

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
Direttore : Prof. G. C. DOGLIOTTI

tesi
i Laurea

RICERCHE SULLA MORFOLOGIA E SUL SIGNIFICATO DELLA
DEGENERAZIONE CELLULARE A SFERULE JALINE
ATTRAVERSO LO STUDIO DEL SEDIMENTO URINARIO.

PIER LUIGI CAVALLI

Anno Accademico 1959-60

I N D I C E

INTRODUZIONE	pag. 1
ATTUALI VEDUTE SULL'EZIOPATOGENESI DELLE SPERULE JALINE	" 9
MATERIALE DI STUDIO	" 13
METODOLOGIA	" 16
CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE DELLE SPERULE JALINE NELLE URINE	" 21
CARATTERISTICHE TINTORIALI DELLE SPERULE JALINE NELLE URINE	" 29
PRESI DELLA DEGENERAZIONE A SPERULE JALINE NELLA CASISTICA CLINICA	" 32
DISCUSSIONE	" 35
VARIANTAZIONE CLINICA	" 48
RIASSUNTO	" 52
BIBLIOGRAFIA	" 65

I N T R O D U Z I O N E

Nel corso di processi morbosi che colpiscono i reni non è infrequente riscontrare, a livello dell'epitelio tubulare, e particolarmente di quello prossimale, un'alterazione morfologica caratterizzata dalla presenza nel citoplasma di goccioline di un materiale omogeneo, traslucido, astrutturato, fortemente rifrangente. In base all'aspetto morfologico e alle caratteristiche fisiche di queste goccioline l'alterazione è comunemente nota col termine di "degenerazione a sferule jaline". Questo reperto è stato segnalato già da lungo tempo, e non è peculiare dell'epitelio tubulare renale, perché è stato pure riscontrato in cellule di altri organi e tessuti, ad esempio nelle cellule epatiche, nelle cellule della mucosa intestinale, nelle cellule basofile dell'ipofisi e in cellule ematiche.

Si è notato inoltre che la presenza di tipiche sferule jaline nell'epitelio tubulare non è caratteristica costante di determinate malattie renali, ma si presenta inco-

stantemente in quasi tutte le nefropatie mediche, alcune di esse secondarie a malattie sistemiche, ad esempio nel lupus erithematodes disseminato e nella mielomatosi multipla (Allen).

Senza risollevere l'annosa questione sulla distinzione tra degenerazione e infiltrazione, cara alla vecchia patologia cellulare, ma difficile da determinarsi all'atto pratico, noi useremo il termine di degenerazione nel significato più ampio, che oggi comunemente le si attribuisce, di distrofia, alla cui base vi è un'alterazione del metabolismo cellulare che condiziona l'alterazione morfologica della cellula e che comporta la comparsa di sostanze abnormali. La sostanza abnorme nel caso particolare è rappresentata dalla "sostanza ialina", termine alquanto vasto, usato in istologia patologica per tutti quei materiali abnormali di aspetto fisico omogeneo, traslucido, rifrangente, i quali riconoscono però patogenesi diverse a seconda del processo morboso da cui sono originati, ed hanno composizione chimica diversa e differenti caratteristiche tintoriali.

Particolare interesse, per gli scopi che si prefigge questa tesi, riveste il destino delle sferule jaline nelle cellule dell'epitelio tubulare.

Secondo gli Autori che si sono interessati a fondo dell'argomento, l'alterazione non è irreversibile, e, allontanata la causa, nei casi in cui questa è conosciuta - e si tratta generalmente dei casi in cui l'alterazione è stata provocata ad arte - le sferule scompaiono in un tempo più o meno lungo.

Da molti Autori è stata posta in evidenza in maniera inconfutabile la possibilità che la cellula espella nel lume tubulare il proprio contenuto jalino. Questo fatto concorda col reperto da noi talora osservato di sferule libere e di sferule inglobate nei cilindri urinari. Per quanto riguarda questi ultimi le sferule possono depositarsi nel substrato fondamentale di esso, unitamente ad altri elementi dando origine ad un cilindro misto. Altre volte la secrezione massiva e contemporanea da parte di più cellule di numerose sferule jaline determina la formazione di un cilindro a gocce jaline (cilindro colloideo) e allorquando in esso

per meccanismi che non è il caso qui di indagare, le sferule vengono a fondersi in una massa compatta costituisce un cilindro cereo (fig.). Il reperto è già stato segnalato da altri Autori (Cornil, Jackson, Ulrick), per quanto esista in letteratura una notevole concusione di termini nell'aggettivazione dei cilindri, a questo riguardo.

Un'altra possibile evenienza, che è la più frequente a verificarsi, è che la cellula intera, col suo contenuto ialino, cada nel lume tubulare. Il riscontro di cellule tubulari nel sedimento con o senza inclusioni in corso di nefropatie acute o croniche, è assai frequente, ed è quindi probabile che il meccanismo di distacco sia solo parzialmente imputabile alla degenerazione ialina. Però quando il contenuto cellulare di sferule è cospicuo, esso può, secondo l'opinione di diversi Autori, turbare la normale economia della cellula e farla soccombere.

Oltre che ritrovarsi libere nel sedimento queste cellule possono entrare a far parte, col loro contenuto ialino, di un cilindro misto od epiteliale.

Il riscontro di sferule jaline nel sedimento urinario è già stato fatto da alcuni Autori. Bizzozzero⁽⁵⁾ nel 1885 segnalò in un caso questo reperto caratteristico, e, dopo di lui, tra gli altri, Ulrick, Lutz e Schugt⁽²³⁻¹⁰⁾. Per quanto segnalata, l'alterazione viene però generalmente ignorata dai manuali e dagli atlanti sui sedimenti urinari, anche recenti (Fittipaldi - Lippmann e Richard-Rieder), e fu sempre studiata di preferenza sulle sezioni istologiche renali. La ragione di questo scarso interesse è da ricercarsi probabilmente nel fatto che l'esame del sedimento urinario ha sempre interessato più il clinico che il patologo, e, mediante studio del sedimento urinario a fresco, come si è soliti eseguire nella pratica clinica, l'alterazione può passare facilmente inosservata o essere falsamente interpretata. Inosservata perché è difficile distinguere nei sedimenti particolarmente ricchi di elementi figurati la presenza di sferule jaline. Falsamente interpretata in quanto le sferule libere possono essere concluse con emazie, miceti, o goccioline di grasso libere e quelle in cellule con frammenti di nuclei o gocce lipidiche.⁽¹⁹⁾

Si ha infatti l'impressione che molti "segni di degenerazione grassa" delle cellule tubulari segnalati dalla letteratura, fossero in effetti "segni di degenerazione jalina".

La ricerca delle sferule jaline nel sedimento urinario non costituisce ovviamente un indizio sicuro dell'esistenza del processo a livello del rene perché, mentre il riscontro delle sferule ci assicura dell'esistenza della degenerazione jalina nel rene, il mancato riscontro non ci dà la certezza del contrario. Noi abbiamo visto tuttavia che la ricerca paziente e ripetuta su sedimenti arricchiti evidenzia la presenza di questi segni di degenerazione jalina più frequentemente di quanto lo scarso interesse in proposito dimostrato dalla letteratura lasci supporre.

Un altro elemento di dubbio è costituito dal fatto che il sedimento urinario raccoglie gli elementi figurati di tutto l'apparato uropoietico, dalle parti più alte del nefrone alle più basse vie escrettrici urinarie. Ora si è detto, all'inizio di questa trattazione, che la degenerazione a sferule jaline non è esclusiva dell'epitelio tubu-

lare renale, quindi, presumibilmente, alterazioni simili potrebbero riscontrarsi nelle cellule delle vie escrettrici urinarie, in preda a processi patologici di varia natura. Questa possibilità è stata da noi tenuta presente e ritorneremo in seguito su questo aspetto del problema.

Ci è sembrato comunque che valesse la pena di affrontare lo studio di questo tipo di degenerazione ricercandone sistematicamente i segni nel sedimento urinario, e questo perché, non ostante le limitazioni del metodo, cui abbiamo accennato, esso permette tuttavia il "depistage" di questi segni in un'ampia casistica clinica, trattandosi di modalità tecniche relativamente semplici e naturalmente del tutto innocue. Infatti l'ostacolo maggiore per lo studio delle alterazioni istologiche umane durante una malattia è dato dalla difficoltà nel procurarsi il materiale di studio, essendo la pratica della biopsia oltre che non sempre innocua, anche non sempre eseguibile per ovvie ragioni. D'altra parte con tutte le sue limitazioni, lo studio del sedimento urinario ha il vantaggio di permettere di seguire nel tempo l'espressione di alcuni processi patologici, e, se rettamente

eseguito, può costituire un prezioso metodo, fonte indiretta di notizie sullo stato anatomico dei reni.

ATTUALI VEDUTE SULL'EZIOPATOGENESI DELLE SFERULE JALINE

La teoria più antica per spiegare il meccanismo di formazione delle sferule jaline è quella che vede in questa alterazione un semplice fenomeno di accumulo di proteine plasmatiche, filtrate attraverso i glomeruli e riassorbite dalle cellule tubulari. Con l'estendersi degli studi su quest'argomento si è visto però che la questione non si poteva porre in termini così semplici, e questa teoria non è attualmente più accettata in questa formulazione.

Allo stato attuale delle ricerche sulla degenerazione a sferule jaline nell'epitelio tubulare del rene, due sono le interpretazioni eziopatogenetiche che si contendono il campo. Una si riallaccia direttamente alla teoria precedente, accettandone, pur attraverso qualche modificazione, il principio fondamentale; l'altra invece, considera le sferule come il risultato di una "metamorfosi" dei mitocondri delle cellule tubulari, causata da alterazioni metaboliche delle cellule stesse.

Oliver e Coll. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ riprodussero sperimentalmente

la degenerazione a sferule ialine nell'epitelio tubulare renale dell'animale mediante introduzione parenterale di materiale proteico eterologo e omologo. Essi poterono così studiare le varie fasi del processo di formazione delle sferule ialine, valendosi dei mezzi d'indagine dell'istochimica, della biochimica e dell'immunologia. Sulla base dei risultati ottenuti Oliver ripropone, in una formulazione più moderna, l'antica teoria dell'atrocitosi. Egli pensa che le proteine filtrate attraverso la membrana glomerulare vengano riassorbite dall'epitelio tubulare renale e metabolizzate probabilmente a livello dell'interfacies mitocondrio-citoplasmatica, dove si suppone che l'attività enzimatica sia massima. Questa funzione viene esplicata dalla cellula tubulare già in condizioni normali, per il ricupero di quella piccola quota di proteine che passano normalmente attraverso il glomerulo. Quando, però, la concentrazione intracellulare della proteina riassorbita aumenta, o per eccessivo assorbimento o per qualche difficoltà nella sua elaborazione metabolica - come avviene ad esempio nel caso di proteine eterologhe - va incontro ad accumulo e compare il meccanismo ac-

cessorio della formazione di sferule ialine. Le sferule ialine deriverebbero perciò dai mitocondri, nei quali le proteine del filtrato glomerulare vengono attivamente e specificamente incorporate e risultano pertanto costituite chimicamente da una combinazione dell'eccesso di proteine e di sostanze mitocondriali (enzimi, fosfolipidi, DPN, RNA).

Il più convinto assertore della tesi contraria è invece l'Allen⁽³⁾, che nella genesi delle sferule ialine rigetta l'intervento di un assorbimento di proteine da parte delle cellule tubulari, ma considera dette sferule come un'alterazione dei mitocondri, espressione morfologica di un perturbamento delle pressioni osmotiche a livello della cellula. L'Allen stesso pone poi l'ipotesi che la causa più frequente delle alterazioni osmotiche locali che provocano la comparsa di sferule ialine sia l'ischemia renale.

Un elemento apportato da Allen per confutare la genesi atrocitosa della degenerazione a sferule ialine è l'osservazione di Opie⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ che ha ottenuto la formazione di sferule ialine immergendo fette di rene in soluzioni ipotoniche.

Infine ricordiamo che alcuni Autori hanno ottenuto
in via sperimentale l'insorgenza di questa degenerazione in
animali in cui avevano provocato una carenza di potassio⁽²⁴⁾.

MATERIALE DI STUDIO

... a presso ... casi, che

suddiviso :

Glomerulonefrite acuta diffusa	casi 11
Glomerulonefrite parcellare	" 3
Glomerulonefrite cronica	" 19
Glomerulonefrite cronica a secrezio nefrosico	" 7
Glomerulonefrosi pura	" 3
Rene policistiche	" 4
Pielonefrite cronica	" 36
Iperensione essenziale	" 6
Rene da shock	" 6
Tubolopatie	" 9
Malattie urologiche senza compartecipazione renale	" 1
Lupus erithematodes disseminato	" 6
Mielomatosi multipla	" 2
Varie	" 11

Quest'ultima voce comprende :

- 2 casi di nefrite interstiziale acuta
- 1 caso di infarto renale
- 1 " di carcinoma renale
- 1 " di necrosi corticale bilaterale

grosi di pielonefrite è stata confermata mediante agobiopsia
renale

st

sio

ecc

no e m

ento, s

pratiche

M E T O D O L O G I A

Le urine emesse con minzione spontanea nell'uomo e prelevate con catetere nella donna sono state dapprima esaminate a fresco per una valutazione quantitativa degli elementi figurati secondo la prassi corrente (numerazione per campo microscopico a 1000 ingrandimento). Abbiamo eseguito in alcuni casi il conteggio degli elementi figurati contenuti nel sedimento delle 24 ore secondo la tecnica di Addis (1).

La distinzione tra i granulociti e le cellule di probabile origine renale è stata fatta solo dopo colorazione, applicando i criteri suggeriti da Addis (1) e Rofe (20), interpretati da criteri in uso presso l'ambulatorio di Nefrologia della nostra Clinica.

Dopo l'esame a fresco i sedimenti sono stati arricchiti mediante centrifugazione di quantità più o meno variabili di ossalato di calcio per conoscere l'entità degli elementi presenti. Per la dimostrazione si è usata una goccia di albumina gelatinosa di Mayer, su vetrino coprioggetto e dispersi immedia-

tamente per la fissazione in una miscela di alcool ed etere in parti eguali.

Per la colorazione sono stati eseguiti i seguenti metodi :

Colorazione di Papanicolaou e Traut ⁽¹⁸⁾	} in tutti i casi in alcuni casi
Colorazione di Van Gieson ⁽¹⁾	
Colorazione Gram Weigert per la fibrina ⁽²¹⁾	
Metodo per i corpi di Russel	
Metodo all'alloxana ⁽¹¹⁾	
Metodo di Skiff per i gruppi aldeidici	

In quasi tutti i pazienti abbiamo proceduto ad osservazioni ripetute. Nei casi in cui le condizioni non si sono modificate durante il periodo della nostra osservazione abbiamo condensato i nostri reperti in un responso unico; quando sono intervenute modificazioni si è invece proceduto ad una esposizione più dettagliata dei dati. Per tutti i casi seguiti abbiamo specificato se le sferule erano libere, incorporate nelle cellule o nei cilindri. La presenza delle sferule è stata segnata con dei (+), da 1 a 4, con un criterio valutativo grossolanamente basato sulla loro fre-

quenza per campo microscopico, considerando :

- + la presenza di una sferula libera o in cellule ogni 20 campi microscopici circa
(per quanto riguarda i cilindri abbiamo usato questa notazione anche in presenza di un solo elemento in tutto il preparato)
- ++ la presenza di una sferula ogni 10 campi microscopici
- +++ la presenza di una sferula ogni 5 campi microscopici
- ++++ la presenza in quantità maggiori.

Inoltre abbiamo tenuto conto degli elementi figurati del sedimento, del valore della densità urinaria, nell'entità dell'albuminuria delle prove di funzionalità renale. Anche per gli elementi figurati del sedimento valutati quantitativamente a fresco e differenziati, come abbiamo detto, dopo colorazione ci si è valse di una notazione di comodo mediante l'uso del segno (+), seguendo questo criterio :

- + per un numero inferiore a 2-3 elementi per campo microscopico
- ++ per un numero di circa 8-10 elementi
- +++ per un numero di circa 15-20 elementi
- ++++ per un numero di circa 30-40 elementi
- +++++ quando gli elementi erano presenti a tappeto.

Comprendiamo la relatività di questo criterio di valutazione quantitativa. D'altra parte a causa della difficile evidenziazione delle sferule a fresco non ci è stato possibile fare altrimenti.

In molti casi è stato eseguito il conteggio secondo il metodo di Addis⁽¹⁻⁸⁾ degli elementi figurati urinari eliminati con le urine nelle 24 ore, che permette tuttavia una valutazione quantitativa esatta solo delle cellule in degenerazione jalina, non delle sferule libere o contenute in cilindri.

Come esempio riportiamo i valori riscontrati in un caso di glomerulonefrite acuta diffusa seguita per due mesi

	20/II	22/II	26/II	6/III
globuli rossi	94.000.000	65.000.000	67.000.000	18.000.000
globuli bianchi	6.860.000	3.600.000	1.760.000	120.000
cellule renali	91.140.000	41.400.000	14.240.000	2.880.000
cellule contenenti SJ	1.093.000	414.000	284.800	-
cilindri	600.000	600.000	500.000	100.000
	28/III	4/IV	10/IV	
	4.500.000	3.000.000	2.000.000	
	810.000	2.100.000	1.410.000	
	3.690.000	7.900.000	1.590.000	
	73.800	-	15.900	
	50.000	50.000	-	

Per quanto riguarda l'albuminuria abbiamo riportato la concentrazione delle proteine nell'urina espressa in grammi per mille nei casi in cui essa è risultata dosabile all'albuminometro di Esbach; per i casi in cui l'albuminuria era indosabile ci siamo valse delle indicazioni grossolane ma di uso corrente.

CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE DELLE SFERULE JALINE NELLE URINE

Le sferule jaline hanno forma rotondeggiante, a contorni molto netti e ben delimitati.

A fresco esse appaiono incolori, tutt'al più sfumate in un lieve colore verdognolo. La caratteristica più saliente è la loro compattezza, e questo elemento rappresenta infatti uno dei criteri che ne permettono la distinzione, sia a fresco, sia dopo colorazione, dalle emazie.

Alcuni tipi di miceti possono, per il loro aspetto morfologico a fresco, confondersi con le sferule jaline. Però la colorazione di Papanicolaou (fig.), dalla quale assumono i coloranti basofili, permette di dirimere il dubbio.

Esse non presentano nella loro massa soluzioni di continuo, tutt'al più, nelle più grandi, sono presenti alcune incisure intrasferulari, in numero da una a cinque (fig.). Queste piccole incisure non raggiungono, secondo le nostre osservazioni, i limiti periferici della sferula, ma sono generalmente raggruppate al centro di essa e noi cre-

diamo che siano imputabili agli effetti della disidratazione effettuata durante il procedimento di colorazione, non essendo visibili a fresco.

Le dimensioni variano notevolmente, ma il diametro è sempre compreso tra valori di 1-5 micron; le più piccole si confondono con i granuli citoplasmatici, dai quali si suppone che derivino per progressivo ingrandimento (Oliver-Allen).

Le cellule contenenti sferule ialine si presentano sempre di forma rotonda o rotondeggiante: non abbiamo mai osservato cellule poligonali o cellule riferibili morfologicamente agli strati superficiali dell'epitelio di rivestimento delle vie escrettrici urinarie con sferule ialine incluse. Talora sono presenti cellule dell'epitelio transizionale contenenti inclusi citoplasmatici di una certa entità. Esse sono facilmente riconoscibili sia per le caratteristiche morfologiche della cellula, sia per la netta basofilia degli inclusi (fig.). Il diametro delle cellule varia da 10 a 18 micron, salvo rarissime eccezioni rappresentate da cellule giganti di 40-70 micron fino a 110 micron (fig.)

che abbiamo riscontrato, in soggetti affetti da anuria conseguente a tubulopatia acuta, nei primi giorni di ripresa della diuresi.

Dobbiamo ricordare a questo proposito che la presenza nel sedimento urinario di cellule giganti plurinucleate, contenenti talora inclusi, è stata descritta nella "malattia citomegalica da inclusi"⁽²²⁾ come pure nell'uretrite erpetica⁽¹³⁾. Mentre nella prima malattia le cellule sono sicuramente di origine renale in quanto sono state messe in evidenza in sezioni istologiche, e gli inclusi sono intranucleari, nella seconda provengono dall'epitelio uretrale e gli inclusi sono contenuti nel citoplasma. Noi non possiamo esprimere alcuna osservazione sulle caratteristiche morfologiche e tintoriali di queste cellule e degli inclusi non essendo venuti sotto la nostra osservazione pazienti affetti da queste malattie.

La membrana citoplasmatica delle cellule con segno di degenerazione a sferule ialine è in genere ben conservata, con limiti abbastanza netti. Sovente il procedimento tecnico di strisciamento degli elementi cellulari ne provo-

ca la rottura. Altre volte però, la rottura della membrana cellulare è secondaria al processo morboso: nelle glomerulonefriti acute, ad esempio, si rinvengono numerose cellule epiteliali renali, con membrana citoplasmatica degenerata e spezzettata e con fuoruscita delle sferule.

Il citoplasma delle cellule si presenta in genere più o meno marcatamente basofilo, sempre alquanto degenerato, talora estremamente scuro, mai comunque con le caratteristiche ottiche di un citoplasma indenne (uniformità della sostanza fondamentale, della colorazione, ecc.).

Queste cellule sono dotate, per lo più, di nucleo unico. Le cellule sono talora binucleate (fig. 54) e le rare cellule giganti anche plurinucleate (sino a 8-12 nuclei) (fig. 55). Le cellule binucleate sono, secondo le nostre osservazioni, relativamente frequenti nella glomerulonefrite acuta e nel lupus erithematodes, mentre le cellule giganti plurinucleate, come si è detto, sono state da noi riscontrate unicamente nelle tubulopatie acute. Anche i nuclei si presentano frequentemente degenerati, con segni di carioressi e di cariolisi. E' possibile quindi confondere, con l'esame a fresco, frammenti di nuclei in carioressi con

veri e propri nuclei; oppure nuclei in avanzata cariolisi possono passare inosservati, ed è possibile in questo caso interpretare una sferula ialina come un nucleo (fig.).

La valutazione esatta del numero dei nuclei e il rilievo delle caratteristiche nucleari, può essere fatta solo dopo colorazione. Il numero delle sferule ialine contenute nelle cellule è estremamente vario. Generalmente il numero delle sferule è inversamente proporzionale alla loro grandezza, per quanto si riscontrino anche cellule con un'unica sferula di diametro relativamente piccolo (fig.). Varia è anche la disposizione delle sferule nel citoplasma: talora esse sono disposte alla periferia, altre volte nel centro della cellula, specialmente quando la cellula contiene una sferula unica. In qualche caso si ha l'impressione di notare un tentativo della cellula di espellere le sferule, che si presentano protrudenti alla periferia cellulare (fig.). Allen ha segnalato un reperto simile nelle sezioni istologiche.

Allorquando la sferula è di dimensioni piuttosto grandi, è sovente circondata da un orletto di demarcazione

caratterizzato da una rarefazione citoplasmatica perisferulare, cosicché la sferula risulta isolata dalla massa fondamentale citoplasmatica (fig.). Se quest'orletto rappresentasse un fenomeno vitale potrebbe venire interpretato come il segno di un'assenza di rapporti vitali tra citoplasma e sferula, e ciò potrebbe significare che la sferula ha ormai raggiunto dimensioni tali che non può essere più riassorbita ed elaborata dal citoplasma, ma viene a rappresentare un corpo estraneo incluso. L'ipotesi è suggestiva, però il fatto che in qualche cellula, con o senza sferule jaline, si ritrovi un orletto simile attorno al nucleo, fa sospettare che l'insorgenza di questo elemento sia provocata dagli artifici della fissazione e della disidratazione, non essendo concepibile che il citoplasma possa essere ancora capace di manifestazioni vitali senza la partecipazione del nucleo.

Le sferule jaline possono anche essere presenti nei cilindri (fig.), sia libere (fig.), sia incluse nelle cellule costituenti i cilindri epiteliali. Il reperto di sferule jaline libere nei cilindri è piuttosto raro.

Le sferule presentano in questo caso le stesse caratteristiche di quelle contenute nelle cellule, ma hanno generalmente dimensioni più piccole. La confusione con i cilindri ematici è, in questo caso, molto facile. Può essere di utilità, nell'esame a fresco, il colore degli elementi in oggetto: biancastro nel caso di sferule, giallo rossastro in caso di emazie. La colorazione secondo Weigert dirime, come vedremo, ogni dubbio.

Più raro ancora è il riscontro di cellule con segni di degenerazione jalina contenute nei cilindri epiteliali (fig. 7). In questi casi le cellule presentano le stesse caratteristiche morfologiche di quelle libere. Quando sono numerose esse risultano compresse vicendevolmente e le membrane citoplasmatiche non sono sempre bene osservabili (fig. 7). Queste cellule presentano generalmente segni di maggior degenerazione delle cellule libere, probabilmente in conseguenza del maggior tempo intercorso tra il distacco dalla membrana basale e il passaggio nell'urina. Anche in questo caso le sferule non sono mai di proporzioni notevoli, come può accadere nelle cellule libere. Le di-

mensioni sono comunque tali (3-5 micron) da renderle facilmente distinguibili dalla degenerazione a fini granuli eosinofili, molto più facilmente e comunemente riscontrabili nei cilindri sia epiteliali sia ialino-granulosi.

CARATTERISTICHE TINTORIALI DELLE SPERULE JALINE NELLE URINE

Le sferule jaline sia libere che incluse in cellule o in cilindri presentano una netta affinità tintoriale per l'eosina e l'orange. Questi due coloranti non danno risultati brillanti se usati separatamente su materiale strisciato e fissato in alcool-etero, ma quando agiscono sinergicamente come avviene nel metodo di Papanicolaou⁽⁸⁾, colorano intensamente in rosso arancione le sferule. L'intensità della colorazione è sempre molto marcata ed il colorante è difficilmente estraibile con alcool. Quest'ultima caratteristica è nel nostro materiale prerogativa delle sferule e dei cilindri formati dalla fusione di esse, con esclusione di tutti gli altri elementi.

Spiccata è l'affinità tintoriale delle sferule jaline per il violetto di genziana usato nel metodo Gram-Weigert⁽²¹⁾ per fibrina. Le sferule si colorano in violanero e rimangono evidenti anche dopo prolungata differenziazione in olio di anilina-xilolo. Gli unici elementi, oltre le sferule, che resistono ad una differenziazione pro-

lungata sono alcuni tipi di miceti. Pertanto l'elettività di questa colorazione nei riguardi delle sferule, affermata da Randerath, ha valore solo quando la degenerazione è studiata su sezioni istologiche del rene, ma non per lo studio del sedimento, essendo questi miceti spesso presenti nell'urina.

Le sferule ialine non sono dotate di alcuna affinità per la fuxina: con il metodo Van Gieson⁽⁴⁾ assumono l'acido picrico e non si colorano con il metodo di Russel per i corpi fucsiofili assumendo invece il colore di contrasto (verde jodio).

Abbiamo effettuato anche colorazioni istochimiche per mettere in evidenza alcune caratteristiche della loro composizione. Per l'evidenziazione del radicale $-NH_2$ è stato usato il metodo all'allossana⁽¹¹⁾. Con questo metodo le sferule sono nettamente colorabili in rossastro: la colorazione però si diffonde rapidamente nel citoplasma per cui l'osservazione del fenomeno deve essere tempestiva.

La reazione di Skiff per i gruppi aldeidici è risultata per lo più debolmente positiva, ma comunque così netta

come viene descritta in sezioni istologiche a livello del rene.

Dobbiamo aggiungere infine, come caratteristica chimica, l'insolubilità delle sferule nei solventi dei grassi (alcool, etere, xilolo). Questa caratteristica conferma la natura proteica di questi elementi e permette l'eliminazione dal preparato di gocciole di lipidi sovente presenti sia nelle cellule, sia nei cilindri, sia libere.

- FIGURA 1 - Cellula gigante (diametro 110 micron), plurinucleata con incluse due sferule ialine. Da notare le alterazioni degenerative citoplasmatiche.
In un caso di tuberculosi da sali di metalli pesanti (Hg). Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050).
- FIGURA 2 - Cellula anucleata con sferule (blu).
In un caso di nefrite interstiziale acuta.
Colorazione sec. Weigert-Lill. Scarminio. Ingr. x 1050.
- FIGURA 3 - Come al precedente. Da notare la presenza di frammenti nucleari.
Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050).
- FIGURA 4 - Cellula mononucleata con sferule di varie dimensioni e disposizione. Nucleo in parte piccoso e carioli-si. Assenza di orlo perisferulare. In un caso di glomerulonefrite acuta. (Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050).
- FIGURA 5 - Sferula ialina che si sta distaccando da una cellula binucleata. In un caso di lupus erithematodes. Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050.
- FIGURA 6 - Cellula dell'epitelio di transizione con inclusi basofili. Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050.
- FIGURA 7 - Cilindro epiteliale a sferule ialine in un caso di pielonefrite. Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050.
- FIGURA 8 - Cilindro a sferule ialine in un caso di grave ipopotassiemia. Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050.
- FIGURA 9 - Gruppo di miceti. Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050.
- FIGURA 10 - Cellula binucleata con sferula ialina. Notare le incisure intrasferulari. In un caso di lupus erithematodes. Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050.
- FIGURA 11 - Cellula binucleata con sferule in fase espulsiva. In un caso di lupus erithematodes. Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050.
- FIGURA 12 - Cilindro a sferule ialine, con alcune caratteristiche comuni a quelle dei cilindri cerei. Colorazione sec. Papanicolaou. Ingr. x 1050.



PRESENZA DELLA DEGENERAZIONE A SFERULE JALINE NELLA
CASISTICA CLINICA

Su 127 casi esaminati il reperto di sferule jaline (libere, in cellule o in cilindri) è stato positivo in 65 casi, con una percentuale quindi del 51,18 %.

Prendendo in esame particolare le varie voci secondo cui abbiamo suddiviso i nostri casi, la presenza di sferule jaline è risultata così distribuita :

Glomerulonefrite acuta diffusa	presenti in 10 casi su 11
Glomerulonefrite acuta parcellare	" " 1 caso " 3
Glomerulonefrite cronica	" " 11 casi " 19
Glomerulonefrite cronica a screezio nefrosico	" " 4 " " 7
Glomerulonefrite pura	" " 0 " " 3
Rene policistico	" " 1 caso " 4
Pielonefrite cronica	" " 17 casi " 32
Ipertensione essenziale	" " 2 " " 6
Rene da shock	" " 2 " " 6
Tubulopatie	" " 5 " " 9
Malattie urologiche	" " 0 " " 4
Lupus erithematodes disseminato	" " 3 " " 6
Mielomatosi multipla	" " 2 " " 2

glomerulonefrite acuta diffusa

glomerulonefrite parcellare

glomerulonefrite cronica

glomerulonefrite cronica a secrezio nefrosico

glomerulonefrosi pura

rene policistico

pielonefrite cronica

ipertensione essenziale

rene da shock

tubulopatie

malattie urologiche

lupus erithematodes disseminato

mielomatosi multipla

nefrite interstiziale acuta

infarto renale

carcinoma renale

tumore di Wilms

necrosi corticale bilaterale

nefrosi febbrile

nefropatia secondaria a disordini elettrolitici

compressione renale

sindrome di Fanconi-De Toni-Debrè

infiltrazione leucemica del rene

Per le malattie comprese sotto la voce "Varie" le sferule jaline sono risultate presenti in :

nefriti interstiziali acute
sindrome di Fanconi-De Toni-Debrè
tumore di Wilms
necrosi corticale bilaterale
nefropatia secondaria a disordini elettrolitici
compressione renale

Le sferule jaline sono risultate assenti in :

infarto renale
infiltrazione leucemica del rene
carcinoma renale
nefrosi febbrile.

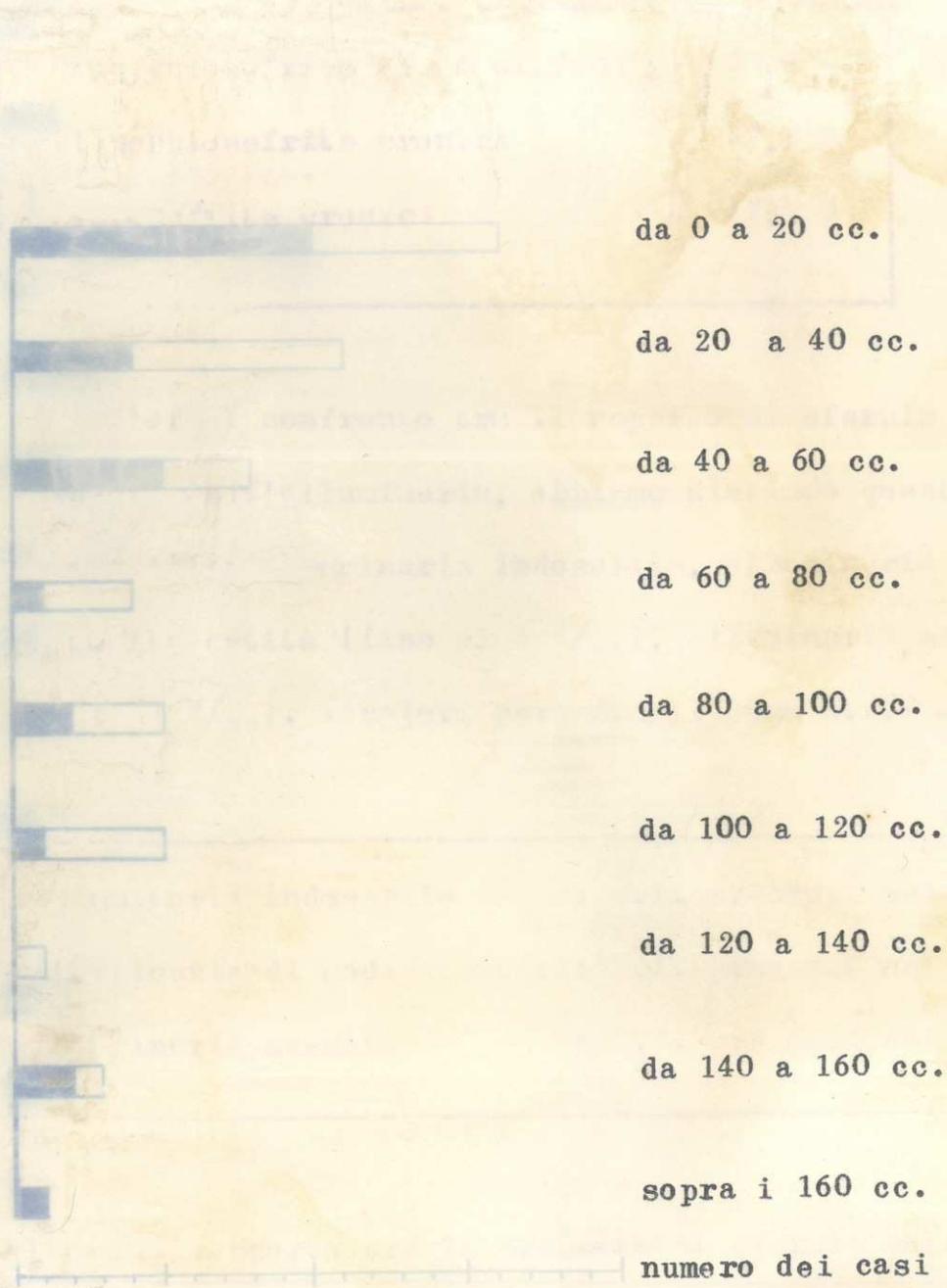
Non abbiamo calcolato per ogni voce la percentuale dei reperti positivi perché in molte di esse il numero dei casi è troppo esiguo per dare valori significativi. Nella glomerulonefrite acuta diffusa, nella glomerulonefrite cronica e nella pielonefrite cronica, le quali presentano una casistica più ampia, i valori percentuali sono i seguenti:

Glomerulonefrite acuta diffusa	-	90,9 %
Glomerulonefrite cronica	-	57,8 %
Pielonefrite cronica	-	47,2 %

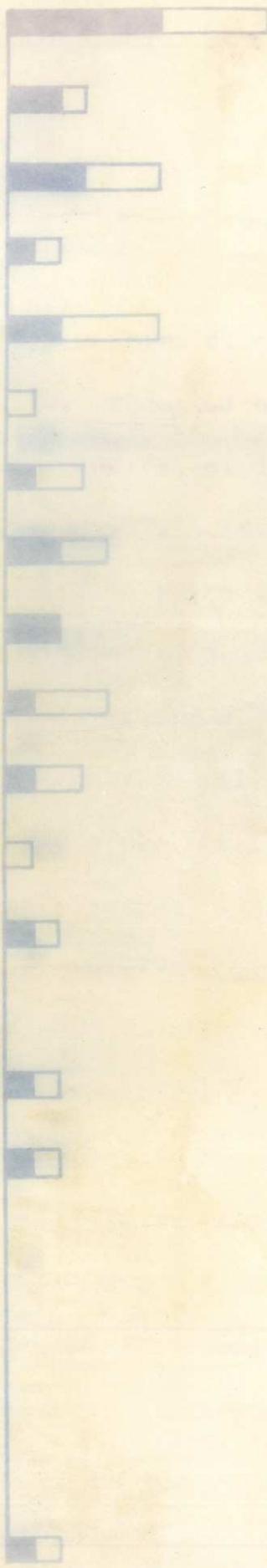
Per il confronto tra il reperto di sferule jaline con i valori dell'albuminuria, abbiamo distinto quest'ultima in 3 categorie: albuminuria indosabile, albuminuria dosabile di modica entità (fino al 3 ‰), albuminuria massiva (sopra il 3 ‰). I valori percentuali sono stati i seguenti:

Albuminuria indosabile	:	S.J. presenti nel 53,8% dei casi
Albuminuria di modica entità	:	S.J. presenti nel 54,5% dei casi
Albuminuria massiva	:	S.J. presenti nel 50,0% dei casi

Il rapporto tra la presenza di sferule jaline nel sedimento e i valori di funzionalità renale per i casi in cui queste prove sono state eseguite è riportato nelle seguenti tabelle.



RAPPORTO TRA LA PRESENZA DI SFERULE JALINE NEL SEDIMENTO E
FILTRATO GLOMERULARE.



- da 0 a 50 cc.
- da 50 a 100 cc.
- da 100 a 150 cc.
- da 150 a 200 cc.
- da 200 a 250 cc.
- da 250 a 300 cc.
- da 300 a 350 cc.
- da 350 a 400 cc.
- da 400 a 450 cc.
- da 450 a 500 cc.
- da 500 a 550 cc.
- da 550 a 600 cc.
- da 600 a 650 cc.
- da 650 a 700 cc.
- da 700 a 750 cc.
- da 750 a 800 cc.

oltre i 1000 cc.

RAPPORTO TRA LA PRESENZA DI SFERULE JALINE NEL SEDIMENTO E FLUSSO PLASMATICO RENALE

D I S C U S S I O N E

Prima di affrontare qualsiasi discussione critica sull'argomento che stiamo trattando, ai fini di trarre delle conclusioni dai risultati da noi ottenuti, ci sembra necessario risolvere un quesito di valore pregiudiziale, che possiamo porre in questi termini: le sferule jaline che così frequentemente noi abbiamo messo in evidenza nel sedimento urinario, sono identificabili con le sferule jaline riscontrate nelle preparazioni istologiche dell'organo renale e che costituiscono la ben nota "degenerazione a sferule jaline?". Il quesito non è così semplice come potrebbe sembrare a prima vista. Infatti il sedimento urinario raccoglie molti elementi che, con diverso meccanismo, passano nell'urina: da una parte elementi non cellulari (sali e concrezioni amorfe di sostanze organiche e inorganiche), dall'altra elementi impropriamente detti figurati, rappresentati da cellule di diversa provenienza e dai cilindri. Gli elementi cellulari di più frequente riscontro sono le emazie, i leucociti, le cellule tubulari e le cellule epi-

teliali delle vie urinarie, sfaldatesi dagli strati superficiali, medi o profondi. Ora se facile è il riconoscimento, per un occhio sufficientemente esercitato, dei leucociti, delle emazie e delle cellule di sfaldamento superficiali, il problema diventa arduo e sovente insolubile quando si tratta di distinguere la provenienza delle piccole cellule mononucleate, che possono derivare tanto dall'epitelio tubulare come dagli strati medi o profondi dell'epitelio delle vie escrettrici. Si pensi che ci troviamo di fronte elementi che si sono staccati dal contesto dei tessuti in seguito ad una degradazione vitale che si è ripercossa sul loro aspetto morfologico, e che successivamente hanno soggiornato, per un certo tempo, nell'urina subendone le influenze osmotiche, e ci si renderà conto come sovente, anche con una lunga pratica di quest'esame e con l'aiuto della fissazione e della colorazione, si incontrino difficoltà nell'identificazione di queste cellule.

Noi ora intendiamo prendere in esame gli elementi in base ai quali ci sentiamo in grado di sostenere che nella quasi totalità dei casi il riscontro di sferule jaline nel

sedimento urinario rispecchia un processo degenerativo a livello del parenchima renale. Si tratta in parte di prove, potremmo dire, dirette e in parte di prove indirette. Tra le prime possiamo addurre anzitutto il riscontro da noi ripetutamente osservato di sferule ialine inglobate nei cilindri; in questo caso la loro provenienza renale è indiscutibile, perché la sede in cui si formano i cilindri è rappresentata dai lumi tubulari. Purtroppo però questo rapporto è piuttosto raro, e molto più frequentemente le sferule o sono libere nel sedimento, o sono incorporate nel citoplasma di cellule. In quest'ultima evenienza le cellule hanno le caratteristiche morfologiche da noi descritte in altro paragrafo. Si tratta di cellule che comunemente vengono interpretate come di derivazione tubulare, quantunque, per le ragioni già esposte, questa loro provenienza non sia sempre sicura. Libere o incorporate in cellule o in cilindri, le sferule ialine hanno comunque, sia a fresco, sia dopo colorazione, le stesse caratteristiche morfologiche e le stesse proprietà tintoriali delle sferule riscontrate nelle sezioni istologiche del rene: aspetto vitreo e fortemente rifrangente-

te nell'esame a fresco, si colorano con l'eosina, prendono il Weigert e l'acido picrico, ecc.

In base a questi elementi ci sembra abbastanza fondata l'affermazione della loro provenienza parenchimale. Ci sono inoltre, come abbiamo detto, anche prove indirette che ci confortano in questa affermazione: il fatto per esempio che non abbiamo mai riscontrato la presenza di sferule jaline in malati urologici senza compartecipazione del parenchima renale al processo morboso, il fatto che esse siano invece frequentemente presenti nel sedimento di pazienti affetti da malattie primitivamente e peculiarmente renali, quali la glomerulonefrite acuta o in malattie sistemiche in cui l'interessamento dell'apparato uropoietico è limitato al parenchima renale.

Lo studio della degenerazione a sferule jaline eseguito sul sedimento urinario, conferma, per quanto riguarda la distribuzione nelle varie nefropatie, quanto già segnalato dai vari Autori.

Abbiamo riscontrato l'alterazione in due serie di ma-

nifestazioni morbose: le une specifiche del rene (nefropatie di vario tipo), le altre generali o sistemiche con ripercussione secondaria sul rene (ipertensione essenziale, lupus erithematodes disseminato, mielomatosi multipla). In tutti i casi, perciò, in cui il reperto di sferule jaline nel sedimento è risultato positivo, esisteva un processo morboso a carico del rene, evidenziato dall'anamnesi clinica, dai segni oggettivi e confermato dalle prove di laboratorio. A questo riguardo è significativo il fatto che nelle malattie urologiche in cui, con sicurezza, si è potuto escludere una compartecipazione renale al processo morboso, la ricerca di sferule jaline ha sempre dato esito negativo.

Però l'alterazione non è esclusiva di determinate nefropatie. In tutte le voci da noi prese in esame la degenerazione è risultata presente in un numero maggiore o minore di casi, e in nessuna delle voci considerate, ad esclusione delle glomerulonefrosi pure (la cui casistica è però limitata a tre casi), la degenerazione a sferule jaline è costantemente presente o costantemente assente.

Non può non stupire l'assenza della degenerazione pro-

prio nella glomerulonefrosi, dal momento che questa alterazione degenerativa veniva e viene tuttora considerata come frequente compartecipazione del tubulo alla glomerulopatia. Purtroppo la scarsità dei casi osservati non ci permette di trarre delle conclusioni troppo arrischiate. Vedremo come tale fatto rientri agevolmente in una veduta generale del problema.

In base ai risultati da noi ottenuti l'alterazione si presenta più frequentemente nelle glomerulonefriti acute che nelle nefropatie croniche (glomerulonefriti, pielonefriti). Dobbiamo notare a questo proposito che la distinzione tra glomerulonefriti acute e croniche proposta da Monasterio è basata su un criterio cronologico, e non tien conto dello stato anatomopatologico del processo. Anche in un processo cronico possono essere presenti lesioni proprie della forma acuta, limitate a pochi nefroni, che non si ripercuotono sulla configurazione clinica del processo morboso.

Nessuna correlazione esiste inoltre tra la presenza della degenerazione e l'entità della compromissione della funzione globale dei due reni, espressa dai valori delle

prove di funzionalità renale.

Il problema dell'eziopatogenesi della degenerazione a sferule ialine è, come si è detto, ancora lontano dall'esser risolto, non ostante la messe di ricerche e di studi che si va accumulando sull'argomento. Da un lato l'uniformità morfologica della lesione farebbe pensare ad un meccanismo patogenetico unico; dall'altro lato l'incostanza della manifestazione nelle varie forme morbose e la diversità delle malattie in cui la manifestazione compare rende difficile l'identificazione del meccanismo. La soluzione di questo problema esorbita dai fini che ci siamo proposti con le nostre indagini. Ci limiteremo quindi a mettere in evidenza fino a che punto le teorie formulate si accordano con i risultati da noi ottenuti.

La teoria dell'atrocitosi di materiale proteico da parte dell'epitelio tubulare, secondo la moderna impostazione di Oliver e coll., parrebbe trovare conferma nel fatto che la lesione costantemente si accompagna ad albuminuria, e che l'ipotesi di un riassorbimento attivo di materiale proteico,

filtrato attraverso il glomerulo, anche in condizioni normali, è attualmente accettata dalla maggior parte degli studiosi. Resta però il fatto che in moltissime albuminurie non si rilevano segni di degenerazione a sferule ialine, sia all'esame istologico, sia all'esame del sedimento. Come abbiamo già accennato Oliver sostiene che la comparsa dell'alterazione è il risultato di due meccanismi: da un lato l'assorbimento di proteine da parte delle cellule, dall'altro l'elaborazione della proteina che viene rimessa a disposizione dell'organismo. Quando si tratta di proteine anomale, questo meccanismo di smaltimento è, secondo Oliver, più lento, quindi più facile è l'insorgenza di sferule ialine. Questa condizione può anche verificarsi nella patologia umana, ma nel caso delle nefropatie comuni, le proteine filtrate dal glomerulo hanno la composizione chimica delle proteine plasmatiche. Quindi dovrebbe esistere una relazione quantitativa diretta tra la proteinuria e la comparsa di sferule ialine. In effetti tale correlazione manca e si assiste al caso di proteinurie massive in talune sindromi nefrosiche in cui il riscontro di sferule ialine è estremamente raro, men-

tre nefropatie croniche con scarsissima albuminuria presentano spesso un reperto abbondante di sferule. Pertanto, sebbene non si possa escludere il meccanismo dell'atrocitosi, questo non è, perlomeno in patologia umana, il solo meccanismo responsabile dell'insorgenza della degenerazione.

Secondo la teoria sostenuta da Allen, che non apporta però a questo proposito alcun dato sperimentale, la presenza di proteine plasmatiche nelle sferule ialine sarebbe un fatto collaterale, un semplice fenomeno di adsorbimento su quelle strutture citoplasmatiche che si sono modificate per un processo di "amorfosi" patologica. Molti Autori, e l'Allen stesso, in base ai dati sperimentali dell'Opie⁽¹⁵⁻¹⁶⁾, su cui non torniamo, considerano questa alterazione come un fenomeno non vitale, cioè come una passiva modificazione dell'architettura delle strutture citoplasmatiche. Insistiamo su questo fatto perché, se lo si accetta, si potrebbe pensare che la degenerazione possa, in qualche modo, insorgere nelle cellule tubulari anche dopo che queste si sono staccate dalla membrana basale, quando si trovano immerse in un'urina a bassa pressione osmotica. Questa possibilità è stata da noi

presa in considerazione e non abbiamo elementi per confutarla. Non si può infatti considerare il valore della densità dell'urina come criterio di giudizio, perché esso è un valore globale, e a livello dei singoli nefroni la pressione osmotica del contenuto liquido tubulare può essere estremamente varia.

Secondo la teoria di Allen, se la causa immediata dell'insorgenza delle sferule jaline è una modificazione delle pressioni osmotiche e capiteplasmatiche, questa a sua volta è condizionata da uno stato di ischemia. Questa è la teoria che meglio si adatta alle attuali conoscenze di patologia renale e ai risultati da noi ottenuti e riferiti. Considerata da questo punto di vista la degenerazione a sferule jaline è l'espressione di un fenomeno degenerativo, che denota uno stato di sofferenza dell'epitelio tubulare.

Attualmente vengono frequentemente usate in clinica delle prove di funzionalità renale - le cosiddette "clearances" renali - che permettono di precisare, tra l'altro, la portata plasmatica a livello dei due reni ("clearance" del PAI). Però la "clearance" del PAI non può evidenziare la presenza

di ischemie distrettuali nell'ambito renale, perché il valore da essa fornito rappresenta l'espressione totale del circolo intrarenale. E' evidente quindi che possono esistere, nel rene, zone di ischemia circoscritte, localizzate anche a singoli nefroni, che possono non venire evidenziate dalle prove funzionali. Per contro, di fronte alla normalità di queste ultime, il reperto del sedimento urinario evidenzierà l'esistenza di un processo morboso anche quando i nefroni colpiti sono scarsi di numero. In tutti i casi in cui noi abbiamo trovato sferule jaline nel sedimento urinario esistono ragioni per supporre l'esistenza di lesioni anatomicopatologiche che provocano ischemia del parenchima renale, o generalizzata, e quindi evidenziabile con le prove di "clearance", o circoscritta, e quindi non evidenziabile con le suddette prove. Le sferule jaline non si riscontrano infatti nelle glomerulonefrosi pure in cui la lesione glomerulare, prevalentemente degenerativa, non determina ischemia tubulare, mentre nelle glomerulonefriti e nelle glomerulonefrosi miste, in cui, accanto a lesioni glomerulari a tipo degenerativo, sono sempre presenti anche lesioni ostruttive di va-

rio tipo che compromettono la circolazione a livello dei capillari glomerulari e quindi l'apporto sanguigno ai tubuli, le sferule jaline nel sedimento sono spesso presenti.

Anche nei casi di mielomatosi o di lupus possono essere presenti zone di ischemia circoscritte provocate nel primo caso da infiltrazione cellulare e nel secondo da lesioni vascolari, che potrebbero provocare l'insorgenza della lesione con analogo meccanismo.

La teoria che vede nell'ipopotassiemia una delle cause della degenerazione trova riscontro in due nostre osservazioni, rappresentate, una da un soggetto affetto da sindrome di Fanconi-De Toni-Debrè, con grave ipopotassiemia e acidosi, l'altra da un paziente affetto da alcalosi ipopotassiémica post-operatoria. In ambedue i casi un intenso trattamento con sali di potassio determinò, più rapidamente nel primo e più lentamente nel secondo, una totale scomparsa dei segni urinari di degenerazione a sferule jaline.

Il fatto che l'assenza di sferule jaline nel sedimento urinario non escluda la presenza della degenerazione nel re-

ne costituisce, come si è già detto all'inizio, una limitazione di quest'esame. Sarebbe senza dubbio utile e interessante indagare se e fino a che punto l'alterazione può sussistere nel parenchima renale senza ripercuotersi sul sedimento urinario. Secondo la nostra impressione questa possibilità, sempre che l'esame venga praticato ripetutamente e su materiale abbondante, è abbastanza scarsa, a giudicare dalla prontezza e dall'evidenza con cui si sono manifestate nel sedimento le sferule in seguito a stimoli che ne hanno provocato l'insorgenza nel rene.

D'altra parte se, per un mancato passaggio delle sferule nell'urina, la degenerazione può passare inosservata, può per contro avvenire che essa sfugga all'esame istologico e venga invece evidenziata nel sedimento urinario quando l'alterazione interessa solamente qualche gruppo di cellule. In questa eventualità si pone il problema dell'importanza da conferire ai reperti positivi.

VALUTAZIONE CLINICA

Per un'esatta valutazione dello stato anatomico e funzionale di un organo o di un apparato in preda a un processo morboso, è sempre necessaria un'opera di sintesi dei vari elementi che gli esami clinici, strumentali e laboratoristici hanno messo in evidenza. Non esiste attualmente nessuna metodica di esplorazione che ci permetta di escludere tutte le altre e che dica tutto quello che si desidera conoscere per la formulazione di una diagnosi esatta. Anche gli elementi apparentemente più insignificanti possono avere il loro peso nel ragionamento fisiopatologico e aiutare il medico nella valutazione di un processo morboso.

Lo scopo con cui abbiamo affrontato il problema della degenerazione a sferule ialine non è stato solo quello di studiare un fenomeno curioso e interessante, ma, sconfinando dai limiti dell'accademismo, di vedere se e fino a che punto questo reperto poteva essere utile nella pratica clinica. Sotto questo punto di vista il riscontro di degenerazione a sferule ialine nell'organo renale, messo in evi-

denza dallo studio del sedimento urinario, costituisce certo un elemento modesto, che si aggiunge agli altri per una più completa valutazione dello stato morboso.

In base ai risultati da noi ottenuti possiamo concludere che l'assenza di sferule ialine nel sedimento urinario non esclude con certezza la presenza della degenerazione nel rene, mentre il reperto nel sedimento urinario di sferule con le caratteristiche morfologiche e istochimiche da noi descritte è sicuro segno dell'esistenza della degenerazione a livello dell'organo renale, e precisamente dell'epitelio tubulare.

L'esistenza di questa degenerazione costituisce una manifestazione generica di sofferenza tubulare, conseguente probabilmente ad ischemia, la quale a sua volta riconosce cause diverse. Perciò il riscontro della degenerazione non ci permette di stabilire la natura della lesione renale, e difatti essa non è esclusiva di nessuna particolare nefropatia.

In base a queste considerazioni la presenza di sferule ialine nel sedimento indica con certezza :

- 1) la compartecipazione renale, o, più esattamente, tubulare, ad uno stato patologico di qualsivoglia natura. Questo accertamento può essere particolarmente utile:
 - a) nello studio delle malattie urologiche, quando si tratta di stabilire o di escludere un risentimento parenchimale;
 - b) un corso di ipertensione, per evidenziare la presenza di una sofferenza renale;
- 2) la presenza di una sofferenza tubulare secondaria nel corso di processi morbosi che colpiscono elettivamente alcune strutture del rene (glomeruli, vasi);
- 3) la natura renale di un'albuminuria, anche quando la sua entità non permette un sicuro giudizio in tal senso, perché la degenerazione a sferule ialine si accompagna costantemente ad albuminuria, per quanto i rapporti tra i due fenomeni siano discussi.

La degenerazione può passare facilmente inosservata nello studio del sedimento a fresco, come si è soliti eseguire nella pratica clinica. Essa è invece evidente quando si procede a fissazione e colorazione del sedimento. E' que-

sta una pratica che dovrebbe entrare a far parte della "routine" clinica almeno nei casi più complessi, perché estremamente utile non soltanto per evidenziare questo tipo di degenerazione, ma per una più completa e più esatta lettura del sedimento urinario in generale.

RIASSUNTO

I N T R O D U Z I O N E

Nel corso di nefropatie di varia natura l'epitelio tubulare renale può presentare un particolare tipo di degenerazione descritto come "degenerazione a sferule ialine", caratterizzato dalla presenza nel citoplasma di goccioline proteiche, omogenee, traslucide, astrutturate, fortemente rifrangenti.

L'evoluzione del processo degenerativo presenta le seguenti possibilità :

- 1) riassorbimento delle sferule da parte del citoplasma e "restitutio ad integrum" della morfologia cellulare;
- 2) espulsione del materiale ialino nel lume tubulare da parte della cellula che rimane aderente alla membrana basale;
- 3) distacco della cellula "in toto" col suo contenuto in sferule.

Studiando questo fenomeno degenerativo sul sedimento urinario i risultati di queste diverse evoluzioni possono quindi comportare :

- a) assenza di segni urinari di degenerazione nel primo caso;
- b) presenza di detti segni nei rimanenti in forma di sferule libere o incluse, sia in cilindri che in cellule tubulari, con possibile formazione, da parte di queste ultime, di cilindri epiteliali.

L'esistenza della degenerazione a livello renale è attestata dalla presenza delle manifestazioni urinarie sovra-descritte, però, stante le possibilità evolutive del processo, il riconoscimento della lesione attraverso il "depistage" urinario non è possibile in tutti i casi.

I segni urinari della degenerazione a sferule jaline sono già stati riscontrati, nelle loro varie espressioni, da alcuni Autori, tuttavia essi sono generalmente ignorati nella pratica clinica a causa del loro difficoltoso riconoscimento a fresco, essendo le sferule facilmente confondibili con emazie, miceti, gocce di grasso.

ATTUALI VEDUTE SULL'EZIOPATOGENESI DELLE SFERULE JALINE

Diversi Studiosi si sono interessati del problema eziopatogenetico di questa degenerazione.

Alcuni di essi interpretano le sferule jaline come l'espressione morfologica di un accumulo di proteine plasmatiche filtrate attraverso il glomerulo e riassorbite dalle cellule tubulari.

Altri completano questa teoria invocando una compartecipazione mitocondriale.

Secondo un terzo gruppo di Ricercatori la lesione sarebbe possibile anche in assenza di atrofitosi quale conseguenza di un perturbamento delle pressioni osmotiche a livello della cellula (conseguente in alcuni casi a condizioni ischemiche) determinante un rigonfiamento dei mitocondri.

Altri infine segnalano nella carenza di potassio un possibile fattore eziologico.

MATERIALE DI STUDIO

Abbiamo esaminato i sedimenti urinari di 127 pazienti affetti da nefropatie di varia natura e a vario stadio evolutivo, che abbiamo così suddiviso :

Nefropatie primitive :

Glomerulonefrite acuta diffusa
Glomerulonefrite parcellare
Glomerulonefrite cronica
Glomerulonefrite cronica a screscio nefrosico
Glomerulonefrosi pura
Rene policistico
Pielonefrite cronica
Rene da shock
Tubulopatie
~~Malattie urologiche senza competenza nefrosica~~
Altre nefropatie di varia natura

Nefropatie secondarie :

Ipertensione essenziale
Lupus erithematodes disseminato
Mielomatosi multipla

METODOLOGIA

Le urine emesse con minzione spontanea nell'uomo e prelevate con catetere nella donna, vennero dapprima esaminate a fresco qualitativamente e quantitativamente, secondo i cri-

teri clinici in uso. Il sedimento ottenuto mediante arricchimento venne in seguito sottoposto a colorazione per uno studio più particolareggiato. Tutti i sedimenti sono stati colorati col metodo di Papanicolaou. Inoltre in taluni sono state eseguite le seguenti colorazioni:

Van Gieson

Gram-Weigert per fibrina

Metodo per i corpi di Russel

Metodo all'alloxana

Metodo di Skiff per i gruppi aldeidici

CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE DELLE SFERULE JALINE NELLE URINE

Le sferule jaline reperibili nelle urine si presentano incolori, rotondeggianti, a contorni netti, dotate di una caratteristica compattezza. Le dimensioni variano da 1 a 5 micron, potendosi confondere le più piccole con i granuli citoplasmatici.

Le cellule che le contengono sono di forma rotonda, quasi sempre mononucleate, raramente binucleate, eccezionalmente plurinucleate. I nuclei presentano spesso aspetti degenerativi: picnosi, cariocressi e cariolisi. Il citoplasma, per lo più scarso, è basofilo. Il diametro delle cellule va-

ria dai 10 ai 15 micron, salvo rare eccezioni rappresentate da cellule giganti che possono giungere sino a diametri di 110 micron.

Vario è il numero e la disposizione delle sferule contenute nelle cellule.

Queste infine non presentano mai caratteristiche comuni a quelle derivanti dall'epitelio di transizione. Esse si ritrovano isolate o conglobate in cilindri epiteliali.

Per quanto riguarda i cilindri, essi possono essere formati da sferule assieme ad altri elementi (cilindri misti), ovvero unicamente da sferule (cilindri colloidei); questi ultimi possono talora assumere l'aspetto di cilindri cerei.

CARATTERISTICHE TINTORIALI DELLE SFERULE JALINE NELLE URINE

Le sferule jaline dimostrano affinità tintoriali per l'eosina e l'orange, particolarmente se usati sinergicamente secondo il metodo di Papanicolaou. Assumono il violetto di genziana nel metodo di Gram-Weigert per fibrina. Non si

colorano con fucsina sia secondo il metodo di Van Gieson, sia secondo il metodo dei corpi di Russel, assumendo in questi ultimi casi il colore di contrasto (acido picrico e verde jodio).

Dimostrano la loro natura proteica sia direttamente attraverso la positività nei riguardi di metodi per l'evidenziazione del radicale $-NH_2$ (metodo all'allossana), sia indirettamente attraverso la insolubilità nei solventi dei grassi.

La reazione di Skiff per i gruppi aldeidici è risultata debolmente positiva.

PRESENZA DELLA DEGENERAZIONE A SFERULE JALINE NELLA

CASISTICA CLINICA

La distribuzione delle sferule jaline a seconda della natura del processo morboso, è stata la seguente :

Glomerulonefrite acuta diffusa	10 casi su 11 (90,9%)
Glomerulonefrite parcellare	1 caso " 3
Glomerulonefrite cronica	11 casi " 19 (57,8%)
Glomerulonefrite cronica a screzio nefrosico	4 " " 7

Glomerulonefrosi pura	0 casi su	3
Rene policistico	1 caso	" 4
Pielonefrite cronica	17 casi	" 36 (47,2%)
Ipertensione essenziale	2	" " 6
Rene da shock	2	" " 6
Tubulopatie	5	" " 9
Malattie urologiche	0	" " 4
Lupus erithematodes disseminato	3	" " 6
Mielomatosi multipla	2	" " 2

Il reperto è inoltre stato positivo in :

Nefriti interstiziali acute (casi 2)
 Tumore di Wilms (1 caso)
 Necrosi corticale bilaterale (1 caso)
 Nefropatia secondaria a disordini elettrolitici (1 caso)
 Compressione renale (1 caso)
 Sindrome di Fanconi-De Toni-Debrè (1 caso)

negativo in :

Infarto renale (1 caso)
 Carcinoma renale
 Nefrosi febbrile
 Infiltrazione leucemica del rene.

Abbiamo tenuto conto dell'albuminuria e delle prove di

funzionalità renale.

DISCUSSIONE

Affermiamo la derivazione renale delle sferule jaline contenute nel sedimento in base alle seguenti considerazioni:

- 1) la positività del loro reperto nei cilindri;
- 2) le caratteristiche morfologiche, fisiche e istochimiche, sovrapponibili a quelle che vengono descritte nelle sezioni istologiche;
- 3) la frequente presenza in malattie primitivamente e peculiarmente renali;
- 4) l'assenza in malattie urologiche senza compartecipazione renale.

La presenza di segni di degenerazione a sferule jaline, come è già stato segnalato da altri a livello renale, non è appannaggio di un tipo o di uno stadio di nefropatia. Fa eccezione la glomerulonefrosi pura in cui la positività del reperto non è stata da noi confermata in nessun caso.

Il confronto tra presenza di segni di degenerazione ed entità di danno renale non ha dato risultati significativi.

Per quanto concerne l'interpretazione eziopatogenetica della degenerazione i risultati da noi ottenuti non sono in grado né di confermare né di escludere totalmente nessuna delle teorie proposte.

In particolare, riguardo alla teoria dell'atrocitosi, se da un lato non abbiamo mai riscontrato la presenza di sferule in assenza di albuminuria, questa tuttavia non si accompagna costantemente alla degenerazione. Contrariamente a quanto ci si dovrebbe aspettare l'entità dell'albuminuria non ha alcun rapporto con la degenerazione; nei nostri casi anzi il reperto più abbondante di sferule era accompagnato da modiche quantità di albumina. Pur conoscendo le limitazioni cui soggiace la nostra indagine ci par quindi di poter affermare che la proteinuria, se pur rappresenta per noi una "conditio sine qua non", non ne è evidentemente l'unica causa.

La nostra metodica non ci permette di esprimere un giudizio sulla teoria delle variazioni della pressione osmo-

tica a livello della cellula, mentre la teoria ischemica trova nei nostri risultati una indiretta conferma. Infatti in tutti i casi in cui le sferule erano presenti, esistono le ragioni per supporre l'esistenza di un'ischemia determinata-
si improvvisamente o in modo subacuto. A questo proposito, per quanto la nostra casistica sia scarsa, è interessante notare come nella glomerulonefrosi pura, dove la lesione anatomo-patologica non comporta verosimilmente deficit di ossigeno ai tubuli, non abbiamo mai riscontrato la presenza di segni degenerativi. Seppure la teoria dell'ischemia trova nei nostri dati qualche appoggio, non spiega però l'assenza di segni della degenerazione nei casi in cui esiste certamente uno stato ischemico a livello delle cellule tubulari.

Infine per quanto riguarda il problema della genesi da disordini elettrolitici (ipopotassiemia) i nostri unici due casi, seguiti prima e dopo trattamento con sali di potassio, si sovrappongono nettamente alle osservazioni eseguite sperimentalmente in sede istologica.

VALUTAZIONE CLINICA

Considerando che per la retta interpretazione di un processo morboso è necessaria una valutazione complessiva di più fattori, crediamo in base ai nostri risultati, che il "depistage" di questa degenerazione possa arricchire di un altro elemento le basi su cui deve svolgersi il ragionamento diagnostico.

Ci par logico pertanto affermare che l'esistenza di segni urinari di degenerazione a sferule ialine possa significare, a prescindere dagli altri elementi :

- 1) l'esistenza di una compartecipazione renale ad un processo morboso, in particolare il risentimento renale nel corso
 - a) di un processo urologico,
 - b) di ipertensione essenziale;
- 2) la compartecipazione renale ad una nefropatia;
- 3) la natura renale di un'albuminuria.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ADDIS T.: "La Glomerulonefrite", Garzanti, Milano, 1952.
- 2) ALLEN A.C.: "The Kidney", Grune & Stratton, New York, 1951.
- 3) ALLEN A.C.: "Significato clinico-patologico della sindrome nefrosica" Am. J. of Med. 18, 1955, pag. 303 e seg.
- 4) BECCARI N.: "Elementi di Tecnica Microscopica", SEL, Milano, 1946.
- 5) BIZZOZZERO G., FIRKET Ch.: "Manuel di Microscopie Clinique", G. Carré, Parigi, 1885, pag. 352.
- 6) CORNIL: J. d'Anat. et de Physiol., 15, 402, 1879.
- 7) FISHBERG A.M.: "Hypertension and Nephritis", Lea & Febiger, Philadelphia, 1939.
- 8) CIGLI G., GIOVANNETTI S.: "Semeiologia funzionale del rene", Minerva Medica, Torino, 1953.
- 9) JACKSON: Am. J. Path., 3, 285, 1927.
- 10) LUTZ G., SCHUGT P.: "Atlas der Mikroskopie der Harnsedimente" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1934.
- 11) LANGERON M.: "Precis de microscopie", Masson, Parigi, 1049, pag. 1253.
- 12) MONASTERIO G.: "Le nefropatie mediche", SEU, Roma, 1954.
- 13) NASEMANN T., NAGAI R.: "Mnch. med. Wschr., 102, 475, 1960.

- 14) OLIVER J., STRAUS W., KRETCHMER N., LEE Y.C., DICKERMAN H.W., CHEROT F.: "Le caratteristiche istochimiche delle gocce d'assorbimento nel nefrone", The Journ. of Histochem and Cytochem., 3, 1955, 277.
- 15) OLIVER J.: J. Exper. med. 99, 1954, 589.
- 16) OPIE B.: J. Exper. Med., 87, 1948, 425.
- 17) OPIE B.: J. Exper. Med., 91, 1950, 285.
- 18) PAPANICOLAOU G.N., TRAUT H.F.: "Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear", The Commonwealth Fund., N.Y. 1948.
- 19) QUIN J.R., ZIMMERMAN H.: "Significance of oval fat bodies in urinary sediment", Am. J. Clin. Path., 24, 787, 1954.
- 20) ROFE Ph.: "The cells of normal human urine", J. Clin. Path. 8, 25, 1955.
- 21) SCHMORL H.: "I metodi di esame nelle ricerche istopatologiche", UTET, Torino, 1911, pag. 121.
- 22) SEIFERT C., OEHME J.: Deutsche Med. Wochenschr. 1957, 82, 1759.
- 23) ULRICK: Deut. Archiv. für innere Medizin., giugno 1918, citato da A. Barbero: "Trattato di clinica delle malattie dei reni", UTET, Torino, 1927, pag. 92.
- 24) MILNE M.D., MUEHRCKE R.C., HEARD B.E.: "Rene e deficienza di potassio", in "Recenti Vedute sulla Funzione Renale normale e patologica", Il Pensiero Scientifico, Roma, 1958.