GIULIANO DALL'OLIO *

1862: La chimica clinica delle urine

Nascita di una «*nuova chimica*»

1862: The clinical chemistry of urine. The birth of a new kind of chemistry

Summary – The knowledge of the urine composition and the variations of its constituents observed in patients with diseases was used by physicians for diagnostic purposes, formerly by uroscopy, and later, in the second half of 19th century, by chemical analysis too. In the laboratory of Naples hospital, the italian physician Gaetano Primavera (Ortona 1832 - Naples 1899) investigated urine analysis and in 1862 published the booklet: "Treatise of urine clincal chemistry" in which he suggested some simple methods for urine analysis in order to make diagnosis.

Primavera, aware of both the inadequate grounding of physicians in chemistry and of the eleborate analytical methods used in those years, set himself the aim to simplify the analytical procedures so as they could be performed with few reagents and by not well trained analysts. This new kind of chemistry which he, one of the first in Italy, called "clinical chemistry" was based on easy and speedy analytical methods so that the physician had the results of urine analysis in a short time, to make a diagnosis and formulate a suitable therapy. The urine analysis results of patients were evaluated by comparison with those of healthy people. Primavera thought that his work was valuable mainly for the semplification and the speed of his new analytical procedures compared to the previously performed tests.

Key words: clinical chemistry, Gaetano Primavera, urine analysis.

Introduzione

Le prime ricerche sulle urine, il liquido biologico più studiato dai chimici dell'Ottocento, vertono soprattutto ad individuarne i componenti e, più tardi, a determinare la loro concentrazione. Si tratta di ricerche condotte per la pura conoscenza della composizione chimica o come studi complementari alla fisiologia. Ben presto

* Laboratorio di Chimica clinica, Ospedale «S. Bortolo». Viale Rodolfi, 37 - 36100 Vicenza. E-mail. giuliano.dallolio@ulssvicenza.it

si arriva ad utilizzare meglio i risultati delle analisi chimiche assegnando un valore diagnostico ad alcune sostanze rilevabili chimicamente solo nelle urine di soggetti con determinate patologie. Michel Eugèn Chevreul (1786-1889) nel 1815 individua come «*zucchero d'uva*» il composto che rende dolci le urine dei diabetici, quindi la presenza di zucchero nell'urina è indice di diabete mellito; Richard Bright (1789-1858) nel 1827 rileva l'albumina nelle urine di pazienti affetti dalla malattia renale che prenderà il suo nome (morbo di Bright); Henry Bence Jones (1813-1873) nel 1847 segnala un materiale che precipita con il riscaldamento delle urine di un paziente affetto da *mollities ossium* (mieloma multiplo) [7]. È proprio l'osservazione di Bright a stimolare la ricerca di sostanze caratteristiche da correlare alle malattie, una sorta di «segno chimico» per suffragare la diagnosi, quella che più tardi Ludwig Thudichum (1829-1901), riferendosi ai risultati delle analisi chimiche che affiancano la semeiotica medica tradizionale, definirà «*identificazione chimica della malattia*» [2] .

L'applicazione della chimica alla patologia evolve verso un più approfondito studio dell'urina, non è più sufficiente correlare la malattia alla presenza o all'assenza di un determinato composto: infatti molte sostanze sono fisiologicamente presenti nell'urina che però in alcune patologie possono aumentare e in altre diminuire. Diventa quindi importante passare da determinazioni qualitative ad analisi quantitative. Questo tipo di indagini però si può effettuare solo in strutture attrezzate e con personale dedicato e specializzato.

In Europa, intorno alla metà dell'Ottocento, sono già attivi i primi laboratori per analisi chimiche su materiali biologici a scopo diagnostico [3]: Berlino (1839), Würzburg (1842), Vienna (1844), Breslavia (1852), Königsberg (1865) e in Italia Firenze (1840), Venezia (1863), Napoli (1865).

Ma la maggior parte dei medici, sia clinici sia pratici, esercita lontano dalle grandi città e per questi restano due soluzioni: eseguire essi stessi le analisi dell'urina necessarie ai loro pazienti oppure affidarle ai farmacisti che di norma possiedono un armamentario chimico ed all'epoca erano i professionisti meglio preparati in chimica. Se è il medico a dover eseguire l'analisi deve assolutamente avere a disposizione metodi analitici commisurati alla sua pratica chimica e ad una attrezzatura ridotta all'essenziale.

Il problema della semplificazione delle metodologie facendo salva, per quanto possibile, l'attendibilità e quindi l'utilità clinica dei risultati, viene «preso di petto» dal medico-chimico Gaetano Primavera.

Gaetano Primavera e la «chimica clinica»

Primavera, nel 1862, pubblica, fra i primi in Italia, un opuscolo di 50 pagine: «*Trattato di chimica clinica delle urine*» sottotitolato: «*Accompagnato dalle principali analisi eseguite in quest'anno scolastico nella R. Clinica Medica di Napoli diretta dal Prof. Francesco Prudente*» [10] (Fig. 1), dove fornisce indicazioni di chimica

TRATTATO

DI

CHIMICA CLINICA DELLE URINE

PER

GAETANO PRIMAVERA

Accompagnato dalle principali analisi eseguite in quest'anno scolastico

Nella R. Clinica Medica di Napoli

DIRETTA

DAL PROF. FRANCESCO PRUDENTE

NAPOLI
STABILIMENTO TIPOGRAFICO DI F. VITALE
Largo Regina Coeli 2 e 4.
1862

Fig. 1. Il «*Trattato di Chimica Clinica delle Urine*» di Gaetano Primavera (1862) [10].

analitica delle urine improntate sull'assoluta semplicità dei metodi. Nella recensione sugli «*Annali del Polli*» dello stesso anno, viene indicato come «*succoso opuscoletto, nel quale sono con chiarezza e brevità additati i metodi per rintracciare nell'orina tutti i materiali fisiologici o morbosi che vi si possono trovare, allo scopo di coadiuvare il clinico nella sua diagnosi o nella terapia. E il lavoro è intersecato di continue notizie di casi patologici (…) onde meglio interessare i giovani allievi a quegli studii*» [13].

Ed è proprio ai «*giovani medici del napolitano*» che Primavera si rivolge nella prefazione, spiegando loro come sia nata la «*chimica clinica*», nome che egli per primo attribuisce a questa nuova disciplina medico-chimica (*chimica novella*), e quale deve essere il loro approccio ad essa: «*A voi, che avete grandissimo trasporto per le scienze chimiche in generale (…) desidero che comprendiate bene in che senso voi potete e dovete essere chimici, una volta che siete risoluti a consacrarvi al giovamento della umanità inferma (…) a questo genio invadente della chimica non ha potuto resistere nemmeno la più positiva delle scienze mediche, la clinica, sicchè oggi (…) la chimica è giunta finanche a rendere agl'infermi de' servigi immediati: vale a dire esiste già una chimica clinica*» [10]. Suffraga queste affermazioni riferendo un passo della prolusione al corso di Clinica Medica per l'anno accademico 1861 del professor Francesco Prudente (1804-1867): «*Il medico odierno non può più ignorare la chimica senza spesso rinunciare ai fonti diagnostici più positivi e più brillanti, (…) senza crudelmente soffocare nel suo seno lo spirito della moderna medicina, che tanto promette*» [10].

«*Ma qual è l'origine e lo stato di questa chimica, e per qual via specialmente può oggi ingrandirsi? Quando al chimico surse la prima volta in mente l'idea di giovare al clinico (il quale ne rifiutò dapprima disdegnosamente il braccio), non risparmiò né tempo, né fatighe e né mezzi nello eseguire le sue analisi: unico suo scopo era di assegnare un valor patologico a tutto ciò che gli veniva fatto di scoprire*» [10]. Il chimico nonostante i molti ostacoli non si lascia scoraggiare e arriva così a risultati che anche il Patologo ed il Clinico ritengono interessanti e a quel punto si associano nelle ricerche e «*surse una folla immensa di scienziati per far progredire il più presto possibile questa chimica novella, come quella dalla quale, a preferenza di qualunque altra scienza, la medicina si attende i più belli servigi*» [10].

Ma diverse sono le esigenze del Patologo e del Clinico.

Mentre il primo non ha limiti di tempo e di mezzi per queste ricerche, il Clinico abbisogna, per una diagnosi rapida, di risultati in tempi brevi. Chiede quindi metodi analitici semplici, che anche un medico di campagna con un piccolo reagentario sia in grado di effettuare.

Senza queste caratteristiche i grandi benefici della chimica patologica rimarrebbero esclusivo appannaggio delle cliniche universitarie «*ed il popolo de' Medici non potrebbe che dolente ammirarli nei libri*» [10].

Molti chimici europei, Berzelius, Liebig, e soprattutto Golding Bird (1814-1854) medico del Guy's Hospital di Londra, si mettono all'opera per escogitare metodi di analisi dell'urina che rispondano alle esigenze del Clinico: «*e da questo*

momento può dirsi surta la chimica clinica» [10]. Ma questa «nuova chimica» – prosegue Primavera – non dà ancora al Clinico quelle informazioni e quei supporti che la chimica patologica fornisce al Patologo. «*E perché ciò? Perché i metodi analitici tuttavia in uso sono ancora, nella maggior parte, molto difficili ad attuarsi. La chimica clinica a rigor di termine è dunque ancor molto povera, e non può per ora meglio progredire, che per gli sforzi di coloro che si addicono a sempre più facilitare i metodi analitici della chimica patologica*» [10].

Ed egli è uno di quelli che vuole assolutamente far progredire la «*chimica clinica*» prodigandosi per rendere veloci i metodi analitici e tali da poter essere effettuati da un giovane medico poco attrezzato e in possesso dei soli rudimenti della chimica generale. Mettendo a frutto le conoscenze acquisite e l'esperienza accumulata nel laboratorio della Clinica Medica del Prudente, Primavera può ora offrire il suo «*breve saggio di chimica clinica delle urine*» che spera potrà essere di aiuto ai medici nell'esercizio della professione.

La «chimica clinica» ed il suo esercizio da parte del medico pratico

Gaetano Primavera, per diffondere fra i medici di lingua italiana la «*chimica novella*» che egli ha denominato «*chimica clinica*» e della quale, non a torto, si ritiene il fondatore, continua a pubblicare lavori sull'argomento dove meglio definisce la nuova disciplina, chiarisce le sue caratteristiche e il suo particolare linguaggio e precisa come egli intende che il medico pratico la debba professare.

La «*chimica clinica*» è «*quella specie di chimica analitica la quale insegna a fare, in una maniera facile, tutte quelle ricerche da cui la clinica può ricavare qualche vantaggio*» [11]. A suo avviso: «*nell'epoca in cui siamo, il clinico, oltre al dovere di essere fornito di un buon numero di cognizioni chimiche di ogni specie, sente spesso il bisogno di fare il chimico pratico* – non certo, ribadisce, per fare l'analisi elementare delle sostanze dell'organismo o la sisntesi chimica di qualche composto – *ma qualche piccola operazione chimica può bene occorrergli per le mani. Si negherà egli di farla, quando questa operazioncella potrà metterlo nel grado di appurare meglio una diagnosi, o di meglio condurre una cura, ovvero di formolare un più giusto prognostico, o di assicurarsi della bontà sospetta di un farmaco importante? Certo che no, salvo ch'ei non fosse indifferente al decoro della sua professione ed ai suoi stessi interessi*» [11]. Per questo i medici ed i chirurghi dovrebbero essere forniti di un piccolo reagentario chimico per poter eseguire le indagini utili alla loro professione. Ma il cruccio del Primavera sta nel far capire ai clinici, alla luce delle conoscenze del momento, quali sono le determinazioni utili, che devono quindi fare, e soprattutto nel fornir loro dei metodi che essi siano in grado di eseguire perché «*nessuno può pretendere che un buon medico sia anche un buon chimico; come pure il numero degli strumenti e dei reagenti sia ben limitato, perchè neppure si può pretendere che egli abbia in casa sua un vero Laboratorio di chimica*» [11].

Non è aiutato in questo dagli autori dell'epoca che tendono a presentare come

utili per il medico un gran numero di ricerche chimiche senza tener conto delle difficoltà di esecuzione «*tanto che non senza ragione un illustre chimico patologo italiano si è ultimamente scandalizzato del nome di "chimica dei medici pratici", data a certe opere, che ad ogni altro potevano servire, fuorché a coloro per cui erano state fatte*». Quindi – ribadisce – nei manuali di «*chimica clinica*» non dovranno trovar posto disquisizioni puramente teoriche, anche se utili per comprendere la natura delle malattie, come non dovrà entrarvi quella parte di chimica pratica che non sia utile alla diagnosi e alla prognosi. Così sarà superfluo parlare degli acidi biliari, della leucina o della tirosina perché «*oltre a non avere ancora una ben dimostrata utilità clinica, non son cose che si fanno analizzare facilmente*» mentre sarà interessante parlare dell'*urofeina*, dell'*uroxantina*, della *colesterina* che forma i calcoli biliari, della *glucosi* nelle urine (glicosuria) «*perché oltre ad avere una grande importanza diagnostica e prognostica, possono analizzarsi facilissimamente*» [11].

Non bisogna però pensare – continua Primavera – di prendere in considerazione solo quelle analisi che il medico può eseguire al letto del malato con la stessa facilità con cui usa lo stetoscopio per l'auscultazione o il plessimetro per la percussione: «*se così fosse, la chimica clinica sarebbe davvero una ben meschina cosa. Io intendo questa nuova branca dello scibile medico diversamente da tutti gli altri specialisti (…). Per me innanzi al letto dell'infermo il clinico non deve far mai il chimico, tranne nei casi di somma urgenza o di un consulto importante: in tutto il resto bisogna che lo faccia in casa sua, con tutto il suo comodo e con tutte quelle risorse che in un bene apparecchiato reagentario può avere*» [11]. «*È sempre meglio fare una buon'analisi e quindi una giusta diagnosi anzi che mettersi nel rischio di fare un'analisi cattiva e quindi una diagnosi orribilmente sbagliata*» [12].

Anche il linguaggio della «*chimica clinica*» – avverte Primavera – come i suoi metodi analitici, è del tutto proprio, essa presenta spesso risultati relativi e non assoluti ed anche per questi ultimi «*non intende mai di essere presa alla lettera, o almeno con quel rigore con cui si prende il linguaggio della chimica analitica generale*» [11]. Quando un responso indica l'assenza di un analita «*tu non devi intendere che è proprio assente, ma che è tale relativamente al metodo che essa usa. Similmente, quando ti dice che questo o quel principio è "scarso o abbondante", tu non devi chiederle "di quanto precisamente" perché non sempre potrebbe risponderti. L'è questo un privilegio della chimica clinica, senza di cui la medicina pratica non avrebbe potuto mai sperare di chiamare in suo soccorso i tesori della chimica generale*» [11]. Essa però non deve abusare di questo privilegio, dovrà senz'altro migliorare la sensibilità e l'accuratezza dei suoi metodi fino ad eguagliare quelli della «*vera chimica*», ma pretenderlo ora (1869) sarebbe un volerla escludere dalla clinica se non per le analisi qualitative, sicuramente per le quantitative.

Mette ancor più a fuoco la natura di questa nuova disciplina «*che ha per prima ed essenziale proprietà quella di* dover *essere interamente praticata dai medici (…) la chimica clinica è inseparabile da un reagentario qualunque e da una qualunquesiasi istruzione pratica. Insomma* m*entre in tutte le altre specie di Chimica* [Inorganica,

Organica, Fisiologica, Patologica] *il medico, sotto un certo punto di vista, è passivo, nella sola chimica clinica egli è attivo, vale a dire che non solo deve impararvi la chimica, ma* deve fare il chimico» [12].

Ribadisce con vigore come il medico debba fare il chimico, cosa strettamente connessa alla peculiarità della «*chimica clinica*» caratterizzata da metodi analitici «*semplici, facili e sbrigativi*». Semplici, poichè un medico non può essere fornito del reagentario e degli strumenti di un chimico di professione; facili, «*perché se da una parte è vero che il medico di oggigiorno non può essere ignaro di chimica analitica generale, dall'altra non si può supporlo un chimico addirittura*» [12]; sbrigativi, perché se richiedessero un tempo eccessivo («*un mese o anche una settimana*») il risultato sarebbe inutile dal momento che «*potrebbe l'ammalato essersi già guarito o morto, o per lo meno la sua malattia aver cambiato d'indole o di stadio*» [12].

Se nella chimica analitica generale si trovano già metodi con queste caratteristiche la «*chimica clinica*» non farà altro che appropriarsene. Purtroppo all'epoca ne esistono pochissimi. Che fare allora? «*Bisogna che gli autori specialisti pensino essi stessi a creare dei metodi speciali, anche facendo qualche piccolo sacrifizio della esattezza, ovvero sostituendo i dosamenti relativi a quelli assoluti. Ed è in questo affare dei dosamenti speciali che io posso darmi il vanto di aver contribuito più di qualunque altro autore, perché è stata sempre la mia passione predominante quella di rendere popolare la chimica clinica, la quale, senza questi metodi speciali di dosamenti, sarebbe rimasta in gran parte un monopolio degli specialisti o dei chimici in generale*» [12].

Gaetano Primavera

Secondo uno dei biografi più accreditati di Gaetano Primavera egli non ebbe né durante la vita né successivamente quegli onori che si sarebbe meritato per essere stato «*una delle più genuine ed autentiche illustrazioni italiane delle scienze medico-chimiche nella seconda metà del secolo scorso* (Ottocento)» [8]. Attribuisce questa mancata risonanza nell'ambiente scientifico in parte alla sua naturale modestia che lo portò a condurre una vita appartata e a lavorare nell'ombra «*nell'austero raccoglimento del suo laboratorio*», ma anche alla particolare disciplina che egli contribuì a far nascere in Italia e alla quale lavorò per tutta la vita che non appassionò la classe medica.

È vero che il nome di Gaetano Primavera è stato dimenticato da quanti si sono occupati di Storia della Medicina fino a qualche decennio fa, ma alla sua epoca era sicuramente conosciuto e apprezzato. Le sue opere di chimica clinica avevano larghissima diffusione in Italia: i manuali di chimica clinica con le numerose edizioni ed il loro elevato «*impact factor*», come pure i suoi scritti sui giornali scientifici dell'epoca ne sono una prova.

A Primavera va l'unanime riconoscimento dei sostanziali ed innovativi pratici contributi alla nuova branca della chimica, che da poco era nata nei paesi anglosassoni, cui «*diede un nuovo e geniale indirizzo, apportando un potente, talora decisivo, sussidio alle scienze mediche*» [8].

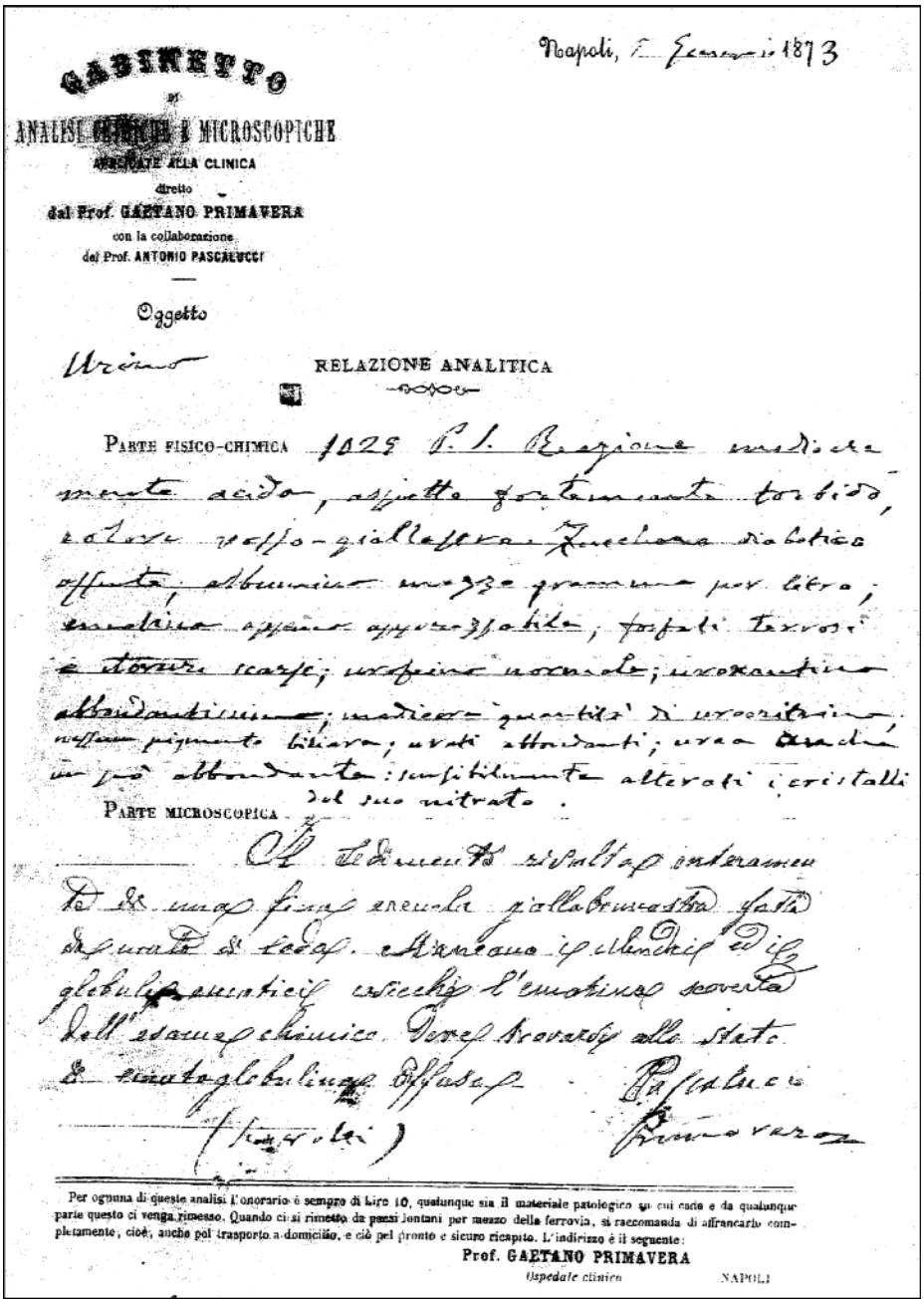
«*Vero precursore, egli fu – in Italia almeno – il creatore della chimica e microscopia applicate alla diagnostica clinica; egli fu il primo e più grande specialista della analisi delle urine, e di tutti gli altri materiali organici; ed è merito precipuamente suo se l'urologia ha oggi basi solide e indiscusse, che ne fanno uno dei più validi ausili per la clinica*» (Fig. 2) [8].

La sua opera è principlamente racchiusa nel suo capolavoro, un «*Manuale di Chimica Clinica*», pubblicato nel 1868, probabilmente il primo a cui si possa dare questo nome, che ebbe due edizioni.

Del 1886 è invece l'apprezzato «*Manuale di Chimica e Microscopia applicata alla Clinica civile*» corredato da un «*Grande Atlante di Microscopia clinica*» con 68 bellissime tavole in cromolitografia «*opera che merita di correre per le mani di tutti, e più che ogni altro dei medici condotti, i quali, relegati in piccoli centri lontani, difficilmente potrebbero procurarsi il benefizio dell'aiuto di uno specialista da laboratorio*» [9].

Gaetano Primavera nasce a Ortona a Mare (Abruzzo) nel 1832 (Fig. 3). Nel 1854 accede al Reale Liceo dell'Aquila, una sorta di appendice dell'Università di Napoli, consegue la licenza in belle lettere, filosofia e medicina, ed inizia a lavorare come coadiutore chimico all'Ospedale San Salvatore della città abruzzese dove approfondisce l'analisi chimica delle urine. Prosegue gli studi a Napoli e nel 1861 si laurea in Medicina. Nel 1860 la cattedra di clinica medica di Napoli viene ricoperta dal professor Francesco Prudente (1804-1867), propugnatore della nuova medicina nata in Germania che utilizzava anche le indagini di laboratorio per giungere alla diagnosi. Nella prolusione al corso, alla quale assiste anche Primavera, il cattedratico si rammarica di non poter intraprendere e sviluppare simili studi per mancanza di personale con la necessaria esperienza di laboratorio. Primavera offre i suoi servigi, presenta il curriculum che Prudente ritiene sufficiente per iniziare a realizzare i suoi progetti. Primavera si trova così a poter continuare il lavoro di ricerca biochimica in un laboratorio abbastanza attrezzato.

Ha modo di approfondire gli studi sulle urine fisiologiche e patologiche e di pubblicare l'opuscolo «*Trattato di Chimica Clinica delle Urine*» (1862) [10] cominciando così a farsi conoscere nell'ambiente scientifico e accademico. Quando Salvatore Tommasi (1813-1888), clinico a Pavia, torna a Napoli come cattedratico di Clinica medica vuole con sé Primavera perché si occupi del Laboratorio. È nell'*Ospedale di Gesù e Maria* (ospedale clinico di Napoli), fondato dal Tommasi nel 1863, che Primavera istituisce il «*Laboratorio di Chimica e Microscopia applicata alla Clinica*» che sarà punto di riferimento per tutta l'Italia del sud e dove lavorerà fino alla morte (1899) [4, 14]. Gaetano Primavera può effettuare tutte le ricerche di clinca e di laboratorio che lo porteranno alla pubblicazione dei suoi «manuali di chimica clinica» che dedica sempre con affetto filiale a Salvatore Tommasi «*primo clinico fisiologo di Napoli ed amatore caldissimo della chimica clinica*» (1869) e «*(…) primo institutore in Italia di un gabinetto di chimica clinica*» (1873). Più volte invi-



Napoli, 5 Gennaio 1873

GABINETTO
DI
ANALISI CHIMICHE E MICROSCOPICHE
ANNESSE ALLA CLINICA
diretto
dal Prof. GAETANO PRIMAVERA
con la collaborazione
del Prof. ANTONIO PASCALUCCI

Oggetto
Urina

RELAZIONE ANALITICA

PARTE FISICO-CHIMICA 1029 C. I. Reazione mediocremente acida, aspetto fortemente torbido, colore rosso-giallastro. Zucchero diabetico assente; albumina mezzo gramma per litro; emoglobina appena apprezzabile; fosfati terrosi e cloruri scarsi; urofeina normale; urocrantina abbondantissima; medicore quantità di urocritrina, nessun pigmento biliare; urati abbondanti; urea anche in più abbondante: sensibilmente alterati i cristalli del suo nitrato.

PARTE MICROSCOPICA. Il sedimento risultò interamente di un fine arenula giallobrunastra fatta di urati di soda. Esistono i cilindri e i globuli sanguigni, cioè l'emoglobina scoverta dall'esame chimico. Trovasi allo stato di emoglobulina diffusa.

Pascalucci
Primavera

(Napoli)

Per ognuna di queste analisi l'onorario è sempre di Lire 10, qualunque sia il materiale patologico su cui cade e da qualunque parte questo ci venga rimesso. Quando ci si rimette da paesi lontani per mezzo della ferrovia, si raccomanda di affrancarlo completamente, cioè, anche pel trasporto a domicilio, e ciò pel pronto e sicuro ricapito. L'indirizzo è il seguente:

Prof. GAETANO PRIMAVERA
Ospedale clinico NAPOLI

Fig. 2. Relazione dell'analisi chimico-fisica e del sedimento di un campione di urina eseguita nel laboratorio dell'Ospedale Clinico di Napoli dal professor Antonio Pascalucci e da Gaetano Primavera nel gennaio 1873.

Fig. 3. Gaetano Primavera (1832-1899) [8].

tato ad assumere l'insegnamento universitario della Chimica clinica rifiuta sempre l'incarico accademico dedicandosi però all'insegnamento pratico della disciplina che egli aveva creato, tenendo brevi ma utilissimi corsi pratici della durata di pochi mesi per medici e farmacisti.

Primavera viene ricordato come un «*illustre chimico, che l'attività e l'impegno suo consacrò alla chimica clinica precorrendo i tempi e quasi fondando in Italia una branca delle più importanti applicazioni della chimica (…). Recò, con la sua dottrina, un comtributo preziosissimo e talora un decisivo sussidio alle scienze mediche*» [5, 8].

Il «Trattato di chimica clinica delle urine»

– L'«*urina fisiologica*»

Primavera chiarisce subito che al clinico non sono necessarie grandi conoscenze di chimica e fisiologia dell'urina per evitare «*d'immergersi in taluni studi che non riuscirebbero ad altro che ad ingombrargli la mente*». Anche le analisi da effettuare non sono molte, è sufficiente saper determinare la reazione, la densità e la stima delle proporzioni di urea, acido urico, pigmento, muco, fosfati, solfati e cloruri contenuti nell'«*urina fisiologica*», senza preoccuparsi della creatina, creatinina, acido ippurico ecc. «*come sostanze che non hanno ancora acquisito una positiva significazione patologica*» [10].

– I metodi analitici per l'«*urina fisiologica*»

Ecco due soli esempi che bene illustrano la semplicità dei metodi.

Densità dell'urina – Serve un areometro «*che per essere appunto impiegato per questo liquido vien detto urometro*». L'importanza di questa misura, spiega Primavera, non è tale da richiedere un urometro «*scrupolosamente graduato, come per le cliniche universitarie si pratica. Per me, è già ottimo quell'urometro che indica il più ed il meno della densità*». Consiglia quindi ai giovani clinici un ordinario «*pesa-liquore, più o meno sensibile*» sul quale va segnato in modo indelebile il livello della sua immersione nell'urina fisiologica. Da questo semplice strumento il clinico potrà ricavare quelle indicazioni «*di cui la densità è capace*» per guidarlo nella ricerca di specifici composti dell'urina. Così, una densità elevata sarà indice di presenza di glucosio o urea abbondante che egli potrà esaminare. Al contrario un valore basso lo indurrà a rivolgere le sue indagini «*all'abbondanza dei fosfati di calce, all'albumina, ecc.*».

Acido urico – Per il dosaggio di questo analita non esiste un reagente specifico, egli consiglia quindi di operare come segue: porre in una capsula di porcellana 30 grammi di urina; segnare in modo permanente il livello, in modo che nelle determinazioni successive basterà mettere l'urina fino al segno senza pesarla ogni volta; aggiungere 30 gocce di HCl conc. e lasciare riposare per 10-12 ore; agitare con una bacchetta di vetro e osservare il sedimento di acido urico impuro che si forma.

«*Una volta che, dopo più esperimenti l'occhio si è avezzato a calcolare la quantità di questo precipitato, si potrà facilissimamente, operando sempre sopra pesi eguali, decidere se l'acido urico nelle urine morbose sia cresciuto o diminuito, ed in che grado, almeno con quella esattezza, che al Clinico è necessaria*» [10].

– L'interpretazione dei risultati analitici

Prima della descrizione dei metodi chimici Primavera riporta, «*più per adempiere all'uso, che per necessità*», due tabelle con i risultati delle medie dedotte dalle analisi chimiche quantitative su quattro urine di maschi (Fig. 4) e su quattro di femmine in salute effettuate dal medico francese Alfred Becquerel (1814-1862). Riafferma che al giovane clinico «*queste conoscenze sono affatto superflue per lui, al quale basta semplicemente il saper determinare le relazioni di proporzione in cui si trovano gli elementi dell'urina fisiologica rispetto a quelli delle urine morbose (…) Il Clinico non deve conoscere l'urina fisiologica come il fisiologo: a lui basta conoscerne quel tanto che gli abbisogna per poter servirsi di essa come termine di paragone per le urine morbose*» [10]. Così non sarà necessario che egli conosca esattamente la concentrazione di cloruri contenuta nelle urine di un suo paziente, è sufficiente che si renda conto che questa è, ad esempio, circa 1/10 di quella di un soggetto sano.

I risultati delle analisi dovranno essere valutati per confronto fra l'urina di persone in stato di salute e quella del malato. Segnala, al medico che vorrà cimentarsi in questo tipo di analisi, alcune norme semplici per fissare bene le «*proporzioni*»

Proporzioni medie dedotte dalle analisi di quattro urine maschili.

Acqua		968,815
Urea		13,838
Acido urico		0,391
Cloruri, Fosfati, Solfati	di calce, di soda, di potassa, di magnesia	7,695
Il resto delle materie organiche		9,261
		1000,000

Fig. 4. Media dei componenti l'urina di quattro maschi sani (A. Becquerel, 1845) [10].

medie delle sostanze nell'urina fisiologica poiché all'epoca è già noto che queste variano con il clima, l'alimentazione, le stagioni, il sesso, l'età, l'ora del giorno, ecc.

Indica quindi al medico che inizia la sua attività di «*analizzare almeno quattro urine, due femminili e due maschili, d'individui sanissimi, due giovinetti e due adulti, e che almeno da un paio di giorni siansi tenuti ad un regime il più ch'è possibile regolare*» [10]. Dovrà eseguire quattro serie di queste analisi nel mezzo di ciascuna stagione e le quattro medie ottenute per ciascun tipo di analita saranno il riferimento per le analisi future e per tutta la vita professionale «*purchè non vada ad esercitare la professione in un clima ben diverso dal primitivo: nel qual caso bisogna che egli instituisca di nuovo tutte le quattro suddette serie di analisi*» [10]. Il campione di urina deve essere sempre quello del mattino o della notte, raccolto in un vaso di vetro o di terra ben verniciata e pulito.

Sicuramente il campione di popolazione è statisticamente poco significativo, come risulta poco ortodosso il consiglio di usare i valori ottenuti come riferimento per un periodo di tempo che può essere molto lungo, ma i concetti sono validi tenendo conto che la chimica clinica è agli esordi e deve soddisfare il costante imperativo concetto della semplicità.

– Le «*urine patologiche*»

Nel capitolo «*urine patologiche*» Primavera precisa e dibatte le tre «*alterazioni positive*» alle quali, a suo avviso, va incontro l'urina: alterazioni «*di composizione*», «*di proporzione*», «*d'intrusione di principii estranei*». Chiarisce che non intende cimentarsi in una trattazione approfondita della patologia delle urine «*perché ciò non solo supera le mie forze giovanili, ma supera la stessa potenza della scienza odierna*» [10]. Lo scopo è di indicare le «*principali modificazioni che bisogna fare, per le urine morbose, ai metodi analitici già decritti*» [10] dove però anche semplici pretrattamenti del campione vengono tralasciati perché «*si andrebbe contro il nostro programma, che che non vuole obbligare il Clinico ad operazioni lunghe e difficili*».

Conclusioni

Le conclusioni all'opera del Primavera possono essere tratte dall'ultimo capitolo dell'opuscolo: «*difetti e pregi dell'opera*». Fra i primi riporta quello di supporre che i giovani medici abbiano un minimo di pratica di chimica, ipotesi che lo lascia molto dubbioso a causa della poca attenzione da parte del governo dell'epoca per le scienze, soprattutto per quelle sperimentali. La cosa è, a suo avviso, facilmente superabile provvedendo rapidamente alla loro istruzione ed anzi invita coloro che ne sentissero la necessità «*a volermi onorare della loro assistenza alle analisi, che andrò facendo l'anno venturo, dichiarandomi loro riconoscente, perché a niun altro piacere io aspiro più che a quello di veder presto popolarizzati questi studi*» [10]. Altro difetto, che ritiene abbastanza grave, è di non aver dato indicazione, nei metodi riportati, sul come operare in un campione di urina che contenga altre

sostanze oltre all'analita, per esempio il dosaggio dell'urea in presenza di albumina che, se non coagulata a caldo e filtrata, andrebbe ad interferire. «*Ma siccome questi metodi speciali sono quasi tutti finora difficili e lunghi e d'altronde di nulla o pochissima utilità clinica, così io non credo qui descriverli neppure sinteticamente*» [10].

Fra i pregi quello che più soddisfa l'autore sono i riusciti tentativi per la «*facilitazione de' metodi analitici*», resi più rapidi di quelli descritti dal Bird nella quinta edizione (1857) della sua opera «*Urinary Deposits*» [1] «*che per dosare l'urea, oltre al bagno-maria, all'apparecchio frigorifero, e tante dilicate operazioni, si richiede quasi mezza giornata! E per dosare i cloruri, i fosfati ed i solfati? Si deve ricorrere all'incenerimento nei crogiuoli e quindi a tutto il seguito delle analisi per l'isolamento di ciascuna sostanza: operazione non di ore, ma di giorni interi, e per la quale non ogni chimico è capace! Eppure, i metodi analitici del Bird sono in genere molto più semplici di quelli del Becquerel e di moltissimi altri scrittori moderni*» [10].

Ringraziamenti

L'autore ringrazia il dottor Pasquale Grilli di Ortona per il prezioso materiale su Gaetano Primavera.

Riassunto – La conoscenza delle caretteristiche dell'urina e delle variazioni dei suoi componenti nelle diverse malattie fu utilizzata dai medici nel processo diagnostico, nei tempi più antichi con l'uroscopia, e, dalla metà dell'Ottocento, anche con l'analisi chimica.

Il medico ortonese Gaetano Primavera (1832-1899), nel laboratorio dell'ospedale di Napoli, approfondisce l'analisi chimica dell'urina e, nel 1862 pubblica un libretto di 50 pagine: «*Trattato di chimica clinica delle urine*» dove indica, soprattutto ai giovani medici, semplici metodi per l'analisi delle urine a scopo diagnostico.

Consapevole della poca preparazione chimica dei medici e della complessità dei metodi analitici allora in uso, Primavera si pone come scopo precipuo la semplificazione delle procedure analitiche in modo da poter essere effettuate con un reagentario ridotto e da personale poco addestrato. Questa «*chimica novella*» che egli per primo in Italia chiama «*chimica clinica*» deve poggiare proprio sulla semplicità e rapidità dei metodi in modo che il medico possa avere risultati, pur approssimati, in tempi brevi per giungere rapidamente alla diagnosi ed impostare una corretta terapia.

Il risultato analitico dell'urina del paziente viene valutato servendosi dell'urina fisiologica «*come termine di paragone*».

Fra i pregi dell'opera, quello che più soddisfa Primavera è l'aver semplificato e ridotto le procedure analitiche che nei manuali di altri autori richiedono operazioni «*non di ore, ma di giorni interi, e per le quali non ogni chimico è capace!*».

Parole chiave: chimica clinica, Gaetano Primavera, analisi urine.

BIBLIOGRAFIA

[1] Bird G., 1853. Urinary Deposits, their Diagnosis, Pathology, and Therapeutical Indications. 5th ed. E.L. Birkett, Londra.
[2] Büttner J., 1980. From chemistry of life to chemistry of disease: the rise of clinical biochemistry. Clinical Biochemistry, 15, 232-235.
[3] Büttner J., 1992. The origin of clinical laboratories. European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry, 30, 585-593.
[4] Dall'Olio G., P. Telesforo, 1992. Gaetano Primavera «Professore di Chimica Clinica nell'Ospedale Clinico di Napoli». Diagnostica e Diagnosi, 3, 29-30.
[5] Dall'Olio G., 2004. *Personaggi della Chimica Clinica Italiana dell'Ottocento*. Caleidoscopio Letterario, Medical Sistems, Genova.
[6] Francia F., 1930. Gaetano Primavera (1823-1899). La Chimica, 7, 273-274.
[7] Galzigna L., U. Lippi, 1999. Analisi delle urine: dalla medicina antica a Bence Jones. In: *Classici della Medicina di Laboratorio* (Dorizzi R., G. Dall'Olio) vol. 2, GET, Torino, 54-55.
[8] Grilli T.R., 1929. *Una illustrazione italiana della scieza biochimica: Gaetano Primavera*. Estratto dalla rivista «Biochimica e Terapia Sperimentale», 1928, fasc. 7, annata XV. Arte della stampa, Pescara.
[9] Maglieri C., 1886. Primavera G. Atlante di microscopia clinica (recensione). Il Morgagni, 28, 81-82.
[10] Primavera G., 1862. *Trattato di chimica clinica delle urine*. F. Vitale, Napoli.
[11] Primavera G., 1869. *Manuale di Chimica Clinica*. Stabilimento Tipografico Vitale, Napoli.
[12] Primavera G., 1873. *Manuale di Chimica Clinica*. P. Androsio, Napoli.
[13] [Recensione]., 1862. Trattato di chimica clinica delle orine di Gaetano Primavera: Annali di chimica applicata alla medicina cioè alla farmacia, alla tossicologia, all'igiene, alla fisiologia, alla patologia e alla terapeutica, 35, 301-303.
[14] Telesforo P., 1995. La nascita della Medicina di Laboratorio nell'Italia Meridionale. Giornale Italiano di Chimica Clinica, 20, 191-203.