

Glomerulosi tossica in febbre gialla

di

Giuseppe Barbareschi*

(Ricevuto per la pubblicazione il 21 di Luglio, 1957)

INTRODUZIONE

LA SINDROME EPATO-RENALE

Sembra che tra cellula epatica e cellula renale vi sia una relazione molto stretta in quanto alla vulnerabilità rispetto una noxa determinata; la patologia di entrambe, difatti, fa parte delle malattie che sono denominate "parenchimatosi" o metamorfosi parenchimali terminologia che si usa in contrasto con il termine di "mesenchimosi" o metamorfosi mesenchimali.

In quasi tutte le lesioni della cellula epatica si riscontrano, difatti, lesioni della cellula renale (Sindrome epato-renale). Tale sindrome clinicamente si rivela come una nefrosi, con proteinuria abbondante, ipoproteinemia, ipercolesterolemia, edemi, oliguria, che si accompagna con ittero.

Secondo ALLEN (1) e MONASTERIO *et al.* (10) sembra che la lesione renale sia da porsi in rapporto con sostanze tossiche di origine epatica; questi pensano che la bile eserciti da sola una azione tossica sul nefrone prossimale determinando un quadro di tubulonefrosi metamorfosica albuminoide sino alla patosi adiposa ed alla necrosi, nei piú gravi.

In effetti si possono riscontrare tubulonefrosi prossimali nelle piú svariate malattie epatiche (epatiti batteriche infettive, ittero colostatico, colangitico, colangiolitico e nella necrosi traumatica del fegato in chirurgia ALLEN (1) e MONASTERIO *et al.* (10).

In seguito al reperto di cristali di aminoacidi nel tubulonefrone prossimale COX *et al.* (5) NEWBURG e MARSH, (11); LILLIE, (9); pensano che si tratti di aminoaciduria, provocante lesioni metamorfosiche potendosi trovare anche cristalli di leucina, tirosina, cistina, lisina, arginina, acido aspartico, istidina, triptofano e serina.

Bisognerebbe però dimostrare che effettivamente la aminoaciduria sia tossica per la cellula renale, cosa che non é ancora stata dimostrata. Fino ad oggi é stato studiato solo il tubulonefrone e le lesioni di tipo metamorfosico o tesauroso della cellula renale (gocce biliari intracitoplasmatiche).

* Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

ALLEN (1) così descrive il quadro istopatologico:

"Nel corso di lesioni epatiche i reni sono tumidi, ingranditi, e diffusamente verdognolo-giallastri. Questo colore si apprezza meglio in reni fissati in formalina. La superficie di taglio mostra una corticale spessa, pallida che si differenzia bene dalla midollare, che è più congesta e mostra strie biliari radunate nelle piramidi. Queste strie sono dovute a cilindri di bilirubina del lume dei tubuli retti distali, collettori e papillari.

Istologicamente le lesioni sono a carico dei tubuli e sono date da fenomeni metamorfosici di tipo albuminoideo, vacuolare, adiposo sino a necrotico del citoplasma accompagnati da fenomeni regressivi nucleari. Nei tubuli contorti distali vi sono cilindri biliari. L'infiltrazione cellulare interstiziale linfoistocitaria è focale e modesta.

Si possono osservare corpi tondeggianti grigio giallognoli amorfi oppure cristallini nei tubuli contorti distali ed a volte anche nei tubuli contorti prossimali in modo elettivo".

Questi corpi, che sembrano essere formati da leucina, sono a volte omogenei, a volte con struttura radiata, simili ai corpi amilacei (COUNCILMANN (4)).

ALLEN (1) descrive corpi birifrangenti nel corso di febbre gialla e di epatite epidemica.

Nella sindrome epato-renale è pure classificata la epatosi necrotica chirurgica o traumatica (HELWIG e ORR (7)), con ittero, coma, morte rapida. La descrizione istologica di MONASTERIO *et al.* (10) sulla sindrome epato-renale è la seguente: "Gli epiteli delle capsule e dei tubuli, soprattutto dei tubuli contorti prossimali e dei tratti intercalari, sono pieni di pigmento bilirubinico, filtrato attraverso il glomerulo. A causa dell'accumulo di bilirubina nelle cellule, si notano processi metamorfosici albuminoideo-adiposo-necrotici, e nei tubuli contorti distali vi sono cilindri di bilirubina composti di un substrato proteico che veicola il pigmento".

REDAELLI e CAVALLERO (14), denominano come tubulonefrosauriosi pigmentaria bilirubinica il processo di accumulo biliare intracitoplasmatico.

Fino ad oggi quindi nel complesso sindromico della malattia epato-renale sono stati studiati i tubuli renali; mentre scarso interesse ha destato il comportamento del glomerulo renale, considerato dalla maggior parte degli AA. citati, come indenne.

In corso di febbre gialla il quadro clinico è dominato dall'ittero e dalla grave compromissione renale, che è riassunta clinicamente dalla sindrome nefrosica. ASH e SPITZ (2) nella descrizione del quadro della nefropatia da febbre gialla, parlano di gravi fenomeni metamorfosici a livello del tubulonefrone prossimale sopra tutto di tipo adiposo e vacuolare, ed inoltre di "corpi ferrocalcarei" color giallo ambra a livello del tubulonefrone distale.

I "corpi ferrocalcarei" si trovano anche in reni putrefatti e sono di alto valore diagnostico "post mortem". Sino ad ora non ci risulta sia stata compiuta una indagine sul comportamento del glomerulo renale nella febbre gialla.

MATERIALE E TECNICA

Il nostro studio é stato fatto revisionando la casistica autopsica di 70 individui morti per febbre gialla, nel periodo 1952-53, durante una grave epidemia avvenuta in Costa Rica (America Centrale). Il materiale é stato fissato in formolo, Zenker, alcool, sublimato e sono state eseguite le seguenti colorazioni in serie:

Ematossilina-eosina, Mallory, Van Gieson, Weigert (fibre elastiche, fibrina), Gallego, Feulgen (P.A.S.), rosso congo, violetto di metile, azzurro di anilina, May-Gruenwald-Giemsa, sudan III, ed impregnazione argentea per il reticolo.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Crediamo sia necessario preporre una piccola nota chiarificatrice del comportamento del glomerulo in corso di nefropatia da febbre gialla. Il termine "glomerulosi" é stato adottato per indicare una lesione di tipo metamorfosico, regressivo, disintegrativo (glomerulometamorfosi) o di tipo tesaurosico (glomerulotesaurosico) a livello delle strutture mesenchimali differenziate del glomerulo e piú precisamente a livello della membrana basale glomerulare, (lamina densa).

Tale denominazione si contrappone al termine di "glomerulite" che indica invece i fenomeni di tipo proliferativo o essudativo a livello degli elementi istiali o umorali che partecipano all'infiammazione glomerulare.

La membrana basale, ed a volte tutta la parete dei capillari glomerulari, puó presentare ispessimento con omogeneizzazione diffusa a tutta la rete (glomerulomembranosi diffusa) ed a volte puó essere interessata solo parcellarmente (glomerulomembranosi parcellare).

La glomerulosi é caratterizzata istologicamente da una forte Schiff-positività della membrana basale (che al microscopio elettronico si é rivelata un microfiltro, in contrasto con la membrana endoteliale che funziona come un macrofiltro (PEASE e BAKER (13), OBERLING *et al.* (12), HALL (6)).

Tale alterazione della membrana basale (microfiltro) permette un abnorme permeabilità alle proteine, esplicandosi cosí il meccanismo patogenetico della proteinuria nefrotica.

La glomerulosi quindi é il substrato istopatologico della sindrome proteinurica sia essa leggera e acuta, come nell'albuminuria febbrile, o grave e cronica, come nella sindrome nefrosica conclamata (ALLEN (1), MONASTERIO *et al.* (10), KIMMESTIEL e WILSON (8), BOYD (3)).

La colorazione di Feulgen (P.A.S.) é stata per noi di grande importanza, dato che la presenza di Schiff-positività ci ha permesso la discriminazione tra glomerulosi Schiff-positive e glomeruliti Schiff-negative; difatti con la sola colorazione di ematossilina-eosina é difficile riconoscere lesioni evidenti a livello del glomerulo.

Le lesioni riscontrate con tale metodo sono le seguenti:

I glomeruli con ematossilina-eosina hanno rivelato solamente un mode-

rato ispessimento della parete capillare con una certa omogeneizzazione della stessa ed in qualche caso un leggero movimento endoteliale-istiocitario, che dava un aspetto un poco ipernucleosico al glomerulo, senza tuttavia giungere alla ipernucleosi sia proliferativa che essudativa tipica di una glomerulite. Nell'insieme il glomerulo é apparso tumido, moderatamente ingrandito, con leggero stato di materiale albuminosoproteico nello spazio capsulare di Bowman (fig. 1).

Anche le cellule capsulari sono apparse un poco tumefatte.

A livello del tubulonefrone prossimale e del tratto ascendente dell'ansa di Henle si osserva una metamorfosi imponente, soprattutto nei casi di nefropatia conclamata, clinicamente caratterizzata da sindrome altamente proteinurica, con vacuolizzazione citoplasmatica sino alla necrosi.

Nel nefrone distale é stato possibile osservare cilindri proteici, granulosi, ialini, ma soprattutto bilirubinici ed ematici.

In tutto il tubulonefrone, sebbene piú frequentemente nella parte prossimale, sono stati notati granuli di materiale pigmentato bilirubinico (tubulonefrotesauriosi bilirubinica) e si sono potute riscontrare le sferule siderocalcaree descritte da COUNCILMANN (4).

Inoltre, sebbene in maniera incostante, sono stati osservati piccoli infiltrati linfocitari interstiziali con edema dell'interstizio stesso. Effettivamente i reperti istologici ottenuti con ematossilina-eosina sono quelli di una tubulonefrosi tanto piú grave quanto piú lo era la sindrome proteinurica clinica.

Con la colorazione del reticolo si é potuto osservare come a livello della membrana basale glomerulare si accumulino piccoli granuli positivi all'impregnazione argentea.

Interessante l'osservazione del comportamento della irrorazione ematica glomerulare ed interstiziale, colorando con Mallory; generalmente si é osservata una congestione preglomerulare e perglomerulare e talvolta anche nella midollare attorno al nefrone distale.

Il glomerulo é apparso nei casi gravi moderatamente ischemico, per ispessamento delle membrane capillari e tumefazione della cellule endoteliali. I cilindri ematici si possono ben evidenziare per la modificazione del colore (assumono color violaceo intenso), in contrasto con sangue circolante (color rosso vivo).

Con la colorazione di Feulgen (P.A.S.) si hanno quadri istologici molto caratteristici ed evidenti. Il glomerulo in toto si presenta glomeruloso, cioé si apprezza una Schiff-positività rosso violaceo a livello della membrana basale capillare nella maggioranza dei casi e sovente anche di tutta la membrana capillare (glomerulomembranosi diffusa) (figs. 2 e 3). Al contrario, nel glomerulo normale, si osserva unicamente la membrana basale indenne color viola nero (fig. 4).

Meno sovente si ha il quadro della forma parcellare (glomerulomembranosi parcellare).

Il glomerulo appare colorato caratteristicamente in viola cardinalizio, quasi porpora.

Granuli Schiff-positivi si osservano anche nel lume della capsula di

Bowmann ed il foglietto parietale della capsula stessa rivela Schiff-positività. Schiff-positività si può osservare anche a livello dei vasi capillari ed arteriolariali della rete periglomerulare e peritubulare ed anche a livello delle membrane basali dei tubuli renali.

Le cellule dei tubuli rivelano Schiff-negatività diffusa in tutto il citoplasma, però è possibile osservare solo in alcuni tratti una Schiff-positività in goccioline tondeggianti intracitoplasmatiche di diametro uniforme.

Queste goccioline Schiff-positive sono da noi interpretate come tesaurosiche, provenienti dal glomerulo penetrate e accumulate nell'elemento cellulare, che d'altra parte rivela un processo metamorfosico lipoproteico Schiff-negativo.

Questo processo viene da noi denominato "tubulonefrotesaurosi di materiale Schiff-positivo" per distinguerlo dalla "tubulonefro metamorfosi Schiff-negativa".

Granuli Schiff-positivi si osservano pure nel lume di tutto il decorso del nefrone tubulare; nel tubulonefrone prossimale tali granuli sono tra loro distanziati, mentre nel tubulonefrone distale sono addensati sino a dare i cilindri.

Nell'interstizio si nota Schiff-positività specialmente in rapporto alla trama reticolare argentofila (osservabile con le colorazioni combinate P.A.S. reticolo).

La glomerulosi è molto evidente nei casi di vera e grave sindrome epato-renale, mentre è poco evidente nei casi meno conclamati.

Nei casi di febbre gialla con compromissione epatica "pura" senza sindrome nefrosico proteinurico il glomerulo ha dato Schiff-negatività.

Tra le varie colorazioni usate quindi, dobbiamo concludere che quella di Feulgen è stata molto importante per determinare la istopatologia glomerulare; essa ci ha permesso di concludere che a livello dei glomeruli si determina una "trasformazione Schiff-positiva" della membrana basale (funzionante da microfiltro) che permette una abnorme permeabilità alle proteine plasmatiche, e quindi l'instaurarsi della "sindrome proteinurico glomerulosa". La lesione glomerulare quindi ci sembra essere di primaria importanza nel determinare la sindrome epato-renale e le lesioni tubulari di secondaria importanza, almeno nella patogenesi della proteinuria.

Questo tipo di glomerulosi in corso di febbre gialla è stata da noi classificata come: glomerulosi tossovirale, nel quadro più vasto delle glomerulosi ad altra patogenesi (primitiva o nefrosi lipoidea, secondaria a glomerulite, eclamptica, diabetica, amiloide, da trombosi della vena renale, sperimentale).

Per inciso diciamo che in un caso di "pseudo-carbonchio carnei" viscerale con stato tossico e forte albuminuria, le lesioni renali sono apparse lesioni glomerulari molto simili a quelle della febbre gialla e cioè di glomerulosi di tipo tossico.

La sindrome epato-renale, sino ad oggi considerata come una sindrome da compromissione della cellula renale tubulare, pensiamo debba considerarsi come una glomerulosi con iperpermeabilità proteica rivelata, soprattutto, dalla Schiff-positività del glomerulo.

RIASSUNTO

L'A. presenta le alterazioni glomerulari osservabili in corso di febbre gialla con sindrome epato-renale e cioè la trasformazione glomerulosa Schiff-positiva della membrana basale o lamina densa, che condiziona una alterata permeabilità alle proteine con iperfiltrazione (proteinuria) e instaurarsi di una sindrome nefrosica acuta.

Tali lesioni glomerulosiche sono difficilmente osservabili con la sola ematossilina-eosina, ragion per cui il glomerulo sino ad oggi era stato considerato indenne nella sindrome epato-renale.

RESUMEN

El estudio presente se basa en la casuística autopsica de 70 individuos muertos de fiebre amarilla durante la epidemia de 1952-53 en Costa Rica. El material fue fijado en formol, Zenker, alcohol y sublimado; se hicieron las siguientes coloraciones en serie: hematoxilina-eosina, Mallory, Van Gieson, Weigert (fibras elásticas, fibrina), Gallego, Feulgen, rojo congo, violeta de metilo, azul de anilina, May-Gruenwald-Giemsa, Sudan III, e impregnación de plata para retículo.

Las observaciones revelaron alteraciones glomerulares que se producen en el curso de la fiebre amarilla, con síndrome epato-renal, consistentes en la transformación glomerulosa Schiff-positiva de la membrana basal o lámina densa que condiciona una alteración de la permeabilidad a las proteínas con infiltración (proteinuria) e instauración de un síndrome nefrótico agudo.

Tales lesiones glomerulosicas son difícilmente observables con la sola coloración de hematoxilina-eosina, razón por la cual se ha considerado hasta ahora que el glomérulo queda indemne en el síndrome hepato-renal.

SUMMARY

The present study is based on autopsic study of 70 fatal cases of yellow fever during the epidemic of 1952-53 in Costa Rica. Material was fixed in formaldehyde, Zenker's fluid, alcohol, and mercuric chloride solutions. The following stains were used in series: hematoxylin-eosin, Mallory, Van Gieson, Weigert (elastic fibers, fibrin), Gallego, Feulgen, congo red, methyl violet, anilin blue, May-Gruenwald-Giemsa, Sudan III, and silver impregnation for reticulum.

Observations revealed glomerular alterations produced in the course of yellow fever with hepato-renal syndrome, consisting of glomerulosic, Schiff-positive transformation of the basal membrane or lamina densa, causing an altered permeability to proteins with infiltration (proteinuria) and establishment of an acute nephrosic syndrome.

Such glomerulosic lesions are difficult to observe with hematoxylin-eosin alone, for which reason it has been held hitherto that the glomerulus is not affected in the hepato-renal syndrome.

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN, A. C.
1954. *Trattato di patologia renale*. Trad. italiana 1^a ed. inglese di Gustavo Barbensi VII+721 pp. Sansoni, Firenze.
2. ASH, J. E. & S. SPITZ
1945. *Pathology of tropical disease*. X + 350 pp. Saunders Co. Philadelphia, Pa.
3. BOYD, W.
1951. *The pathology of internal diseases*. 857 pp. Lea & Febiger, Philadelphia, Pa.
4. COUNCILMANN, W. I.
1890. Description of the pathological histology of yellow fever. *Publ. Hlth. Bull.* 2:151-153.
5. COX, G. J., C. V. SMYTE & C. F. FISHBACK
1929. Cit. en ALLEN (1).
6. HALL, B. V.
1954. Further studies of the normal structure of the renal glomerulus. *Proc. 6th. Ann. Conf. Nephrotic Syndrome*. Cleveland. National Nephrosis Foundation. New York. 1-39 pp.
7. HELWIG, F. C. & T. G. ORR
1932. Traumatic necrosis of liver with extensive retention of creatinine and high grade nephrosis. *Arch. Surg.* 24:136-144.
8. KIMMESTIEL, P. & C. WILSON
1936. Intercapillary lesion in the glomeruli of the kidney. *Am. Jour. Path.* 12:83-98.
9. LILLIE, R. D.
1932. Histopathologic changes produced in rats by the addition to the diet of various aminoacids. *Publ. Hlth. Rep.* 47:83-93.
10. MONASTERIO G., A. GIAMPALMO, G. GIGLI, & S. GIOVANNETTI
1954. *Nefropatie mediche*. XI+515 pp. Sansoni, Firenze.
11. NEWBURGH, L. H. & P. L. MARSH
1925. Renal injuries by aminoacids. *Arch. intern. Med.* 36:682-711.
12. OBERLING, CH., A. GAUTIER & W. BERNARD
1951. La structure des capillaires glomerulaires vue au microscope electronique. *Presse Med.* 59(45):938-940.
13. PEASE, D. C. & R. F. BAKER
1955. Electron microscopy of the kidney. *Am. Jour. Anat.* 87:349-390.
14. REDAELLI, P. & C. CAVALLERO
1950. *Istologia patologica*. XI+572 pp. Editrice Ambrosiana Milano.

- Fig. 1: Glomerulo con alterazioni della membrana basale (glomerulosi membranosa), con relativa ischemia (col. Emat-Eosina) 300 x.
- Fig. 2: Glomerulo glomerulosico in cui la membrana basale ispessita é ben evidenziata dalla colorazione di Feulgen. Si osserva materiale proteico filtrato nella capsula di Bowmann (col. Feulgen) 300 x.
- Fig. 3: Glomerulo glomerulosico con membrana basale Schiff-positiva ispessita parcellarmente (glomerulosi membranosa parcellare) (col. Feulgen) 400 x.
- Fig. 4: Glomerulo normale che mostra la membrana basale indenne (col. Feulgen) 400 x.

