



DOTT. ITALO GIUSEPPE ROSEO

# SULLA GENESI DEI CILINDRI RENALI

*Estratto dal POLICLINICO, Volume XVII-M., 1910*

ms.  
B  
65  
94



ROMA  
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO,"  
N. 46 - Via del Tritone - N. 46

1910

DOTT. ITALO GIUSEPPE ROSEO

# SULLA GENESI DEI CILINDRI RENALI

*Estratto dal POLICLINICO, Volume XVII-M., 1910*



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO",  
N. 46 - Via del Tritone - N. 46

1910

---

PROPRIETÀ LETTERARIA

---

Roma, 1910 — Tipografia Nazionale di G. Bertero & C.



# Sulla genesi dei cilindri renali

per il dott. ITALO GIUSEPPE ROSEO

## PARTE PRIMA.

Nello studiare la genesi dei cilindri renali, non mi occuperò di quelle formazioni cilindriche che dal loro aspetto microscopico lasciano riconoscere la provenienza e la qualità dei componenti, nè mi occuperò della sede onde dette formazioni in genere prendono figura, poichè è ormai assodato che tale sede si estende dalle anse di Henle ai tubuli retti.

Rivolgerò il mio studio quindi esclusivamente ai cilindri così detti omogenei (ialini e cerei) ed ai granulosi cercando di indagare la sostanza e la provenienza della sostanza che a formarli concorre.

Mi sia intanto permesso riassumere il più brevemente possibile, in ordine cronologico, le teorie al riguardo fino ad oggi emesse.

Le prime osservazioni e le prime ipotesi sulla genesi dei cilindri si può dire si debbano all'Henle, dopo la scoperta dei cilindri urinari da parte del Vigla, del Valentin e del Nasse, al quale ultimo spetta il merito di aver riconosciuto come tali corpi riproducessero la forma dei canalicoli uriniferi.

L'Henle dice che la massima parte dei cilindri (ialini, cerei, sostanza fondamentale dei cilindri granulosi) sono costituiti di fibrina e che la produzione di tale fibrina è identica a quella dei processi essudativi delle mucose e sierose. Il Lehmann nel 1850 descrive una varietà di cilindri come formati da una alterazione della membrana propria o basale dei canalicoli uriniferi. Il Frerichs, che a lungo si occupò dell'argomento, sostiene che i cilindri opachi sono formazioni come di fibrina e che quanto più tale fibrina per-

mane nei tuboli uriniferi, tanto più acquista in consistenza e viene assumendo un colore giallastro formando cilindri che presentano contorni ben marcati e che imperfettamente e solo lentamente si lasciano intaccare dall'acido acetico.

Nel '53 il Mayer, sotto la direzione di Virchow, dimostra, per mezzo di reazioni chimiche, la esistenza di due varietà di cilindri aventi origine nei canalicoli renali; una prima varietà formata da coaguli fibrinosi e solubili in acido acetico, insolubili nel cloridrico; una seconda varietà formata da coaguli assai pallidi, omogenei, solubili in ambedue gli acidi suddetti.

L'Hoeffe e il Wunderlich parlano di cilindri composti di sole cellule epiteliche e di una materia granulosa e di altri costituiti da fibrina; gli autori seguenti, Basham, Bennet, Lehmann, poco differiscono nelle loro opinioni da questi; e dobbiamo arrivare al 1863 per trovare, ad opera di Axel Key, idee completamente nuove, sull'argomento. Il Key nega assolutamente che possa comunque entrare la fibrina nella formazione dei cilindri e sostiene che solo dalle cellule epiteliche dei tubuli renali essi possano avere origine: la varietà di cilindro sarebbe determinata dalla varietà di degenerazione o metamorfosi subita dalla cellula renale stessa e solo per i cilindri ialini ammette una genesi diversa; sarebbero cioè dati da un prodotto di secrezione della cellula epiteliale la quale non si distruggerebbe per intero nella produzione di essi. Nel suo lavoro accenna inoltre al modo di rispondere di tutti i cilindri alle reazioni chimiche, diverso da quello della sostanza fibrinosa.

L'Oedemansson opina al contrario che tutti i cilindri si debbano considerare un prodotto di secrezione degli epiteli; ed il Bayer di Lipsia, il quale tentò di investigare sui preparati anatomici il processo della formazione dei cilindri, arriva alla conclusione che essi sieno il risultato della fusione degli epiteli degenerati. Intanto il Rovida istituisce osservazioni sulla natura chimica dei cilindri incolori e gialli ed arriva al risultato che essi non possono essere nè sostanza fibrinosa, nè proteica, nè gelatinosa, nè condrina, mucina, sostanza colloide o ialina. Le due suddette specie differiscono inoltre fra loro in quanto alla natura chimica, perchè quelli incolori si sciolgono nell'acqua pura e per l'azione del calore, mentre i gialli invece non si sciolgono; gli ultimi poi resistono molto più dei primi ai reagenti. Ambedue rivelano ancora alcune proprietà caratteristiche dei corpi di proteina cosicchè il Rovida ritiene sia permesso considerarli come derivati dei corpi albuminosi od albuminoidei. E come l'Oertel, l'Oedemansson, ecc., propugna l'origine dei cilindri incolori da una secrezione delle cellule epiteliali « i cilindri incolori nascono per la formazione di una sostanza che si raccoglie da prima nello interno delle cellule e ne esce poi a guisa di masse più o meno sferiche ». Prima dell'uscita di detta sostanza dalla cellula « quest'ultima si trova aumentata di volume, ciò che rappresenta un aumento della sua attività ». Nei cilindri incolori distingue cilindri finamente granulosi e grossolanamente granulosi ossia

carichi di granulazioni più o meno grosse: ambedue le varietà possono portare alla superficie e spesso contengono cellule epiteliche anche esse generalmente granulose, nuclei liberi e granulazioni adipose: sovente tali cilindri non sono uniformemente granulosi, ma lasciano vedere tratti più o meno poveri di granulazioni ed anche perfettamente omogenei, ossia il cilindro può dirsi una forma di passaggio da granuloso a ialino.

Il Klebs aderisce invece all'idea primitiva di Henle per gli essudati fibrinosi, la modifica però nel senso chimico del suo tempo, spiegando la formazione della fibrina per mezzo della sostanza fibrinogena che trasuderebbe dal sangue e della fibrinoplastica che risiederebbe abbondantemente nelle cellule epiteliche.

Il Senator combatte l'idea che i cilindri omogenei siano costituiti da fibrina; ma sostiene invece che essi si formano dovunque per una partecipazione degli epiteli e per processi che si sviluppano lentamente e che decorrono cronicamente.

L'Hoffmann ed il Burkart si accordano in queste conclusioni del Senator, ma mentre per il primo è stabilito quasi sicuramente che i cilindri opachi abbiano origine per la fusione di epiteli cruposamente degenerati « e che gli ialini derivino dalla metamorfosi colloide degli epiteli stessi », per il Burkart « una lunga osservazione rafforza sempre più nel parere che tutti i cilindri originino da una vera trasformazione degli epiteli ».

Il Bartels pur non dubitando che una parte dei cilindri urinari non tragga origine da una specie di secrezione degli epiteli, riconosce peraltro che i cilindri granulosi possono derivare da una fusione delle cellule epiteliali degenerate come pensa il Key ed è costretto ad ammettere, per la sua esperienza clinica, che i cilindri omogenei, trasparenti, leggermente striati o punteggiati, in una parola i cilindri ialini, provengano dal coagularsi degli albuminati o dei loro derivati contenuti nella urina secreta, tenendo ferma la preposizione che « la formazione di cilindri effettivi nei canalicoli urinari dei reni non succeda in condizioni del tutto normali, e l'origine di tutte le specie, comechè diverso possa esserne anche l'andamento, è per regola generale collegato alla secrezione della urina albuminosa » aggiungendo inoltre « che tutte le circostanze le quali determinano albuminuria possano anche dar luogo a formazione di cilindri urinari ». È vero, egli dice, che è possibile trovare cilindri ialini dove difetta l'albuminuria, ma non significa che albuminuria non ci sia stata, solo è stata pregressa da poco tempo e la formazione dei cilindri nel rene non ha coinciso con la loro eliminazione.

Da questo momento i vari autori che studiano la questione si occupano a preferenza di una varietà di cilindri piuttosto che di un'altra: ne consegue per me la necessità, per evitare confusione, di riassumere le idee esposte e sostenute dagli autori stessi in capitoli separati secondo la varietà di ci-

lindri presi in osservazione e comincerò dagli ialini o chiari, di aspetto omogeneo:

*Cilindri ialini.* — Sulla genesi di dette formazioni cilindriche le teorie fin qui emesse si possono riassumere nelle quattro seguenti:

a) che il cilindro ialino sia costituito da fibrina (Henle, Frerichs, Hoeffe, Wunderlich);

b) che sia il prodotto della coagulazione delle albumine del sangue nei canalicoli renali (Bartels);

c) che derivi direttamente dalle cellule epiteliali per un processo di degenerazione, trasformazione, omogeneizzazione (Bayer, Senator, Hoffmann, Burkart, ecc.);

d) che origini dalle cellule epiteliali mediante un loro prodotto di secrezione a forma di goccioline, granuli (vacuoli di alcuni autori).

Il Langhans nel suo lavoro del 1879 sulla glomerulo-nefrite dice che « le cellule desquamate dei glomeruli raggiungono il tubulo contorto ove si fermano specialmente in quei punti ove i tubuli sono circondati da una notevole proliferazione del connettivo interstiziale, indi tali cellule subiscono una degenerazione con trasformazione in una massa finamente granulosa e diventano più tardi cilindri ialini di fibrina »; adunque egli ammette che la sostanza del cilindro ialino sia fibrina, come sostenevano alcuni precedenti autori, ma la fa derivare da una trasformazione della cellula epiteliale.

Del resto gli oppositori alla teoria che il cilindro omogeneo fosse formato di fibrina non tanto si basavano sulla provenienza della sostanza fibrinosa, quanto sull'aspetto non striato ma omogeneo del cilindro stesso e sui suoi caratteri chimici; ma lo stesso Weigert e Schaeffer descrivono (adoperando colorazioni alla Weigert per la fibrina) le varie forme di passaggio dai cilindri striati agli omogenei. L'Ernst viene alle stesse conclusioni dei suddetti autori facendo derivare la fibrina da un essudato e dei vasi glomerulari e dei capillari intertubulari, il quale essudato servirebbe anche a cementare gli accumuli dell'epitelio desquamato. Anche l'Israel afferma di aver seguito la trasformazione dei cilindri fibrinosi filamentosi in fibrinosi omogenei. Il Lubarsch invece combatte le idee dell'Israel e dell'Ernst, fa notare che il metodo di Weigert colora tutta una numerosa serie di sostanze ialine e filamentose le quali nulla hanno da fare con la fibrina, non solo, ma dimostra che anche in alterazioni renali non flogistiche si hanno cilindri che si colorano col Weigert e che la colorabilità dei cilindri col detto metodo è determinata dalla presenza dei costituenti dell'epitelio, e quindi non dalla fibrina ma dalla secrezione, distruzione o trasformazione degli epitelii renali provengono i cilindri omogenei. Tali affermazioni sono convalidate dal Burmeister il quale, sebbene abbia notato nei reni masse filamentose di fibrina, giammai poté osservare il passaggio di un cilindro di fibrina in omogeneo; fa notare inoltre

che i cilindri ialini che reagiscono positivamente alla reazione di Weigert compaiono molto prima dei filamenti di fibrina che si osservano nei canalicoli contorti e nell'interno delle capsule glomerulari, mentre giammai è riuscito a constatare materiale filamentoso prima della comparsa dei cilindri solidi, infine dice che producendo negli animali cilindrie ialine e colorando i pezzi di rene, mai ha notato positiva la colorazione di Weigert negli ammassi di ialina che riempiva i capillari dei glomeruli, nè nei cilindri dei canalicoli urinari. Nei suoi esperimenti l'autore potè osservare che i granuli cellulari i quali assumono la colorazione di Haltmann, nei reni lesi con acido cromatico, si vanno accumulando verso il margine libero delle cellule dei tubuli contorti, fuoriescono, e si uniscono in zolle che finalmente si fondono in cilindri ialini. Che tali granuli provengano dalle cellule resterebbe dimostrato dal fatto che queste ne divengono più povere, che tanto questi granuli fuoriusciti come quelli rimasti nelle cellule assumono la stessa colorazione e perchè, quel che sarebbe più importante, direttamente si vede che essi escono dalle cellule stesse ». La fuoriuscita dei granuli dalle cellule andrebbe secondo l'autore interpretato come un fenomeno di secrezione.

Il Török e Pollak combattono l'opinione che i cilindri omogenei possano derivare da una supposta metamorfosi dell'epitelio e mettono in dubbio che possano originarsi da una degenerazione vacuolare di esso, non solo perchè i detti cilindri si formano nei disturbi circolatori semplici e con epitelio renale del tutto normale o poco alterato, ma anche perchè essi si presentano formati spesso rapidamente e dopo un periodo di tempo molto più breve di quello che è richiesto perchè avvenga la suddetta metamorfosi dello epitelio, o la formazione e fusione dei vacuoli. Fattori della teoria della trasudazione di una sostanza albuminosa proveniente dal sangue e coagulata nei canalicoli renali, differiscono dal Ribbert, dal Vorohove e dal Possner, seguaci della stessa teoria, solo per il luogo ove detta sostanza trasuderebbe. Mentre infatti per i citati autori la trasudazione avverrebbe nel glomerulo (e portano a sostegno esperienze di laboratorio) per il Török ed il Pollak non si verificherebbe esclusivamente nel glomerulo ma, come da loro ricerche, anche nei tubuli. Non possono peraltro assicurare se l'epitelio dei tubuli agisca semplicemente da filtro o prenda una parte attiva nella elaborazione del cilindro ialino stesso, quantunque l'aver ritrovato sovente nei loro preparati masse di cilindri omogenei tra l'epitelio e la membrana basilare, li indirizzi molto verso la convinzione che l'epitelio non eserciti influenza attiva alcuna sulla formazione dei cilindri. Al contrario di Cornil e Brault, i quali sostengono che il passaggio del plasma si effettuerebbe per l'intermezzo di una elaborazione intracellulare patologica, cioè formazione ed escrezione di albumina in forma di globetti. Il Török e Pollak per spiegare il perchè della coagulazione del liquido trasudato, ricordano la ipotesi del Rovida che

l'attribuisce all'urina acida, del Possner ai corpuscoli bianchi del sangue, del Weigert che ritiene il fenomeno quale una necrosi da coagulazione originatasi per la morte dell'epitelio renale nei liquidi ricchi di linfa, e finalmente quella del Ribbert, che la coagulazione cioè è la metamorfosi in sostanza omogenea dell'albumina trasudata sia dovuta alla reazione acida dell'epitelio renale.

Intanto dal Klebs e Ribbert, dal Weissberger e Perls viene sostenuto come certa la formazione dei globetti albuminosi, nelle cellule dei tubuli contorti, ma non riconosciuta ad essi alcuna partecipazione nella formazione del cilindro ialino, il quale deriverebbe sempre dal plasma sanguigno trasudato attraverso le pareti alterate dei tubuli secretori del rene e coagulato nel loro interno. Il Noël Halle ritiene invece che i globetti albuminosi formati nelle cellule, concorrano, insieme con l'albumina trasudata dai glomeruli, alla formazione dei cilindri, interpretando il fenomeno come un modo indiretto di trasudazione albuminosa sotto una forma visibile e con l'intermezzo di un atto cellulare patologico, concetto che viene accettato anche dal Luthye, per il quale però alla formazione del cilindro ialino concorrono oltre questi globetti anche le cellule dell'epitelio renale dopo essersi rigonfiate e divenute omogenee.

Che globetti albuminoidei segregati dalle cellule dei tubuli contorti concorrano alla formazione dei cilindri ialini viene ammesso anche dal Trambusti, dallo Zoia, dal Padoa; peraltro, secondo questi ultimi ricercatori, tali globetti, vescicole, o goccioline proteiche, come pure le chiamano, sarebbero formati di sostanza che esiste nell'interno delle cellule renali come prodotto normale, il quale diventerebbe patologico soltanto per il suo aumento quantitativo.

Il Monti ha emesso abbastanza di recente idee nuove sulla genesi dei cilindri ialini: egli sostiene che si formerebbero, in seguito a lesioni dei glomeruli, per il passaggio nei canalicoli della sostanza costitutiva dello stroma eritrocitico, la quale sostanza verrebbe a coagularsi nei tubuli contorti e a condensarsi nelle anse di Henle.

E in tale suo modo di vedere è seguito in parte dal Lioni e dal Bartolotta per i quali peraltro lo stroma eritrocitico non sarebbe senza l'aggiunta dei globetti ialini descritti dai precedenti autori, sufficiente da solo a formare il cilindro.

Il Wallerstein, per risolvere la questione se l'epitelio renale prenda parte alla formazione del cilindro ialino con prodotti di secrezione, ovvero per un processo di distruzione e metamorfosi della cellula renale, ritorna alle colorazioni dei granuli di Altmann.

Con tale sistema egli assicura che è possibile seguire il destino delle cellule epiteliali contrassegnate, benchè degenerate, nei preparati microscopici,

dalla speciale colorazione che i granuli dell'Altmann assumono. È venuto alla conclusione che il cilindro ialino non rappresenta che l'ultimo stadio di metamorfosi del cilindro epiteliale. Stadio intermedio il cilindro granuloso. La differenza fra le tre qualità non consisterebbe che nel grado di degenerazione e metamorfosi. Secondo l'Amato finalmente, che giunge alle sue conclusioni attraverso un accurato studio delle lesioni renali prodotte con i più diversi metodi, i cilindri ialini possono avere una diversa origine: per lo più sarebbero i risultati della fusione di goccioline prodottesi nell'interno delle cellule epiteliali dei tubuli contorti e versate nel lume dei tubuli stessi (goccioline che non si riscontrano mai nei reni normali, che possono essere piccolissime e grandi come nuclei cellulari, che si colorano specialmente coi colori basici, che resistono fortemente alla decolorazione col metodo di Weigert e che l'A. interpreta non come sostanze nuove prodotte dal citoplasma, ma come uno stato di aggregazione differente delle molecole di albumina); ovvero deriverebbero dai cilindri fibrinosi fibrillari per l'azione che su di essi eserciterebbe il prodotto su descritto (goccioline) delle cellule dei tubuli contorti, oppure dalla fusione ed omogeneizzazione delle cellule dei tubuli desquamate e necrosate.

Queste in complesso le ipotesi ammesse in base a ricerche isto-patologiche. Le ricerche chimiche, fino alle più recenti di Coplin, nulla o quasi hanno aggiunto a quanto già ebbe a rilevare il Rovida.

### Cilindri cerei.

Chiamati da prima giallici per il loro colorito, si ritenevano dai primi osservatori, costituiti, a somiglianza dei ialini, da fibrina, che permanendo a lungo nei canalicoli renali, verrebbe acquistando sempre più in consistenza assumendo un colore giallastro (Frerichs, Oedmansson) e rendendosi sempre meno facilmente attaccabili dall'acido acetico. Il primo a dar loro il nome di cerei sembra sia stato nel 1852 lo Johnson, il quale però li riteneva formati dal prodotto di una secrezione della membrana basale dei canalicoli urinari, dopo caduto l'epitelio, idea sostenuta anche dal Bennet e già ancor prima dal Lehmann nel 1850. Abbiamo veduto, parlando dei cilindri ialini, come il Rovida ritenesse giusto considerare anche i cerei come derivati dai corpi albuminosi; egli rilevò i caratteri chimici differenziali fra i cilindri omogenei incolori ed i gialli e sostenne che questi ultimi, identicamente ai primi, derivassero da una secrezione nelle cellule epiteliali: senonchè, mentre la formazione della sostanza incolora avverrebbe nell'interno della cellula, quello della sostanza gialla alla periferia della cellula stessa e in due modi: primo sotto « forma di gocciola che si stacca dal protoplasma granuloso e si accumula nel lume dei canalicoli; secondo: sotto forma di sostanza interstiziale o cementante enormemente aumentata di volume per ingrandimento « della parte periferica della cellula ».

Per il Bartels, i cilindri cerei proverrebbero dagli ialini invecchiati nel loro posto di origine, perchè non trasportati con la escrezione della urina appena dopo formati; avrebbero quindi con gli ialini in comune la genesi dalla coagulazione degli albuminati contenuti nella urina segregata, e così per l'Hallè.

In base a ricerche sperimentali, infine, il Kalden, il Lioni e l'Amato ritengono che i cilindri cerei derivino dalla fusione di gocce di colorito giallo ocra chiaro che si riscontrerebbero nell'interno delle cellule epiteliali di rivestimento dei tubuli contorti e da loro interpretate come emoglobina disciolta ed assunta come materiale di elaborazione degli elementi dei tubuli contorti stessi « e quivi dai nuclei elaborata, venga a concretarsi in speciali « immagini ed eliminata tanto dai nuclei che dal corpo cellulare ».

### Cilindri granulosi.

Per la genesi dei cilindri granulosi due ipotesi si contendono il campo fin dai primi studi: per il Key, il Senator, Burkart, Bayer, Bartels, Török e Pollak, le granulazioni che li compongono altro non sono che il risultato di una degenerazione degli elementi epiteliali dei tubuli ed il cilindro granuloso rappresenterebbe lo stadio intermedio fra il cilindro epiteliale e ialino; per l'Oedmannson ed altri, le granulazioni sono dovute ad un granuloso prodotto di secrezione degli epiteli. Fra i moderni ricercatori il Monti ed il Wallerstein, per ricerche proprie, ritengono giusta la prima ipotesi; lo Zoia sostiene che il cilindro granuloso risulti formato dalle granulazioni protoplasmatiche e nucleari esistenti nelle cellule epiteliali nei tubuli contorti, e versate nel lume dei canalicoli per distruzione parziale della cellula stessa. Il Padoa, che abbastanza di recente ha ripreso lo studio dell'argomento, non dubita che in qualche caso si possa invocare nella genesi di detti cilindri una degenerazione di diversa natura e diversa intensità delle cellule dei tubuli desquamate, ma non crede si possa generalizzare tale spiegazione per tutti i cilindri granulosi.

Come infatti, egli dice, spiegarsi la presenza in molti sedimenti di cilindri solo di tale specie e non di tutte le altre forme di passaggio contenenti elementi meno alterati e più riconoscibili fino ai cilindri costituiti da cellule sicuramente renali? E perchè mai non rinvenire coi cilindri neppure una cellula epiteliale nel sedimento? È possibile che tutte le cellule desquamate dall'epitelio tubulare debbano essersi congregate a costituire il cilindro senza che nessuna sia rimasta libera? « Talvolta si osserva così enorme copia di tali cilindri granulosi eliminarsi per così lungo periodo di tempo in malati di nefrite, da doversi domandare se non dovessero essere distrutti completamente o quasi i reni quando i cilindri fossero veramente costituiti da cellule desquamate ed alterate ».

Secondo il Padoa bisogna ammettere una genesi multipla: da una parte da elementi cellulari più o meno alterati profondamente che non importa sieno proprie esclusivamente di provenienza epiteliale ma potrebbero essere leucociti, emazie, cellule delle varie sezioni dei tubuli, delle capsule del Bowman e magari dell'endotelio dei vasi del glomerulo; da un'altra parte da granuli fuoriusciti dalle cellule dell'epitelio tubulare perchè patologicamente aumentati così da non poter più essere contenuti nel protoplasma di quegli elementi, oppure infine da un prodotto di una speciale secrezione patologica delle me-

desime cellule. In seguito ad esperienze anche l'Amato viene alla conclusione di una poligenesi: ritiene possibile provengano talora dalla desquamazione e fusione delle cellule dei tubuli, talora dalla fusione dei detriti protoplasmatici provenienti dal disgregamento del bordo interno della cellula, talora infine dal materiale protoplasmatico svuotatosi gradualmente dalle cellule nell'interno dei tubuli (al posto della cellula stessa si vedrebbe una sottile trama quasi scheletro della cellula stessa). Non esclude però che specialmente in seguito ad una eliminazione rapida, possano comparire nell'urina cilindri granulosi risultanti dall'aggregato delle granulazioni da lui descritte nella genesi dei cilindri ialini e non ancora omogeneizzate per la suddetta rapida eliminazione.

## PARTE SECONDA.

Come si vede dall'insieme della storia della genesi dei cilindri, le ipotesi più disparate sono state emesse per cercare di giungere ad una conclusione e da essa storia noi apprendiamo pure come da diversi autori sieno state fatte derivare dalla stessa sostanza cilindri di natura diversa come ad esempio il fibrinoso e lo ialino; quest'ultimo deriverebbe invero secondo il Monti dai globuli rossi, dai quali invece lo Jatta farebbe derivare i fibrinosi. La discordanza fra gli autori proviene certamente dal fatto che l'isto-patologia non può da sola essere sufficiente a far risolvere sempre il problema e ciò anche quando nelle identiche condizioni di osservazione si adoperino speciali processi di colorazione come ad esempio quello dell'Altmann.

Il Burmeister ed il Wallerstein lavorando con lo stesso metodo, giungono a conclusioni diverse. Nè può essere altrimenti. Il microscopio ci mostra lo stato di fatto: noi vediamo una immagine già formata e non possiamo assistere alla formazione di essa, il processo di ricostruzione deve quindi avere una parte ipotetica, non sempre accertabile. In tali concetti ho cercato di risolvere il problema tentando una nuova via e cioè quella della circolazione artificiale del rene.

Considerando che sostanzialmente le ipotesi sulla genesi dei cilindri possono ridursi a due e cioè che essi provengano dall'epitelio dei tubuli contorti (sia per un prodotto di secrezione, che per un processo di degenerazione) oppure da uno o più dei componenti del sangue (albumina, globuli rossi, globuli bianchi), e tenendo presente che il rene sottoposto fuori dell'organismo alla circolazione artificiale, può, secondo Sollmann, essere per un giorno mantenuto in uno stato che lascia riconoscere alcuni fenomeni di persistenza di vitalità, valeva la pena di tentare questa nuova via, la quale in altri organi, soprattutto in virtù del metodo che permette di ridurre in termini più semplici i problemi della ricerca, ha già dato buoni risultati nel chiarire la genesi di alcune alterazioni e degenerazioni istologiche.

Dirò intanto che tutte le mie ricerche sono state fatte su reni di cani, le urine dei quali venivano prima ripetutamente esaminate per l'accertamento dello stato del rene stesso e che per la circolazione artificiale mi sono valso delle norme dettate dal Sollmann e riassunte dal prof. Baglioni nel *Stoffwe-*



*chfeluntersuchungen an überlebenden Organen.* Ad esse ho creduto opportuno non attenermi solo par le modalità di inizio della circolazione.

Narcotizzato con morfina ed etere l'animale da esperimento, con un taglio mediano e due trasversali sotto il bordo costale, mettevo a nudo i reni. Liberati questi dalla capsula adiposa, preparavo i due ureteri, li recidevo ad una certa distanza del rene e ad essi assicuravo due cannule di efflusso. Ciò fatto preparavo i vasi, poi, previa legatura delle arterie e delle vene rasenti all'aorta ed alla cava, asportavo rapidamente i due reni nei quali iniziavo subito, mediante l'innesto di cannule apposite annesse agli apparecchi precedentemente preparati, la circolazione artificiale con soluzione fisiologica. Il Sollmann inizia la circolazione nei reni mentre questi sono ancora in posto e non taglia la vena che quando in essa passa liquido di lavaggio chiaro e ciò con lo scopo di impedire la coagulazione del sangue entro l'organo, ma io ho visto che si riesce egualmente bene col metodo da me adoperato e non indaginoso quanto quello del Sollmann.

In tutto il resto mi sono attenuto scrupolosamente a quanto egli consiglia e nei riguardi della pressione del liquido di lavaggio e per la velocità della corrente.

Già dopo un tempo che varia dalle 2 alle 4 ore il rene è completamente lavato come accertasi dall'esame del liquido fuoriuscito dalla vena che dimostra l'assenza microscopica completa di elementi del sangue, e dall'esame del liquido fuoriuscito dallo uretere il quale più non contiene cristalli di sali urinari che in minore o maggior quantità fuoriescono nelle prime due ore di lavaggio. Coll'esame chimico questa acqua di lavaggio dà solo le reazioni della mucina.

Continuando la circolazione per altre venti ore con sola soluzione fisiologica ed esaminando ogni quattro ore il liquido che fuoriesce dall'uretere, già dopo 6-8 ore vi si trovano scarse cellule delle varie sezioni del rene, le quali nulla offrono di speciale a considerare. Tali cellule si rinvencono isolate od in piccoli ammassi ma sempre scarse per tutta la durata della circolazione artificiale.

All'esame delle sezioni colorate del rene nulla di notevole.

Se in reni semplicemente lavati si fanno per 24 ore circolare o siero di sangue, o globuli rossi lavati o sangue sospeso in soluzione acquosa di citrato di soda, al reperto di cellule scarse come nel caso precedente si aggiungono la presenza di scarsa albumina all'esame chimico del liquido di lavaggio, e di scarsi globuli rossi ben conservati all'esame microscopico, se globuli rossi erano contenuti nel liquido adoperato per la circolazione.

All'esame delle sezioni colorate del rene nessuna rilevante alterazione degli epiteli, presenza di globuli rossi nei vasi, e in numero scarsissimo nella capsula e nei tubuli, quando la circolazione fu fatta con sangue defibrinato o

sospesa in soluzione di citrato di soda; in nessun caso presenza di formazioni cilindriche.

Dopo questa prima serie di esperienze con reni normali, ne ho fatta una seconda con reni tolti ad animali sani, ma nei quali, dopo il lavaggio con soluzione fisiologica, facevo circolare per 24 ore soluzioni fisiologiche saturate di cloroformio, o contenenti cantaridina (1/30,000), o cromato neutro di ammonio (0.05  $\frac{o}{oo}$ , 0.10  $\frac{o}{oo}$ , 0.15  $\frac{o}{oo}$ ) avendo l'avvertenza di fare contemporaneamente, nell'altro rene dello stesso animale, circolare per uguale durata ed allo scopo di avere un controllo, solo soluzione fisiologica.

Qualunque sia stata la sostanza disciolta nel liquido che circolava ho sempre riscontrato gli stessi fatti.

Nel sedimento dei liquidi raccolti dall'uretere e esaminato a fresco: dopo 6 ore di circolazione artificiale: ammassi numerosi formati da granuli risplendenti, inoltre rari elementi cellulari delle varie sezioni del rene; essi elementi lasciano riconoscere per la forma la provenienza, mostrano il nucleo ben visibile, ed hanno il protoplasma pieno di granuli minuti ben marcati perfettamente eguali fra loro ed a quelli che si vedono negli ammassi granulosi su descritti.

Dopo 12 ore di circolazione artificiale: ammassi numerosi di granuli con gli stessi caratteri su riferiti, maggior copia di cellule renali alcune isolate altre ammassate; tanto le une che le altre lasciano ben riconoscere la forma della cellula, il nucleo, una abbondante granulazione nel protoplasma; inoltre rare formazioni cilindriche che lasciano riconoscere la loro provenienza da una desquamazione massiva di un tratto di tubulo retto. Qualche elemento cellulare isolato è povero di granulazioni anzi talora ne presenta in scarso numero solo alla periferia; in qualche cellula si avrebbe l'impressione che anche il nucleo fosse granuloso, ma c'è da dubitare che tale aspetto sia determinato dalle granulazioni protoplasmatiche che lo circondano.

Dopo 18 ore di circolazione artificiale: accumuli granulari più scarsi che nelle precedenti osservazioni e più piccoli, scarsissimi cilindri epiteliali con elementi per nulla alterati, qualche ammasso di cellule ben conservate, altre invece poverissime di granulazioni. Gli elementi cellulari isolati con pochissimi granuli alla periferia sono più numerosi, in discreto numero altri elementi con un aspetto minutamente vacuolizzato. In ambedue le varietà il nucleo è ben visibile, talora anche un nucleolo; il nucleo è compreso da una netta membrana ed ha aspetto granuloso.

Dopo 24 ore di circolazione artificiale: il sedimento non mostra più che una quantità scarsissima di granuli e cellule; queste ultime poverissime di granulazioni. Dalla sesta ora di circolazione, il liquido di lavaggio ha presentato costantemente un aspetto biancastro torbido ed ha dato positive, specie fra la 12<sup>a</sup> e la 18<sup>a</sup> ora, le reazioni dell'albumina e della nucleo-albumina. Queste reazioni sono divenute sempre meno intense dalla 18<sup>a</sup> alla 24<sup>a</sup>.

Nei liquidi dei reni di controllo mai reazioni nette delle albumine e al sedimento qualche cellula sia isolata che in ammassi e mostrante il protoplasma finamente granuloso.

Ripetendo le stesse esperienze con soluzione acidificate con acido acetico (1 %) o preparate con urina di cane, ho costantemente avuti gli stessi risultati. (Ho voluto adoperare soluzioni acide o preparate con urina acida, perchè taluno ha voluto attribuire a tale fatto la precipitazione dell'albumina per la costituzione del cilindro ialino).

All'esame delle sezioni colorate dei reni nei quali fu praticata per 24 ore la circolazione artificiale con cloroformio, cromato di ammonio o cantaridina in soluzioni acquose acide o no, si nota: Nessuna lesione nell'apparecchio glomerulare. In rari tubuli contorti, e nei tubuli delle sezioni più basse, nessuna apparente alterazione di forma o di grandezza degli elementi cellulari. Questi però presentano talora un aspetto come minutamente vacuolare, talora ma più di rado come grossi vacuoli specie perinucleari. Il nucleo anche si mostra vacuolizzato. Nel lume dei tubuli qualche cellula caduta, detrito granuloso abbondante che assume lo stesso colore del protoplasma cellulare. Mai formazioni cilindriche.

Dall'insieme dei fatti osservati mi è sembrato giusto ritenere il rene già leso, dalle soluzioni di sostanze su riferite, alla 12<sup>a</sup> ora di circolazione artificiale e cominciare da tale epoca, per altre 12 ore, circolazioni o con siero di sangue, o con sangue defibrinato, o con sangue sospeso in soluzione citrato-sodico, o con essudati pleurici ed addominali diluiti in soluzione fisiologica. Con questo ultimo metodo il rene dopo un paio di ore al massimo cessava di funzionare. All'esame del liquido fuoriuscito dall'uretere presenza di albumina, non cilindri. Nessuna formazione cilindrica nelle sezioni microscopiche.

Nelle circolazioni con siero di sangue: dall'uretere liquido emoglobinico (non sono mai riuscito ad ottenere siero di cane non laccato), e non cilindri sia che la prima circolazione fosse stata eseguita con soluzioni acide, sia con soluzioni neutre. Non cilindri all'esame microscopico delle sezioni dei reni adoperati.

Facendo circolare sangue defibrinato o sangue in soluzione citrato-sodica, dall'uretere, dopo un po' di tempo, costantemente liquido color rosso-bordeaux con le reazioni dell'emoglobina positive. Tale liquido presentava nel sedimento, dopo quattro ore di circolazione: abbondanti ammassi di granuli color ruggine simili a quelli già descritti nelle precedenti esperienze, cellule renali ammassate e qualche formazione cilindrica epiteliale, inoltre cellule renali isolate. Tutte le cellule non hanno assunto il color ruggine del detrito granuloso ma solo qualcuna, anzi spiccano nettamente le cellule isolate per il loro aspetto caratteristico. Tali cellule mostrano come le altre una granulazione scarsa del

protoplasma, hanno netti i contorni, come netti sono i contorni del nucleo. Non si trovano che scarsi globuli rossi.

Dopo 8 ore di circolazione: al sedimento scarsissimi accumuli di granuli color ruggine, scarsissimi elementi cellulari sia in ammassi, sia isolati, sia congregati a cilindro. Tutti lasciano riconoscere la forma ed il nucleo e presentano scarsi granuli alla periferia. Globuli rossi scarsi.

Dopo 12 ore di circolazione: Al sedimento, lungamente centrifugato, qualche raro elemento renale e qualche eritrocito. Non cilindri.

Le sezioni microscopiche differiscono dalle precedenti solo perchè i nuclei non presentano l'aspetto vacuolare e perchè nei canalicoli si trova qualche globulo rosso.

Due altre serie di esperienze ho voluto ancora tentare, e cioè: far circolare, subito dopo il lavaggio del rene, sangue in soluzione citrato-sodica contenente cantaridina (soluzione 1/30,000) o cromato di ammonio (0.05 ‰) e far circolare sangue in soluzione citrato-sodica o defibrinato in reni o lesi mentre l'animale era in vita e asportati appena apparsa albumina nelle urine, oppure trovati malati nei cani stessi.

In ambedue questi ultimi casi prima di iniziare le circolazioni col sangue avevo per 12 ore lavato il rene per garantirmi che in esso non fossero probabilmente più compresi cilindri preformati: ma i risultati sono stati sempre negativi.

Però tutte le ricerche da me fatte con la circolazione artificiale sia in rene sano che alterato o patologico, malgrado il risultato negativo per quanto concerne la formazione di cilindri, non possono essere tenute in nessun conto in quanto questa mancanza appunto di risultati positivi avvalorava l'ipotesi, già da altri sostenuta, e da me, come vedremo in seguito, confermata, che la genesi dei cilindri ialini sia da ricercarsi in una attività degli elementi epiteliali dei tubuli contorti e non direttamente nel sangue o in taluno dei suoi componenti. Quando di fatti con le mie ricerche io sono riuscito ad escludere che il siero di sangue, che il sangue defibrinato, che i globuli rossi, ecc., fatti circolare attraverso un rene normale o lesio, sieno capaci di determinare la formazione dei cilindri ialini, necessariamente io devo propendere verso l'altra ipotesi.

Fallita pertanto la prima via non mi rimaneva che proseguire lo studio con il concorso della istopatologia.

Peraltro nel tentare una volta una circolazione artificiale in un rene granuloso, trovato in un cane che in vita aveva mostrato nelle urine evidenti reazioni dell'albumina e non cilindri, attirò la mia attenzione la presenza, nel centrifugato, di pochi globetti microscopici fuoriusciti dall'uretore mediante il lavaggio del rene stesso con soluzione fisiologica. Come sopra ho detto, non avendo trovate nelle urine cilindri di sorta, nè figure che ricordassero quei

globetti ed avendo riscontrato che il liquido di lavaggio che conteneva detti globetti dava con la Heller e col ferrocianuro di potassio, previa acidificazione acetica, le reazioni dell'albumina, pensai che essi fossero in relazione con l'albuminuria e più oltre non me ne occupai, quando, nel centrifugato del lavaggio di un grosso rene bianco, pure trovato in un altro cane che presentava in vita albumina abbondante e cilindri urinari numerosissimi, ebbi opportunità di osservarne al microscopio un numero enorme. Volli allora assicurarmi se proprio fossero in relazione con l'albuminuria e a tale scopo pensai di procurare di ottenere sui cani sani cilindruria senza albuminuria e poi procedere ad un esame comparativo fra i prodotti dei liquidi di lavaggio ed il contenuto dei tuboli uriniferi studiati nelle sezioni.

Avendo inoltre notato che all'esame delle sezioni colorate, pur avendo la prova che nel rene erano contenuti molti globetti, questi non apparivano evidenti, ho pensato di fare, degli stessi pezzi di rene, sezioni per semplice congelazione e seguente inclusione in glicerina, e sezioni colorate per esaminare le une e le altre per confronto. Le prime sezioni colorate erano fissate con sublimato o con Carnoy, ma per quanto la tecnica fosse curata ed i preparati riuscissero ottimi, i risultati erano notevolmente differenti, tanto che in questi ultimi mai posso dire di avere avuto immagini nette dei globetti quanto nei preparati a fresco e tagliati per semplice congelazione. Pensai allora di cambiare il sistema di fissaggio e pur mantenendo le stesse colorazioni in eosina ed ematossilina, tenevo prima dei soliti passaggi, i pezzi in soluzione di formolo 5 % in acqua con cloruro di sodio al 0.50 % per 24 ore. I risultati furono buoni, tanto che ho ottenuto immagini che ben poco hanno da invidiare, nei riguardi dei soli globetti, quelle dei preparati per congelazione, i quali hanno il difetto di non essere di facile preparazione e di non permettere poi lo studio delle fine alterazioni cellulari.

Esaminando con oculare 4 e obiettivo 7 a modica illuminazione le sezioni a fresco si notano molti tubuli contorti non solo pieni di globetti, ma ricoperti da essi sulle superfici di taglio. Detti globetti sono rotondi perfettamente, trasparenti, di grandezza varia. I più piccoli possono misurare un quarto di eritrocito, mentre i più grandi possono avere un volume anche doppio di quello di un grosso mononucleato; non sono rifrangenti e qualcuno non è perfettamente omogeneo presentando in qualche parte una fine granulazione.

Per quanto abbia accuratamente studiato più sezioni, mai ne ho potuti trovare nelle capsule del Bowman o sul glomerulo, mentre invece talora li ho potuti seguire in sezioni longitudinali e trasversali delle anse di Henle. Escluso che potessero dal glomerulo venire nel tubulo contorto, volevo assicurarmi che solo qui avessero origine. A tale scopo ho esaminato sezioni di rene di animale a 3 ore, a 6 ore e a 9 ore dalla legatura della vena renale,

che come è noto porta come effetto una cilindruria ialina, ed ho potuto notare non solo la costante assenza di essi nell'apparecchio glomerulare ma accertarne la provenienza dai soli tubuli contorti. Il numero di essi in corrispondenza di tali tubuli è minimo a 3 ore dalla legatura e va aumentando a 6 ore ed ancor più a 9, in tale epoca ed anche prima, raramente, se ne può vedere qualcuno nelle anse di Henle. I primi a vedersi sono piccolissimi e vanno mano a mano aumentando di volume; mai mi è stato possibile sorprendere un atto di fusione, quantunque questa la si debba logicamente ammettere per spiegarsi il passaggio dalle forme minime alle maggiori. Con la circolazione artificiale di soluzione fisiologica ho potuto raccogliere questi globetti. Il liquido di lavaggio che li contiene, d'aspetto lattescente, ha una reazione neutra, presenta positiva la prova di Heller per l'albumina, si intorbida ancor più manifestamente con l'acido acetico e ferrocianuro di potassio, mediante ebollizione sia con acido acetico che con acido nitrico; a freddo con acido nitrico non con acido acetico. Esaminata al microscopio una goccia del centrifugato, si vedono numerosi globetti opalescenti delle dimensioni e caratteri già descritti. Facendo agire su di essi a freddo dell'acqua distillata divengono quasi invisibili, taluno si raggrinza, la maggior parte dopo un po' di tempo scompare. In presenza di alcool assoluto divengono più nettamente visibili, con l'etere e col cloroformio non si sciolgono, mentre con l'idrato sodico e potassico, anche molto diluiti, vengono sciolti prontamente. In acido nitrico, cloridrico e solforico diluiti si raggrinzano rendendosi meglio visibili; gli acidi concentrati, la soluzione satura di sublimato corrosivo, l'acetato basico di piombo, il nitrato d'argento, il solfato di rame li riducono in un detrito amorfo. Il bicromato di potassio li rende meglio visibili. Le soluzioni di urea poco li alterano, il calore li fa coartare sul vetrino; lasciati alla temperatura ambiente e in soluzione fisiologica per due o tre giorni, non se ne trova più traccia ed il liquido nel quale erano contenuti dà la reazione col Millon, non quella della xantoproteina. A fresco e disseccati sul vetrino senza fissaggio, non assumono alcuna colorazione speciale, fissati al calore si deformano e prendono malamente i colori basici.

L'esame delle sezioni colorate con ematosilina ed eosina previo fissaggio in pazzo con soluzione di formolo al 5 %, dà a rilevare i seguenti fatti: I globetti chiari sono meno visibili che nei preparati per congelazione; essi nei tubuli contorti non assumono che una colorazione lievissima alla periferia tanto che il tubolo contorto ove si trovano, presenta il lume come occupato da una rete a grosse maglie disuguali. Nelle anse di Henle cominciano invece a prendere un colorito rosa pallido che li rende sempre meglio visibili mano mano che dalla porzione discendente si procede verso l'ascendente. È rarissimo trovare in ambedue queste sezioni cilindri già formati e solo si vedono ammassi di globetti non più perfettamente rotondi sia nelle sezioni longitu-

dinali che trasverse delle anse stesse. Nei tubuli retti non si riconoscono più i globetti individualizzati, invece gran copia di cilindri ialini ben colorati in rosa. Peraltro taluno di tali cilindri lascia ancora vedere qualche globetto abbastanza bene. Gli elementi cellulari dei tubuli contorti, si presentano come rigonfi, tanto che in molte sezioni trasverse di essi è quasi se non completamente scomparso il lume. Il protoplasma delle cellule più alterato si presenta vacuolizzato e all'occhio dà quasi l'impressione di un cribro a fori disuguali; il bordo della cellula, nei casi nei quali la permanenza del lume ne permette l'esame, si presenta molte volte frastagliato. Negli elementi cellulari invece, meno alterati, il protoplasma assume quasi un aspetto granuloso e il bordo libero della cellula è come sbrillato. In ambedue i casi il nucleo è ben visibile, ma nel primo si presenta anch'esso vacuolizzato e talora, ma raramente, come contornato da un piccolo spazio vuoto. Queste immagini sono meglio visibili nei reni degli animali ai quali fu per 6 ore ostacolato il deflusso della renale, che non negli altri nei quali la lesione fu prodotta con iniezioni sottocutanee di cromato di ammonio o di cantaridina. Il glomerulo e gli altri tubuli presentano lesioni più o meno gravi a seconda del mezzo impiegato per fare ammalare il rene, ma di esse avrò occasione di occuparmene in seguito. Qui a me preme far rilevare che giammai in tutto l'apparuccio glomerulare rilevai figure che potessero farmi supporre la presenza dei globetti, fatto del quale già mi ero di volta in volta potuto accertare con le sezioni per congelazione come sopra ho detto.

Da quale sostanza sono formati questi globetti e da dove provengono? Considerando che non sono mai riuscito a vederli nelle urine degli animali da esperimento anche quando queste erano fortemente albuminuriche possono essi rappresentare una speciale forma della siero-albumina nel rene? A me sembra di no e non solo perchè questa è in soluzione, ma anche per altre ragioni. Studiando le lesioni renali prodotte dalla iniezione sottocutanea di acido pirogallico nei cani, ho potuto anche io in un caso, a somiglianza di quanto già accertarono il Petrone ed il Ferrarini nello studio delle albuminurie, ottenere al terzo giorno di somministrazione di 60 centigrammi di detto acido, una cilindruria granulosa e ialina, senza che nelle urine apparisse mai albumina e malgrado questa venisse ricercata con ogni cura e con più metodi. Del resto questo esperimento veniva a confortare una mia precedente osservazione: Se ad un cane di media grandezza si iniettano sotto cute da tre a cinque centigrammi di cromato neutro di ammonio in soluzione acquosa, dopo 24 ore nelle urine del cane si trovano abbondanti cilindri ialini e granulosi insieme a discreta quantità di albumina; se se ne iniettano invece dieci centigrammi, già dopo 16 ore compare una albuminuria imponente; insieme con essa numerose masse granulose (delle quali mi occuperò parlando dei cilindri granulosi), cilindri granulosi scarsi e scarsissimi cilindri ialini. Nel

liquido di lavaggio del rene del cane avvelenato con acido pirogallico, abbondanti globetti, scarsi invece in quello del cane che aveva avuto una iniezione di 10 centigrammi di cromato neutro di ammonio. Le sezioni per congelazione dell'altro rene del primo e del secondo cane, presentavano globetti abbondanti nei tubuli contorti del primo, scarsi in quelli del secondo. E credo non vi sia bisogno di aggiungere altro a dimostrazione che essi globetti nulla hanno a che vedere con l'albuminuria.

Sta però il fatto che essi sono formati di una sostanza albuminoidea, con reazioni chimiche pressochè eguali a quelle dei cilindri ialini, come provano le poche ricerche che la difficoltà di ottenere materiale abbondante mi hanno permesso di eseguire, e che provengono dalle cellule dei tubuli contorti. La istopatologia non può dirci se le cellule dei tubuli contorti li emettano per un vero processo di secrezione, ma lo si può dedurre pensando alla qualità secerente spiccata di dette cellule e osservando che nelle lesioni sperimentali gravi del rene il numero dei cilindri ialini emessi è sempre tanto più scarso quanto più difficoltà è dalla lesione la funzione cellulare.

E mi piace di ricordare un caso di ittero grave in un sifilitico al periodo secondario, nelle urine del quale al principio della malattia erano contenuti insieme ad albumina numerosi cilindri ialini e granulosi; con l'aggravarsi del morbo scomparvero i cilindri ialini nè mai più, malgrado le più diligenti ricerche, furono rinvenuti nelle urine fino alla morte del paziente. I reni, alla sezione microscopica, presentavano una gravissima lesione di tutte le cellule dei tubuli contorti, e assenza di cilindri ialini.

L'istopatologia non può neppure assicurarci se nella elaborazione di questa sostanza albuminoidea intervenga oltre il protoplasma anche il nucleo, solo ci fa vedere questo vacuolizzato come quello; ci dice però che nel processo di escrezione non è necessaria la caduta dell'orlo cellulare come vorrebbero alcuni ricercatori; verosimilmente il passaggio di questi globetti avviene attraverso una membrana colloidale come ritiene lo Zoia.

Ma se questi globetti sono gli stessi che hanno descritto il Rovida, il Lorenz, il Trambusti, il Padoa, l'Amato, lo Zoia, il Cornil e Brault e qualche altro, stanno a rappresentare un prodotto patologico della cellula od un prodotto normale che diverrebbe patologico pel suo aumento quantitativo? Certo nelle sezioni approntate per congelazione da reni appena tolti ad animali sani, mai ne ho potuti osservare, nè ne ho potuti trovare nei centrifugati dei liquidi di lavaggio di altri reni pure sani, mentre mai le ricerche eseguite con tali metodi, hanno dato esito negativo, quando il rene era stato leso, sia pure minimamente; debbo quindi concludere che rappresentino un prodotto patologico.

Noi abbiamo visto che nel tubulo ed anche nelle prime parti dell'ansa di Henle questi globetti si presentano individualizzati; nelle sezioni più basse

si fondono e formano il cilindro: bisogna supporre che solo nelle sezioni più basse trovino le condizioni opportune per la fusione, per la loro coagulazione. Tali condizioni furono dal Rovida supposte in dipendenza dell'acidità della urina, dal Possner riportate ai corpuscoli bianchi del sangue, dal Weigert quale una necrosi da coagulazione originatasi per la morte dell'epitelio renale, dal Ribbert alla reazione acida dell'epitelio renale. Le ipotesi del Possner e del Weigert cadono per dimostrazione di fatto; mai si sono visti globuli bianchi prendere parte alla formazione di cilindri ialini, la coagulazione dei globetti avviene nella parte dei tubuli uriniferi che meno sono lesi, nè si comprenderebbe perchè allora non dovrebbe avverarsi nel tubuli contorti ove le lesioni epiteliali sono maggiori. La ipotesi invece del Rovida e più ancora quella del Ribbert, tutt'ora reggono alla critica; i preparati colorati mostrano infatti nei globetti attitudini tintoriali diverse mano mano che si osservano nelle sezioni più basse del tubulo renale: infatti essi vanno a poco a poco prendendo sempre meglio l'eosina fino ad una colorazione perfetta. « Questo mutamento nella reazione colorata e la sua distribuzione nel cilindro, a me pare, dice lo Zoia, argomento importante a favore della interpretazione di una denaturazione delle sostanze proteiche, che avviene in loro per mutamento del liquido tubulare, determinato dall'arrivo di nuovi elettroliti o anche dal cambiamento conseguente di reazione ». Secondo lo Zoia, si potrebbe anche supporre che la coagulazione avvenisse per l'arrivo nel tubulo di un altro colloide o di un fermento coagulante, ma anche per questa ipotesi non esistono, come egli giustamente dice, dimostrazioni di fatto.

Noi abbiamo veduto come il Monti sostenga che i cilindri ialini derivino dalla coagulazione nei tubuli contorti (in seguito a lesione glomerulare) della sostanza costitutiva dello stroma eritrocitico: ho esaminato numerosi preparati fatti coi più diversi metodi e mai ho trovato fatti che convalidassero questa sua ipotesi; conclusione alla quale sono venuti anche gli altri sperimentatori e che va anche opposta alla teoria del Lioni e Bartolotta per i quali per altro lo stroma eritrocitico non sarebbe, senza il concorso dei globetti su descritti, sufficiente da solo a formare il cilindro. L'Hallè sostiene che oltre ai globetti, necessita nei tubuli contorti la presenza dell'albumina trasudata per lesioni glomerulari. Le cilindrurie ialine, anche da me ottenute senza albuminuria, stanno a dimostrare la erroneità di tale asserto e di quello che farebbe addirittura derivare il cilindro dalla coagulazione della sola albumina trasudata del glomerulo.

Per il Luthye, alla conformazione del cilindro ialino concorrono oltre ai globetti albuminoidi anche le cellule dell'epitelio renale dopo essersi rigonfiate e divenute omogenee: si ritorna alla dibattuta questione della genesi del cilindro ialino dalla degenerazione ed omogeneizzazione degli elementi epiteliali dei tubuli contorti emessa dal Key e poi seguita in parte ed in to-

talità da altri osservatori quali il Senator, l'Hoffmann, il Burkart, il Wallerstein e l'Amato. A me come ad altri osservatori non è mai accaduto di vedere figure microscopiche che solo per poco potessero far pensare fondatamente ad una tale ipotesi, anzi mi è sempre occorso di osservare scarsità o assenza di cilindri ialini dove e quando le lesioni degenerative degli elementi cellulari erano più inoltrate, come sopra ho avuto occasione di dire.

Un'ultima questione si presenta ancora a discutere e cioè se il cilindro ialino possa derivare dai cilindri fibrinosi come sostenevano i primi osservatori, e come recentemente ammette in qualche caso l'Amato. Tutti gli autori che hanno indagato la genesi del cilindro fibrinoso escludono tale possibilità ed io non posso in base a ricerche personali, che associarmi a loro.

Talvolta accade di osservare su i cilindri ialini fine granulazioni, tanto che il cilindro non appare più completamente omogeneo: è il fatto sul quale alcuni si appoggiano per dimostrarne la provenienza dagli elementi cellulari degenerati; ma se noi pensiamo che il cilindro ialino stesso è come vischioso, possiamo forse spiegarci tale evenienza, supponendo una adesione di granuli protoplasmatici liberi nei tubuli, alle superfici libere della formazione cilindrica, quando non vogliamo pensare ad una vera inclusione di tali granuli durante la fusione dei globetti o meglio ancora ad un trasporto meccanico di granulazioni del protoplasma da parte dei globetti stessi nel momento della uscita dalla cellula, come farebbero supporre alcuni globetti finamente granulosi da me osservati all'esame microscopico e descritti nel parlare del centrifugato delle acque di lavaggio dei canalicoli renali.

In base alle mie ricerche e pure in concordanza a quanto già altri sostennero, mi sento autorizzato a concludere che i cilindri ialini hanno una sola provenienza e cioè dai globetti albuminoidi elaborati dalle cellule dei tubuli contorti e che mai quindi possono derivare da albumina coagulata nei tubuli in seguito a trasudamento glomerulare, da un processo di degenerazione ed omogeneizzazione cellulare, da una trasformazione dello stroma eritrocitico e meno ancora da una omogeneizzazione dei cilindri fibrinosi fibrillari.

### Cilindri cerei.

Per cercare di studiarne la genesi ho ripetuto più volte le esperienze del Kalden, del Lioni e dell'Amato, ma mai sono riuscito a vedere nelle urine dei conigli scottati col metodo da loro indicato, cilindri cerei. Nè sono riuscito a vederne nelle urine di cani precedentemente trovati sani o affetti da nefrite cronica, e ai quali avevo con altri metodi (iniezioni di acqua distillata, di clorato di potassio) provocato emoglobinurie.

Anche io ho visto in tali casi nelle cellule dei tubuli contorti e nel lume di questi le goccioline giallo ocre dai quali i suddetti autori fanno derivare i cilindri cerei, e che già erano state osservate e descritte prima di loro dal Lebedeff e dal Sacconaghi, ma ritengo che esse goccioline, altro non sieno che i globetti albuminoidei descritti per la genesi dei cilindri ialini e impregnati da pigmento emoglobinico. E in favore di questa mia veduta sta la conoscenza clinica della quasi costante presenza di cilindri ialini tinti di emoglobina nelle urine degli emoglobinurici e la costante assenza in esse di cilindri cerei. Non sono neppure riuscito a procurarmi reni di pazienti che in vita avessero presentato cilindri cerei nelle urine e quindi nulla posso dire riguardo alla genesi delle suddette formazioni cilindriche.

### Cilindri granulosi.

Abbiamo visto che nessuno dei ricercatori mette in dubbio la provenienza di questi cilindri dalle cellule dei tubuli urinari, ove invece non esiste l'accordo è sul modo come queste cellule darebbero il cilindro. Secondo coloro che sostengono la genesi di tutte le formazioni cilindriche da un diverso stadio di degenerazione degli elementi cellulari, il cilindro granuloso indicherebbe lo stadio intermedio fra il cilindro epiteliale e lo ialino. Altri vogliono che esso derivi dalle granulazioni protoplasmatiche e nucleari esistenti nelle cellule epiteliali dei tubuli contorti e versate nel lume dei canalicoli per distruzione parziale delle cellule stesse, anche perchè patologicamente aumentate da non poter più essere contenute dal protoplasma; altri infine che esso risulti costituito da un prodotto di secrezione granulosa delle cellule dei tubuli uriniferi.

Alla prima ipotesi si possono opporre le stesse ragioni che sono state apposte alla genesi del cilindro ialino da una degenerazione degli elementi cellulari; perchè si assiste a cilindrurie granulose imponenti senza che mai si possa vedere un cilindro epiteliale fuoriuscire coi granulosi? Perchè mai non si riesce a colpire una forma di passaggio? La esistenza di questa specie di stadio intermedio in conclusione non aveva altra ragione di essere che per spiegare la omogeneizzazione dell'elemento epiteliale destinato a dare lo ialino; ma una volta associato che questo non avviene non comprendo perchè si debba insistere su un concetto che non può essere sostenuto da alcun dato di fatto.

Rimangono quindi in campo le altre due teorie.

Per studiare la genesi di detti cilindri mi sono servito di sezioni di reni di animali ai quali erano state iniettate dosi varie o di cromato neutro di ammonio, o di acido pirogallico, oppure era stata eseguita la legatura del coledoco, che, come è noto, induce negli animali da esperimento, una cilindruria abbondante specie granulosa. Lo studio delle sezioni fatte con ematossilina ed eosina previo fissaggio in formolo mostra le seguenti particolarità: se la iniezione fu, in un cane di media taglia, praticata con 1 cc. di soluzione al 5 % di cromato neutro di ammonio, le lesioni maggiori risultano a carico dei tubuli contorti. Alcuni di essi mostrano gli elementi epiteliali rigonfi tanto che il lume tubulare viene ad essere ridotto di ampiezza. Esse cellule mostrano ancora intatto l'orlo, hanno un'apparenza di un finissimo cribro per l'aspetto loro finemente granuloso e talora presentano una striatura diretta dalla membrana basale verso l'orlo.

Il nucleo nella cellula non mostra alterazioni speciali; nel lume del tubulo raramente qualche scarso granulo.

In altre sezioni del preparato, le cellule rigonfie e granulose vengono quasi ad incontrarsi nel mezzo del tubulo; come aspetto non differiscono in genere molto dalle precedenti ma lasciano riconoscere uno sfacelo dell'orlo.

In altre ancora, di tutta la cellula altro non rimane che una specie di trama vuota formata da spazi ampi in mezzo alla quale spicca il nucleo ben colorato con evidenti numerosi nucleoli; il lume tubulare è occupato da masse granulose abbondanti.

In altre infine, si vede il lume tubulare divenuto più ampio e vuoto. La ampiezza è data dalla riduzione di volume della cellula la quale è ridotta a pochissima sostanza protoplasmatica granulosa che contiene il nucleo bene evidente: si potrebbe dire che la cellula fosse stata come decapitata fino al nucleo, tanto che la parte epiteliale della parete del tubulo, rimane spessa quasi quanto il diametro del nucleo stesso.

Nei reni degli animali ai quali invece furono iniettati 10 centigrammi di cromato neutro di ammonio, è rarissimo trovare sezioni di tubuli ove la cellula sia solo rigonfiata o mostri solo lesioni dell'orlo, ma sempre lesioni gravissime quale lo svuotamento della sostanza protoplasmatica o la decapitazione della cellula medesima.

Peraltro in ambedue i casi le lesioni non si arrestano nel territorio dei tubuli contorti, ma si spingono nelle anse di Henle e talora nei tubuli retti: nei casi più lievi, diremo così, tutto si riduce ad un rigonfiamento torbido, negli altri le lesioni sono più avanzate e si possono ripetere anche le figure sopra descritte.

I reni degli animali ai quali fu iniettato l'acido pirogallico, oppure fu legato il coledoco, mostrano a cilindruria stabilita, lesioni non diverse da quelle degli animali che ebbero le iniezioni di cromato di ammonio.

Le differenze fra tutti questi preparati si riscontrano specialmente nel glomerulo, ma la lesione di questo contribuisce se pure in parte minima alla genesi dei cilindri, ne è il caso di insistervi.

Le lesioni che ho descritte stanno certamente a dimostrare gradi diversi di degenerazione delle cellule; ho tentato di riprodurle quasi in serie nei diversi animali, ma sebbene cercassi di sperimentare sempre su soggetti di eguale peso, sesso e magari età, non sono riuscito allo scopo, tanto che ho visto comparire lesioni gravissime quando attendevo lesioni minime e viceversa. Un fatto però ho potuto osservare costantemente e cioè in tutti gli animali prima delle 24 ore dall'avvelenamento e in genere fra le 16 e le 22 ore, la comparsa nelle urine di numerose masse granulose di varie dimensioni e solo di figure diverse dai cilindri granulosi: fra esse masse raramente qualche cilindro granuloso bene evidente, il quale peraltro lasciava riconoscere la sua costituzione dall'aggregamento di 3, 4, 5 masse suddette. Dette

piccole masse sono perfettamente uguali a quelle che si osservano nell'interno dei tubuli contorti.

Le granulazioni ben visibili a fresco, sono tutte eguali fra loro. Dette masse sono come velamentose, trasparenti ed elastiche, come si può osservare quando, facendo entrare nuovo liquido sotto il coprioggetto, si urtano, si sovrappongono, si ripiegano e si svolgono per seguire la corrente formata dal liquido stesso — trattandole con alcali, anche diluiti, non solo non è più visibile la granulazione ma alcune di esse divengono poco chiare, trattandole invece con soluzione di acido acetico all'1%, i granuli si rendono ancor meglio visibili e gli ammassi stessi sembra quasi si rignonfino.

Se l'acido acetico si fa agire non diluito, le granulazioni e la maggior parte di tali ammassi scompaiono; una piccola parte si vedono ridotte a masse ialine.

In presenza di etere o di cloroformio non solo i granuli non si alterano ma divengono quasi meglio visibili, così con le soluzioni di zucchero ed acido solforico e con lo iodio che le colora nettamente in bruno. L'acido osmico non colora i granuli in nero. A fresco e fissati si tingono con i colori acidi come il citoplasma; è eccezionale sorprendere nell'interno della massa un nucleo.

Che queste masse siano i costituenti per aggregazione del cilindro granuloso non è il caso di porre in dubbio, ma di che cosa sono formate? Le reazioni microchimiche che presentano e che ho riportato sopra, mostrano chiaramente che si tratta di frammenti protoplasmatici in rigonfiamento torbido. In rigonfiamento torbido noi vediamo le cellule dei tubuli uriniferi nelle sezioni meno alterate; in quelle più lese, o la decapitazione della cellula, o più frequentemente la cellula impoverita di protoplasma. Detta cellula non mostra più che una specie di stroma a larghe maglie, contenente il nucleo, unico superstite della degenerazione.

Tutto ci porta a pensare che la cellula divenuta insufficiente a contenere tanto protoplasma rigonfio finisca con lo scoppiare versando questo nella cavità tubulare in piccole masse, le quali congregandosi danno luogo a masse più grosse e queste al cilindro granuloso.

Contro l'ipotesi che talora detti cilindri possano originarsi da un prodotto di secrezione non saprei addurre dati di fatto; a me sembra però non sia bastevole alla dimostrazione della possibilità, appoggiarsi, come vorrebbero alcuni, ai risultati degli esami dei reni colorati con il metodo di Altmann. Colori pure tale metodo i granuli di secrezione specificamente, mostrino pure le sezioni l'impoverimento delle cellule di granuli, che parallelamente divengono più numerosi nel lume tubulare, ma non potranno mai dirci se le figure che osserviamo sieno proprio un prodotto di secrezione o non piuttosto pezzi di protoplasma contenenti granuli secretori. Che nella cellula renale vi sieno granuli di secrezione nessuno dubita: si rimane dubbiosi se i cilindri granulosi possano rappresentare un prodotto di secrezione.

## BIBLIOGRAFIA.

- VALENTIN. Ved. LEBERT. *Physiologie Pathologique*. Paris, 1845, vol. 1.  
 HENLE, da ROVIDA.  
 SIMON, Müller's Arch., 18, 43.  
 LEHMANN. *Handb. d. physiol. Chemie*. 1850.  
 FERRICHS, da RONCATI. *Considerazioni sulle urine*. Napoli. 1867.  
 JOHNSON, da ROVIDA.  
 MAYER. Virchow's Arch., v. 3.  
 HOEFLE, da ROVIDA.  
 BENNET, da ROVIDA.  
 AXEL KEY da BARTELS e da ROVIDA.  
 OEDMANNSSON, ID. ID.  
 BAYER. Arch. d. Heilk., 1868.  
 ROVIDA. Rivista clinica, 1873  
 ID. Archiv. Scienze mediche, 76-77.  
 MURRI. *Scritti medici*, Tomo 2°.  
 OERTEL da ZIMMSEN.  
 KLEBS da ROVIDA.  
 BARTELS, da ZIMMSEN. *Malattie dei reni*.  
 SENATOR. Virchow Arch., v. 60.  
 LANGHANS. *Ueber die Veränderungen der Glomeruli bei der Nephritis*, etc. Virchow's Arch., v. 76.  
 TORÖK u. POLLAK. Archiv für experimentelle Pathologie, 1889.  
 ERNST. *Ueber das Vorkommen von Fibrin in Nierencylinder*. Zeigler's Beiträge, Bd. XII, 1893.  
 BURMEISTER. Virchow's Arch., v. 187, 1894.  
 NOEL HALLÉ, BOUCHARD. *Pat. gén.*, v. 1°, 1903.  
 WASSERHAL. Berlin. Klin. Wochenschr., 1909.  
 MYA in CANTANI e MARAGLIANO.  
 LUTHEY. Arch. f. Klin. Medic., v. 74.  
 WALLERSTEIN. Zeitschrift für Klin. Med., 1906.  
 AMATI. *Sulla genesi dei cilindri urinari*, 1906, Arch. di anat. patol. e scienze affini, III.  
 BANTI. *Endocarditi e nefriti*. Firenze.  
 COPPIN. *Reazioni dei cilindri*. Rivista critica di Clinica Medica, 1902.  
 ACHARD, DEBOVE et CASTAIGNE. *Manuel des maladies du rein*. Paris. Masson.  
 FERRARINI. *Sulla patogenesi della albuminuria*. Morgagni n. 11.  
 LUSTIG. *Patologia generale*.  
 JATTA. *Sui cilindri fibrinosi*. Il Policlinico, 1902.  
 LIONTI e BARTOLOTTI. *Sulla genesi dei cilindri ialini*. Autoriassunti e Rivista Italiana di Clin. Medica, 1906.

LORENZ, da ZOIA.

MONTI. *Nuove ricerche sulla istologia patologica del rene*. 1905, Bollettino della Società medico-chirurgica di Pavia.

PADOA. *Alcune ricerche sui cilindri urinari*. XIII Congresso di Medicina in Padova, 1903.

ID. *Note sui cilindri urinari*. Rivista critica di clinica medica, 1904.

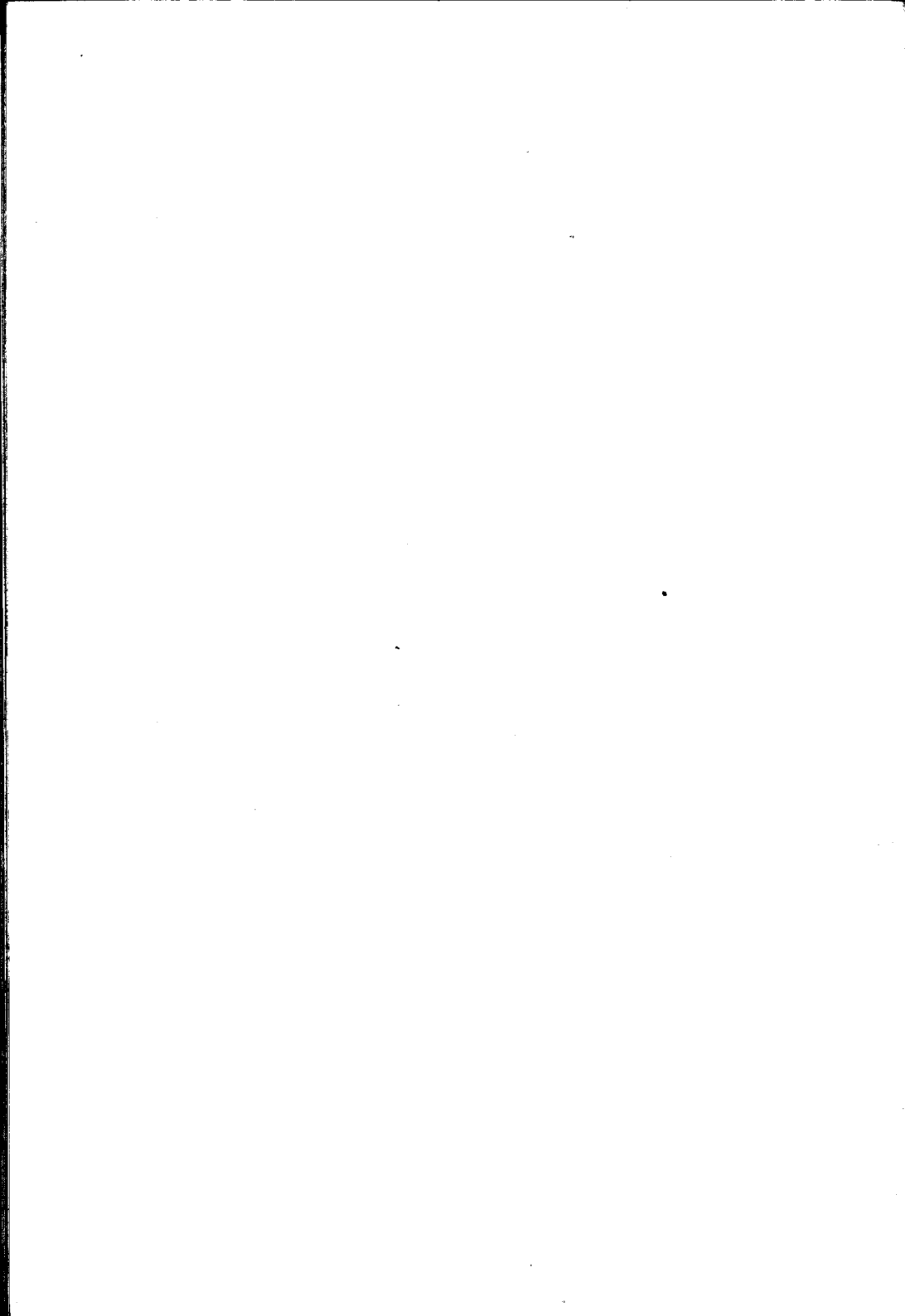
ID. *Cilindri urinari fibrinosi*. Rivista critica di clinica medica, 1905.

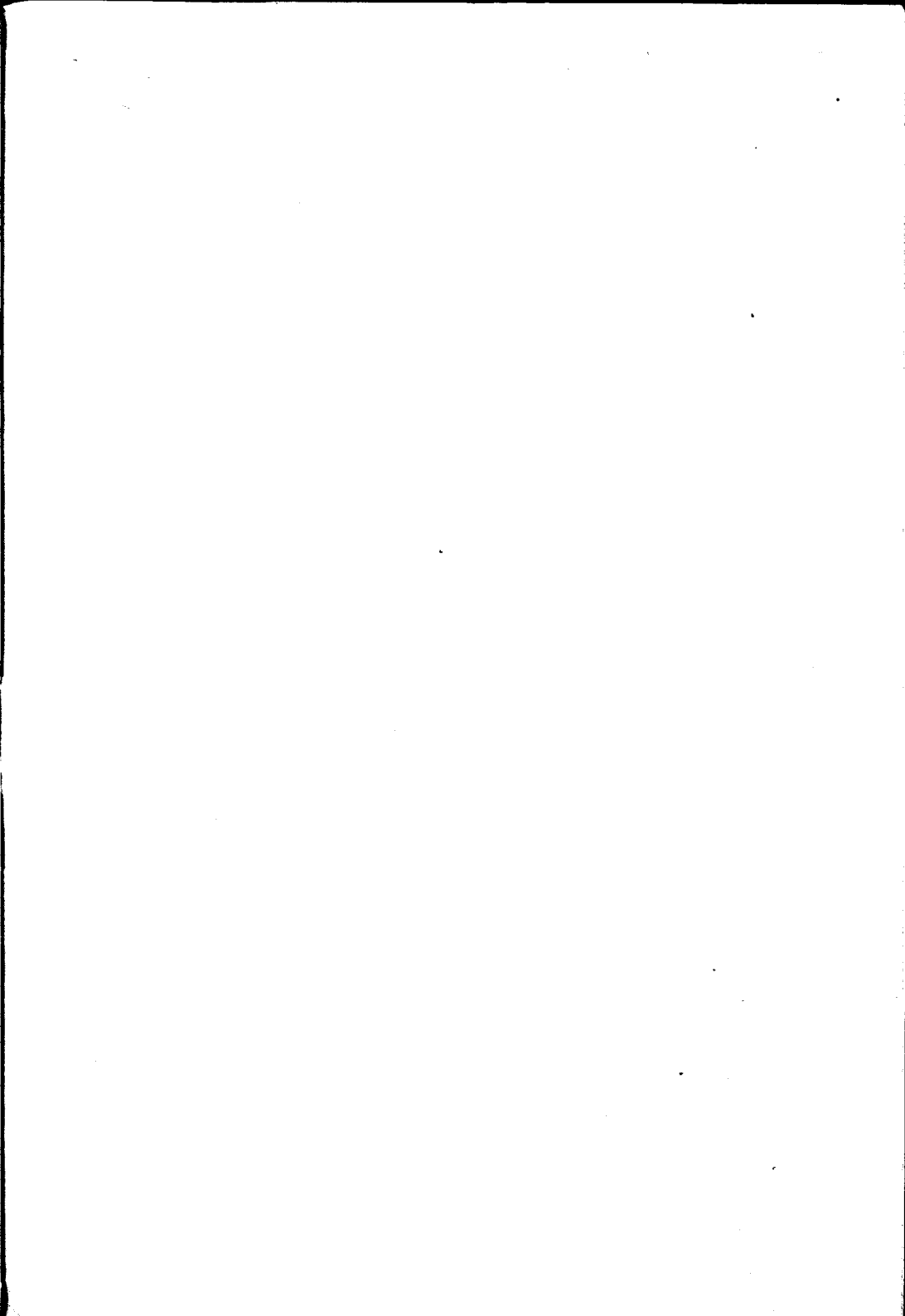
TRAMBUSTI. Cbl. Pathol. und path. Anat., 1899.

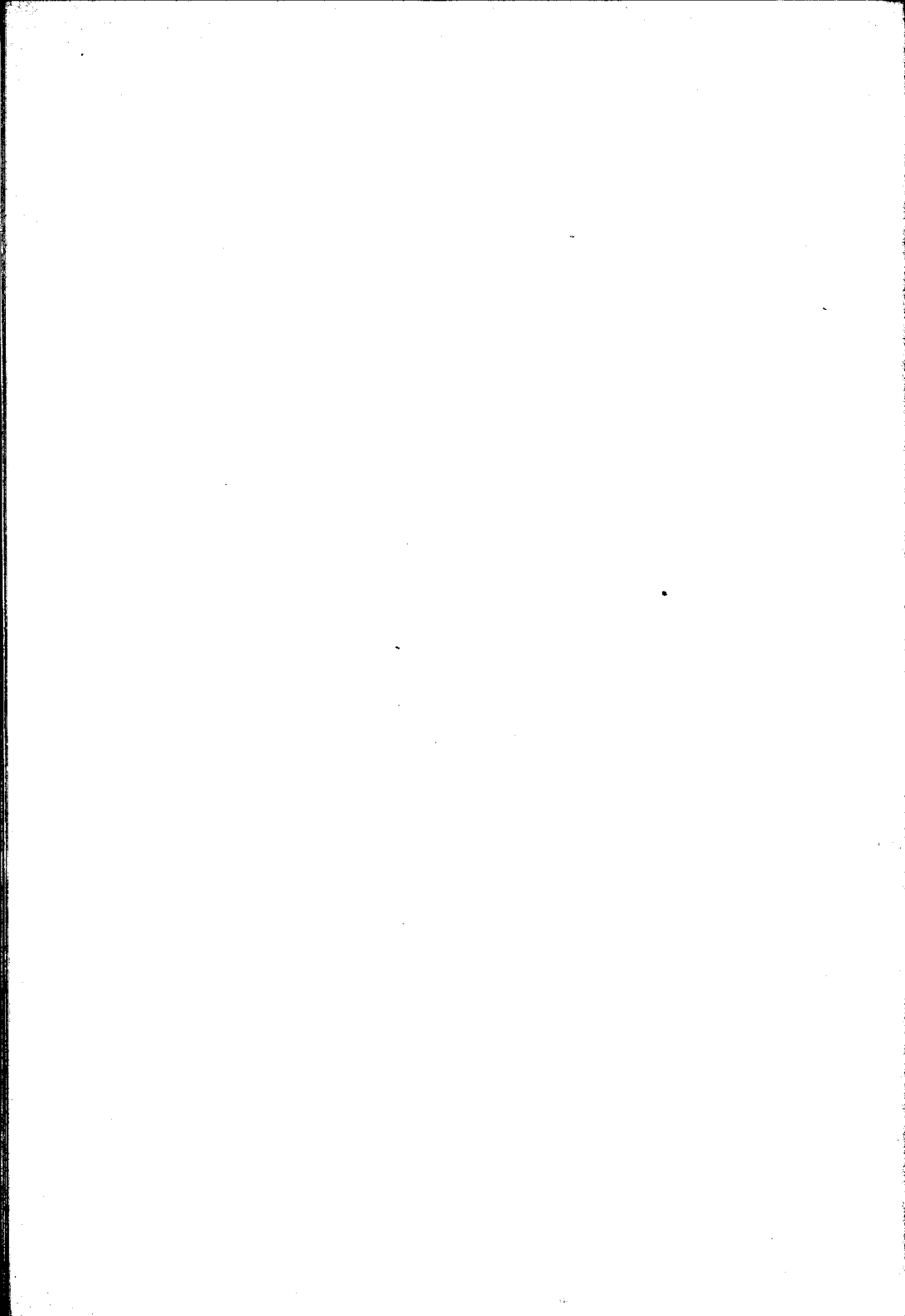
ZOIA. Autoriasunti. Vol. 5º, n. 11.

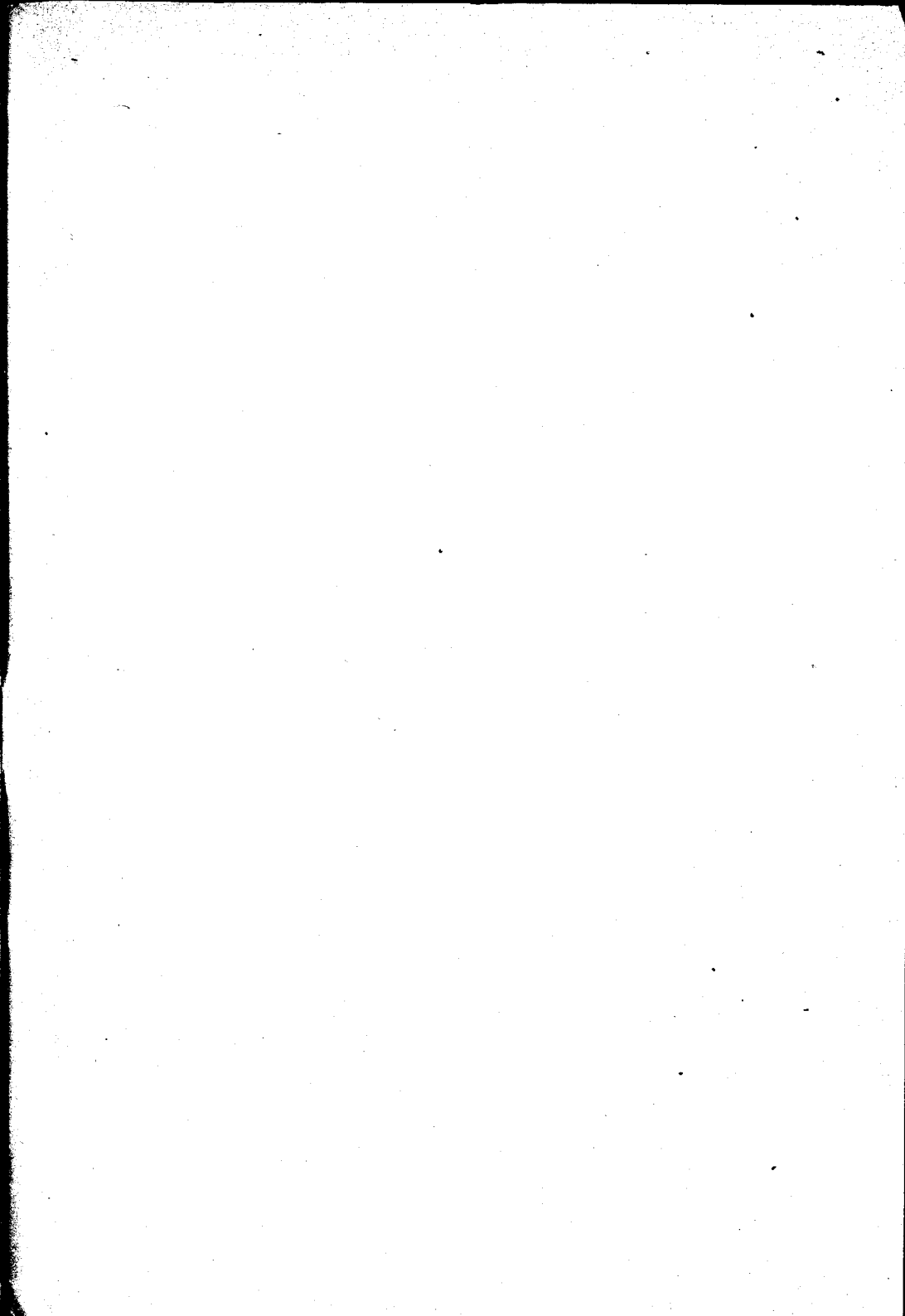
BAGLIONI. *Stoffwechseluntersuchungen an Überlebenden Organen*, 1910. Urban u. Schwarzenberg.

57466









# IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

**GUIDO BACCELLI | FRANCESCO DURANTE**

DIRETTORE DELLA R. CLINICA MEDICA  
DI ROMA

DIRETTORE DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO  
DI ROMA

con la collaborazione di altri Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri

si pubblica in tre Sezioni distinte:

**Medica — Chirurgica — Pratica**

## IL POLICLINICO

chirurgia e dell'igiene.

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicché i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della

## LA SEZIONE PRATICA

che per sé stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle scienze mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste su ogni ramo delle scienze suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici, speciali corrispondenze.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, e una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Pubblica in una parte speciale tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgeranno al *Policlinico* per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica una rubrica speciale e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli verranno richieste.

## IL POLICLINICO

contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

A questo proposito si invitano gli autori a mandare copia delle opere e delle monografie da loro pubblicate.

## LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

adunque, per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi possibili e che meglio rispondono alle esigenze dei tempi moderni.

### ABBONAMENTI ANNUI:

	Raffa.	Unione postale	
1. Alla sezione medica e alla sezione pratica . . .	L. 15	28	} CO } ST } A
2. Alla sezione chirurgica e alla sezione pratica . . .	15	28	
3. Alle tre sezioni insieme . . . . .	20	30	
4. Alla sola sezione pratica . . . . .	10	15	

Unum. separato della sezione medica o chirurgica Lire UNA

Un num. separato della sezione pratica cent. 50.



Gli abbonamenti cominciano a decorrere dal primo di gennaio di ogni anno.

Il *Policlinico* si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli illustrati di 48 pagine, che in fine di anno formeranno due distinti volumi.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32 pagine.