

Il liquido sinoviale attraverso i secoli[§]

Synovial fluid over the centuries

P. Marson

Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale, Azienda Ospedale Università di Padova

SUMMARY

This review deals with the most meaningful historical topics on the study of synovial fluid, by starting from the Greco-Roman Medicine, up to Paracelsus (1493-1541), who introduced the term "synovia" to name the intra-articular humour. Afterwards, some till now unreported historical sources are recorded, e.g., a short text by the Italian XVIII century physician Giambattista Contoli ("Breve Instruzione sopra il Glutine, ò Colla...", 1699"). Then, in keeping with some recent researches, a brief history of arthrocentesis is outlined, by considering the first procedures, which should have been performed in Mexico, during the precolonial period. Moreover, the first chemical analysis of synovial fluid, as carried out by the French chemist Jean-Louis Margueron (1792), and the first modern study on the synovial membrane by Marie-François-Xavier Bichat (1800) are explained. Finally, some XIX century investigations concerning the synovial pharmacodynamics, in particular an Italian one based on the elimination of certain chemical substances through the synovial membrane, are discussed.

Reumatismo, 2003; 55(4):270-283

Nel lungo itinerario che l'arte medica ha compiuto nel corso dei secoli per giungere alle attuali conoscenze, bisogna riconoscerlo, non sempre è stato riservato uno spazio adeguato allo studio del liquido sinoviale (LS). Ciò può destare sorpresa, se è vero che l'analisi del LS rappresenta oggi per il reumatologo, secondo la felice definizione di Joseph Lee Hollander (1), una sorta di "biopsia liquida" ed è, in quanto tale, elemento di diagnosi assai spesso irrinunciabile. A questo proposito possiamo avanzare solo ipotesi, e la più probabile è che il LS, in buona sostanza, rappresenta un fluido "virtuale", rilevabile quasi esclusivamente in condizioni di patologia articolare. Si consideri, ad esempio, quanta difficoltà vi sia nel reperire campioni di LS "normale" da soggetti sani, onde stabilire i valori, appunto, di normalità dei vari parametri di laboratorio determinabili in questo liquido biologico (2), tant'è che ancor oggi autori di riferimento sono Marian Ropes e Walter

Bauer, col loro ormai "storico" studio "Synovial fluid changes in joint disease" del 1953 (3).

Se poi andiamo a confrontare il LS con altri fluidi del nostro organismo, per esempio l'urina, ecco apparire con ancor maggiore evidenza la scarsità di documenti storici, che invece, proprio nel caso dell'urina, rappresentano spesso delle pietre miliari della storia del pensiero scientifico (4), oltre che capolavori dell'arte sanitaria: si pensi alla celebre "Ruota delle urine" del "Fascicolo de Medicina", stampato a Venezia nel 1494 (*more veneto* nel 1493) (5), una sorta di atlante "colorimetrico" *ante litteram* delle diverse patologie urinarie (Fig. 1). Una rassegna dei principali contributi storici sul LS attraverso i secoli, come quella che ci accingiamo a proporvi, non può comunque prescindere da uno studio fondamentale su questo argomento, condotto da Gerald Rodnan, Thomas Benedek e William Panetta più di trent'anni fa (6), al quale rimandiamo il lettore per un'analisi più approfondita. Qui ci limiteremo a compiere un percorso ben più modesto, ma con una certa libertà di movimento, considerando i momenti cruciali nella storia del LS e corredandoli di alcune particolarità e di qualche aneddoto piuttosto curioso.

Innanzitutto, quello che oggi definiamo LS ha avuto nei secoli trascorsi le più varie denominazioni, come si può desumere dalla Tab. I. Alcune di que-

(§) Testo della relazione tenuta al II Corso Teorico-Pratico "L'analisi del Liquido Sinoviale", Abbazia di Praglia (PD), 3-4 aprile 2003.

Indirizzo per la corrispondenza:

Piero Marson
Via delle Melette 8/1, 35138 Padova
E-mail: piemarson@katamail.com

ste derivano da conoscenze che risalgono all'epoca greco-romana, ed è proprio da qui che inizieremo il nostro viaggio, in particolare da Ippocrate (460-377 a.C.). Nel "De locis in homine", una delle numerose opere che costituiscono il "Corpus Hippocraticum", l'autore parla di liquido articolare nei termini di "μύξα των ἄρθρων". Più interessante, nell'opera "De articulis", in cui vi è una sorprendente rassegna delle principali lussazioni e delle manovre manuali per correggerle, il liquido articolare, se in eccesso, viene indicato come possibile concausa di queste. Leggiamo queste considerazioni in una traduzione, un po' arzigogolata, dell'Ottocento (7):

“Or dico, tornando all’argomento, che negli scarni cadono le giunture di più, e sono facili a ricomporsi meglio che nei carnuti; ed altresì che gli umidi e magri s’infiammano meno dei secchi e carnosì; come anche restano meno legati pel tempo successivo; ma un’abbondanza di muco subentrando senza infiammazione, rende la parte più cedevole. In generale, sono più mucose le giunture nei ma-

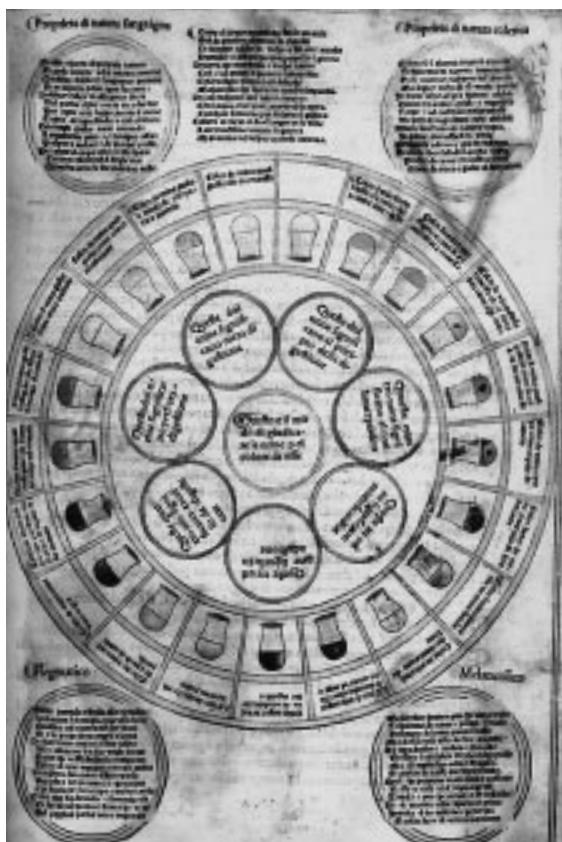


Figura 1 - La ruota delle urine (Fasciculo de Medicina, 1494).

Tabella I - Principali denominazioni del liquido sinoviale nel corso dei secoli [da Rodnan et al, 1966 (6), parzialmente modificata].

Denominazione	Autore	Anno
Synovia	Paracelso	1570
	Ruland	1612
	Fabri	1634
	Bruno	1682
Gliedwasser/Glutwasser	Wirtz	1596
	Fabri	1634
Hydrarthros	Fabri	1634
Gluten (Album) Articularum	Dorneus	1581
	Ruland	1612
	Bruno	1682
Ichor	Fabri	1652
Melitera/Meliceria Celsi	Fabri	1652
	Bruno	1682
Mucilago Articularum/ Juncturarum	Dorneus	1581
	Havers	1691
	Soemmering	1794
Joint Oil/Water	Russel	1684
Glutine/Colla	Contoli	1699
Axungia Articularis	Pitschel	1740
	Soemmering	1794
Liqueur Articulaire / Liqueur de Havers	Bertin	1754
Unguen Articularis	Caemmerer	1774
	Soemmering	1794

gri che nei grassi; come pure le carni dei sottili; che non sostennero la fame giusta l’arte (si tratta forse dell’arte ginnica?) sono più mucose di quelle dei pingui. A cui invece si forma il muco con l’infiammazione, stringesi la giuntura appunto per la infiammazione; e però non cadono facilmente se alquanto mucose; mentre si dislogherebbero quando non insorgesse o un poco più, o un poco meno d’infiammazione.”

Del testo di Ippocrate (a dire il vero, di non immediata comprensibilità), ci rimangono alcuni concetti, come quello del ruolo della costituzione fisica, che tanta importanza avrà nella medicina clinica a cavallo fra Ottocento e Novecento (8), ovvero quello dei rapporti fra infiammazione e “muco” (LS), coi quali viene oggi a confrontarsi quotidianamente il reumatologo militante.

Tutti sanno che con Ippocrate si afferma la dottrina degli umori (9), che trova un'espressione quasi paradigmatica nelle malattie articolari, in particolare nella podagra. Volendo riassumerla in poche righe, possiamo dire che, sulla traccia degli antichi filosofi che avevano posto quattro elementi alla base dell'universo (terra, acqua, aria, fuoco), con altrettante qualità fondamentali (secco, umido, freddo, caldo), i primi investigatori della natura stabilirono che quattro umori costituissero la complessione dell'organismo, e cioè il sangue, la bile gialla, la bile nera ed il flemma. Dal normale equilibrio di questi umori ("eucrasia") deriva lo stato di salute, mentre la malattia altro non sarebbe che un'alterata commistione e distribuzione di questi ("discrasia"). La guarigione, nel pensiero ippocratico, può avvenire solo in virtù del ritorno dell'equilibrio umorale. Ciò accade quando il calore naturale (potenziato, ad esempio dalle febbri, in corso di malattie acute) trasforma, mediante un processo di cozione, gli elementi corrotti ("materia peccans") in sostanze meno acri e più fluide, così da essere espulse facilmente dall'organismo. E' per questo che l'attacco di podagra rappresenta l'opportuna modalità con cui l'organismo confina gli umori corrotti all'estremità del nostro corpo (alluce), donde potranno essere facilmente espulsi. Tutta la terapeutica segue questo principio, e quindi è orientata a favorire l'eliminazione, in modo naturale e quasi spontaneo, della "materia peccans". Pertanto vanno proscritti tutti i presidi farmacologici che in qualche modo possano richiamare la stessa materia nelle parti interne del corpo, causando danni spesso irreparabili.

Tali assunti percorrono tutta la storia della Medicina Occidentale, giungendo quasi ai nostri giorni: basti considerare la malattia gottosa del vescovo di Padova Giorgio Corner, nel racconto di Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), recentemente riportato su Reumatismo (10). E ancora, a titolo d'esempio, su di un foglietto illustrativo di una cura a base di polveri antigottose, preparate dalle suore benedettine di Pistoia sul finire dell'Ottocento, casualmente capitatoci fra le mani (Fig. 2), si può anche leggere:

"Questo specifico agisce soltanto sulla massa del sangue, dove va a ricercare la sede del male, e ne estrae, ne estirpa a poco a poco il germe, rendendo solubili i sali urici, che sono la causa di tutte le affezioni gottose, facendoli scorrere per le vie ordinarie; quindi non può mai temersi da queste polveri uno spostamento del male come sovente avviene con altri rimedi antigottosi."

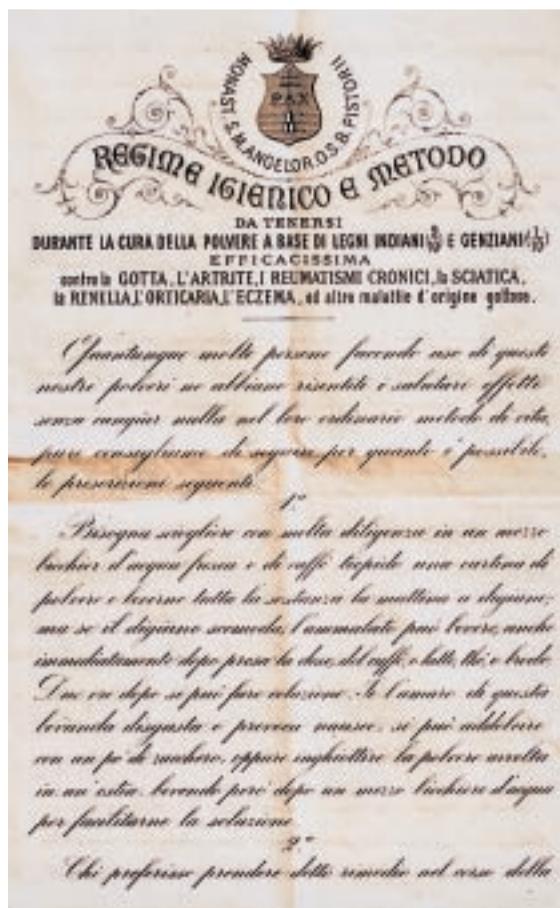


Figura 2 - Regime antigottoso della Farmacia delle RRMM Benedettine in Pistoia, 1890.

Dopo questa digressione, torniamo al nostro argomento, ovvero alla storia del LS. In tempi successivi rispetto ad Ippocrate, nella Medicina Romana (11), Galeno (129-210?), nel "Liber de Arte", fa riferimento al "μυξωδες υγρον", ovvero ad un "mucosum humorem qui albus et lentus in ossibus et cartilaginibus articulorum coacervatur". Ma è soprattutto nell'antecedente "De Medicina" di Aulo Cornelio Celso (14 a.C.-37 d.C.) (12), in particolare nella descrizione degli umori che possono fuoriuscire dalle ferite, che troviamo qualche accenno più preciso al liquido articolare, come possiamo leggere in una traduzione italiana dei primi del Novecento (13):

"Dalle ferite sgorga sangue, sanie, marcia. Il sangue tutti lo conoscono; la sanie è di questo più sottile, e in vario modo densa e glutinosa e colorata; la marcia è densissima, bianchissima, e più glutinosa del sangue e della sanie. Il sangue sgorga

dalle ferite recenti, o che già sono in via di guarigione; la sanie si secerne fra l'uno e l'altro periodo; la marcia, quando la piaga è già avviata a guarigione. Della sanie poi e della marcia si distinguono, mediante vocaboli greci, alcune specie. V'è infatti una sorta di sanie, che si chiama icore o melicera: v'è una sorta di marcia, che si chiama eleode. L'icore, sottile, bianchiccio, esce dalle piaghe di cattiva natura, e specialmente quando, leso un nervo, è successa l'infiammazione. La melicera è più densa, più glutinosa, bianchiccia, e quasi simile al miele bianco; questa pure proviene dalle ulcere maligne, quando i nervi sono rimasti lesi intorno alle articolazioni, e specialmente intorno a quelle delle ginocchia."

E più avanti:

"La melicera poi è cattiva, se abbondante e molto densa: migliore, se più sottile e non tanto copiosa."

Che i termini "icore" e "melicera" per indicare un fluido che proviene dalle articolazioni abbiano avuto successo nei secoli successivi, lo dimostra il fatto che li ritroviamo nell'opera *"De icore et melicera acri Celsi sive hydrarthros, aut hydropes articulorum: germanice Gliesswassersucht: tractatus novus"* di Wilhelm Fabri, meglio noto come Fabricius Hildanus (1560-1639) (14), illustre chirurgo di guerra (la sua monumentale *"Opera Omnia"* è una *"summa"* chirurgica, ricchissima ed innovativa soprattutto nella descrizione dello strumentario operatorio). Questi, con ogni probabilità, fu anche il primo ad effettuare il drenaggio di un'artrite settica (piattro) post-traumatica, come già sottolineato da Rodnan et al (6), e più recentemente, da Aceves Avila et al (15).

La chirurgia di guerra ebbe certamente molta importanza soprattutto nell'affermare la pericolosità delle ferite articolari: *"Cur maligna sunt articulorum vulnera"* s'intitola un capitolo dell'opera *"De recentibus et cruentis singularum partium vulneribus, Liber IX"* di Ambroise Paré (1517-1590) (16). E spesso, gli esiti di queste ferite sono assai pesanti sotto il profilo del recupero della funzione articolare, come ancora sottolinea Wilhelm Fabri (14): *"Frequenter post curationem Ichoris et Meliceriae iuncturam adeo rigidam et induratum rimanere videmus, ut neque in hanc neque in alteram partem deflecti possit."*

I grandi anatomisti del Cinquecento, da Andrea Vesalio (1514-1564) (17) a Charles Estienne (?-1564) (18), pur attenti all'artrologia, non si soffer-

marono con attenzione particolare sul liquido articolare, quasi che la stupenda macchina anatomofisiologica delle giunture fosse bastevole ad esaurire i loro sforzi. In questo senso, emblematiche sono le *"Tabulae Anatomicae"* di Girolamo Fabrici d'Acquapendente (1533-1619) (19), donate alla Repubblica Veneta ed oggi conservate alla Biblioteca Marciana di Venezia. Di questa preziosa gemma dell'iconografia anatomica, di fronte alla quale l'olandese Bernhard Siegfried Albinus (1697-1770) (20) proruppe in un grido di commossa ammirazione (*"Nihil fieri posset exactius, nihil perfectius"*), riportiamo l'articolazione del ginocchio (Fig. 3). E sempre in tema d'arte anatomica, ci piace qui ricordare il commento di Loris Premuda, indimenticato Maestro di Storia della Medicina in Padova, su queste tavole e sul loro autore (20):

"Un pittore, che è veramente riuscito a penetrare il suo tema come nessun altro né prima né dopo; che si è ripromesso di rendere l'apparenza visibile dei muscoli, dei vasi, dei visceri, delle ossa con una rispondenza coloristica e luministica tale da dare realmente l'impressione non solo della forma, non solo del colore di un organo, ma anche, per così dire, dello stato fisico, del secco e del molle, dello scabro e del viscido e persino della sofferenza da manipolazione. Certe immagini (...) lasciano trasparire un autentico pittore di nature morte."

A tutti è noto che il termine "sinovia" viene attribuito a Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), detto Paracelso (Fig. 4), la cui importanza nella Storia della Medicina fu soprattutto quella di dare una vigorosa spallata alla



Figura 3 - L'articolazione del ginocchio (Girolamo Fabrici d'Acquapendente, *Tabulae anatomicae*, Biblioteca Marciana, Venezia).



Figura 4 - Paracelso (1493-1541).

tradizione galenica (anche con istrionica violenza, se è vero che nel 1527 gettò nel fuoco, nella piazza di Basilea, le opere di Galeno e di Avicenna al grido “Così ogni mala pianta si disperda nel fumo”), affermando invece il ruolo della chimica nella realtà dei processi vitali (21). Ma il valore di Paracelso non si limita alle affermazioni teoriche, ma si traduce in una serie di scoperte che fanno di lui un autentico innovatore delle scienze mediche. Andando a memoria, ricordiamo che introdusse il laudano (tintura d’oppio) come sedativo ed anestetico - con questo guarì dalle coliche addominali Erasmo da Rotterdam (1466-1536), filosofo e, secondo Jan Dequecker (22), pure reumatico! - notò la componente acida del succo gastrico, dimostrò la presenza patologica di albumina nelle urine, un bel po’ prima di Domenico Cotugno (1746-1822) (23), diede un’interpretazione scientifica del “Ballo di San Vito”, associò il cretinismo al gozzo endemico, interpretò la silicosi come malattia occupazionale. Va anche sottolineato che molte sue riflessioni restano oscure, av-

volte in un’aura di mistica religiosità, tanto da meritargli l’appellativo di “*Lutherus Medicorum*”. Questa è la sua definizione di “sinovia”, tratta dall’opera “*De Tartaro*” (24):

“Synovia est pars corporis nobilissima, subtilis, pura, alba, perspicua, sal resolutum dulce, et humor naturalis, seu liquor in omnibus iuncturis membrorum instar albuminis ovorum, in qua perspicua materia si generetur Tartarus, ob sal resolutum, quod habet in se quandoque coagulatum, oritur inde podagra.”

Il termine coniato da Paracelso non trovò molto successo nella medicina ufficiale, stando alla dichiarazione del chirurgo tedesco Johann Zacharias Platner (1694-1747), che lo bollò, senza mezzi termini, come “barbarico” (25):

“Articulis vulneratis non solum maior inflammatio accidere solet, sed etiam aliquid, quod iis proprium est, cernitur. Effluit enim subinde copiosus humor (...) quem (...) Paracelsus barbaro nomine synoviam vocavit.”

In realtà, merito indiscusso di Paracelso in ambito reumatologico è quello di aver creato una sorta di “teoria della gotta”, che poggia sull’assunto che essa sarebbe una malattia del tartaro. Questo, a sua volta, rappresenta il prodotto vitale di un processo di fermentazione, che viene a formarsi ogniqualvolta il “glutine” presente nell’organismo umano coaguli grazie all’azione di un sale acido, trasformandosi in varie concrezioni. Da ciò deriva l’attacco di podagra, ma anche la calcolosi renale, entrambi eventi che riconoscono, secondo Paracelso – ma già Galeno ne aveva intuito l’associazione – un’origine comune. Il “glutine” poi sarebbe una sostanza naturale contenuta nei cibi e nelle bevande, che viene liberata dalla digestione nello stomaco. Nelle articolazioni il glutine – “*quod synovia (sic!) apud chirurgos appellatur*” (ma allora, da chi fu introdotto il termine? Da Paracelso, oppure da antecedenti esperti nell’arte chirurgica?) – sarebbe di particolare purezza (“*gluten album*”), al confronto di quello proprio di altri fluidi biologici.

La teoria di Paracelso percorre i secoli successivi, trovando consenso in autori come Jan Baptist Van Helmont (1577-1644), padre della scuola iatrochimica (26).

Sulla scia di queste teorie, un’analisi certamente approfondita è quella compiuta dal bolognese Giambattista Contoli in un testo che ha per tema le

diverse concrezioni presenti, in condizioni patologiche e non (si considera anche la calcificazione della ghiandola pineale!) nel nostro organismo (27). Poco o nulla si sa di quest'autore, vissuto a cavallo fra XVII e XVIII secolo (28), ma la sua breve opera è assai preziosa, anche per il corredo iconografico: pur fuori tema, mi sia concesso riportare, per la singolare bellezza, la tavola sull'origine e sui diversi tipi di calcoli urinari (Fig. 5). Nel breve capitolo "De calculis in artritidis", Contoli riferisce che "frequenter in artuum doloribus reiteratis concrescere intuemus succos pingues in lapillos."

E ancora:

"Hi lapides figuras modo piperis, modo cicerum tenent. Colore variant, nam aliqui cinerei, alij nigricantes, alij colore ciceris flavi, quod tamen raro eventi.

Kentmanus in suo libello de lapidibus memorat virum septuagenarium doloribus artuum misere cruciatum, nec continuo, sed per intervalla redeunte morbo, ut esse solet; Pedes primum, inde Manus, Braciaque, tandem humeros, et Spinam dorsi occupavit, donec temporis processu omnes artus invasit; Pustulae enim ijs lucis surgebant, modo flavi coloris, modo nigrae, quae ruptae etiam dolorem afflicto augebant; Sic intus materia exsiccabatur, et indurabatur. Huiusmodi Tumorum formam exhibeo in adnexa tabula."

Illustrazione che ci è gradito offrire ai lettori, in tutta la sua elementare semplicità, nella figura 6. Il testo di Contoli viene completato, nell'ultima parte, dall'edizione di un "sermone popolare", in lingua italiana dal significativo titolo "Breve Istruzione sopra il Glutine, o Colla, che si genera ne' Corpi Umani, e suoi effetti di Pietra, e Gotta" (Fig. 7). L'autore sostiene l'origine digestiva del glutine:

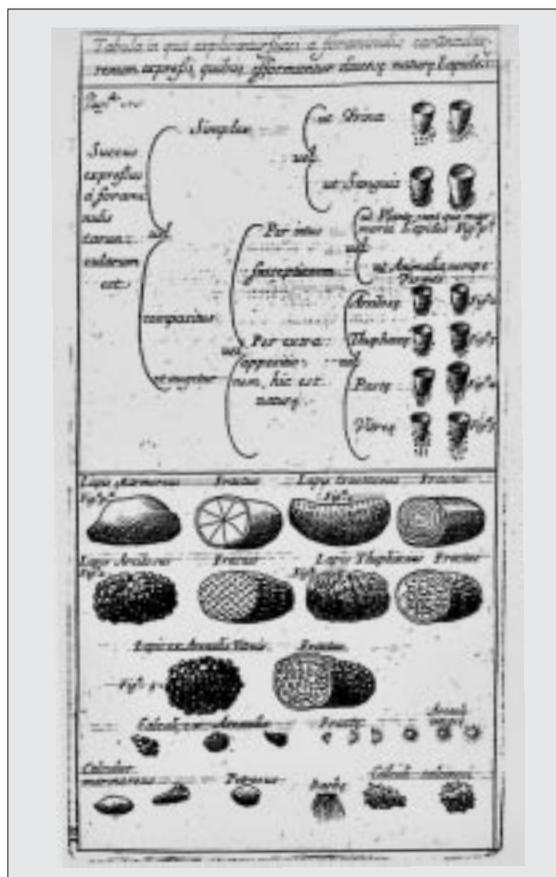


Figura 5 - Formazione e caratteristiche dei calcoli urinari: Tavola tratta dall'opera "De Lapidibus podagra, et chiragra in humano corpore productis" di Giambattista Contoli.

"...cooperano poi alla fabbrica della colla non solo la struttura del ventricolo in figura di fiasco, ma anche le rughe, non per altro tessute di copiosissime fila, che per trattenere il cibo, e ruminarlo: A questo si aggiunge il fermento innato dell'istesso ventricolo, affinché col di lui acido separi l'olio del sudetto alimento, come ci dimostra la meccanica nel cavar olio dalli semi, o da cose simili..."

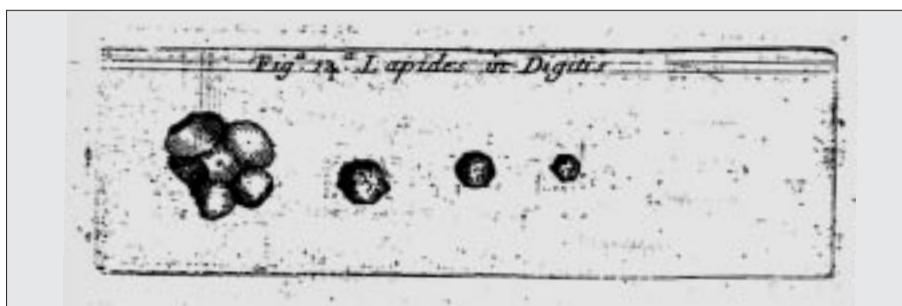


Figura 6 - "Lapides in digitis": Tavola tratta dall'opera "De Lapidibus podagra, et chiragra in humano corpore productis" di Giambattista Contoli.

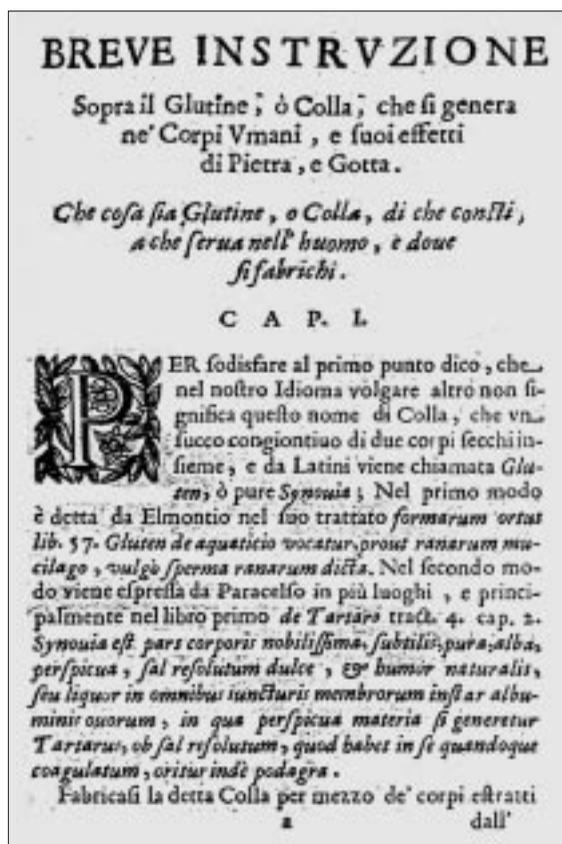


Figura 7 - Frontespizio della "Breve Instruzione sopra il Glutine, ò Colla..." di Giambattista Contoli.

Che poi il glutine sia pure presente nel sangue, lo si ricava da evidenze sperimentali:

"...prendasi sangue levato dalle vene, pongasi la sua acqua in un vaso, indi sopra lento fuoco si lascij stare, che vedrassi divenir Glutine, e aggomarsi, anzi di più lavasi con acqua naturale il rimasto globo di sangue rompendolo, indi si lasci posare, e poi si decanti l'acqua, e questa si ponga come sopra in vaso al fuoco lento, s'osserva aggomarsi, ben è vero come più mite glutine."

Nell'ultimo capitolo si affronta il tema della cura della gotta, ed anche qui non mancano le curiosità, come quanto segue:

"Potrei qui finalmente riportare molti rimedij che vengono prescritti da dotti Professori, e particolarmente da Ottone Tachenio, il quale nel lib. Hippocrates Chemicus al cap. 19 loda non poco per il dolore della Gotta l'acqua dello sperma di Rane, insegnando il modo di farla..."

La curiosità, difficilmente controllabile di fronte a "perle" come queste (fermo restando che per "sperma di rana" si intende, con ogni probabilità, il liquido mucoso che riveste l'animale, e non altro fluido!), ci ha spinti a cercare il testo in oggetto. L'abbiamo trovato in un'edizione (29) che contiene pure il "*De morborum principe tractatus*" (e si sa, "*princeps morborum*" è solo la gotta!) dello stesso autore, il tedesco Otto Tachenius (?-1670) (30). In questo leggiamo:

"Sperma ranarum, luna decrescente collectum, et ex Balneo ad siccitatem distillatum, prolicitam aquam alcali insipidi ditissimam dabit, ut Hippocr. Chemicus mechanice docet, quae tepida cum lineis pannis applicata calidae ignaeque podagrae optimum est refrigerium."

E ancora:

"Multo promptius dolorem leniveris si aquae predicatae alcali acueris, sive multiplicaveris addizione alcali urinae, tali proportione, ut inflammatam dolentemque partem applicata aqua non pungat, quod lingua facillime metiri potest."

In mancanza di questo prodigioso prodotto, sempre secondo Otto Tachenius, buono può essere anche il seguente rimedio, a base di ... urina d'infante sano:

"Recens etiam urina sani pueri (...) ex Balneo distillari potest, adiecto cinere communi cuius alcali sorbet acidam urinae partem et alcali urinae cum aqueo humido ascendit per alambicum: haec quoque alcalizata aqua pluribus profluit."

A questo punto, apriamo una parentesi, chiedendoci a chi si debba la primogenitura in fatto d'artrocentesi, cioè dell'intervento che consente il prelievo "in vivo" di LS. Abbiamo ricordato in precedenza Wilhelm Fabri, al quale viene attribuita, per la prima volta, l'evacuazione di un piartro: si tratta però più di una manovra chirurgica, che di una vera e propria puntura articolare. Rodnan et al (6) menzionano il francese Jean Gay, il quale, oramai nel 1792, prelevò dal ginocchio di due pazienti un'abbondante quantità di liquido trasparente ed incolore (in un caso contenente anche dei minuscoli coaguli, simili al bianco d'uovo all'inizio di bollitura), prima di iniettarvi la cosiddetta "acqua di Goulard" (dal nome di un chirurgo di Montpellier, vissuto nel XVIII secolo), ovvero un composto a

versità di Tautenburg, dal suggestivo titolo “*De axungia articularum*” (37). E per “*axungia*” altro non si intende, sotto il profilo strettamente semantico, che il lubrificante che facilita lo scorrimento delle ruote del carro. Collegata al capitolo XVI (“*Cruris tarsique nexus et glandulae*”), troviamo un’ illustrazione a stampa, che rappresenta la ghiandola dell’ articolazione tibio-tarsica (Fig. 9). L’ autore tedesco, crediamo, avrebbe potuto avere maggior successo nella storia della reumatologia, se avesse portato a termine il proposito, anticipato a conclusione del suo scritto, di aggiungere a questo uno studio del LS in condizioni di patologia: “*... hic ipse labor alterius potius de axungia articularum morbosa erit disputationis, quam, si haec non plane displicuerit eruditibus, volente Deo, proinde, ubi res feret, addemus.*”

Persino Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), nel “*De Sedibus et Causis Morborum per Anatomicen indagatis*”, testo attraverso il quale pose le basi della medicina moderna grazie all’ osservazione anatomo-patologica (38), cedette alla suggestione delle ghiandole articolari, come si può leggere in questo breve estratto, tratto dal libro IV, lettera LVII (39), relativo all’ autopsia di “*una vecchia, madre di molti figli*”:

“Finalmente, siccome io non scorgeva traccia di mucillagine nel ginocchio sinistro, che fu da me inciso onde dimostrare a gran numero di spettatori (...) i legamenti interni, le cartilagini e le glandule, incominciai ad esaminar il tutto con maggior attenzione...”

A questo punto però non si può lasciare il lettore nella curiosità, senza neanche sapere cosa scopra Morgagni aprendo quel ginocchio:

“... tali parti erano abbastanza lisce, e mi accorsi che la crosta cartilaginosa della rotella, che corrispondeva al condilo esterno del femore, era come logora ed appariva rigata da lievi solchi paralleli, come se uno vi avesse più volte strisciata la punta di uno scalpello dall’ alto in basso. (...) Ma ciò che fu degno di maggior considerazione erano molti globetti, cinque dei quali, e i più grossi, avevano quasi tutti un volume che si approssimava a quello di un mediocre granello d’ uva, e gli altri, che oltrepassavano i venti, furono dal più al meno minori dei primi.”

Non è forse questa la prima dei cosiddetti “*loose bodies*” intra-articolari, se è vero che il già citato Ambrosie Paré ne aveva parlato (40), ma sicura-

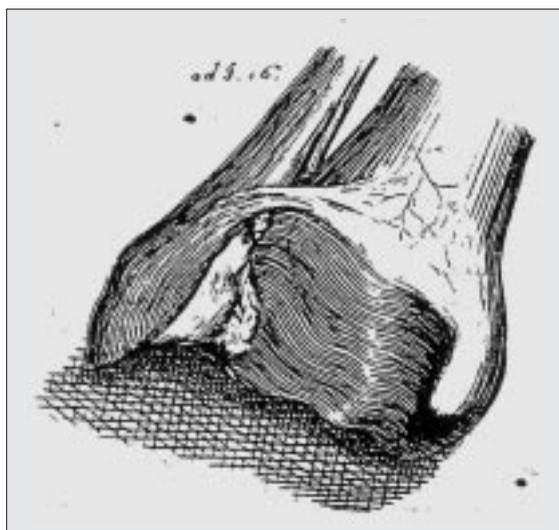


Figura 9 - L’ articolazione tibio-tarsica: Tavola tratta da “*De Axungia articularis*” di Friedrich Lebegott Pitschel (1740).

mente Morgagni anticipa di qualche anno il celebre Albrecht Von Haller (1708-1777) (41), il quale, all’ Università di Göttingen, rilevava nel ginocchio di un paziente una “*erosione cartilaginea della susseguente presenza di venti globuli o corpuscoli all’ interno della capsula articolare*”, come riportato da Ange Pierre Leca nella sua “*Storia Illustrata della Reumatologia*” (34).

In quegli anni, poi, non si attenua la diatriba sull’ origine della gotta, innescata da Paracelso considerando questa una malattia del tartaro, e quindi legata ad alterazioni di carattere chimico. La polemica coinvolse soprattutto lo stesso Havers, il quale affermava l’ importanza degli umori acidi nella genesi della gotta, e John Colbatch (1670-1728), autore di un trattato sulla stessa malattia (42), che sarebbe invece risultata da una sovrabbondanza di “*Alkalius Particles*”. A dirimere la questione ci pensò il buon senso italico, in virtù degli esperimenti del bolognese Gaetano Tacconi (1689-1782) divulgati nel saggio “*De Arthritide*” pubblicato sui “*Commentarii dell’ Accademia e dell’ Istituto di Scienze ed Arti di Bologna*” del 1731 (43), una sorta di risposta nostrana alle pubblicazioni delle più importanti società scientifiche europee, come ad esempio le “*Philosophical Transactions of the Royal Society of London*” oppure le “*Memoires de l’ Academie des Sciences de Paris*” (44). In questo saggio Tacconi osservava che il LS poteva essere coagulato sia in presenza di acidi (vetriolo) che di alcali (sali d’ ammonio) ed aggiungeva un esperimento su LS prelevato da animali (ma l’ autore la-

vorò anche su estratti “*ex articulationibus hominum vel arthriticorum, vel non arthriticorum...*”), nel quale non è difficile intravedere un antenato del “*mucin-clot test*”:

“Acetum destillatum mucillagini similiter affusum, coagulum fecit, primum suboscuro, tribus quatuorve post diebus manifestissimus; idque colore vinum recens imitabatur, bononiense utique, quod flavum est, et ad album vergit.”

Da queste ultime righe si capisce come ormai siano pronti i tempi per uno studio più o meno definitivo delle caratteristiche chimiche del LS. Questo venne condotto da Jean-Louis Margueron, farmacista dell’Hôtel des Invalides di Parigi, e quivi presentato, sotto il titolo di “*Examen chimique de la synovie*” in occasione della seduta del 27 giugno 1792 dell’*Academie des Sciences*. Su questo studio, di singolare importanza tanto da essere riprodotto in un celebre trattato di biochimica di qualche tempo posteriore (45) (Fig. 10), ci siamo già soffermati agli inizi degli anni Novanta, sostenendo che esso costituisce, per l’ardito disegno sperimentale ed l’assoluto rigore scientifico, l’atto di nascita del laboratorio di fisiopatologia sinoviale (46). Margueron, do-

po aver riportato le caratteristiche organolettiche e fisiche del LS, ottenuto dalle articolazioni di bue, e delle modificazioni delle stesse in diverse condizioni di deposito ed a seguito di trattamento con acidi, alcali ed alcool, osserva che l’aggiunta di acido acetico diluito ad una soluzione di LS ed acqua ne diminuisce la viscosità e dà origine ad un deposito di fibre biancastre. Queste sarebbero costituite da “*albumine sous un état particulier*”, sostanza in grado di conferire al LS le tipiche caratteristiche di viscoelasticità. L’analisi quantitativa delle diverse componenti del LS dà poi i seguenti risultati:

“288 parties de synovie (...) contenaient 34 parties d’albumine dans un état particulier, 13 parties d’albumine ordinaire, 5 parties de muriate de soude, 2 parties de carbonate de soude, 1 à 2 parties de phosphate de chaux, et 232 parties ou plus de trois quarts de son poids d’eau.”

Lo studio di Margueron si chiude col proposito – probabilmente non realizzato o perlomeno mai consegnato alle stampe – di analizzare la composizione del LS in corso di varie patologie reumatiche. E veniamo, finalmente, a Marie-François-Xavier Bichat (1771-1802) (Fig. 11), insigne fisiologo

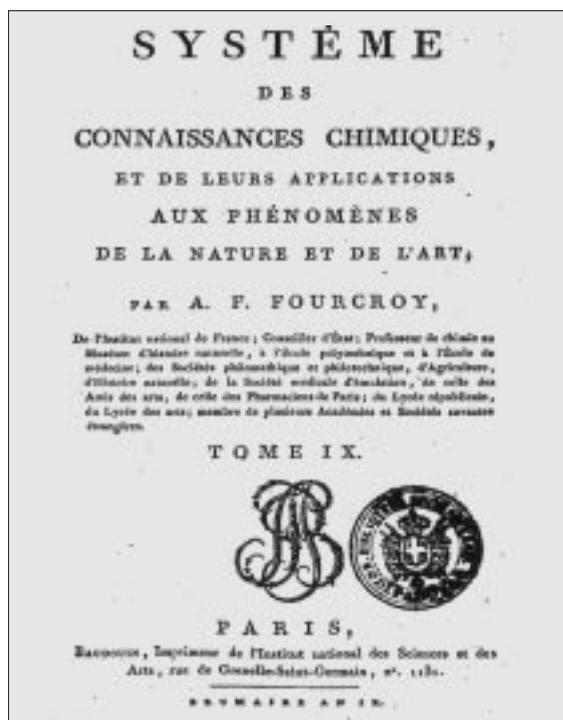


Figura 10 - Frontespizio dell’opera “*Système de connaissances chimiques...*” di Antoine-François Fourcroy, 1800).



Figura 11 - Marie-François Xavier Bichat (1771-1802).

francese (47), autore, fra l'altro, di un singolare trattato dal titolo "*Recherches physiologiques sur la vie et la mort*", per il quale compì esperimenti su condannati alla ghigliottina, nei momenti immediatamente successivi all'esecuzione. La sua più celebre opera è comunque il "*Traité des membranes en général et de diverses membranes en particulier*" (48), nella quale distingue 21 diversi tessuti sulla base delle loro caratteristiche anatomico-fisiologiche. Fra questi, il tessuto sinoviale, esaminato nel "*Traité de la Membrane Synoviale*", che già dalle prime parole lascia capire l'intenzione di fare piazza pulita, una volta per tutte, dei pregiudizi montati nei secoli precedenti, affrontando il problema dell'anatomia e della fisiologia sinoviale con un formidabile "*esprit de finesse*":

«Aucun partie de la physiologie des os n'abonde plus en hypothèses et moins en découvertes, que l'histoire du système synovial. Beaucoup de dissertations et peu de faits; longue série de principes supposés; court ensemble de preuves: voilà presque l'analyse des travaux connus jusqu'à ce jour sur ce point. Les notions acquises jettent ici peu de jour sur celles à acquérir. Il faut pour ainsi dire envisager les choses sous un aspect nouveau: c'est ce que je vais essayer dans ce Traité qui a pour but de faire connaître, 1°. le mode par lequel la synovie est transmise aux surfaces articulaires. 2°. La disposition générale de la membrane synoviale, agent essentiel de cette transmission. 3°. Les dispositions particulières de cette membrane, dans les diverse articulations».

Per quanto riguarda il primo obiettivo, che poi è quello che attiene al nostro tema, una volta demolita la tesi di Havers e successori sull'origine del LS per secrezione ghiandolare o per trasudazione ("*simple transmission d'un fluid par les pores d'un organ, vers lesquels il est mécaniquement déterminé*"), bensì per esalazione, funzione distinta dalla secrezione "*par l'absence de cette glande intermédiaire, et par l'immédiate continuité du vaisseau sanguin et du conduit exhalant*". Approfondendo poi la dinamica di formazione del liquido articolare da parte della membrana sinoviale, Bichat così si esprime:

«Le principal usage de la membrane qui nous occupe, est relatif à la synovie; elle exhale par une foule d'orifices ce fluide qui y séjourne quelque temps, et rentre ensuite par absorption, dans la circulation. Ses parois sont donc le siège de l'exha-

lation, comme le rein par exemple, est celui de la sécrétion de l'urine. Le réservoir du fluide exhalé, c'est le sac sans ouverture qu'elle forme, comme la vessie est celui de l'urine venue du rein. Les vaisseaux excréteurs de ce même fluide, ce sont les absorbans qui le rejettent dans la masse du sang, comme l'urètre transmet au-dehors l'urine de la vessie. Il y a sous ces divers rapports, plus d'analogie qu'il ne semble d'abord, entre la sécrétion et l'exhalation».

Henri-Marie Husson (1772-1853), commemorando Bichat, prematuramente scomparso all'età di 30 anni per tubercolosi, alla *Société Médicale d'Emulation* da lui stesso istituita assieme ad altri scienziati di grandissimo valore, come Jean-Nicolas Corvisart (1755-1821) (49), Guillaume Dupuytren (1777-1835) (50) e Philippe Pinel (1745-1826) (51), ne tracciava un ritratto ammirato e commosso, sottolineando, fra l'altro, che "*son Mémoire sur la Membrane Synoviale des Articulations, chef-d'oeuvre de logique, de précision, de méthode analytique, donna une juste mesure de tout ce que Bichat pouvoit entreprendre.*"



Figura 12 - Frontespizio dell'opera «*La goutte, sa nature, son traitement, et le rhumatisme goutteux*» di Alfred Baring Garrod (edizione francese, commentata da Jean-Martin Charcot, 1867).

Siamo ormai nel XIX secolo: il panorama storico viene dominato, in ambito reumatologico, possiamo affermarlo senza far torto ad alcuno, da Alfred Baring Garrod (1819-1907) e da Jean-Martin Charcot (1825-1893) (52). Niente di meglio che prendere in mano, ancora una volta, l'opera sulla gotta del primo, nella versione francese commentata dal secondo (53) (Fig. 12). Ricordiamo che Garrod, oltre a definire per la prima volta "*rheumatoid arthritis*" quella forma particolare di poliartrite che mezzo secolo prima Augustin-Jacob Landré-Beauvais (1772-1840) aveva chiamato "*goutte asthénique primitive*" (54), introdusse il cosiddetto "test del filo" per l'identificazione dei cristalli d'acido urico nel siero, che qui riportiamo, traendolo dal capitolo sulla gotta del monumentale "*Trattato Italiano di Patologia e Terapia Medica*", pubblicato nel 1895 (55):

"...si estraggono una trentina di grammi di sangue, e si fa coagulare. Del siero che si separa si mettono 10 cent. cubici in un vetrino da orologio piuttosto piano, ed avente un diametro di circa 3 pollici. Vi si aggiunge un cent. cubico di acido acetico ordinario (30%) e poscia si stende nel vetrino un filo non troppo liscio lungo un pollice. Si conserva tutto in un luogo caldo e difeso dalla polvere per 24 a 48 ore. L'esame microscopico e chimico rivela subito la presenza di acido urico, se ve ne ha."

Dell'opera di Garrod, per l'oggetto di questa disamina, dobbiamo ricordare le suggestive illustrazioni di cristalli d'urato monosodico visti al microscopio, con l'aggiunta della luce polarizzata, su materiale estratto da cartilagini articolari incrostate da materiale tofaceo, dalla membrana sinoviale, e persino dalla sostanza midollare di un rene gottoso (Fig. 13). Mancano, e ce ne duole, riferimenti al LS nel capitolo riguardante l'artrite reumatoide!

Verso la fine dell'Ottocento si assiste alla comparsa dei primi studi di farmacologia "sinoviale", ovvero sull'eliminazione di diverse sostanze chimiche nel LS. Su questo tema è una comunicazione tenuta alla Regia Accademia Peloritana nella seduta del 14 marzo 1898 dal farmacologo, nonché chimico-fisiologo siciliano Gaetano Gaglio (1858-1925), nella quale vengono pure sottolineate alcune caratteristiche chimiche del LS:

"E' invero tutta particolare la natura della secrezione sinoviale; così recentemente il Salkowski



Figura 13 - Cristalli di urato monosodico nella sostanza midollare di un rene gottoso: illustrazione tratta dall'opera "*La goutte, sa nature, son traitement, et le rhumatisme goutteux*" di A.B. Garrod, 1867.

(Virchow's Arch. CCXXXI, 2, 1893) *esaminando la sostanza mucosa della sinovia, trova tali differenze fra essa e la mucina da ritenerla come una mucina anormale e da proporre di chiamarla col nome speciale di sinovia."*

Quanto poi alle prove farmacologiche, veniva dimostrata, sia pure con test qualitativi, la presenza intra-articolare di quasi "nuove" molecole, come i salicilati, anche su modelli di patologia umana:

"Nell'uomo ho avuto occasione di esaminare due sole volte del liquido sinoviale estratto dall'articolazione rigonfia del ginocchio in un caso di reumatismo articolare acuto, e che veniva curato con 4 grammi di salicilato di sodio al giorno. Il liquido molto denso ricavato con difficoltà per mezzo di un ago-cannula e dell'aspiratore, era nel primo caso di poche gocce, nel secondo di un paio di centimetri cubici appena; trattato direttamente con soluzione diluitissima di per cloruro di ferro, si ebbe la prova positiva della presenza dell'acido salicilico."

E come conclusione di questa indagine:

"Riassumendo i risultati più interessanti di queste ricerche: si eliminano per la sinovia l'acido salicilico, il ioduro di potassio e gli alcalini, sostanze, che da tempo sono state impiegate nella cura del-

le sinoviti acute o croniche; non si può disconoscere, che l'azione elettiva di queste sostanze per la membrana sinoviale e il fatto della loro eliminazione per il secreto non debba entrare nel conto della loro azione terapeutica."

Qui è bene fermarsi. La storia seguente, certamente di pregio, è troppo vicina al nostro tempo, ed è storia in qualche modo attuale: di essa si potrà occupare, se mai lo vorrà, lo storico di domani!

RIASSUNTO

In questa rassegna vengono analizzate le più significative tappe storiche nello studio del liquido sinoviale, partendo dalla Medicina greco-romana, fino a Paracelso (1493-1541), a cui è attribuita la paternità del termine "sinovia" per indicare il liquido intra-articolare. Vengono poi considerate alcune fonti storiche inedite, come ad esempio l'opera del bolognese Giambattista Contoli ("*Breve Istruzione sopra il Glutine, ò Colla..., 1699*"). Viene poi ripercorsa, alla luce di recenti indagini, la storia dell'intervento che permette il prelievo di liquido sinoviale, ovvero l'artrocentesi, che pare sia stata praticata per la prima volta in Messico, nel periodo precoloniale. Ancora, si commentano la prima analisi chimica del liquido sinoviale, opera del francese Jean-Louis Margueron (1792), ed il primo studio sulla membrana sinoviale, tratto dall'opera "*Traité des membranes*" di Marie-François Xavier Bichat (1800). La rassegna si conclude analizzando alcuni contributi dell'Ottocento, in particolare uno studio italiano di farmacologia "sinoviale", ossia sull'eliminazione di alcune sostanze chimiche attraverso la membrana sinoviale.

Parole chiave - Liquido sinoviale, membrana sinoviale, gotta, artrocentesi, storia della medicina.

Key words - Synovial fluid, synovial membrane, gout, arthrocentesis, history of medicine.

BIBLIOGRAFIA

- Hollander JL, Jessar RA, McCarty DJ. Synovianalysis: An aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis* 1961; 12: 263-4.
- Punzi L. Manuale di Analisi del Liquido Sinoviale. Pavia: Edimes, 2002.
- Ropes MW, Bauer W. Synovial Fluid Changes in Joint Disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1953.
- Angeletti LR, Gazzaniga V. Theophilus' Auctoritas: the role of De Urinis in the medical curriculum of the 12th-13th centuries. *Am J Nephrol* 1999; 19: 165-71.
- Pesenti T. Il "Fasciculus medicinae" ovvero le metamorfosi del libro umanistico, a cura del Centro per la Storia dell'Università di Padova. Treviso: Ed. Antilia, 2001.
- Rodnan GP, Benedek TG, Panetta WC. The early history of synovia (joint fluid). *Ann Intern Med* 1966; 65: 821-42.
- Ippocrate. I libri propri, prima versione italiana di Stefano Bissolati. Cremona: Tipografia e Litografia Vescovile di G.Feraboli, 1860.
- Latronico N. Eredità, costituzione e diatesi. *Minerva Pediatr* 2000; 52: 81-115.
- Sterpellone L. La Medicina Greca. Novartis Edizioni, Novartis Farma S.p.A., 1998.
- Antonello A, Ripa Bonati M, D'Angelo A, Gambaro G, Calò L, Bonfante L. Gotta e rene tra XVII e XIX secolo. *Reumatismo* 2002; 54: 165-71.
- Penso G. La Medicina Romana. Ciba Geigy Edizioni, Ciba Geigy S.p.A., 1989.
- Spivack. A.C. Celsus: Roman medicus. *J Hist Med Allied Sci.* 1991; 46: 143-57.
- Celso AC. Della Medicina libri otto, volgarizzamento del dott. Angiolo Del Lungo. Firenze: G.C.Sansoni editore, 1904.
- Hildanus GF. Opera quae extant omnia, Francofurti ad Moenum: Typis Balthas. Christophori Wustii iun., 1682.
- Aceves-Avila FJ, Delgadillo-Ruano MA, Ramos-Remus C, Gómez-Vargas A, Gutiérrez-Ureña S. The first descriptions of therapeutic arthrocentesis: a historical note. *Rheumatology* 2003; 42: 180-3.
- Paré A. De recentibus et cruentis singularum partium vulneribus Liber IX, In: *Thesaurus Chirurgiae* (ed. Petrus Uffembachium), Francofurti: Nicolai Hoffmanni Typis, 1610: 239.
- Benini A, Bonar SK. Andreas Vesalius, 1514-1564. *Spine* 1996; 21: 1388-93.
- Rath G. Charles Estienne: contemporary of Vesalius. *Med Hist* 1964; 8: 354-9.
- Zanchin G, Premuda L. Vita e opere di Girolamo Fabrici d'Acquapendente. *Med Secoli* 1998; 9:97-108.
- Premuda L. Storia dell'iconografia anatomica. Ciba edizioni, Ciba-Geigy S.p.A., 1993.
- Davis A. Paracelsus: a quincentennial assessment. *J R Soc Med* 1993; 86: 653-6.
- Dequeker J. Art, history, and rheumatism: the case of Erasmus of Rotterdam, 1466-1536, suffering from pustolotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 517-21.
- Schena FP. Domenico Cotugno and his interest in proteinuria. *Am J Nephrol* 1994; 14: 325-9.
- Paracelsus Bombast PT. Opera Omnia Medico-Chemico-Chirurgica, tribus voluminibus comprehensa, editio novissima et emendatissima. Genevae, J.A. & C. de Tournes, 1658.

25. Platner Z. *Institutiones chirurgiae rationalis tum medicae tum manualis in usus discentium*. Venetiis: ex Typ. Jo. Baptistae Albritii, Hieronymii filii, 1747.
26. Pagel W. *Jan Baptista Van Helmont. Reformer of Science and Medicine*. Cambridge: Cambridge University Press, 1982.
27. Contulus JB. *De Lapidibus podagra et chiragra in humano corpore productis*. Roma: Typis Bernabò, 1699.
28. Fantuzzi G. *Notizie degli scrittori Bolognesi, Tomo Terzo*. Bologna: Stamperia di San Tommaso d'Aquino, 1783: 203.
29. Tachenio O. *Hippocrates Chemicum, per ignem et aquam, atque De Morborum Principe Tractatus*. Venetiis: Combi et Lanovij, 1697.
30. Müller IW. *Untersuchungen zum Hippokratesverständnis von Otto Tachenius und Michael Ettmüller*. *Medizinhist* 1987; 22: 327-41.
31. Alarcón Segovia D. *Descriptions of therapeutic arthrocentesis and of synovial fluid in a Nahuatl text from prehispanic Mexico*. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 291-3.
32. Havers C. *Osteologia nova*. London: Samuel Smith, 1691.
33. Riva A, Orru B, Pirino A, Riva FT. *Iulius Casserius (1552-1616): the self-made anatomist of Padua's golden age*. *Anat Rev* 2001; 265: 168-75.
34. Leca AP. *Storia illustrata della reumatologia*. Milano: Editiemme, 1989.
35. Sanders MA, William Cheselden: anatomist, surgeon, and medical illustrator. *Spine* 1999; 24: 2282-9.
36. Marson P, Ripa Bonati M, Tietto D, Punzi L. *Qualche annotazione storica sopra le cisti poplitee*. *Reumatismo* 2001; 53: 323-9.
37. Pitschel FL. *De Axungia Articularum*. Lipsiae: ex Officina Langenhemiana, 1740.
38. Virchow R. *Morgagni und der anatomische Gedanke*. *Berlin Klin Wochenschr* 1894; 31: 345-50.
39. Morgagni GB. *Delle Sedi e Cause delle Malattie anatomicamente investigate, Libri 5*. Prima versione italiana di Pietro Maggesi, Milano: Tip. Felice Rusconi, 1828.
40. Claikens B, Brugman E, Oosterlink D. *Synovial osteochondromatosis*. *JBR-BTR* 2000; 83: 10.
41. Premuda L. *Haller: i riflessi del suo pensiero nel mondo culturale italiano*. In: Premuda L. "Da Fracastoro al novecento. Mezzo millennio di medicina fra Padova, Trieste e Vienna", Padova: La Garangola, 1996: 222-31.
42. Colbatch J. *A Treatise of the Gout*, 3rd ed. London: D. Brown and A. Bell, 1699.
43. Tacconus G. *De Arthritide. De Bononiensi Scientiarum et Artium Instituto atque Academia Commentarii*, Bologna: Lelio e Petronia Dalla Volpe ed., 1731: 148-51.
44. Bonomini V, Campieri C, Zuccoli M. *The Academy of Science of Bologna and the kidney*. *Am J Nephrol* 1999; 19: 177-81.
45. Fourcroy AF. *Système des connaissances chimiques, et leurs applications aux phénomènes de la nature et de l'art*, vol. IX. Paris: Baudouin, IX [1800].
46. Marson P, Cozzi L. *Sull' « Examen chimique de la synovie » di J.L. Margueron (1792), ovvero la nascita del laboratorio di fisiopatologia sinoviale*. Simposio Internazionale "Interrelazioni fra membrana sinoviale e cartilagine articolare. Aspetti di fisiologia e di patologia nell'osteoartrite", Bologna, 21-24 maggio 1990. *Reumatismo* 1990; 42(N. spec. 1):142 (abstract p35).
47. Fye WB. *Marie-François-Xavier Bichat*. *Clin Cardiol* 1996; 19: 760-1.
48. Bichat X. *Traité des membranes en général et de diverses membranes en particulier*, Nouvelle Édition, Paris: M.me Veuve Richard, Libraire et C. Méquignon, Libraire, XI [1802].
49. Cantwell JD. *Jean-Nicolas Corvisart*. *Clin Cardiol* 1988; 11: 801-3.
50. Jay V. *Baron Guillaume Dupuytren*. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 955-6.
51. Imbault-Huart MJ. *Pinel, nosologiste et clinicien*. *Hist Sci Med* 1978; 12: 33-8.
52. Lagier R. *Nosology versus pathology, two approaches to rheumatic disease illustrated by Alfred Baring Garrod and Jean-Martin Charcot*. *Rheumatology* 2001; 40: 467-61.
53. Garrod AB. *La Goutte. Sa nature, son traitement et le rhumatisme goutteux*. Paris: Adrien Delahaye, Libraire-Éditeur, 1867.
54. Kahn MF. *The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800*. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 130-43.
55. De Dominicis N. *Gotta*. In: *Trattato italiano di Patologia e Terapia Medica*, vol. IV – P.I., Milano: Casa Editrice Dottor Francesco Vallardi, 1895: 3-39.
56. Gaglio G. *Eliminazione dei farmaci per la sinovia*. Palermo: Tipografia Editrice "Tempo", 1898.