

Nuovo componente dei calcoli vescicali L' "urostealite" di Heller

G. Dall'Olio

Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

Riassunto

Nel 1845 il chimico Johann Florian Heller scopre nei calcoli vescicali di un paziente una sostanza mai prima identificata che chiama *urostealite*. Ne studia le proprietà chimiche rilevandone in particolare la solubilità in carbonato di sodio, sale che pensa di utilizzare come *litontritico* nei soggetti con calcoli che la contengono. L'esperimento terapeutico si conclude con pieno successo, confermato dall'analisi delle urine prima e dopo il trattamento.

Altra caratteristica dell'*urostealite*, utilizzabile come prova di laboratorio per evidenziare la sostanza nell'urina, è il colore rosso-bruno che questa assume per aggiunta di ammoniaca.

Heller ritiene anche che la presenza di *urostealite* nell'organismo umano possa essere interpretata come un "segno chimico" di patologia e quindi utile nella diagnosi.

Summary

Urostealite a new substance found in vesical calculi

The chemist Johann Florian Heller in 1845 found a peculiar substance which formed some vesical calculi in a man. He thought it was a yet unidentified substance that named *urostealite*. During the investigation of its chemical properties he observed a high solubility in sodium carbonate. Heller tested the use of sodium carbonate to remove calculi from bladder. The experiment was successful, confirmed by urine analysis before and after the use of sodium carbonate in the patient.

Ammonia produced reddish-brown colouring of the urine containing *urostealite*, Heller used this colorimetric reaction as a laboratory test for *urostealite* detection.

Heller thought also that *urostealite* in the human body was a "chemical sign of disease" useful for the physician's diagnosis.

Gli studi chimici delle urine e dei calcoli nella prima metà dell'Ottocento

All'inizio Ottocento le urine ed i calcoli sono i materiali biologici più analizzati chimicamente perché assimilabili alle acque minerali ed alle rocce per i quali erano note valide procedure chimico-analitiche. Le prime ricerche vertono soprattutto ad individuarne i componenti, studiare il loro comportamento chimico e, più tardi, a determinarne la costituzione e la concentrazione. Si tratta di ricerche e studi di chimica organica a vantaggio principalmente di altre discipline come la medicina.

Ben presto si arriva infatti ad utilizzare nella clinica i risultati delle analisi chimiche sia assegnando un valore diagnostico ad alcune sostanze presenti nell'urina sia per ricercare soluzioni terapeutiche soprattutto nella dissoluzione di alcuni tipi di calcoli vescicali. I metodi analitici sono però talmente laboriosi da rendere problematico il loro uso nelle determinazioni utili alla medicina pratica. Secondo George Owen Rees (1813-1889), uno dei fondatori della chimica clinica, tali procedure analitiche "*farebbero del medico un chimico*"¹. La necessità di conoscere a fondo la composizione chimica dei calcoli e delle urine per gli scopi sopradetti

spinge i medici, i chimici, i farmacisti a prolungate indagini che portano alla identificazione di nuove sostanze.

Forte impulso a questi studi viene impresso da Johann Florian Heller (1813-1871), secondo cui il “chimico-patologo” dell’epoca deve possedere un buon substrato di conoscenze dei prodotti fisiologici e patologici dell’organismo animale, liquidi e solidi, ed essere in grado di identificarli e caratterizzarli sia con analisi chimiche sia con osservazioni al microscopio. Necessita però di metodi agevoli e allo stesso tempo attendibili, binomio che all’epoca è ancora di difficile realizzazione. Heller riesce in questa non facile impresa escogitando semplici test subito adottati e che rimarranno in uso per più di un secolo^{1,2}.

“La chimica – afferma Heller nel 1843 - da alcuni decenni si è elevata a così alto grado, che ognuno conosce l’utilità della sua influenza, e specialmente in fatto di medicina autorizza a concepire nuove e liete speranze. E ben fa meraviglia come mai una scienza altrettanto difficile, quanto di tal natura che abbisogna assai tempo ne’ suoi particolari, abbia potuto in sì breve intervallo toccare una meta tanto sublime”³. Partendo dall’alchimia - continua Heller - che ha dato la spinta a regolari studi di chimica, si è potuto arrivare allo studio della “rozza inorganica sostanza” cioè alla “chimica minerale” e quindi ad investigare i componenti dei vegetali che portarono alla nascita della “phytochimia”, la quale “procedendo a passi di gigante, preparava i materiali ad una più nobile ed elevata parte, alla ‘zoachimia’. E questa trovasi oggi-giorno a tal perfezione arrivata, che ammette ormai duplice divisione, vale a dire in ‘fisiologica’ e in ‘patologica’”³, la quale è come “un germe che molto studio richiede e somma fatica a coltivarsi, ma che ridotto a maturanza, tornar deve alla pratica medica del più trionfante successo”³.

Heller e la “chimica patologica”

Johann Florian Heller (Fig. 1) è una figura di rilievo della prima metà dell’Ottocento per essere stato fra i primi ad adoperarsi all’applicazione sistematica della chimica alla clinica². Si laurea in chimica a Praga nel 1837 e quindi studia con Friedrich Wöhler e con Justus Liebig a Giessen. Nel 1838 a Vienna, nel suo laboratorio privato, inizia studi sperimentali di “chimica patologica”, effettua analisi a scopo diagnostico e tiene corsi di chimica e lezioni di chimica fisiologica e patologica agli studenti di medicina. Nel 1844 viene istituito all’ospedale di Vienna il laboratorio di “patologia clinica” e la direzione viene affidata a Heller. Tuttavia l’incarico ufficiale di “chimico patologo” non gli viene assegnato prima del 1855, poiché alcuni membri della facoltà medica ritengono che il capo del laboratorio debba essere un laureato in medicina con esperienza in chimica organica. Sempre nel 1855 l’Università di Jena gli conferisce la “laurea honoris causa” in medicina.

Heller, dopo la morte di Johann Franz Simon (1807-1843) “chimico patologo” all’ospedale Charité di Berlino, dal 1844 continua la pubblicazione del giornale che questi aveva fondato con il nuovo titolo “Archiv für Physiologische und Pathologische Chemie und Mikroskopie”, ri-



Figura 1. Johann Florian Heller (1813-1871).

vista dedicata prevalentemente ad argomenti di chimica applicata alla medicina. Heller è noto ai laboratoristi per le molteplici procedure analitiche per l’analisi delle urine di sua ideazione come il metodo per il riconoscimento dell’albumina per aggiunta di acido nitrico, il cosiddetto “test dell’anello” o “test di Heller”^{1,2,4}.

Per nulla intimorito delle difficoltà poste dai “baroni” della medicina alla sua nomina a “chimico patologo” e probabilmente proprio per dispetto a questi ostacoli, Heller si dedica con impegno alla “chimica patologica” che a suo avviso deve rivolgere le ricerche a metodi chimici utili alla diagnosi, ma anche “ai chimici effetti che le varie medicine producono sull’organismo, sul sangue, sulle urine, sulle secrezioni ed escrezioni istituendo appositi esperimenti sui bruti”³. Si occupa per molti anni a questo “chimico studio, ed invita il pubblico medico e chimico a voler unire ai suoi i loro sforzi e critiche osservazioni onde pervenire col tempo al nobile scopo di essere utile alla scienza e di sollievo alla umanità languente per mezzo della chimica patologica”³.

Gli innumerevoli studi ed analisi effettuate per semplificare i metodi e per studiare gli effetti dei farmaci lo portano così ad individuare nelle urine e nei calcoli nuovi componenti, o quantomeno ritenuti tali per le conoscenze dell’epoca.

L’“urostealite”

Nel 1845 pubblica sulla sua rivista, ormai nota come “Heller’s Archiv”, una memoria sull’isolamento di una nuova sostanza da un calcolo vescicale di un uomo di 24 anni, un tessitore della Moravia, che lamentava difficoltà nell’urinare, dolori alla vescica e alla regione renale e riferiva emissione di calcoli “elastici e molli”. Il lavoro è riportato in lingua italiana sugli “Annali del Polli” nel 1848⁵ (Fig. 2, 3) ma era già apparsa una estesa recensione in lingua inglese nel 1845⁶.

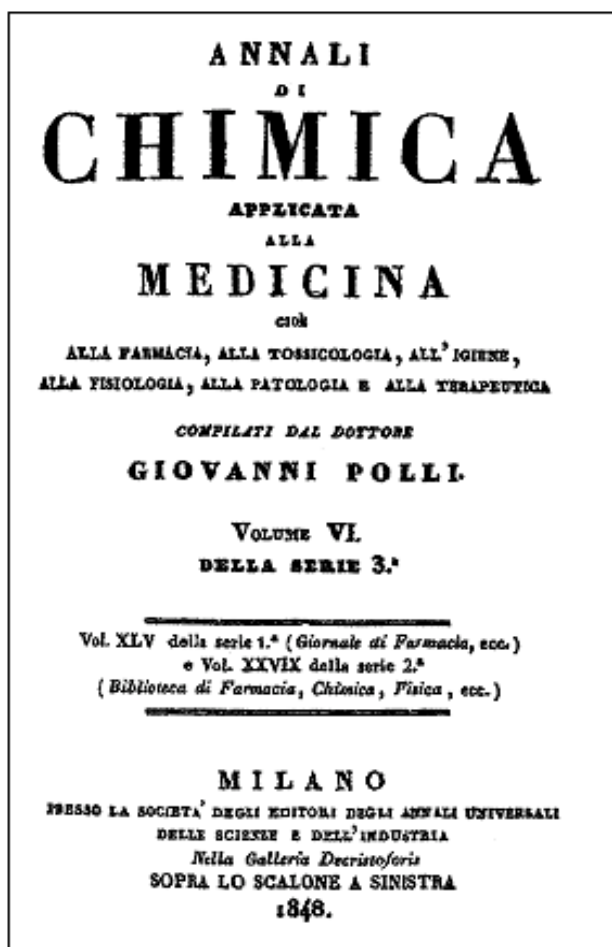


Figura 2. Gli "Annali del Polli" (1848)⁵.

"Nell'esame delle concrezioni emesse coll'urina che intendo qui descrivere, io vi ho riconosciuto un nuovo corpo che possiede proprietà chimiche così caratteristiche che non si può scambiare con alcun altro corpo, per cui riesce anche di molto facile la diagnosi.

Io ho chiamato questo corpo, per la sua derivazione e per le sue proprietà, che ha comuni col grasso, 'urostealite'"⁵.

Riporta per esteso le analisi dell'urina, la descrizione dei calcoli vescicali, le proprietà chimiche della nuova sostanza e la scoperta di una possibile terapia per la dissoluzione dei calcoli che essa forma.

Caratteri chimici dell'urostealite

- riscaldata su un cucchiaino di platino diventa molle senza fondere, si gonfia emettendo un fumo di "odore particolare e aggradevole" che ricorda un miscuglio di ceralacca e "benzoe". L'odore è forte e basta una piccola quantità di urostealite per renderlo chiaramente percepibile;
- insolubile in acqua anche a caldo;
- solubile in etere; per successiva evaporazione lascia un residuo di "urostealite amorfa" che per blando riscaldamento si colora fortemente in violetto;
- molto solubile in idrato di potassio a caldo. "Il prodotto della dissoluzione alcalina è un sapone bruno"^{5,6};

PATOLOGIA

*Urostealite, nuova materia di concrezione urinosa. Analisi dell'urina, diagnosi del calcolo e sua eliminazione per via chimica:
del dott. FL. HELLER.*

Nell'esame delle concrezioni emesse coll'urina che intendo di qui descrivere, io vi ho riconosciuto un nuovo corpo particolare che possiede proprietà chimiche così caratteristiche che non si può scambiare con alcun altro corpo, per cui riesce anche di molto facile diagnosi.

Figura 3. La memoria di Heller pubblicata sugli "Annali del Polli" (1848)⁵.

- solubile in carbonato di sodio.

"Da queste proprietà deriva che 'urostealite' appartiene ai grassi o alle resine. Io non volli fare una analisi elementare, perché non voglio consumare le proprietà che possiedo, sebbene più che sufficiente a questo oggetto, e la conservo più volentieri nella mia raccolta e la tengo pronta alla dimostrazione ed all'esperimentazione degli altri"⁵.

La scelta di non eseguire l'analisi elementare è l'atteggiamento tipico dell'epoca riguardo agli studi di chimica organica dei prodotti naturali che si polarizza più sul loro comportamento chimico in diverse situazioni sperimentali piuttosto che mirare ad individuarne la costituzione⁷.

La terapia per dissolvere i calcoli di urostealite

Heller, fedele al suo principio che la chimica patologica debba occuparsi anche di terapia, intravede nella solubilità dell'urostealite in carbonato di sodio la possibilità di rimuovere i calcoli "urostealitici" dalla vescica somministrando al paziente il sale sodico. La dose di 2 grammi/die si dimostra ottimale. "L'urina fu emessa più facilmente e senza difficoltà, e ogni volta uscirono solo particelle rammollite di calcoli, che crescevano ogni giorno in numero ed in grossezza (...). D'improvviso comparvero molti frammenti grossi e cavi come la metà di una piccola nocciuola, il cui passaggio destava invero dolore, ma non era molto evidente perché le concrezioni non erano affatto dure.

(...) Se si domandasse ora come il carbonato di soda faccia da litontrite sul calcolo di 'urostealite', la spiegazione sarebbe molto facile considerando i pezzi usciti e la pietra di 'urostealite' disciolta nell'urina dopo l'uso di carbonato di soda. Il calcolo consisteva sempre in molti grossi pezzi concavi uniti insieme, composti di 'urostealite' e avvicinandosi con strati di una soffice tessitura di fosfato di ammoniaca e magnesio; attraverso i meati di questo tessuto penetra il carbonato di soda sciogliendo o saponificando l'urostealite' e disaggregando così gli strati del calcolo in modo da separarli a briciole"⁵.

Aqua	959,90
Materie fisse	40, 0
Urea	11,20
Grasso ed urostealite	3,40
Materie estrattive e sale ammoniacale	8,29
Sali fissi al fuoco senza sedimento	17,21

Figura 4. Risultati dell'analisi quantitativa dell'urina del paziente dopo la terapia con carbonato di sodio (riferiti a 1000 parti)⁵.

Avvalora e conferma le sue ipotesi per mezzo dell'analisi chimica dell'urina che *"dimostrerà come dopo l'uso interno del carbonato di soda l'urina realmente contiene disciolta l'urostealite, ciò che non succede prima, né ricompare dopo la cessazione dei rimedi"*⁵.

Fra le caratteristiche dell'urina del paziente, Heller nota la costante assenza di acido urico ed un interessante comportamento per aggiunta di ammoniaca.

Prima del trattamento *"mostrò abbondante fosfato terroso, senza colorazione del liquido"*⁵.

Con l'inizio della terapia l'urina ha come caratteri salienti: *"nessuna traccia di acido urico (...) per sedimento presentava molti piccoli frammenti di urostealite (...). L'ammoniaca diede una colorazione rossiccio-bruna dell'urina. Ciò che non si osservò prima dell'uso del carbonato di soda. Noi vedremo più tardi che la urostealite era la cagione di questa colorazione, cui l'urina per carbonato di soda veniva ora a contenere disciolta"*⁵. Ecco una semplice reazione colorimetrica per individuare l'urostealite nell'urina.

Dopo 24 ore di uso del carbonato di sodio il giovane tessitore emette un calcolo di urostealite delle dimensioni di *"mezza nocciola"*. Nell'urina l'acido urico è totalmente assente mentre viene rilevata l'urostealite attraverso la caratteristica colorazione rosso-bruna che si sviluppa per aggiunta di ammoniaca.

L'urina raccolta dopo 72 ore di terapia mostra ancora assenza di acido urico, presenza di urostealite e *"siccome diede la più grande quantità di calcoli durante l'uso del carbonato di soda, fu di nuovo sottoposta ad un'analisi quantitativa"*⁵.

I risultati riferiti a 1000 parti di urina sono riportati in Figura 4.

*"Da ciò noi vediamo chiaramente che il carbonato di sodio teneva disciolta l'urostealite (...) Dopo che non comparvero più nell'urina particelle di calcoli coll'uso ripetuto di carbonato di soda, l'urina fu anche sempre chiara mentre dapprima era sempre torbida. L'ammoniaca diede tosto una più debole e finalmente nessuna reazione bruno-rossa indicante urostealite (...). La sparizione dell'urostealite dall'urina per l'uso continuato di carbonato di soda era del resto stata dimostrata non solo dal benessere e dalle normali sensazioni del malato, ma anche dell'esplorazione chirurgica colla quale si trovò la vescica libera da calcoli"*⁵.

Heller ribadisce come in tutti i campioni di urina esaminati non si rilevasse *"traccia alcuna di acido urico, sebbene*

*avesse tutte le proprietà dell'urina normale ad eccezione della reazione, che era ancora neutra o solo debolmente acida"*⁵.

Conclusioni

Gli studi chimici condotti da Heller sui calcoli vescicali emessi dal paziente ricoverato all'ospedale di Vienna lo portano a riscontrare in essi una sostanza che egli ritiene essere ancora sconosciuta: l'urostealite. La reazione chimica con l'ammoniaca gli indica un metodo qualitativo per rilevarla nell'urina (colorazione rosso-bruna) mentre la sua solubilità in carbonato di sodio lo porta ad ipotizzare l'uso del sale come *litiontrite* per le concrezioni che la contengono. L'ipotesi *"della totale eliminazione del calcolo per via chimica usando internamente il carbonato di soda"*⁵ è confermata dalle analisi chimiche sull'urina del paziente prima e dopo la terapia. *"Questo è certamente il primo esempio di una tale guarigione. Io raccomando perciò questo soggetto ad una ulteriore osservazione e desidero solo che ci possa accadere anche in altri casi di avere una terapia ugualmente efficace"*⁵.

Ma l'immagine di Heller *"chimico-clinico"* appare alla fine della memoria quando si chiede se la presenza di urostealite nell'organismo sia normale o patologica e quindi possa rappresentare un eventuale "segno chimico" di malattia utile al medico nella diagnosi. *"Ci si affaccia ancora la domanda: l'urostealite è dessa un corpo che esiste forse in così minima quantità nell'organismo normale che sia sfuggito finora alle nostre osservazioni, o è un prodotto anomalo, il prodotto di una particolare diatesi? L'ultima opinione mi sembra più verisimile, perché anche l'urina possiede particolari proprietà, fra le quali vuole annoverarsi specialmente la completa assenza di acido urico e la permanente neutrale sua reazione"*⁵.

Bibliografia

1. Büttner J, Habrich C. Roots of Clinical Chemistry. Darmstadt, GIT VERLAG, 1987.
2. Mani N. The historical background of Clinical Chemistry. In: Büttner J, ed. History of Clinical Chemistry. Berlino: de Gruyter; 1983. p. 13-24.
3. Heller F. Eccitamento a promuovere lo studio della chimica patologica, ed alcune idee fondamentali di un sistema chimico-patologico. Annali Universali di Medicina 1843; 11:401-5.
4. Rosenfeld L. Four Centuries of Clinical Chemistry. New York: Taylor & Francis, 1999.
5. Heller F. Urostealite, nuova materia di concrezione orinosa. Analisi dell'orina, diagnosi di calcolo e sua eliminazione per via chimica. Annali di Chimica applicata alla Medicina 1848; 6:299-312.
6. Anonimo. On urostealite, a new substance found in a urinary calculus. By Dr. Heller (Recensione). The Chemical Gazette or Journal of Practical Chemistry in all its applications to Pharmacy, arts and Manufactures. 1845; 3:468-9.
7. Cerruti L. Concordia discors. I chimici italiani dell'Ottocento, fra politica e scienza. In: Bassani A (a cura di). La chimica e le tecnologie chimiche nel Veneto dell'Ottocento. Venezia: Istituto veneto di Scienze, Lettere ed Arti; 2001. p. 1172.