

142
Dr. ARDUINI MARIO

Al prof. Tuccinelli
debbamente

M. Arduini

**Il tempo protrombinico nelle emorragie
da ulcerazioni del tubo digerente**

Estratto dalla *Rivista Ospedaliera*



ROMA
Tipografia Consorzio Nazionale
Via E. Q. Visconti, 2
1942-XX

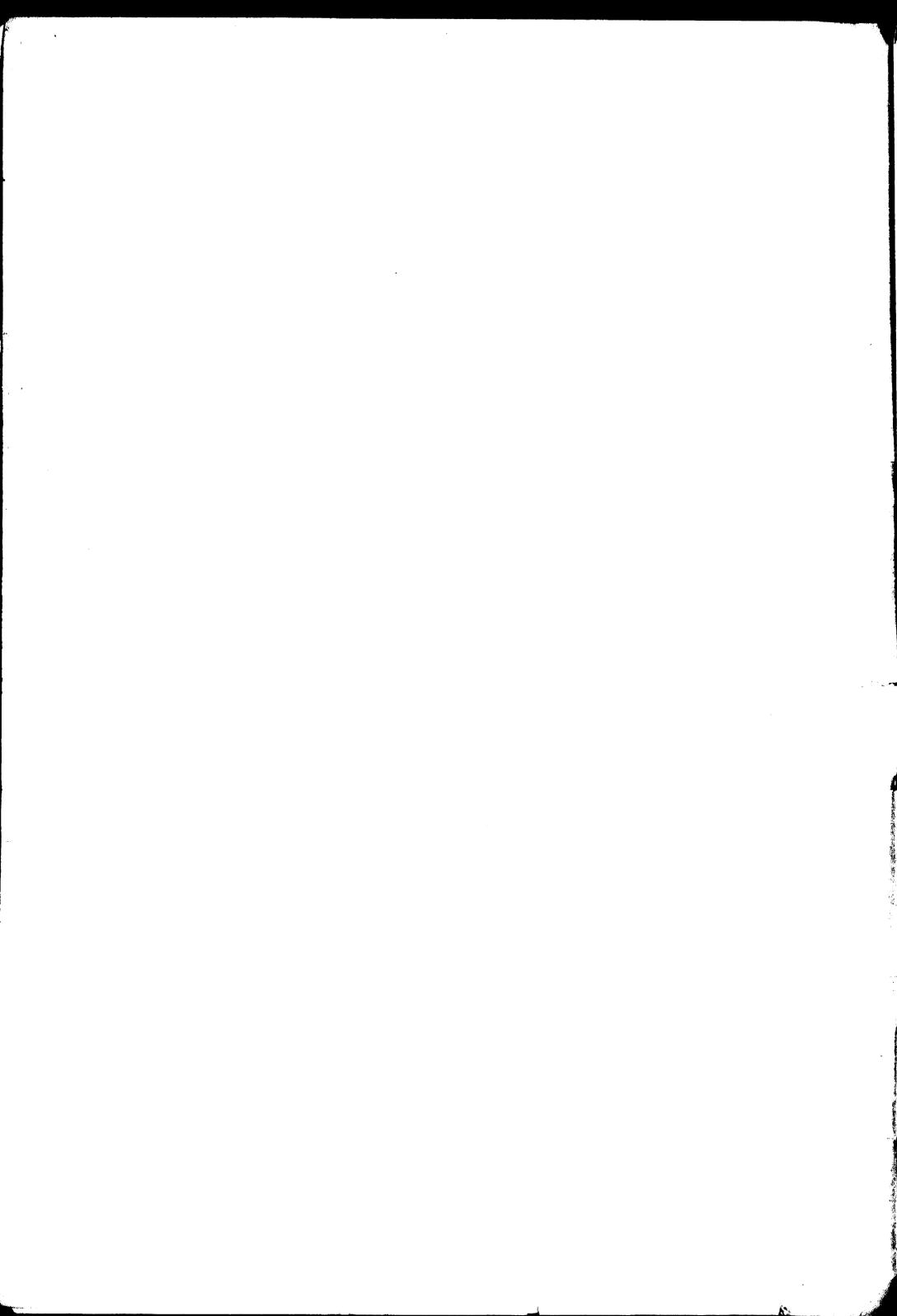


Dr. ARDUINI MARIO

**Il tempo protrombinico nelle emorragie
da ulcerazioni del tubo digerente**

Estratto dalla *Rivista Ospedaliera*

ROMA
Tipografia Consorzio Nazionale
Via L. Q. Visconti, 2
1942-XX



Il tempo protrombinico nelle emorragie da ulcerazioni del tubo digerente

Dr. ARDUINI MARIO

Assistente volontario

L'origine di questa ricerca parte dalle constatazioni dello Scoz e del Castaldi (1) della presenza di una ipotrombinemia e conseguente aumento del tempo protrombinico in pazienti affetti da tubercolosi polmonare, durante il periodo emoftoico.

In 40 casi su 44, vale a dire nel 90%, il tempo protrombinico è risultato superiore al normale. In 28 casi (65%) l'aumento ha superato il 50%, rispetto alla norma: in 12 casi (28%) l'aumento è stato 100%, e più. Gli autori concludono che nel 60% dei casi esaminati questo aumento ha sicuramente favorito l'insorgere della emottisi stessa, non confermandosi però costantemente un rapporto tempo protrombinico-emottisi. L'origine della ipotrombinemia potrebbe essere dovuta alla necessità del bacillo di Koch di sintetizzare, per i suoi bisogni fisiologici, lo fticocolo (Bergami, Scoz, Castaldi, Guzzi (2)) sostanza colorante isolata dal bacillo di Koch e sintetizzata fin dal 1933 da Anderson e Newmann (3), della quale, riconosciuto il carattere chinoido (2 metil - 3 idrossi - 1-4naftochinone) e quindi la composizione chimica molto vicina alla Vit. K, fu confermata la proprietà antiemorragica da Almqvist e Klose (4). L'interpretazione patogenetica è brillante ma certo ha bisogno di ulteriori conferme, soprattutto quando si pensi che essa viene in un certo senso a modificare tutte quelle che sono le conoscenze sul ricambio della protrombina dell'organismo e sui fattori da cui dipende il suo tasso normale, prima fra tutti la funzione epatica efficiente, per cui il tempo protrombinico è entrato ormai fra le prove funzionali del fegato (Baserga e Rovatti) (5) (6), ed il versamento di bile nell'intestino, fondamentale per l'utilizzazione dei grassi, appartenendo il fattore antiemorragico vitaminico, presente negli alimenti al gruppo delle vitamine liposolubili (Coppo (7), De Luca (8) (9), Smith e

Owen) (10). Attualmente sembra anche che in certi casi di alterazioni funzionali dell'intestino, nelle colopatie in genere, possa insorgere una avitaminosi K in conseguenza di una insufficiente superficie utile di assorbimento (Bergami (11) Clark, Dixon, Butt e Snell (12)) o di persistenti diarree per fatti infiammatori, (Conte-Marotta (13)) così come nella sprue (Enzel (25)) e nel morbo celiaco (Fanconi (26)). Inoltre la spiccata ipotrombinemia del neonato (K. K. Nigaard. (14), Koller e Fiechter (15)) è interpretata come fenomeno fisiologico dipendente da incompleto sviluppo, all'epoca della nascita, dell'organo, il fegato, o del sistema di organi dai quali ha origine la protrombina (Thodarson (16)); da non trascurare poi la supposizione che essa dipenda dalla mancanza della putrefazione intestinale nelle prime settimane di vita (Plum (17)), essendo stato dimostrato che la Vit. K. si forma, specie nei mammiferi nell'intestino crasso e nel retto per l'azione di germi putrefattivi capaci di farne la sintesi e rappresentanti quindi per l'organismo una sorgente vitaminica notevole. Nelle manifestazioni emorragiche dell'emofilia il tempo protrombinico, secondo Quick (18) e Butt (19) sarebbe normale; esiste però una comunicazione di Fanconi di Zurigo (20) secondo il quale in questa malattia, non si avrebbe solo una deficienza di trombochinasi ma anche un deficit di protrombina; la divergenza di opinioni conferma ancora una volta che, finchè il fegato non viene alterato o non si rientri nelle condizioni di colostasi o di alterazioni intestinali, anche in sindromi altamente emorragiche può aversi una protrombinemia normale, potendo essere alterato uno degli altri fattori che concorrono al processo di coagulazione sanguigna; la Vit. K sarebbe inefficace nell'emofilia mentre si dimostra di alta utilità nelle emorragie in genere, specie a sfondo ipoepatico o durante affezioni colecistiche (Claar e Greco (21), Cheney (31), e nell'iprotrombinemia dei neonati. Sono descritti buoni risultati nel morbo di Verlhof (Bossa (22) Morelli (23)) e nell'emottisi (Bergami e Scoz (24)).

Data così una rapida e superficiale scorsa allo stato attuale delle ricerche sul tasso protrombinico del sangue si è reso evidente come sia di difficile interpretazione il concetto patogenetico, attraverso il quale nell'emoftoico, ci si dovesse trovare di fronte ad un'iprotrombinemia. Ammessa anche l'opinione degli autori sulle necessità metaboliche del bacillo di Koch, non ci si può certo allontanare da quella che è la causa dell'emottisi e cioè dall'infiltrazione tubercolare e dal suo meccanismo d'invasione e di erosione dei vasi: potrebbe esserci certamente una facilitazione allo scoppio dell'emorragia nell'iprotrombinemia, ma il fatto basale permane sempre la lesione ulcerativa specifica. A questo punto non mi è parso inutile volere ricercare se esistesse una alterazione della protrombina sanguigna anche in altri casi nei quali si ci trovasse di fronte a malattie o ad alterazione anatomopatologiche che, ledendo i tessuti, dessero origine ad emorragia anche in altre sezioni dell'organismo, all'infuori del polmone. Ho scelto le lesioni ulcerative del tubo

digerente e più specialmente i neoplasmi e le ulcere gastriche e duodenali sanguinanti, nelle quali potevo pensare che il continuo, sebbene lieve stillicidio sanguigno, avrebbe potuto anche esso alterare il tasso protrombinico, riportandomi sempre alla sua diminuzione nell'emofio-erica, a vantaggio del quale era forse il fatto della improvvisa e notevole emorragia. Comprendevo io stesso, dopo quanto si è scritto e si è detto sull'importanza del fegato della bile e dell'assorbimento intestinale, che probabilmente la ricerca avrebbe dato esito negativo, ma confortato da quanto era stato fatto da altri, e dai benefici risultati che se ne sarebbe potuto trarre per un trattamento con Vit. K. del quale con questo mezzo di laboratorio era facile controllare la efficacia o la inefficacia, ho voluto provare. Ho cercato inoltre nella scelta dei casi, di evitare il più possibile quelli per i quali si potesse pensare ad un eventuale compromissione epatica, per svelare la quale ho usufruito di qualche ricerca accessoria.

Per la determinazione del tempo protrombinico ho usato il metodo di Quick (29) usando invece del cervello di coniglio quello umano; quest'ultima modificazione è stata apportata da Saja e Masini (27) della scuola del Pende (Sposito (28)). Data la variazione del tempo suddetto in individui sani tra i 9 e i 10 secondi e data la variabilità anche delle soluzioni tromboplastiniche (Caroli (30)), ho sempre effettuato una curva di controllo in soggetto sano, per ogni determinazione. Ho usato il plasma totale al 100% e le diluizioni al 60% e al 40%. I valori dati sono la media di tre determinazioni. I malati sono stati tenuti fin dal loro ingresso in padiglione a dieta acarnea; dopo tre giorni ho eseguito sulle feci la ricerca delle emorragie occulte con il reattivo di Mayer usufruendo poi, per gli ulteriori studi, solo di quelli nei quali, risultava positiva. Di ognuno poi ho controllato azotemia, glicemia, reazione di Wassermann, Takata-Ara e l'eventuale urobilinuria per sondare la funzionalità epatica. Le diagnosi sono state sempre regolarmente confermate o dall'esame radiologico o al tavolo operatorio. L'esame completo di sangue non ha dato particolari risultati al di fuori di quelli legati allo stato più o meno anemico e defedato dei pazienti.

Ecco i dati relativi:

La ricerca effettuata scrupolosamente su 34 pazienti non ha dato alcuna indicazione di alterazioni a carico del tasso protrombinico: in questo una conferma indiretta della necessaria presenza di qualcuno dei fattori, già elencati, perchè si possa verificare una iprotrombinemia.

L'emorragia intesa in se e per se non sembra poter dare variazioni apprezzabili, sia che avvenga in modo tumultuoso sotto forma di ematemesi o di melena (casi n. 6, 15, 16, 33) od in modo lento e subdolo. In 2 casi (n. 10, 14) concomitò la presenza di lesioni epatiche a tipo metastatico, ma non si ebbero variazioni notevoli, forse in dipendenza del tipo iniziale delle alterazioni.

In parecchi casi è stata presente una lieve urobilinuria ma non ha

N.	NOME	DIAGNOSI	Az.	Glic.	Rw.	Takala	Urobil	Sangue Feci	TEMPO PROTROMBINICO				Osservazioni		
									100 0/0	60 0/0	40 0/0	0/0			
1	Rof. Ces.	Ulc. duod.	0.32	0.94	neg.	normale	assente	pres. +	22"	19"	31"	29"	43"	39"	
2	Giur. Salz.	Ulc. duod.	0.41	1.—	»	»	»	pres. +	21"	19"	30"	29"	41"	39"	
3	Mar. Corr.	Ulc. gastr.	0.39	0.78	»	»	»	pres. +	19"	22"	29"	31"	40"	43"	
4	Gio. Ard.	Ulc. gastr.	0.39	0.78	»	»	»	pres. +	20"	21"	30"	30"	41"	40"	
5	Urb. Canf.	Ulc. peptica postop.	0.38	0.94	»	»	tracce	pres. + +	18"	19"	32"	31"	37"	39"	
6	Alb. Sav.	Ulc. gastr. perfor.	0.41	0.94	»	»	»	pres. + + +	23"	21"	32"	30"	41"	39"	Ematemesi Melena
7	Er. Card.	Ulc. peptica postop.	0.33	1.20	»	»	assente	pres. +	22"	21"	31"	30"	40"	39"	
8	Mar. Fav.	Neo del sigma	0.44	0.94	»	»	tracce	pres. + + +	21"	19"	26"	24"	33"	29"	
9	Rot. Car.	Neo del colon	0.48	1.—	»	»	assente	pres. + +	22"	20"	28"	26"	34"	32"	
10	On. Mass.	Neo gastrico	0.41	0.92	»	»	»	pres. + + +	24"	20"	29"	26"	36"	32"	
11	Borm. An.	Neo retto	0.43	0.84	posit. + +	»	tracce	pres. + + +	25"	20"	28"	26"	34"	32"	Metastasi epatiche
12	Ad. Civ.	Neo retto	0.39	0.88	neg.	»	»	pres. + + +	23"	22"	26"	27"	38"	36"	
13	Camp. Fer.	Ulc. gastr.	0.30	1.—	»	»	assente	pres. +	24"	22"	27"	27"	37"	36"	
14	Esp. Giov.	Neo gastrica	0.35	0.90	»	»	tracce	pres. + +	19"	17"	27"	29"	36"	37"	Metastasi inf. ed epat
15	Alb. Cons.	Ulc. gastr. perforat.	0.42	0.94	posit.	»	»	pres. + + +	21"	17"	29"	29"	38"	37"	Ematemesi Melena
16	Cur. Art.	Ulc. gastr.	0.39	0.90	»	»	»	pres. + + +	22"	20"	32"	30"	44"	41"	Emat. Melen asc. sulfrenic
17	Fior. Ang.	Ulc. duod.	0.44	1.—	neg.	»	assente	pres. +	10"	20"	31"	30"	43"	31"	

N.	NOME	DIAGNOSI	Az.	Glic.	Rw.	Takata	Urobil	Sangue Feci	TEMPO PROTROMBINICO				Osservazioni	
									100 %	60 %	10 0/0			
									g.	g.	g.			
18	Ang. Cost.	Ulc. duod.	0.38	0.90	neg.	normale	assente	pres. +	23"	21"	34"	32"	39"	40"
19	Franc. Dini	Ulc. duod.	0.42	1.20	»	»	»	pres. +	24"	21"	33"	32"	42"	40"
20	Casal. Giov.	Ulc. gastr.	0.44	0.84	»	»	»	pres. +	17"	18"	26"	24"	41"	39"
21	Vas. Art.	Ulc. duod.	0.36	0.92	posit. +++	tracce	tracce	pres. + +	21"	18"	27"	24"	42"	39"
22	Far. Giul.	Ulc. gastr.	0.41	0.88	neg.	»	assente	pres. +	20"	18"	26"	24"	40"	39"
23	Ant. Val.	Ulc. peptica postoper.	0.41	1.10	»	normale	»	pres. +	18"	16"	26"	24"	38"	36"
24	Umb. Silv.	Neo del retto	0.36	1.—	»	»	»	pres. + +	18"	16"	26"	24"	37"	36"
25	Alb. Miss.	Ulc. duod.	0.40	0.94	»	»	»	pres. +	21"	19"	29"	27"	39"	41"
26	Giust. Iride	Neo dell'ang. colico destr.	0.45	0.98	»	»	tracce	pres. + +	22"	19"	28"	27"	40"	41"
27	Moio Dom.	Ulc. peptica postoper.	0.35	1.—	»	»	assente	pres. +	21"	18"	27"	26"	40"	40"
28	Bellab. G.	Ulc. duod.	0.30	0.80	»	»	»	pres. +	19"	20"	27"	28"	41"	42"
29	Bong. Virg.	Ulc. duod.	0.35	0.78	»	»	»	pres. +	19"	20"	29"	28"	40"	42"
30	Bort. Giov.	Neo del sigm	0.41	0.90	»	»	»	pres. +	24"	23"	31"	32"	48"	46"
31	Barb. Ang.	Ulc. duod.	0.38	1.—	posit. +++	»	»	pres. + +	26"	23"	35"	32"	49"	46"
32	Ang. Virt.	Neo del sigm	0.44	0.96	neg.	»	»	pres. +	24"	23"	33"	32"	45"	46"
33	Eros. Carl.	Ulc. gastr.	0.51	0.94	»	»	»	pres. + + +	21"	19"	26"	25"	35"	36"
34	Cer. Art.	Ulc. duod.	0.29	1.—	»	»	tracce	pres. +	21"	19"	26"	25"	35"	36"

Enatemesi
Melena

modificato affatto la normalità del reperto. In un caso (12) alla diluizione al 100% ci troviamo di fronte a notevole aumento del tempo nei riguardi del controllo (+5") ma alle diluizioni più alte dove la prova è più sensibile, non esistono differenze notevoli, per cui il reperto non ha valore. Però è riconfermato ancora una volta la necessità sia dei controlli giornalieri sia delle diluizioni crescenti. I dati quindi suddetti possono o confermare l'illazione diagnostica espressa da Bergami e Scoz nei riguardi del metabolismo del bacillo di Koch, o essere riportati alla latente disfunzione epatica presente negli specifici ed attualmente dimostrata con sicurezza.

La terapia K-Vitaminica, dato il costante reperto di normalità delle ricerche, non è stata praticata.

BIBLIOGRAFIA.

1. — SCOZ G. e CASTALDI L.: *Rivista di Tisiologia*, 1940, n. 8.
2. — G. BERGAMI, G. SCOZ, L. CASTALDI, L. GUZZI: *Rivista di Tisiologia*, 1940, n. 1.
3. — ANDERSON e NEWMANN: *I. Biol. Chem.*, 1933, 101, 773, 103, 197; 1934, 105, 379 - citato da Bergami, Scoz, ecc., n. 2.
4. — ALMQUIST A. I. e A. A. KLOSE: *I. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 1611 - citato da Bergami, Scoz, ecc., n. 2.
5. — BASERGA e ROVATTI: *Gazz. Osp. e CL.*, 42, 203, 1941.
6. — BASERGA e ROVATTI: *Münch. Med. Woch.*, 88, 178, 1941.
7. — COPPO: *Le vitamine*. Ed. Vallecchi, 1939, p. 334.
8. — DE LUCA: *Rif. Medica*, n. 12, p. 372, 1940.
9. — DE LUCA: *Rif. Medica*, n. 17, p. 534, 1940.
10. — SMITH H. P. e OWEN C. A.: *Review of Gastroent.*, 7, 527, 1941.
11. — BERGAMI G.: *Vitamine e sindromi da avitaminosi*. Ist. Ed. Cesalpino, p. 112.
12. — CLARK, DIXON, BUTL, SNELL: *Proc. Staff. Meet.; Mayo Clin.*, 14, 407, 416, June 28, 1939.
13. — CONTE, MAROTTA: *Boll. Soc. It. di Biol. Sper.*, Vol. XVI, n. 3, p. 189, 191, 1941.
14. — K. K. NYGAARD - rif.: *Zentralblatt f. d. Ges. Kinderheilk*, 1940, vol. 37 - Fasc. III, p. 412.
15. — KÖLLER e FIECHTER: *Schweizerische mediz. Woch.*, 1940, n. 7, rif. *Rif. Med.*, p. 332, 1940.
16. — THODARSON O.: *Klin. Wschr.*, 20, 645, 1941
17. — PLUM: XLVIII Congresso Tedesco di Pediatria - rif.: *Rif. Med.*, 1309, 1940.
18. — QUICK A.: *I. I. Biol. Chem.*, 1935, 109, LXXIII.
19. — BUTL, H. R.: *I. Am. Med. Ass.*, 1939, 113, 383.
20. — FANCONI: XLVII Congr. Ted. di Ped. - rif. *Rif. Med.*, 1309, 1940.
21. — CLAAR e GRECO: *Rif. Med.*, n. 46, 1941.
22. — BORSA. Citato da Guaglianella, Athena 1939, 12.
23. — MORELLI e OLIVA: *Rif. Med.*, n. 2, 1941.
24. — BERGAMI e SCOZ: *Boll. Soc. Sper.*, 1940, XV, 475.
25. — ENGEL: *Medic. Welt*, 1939, 4, 20.
26. — FANCONI: *Deut. Med. Woch.*, 1938, 44, 1566 e 1607.
27. — SAJA e MASINI: *Rass. di Fisiop. clin. e ter.*, 12, 385-403, sett. 1940.
28. — SPOSITO: *Rass. di Fisiop. clin. e ter.*, n. 7, 1941.
29. — QUICK: *J. Amer. Med. Ass.*, 1938, vol. 110, p. 1658.
30. — CABOLI, LAVERGNA e BOSE: *Paris Med.*, 1939, Vol. 29, 75.
31. — CHENEY: *Am. J. Digest. Dis.*, 7, 521, 1940.



