonio in mezzo fortemente acido): in presenza di bilirubina compare, in 30-60 sec. una colorazione porpora, di intensità proporzionale alla concentrazione della bilirubina. La cloropromazina può causare false positività.

#### Urobilinogeno

Vengono comunemente indicati con questo termine alcuni composti (urobilinogeno, stercobilinogeno, mesobilinogeno) secreti dal fegato nell'intestino e che vanno incontro a un'ossidazione batterica. Una piccola quota di questi prodotti è riassorbita ed eliminata con le u.: nell'adulto normale questa eliminazione è tra i 0,5 e i 2,5 mg/die. Elevate quantità di urobilinogeno compaiono nelle u. qualora vi sia un danno epatocellulare, o un'aumentata produzione, come in malattie emolitiche. In presenza di un'ostruzione biliare l'urobilinogeno è assente, o presente in piccole quantità (mentre è positiva la ricerca della bilirubinuria).

La reazione utilizzata nelle strisce Multistix® si basa sul principio che la *p*-dimetilaminobenzaldeide reagisce, in ambiente acido, con l'urobilinogeno per produrre una colorazione brunorancia. Altre strisce (Chemstrip®) usano il 4-metossibenzodiazonio tetrafluoroborato. Formalina e nitriti riducono la sensibilità del test. Poiché l'urobilinogeno è molto instabile nelle u., l'esame dovrebbe essere fatto su u. appena emesse.

#### Nitriti

Circa il 90% dei microrganismi responsabili delle infezioni urinarie sono capaci di ridurre i nitrati urinari in nitriti, e la loro presenza viene quindi considerata come indizio di batteriuria. Strisce reattive consentono attualmente di identificarne la presenza.

Le strisce del commercio sfruttano la reazione di Griess (i nitriti reagiscono con l'ac. para-arsanilico in ambiente acido, a formare un diazonio che si lega all'1,2,3,4-tetraidrobencochinolone-3-olo, producendo una colorazione rosa, che non è quantitativa, in quanto ogni sua gradazione deve essere considerata come positiva).

Numerosi fattori possono causare falsi negativi: perché si verifichi la conversione di una quantità di nitrati in nitriti sufficienti a essere svelati dal test, è necessario che le u. infette restino in vescica almeno 4-6 h. Gli enterococchi non formano nitriti; il comportamento dello *Staphylococcus albus* è variabile. La presenza di ac. ascorbico può causare falsi negativi. Falsi negativi sono stati ritrovati sino al 10-15% dei casi. Un'intensa ematuria può ostacolare la lettura del test. Reazioni false positive sono abbastanza rare. Esse possono essere causate da un'adeguata conservazione del campione da esaminare.

Se le u. sono state esaminate immediatamente dopo la loro emissione, la positività del test è virtualmente diagnostica di una batteriuria significativa, che naturalmente dovrà essere confermata con un conteggio e con l'identificazione del germe in causa. La negatività, specie in presenza di segni clinici di infezione, non è invece affatto sufficiente a escludere una batteriuria.

#### Sangue, emoglobina e mioglobina

La ricerca del sangue nelle u. con il microscopio è in genere complementare a quella chimica dell'emoglobina, che generalmente proviene dalla lisi di emazie presenti nelle u. (v. EMATURIA; v. anche sotto, coll. 1220, 1224). Solo raramente si tratta, invece, di emoglobina liberata da un'emolisi intravascolare: in questo caso, un'intensa positività, con u. fortemente pigmentate, è dissociata dalla presenza di emazie nel sedimento. La mioglobina è svelata da una positività identica a quella dell'emoglobina.

Nella routine questa ricerca è ora interamente affidata a strisce reattive che sfruttano una reazione similperossidasi, che

catalizza la reazione ossidativa di un colorante. Le più moderne dispongono di agenti capaci di lisare almeno parte degli eritrociti con i quali vengono a contatto. Il test è molto sensibile, ed è capace di mettere in evidenza 0,015-0,062 mg/dl di emoglobina libera o 5-20 emazie per  $\mu$ l.

In strisce reattive di più recente introduzione, una colorazione diffusa indica la presenza di emoglobina, e una risposta puntiforme quella di emazie intatte. Emazie che abbiano resistito all'emolisante presente sulla cartina non sono tuttavia evidenziate dal test: ciò si verifica talora in microematurie di modesta entità.

False reazioni positive si verificano in presenza di agenti ossidanti (come l'ipoclorito e altre sostanze usate come detergenti) o di infezioni da germi produttori di perossidasi. La sensibilità è ridotta se vi è una proteinuria massiva o una densità urinaria elevata. Con alcune strisce reattive si possono osservare reazioni falsamente negative in presenza di elevate concentrazioni urinarie di ac. ascorbico o di formalina; altre, di più recente introduzione, che si valgono di una retina iodata ossidante, hanno eliminato questa interferenza.

#### Proteine

La quantità di proteine che, in condizioni fisiologiche, attraversa la barriera glomerulare umana è ancora oggetto di discussione: secondo alcune valutazioni, in gran parte estrapolate da studi sull'animale, l'ultrafiltrato glomerulare potrebbe contenere da 180 mg a 2 g/die di albumina e non trascurabili quantitativi, per i quali non sono al momento disponibili precise misurazioni dirette, di proteine a basso peso molecolare: microglobuline di vario tipo (citocromo C,  $\beta_2$ -microglobulina, lisozima, proteina legante il retinolo), catene leggere e peptidi, tra cui alcuni ormoni (paratormone, glucagone, insulina).

Alcuni peptidi sono direttamente idrolizzati a livello del *brush border* delle cellule tubulari; albumina, altri peptidi, catene leggere e microproteine sono riassorbiti dalle cellule tubulari. Per alcune di queste microglobuline il rene è il principale sito catabolico.

Numerose patologie tubulari possono compromettere questi processi di riassorbimento, e compaiono allora nelle u. proteine abitualmente non rilevabili, o ne aumenta il contenuto. Un fenomeno analogo, ma dovuto al superamento della normale capacità massima di riassorbimento tubulare, può essere secondario a fattori emodinamici intraglomerulari capaci di aumentare il quantitativo di proteine filtrate, o alla presenza di un «sovraccarico» nel filtrato glomerulare di una o più proteine. Quest'ultima situazione si verifica, ad es., dopo un'infusione rapida di albumina o quando vi sia una liberazione di quantità elevate di emoglobina, o un'iperproduzione di catene leggere.

*Catene leggere, proteinuria di Bence Jones.* Poiché la loro produzione supera, d'abitudine, quella delle catene pesanti, nel plasma di soggetti sani sono generalmente presenti basse concentrazioni di catene leggere kappa e lambda, eterogenee, in forma monomeriche o dimeriche; queste sono filtrate dal glomerulo e riassorbite quasi completamente dal tubulo prossimale, che ne rappresenta il sito catabolico più importante. Piccole quantità di catene leggere eterogenee (pochi mg/die) possono essere evidenziate, con metodiche molto sensibili, nelle u. di individui normali.

In alcune malattie, la produzione di catene leggere può aumentare notevolmente, tanto da saturare le capacità di riassorbimento tubulare, e da causarne un'importante escrezione urinaria: in queste condizioni l'aumento dell'eliminazione interessa, a differenza che nel soggetto normale, catene leggere omogenee di tipo kappa o lambda, genericamente indicate come *proteina di Bence Jones* (v. BENCE JONES, PROTEINE DI [II, 2188]).

Le catene leggere svolgono un ruolo centrale nella patogenesi delle lesioni renali del mieloma, sia per la formazione di cilindri intratubulari, che per il danno tubuloepiteliale (espressione di interferenze metaboliche, durante il riassorbimento attivo), che

per la genesi dei depositi tessutali renali, amiloidi e non amiloidi.

Alcune osservazioni hanno permesso di concludere che, oltre a presentare un rischio di precipitazione intratubulare, favorito da un'elevata concentrazione e da un basso pH urinario e probabilmente da fattori fisicochimici intrinseci, le catene leggere possono essere di per sé nefrotossiche: se iniettate nei roditori possono causare un'insufficienza renale acuta; *in vitro*, su fettine di rene, sono in grado di inibire il trasporto tubulare dell'ac. paraminopirico e la produzione di ammoniaca; nell'animale da esperimento sembrano capaci di inibire il trasporto attivo sodio-potassio ATPasi-dipendente.

Tuttavia, soltanto parte delle catene leggere è nefrolesiva, e in singoli casi una loro eliminazione, anche cospicua e protratta, può essere compatibile con il mantenimento di una funzione renale normale. Le caratteristiche fisicochimiche che conferiscono la capacità di indurre le lesioni renali non sono attualmente note. Alcuni dati, peraltro non confermati, suggeriscono che potrebbe essere importante il punto isoelettrico.

Nelle u. si ritrovano infine anche altre proteine, prodotte dai tubuli (la più nota è la proteina di Tamm-Horsfall o uromucoide, costituente fondamentale di alcuni tipi di cilindri), o dalle mucose delle vie urinarie. Tra queste sono da ricordare in particolare le immunoglobuline A, che si ritiene svolgano un ruolo importante nell'immunità locale.

#### Ricerca e dosaggio delle proteine nelle urine in condizioni normali e patologiche

Nel soggetto sano è normalmente presente una proteinuria (*proteinuria fisiologica*) che può raggiungere un massimo di 150 mg/die nell'adulto e i 300 mg/die nell'adolescente. L'albumina può costituire sino al 40% di questa eliminazione; un altro 40-50% è rappresentato da proteine provenienti dall'apparato uropoietico: di esse il 40% circa risulta costituito dalla mucoproteina di Tamm-Horsfall.

In alcuni soggetti la proteinuria ha un comportamento particolare: in quantità fisiologica in clinostatismo, aumenta a livelli francamente patologici — con aspetto elettroforetico di proteinuria glomerulare (v. sotto) — dopo che il paziente ha assunto una posizione eretta (*proteinuria ortostatica*): in passato era ritenuta generalmente non patologica; alcune indagini hanno invece indicato che può essere l'unico segno di una nefropatia che sta decorrendo per il resto senza segni clinici, e che deve quindi sempre essere considerata con notevole attenzione: situazioni di questo tipo sono state accertate per il diabete e per alcune glomerulonefriti.

#### Determinazione semiquantitativa e quantitativa della proteinuria

La precipitazione ottenuta in provetta con ebollizione dello strato superiore, acidificazione con ac. acetico o trichloroacetico, e osservazione dell'eventuale torbidità su fondo nero a luce incidente, ha una sensibilità molto buona, in quanto evidenzia una concentrazione proteica di 5-15 mg/dl, approssimativamente corrispondente, per una diuresi di 1 l/die, ai limiti superiori della proteinuria fisiologica dell'adulto. Inoltre, il test, che consente informazioni orientative anche di tipo semiquantitativo, non presenta differenze rilevanti di sensibilità nei confronti dei differenti tipi di proteine di maggior rilievo nella semeiotica pratica (albumina, globuline, microglobuline, catene leggere).

Nella routine questa metodica è ora stata quasi completamente sostituita dalla determinazione *semiquantitativa* con strisce reattive, contenenti blu di tetrabromofeno-

lo e un tampone. Questo reattivo è particolarmente sensibile all'albumina, e le strisce sono in genere capaci di metterne in evidenza la presenza a partire da 5-20 mg/dl. Estremamente scarsa è invece la sensibilità alle globuline e alle catene leggere, e per questo motivo le strisce reattive non si prestano allo *screening* delle proteine di Bence Jones.

Una falsa positività delle metodiche semiquantitative può essere dovuta a un'oliguria con escrezione di una normale quantità giornaliera di proteine (ad es., sono apprezzabili 250 mg/l di proteine, risultanti da una diuresi di 500 ml/die, con un'eliminazione fisiologica di 125 mg/die di proteine). Un altro motivo può essere la presenza di materiale proteico derivante dalla distruzione di emazie, leucociti e cellule di sfaldamento, eventualmente presenti nelle u. in grandi quantità (proteinuria spuria). Una falsa negatività è frequente nelle poliurie, quando la proteinuria non è elevata.

Per la determinazione *quantitativa* delle proteine urinarie si ricorre in genere a metodiche turbidimetriche o colorimetriche. Molto diffusa è quella con ac. solfosalicilico, con misurazione della torbidità a un fotometro o a un nefelometro; torbidità che viene paragonata a quella di una soluzione contenente proteine (in genere albumina) a concentrazione nota. Il test ha una buona sensibilità anche per le altre proteine, è in grado di metterne in evidenza la presenza a partire da 10-15 mg/dl (100-150 mg/l), ed è quindi largamente usato come conferma dei test semiquantitativi sopradescritti; la sua riproducibilità non è peraltro molto elevata (coefficiente di variazione sino al 20%).

L'ac. toluensolfonico è simile a quello solfosalicilico per specificità e sensibilità.

Nella routine, la ricerca della proteinuria di Bence Jones continua a non essere agevole. Sin dalla sua prima descrizione, nel 1847, erano stati segnalati come caratteristici una precipitazione tra 50 e 60 °C a pH acido e in u. fresche con un'appropriata forza ionica, e un ritorno in soluzione a 100° (test di Putnam). Il test è stato tuttavia abbandonato perché indaginoso, poco sensibile (rivela la presenza di non meno di 15 mg% di catene leggere) e poco specifico.

I test con l'ac. solfosalicilico, o con l'ac. toluensolfonico rivelano la presenza di catene leggere, ma la loro sensibilità non è marcata (per la positività, è necessario che siano presenti circa 100 mg/l di catene leggere). Le strisce reattive non le rilevano.

La negatività della ricerca della proteinuria con le strisce reattive, contemporanea a positività all'ac. solfosalicilico o all'ac. toluensolfonico, deve essere considerata sospetta per la presenza di proteinuria di Bence Jones, che sarà confermata dall'elettroforesi e dall'immuno-elettroforesi con sieri monospecifici anti-kappa e anti-lambda. Queste ricerche dovranno parimenti essere effettuate ogni volta che si sospetti una proteinuria a catene leggere.

La sensibilità delle metodiche semiquantitative e quantitative, ora di più largo impiego nella pratica clinica, le rende atte a mettere in evidenza proteinurie uguali o superiori a 100-150 mg/die, limite inferiore per definire una proteinuria come anormalmente aumentata. Metodiche elettive e molto sensibili all'albumina, in RIA o in ELISA, hanno tuttavia dimostrato che, nel soggetto sano in clinostatismo, vi è un'eliminazione di albumina sino a circa 10 µg/min (14,5 mg/die), che aumenta in ortostatismo sino a circa 15 µg/min, e che esiste una gamma di valori di albuminuria compresi tra circa 20 e 200 µg/min che non sono più nella norma, ma non sono letti dai comuni metodi di laboratorio.

Per queste determinazioni possono anche essere impiegati dosaggi turbidimetrici, peraltro meno sensibili dei precedenti, e quindi meno atti allo studio delle proteinurie fisiologiche.



Con un metodo originale immunoenzimatico (ELISA) messo a punto nel nostro laboratorio, in soggetti normali abbiamo ottenuto i seguenti valori (media  $\pm$  DS): in clinostatismo  $2,51 \pm 2,37$  (range 0,9-7,5)  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; valore massimo dei normali  $7,2 \mu\text{g}/\text{min}$  (valore medio  $\pm$  2 DS); in ortostatismo  $4,58 \pm 5,76$  (1,5-20)  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; valore massimo dei normali  $16,1 \mu\text{g}/\text{min}$  (valore medio  $\pm$  2 DS); eliminazione nelle 24 h  $14,72 \pm 17,67$  (4,8-29,7)  $\text{mg}/\text{die}$  (valore medio =  $10 \mu\text{g}/\text{min}$ ; massimo  $<16 \mu\text{g}/\text{min}$ ); valori massimi normali:  $24,7 \text{ mg}/\text{die}$ .

Questi valori, tra 20 e 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  definiscono la cosiddetta *microalbuminuria*. Lo studio della microalbuminuria è stato impiegato per identificare condizioni di nefropatia incipiente, in particolare nel diabete, nell'ipertensione arteriosa essenziale e nei soggetti con rene unico.

#### Studio qualitativo

L'elettroforesi su u. concentrate e non (in genere lo studio viene eseguito contemporaneamente a quello delle proteine sieriche) consente di ottenere profili di eliminazione sufficientemente definiti per distinguere 3 tipi fondamentali di proteinurie patologiche: glomerulari, tubulari e da iperafflusso (fig. 1).

A partire dalla separazione elettroforetica, che può essere eseguita su acetato di cellulosa, agar o gel di acrilamide, si può poi procedere alla quantizzazione delle frazioni, con impiego di coloranti come il Ponceau S (utilizzabile con l'acetato di cellulosa e non con la poliaccrilamide), il nero amido, il blu bromofenolo, o il blu Coomassie e con *scanning* dei *patterns*.

Studi qualitativi e semiquantitativi particolarmente accurati sono ottenibili con l'immuno-elettroforesi e l'immuno-elettrofissazione, che impiega antisieri specifici per le differenti frazioni proteiche. Buoni risultati sono ottenibili con l'immuno-elettroforesi bidimensionale di Laurell.

Per lo studio quantitativo delle frazioni proteiche urinarie si impiegano: la determinazione immunonefelometrica, l'immuno-diffusione radiale, l'immuno-elettroforesi monodimensionale di Laurell, e metodi immunoenzimatici (ELISA) o radioimmunologici (RIA) dotati di sensibilità particolarmente elevate.

#### Proteinurie glomerulari

Sono caratterizzate dalla presenza in quantità prevalente, come nel siero, di albumina. Una proteinuria di questo tipo è secondaria ad alterazioni della permeabilità glomerulare e può essere costituita essenzialmente da albumina e transferrina (proteinuria selettiva), oppure vi possono essere rappresentate, oltre all'albumina, che resta prevalente, tutte le bande caratteristiche delle proteine sieriche, anche quelle a maggiori dimensioni (proteinuria non selettiva).

Si deve a Cameron la proposta di calcolare l'indice di selettività (v. NEFROPATIE MEDICHE, *nefropatie glomerulari* [X, 164]) del-

le proteinurie glomerulari, facendo ricorso alle clearance sieroproteiche, con riferimento al rapporto tra la clearance della gammaglobulina G e quella dell'albumina (proteinuria selettiva: indice  $<0,20$ ; si definisce la selettività come molto elevata quando il rapporto è  $<0,10$ ; se il rapporto è  $>0,30$  la proteinuria si definisce non selettiva). Mc Lean ha successivamente proposto un calcolo dell'indice di selettività con riferimento al rapporto tra la clearance dell'alfa<sub>2</sub>-macroglobulina e quella della transferrina (proteinuria selettiva: indice  $<0,01-0,015$ ). Per la determinazione delle frazioni proteiche urinarie indagate ci si vale dell'immunodiffusione radiale o di uno degli altri metodi in precedenza elencati.

Allo studio della selettività era stato attribuito significato nella diagnosi differenziale di alcuni tipi di glomerulonefrite primitiva: una proteinuria selettiva è, ad es., caratteristica delle glomerulonefriti a lesioni minime, specie in età pediatrica, e di alcune forme iniziali di glomerulonefrite membranosa; una proteinuria non selettiva è in genere presente nelle glomerulonefriti membranose, in quelle membranoproliferative e nelle glomerulosclerosi focali. Una più ampia esperienza ne ha tuttavia ridimensionato il valore semeiotico, tranne che nella diagnostica non biopatica della sindrome nefrosica dell'infanzia da glomerulonefrite a lesioni minime.

Quantitativamente, la proteinuria glomerulare può essere appena maggiore dei limiti fisiologici, ma può superare anche i  $40 \text{ g}/\text{die}$ . Una proteinuria di almeno  $3-3,5 \text{ g}/\text{die}$  è arbitrariamente indicata come limite per la definizione di sindrome nefrosica (v. NEFROPATIE MEDICHE, *sindrome nefrosica e proteinuria persistente* [X, 157]), che si manifesta quando la perdita di albumina supera la capacità massima di sintesi epatica.

#### Proteinurie tubulari

Sono espressione di un difettoso riassorbimento tubulare di proteine fisiologicamente filtrate. Quantitativamente di modesta entità (raramente superano i  $2 \text{ g}/\text{die}$ ), sono caratterizzate qualitativamente dalla presenza di proteine a basso p. m., tra 1500 e 40.000, come l' $\alpha_2$ -microglobulina, la  $\beta_2$ -microglobulina, il lisozima; l'albumina è rilevabile solo in piccole quantità. La più nota di queste microproteine è la  $\beta_2$ -microglobulina, il cui p. m. è di 11.600. In assenza di insufficienza renale, questo tipo di proteinuria è considerato segno di danno tubulare, e il suo studio trova pertanto applicazione nella semeiotica delle nefriti interstiziali, del rigetto di trapianto renale, del danno da antibiotici e da metalli pesanti, della sindrome di Fanconi, e in generale quando si sospetti l'esistenza di una lesione tubulare.

Non è raro che, nelle nefriti interstiziali croniche, con la progressione della malattia si possano osservare contemporaneamente una proteinuria tubulare e una proteinuria glomerulare; la proteinuria viene allora definita come *mista*.

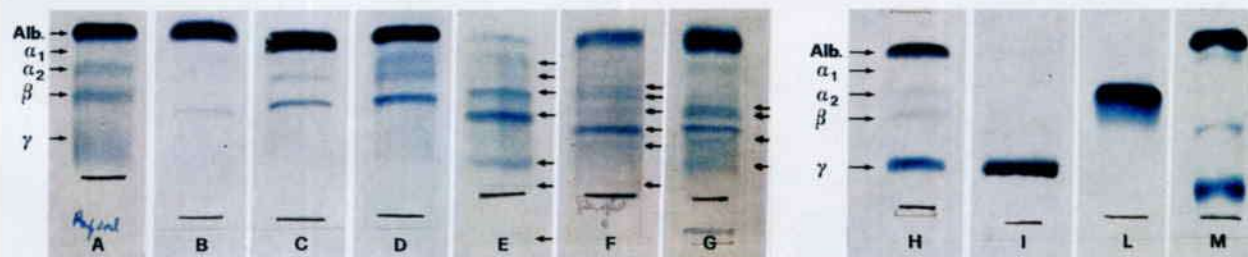


Fig. 1. Traccianti elettroforetici proteici di u. concentrate a confronto con siero. A) Siero; B, C, D) u. con proteinuria glomerulare a selettività decrescente; E, F, G) u. con proteinuria tubulare, con componente glomerulare crescente (le frecce accanto ai traccianti urinari indicano le bande di migrazione delle microglobuline); H) siero con banda gamma monoclonale; I, L) u. con proteinuria di Bence Jones; M) u. con proteinuria glomerulare e con componente gamma monoclonale.

*Proteinurie «da iperafflusso»*

Quando una proteina plasmatica viene prodotta e filtrata in quantità superiori alle capacità massimali di riassorbimento tubulare, si instaura una proteinuria «da iperafflusso». L'elettroforesi mette allora in evidenza una stretta banda corrispondente alla proteina interessata. Ne sono esempi la proteinuria di Bence Jones (catene leggere), l'emoglobinuria, la lisozimuria dei pazienti con leucemia mielocitica.

V. anche: PROTEINURIA (XII, 1427).

**Sedimento urinario***Premessa*

È di importanza cruciale come indice generico di affezione renale e delle vie urinarie, nella diagnosi e nel follow-up.

Le u. di soggetti sani contengono un certo numero di emazie, leucociti e cilindri; il limite oltre il quale l'eliminazione di questi elementi non può più essere considerata normale è ancora in discussione. Quest'incertezza è legata a problemi tecnici, a un'ampia varietà individuale e al fatto che una percentuale difficilmente valutabile di elementi figurati va incontro a lisi spontanea, differentemente facilitata dalle caratteristiche fisicochimiche dell'u. stessa e dall'intervallo precedente l'analisi.

Ogni valutazione quantitativa è quindi empirica e approssimata; pur con questi limiti, viene generalmente considerata normale, per valori di diuresi giornaliera di 1250 ml, l'eliminazione di un massimo di 500 eritrociti/ml, 2000 leucociti/ml, 15 cilindri/ml.

Per molti anni, per la definizione quantitativa dell'eliminazione di elementi figurati con le u. si è fatto riferimento al «conteggio di Addis», eseguito misurando esattamente la quantità di u. emessa in un periodo di tempo accuratamente stabilito, in genere 12 h, e procedendo successivamente a centrifugazione in provetta graduata e al conteggio in camera contaglobuli. Valori normali di eliminazione in 12 h: sino a 500.000 eritrociti; sino a 1.000.000 di leucociti e cellule renali; sino a 5000 cilindri.

Le metodiche di conteggio globale richiedono tuttavia un dispendio di tempo non indifferente, e per tale motivo a esse si preferisce, di routine, l'indicazione del numero medio di elementi presenti in alcuni campi microscopici, esaminati a forte ingrandimento (in genere 400 ×).

A questo proposito si indica abbastanza concordemente come limite normale quello di 1 emazia, 1-2 leucociti per campo microscopico a 400 × e di un occasionale cilindro.

Si tratta, ovviamente, di un indice approssimativo, che risente di numerose variabili, in parte casuali (ad es., di-

luizione delle u., esame a riposo o dopo sforzo), in parte legate a difficoltà di standardizzazione (diverso volume del centrifugato, velocità e tempo di centrifugazione, volume del supernatante e della goccia di u. sul vetrino, etc.).

Nonostante ciò, qualora non si pretenda di definire rigidamente i confini tra normale e patologico, né di paragonare con esattezza i risultati di esami eseguiti in date o in laboratori diversi, questo tipo di analisi fornisce indicazioni semiquantitative di indubbia utilità.

Con particolare attenzione e cautela devono essere valutati, quindi, soprattutto i reperti in prossimità dei discussi valori «soglia», tenendo anche conto del fatto che certe nefropatie (come, ad es., la glomerulonefrite di Berger e le nefropatie tubulointerstitiali [v. NEFROPATIE MEDICHE]) possono presentare, almeno in alcune fasi, un quadro urinario sostanzialmente normale. In condizioni patologiche una discussione sui limiti della normalità è comunque, in genere, superflua, in quanto l'eliminazione degli elementi figurati è ben al di sopra dei valori ricordati; la valutazione quantitativa o semiquantitativa deve essere anche in questi casi considerata come solo indicativa, soprattutto se si vogliono confrontare esami successivi.

La valutazione morfologica dei singoli elementi del sedimento urinario può fornire indicazioni utili, non solo per la definizione di un reperto come normale o patologico, ma anche per facilitare l'iter diagnostico in senso nefro- o urologico e, non di rado, per valutare la gravità delle lesioni.

*Emazie*

L'elenco dei processi patologici che possono essere causa sia di micro- che di macroematuria comprende, in pratica, quasi tutta la patologia renale e delle vie urinarie. Lo studio della morfologia delle emazie è spesso di notevole utilità pratica per la differenziazione tra ematurie «urologiche» ed ematurie «glomerulari».

Sono in genere espressione di un'affezione urologica emazie ben conservate, con membrana cellulare integra, di aspetto simile a quello del sangue, o più rigonfio, tipo sferocita, oppure più raggrinzito, a margini dentellati («emazie non glomerulari») (fig. 2, A).

Una seconda categoria di emazie raccoglie elementi polimorfi, mal conservati, alterati per fenomeni di frattura e di frammentazione o di estrusione del citoplasma, e viene considerata di origine glomerulare («emazie glomerulari») (fig. 2, B).

L'osservazione a contrasto di fase può agevolare notevolmente la definizione della morfologia degli elementi

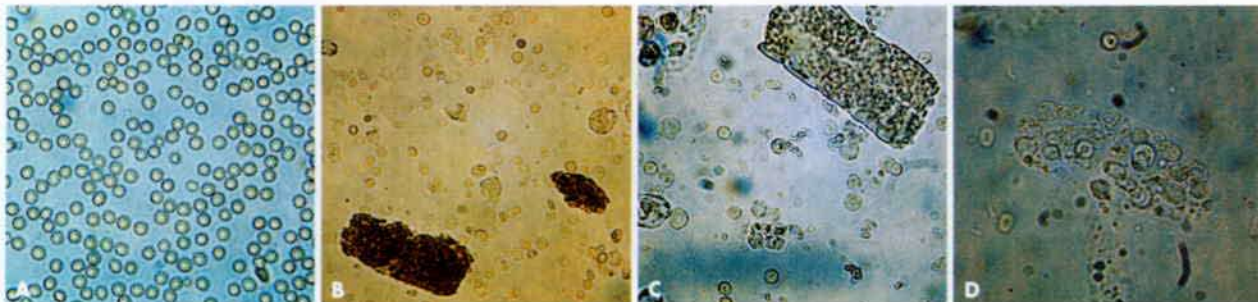


Fig. 2. A) Emazie ben conservate a margini leggermente spinosi, in un'ematuria urologica. B) Emazie mal conservate con cilindri granulato-ematici e qualche elemento cellulare, in una glomerulonefrite. C) Cilindro granulato-cereo con emazie, leucociti e batteri, in una pielonefrite. D) Cilindro ialino-cellulare con qualche emazia. (Ingrandimento 400 ×).

che, per le ricordate implicazioni pratiche, riteniamo dovrebbe essere richiesta sistematicamente al laboratorio.

Sfortunatamente, accanto a casi di facile riconoscimento, non sono rari reperti atipici o di difficile definizione, specialmente nelle ematurie di entità più modesta.

V. anche: EMATURIA (V, 1156).

### Cilindri

Sono formazioni di materiale proteico precipitato nei lumi tubulari: è attualmente accertato che gran parte di questo materiale è costituito dalla proteina di Tamm-Horsfall, una mucoproteina prodotta dai tubuli renali, specialmente nell'ansa ascendente di Henle. La precipitazione endotubulare è favorita dalla presenza di u. concentrate e acide.

In base alla loro struttura, i cilindri possono essere distinti in: ialini, cellulari, granulati, cerei, misti (fig. 2, C e D); in base alle dimensioni, in cilindri a piccolo, medio o largo diametro. È anche importante l'eventuale pigmentazione, che può denunciare, ad es., l'origine ematica, o essere riferibile a ittero o a causa farmacologica.

Una *cilindruria ialina* è riscontrabile in tutte le nefropatie, con o senza proteinuria, ma può essere presente nel soggetto normale dopo sforzo, disidratazione ed esposizione a freddo intenso, e anche in affezioni non nefrologiche, come lo scompenso cardiaco e l'iperpiressia. In alcune condizioni, come nell'ipertensione arteriosa essenziale, una *cilindruria ialina* può essere uno dei primi segni di compromissione renale.

Anche una *cilindruria granulosa* a piccolo diametro e a piccoli granuli, che si presenti solo occasionalmente, è di possibile riscontro nel soggetto normale, nelle stesse condizioni ricordate per quella ialina e in situazioni patologiche rapidamente reversibili. Questo tipo di cilindri ha tuttavia frequentemente un significato patologico, e lo ha sempre se la *cilindruria* è persistente e i cilindri sono a grossi granuli.

I cilindri cosiddetti «da shock» sono un particolare tipo di elementi granulati poco compatti, generalmente ovali e di diametro medio o largo, che compaiono in corso di ischemia renale acuta e scompaiono rapidamente con la ripresa di un flusso urinario abbondante.

La *cilindruria cerea* è sempre indizio di lesioni gravi, almeno settoriali; tradizionalmente si ritiene che i cerei costituiscano la trasformazione ultima di ogni altro tipo di cilindro e che si tratti quindi di elementi che sono rimasti a lungo a livello parenchimale.

*Inclusioni cellulari di tipo ematico, epiteliale, o granulocitario in cilindri* sono spesso di grande interesse: in particolare la presenza di emazie o di materiale di derivazione ematica è diagnostica della provenienza glomerulare di un'ematuria.

I cilindri a medio o a largo diametro (anche oltre i 150  $\mu\text{m}$ ) sono sempre segno di lesione renale grave, almeno settoriale; quelli a piccolo diametro (intorno ai 20  $\mu\text{m}$ ) assumono invece il significato suggerito dalla loro costituzione.

Valore semeiotico di *marker* di pielonefrite era stato attribuito in passato ai cilindri con inclusioni granulocitarie, riconoscibili, però, con sicurezza solo con specifiche colorazioni; più recentemente sono state invece riconosciute la relativa rarità di questo tipo di cilindro in tale malattia, se non negli stadi di acuzie, e la sua relativa frequenza in glomerulonefriti a impronta essudativa. Per questi motivi, quindi, non ci sembra valga la pena, nella routine, di ricercarli con le apposite colorazioni.

Cilindri con inclusioni lipidiche sono di notevole inte-

resse, per la diagnostica pratica, in quanto frequenti *markers* di sindrome nefrosica.

I materiali che compongono i cilindri possono presentarsi in tutte le possibili combinazioni: si tratta dei cosiddetti *cilindri misti*, in cui la componente che dà significato all'insieme è quella di maggiore gravità.

V. anche: CILINDRURIA (III, 2240).

### Cellule epiteliali tubulari e delle vie urinarie

Le *cellule epiteliali tubulari* ben conservate presentano le seguenti caratteristiche: forma irregolarmente poligonale oppure rotondeggiante, dimensioni un po' superiori a quelle dei granulociti, nucleo generalmente grande e citoplasma poco compatto.

Elementi con queste caratteristiche sono di raro riscontro nel sedimento normale; il loro numero può essere invece elevato in alcune glomerulonefriti, specialmente in quelle acute e in quelle croniche con sindrome nefrosica. In queste ultime condizioni le cellule epiteliali si possono presentare infarcite di gocce lipidiche, tanto da essere state definite come *corpi ovali grassi*.

Data la difficoltà di riconoscere le cellule nell'esame a fresco (unica eccezione sono i «corpi ovali grassi»), possono essere impiegate, per facilitarne l'identificazione, diverse tecniche di colorazione: le più note sono quelle di Papanicolaou o di Kova. Del tutto recentemente è stato proposto l'impiego di citodiagnostica con anticorpi monoclonali.

Le *cellule epiteliali delle vie urinarie* erano state, in passato, distinte in «cellule delle alte, medie e basse vie»; in realtà, a eccezione delle zone del trigono, di parte dell'uretra maschile e di quella femminile, tutte le vie urinarie sono rivestite da uno stesso epitelio pluristratificato e le differenze morfologiche sono in relazione non tanto al livello, quanto allo strato di provenienza.

Le cellule profonde dello strato basale sono piccole, rotondegianti o poliedriche, con un unico nucleo con cromatina a grossi granuli e scarso citoplasma; quelle dello strato intermedio sono di dimensioni e di forma più variabili; quelle dello strato più superficiale sono grandi, piatte, ovali o poliedriche, spesso definite «a ombrello», e spesso sono polinucleate.

Nonostante il riscontro di rare cellule degli strati superficiali sia possibile anche nel soggetto sano, un netto aumento, specialmente di quelle degli strati profondi, è segno di un'accentuazione dei normali processi esfoliativi, per lo più da causa irritativa.

Il trigono vescicale, quasi tutta l'uretra femminile e l'ultimo centimetro circa di quella maschile sono rivestiti da cellule squamose, con nucleo più piccolo e citoplasma più abbondante di quelle dell'epitelio di transizione.

### Granulociti

Poiché nella gran maggioranza dei casi i neutrofili sono i granulociti prevalenti nel sedimento, i termini di granulocituria o di leucocituria indicano genericamente la presenza, in quantità elevata, di questi elementi. Si tratta di cellule tondeggianti, solitamente con un diametro di 10-12  $\mu\text{m}$  (ma che, in u. ipotoniche, può raggiungere i 30  $\mu\text{m}$ , mentre in u. ipertoniche le dimensioni possono essere pari a quelle delle emazie).

Anche linfociti e monociti sono talora riscontrabili nel sedimento urinario: per la loro identificazione sono richieste tecniche di colorazione o di citodiagnostica con anticorpi monoclonali, e ciò non ne consente uno studio di routine, la cui utilità appare peraltro, in genere, di interesse limitato.

**Cristalli**

Gran parte dei cristalli che si ritrovano nel sedimento urinario non sono presenti al momento della minzione, ma si formano successivamente, quando intervengono modificazioni di pH o di temperatura.

Per questo motivo si tende attualmente ad attribuire un significato semeiotico soltanto a una cristalluria presente in u. appena emesse, specie se il reperto è ripetuto, o se i cristalli sono aggregati o di grandi dimensioni. Fanno eccezione alcuni cristalli, come quelli di cistina, la cui presenza ha sempre un significato patologico.

I primi cristalli descritti sono stati quelli di *ac. urico* (fig. 3, A); il loro polimorfismo è notevole («a foglia di ulivo», «a botte», «a schegge di vetro») e la loro caratteristica comune è la colorazione gialla o bruno-rossiccia, in parte dovuta a un pigmento detto *uricina*. La cristalluria di *ac. urico* è tipica di u. acide. Il suo ripetuto riscontro sottolinea l'esistenza di un pH urinario abitualmente basso, che può facilitare la precipitazione *in vivo*.

I cristalli di *ossalato di calcio* (fig. 3, B) possono presentarsi come diidrato o monoidrato, il primo più frequente del secondo. La forma più comune di cristallizzazione dell'ossalato di calcio diidrato è «a busta da lettera»; le forme più tipiche dell'ossalato di calcio monoidrato sono a dischi biconcavi. La cristalluria di ossalato di calcio è caratteristica, ma non esclusiva, delle u. acide, in genere senza correlazione con una calcolosi urinaria. Tuttavia, se i cristalli sono grandi o aggregati, o se compaiono molto frequentemente in u. appena emesse, si deve attribuire loro un generico significato di anormalità.

Uno scarso interesse è attribuito al rilievo di *fosfati* e di *carbonato di calcio*.

Il reperto, in u. appena emesse, di cristalli *fosfoammioniomagnesiaci* (fig. 3, C), facilmente riconoscibili per la forma prismatica «a coperchio di bara», è caratteristico di u. alcaline ed è orientativo verso una calcolosi infetta, un'infezione delle vie urinarie o un ristagno urinario.

La presenza di cristalli di *cistina* (fig. 3, D), esagoni molto regolari, trasparenti e incolore, permette di identificare con sicurezza la causa di una litiasi urinaria o di una predisposizione alla sua comparsa. I cristalli di cistina compaiono solo in u. acide.

**Batteri, miceti, parassiti ed elementi seminali**

Molto spesso la presenza di batteri nel sedimento dipende da una non corretta raccolta del campione o da ritardi nell'esecuzione dell'esame. Al di fuori di queste situazioni, il riscontro di batteri in u. centrifugate è sicuro indice di batteriuria a livelli significativi (v. sotto, col. 1235). Tali considerazioni valgono ancor più per i miceti.

Il *Trichomonas* è un parassita abbastanza frequente-

mente riscontrabile nel sedimento urinario. È preferibile ricercarlo in u. appena emesse, in quanto la sua mobilità ne permette una sicura identificazione.

Il riconoscimento di elementi seminali non presenta in genere alcuna difficoltà.

Per ricercare il *bacillo di Koch* si ricorre a una colorazione (largamente impiegata è ancora quella di Ziehl-Nielsen) su sedimento urinario arricchito, ottenuto da una raccolta delle u., in genere della notte. Falsi positivi non sono tuttavia rari, e la diagnosi di certezza è consentita solo dalla coltura, a partire da u. della notte, raccolte dopo toiletta, in recipiente pulito. I risultati della lettura sono ottenibili dopo 6 settimane. È prudente eseguire più colture: in genere si ricorre a 3 esami su u. di giorni diversi. Esistono oggi ottimi terreni colturali, cosicché la prova biologica è praticamente caduta in disuso.

**Aspetti particolari del sedimento urinario patologico**

1. *Ematurie*. - Un'ematuria microscopica o macroscopica può comparire nelle più disparate affezioni renali e delle vie urinarie. Per tale motivo, qualora se ne consideri esclusivamente l'aspetto quantitativo, essa è soltanto un segno generico di affezione dell'apparato urinario. Un significato aspecifico ha parimenti, in genere, l'ematuria che compaia in una delle sindromi nefrologiche fondamentali (v. NEFROPATIE MEDICHE [X, 97]), accanto ad altri segni e sintomi, o come elemento caratterizzante: quest'ultimo è il caso delle anomalie urinarie isolate, che si presentano in un contesto clinico e laboratoristico per il resto normale. Tuttavia, se inquadrato nel complesso dei dati clinici e laboratoristici, lo studio di un'ematuria può fornire informazioni precise.

La comparsa dopo un processo infettivo, per es., è indicativa di glomerulonefrite; se in seguito a uno sforzo fisico, è più probabile un processo urologico, ma alcune glomerulonefriti, come quella di Berger, possono avere un comportamento analogo (v. NEFROPATIE MEDICHE, *nefropatie glomerulari* [X, 105]). L'ematuria comparsa dopo attività sportive intense, in assenza di condizioni patologiche predisponenti, è definita come «ematuria degli sportivi», o «dei corridori»: in queste circostanze bisogna naturalmente escludere l'esistenza di una calcolosi o di una lesione a carico del rene o delle vie urinarie. È una anomalia a carattere benigno, che non necessita di terapia; a tutt'oggi è in discussione se l'origine sia renale o vescicale.

Anche il comportamento nel tempo può fornire utili indicazioni. Una risoluzione in poche ore è, ad es., tipica delle forme «urologiche», mentre nelle glomerulonefriti le variazioni sono generalmente lente. Eccezioni sono peraltro possibili: ad es., la glomerulonefrite di Berger

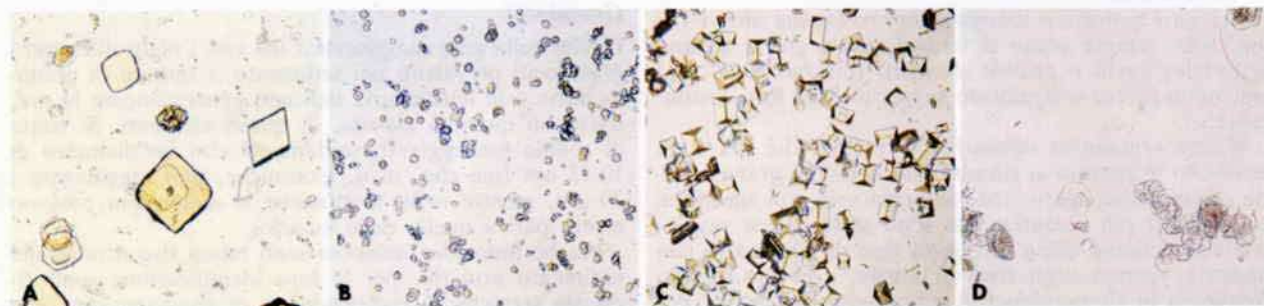


Fig. 3. A) Cristalli di *ac. urico*. B) Cristalli di ossalato di calcio nelle due forme di cristallizzazione: diidrato (weddellite) e monoidrato (whewellite). C) Cristalli di fosfato ammonio-magnesiaco esaidrato (struvite). D) Cristalli di cistina.

può presentare episodi di macroematuria recidivante a rapida risoluzione. Un peggioramento in concomitanza di episodi infettivi è fortemente indicativo per una glomerulonefrite.

Altre informazioni desumibili dall'esame delle u. possono orientare ulteriormente la diagnosi: si può ritenere, ad es., che una proteinuria persistente superiore a 2 g/die indirizzi con molta probabilità verso un'afezione glomerulare. Valore orientativo verso la glomerulonefrite è da attribuire all'associazione dell'ematuria con una cilindria anche modesta, in special modo ematica. Possibile eccezione sono i cilindri ialini, il cui significato deve essere sempre valutato criticamente, in quanto ne è possibile il riscontro anche dopo sforzi fisici, durante episodi febbrili o di disidratazione e nello scompenso cardiaco.

Una particolare ricchezza di leucociti nel sedimento urinario è indizio di un'afezione urologica. Fanno eccezione alcune glomerulonefriti a impronta essudativa, nelle quali, peraltro, la leucocituria è in genere transitoria.

Come già ricordato, una notevole attenzione merita anche la morfologia delle emazie.

2. *Glomerulonefriti*. - Tradizionalmente si ritengono caratteristiche del sedimento delle glomerulonefriti le seguenti condizioni.

1) Un'ematuria prevalente sugli altri elementi, che acquista un maggiore significato se si accompagna a cilindria, specie se ematica, a epiteliuria renale, o a una proteinuria di rilievo. Tra le glomerulonefriti, sono in genere le forme proliferative che causano ematuria, che ha invece una frequenza nettamente minore nelle forme con lesioni non proliferative (glomerulonefriti a lesioni minime, membranose, glomerulosclerosi focali).

2) Una lipuria libera, o in elementi cellulari, o in cilindri, associata o meno a ematuria a entità variabile, che è in genere *marker* di una proteinuria intensa.

Le caratteristiche quantitative del sedimento urinario sono in genere considerate come una spia dell'attività delle glomerulonefriti, e il loro studio nel tempo è un elemento importante per il *follow-up*. Quando, in una glomerulonefrite cronica, l'ematuria è associata a una cilindria abbondante, con cilindri a diametro medio o largo, a epiteliuria renale e/o a lipuria, si deve sospettare l'esistenza di lesioni a prognosi grave. Almeno in alcune fasi della loro evoluzione, tutti i tipi di glomerulonefrite cronica possono tuttavia presentare un sedimento con soltanto una modesta microematuria, in genere a elementi mal conservati.

In assenza di scompenso cardiaco, un'abbondante cilindria ialina, o granulosocellulare, specie se con lipuria, permette, nella maggior parte dei casi, una diagnosi di nefropatia glomerulare con intensa proteinuria.

Cilindrurie ialine e granulose, spesso con lipuria, e con ematuria assente o modesta, sono frequenti nelle sindromi nefrosiche di alcune nefropatie glomerulari primitive, senza lesioni proliferative del flocculo: nefropatia a lesioni glomerulari minime, glomerulosclerosi focale, glomerulonefriti membranose.

Un sedimento come questo può essere osservato anche in alcune nefropatie secondarie con intensa proteinuria, come in parte delle nefropatie amiloidi e di quelle mielomatose, nella glomerulosclerosi diabetica e in alcune glomerulonefriti lupo (a lesioni minime, membranose o mesangiali). Reperti del genere sono invece rari nelle glomerulonefriti proliferative.

V. anche: NEFROPATIE MEDICHE, *nefropatie glomerulari* (X, 105).

3. *Nefriti interstiziali*. - Granulociti neutrofili sono frequentemente considerati l'elemento più caratteristico del

sedimento nelle nefriti interstiziali, ma non si tratta di una regola generalizzabile, in quanto la leucocituria traduce essenzialmente l'infiltrazione granulocitaria dell'interstizio renale e delle vie escretrici, che però, non è affatto costante.

La possibilità che, pur con una lesione interstiziale renale attiva, il sedimento sia molto scarso, è comune a gran parte delle nefriti interstiziali acute e croniche non batteriche, nelle quali il processo infiammatorio sia sostenuto da linfociti, monociti e plasmacellule, dotati di scarsa capacità diapedetica.

In gran parte delle nefriti acute da farmaci, tipiche quelle da meticillina e da antibiotici  $\beta$ -lattamici, l'infiltrato interstiziale renale può essere ricco di eosinofili: in queste circostanze l'eosinofilia non è infrequente.

Nelle nefriti interstiziali, di solito, l'ematuria è assente o di modesta entità, inferiore a quella della leucocituria. Per quanto i cilindri siano spesso presenti a livello parenchimale, la loro eliminazione è piuttosto scarsa e il non trovarli non esclude la diagnosi di nefrite interstiziale.

V. anche: NEFROPATIE MEDICHE, *nefropatie interstiziali* (X, 282).

4. *Insufficienze renali acute da shock*. - In una fase del tutto iniziale, con oliguria solo funzionale e rapidamente reversibile dopo terapia, il sedimento in genere è normale nelle insufficienze renali acute da shock; in caso di compromissione di maggiore entità spesso compaiono nelle u. cellule epiteliali libere o inglobate in cilindri, ed è caratteristica la cilindria detta «da shock», a granuli medi e piccoli, con forma rotondeggiante od ovale. La microematuria e la leucocituria, in questa fase, sono d'abitudine assenti.

Nella fase successiva di oliguria, nelle u. può prevalere un'ematuria, peraltro in genere fugace, con cilindria polimorfa. L'epiteliuria può essere inizialmente importante; la granulocituria è per lo più scarsa. Una notevole ricchezza di cilindri ematici può fare sospettare una necrosi corticale. Se vi è stata emolisi, è possibile ritrovare cilindri con pigmentazione di derivazione emoglobinica.

A insufficienza renale acuta instaurata, il sedimento diviene in genere estremamente povero. La fase di sblocco è spesso preceduta da eliminazione di cilindri larghi (v. anche: RENE E BACINETTO, *insufficienza renale acuta* [XIII, 487]).

5. *Insufficienza renale cronica*. - Nell'insufficienza renale cronica il sedimento urinario mantiene spesso ben evidenti le caratteristiche tipiche della malattia causale. Nelle forme avanzate il sospetto può nascere dal riscontro occasionale di cilindri a largo diametro. Quando predomina la scleroialinosi, con una notevole poliuria e u. tendenzialmente alcaline, la cilindria può essere assente e il reperto del tutto aspecifico.

V. anche: RENE E BACINETTO, *insufficienza renale cronica* [XIII, 521]).

6. *Neoplasie del rene e delle vie urinarie*. - Lo studio della citologia urinaria con la colorazione di Papanicolaou è considerato come un mezzo diagnostico di grande importanza dei carcinomi uroteliali. L'indagine, che non sostituisce ma integra gli altri procedimenti diagnostici, è indicata ogni qual volta si sospetti la presenza di una neoplasia dell'urotelio della pelvi renale, dell'uretere, della vescica o dell'uretra, nel *follow-up* dei pazienti che sono già stati trattati per una neoplasia delle vie urinarie, e negli *screenings* dei soggetti a rischio di sviluppare un carcinoma uroteliale.

Nella semeiotica dei carcinomi a cellule di transizione, la citomorfologia è espressa con una gradazione da 1 a 4, a seconda che le cellule siano normali, o poco alterate

(grado 1), oppure dimostrino evidenti alterazioni di malignità (grado 2); nel grado 3 le alterazioni sono molto ben evidenti e le cellule sono più grandi e più pleomorfe che nel grado 2; i caratteri sono ulteriormente accentuati nel grado 4.

V. anche: RENE E BACINETTO, *tumori* (XIII, 462).

#### Altri componenti chimici normali e patologici delle urine

Un elenco completo non sarebbe qui possibile; saranno pertanto presi in considerazione solo alcuni componenti, il cui studio ha un più importante e immediato significato nella medicina generale e in nefrologia, rimandando per il resto a testi specializzati.

#### Creatinina

La determinazione della concentrazione urinaria della creatinina (v. CREATINA E CREATININA) è indispensabile per il calcolo della clearance della creatinina (v. CLEARANCE, IV, 124). La sua eliminazione giornaliera è proporzionale alla massa muscolare: in media è di 16-26 mg/kg di peso corporeo nei giovani maschi adulti, e di 12-24 mg/kg nelle giovani donne; diminuisce progressivamente con la riduzione delle masse muscolari tipica dell'invecchiamento, e nei settantenni è, in media, di circa 8 mg/kg di peso corporeo/die. In condizioni fisiologiche la creatinuria giornaliera è relativamente costante, e le variazioni di giorno in giorno non superano in genere il 15%. Per questo la si può prendere come riferimento per verificare la correttezza della raccolta giornaliera delle u. e come termine di riferimento nello studio dell'eliminazione urinaria di alcune sostanze (ad es., aminoacidi, proteine).

#### Urea

Nei soggetti normali si ritrova un'eliminazione giornaliera di urea tra 15 e 35 g/die. Lo studio della clearance dell'urea e dell'eliminazione giornaliera di urea mantiene un valore indicativo sul tipo di dieta (e quindi può offrire, ad es., informazioni sull'aderenza o meno a eventuali diete ipoproteiche), sulla presenza di eventuali stati catabolici (eliminazione ureica sproporzionatamente elevata rispetto all'apporto dietetico di proteine) e sulla valutazione della ritenzione ureica.

#### Sodio

In individui sani sono normalmente eliminati tra 50 e 200 mEq/die di sodio, a seconda dell'apporto dietetico. A dieta senza sodio, il rene normale è capace di ridurre la sodiuria a valori trascurabili. In queste condizioni una sodiuria inferiore a 10 mEq/l indica l'esistenza di una normale capacità renale a trattenere sodio; una sodiuria superiore a 20 mEq/l può essere dovuta a una malattia renale, a uno stato di diuresi osmotica, all'uso di diuretici, o a insufficienza surrenalica. Il test è controindicato nell'insufficienza renale e nelle gravi tubulopatie.

Nella routine, la determinazione della sodiuria/die ha notevole interesse in svariate situazioni, come, ad es., nello studio dei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale e/o con insufficienza renale (informazioni sull'apporto dietetico di sodio effettivamente adottato dal paziente) e di quelli con calcolosi calcica (per i rapporti tra elevato apporto di sodio e ipercalcemia).

#### Potassio

Nel soggetto normale a dieta libera la potassiuria è in genere compresa tra 30 e 90 mEq/die. In presenza di ipopotassiemia, se la potassiuria è inferiore a 20 mEq/die si può ritenere che la capacità del rene a trattenere po-

tassio sia normale (genesì extrarenale del disordine); se i valori sono invece superiori a 20-30 mEq/die, ci si può trovare di fronte a una nefropatia con danno tubulare, a uso di diuretici, o iperaldosteronismo.

#### Cloruri

Nel soggetto normale a dieta mista l'escrezione urinaria dei cloruri è di 100-250 mEq/die. Aumenta in varie condizioni patologiche (morbo di Addison, fase poliurica di nefropatie tubulari, riassorbimento di edemi o di versamenti da grandi cavità, etc.); diminuisce in altre condizioni, come nell'iperaldosteronismo, nelle nefropatie oligo-anuriche, nella formazione di versamenti peritoneali e pleurici, nell'aumentata perdita di cloro per altre vie (vomito protratto, sudorazione profusa, fistole gastroenteriche, etc.). Il più preciso metodo di dosaggio dei cloruri urinari (come di quelli plasmatici) è quello potenziometrico mediante l'impiego di elettrodi iono-specifici; vengono anche dosati fotometricamente con metodo automatico (AutoAnalyzer®) basato sull'uso di tiocianato di mercurio. Nei piccoli laboratori non automatizzati è ancora oggi in uso il metodo titrimetrico di Mohr con soluzione titolata di nitrato d'argento.

#### Fosfati

I reni provvedono all'eliminazione di circa il 65% dei fosfati introdotti con la dieta (0,8-1,2 g/die); la restante quota è eliminata con le feci. Un aumento della fosfaturia può essere legato a una dieta ricca di fosforo, all'azione del paratormone, della calcitonina, o dei glucocorticoidi, alla somministrazione cronica di Vit. D, o di diuretici. Una dieta ipofosforica, la paratiroidectomia, l'insulina, l'ormone della crescita, diminuiscono la fosfaturia. La soglia renale dei fosfati è ridotta nell'iperparatiroidismo e in difetti tubulari complessi: una sua valutazione può essere ottenuta da un nomogramma interpretativo, derivato da studi di Walton e Bijvoet (valore normale del  $TmPO_4/GFR = 2,5-4,2$  mg/100 ml GFR).

#### Citrati

Il citrato è un acido organico prodotto dalle cellule tubulari. In questi ultimi anni sono stati sviluppati metodi enzimatici specifici per la determinazione dei citrati urinari, il che ha permesso di prestare un rinnovato interesse alla loro eliminazione, mal valutabile in passato a causa di difficoltà metodologiche. Si ritiene attualmente che i citrati urinari siano capaci di ridurre la formazione dei cristalli nelle u., e che l'ipocitraturia rappresenti una condizione di rischio per la comparsa di nefrolitiasi.

#### Magnesio

Al magnesio (eliminazione in soggetti sani: 6-10 mEq/die) è stato attribuito il 20% dell'attività urinaria totale di inibizione della precipitazione del fosfato di calcio. È ancora in discussione, però, l'esistenza di un deficit di magnesio urinario nei soggetti litiasici, in quanto la sua concentrazione urinaria è stata descritta, in studi diversi, come diminuita, normale o aumentata. In considerazione della correlazione positiva tra escrezione urinaria di calcio e di magnesio, all'ipercalcemia dovrebbe corrispondere generalmente un'ipermagnesuria: l'assenza di questo comportamento consensuale viene considerata come indicativa di rischio litiasico.

#### Calcio

I soggetti adulti normali eliminano mediamente tra 100 e 250-300 mg/die di calcio con le u. Nel corso dell'insuffi-

cienza renale, la calciuria si riduce progressivamente, con la diminuzione dei valori della clearance della creatinina.

Molto importanti, nella pratica clinica, sono le *iperparatiroidie*, condizioni in genere abbastanza agevolmente correggibili, e che si ritrovano in circa il 75% dei soggetti con calcolosi calcica. La iperparatiroidia viene in genere definita come eliminazione giornaliera di calcio superiore a 250 mg nella donna e a 300 mg nell'uomo, a dieta normocalcica (800-1000 mg/die).

Le *iperparatiroidie* possono essere distinte in *primitive* e *secondarie*.

Le forme *secondarie* si ritrovano in nefrouropatie congenite o acquisite (rene a spugna, reni policistici, acidosi tubulare, idronefrosi, etc.), in alcune malattie endocrine e dismetaboliche associate a rimaneggiamento osseo e, in particolare, nell'iperparatiroidismo, in situazioni iatrogene (somministrazione di Vit. D, di calcio, di alcalini).

Le forme *primitive* compaiono al di fuori delle condizioni sopra ricordate. I pazienti che ne sono affetti presentano valori disomogenei di calcemia, di fosforemia, di livelli ematici di paratormone e di 1,25-diidrocalciferolo, di fosfatemia e di idrossiprolinuria. Inoltre, modificano la calciuria in maniera disomogenea qualora l'apporto di calcio sia ridotto a 400 mg/die, o annullato con il digiuno per almeno 12 h. Questa eterogeneità ha suggerito alcune classificazioni, quali le seguenti.

*Iperparatiroidia da eccessivo apporto dietetico di calcio* (in genere si tratta di apporti > 1 g/die, spesso intorno a 1,5-2 g). L'annamnesi, il rientro nella norma della calciuria a digiuno, e a dieta normocalcica (1 g/die di calcio) consentono di identificarla.

*Iperparatiroidia riassorbitiva* (iperparatiroidismo normocalcémico o ipercalcémico): è indipendente dalla dieta, ed è accompagnata da un aumento dell'AMP ciclico urinario, della paratormonemia e dell'idrossiprolinuria; la calcemia è normale o aumentata. Sembra dovuta a un'aumentata sintesi di paratormone, con mobilitazione di calcio dall'osso e incremento di sintesi renale di 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, che, a sua volta, aumenta l'assorbimento intestinale di calcio. Alcuni AA. includono in questa entità anche i casi classici di iperparatiroidismo primitivo.

V. anche: IPERPARATIROIDISMO E IPOPARATIROIDISMO (VIII, 105). Secondo Pak esistono altre 2 forme maggiori di iperparatiroidia: l'*assorbitiva* e la *renale*.

a) *Iperparatiroidia assorbitiva*, della quale si possono distinguere 3 sottotipi:

il tipo I è caratterizzato da una normalizzazione della calciuria a digiuno, ma non a dieta ipocalcica (400 mg/die di calcio). Un carico acuto *per os* di calcio (1 g) induce rapidamente un aumento della calciuria; la calcemia è normale, la paratormonemia è ridotta o è ai limiti inferiori della norma; l'AMP ciclico urinario (cAMP) è normale o ridotto, e non è influenzato dall'apporto di calcio;

tipo II: una dieta con 400 mg/die di calcio riduce la calciuria al di sotto di 200 mg/die;

tipo III (iperparatiroidia assorbitiva ipofosfatemica): è simile alle forme precedenti, ma vi sono ipofosfatemica e diminuita soglia renale per i fosfati; sono talora presenti dolori ossei.

L'anomalia fondamentale dell'iperparatiroidia assorbitiva è costituita da un'eccessivo assorbimento intestinale di calcio, cui conseguono un aumento del carico renale filtrato e una riduzione dell'attività paratiroidica, con diminuzione del riassorbimento tubulare di calcio, e quindi iperparatiroidia: questa, a sua volta, impedisce la comparsa di ipercalcemia.

b) *Iperparatiroidia renale*: è definita da un'aumentata escrezione urinaria di calcio anche a digiuno, che si accentua sotto carico orale; l'AMP ciclico urinario, elevato a digiuno, si normalizza sotto carico calcico; la paratormonemia è mediamente aumentata.

Il disordine è attribuito a una perdita renale di calcio secondaria a un difetto tubulare che può interessare anche il riassorbimento di altri ioni (magnesio, sodio): la tendenza alla diminuzione della calcemia determina una stimolazione paratiroidica con conseguente stimolo al riassorbimento osseo e alla produzione renale di 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, che aumenta l'assorbimento di calcio intestinale e può contribuire ad amplificare il disordine. L'affezione tubulare è per lo più considerata come primitiva, ma una non rara presenza di infezioni urinarie apparentemente pre-

cedenti la comparsa di calcolosi può far supporre che il deficit tubulare possa talora essere acquisito.

Un'altra più semplice classificazione distingue invece le iperparatiroidie in *dieta dipendenti* e *dieta indipendenti* a seconda che la dieta ipocalcica normalizzi o meno la calciuria; in questo schema, una terza classe comprende le iperparatiroidie dell'iperparatiroidismo normocalcémico.

#### Ossalati

In condizioni normali la quota di ossalato escreta con le u. (valore normale < 0,53 mmol/die) deriva per la maggior parte dal metabolismo endogeno; per circa il 30% circa da quello della Vit. C, mentre solo il 10-15% è di provenienza esogena. L'iperossaluria è definita da un'escrezione giornaliera superiore a 0,80 mmol e può essere: a) congenita, da iperproduzione endogena; b) enterica, da eccessivo apporto, o da aumentato assorbimento.

L'importanza litogena dell'ac. ossalico è legata alla scarsa solubilità del suo sale di calcio, per cui un aumento dell'ossaluria, anche nell'ambito della norma, può causare una sovrassaturazione urinaria di calcio ossalato. Ciò ha portato a riconoscere come importante anche la condizione cosiddetta di *mild hyperoxaluria* (escrezione tra 0,53 e 0,80 mmol/die) e a fare addirittura prospettare che essa possa avere una responsabilità maggiore rispetto all'iperparatiroidia.

V. anche: OSSALOSI E IPEROSSALURIE (X, 2096); OSSALURIA (X, 2100).

#### Acido urico

L'ac. urico rappresenta nell'uomo la tappa finale del metabolismo purinico; viene totalmente filtrato dal glomerulo; nei tubuli si verificano processi di riassorbimento e di secrezione; la quantità finale escreta, che corrisponde a circa il 10% del carico filtrato, è mediamente compresa tra 250 e 750 mg/die. La quota di ac. urico escreta giornalmente è in relazione all'apporto e al metabolismo endogeno delle purine. A dieta ricca di purine l'eliminazione può salire sino a 1000 mg/die. Un'aumentata escrezione di ac. urico può tuttavia essere espressione di un'esaltato catabolismo endogeno; in effetti, il 25% dei soggetti con litiasi urica presenta iperuricemia anche sotto regimi ipopurinici. Infine, un'aumentata escrezione di ac. urico può conseguire a una dieta ricca in glicidi a rapido assorbimento, per le relazioni metaboliche tra *shunt* dei pentosofosfati e sintesi *ex novo* di purine.

In soluzioni a pH 5,57 esso si presenta per metà in forma dissociata (ione urato) altamente solubile, e per metà in forma indissociata (ac. urico), scarsamente solubile. Quest'ultima quota aumenta rapidamente con la riduzione del pH, e ciò ha notevole importanza nella litogenesi urica.

Questi elementi patogenetici compaiono, variamente associati, nei principali quadri clinici della litiasi urica:

a) nella cosiddetta forma idiopatica, che costituisce più del 50% dei casi, la formazione del calcolo è principalmente legata ai bassi livelli di pH urinario;

b) nella gotta primitiva normoescretiva, ove una ridotta capacità secretoria tubulare determina iperuricemia con normouricemia, è in gioco lo stesso momento patogenetico;

c) anche nella litiasi urica, associata a stati di disidratazione, sono presenti u. acide, ma un importante fattore di rischio aggiuntivo è rappresentato da un'elevata concentrazione urinaria di ac. urico;

d) in situazioni di iperalimentazione proteica e/o glicidica il fattore principale è rappresentato dall'iperuricemia, che può essere accompagnata o dissociata dall'iperuricemia;

e) l'iperuricemia è determinante anche nella gotta primitiva

ipersecretiva e in altre malattie caratterizzate da iperproduzione endogena di ac. urico con iperuricemia (sindrome di Lesch-Nyhan, difetti enzimatici, malattie mieloproliferative);

f) un'iperuricuria senza iperuricemia è invece in gioco in caso di difetti selettivi di riassorbimento e anomalie di escrezione tubulare su base congenita o iatrogena (tubulopatie e farmaci uricurici).

Anche da ricordare è che il 25-30% dei soggetti con calcolosi ossalocalcica presenta un'iperuricuria che, in 1/3 circa dei casi, è l'unica anomalia metabolica che le comuni indagini riescono a mettere in evidenza. Il ruolo dell'iperuricuria nella litiasi ossalocalcica non è del tutto chiarito. Cristalli di ac. urico e urato monosodico possono fungere da nuclei eterogenei per la cristallizzazione del calciossato; inoltre, l'adsorbimento di inibitori della cristallizzazione del calciossato sulla superficie dei cristalli di urato monosodico ne può determinare un'inattivazione.

V. anche: IPERURICEMIA (VIII, 277); GOTTA (VII, 601).

#### Indacaturia

Le u. del soggetto normale contengono piccole quantità di indacano, derivato dall'indolo che si forma nell'intestino, per azione della flora batterica sul triptofano (v.). L'indolo viene assorbito dall'intestino, ossidato, e coniugato a livello epatico a indossilsolfato (indacano).

L'indacaturia (v.n. < 20 mg/die) aumenta, spesso oltre 100 mg/die, in tutte le malattie intestinali nelle quali vi sia una stasi intestinale con crescita batterica, nel morbo celiaco dell'adulto, o comunque in presenza di una disfunzione ileale.

La somministrazione di antibiotici a largo spettro è in genere seguita, in queste circostanze, da un graduale ritorno a valori normali.

La ricerca viene classicamente effettuata con il reattivo di Obermayer (cloruro ferrico in ac. cloridrico concentrato) che, in presenza di un aumento dell'indacaturia oltre i livelli normali, causa la comparsa di una colorazione blu.

#### Sali biliari

Sintetizzati dal fegato (v. BILIARI ACIDI; FEGATO E VIE BILIARI) e riversati nell'intestino attraverso le vie biliari, i sali biliari non si ritrovano normalmente nelle u., ma vi compaiono (colaluria) in corso di ittero ostruttivo, nel quale il loro comportamento segue quello dei pigmenti biliari. Per la loro ricerca nelle u. si ricorre alla reazione di Pettenkofer (comparsa di colore rosso-violetto) dovuto alla reazione del furfurale (che si forma mettendo in contatto ac. solforico e saccarosio) con i sali biliari.

In passato era anche impiegata la prova di Hay, che consiste nel verificare l'eventuale precipitazione nelle u. di fiori di solfo (fenomeno secondario alla diminuzione della tensione superficiale causata dai sali biliari), che in u. normali galleggiano.

#### Enzimi

Numerosi enzimi (negli ultimi decenni ne sono stati identificati oltre 50), possono comparire nelle u. in seguito a processi di filtrazione glomerulare con incompleto riassorbimento tubulare, oppure essere liberati da elementi cellulari, a vari livelli dell'apparato urinario.

Lo studio della maggior parte delle enzimurie è difficoltoso: oltre ai problemi connessi con la corretta conservazione dei campioni e con la frequente necessità di una concentrazione o di un'ultrafiltrazione preanalitica, la determinazione è spesso ostacolata da fenomeni di inattivazione da parte delle u. e di un pH acido, da fenomeni

di denaturazione e di scissione in subunità dell'enzima, e dalla presenza di inibitori o di altre sostanze interferenti con la determinazione.

Nonostante queste difficoltà, lo studio di alcuni enzimi urinari ha potuto essere applicato con successo allo studio di determinate nefropatie, come le lesioni tubulari da antibiotici, in particolare modo aminoglicosidi, da mezzo di contrasto, da piombo, mercurio, cisplatino, litio, da nefropatie tubulointerstitiali e da rigetto del rene trapiantato.

Gli enzimi attualmente più studiati in nefrologia sono il lisozima, l'N-acetil-β-glicosaminidasi, l'alanina-aminopeptidasi e l'alfaglicosidasi. Larga diffusione nello screening delle leucociturie ha la determinazione dell'esterasi leucocitaria con strisce reattive.

a) *Lisozima*: in condizioni normali viene filtrato e riassorbito pressoché totalmente dal glomerulo. I livelli urinari aumentano in corso di leucemie mieloproliferative, per iperproduzione, e in condizioni di alterato riassorbimento tubulare nelle nefropatie già ricordate (interstiziali, da farmaci, nel rigetto del trapianto di rene, etc.).

b) *N-acetil-β-glicosaminidasi (NAG)*: ne sono particolarmente ricche le cellule prossimali del tubulo renale, mentre l'enzima è assente nelle vie urinarie e nei batteri.

c) *Alanina-aminopeptidasi (AAP)*: la si ritrova in traccia nel plasma, ma per il suo elevato peso molecolare non viene filtrata attraverso il glomerulo; è presente nell'orletto a spazzola delle cellule tubulari prossimali; la sua eliminazione urinaria aumenta precocemente e nettamente nel danno tubulare da aminoglicosidi.

Un discorso a parte merita la determinazione con reattivi su striscia dell'esterasi leucocitaria, introdotta nella pratica clinica solo in questi ultimi anni, con un test a lettura rapida. Indicativamente la sensibilità viene riportata come corrispondente a 5-15 leucociti per campo microscopico a 400 ×.

Si tratta di un'integrazione della lettura multiparametrica delle u. con strisce reattive, di indubbia utilità nella pratica clinica, in quanto la contemporanea positività per questo test e per quello dei nitriti rende altamente probabile la presenza di un'infezione urinaria, e può quindi utilmente indirizzare provvedimenti immediati al letto del paziente.

#### Ormoni

La determinazione di alcuni ormoni e di loro metaboliti normalmente eliminati con le u. rientra da tempo nella routine clinica. I più noti e diffusi nella pratica medica sono i metodi per la diagnosi di gravidanza (gonadotropina corionica [*Human Chorionic Gonadotropin*: HCG], glicoproteina secreta dalla placenta o da tumori trofoblastici); di feocromocitoma (catecolamine libere; ac. vanilmandelico; metanefrina); per lo studio della funzione corticosurrenalica, in condizioni basali, di stimolo o di soppressione (cortisolo; cortisolo urinario libero; 17-idrossicorticosteroidi; 17-chetosteroidi; aldosteronuria).

Notevole interesse hanno assunto in ambiente sportivo i metodi per l'identificazione di metaboliti degli steroidi anabolizzanti, largamente usati per migliorare le performance in alcuni sport: lancio del peso, nuoto, corsa, etc., che ha portato alla loro proibizione (il loro impiego era stato introdotto, in reparti dell'esercito tedesco, durante la II guerra mondiale per aumentarne l'aggressività).

#### Aminoacidurie

Lo studio delle aminoacidurie può essere fatto con specifico riferimento ai singoli aminoacidi o all'insieme degli aminoacidi eliminati con le u.



Test chimici sono ancora impiegati in indagini di *screening*, ma siccome sono spesso poco sensibili e specifici, sono stati ora quasi interamente soppiantati da indagini cromatografiche.

Per l'argomento si rinvia il lettore alle voci: AMINOACIDURIE; ALCAPTONURIA; CISTINURIA; FENILCHETONURIA. V. anche: AMINOACIDEMIA.

### Calcoli urinari

La calcolosi urinaria colpisce soprattutto il sesso maschile, con un rapporto maschio/femmina che varia, a seconda delle casistiche, tra 1,2:1 e 4:1; l'esordio clinico è più frequente tra i 30 e i 60 anni. Al momento dell'accertamento, in oltre il 90% dei casi, i calcoli sono situati nei calici, nel bacinetto e negli ureteri; nel 10% circa sono in vescica.

Secondo alcune indagini epidemiologiche, nei paesi occidentali ogni anno si osservano tra i 3000 e i 7000 casi di litiasi/milione di abitanti. La prevalenza globale della malattia è del 5-7% e raggiunge circa il 10% nella popolazione con più di 50 anni di età. Anche le recidive sono frequenti e interessano circa il 50% dei maschi e il 30% delle femmine entro il 14° anno dal primo episodio; la frequenza del fenomeno è più elevata nei primi 2 anni (circa il 20%) e si mantiene poi a livelli costanti (circa il 4% nei maschi e il 2% nelle femmine) negli anni successivi.

Circa l'80% dei calcoli è espulso spontaneamente.

La classificazione *etiologica* comprende le seguenti forme: 1) metaboliche (60-90%), con presenza di almeno un disordine metabolico tra i seguenti: ipercalcemia, iperuricemia, iperossaluria, cistinuria, xantinuria, 2,8-diidrossiadeninuria, alterazioni del pH urinario; 2) non metaboliche da causa nota (3-20%): infezioni urinarie, malformazioni dell'apparato urinario, somministrazione protratta di farmaci capaci di indurre disordini metabolici (alcalinizzanti, acidificanti, uricosurici, Vit. D, etc.); 3) idiopatiche (2-20%).

La classificazione basata sulla componente *chimica* principale distingue: 1) litiasi calcica (68-72%): in oltre il 60% dei casi si ritrova dell'ossalato di calcio; nel 25-40% del fosfato di calcio (brushite); in un 20-50% vi sono contemporaneamente ossalato e fosfato di calcio; 2) litiasi urica (6-22%): generalmente i calcoli sono formati soltanto da ac. urico e/o da urati («forma pura»); un'associazione con calcio ossalato si osserva nel 20-25% dei casi; quella con fosfato di calcio o fosfato ammoniomagnesiaco è rara; 3) litiasi fosfoammoniomagnesiaca, o di struvite (7-19%): i calcoli sono in genere formati da una mistura di triplofosfato ammoniomagnesiaco o «struvite» ( $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ ) e carbonatoapatite [ $Ca_{10}(PO_4)_6 \cdot CO_3$ ], e solo di rado esclusivamente da struvite; 4) litiasi cistinica (0,4-2,9%); 5) altre litiasi a componente rara: sono da ricordare quella 2,8-diidrossiadeninica e quella xantinica, legate a difetti genetici del metabolismo dell'ac. urico, che causano un aumento dell'escrezione urinaria, rispettivamente, di adenina, e di xantina e ipoxantina.

### Studio metabolico dei pazienti affetti da litiasi urinaria

Il comportamento di calciuria, ossaluria, fosfaturia, uricemia, magnesuria, sodiuria, etc., nelle condizioni di vita abituali del paziente, a dieta libera, ipocalcica (apporto di calcio 400 mg/die), normocalcica (apporto di 1 g di calcio/die) e in condizioni di digiuno, può essere esaminato secondo protocolli diagnostici che mirano a mettere in evidenza alterazioni metaboliche correggibili, eventualmente responsabili della calcolosi.

Un protocollo diagnostico ambulatoriale potrebbe essere articolato come di seguito indicato:

1) controlli ematochimici e urinari, nelle condizioni abituali di vita del paziente, con la sua alimentazione usuale;

2) nuovi controlli dopo almeno 3 giorni di dieta ipocalcica (400 mg/die di calcio);

3) esecuzione del «test del digiuno», secondo Nordin, che viene effettuato dopo almeno 12 h di digiuno (per evitare assorbimenti intestinali di Ca, P, e di idrossiprolina nelle ore precedenti il test); il paziente viene invitato a svuotare la vescia; gli si somministrano *per os* 300 ml di acqua deionizzata, si raccoglie l'u. prodotta nelle successive 2 h e si esegue un prelievo di sangue; i parametri considerati sono i seguenti: diuresi delle 2 h; creatinemia, creatinuria; calcemia, calciuria;  $Ca_u/creatinina_u$ ; fosforemia, fosfaturia;  $TmPO_4/GFR$ ; idrossiprolinuria; idrossiprolinuria/creatinina<sub>u</sub>;

4) un quarto gruppo di controlli dopo almeno 3 giorni di dieta standard normocalcica (1 g di calcio; 420 mg di magnesio; 150 mg di ac. ossalico; 1500 mg di fosforo).

Vengono inoltre eseguite determinazioni ripetute del pH urinario, un'urinocoltura con conteggio batterico e antibiogramma, lo studio del sedimento urinario su u. appena emesse, per ricercare anche un'eventuale cristalluria (v. fig. 3), e la determinazione della paratormonemia.

Le informazioni che si ottengono da questo protocollo permettono di identificare la presenza di condizioni di eccessiva eliminazione, assoluta o relativa alla diuresi, di uno o più componenti potenzialmente litogeni in condizioni basali, una diagnostica differenziale tra i differenti tipi di ipercalcemia (v. sopra), lo studio dell'uricemia, dell'iperossaluria e del comportamento del pH urinario.

Informazioni aggiuntive sono fornite dal «test del digiuno»: un incremento contemporaneo dei rapporti  $Ca_u/creatinina_u$  (valore normale < 0,150) e idrossiprolinuria/creatinina<sub>u</sub> (valore normale < 0,03) indica aumento del riassorbimento osseo netto: è riscontrabile nell'iperparatiroidismo, nell'ipertiroidismo, nel morbo di Paget.

Nelle litiasi calciche questo protocollo consente di evidenziare con precisione condizioni di ipercalcemia (eventualmente non presenti al momento di indagini casuali, in quanto il paziente ha ridotto l'assunzione di calcio) e di differenziarne i differenti tipi: l'interesse pratico è notevole, in quanto solo in un 20% delle nefrolitiasi calciche non è possibile rilevare alcuna alterazione metabolica predisponente (forme idiopatiche in senso stretto). Il protocollo consente inoltre di identificare la presenza di iperuricemia associata a ipercalcemia, e di non rare situazioni metaboliche in quella da infezione.

V. anche: UROLITIASI.

### Farmaci

Numerosi farmaci o loro metaboliti hanno un'eliminazione urinaria. Nella grande maggioranza dei casi il loro studio ha un esclusivo interesse per indagini di farmacodinamica.

In altre circostanze, invece, l'eliminazione urinaria dei farmaci o di loro metaboliti ha interesse al fine dell'accertamento di situazione di uso o abuso.

In particolare, la presenza nelle u. di anfetamine, metaboliti della cocaina (benzoylecgonina), metadone, benzodiazepine, barbiturici, può attualmente essere messa in evidenza, rapidamente e con buona attendibilità, con test immunoenzimatici semiquantitativi, in alternativa a metodi complessi, basati su cromatografia su strato sottile, gascromatografia, HPLC (*High-Pressure Liquid Chromatography*), e tecniche radioimmunoologiche.

La necessità di identificare l'uso di sostanze proibite durante competizioni sportive ha costretto a sviluppare tecniche di indagine molto sofisticate e costose, che richiedono l'impiego di metodiche in HPLC, gascromatografia, spettrometria, spettrometria di massa, oltreché di tecniche preliminari, spesso raffinate, di estrazione. Protocolli dettagliati e rigorosi regolano la raccolta delle u., l'identificazione del soggetto in esame, la conservazione e

l'invio dei campioni di u. al laboratorio e la possibilità di effettuare doppi controlli.

Nei Giochi Panamericani di Indianapolis, del 1987, sono stati previsti 5 *screenings* principali sulle u.: il primo è per l'identificazione di stimolanti volatili; il secondo per stimolanti non volatili, betabloccanti e oppiacei; il terzo per caffeina e pemolina; il quarto per gli steroidi anabolizzanti; il quinto per i diuretici.

### Urinocoltura

L'analisi della prevalenza dei batteri in causa nelle infezioni urinarie tra i pazienti ambulatoriali ritrova generalmente *Escherichia coli* in un 90% dei casi; *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, enterococchi, stafilococchi, ognuno nel 2-3%. In alcune statistiche statunitensi ed europee è stato rilevato un 10% o più di *Staphylococcus saprophyticus*.

Nei soggetti ospedalizzati, invece, la frequenza dell'*E. coli* è dimezzata, a favore particolarmente di microrganismi dei generi *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*.

In queste indagini solo l'aspirazione sovrapubica delle u. consente di evitare ogni contaminazione e la presenza di batteri ha un preciso significato indipendentemente dalla loro carica. Non si tratta, tuttavia, di un metodo che si presta a essere impiegato nei controlli di routine. Per questi viene preferito il conteggio batterico su u. del mitto intermedio, dopo accurata toeletta dei genitali. L'intervallo dalla minzione precedente deve essere di almeno 4 h; per questo motivo è preferibile eseguire l'esame sulle prime u. del mattino.

Quale sia il dato di conteggio discriminante per distinguere tra positività e negatività con contaminazione dell'urinocoltura, è ancora in discussione. Secondo gli studi svolti da Kass oltre 20 anni or sono, circa il 90% delle donne con pielonefrite cronica ha un conteggio batterico uguale o superiore a  $10^5$  per ml.

Inoltre, secondo una vasta esperienza, un valore di almeno 100.000 germi/ml, nella maggioranza dei casi è segno, non di contaminazione, ma di batteriuria «vera»: il 65-80% dei conteggi a questo livello si riconferma positivo a un successivo controllo; la conferma è del 90% se i controlli positivi sono due.

Su tali basi, si ritiene generalmente che questo valore, quando ripetutamente riscontrato nell'u. di soggetti asintomatici, permetta di distinguere in maniera affidabile la contaminazione dall'infezione.

Falsi negativi possono essere riscontrati in caso di recente uso di antibiotici, di elevata osmolalità urinaria, di concentrazione ureica urinaria particolarmente elevata o di basso pH, di carico idrico, di poliuria o di pollachiuria e, in generale, quando l'intervallo di tempo dalla precedente minzione sia stato troppo breve.

Negli scorsi anni Stamm ha messo in discussione la validità del valore di  $10^5$  come limite di positività dell'urinocoltura, almeno per le pazienti sintomatiche, nelle quali è risultata diagnostica di infezione da coliformi la presenza di un conteggio  $10^2$ /ml. In questa stessa indagine, un conteggio uguale o superiore a  $10^5$  era presente solo nel 51% dei casi in cui gli agenti patogeni fossero coliformi. Una situazione analoga è stata segnalata per *Proteus* e *Staphylococcus saprophyticus*. Il concetto non sembra invece valido per altri tipi di stafilococchi.

In relazione a ciò, clinici e microbiologi sono stati recentemente invitati a modificare il loro approccio alla diagnosi e al trattamento delle infezioni acute sintomatiche.

Particolarmente in caso di disuria e/o pollachiuria, è inoltre necessario confrontare il dato dell'urinocoltura

con quello del sedimento urinario. In queste condizioni la coesistenza di un conteggio batterico di almeno  $10^5$  germi/ml con piuria indica con sicurezza un processo infettivo in atto; una piuria con coltura ripetutamente negativa è spesso indizio di infezione da clamidia, la cui presenza dovrà essere confermata con test su striscio.

Complementare all'esecuzione del conteggio batterico è l'identificazione del o dei batteri in causa e della sensibilità agli antibiotici: poiché molti laboratori eseguono questa precisazione solo quando i conteggi sono uguali o superiori a 100.000/ml, qualora la si desideri in presenza di conteggi minori, lo si dovrà specificare nella richiesta.

I metodi fondamentali per saggiare la sensibilità ai farmaci sono 3: la diluizione in brodo, la diffusione su piastra o su dischi: quest'ultima è la più semplice e pratica. Il metodo si applica tuttavia bene a patogeni a rapida crescita, e non a quelli a lento accrescimento.

V. anche: URINOCOLTURA.

### Bibliografia

- Cowart V., *J.A.M.A.*, 1986, **256**, 3068.  
 François B., Perrin P., *Urinary Infection: Insights and Prospects*, 1983, Butterworths, London.  
 Graff Sister L., *A Handbook of Routine Urinalysis*, 1983, Lippincott, Philadelphia.  
 Hricik D. E., Smith M. C., *Proteinuria and Nephrotic Syndrome*, 1986, Year Book, Chicago.  
 Piccoli G., Varese D., Rotunno M. L., *La lettura del sedimento urinario*, 1983, Ed. Centro Scientifico Torinese, Torino.  
 Ross D. L., Neel A. E., *Textbook of Urinalysis and Body Fluid*, 1983, ACC Norwalk, Connecticut.  
 Stamm W. E., Counts G. W. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1982, **307**, 463.  
 Tapsall J. W., Taylor P. C. et al., *Lancet*, 1975, **2**, 637.  
 Vercellone A., Piccoli G. et al., *Nefrologia*, UTET, Torino, in corso di stampa.

GIUSEPPE PICCOLI E MICHELE ROTUNNO