

Genesi renale dell'urea. Osservazioni critiche di Augusto Murri

G. Dall'Olio

Laboratorio di Chimica clinica - Ospedale "S. Bortolo" - Vicenza

Riassunto

Nel 1873 viene pubblicato sulla rivista "Lo Sperimentale" un lavoro del clinico italiano Augusto Murri che prende in esame le teorie di Samuel Rosenstein, professore di Medicina all'Università di Leida, e di Gaetano Primavera, chimico clinico all'ospedale di Napoli, sulla genesi renale dell'urea.

I lavori sperimentali dei due ricercatori, pubblicati qualche anno prima, vedono Rosenstein contrario alla ipotesi della formazione dell'urea nei reni, mentre Primavera ne è un convinto sostenitore.

Murri analizza la parte sperimentale e le conclusioni di entrambi e, anche sulla base di sue personali ricerche di laboratorio, conclude che nessuna delle due dà prova di reggere ad una approfondita analisi.

La domanda se i reni siano da considerarsi dei semplici filtri o invece i produttori dell'urea resta per il momento senza risposta.

Summary

Augusto Murri and the renal genesis of urea

In 1873 the Italian clinician Augusto Murri published in the scientific journal "Lo Sperimentale" a paper that examined the position of Samuel Rosenstein, professor of medicine at Leida University, and that of Gaetano Primavera, clinical chemist in Naples hospital, about the theory of the renal genesis of urea. The two researchers' experimental work had been published some years before and clearly showed that Rosenstein disagreed with that hypothesis whereas Primavera was a fervent upholder.

In his review Murri examined the experimental work and the results of the two researchers and rejected both the theories, also on the basis of his personal research.

The question about whether kidneys are simply blood filters or urea producers remained for the moment unsolved.

Key-words: urea, renal genesis of urea, Augusto Murri, Samuel Rosenstein, Gaetano Primavera.

L'urea nella fisiologia umana

L'urea viene identificata nell'urina dell'uomo nel 1773 da Hilaire Marin Rouelle (1718-1779) (*extractum saponaceum urinae*), dalla formazione di caratteristici cristalli per aggiunta di acido nitrico.

Il nome "urea" viene coniato dal medico-chimico Antoine Fourcroy (1755-1809) e dal farmacista Louis Nicolas Vauquelin (1763-1829) che la isolano nel 1799, mentre William Prout (1785-1850) la ritrova nel sangue degli animali e dell'uomo e ne stabilisce l'esatta composizione chimica (1817).

"Questo principio costitutivo dell'orina è incontrastabilmente il più notevole sotto tutti gli aspetti. All'urea deve appunto l'orina una parte delle sue proprietà essenziali" scrive Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) nel 1843¹ ed è subito chiaro che sarà uno dei

composti animali più studiati dell'Ottocento.

I dubbi dei chimici e dei fisiologi sono le modalità e la sede della sua formazione nell'organismo umano ed in tal senso sono rivolte le indagini dell'epoca².

Nella seconda metà dell'Ottocento, due sono le teorie più accreditate sulla formazione dell'urea: Apollinaire Bouchardat (1809-1886) sostiene che "l'urea deve riguardarsi quale il prodotto di uno sdoppiamento dei principii immediati azotati", mentre uno stuolo di altri scienziati, Jean Louis Prevost (1790-1850), Jean Baptiste Dumas (1800-1884), Leopold Gmelin (1788-1853), Johannes Müller (1801-1858), Claude Bernard (1813-1878), Charles Barreswill (1817-1870), considerano l'urea come il prodotto di ossidazione delle "materie albuminoidi"² e Antoine Béchamp (1816-1908) pubblica i risultati di esperimenti a conferma di tale teoria,

peraltro subito smentiti³.

“Si ammetta l’una o l’altra delle due teorie, qual è ora il posto dove ha luogo questa formazione?”².

Anche su questo argomento gli studiosi sono più che mai divisi.

Bernard, Barreswill, Georg Meissner (1829-1905) contrappongono validi argomenti a quanti vedono nei reni la formazione dell’urea, anche se, già nel 1821, Prévost e Dumas osservavano che la rimozione dei reni negli animali superiori causava un aumento di urea nel sangue che spiegava la loro funzione di eliminazione e non di produzione della stessa⁴.

Tuttavia, quando nel 1828 Friedric Wöhler (1800-1882) annuncia la sintesi dell’urea, scrive a Berzelius: “*posso produrre urea senza la necessità di un rene e neppure di un animale, sia uomo o cane*”⁵.

I sostenitori della teoria della formazione dell’urea per ossidazione delle materie albuminoidi indicano come luogo di questa reazione i capillari, altri asseriscono che essa deriva dalla scomposizione dei globuli rossi (Fuhrer, Ludwig, 1855), c’è chi con dati sperimentali garantisce che l’urea si forma nel sangue per scomposizione dell’acido urico (Neubauer), chi ne indica la sorgente “*nell’intima trama dei tessuti*”, chi la mette in relazione con la “*metamorfosi del tessuto muscolare*”, per altri ancora si produrrebbe nel fegato, nel pancreas, nel cervello². Tutti possono ancora dire tutto ed il contrario di tutto e l’argomento lascia quindi ampio spazio al gusto ottocentesco della diatriba scientifica.

1873: due teorie a confronto

Nel 1873 due opinioni sull’argomento suscitano l’interesse e vengono poste a confronto e commentate, anche sulla base di sue esperienze, dall’illustre clinico italiano Augusto Murri (1841-1932) in una rassegna pubblicata su “Lo Sperimentale”⁶.

Si tratta delle ipotesi formulate dal clinico tedesco Sa-

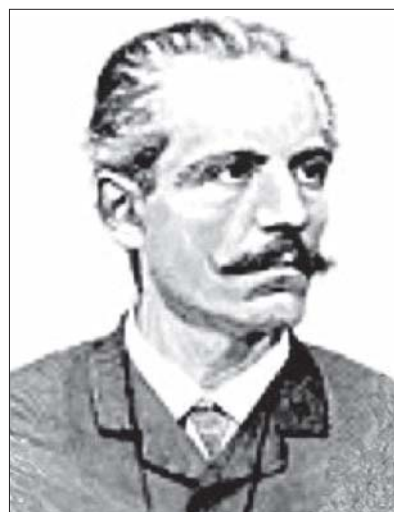


Figura 2. Augusto Murri (1841-1932).

muel Sigmund Rosenstein (1832-1906) e dal chimico-clinico ortonese Gaetano Primavera (1832-1899)^{6,7}.

- Siegmund S. Rosenstein all’epoca ha appena assunto l’incarico di professore di Medicina all’Università di Leida, che ricoprirà fino al 1905, dopo aver occupato la stessa cattedra a Gröningen dal 1866 al 1873.

Laureato a Berlino nel 1854 con una tesi sulle malattie dei reni, era stato poi allievo di Rudolf Virchow (1821-1902) e di eminenti clinici, ricevendo una solida preparazione in Clinica medica e Anatomia patologica. Nel 1858, dopo tre anni di assistentato all’ospedale di Danzica, esercita la professione a Berlino dove consegue l’abilitazione all’insegnamento della Medicina che gli consentirà di intraprendere la carriera accademica.

- Gaetano Primavera (Fig. 1) è “*Professore di Chimica clinica nell’Ospedale clinico di Napoli*” e responsabile del laboratorio.

Dopo il diploma conseguito al R. Liceo dell’Aquila, si era dedicato all’analisi chimica delle urine all’ospedale “San Salvatore” della città abruzzese.

Laureato in Medicina a Napoli nel 1861 continuava ad occuparsi delle analisi di laboratorio prima con il clinico Francesco Prudente (1804-1867), propugnatore delle nuove idee sull’utilizzo degli esami chimico clinici nella diagnosi, e quindi, sempre a Napoli, con Salvatore Tommasi (1813-1888), cattedratico di Clinica medica, che gli affidava l’incarico di istituire un laboratorio ospedaliero per l’analisi dei liquidi biologici a scopo diagnostico. Primavera è indicato come il fondatore in Italia della nuova specialità della medicina che egli denomina *Chimica clinica* e che pratica per 40 anni, adoperandosi a ricercare metodi analitici semplici, alla portata di tutti i medici, raccolti e commentati nei suoi notissimi “Manuali di Chimica Clinica”⁸.

- Augusto Murri (Fig. 2) dal 1870 è aiuto di Guido Baccelli (1832-1916) docente di Clinica medica all’Università di Bologna.

Laureato nel 1864 a Firenze, si specializza a Parigi, Berlino e Vienna.

Dopo un periodo di esercizio della professione come

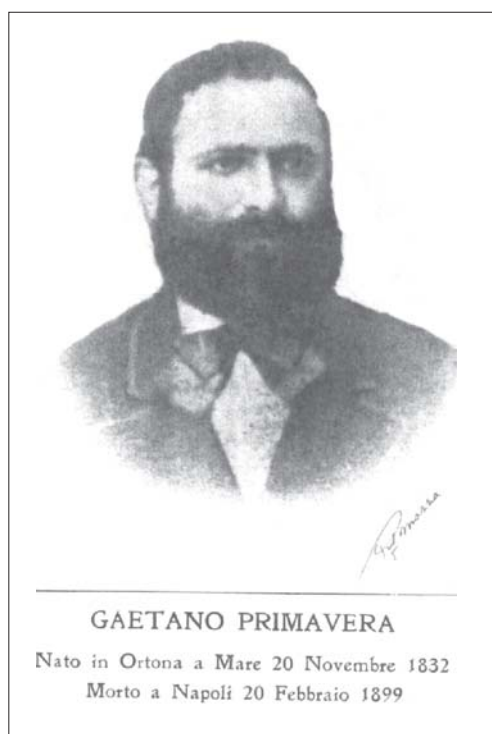


Figura 1. Gaetano Primavera (1832-1899).

medico condotto, inizia la carriera universitaria e nel 1875 succede a Baccelli alla cattedra di Bologna che terrà fino al suo ritiro nel 1916. Sarà anche rettore di quell'ateneo (1888-1889) e nel 1891 deputato al parlamento del Regno d'Italia. Autore di eccellenti pubblicazioni che riguardano la teoria della febbre, il fenomeno di Cheyne Stokes, l'emoglobinuria da freddo (*"il capolavoro della sua maturità"*), i tumori del cervello e del cervelletto, il morbo di Addison, la medicina legale. Notissima la raccolta delle *"Lezioni di clinica medica"* testo fondamentale per generazioni di studenti e medici italiani.

La sua vita densa di soddisfazioni professionali e di riconoscimenti accademici viene, all'inizio del Novecento, segnata da una grave avversità familiare di cui si occupa tutta la stampa nazionale. Il figlio, istigato dalla sorella, uccide il marito di quest'ultima. Quello che divenne noto come il *"caso Murri"* si conclude con la condanna di entrambi i figli del grande clinico.

All'epoca in cui opera Murri, la Medicina viene scossa dalla espansione delle scienze di base (chimica, fisica), dai progressi della fisiologia sperimentale, della microbiologia e dallo sviluppo dell'Anatomia patologica attraverso la dottrina della *"patologia cellulare"* del grande Virchow. Tutto ciò porta sconcerto fra i clinici, molti trascurano di soffermarsi al letto del malato per trarre conclusioni diagnostiche dalle emergenti analisi batteriologiche e chimiche dei materiali biologici. Difficile trovare un equilibrio, lasciare vie percorse da secoli. Antonio Gasbarrini (1882-1963), direttore dell'istituto di Clinica Medica Generale all'Università di Bologna, nella sua commemorazione di Augusto Murri nel centenario della nascita (1941)⁹, dà un ritratto della medicina non ancora aperta alle nuove esigenze *"a mano a mano che sorgevano colossi della Medicina Sperimentale, la polarizzazione delle intelligenze a campi, sia pur circoscritti, di questa attraente e fiorentissima Scienza, finì per distrarre i Clinici dallo studio dell'ammalato ed indurli alle più varie indagini di laboratorio, con notevole danno per la Medicina pratica, che in quest'epoca veniva soggiogata dalla dottrina vitalistica del Rasori (...)*.

*Ma la tendenza a trascurare l'ammalato per il laboratorio non tarda a rivelarsi pericolosa dal punto di vista scientifico per le insidie del sistema sperimentale, e le concezioni di Patologia, sorte da artificiose indagini di laboratorio, troppo sovente si dimostrano false al controllo della realtà dei fenomeni, e la natura, studiata fra crogioli e microscopi non sempre discopre il suo vero volto"*⁹. Sempre secondo Gasbarrini, in questo *"caleidoscopio di teorie e di dottrine, che ritardano, piuttosto che affrettare, il cammino della scienza"*, Murri appare come il vero restauratore della Clinica Medica italiana, rimanendo al letto dell'infermo *"e da questo, come dal più alto punto di osservazione, addita la vera, la grande via della Clinica (...)"*^{9,10}.

Noto per il suo eccezionale intuito clinico e singolare capacità diagnostica, non misconosce il valore delle indagini di laboratorio e degli altri emergenti rami collaterali della medicina (sarà uno dei primi a valutare l'importanza della esplorazione radiologica¹¹). Nella vecchia aula dell'ospedale Sant'Orsola gremita di studenti *"si legge la storia clinica del malato, col ricco corredo delle indagini di Laboratorio. Il Maestro, immobile ascolta religiosamente, concentra le sue facoltà. Rapidamente analizza da par suo ogni dettaglio, indi, con potenza logica inarrivabile, passa alla sintesi diagnostica"*⁹.

- L'ipotesi di Gaetano Primavera

Gaetano Primavera nella edizione del 1869 del suo *"Manuale di chimica clinica"* titola il primo capitolo sulle urine: *"I reni sono filtri o sono laboratorii?"* e continua: *"Ai poveri reni è successo proprio curioso! Una volta si faceva fabbricare tutto da loro: urea, acido urico, acido ippurico, pigmenti, sali, materie estrattive, insomma tutta l'urina, e perfino lo zucchero diabetico, quando vi esisteva; oggi, invece, dietro la grande autorità del Ludwig, si dice quasi da tutti che essi non fabbricano più niente, ma si contentano di vivere e divertirsi a filtrare (...). Checchenesia, a me importa innanzi tutto, trattando dalle urine, di rialzare un poco la dignità funzionale dei reni, che mi fa proprio pena veder caduti così in basso"*¹². Il lavoro del 1842 di Carl Ludwig (1816-1895), considerato il fondatore della moderna fisiologia renale e scopritore della filtrazione glomerulare^{13,14}, non tocca quindi la convinzione di Primavera sul fatto che i reni siano coinvolti nella produzione di molti componenti l'urina e soprattutto dell'urea.

Porta le opinioni e le osservazioni sperimentali degli studiosi contrari alla sua nuova idea e di altri a favore. Si sofferma su una prova che rafforza la sua teoria effettuata su due cani da Giuseppe Albini (1827-1911), cattedratico di fisiologia a Napoli: ad un cane asporta i reni mentre all'altro lega gli ureteri. Dopo alcuni giorni esamina l'estratto di uguali quantità di carne dei due animali, trovando nel primo una quantità di urea molto minore che nel secondo. *"Ecco già una conferma della nuova teoria: conferma tanto più potente quanto che nessuno può mettere in dubbio la grande esperienza chimica dell'Albini"*¹².

Anche la clinica suggerisce convincenti deduzioni *"io credo che avrebbe da sola a quest'ora deciso in favore dell'autonomia renale se gli osservatori non fossero stati fortemente preoccupati in senso contrario"*¹². Riferisce le sue osservazioni su malati gravi di colera e soprattutto di tifo: quando i reni sono fortemente compromessi, si nota una evidente diminuzione di urea nell'urina che inizia però ad aumentare quando, con il regredire della malattia, essi ritornano alla normale funzione. Estende il discorso della produzione renale anche all'acido urico e conclude che esso, come l'urea, *"possa generarsi anche altrove; ma bisogna provarlo, e non supporlo, come pare che finora si sia fatto. (...) credo poter dire che i reni non sono né puri filtri né puri laboratorii, ma filtri e laboratorii a un tempo (...)*.

*Mentre tutte le altre glandole elaborano qualche cosa di proprio, per qual ragione i soli reni dovevano essere del tutto passivi?"*¹².

Ritorna sull'argomento tre anni più tardi (1872) in un lavoro che pubblica su *"Il Morgagni"*¹⁵, riportato integralmente nella edizione del 1873 del *"Manuale di Chimica clinica"* (Fig. 3), ricordando come le sue idee su una possibile attività *"elaboratrice"* dei reni venissero accolte con molte perplessità dai medici italiani, addirittura contestate con forza da alcuni *"fino a dichiararle per falsissime e stravaganti"*^{15,16}. Ciò lo porta ora a dubitare di sé stesso e quindi a rivedere le argomentazioni dei vari autori e soprattutto a studiare gli scritti più recenti. Fra questi eccita il suo interesse la traduzione italiana del *"Trattato clinico di patologia e terapia delle malattie renali"* del Rosenstein (1872). Questi, trattando della funzione dei reni, scrive: *"Malgrado tante ipotesi, ciascuna delle teoriche finora ammesse rimane insufficiente, perché nessuna spiega l'attività specifica che senza dubbio esiste nella glandola per la quale con maggiore verosimiglianza (...) le materie estrattive che dal sangue passano nelle urine, vengono nel rene ossidate trasfor-*

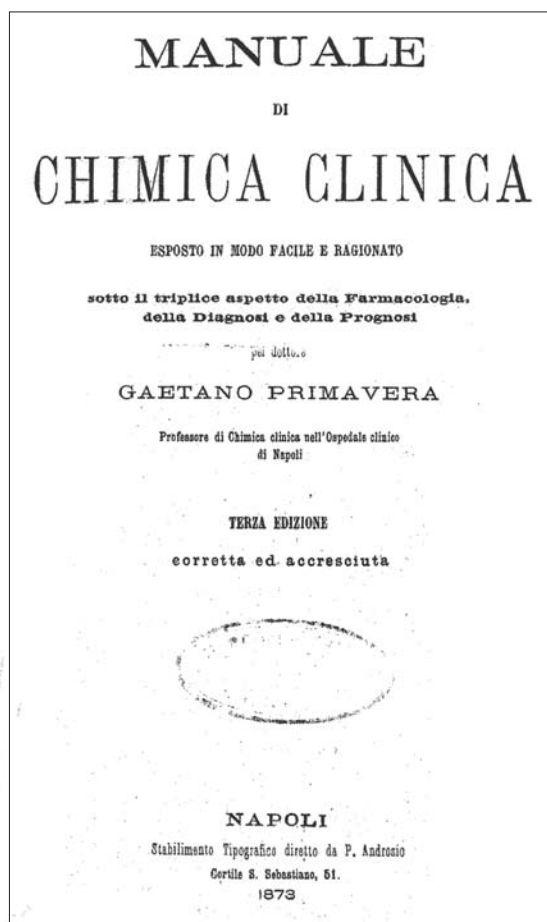


Figura 3. Gaetano Primavera. Manuale di Chimica Clinica. 1873.

mate in acido urico ed urea (...)", parole che confermano le convinzioni del Primavera e che gli procurano quindi non poco conforto. Qualche pagina più avanti però, dissertando sulle lesione renale nel colera asiatico, l'autore dichiara: "La opinione della formazione dell'urea nei reni può provvisoriamente ritenersi come non ancora del tutto dimostrata, anzi stando alle ricerche di Meissner e Voit deve ritenersi come 'poco verosimile', ed anche dal punto di vista clinico pare che il modo di comportarsi del sangue nel colera relativamente all'urea, parli direttamente in contrario". Doccia fredda! "Eccomi dunque ritornato nel caos!"^{15,16}. Pur condividendo alcune osservazioni del professore tedesco sul contenuto di urea nel sangue dei colerosi nello stadio algido, quello che scoraggia Primavera, tanto da indurlo a pensare di rinunciare al dibattito in attesa di maggiori conoscenze sull'argomento, è il vedere un autore "della forza di un Rosenstein cadere, nella distanza di poche pagine, in una così flagrante contraddizione"^{15,16}.

Come uscire da un simile labirinto?

E' il destino – dice testualmente Primavera – "a mettergli in mano il filo di Arianna", un fatto clinico che egli aveva casualmente scoperto un anno e mezzo prima, osservato moltissime volte, e che gli permette ora di formulare la sua ipotesi: "che l'urea viene fabbricata certamente nei reni".

Di cosa si tratta?

Primavera per il dosaggio "clinico" dell'urea nell'urina utilizza un suo metodo: "dealbuminare", scaldandola, una piccola quantità di urina, filtrare, concentrare per evaporazione, aggiungere acido nitrico e cristallizzare il miscuglio in una capsula galleggiante in un bacile di acqua fredda. Se si forma un precipitato di cristalli di nitrato di urea, dalla sua

forma e dalla sua consistenza "noi argomentiamo poi le diverse proporzioni cliniche di questo principio"^{15,16}.

Trattando con questo metodo un campione di urina di un soggetto sano, ottiene sempre una cristallizzazione a "tavole" (Fig. 4), che a seconda della quantità di urea e del tempo impiegato nella cristallizzazione saranno di diverse dimensioni, romboedriche o esagonali, disposte a pavimento o come gli embrici di un tetto, "ma sono sempre tavole; e sono così caratteristiche che, una volta vedute sotto al microscopio, non si dimenticano più mai"^{15,16}. Primavera le aveva osservate moltissime volte, esercitandosi su campioni della propria urina.

Nel corso della sua attività di laboratorio gli succede, analizzando al microscopio il nitrato di urea ottenuto dall'urina di un paziente, di vedere dei cristalli così diversi da non riuscire ad identificarli. Sospettando la presenza di qualche impurità ripete l'operazione più volte, ma il risultato è sempre lo stesso: le caratteristiche "tavole" non si vedono. Ritorna ad analizzare la sua urina e "rividi tosto, senza alcuna difficoltà, quelle belle tavole che sempre avea visto!"¹⁵.

Non riesce a risalire a quale paziente apparteneva l'urina analizzata ma non se ne cura più di tanto, perché è fortemente convinto che le variazioni nella cristallizzazione siano dovute al metodo analitico. Ripete le osservazioni variando le condizioni di analisi: quantità di acido nitrico, temperatura dell'acqua di raffreddamento, concentrazione di urea. Utilizzando campioni della sua urina, non ottiene alterazioni nella cristallizzazione mentre riscontra delle irregolarità in urine di alcuni pazienti, particolarmente marcate in un malato di nefrite diffusa cronica ad uno stadio avanzato. Quest'ultima osservazione lo porta a pensare alla presenza in quell'urina di una "urea modificata per imperfetta elaborazione renale" e, per appurare fino a che punto fosse verosimile questa sua ipotesi, inizia una lunga serie di verifiche su diversi campioni patologici, coadiuvato in questo dal collega dottor Antonio Pascalucci che si occupa particolarmente di osservazioni microscopiche. Dal giugno 1871 analizzano più di 300 campioni di nitrato di urea preparati da urine normali e da quelle di pazienti affetti dalle più diverse malattie¹⁷.

Le conclusioni sono: le urine provenienti da reni sani danno sempre un'urea che con acido nitrico cristallizza a "tavole", via via che la compromissione dei reni aumenta la

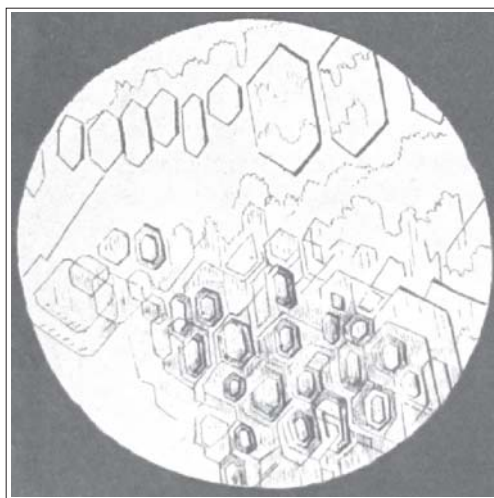


Figura 4. Cristalli di nitrato di urea a "tavole"¹⁷.



Figura 5. Alcuni cristalli di nitrato di urea a "scope" o "pennelli"¹⁷.

percentuale di tali cristalli diminuisce a scapito di forme cristalline a "piccoli fiocchi", a "grandi fiocchi", a "scope", a "pennelli" (Fig. 5). Nelle nefriti diffuse acute, la quantità di "pennelli" è in proporzione diretta alla gravità della malattia, mentre una loro progressiva diminuzione, fino alla scomparsa, è indice di guarigione. Nelle nefriti diffuse croniche, la quantità di "pennelli" aumenta con l'evolvere della malattia fino a riscontrare esclusivamente questa forma del nitrato nel periodo atrofico.

Da questi fatti Primavera arriva alla convinzione che "noi oggi per giudicare della gravità delle nefriti diffuse ci facciamo guidare meno dalla 'quantità' che dalla 'qualità' dell'urea, ossia, dal modo di cristallizzare del suo nitrato (...).

E' evidente che l'urea non è sempre la stessa, ma per lo meno deve avere più stati isomerici"^{16,17}.

Sono dunque i risultati delle ricerche sulla "qualità" dell'urea nelle urine normali e in quelle di pazienti con patologie renali e il fatto "costantissimo dell'alterabilità qualitativa dell'urea stessa in tutte le malattie a reni più o meno malati, specialmente riflettendo che quest'alterabilità è in ragione diretta del disturbo funzionale dei reni medesimi"^{15,16} che consentono a Primavera di confermare la sua ipotesi ed addurre quindi come prova assoluta della funzione secretoria del rene il fatto da lui scoperto di una "modificazione dell'urea" da attribuire ad una anomala funzione renale^{15,16}.

- L'ipotesi di Samuel Rosenstein

La teoria di Rosenstein, presa in considerazione dal Murri, è formulata nel lavoro "Sopra la ipertrofia complementare del rene", pubblicato nel volume 53 dei Virchow's Archiv del 1871¹⁸ (Fig. 6), dove il professore tedesco nega decisamente ogni partecipazione dei reni nella produzione dell'urea. Si propone di dimostrare sperimentalmente la sua idea verificando se asportando un rene ad un animale, l'altro sia sufficiente a sopperire completamente alla funzione di quello mancante e, se ciò avviene, vedere in quale relazione stia questo compenso con l'aumento di volume e di peso del rene attivo. Se un solo rene svolge completamente anche le funzioni dell'altro senza che il volume diventi quasi il doppio, cioè senza raggiungere all'incirca il volume complessivo dei due reni, è per Rosenstein la prova che i reni non producono urea. La sperimentazione non si rive-

la facile, poiché nei giorni successivi all'estirpazione dell'organo gli animali sono inappetenti e spesso il rene rimasto appare ingrossato, suscitando il sospetto che ciò sia in relazione con l'aumentata funzione. Uno degli esperimenti però viene in aiuto alle affermazioni di Rosenstein che scrive: "L'esperimento XI toglie ogni dubbio.

In questo caso io ebbi la ventura che l'animale in esperimento, il quale era stato messo a stretta dieta, anche immediatamente dopo l'operazione seguì a mangiare la sua ordinaria quantità d'alimento. In esso, tanto l'urea quanto l'orina, mostraronsi subito dopo l'operazione nella quantità medesima che nei tre giorni precedenti ad essa. Il lievissimo aumento dell'organo corrispondente (...) non farà pensare a nessuno che in questo caso l'aumentata funzione tenga ragione di un aumento di tessuto segregante. Mi è avviso pertanto di poter dare in questa semplice maniera la prova sicura che si debba negare al rene qualunque partecipazione alla produzione dell'urea"^{6,18}.

Le osservazioni critiche di Augusto Murri - considerazioni sulle deduzioni di Rosenstein

Murri non accenna alle perplessità del Primavera sulle contraddizioni riscontrate nel "Trattato clinico di patologia e terapia delle malattie renali" del Rosenstein ma, come detto, analizza il lavoro sperimentale del 1871.

Non vede un fondamento per arrivare con sicurezza alle conclusioni del clinico di Gröningen, che a suo avviso sarebbero inoppugnabili se fosse accertato che una "cellula secretoria" potesse compiere un ben determinato lavoro giornaliero senza possibilità di aumenti e di diminuzioni della sua attività. Ma questo - ribadisce Murri - non è provato dalla fisiologia e dalla patologia "le quali anzi ci porgono numerosi esempi di organi secretori che sotto condizioni diversamente lavorano"⁶. L'esperimento di Rosenstein prova che

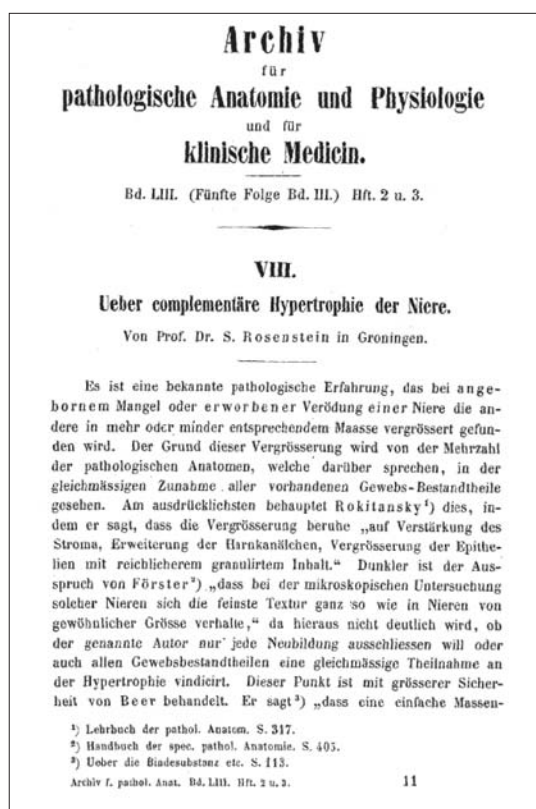


Figura 6. Pubblicazione di Rosenstein sulla ipertrofia complementare del rene¹⁸.

un rene è in grado di dare ora più ora meno urina e quindi più o meno urea senza variare le sue caratteristiche fisiche e perciò - continua Murri - *“a mio vedere, nessuna conclusione, tranne questa è logicamente consentita da quel fatto”*⁶. Non erano necessari nuovi esperimenti - prosegue - perché era noto che i reni di un animale sano possono emettere pochissima o moltissima urea a seconda che sia tenuto a digiuno o abbondantemente alimentato con albuminoidi ed ancora che si poteva avere diversa emissione di urea, pur con una stessa dieta, a seconda che l'animale fosse sano o febbricitante. *“Da questo diverso grado d'attività della funzione renale nessuno aveva creduto possibile di trarre argomento per giudicare che essa consistesse in una 'separazione' pura e semplice più tosto che in una secrezione propriamente detta (...). Le nostre conoscenze fisiologiche sono e saranno ancora per molto tempo così incomplete che sarebbe soverchio il pretendere penetrar collo sguardo così tanto da scorgere ognora la catena d'azioni che lega una funzione soppressa ed un'altra che sorge a supplirla; nè quindi è giusto d'interpretare tutto l'ignoto con tutto ciò ch'è noto”*⁶.

Se alla luce delle attuali conoscenze, non è possibile capire come un rene possa raddoppiare la sua *“produzione”* di urea in mancanza dell'altro, questo non può indurre a negare ai reni ogni potere di *“fabbricare”* urea, dopotutto la sua formazione potrebbe essere renale ed extrarenale e quindi - conclude Murri - *“gli esperimenti del Rosenstein non sono punto acconci a togliere ogni dubbio, siccom'egli crede, intorno alla sede d'origine dell'urea”*⁶.

- considerazioni sulla ipotesi di Primavera

Murri non nega la forza degli argomenti e l'importanza dei risultati del Primavera che, dalla speciale cristallizzazione del nitrato di urea nelle malattie renali, e quindi dall'ipotesi della presenza di una *“urea modificata”* nelle urine di pazienti nefropatici, lo hanno portato a trarre *“con molto acume non solo argomento a chiarire una funzione, che le esperienze fisiologiche non valsero sin qui a porre in chiara luce”*, ma anche valide ragioni per giudizi diagnostici e prognostici che, nonostante i notevoli progressi della semeiotica delle malattie renali degli ultimi anni, *“costituirebbero la prima delle conquiste cliniche relative all'ammalare di tali organi. Le sue osservazioni mi parvero pertanto assai meritevoli di conferma”*⁶.

Riferendosi alle diverse forme del nitrato di urea che Primavera ha riscontrate, prospetta la possibilità che la varietà delle strutture cristalline possa essere causata dalle caratteristiche chimiche dell'urina e dal metodo utilizzato per ottenerle piuttosto che da problemi dei tessuti o di funzionalità dei reni. *“Chi non conosce la grande importanza del mezzo nella cristallizzazione? Chi non ha veduto le forme innumerevoli dei cristalli di acido urico?”*⁶. Murri, pur riconoscendo *“l'abilità del chiarissimo Autore”* ritiene di approfondire le analisi sulle possibili influenze delle cause esterne all'organismo estendendo le indagini in tale direzione. Istituisce, coadiuvato da un allievo, numerose esperienze riportando solo le cinque che ritiene più adatte a chiarire il dubbio *“e perciò degne di pubblicazione”*⁶.

Nella prima esperienza ripete più volte il procedimento del Primavera ma non ottiene sempre gli stessi risultati *“dall'urina dello stesso malato avemmo talora una cristallizzazione quasi*

*completamente a scope, tal'altra una piccola parte di scope e gran numero di fiocchi o masse amorfe, tal'altra infine le tavole romboedriche del normale nitrato d'urea”*⁶.

La seconda esperienza è volta ad accertare se i cristalli a *“scope”* o a *“pennelli”* sono realmente nitrato di urea. Estrae con solventi i campioni di urina fino ad ottenere l'urea pura che trattata con acido nitrico fornisce cristalli a *“tavole”* e questo *“eraci indizio che essa non era modificata”*^a.

Nella terza, modificano il modo di precipitare l'albumina, utilizzano acido nitrico puro invece del calore: ottengono nitrato di urea a *“tavole”* senza traccia di *“scope”* o *“pennelli”*. Contemporaneamente, per controllo, su un campione della stessa urina applicano il trattamento del Primavera ottenendo le forme che egli aveva descritto: *“scope”*, *“pennelli”*, *“fiocchi amorfi”*. *“Questa differenza di risultato si dimostrò effetto costante della differenza di metodo analitico impiegato: è regola senza eccezione che dealbuminando l'urina coll'acido nitrico, non si vedono né scope né pennelli, qualunque sia il malato onde si prende l'urina (...) dunque l'urea non era modificata e la cagione del suo diverso cristallizzare deve esistere nel metodo usato ad ottenere il nitrato”*⁶. Tuttavia, poiché il metodo del Primavera dava cristallizzazione regolare con urine di soggetti sani, induce Murri a pensare che le forme cristalline modificate possano dipendere sia dal metodo sia dalle proprietà delle urine dei nefritici.

La quarta esperienza è quindi volta a vagliare la possibile influenza dei diversi tipi di cilindri e delle cellule epiteliali, arrivando alla conclusione che gli elementi del rene infiammato non sono responsabili della diversa cristallizzazione.

Nella quinta esperienza aggiungono a campioni di urine di persone sane *“liquidi albuminosi”* (siero del sangue o raccolto con vescicanti). I risultati analitici sono in relazione alla quantità di liquido albuminoso aggiunto: più essa è bassa, più distinta è la cristallizzazione a *“tavole”*, più aumenta, maggiore è la percentuale di forme a *“scopa”* o a *“pennello”*. In ogni caso però la coagulazione dell'albumina con l'acido nitrico, anziché con il calore, porta sempre alla formazione di *“tavole”*. *“Da quest'ultima esperienza avemmo così la riprova che la cristallizzazione a scope o a pennelli non era l'effetto d'una modificazione subita dall'urea per azione dei reni malati, bensì era prodotta dalle condizioni stesse della cristallizzazione”*⁶. Per Murri, la cosa non è però ancora del tutto scontata e chiarita. Le esperienze mostrano che, con il metodo del Primavera, la presenza di albumina produce cristalli di nitrato di urea di forme diverse dalle comuni, ma come queste due cause, metodo analitico e albumina, possano produrre l'effetto non è del tutto palese, dal momento che a volte si presenta, altre volte no. *“Eravamo dunque logicamente astretti ad ammettere un terzo ed ignoto elemento causale, mancando il quale, l'esistenza degli altri due restava impari all'effetto suddetto”*⁶.

Una osservazione porta i due sperimentatori sulla giusta direzione. Analizzando urine di pazienti nefropatici, notano che in quelle *“dealbuminate”* con il calore, secondo le indicazioni di Primavera, il liquido supernatante non è mai perfettamente limpido anche dopo accurata filtrazione, come avviene invece *“dealbuminando”* con acido nitrico. Rimane sempre una, seppur piccola, quantità di albumina,

^a Importante questa verifica poiché Charles Robin e Francois Verdeil nel loro Atlante del 1853 riportavano cristalli molto simili a quelli osservati dal Primavera che indicavano però come nitrato di cistina.

soprattutto quando l'urina non è acida, con conseguente formazione di cristalli di nitrato di urea a "scope" e a "pennelli". Se poi l'urina è nettamente alcalina, rimane molta albumina e il nitrato di urea cristallizza tutto in "focchi" e masse amorfe. Ecco individuato un altro fattore che influisce sulla formazione dei cristalli di nitrato di urea quando l'albumina viene precipitata col calore: il pH dell'urina. Per ulteriore conferma, sottopongono a diete particolari alcuni pazienti albuminurici in modo che la loro urina risulti più o meno alcalina: la qualità delle forme cristalline del nitrato di urea e la quantità delle "scope" e "pennelli" scoperti dal Primavera: "tenevano ragione di causa e d'effetto colla reazione dell'urina, dalla quale dipendeva se, dealbuminando l'urina al calore, molta, poca o punto albumina passava a traverso il filtro. E nella presenza di quest'albumina nel liquido, entro cui cristallizza il nitrato d'urea, era la condizione prossima della diversa maniera delle forme cristalline"⁶.

Murri, che con questi esperimenti ha dimostrato notevoli doti di sperimentatore e conoscenza delle metodologie della chimica clinica, chiude le sue considerazioni sulle ipotesi del Primavera, rilevando come le esperienze riportate, che escludono la teoria della formazione di "urea modificata" nei reni malati, non consentano di esprimersi a favore della genesi renale dell'urea.

Conclusione

Il clinico di Bologna conclude il suo lavoro, prevedendo che ulteriori studi potranno dimostrare, "se e quanto", le scoperte del Primavera delle particolari cristallizzazioni del nitrato di urea rilevate nelle urine dei nefritici potranno essere utili nella diagnosi e nella prognosi delle malattie renali.

Per il momento "dei due argomenti recentemente adottati come prove irrefragabili sia a dimostrare (Primavera) sia a negare (Rosenstein) che il rene ha parte nella produzione dell'urea, nessuno regge alle prove di una sana critica e per conseguente la questione della genesi renale dell'urea attende tuttora la prosecuzione dei contributi, che la fisiologia e la clinica le apportarono con sì lodevole emulazione"⁶.

Le ricerche sull'argomento proseguiranno per molti anni ancora.

Un apporto interessante, ma poco noto, alla soluzione del problema verrà dato dal medico-chimico Giorgio Roster (1843-1927), del laboratorio dell'Arcispedale di Santa Maria Nuova di Firenze, che nel 1879 avallava la teoria della formazione dell'urea nel fegato, non con esperimenti su animali, ma dai risultati delle numerose analisi chimico-cliniche condotte a scopo diagnostico, osservandone la diminuzione nell'urina di pazienti con gravi affe-

zioni epatiche².

Un decisivo contributo verrà da Waldemar Schröder (1850-1898) che nel 1882, con esperimenti sugli animali, indicherà il fegato come produttore dell'urea, anche se la esclusività di quest'organo nella funzione ureo-formativa sarà ancora a lungo oggetto di dibattito.

Bibliografia

- Berzelius JJ. Trattato di Chimica. Napoli: Puzziello; 1843.
- Roster G. L'influenza del fegato nella produzione dell'urea dimostrata dalla chimica patologica. Lo Sperimentale. 1879; 44:153-64, 225-61.
- Bécahamp A. Della natura e dell'origine dell'urea. Annali di chimica applicata alla medicina. 1857; 24:164-6 (recensione).
- Prevost JL, Dumas JB. Examen du sang et de son action dans les divers phénomènes de la vie. Bibliothèque universelle, sciences et arts. 1821; 18:208-20.
- Partigton JR. A history of chemistry. vol 4. London: Mac Millan; 1964.
- Murri A. Due nuovi argomenti intorno alla genesi renale dell'urea. Lo Sperimentale. 1873; 32:279-89.
- Bonomini V, Campieri C, Scolari MP, Zuccoli M. The age-old spirit of nephrology from the oldest university in the world. Am J Nephrol 1994; 14:361-4.
- Dall'Olio G. Personaggi della Chimica Clinica Italiana dell'Ottocento. Genova: Medical Systems; 2004.
- Gasbarrini A. Augusto Murri. Policlinico. 1941; 47:1-11.
- Gasbarrini A. Le grandi figure della clinica medica italiana dell'ultimo secolo. Rivista di storia delle Scienze mediche e Naturali. 1952; 43:1-46.
- Palmieri GG. La radiologia secondo il pensiero e nel pensiero di Augusto Murri. Rivista di Radiologia e Fisica Medica. 1932; 4:1-20.
- Primavera G. Manuale di Chimica Clinica. Napoli: Stabilimento tipografico Vitale; 1869.
- Thurau K, Davis JM, Häberle DA. Carl Friedrich Wilhelm Ludwig: the founder of modern renal physiology. Pflugers Arch 1996; 432:R68-72.
- Davis JM, Thurau K, Häberle D. Carl Ludwig: the discoverer of glomerular filtration. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 717-20.
- Primavera G. Se i reni siano o no dei semplici filtri. Il Morgagni. 1872; 14:739-49.
- Primavera G. Manuale di Chimica Clinica. Napoli: Stabilimento tipografico Androsio; 1873.
- Pascalucci A. Sui criteri diagnostici della pielite e su di un nuovo segno per la diagnosi differenziale tra il catarro pelvico e vescicale. Il Morgagni 1873; 15:152-60.
- Rosenstein S. Ueber complementäre Hypertrophie der Niere. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 1871; 53:141-55.