

Misc B 7h

CLINICA DELLE MALATTIE TROPICALI E SUBTROPICALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Sen. Prof. A. CASTELLANI DI CHIGSIMAIO

GABRIELE AMALFITANO

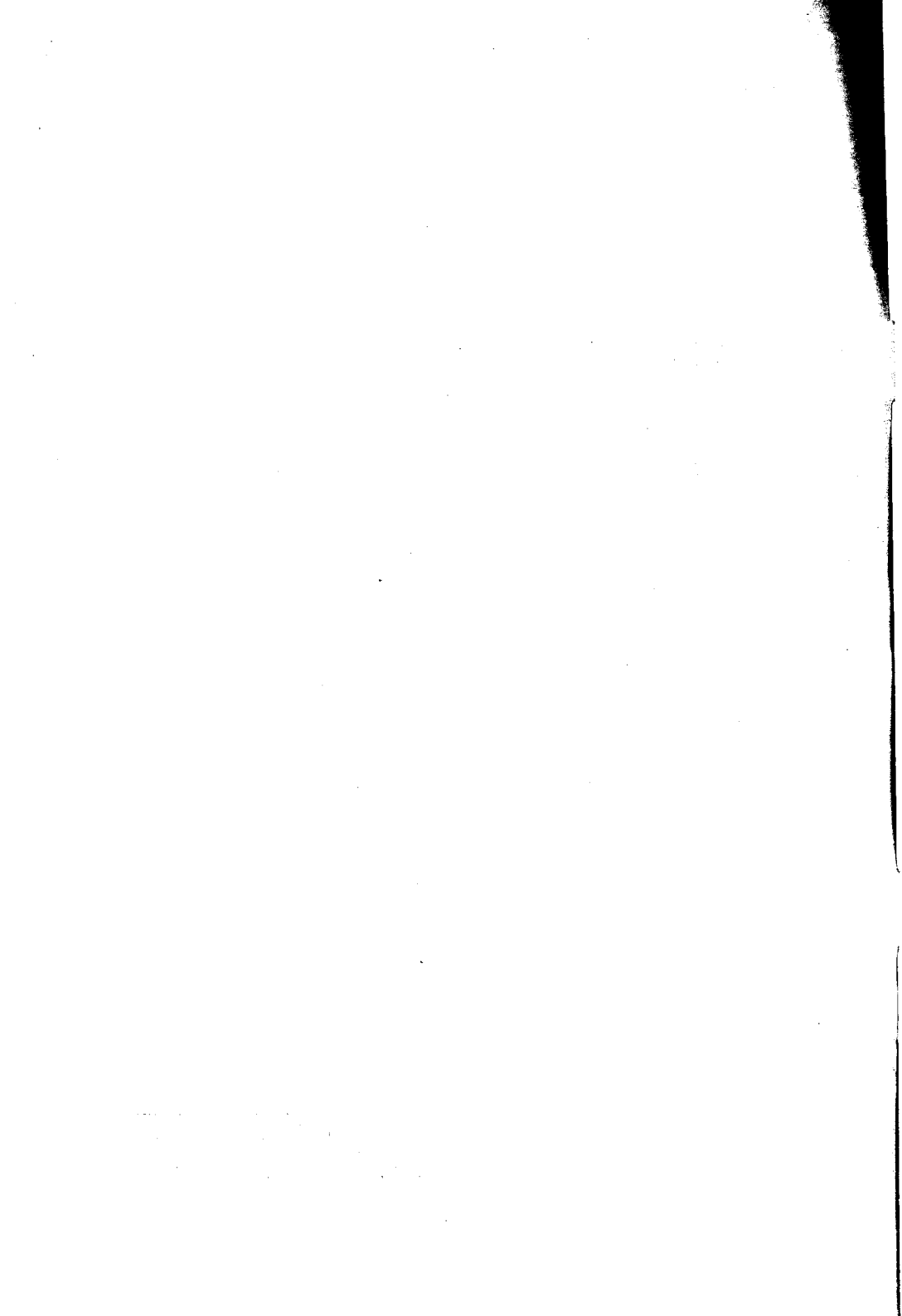
Studio sperimentale sulla colite ulcerosa

Estratto dall'« Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali e di Parassitol. »
Vol. XXIII (VIII della Nuova Serie) - 1942-XX



« EDIZIONI UNIVERSITARIE »

VIA V. VENETO N. 34-B - ROMA



STUDIO SPERIMENTALE SULLA COLITE ULCEROSA

GABRIELE AMALFITANO

Docente e Assistente effettivo

Tra gli argomenti più discussi, che oggi appassionano i vari ricercatori, è sicuramente lo studio della colite ulcerosa, che ancora è pervasa di mistero ad onta delle innumerevoli teorie ed ipotesi intese a chiarirne il concetto etio-patogenetico.

Senza voler fare una dettagliata storia di tutto quanto è stato detto e fatto in proposito, diremo che in un primo tempo si ritennero responsabili dell'affezione i germi più svariati isolati dalle feci di questi ammalati o direttamente dalla mucosa intestinale; così il *bacterium coli*, il piociano, lo pneumococco, le spirochete, l'enterococco, i bacilli della dissenteria, ecc.

Poi vennero gli studi di BARGEN che, per un momento, sembravano di aver risolto il problema, essendo l'A. riuscito ad isolare in un gran numero di casi un particolare diplostreptococco, coltivabile nei terreni di Rosenow e che inoculato, per via endovenosa, riproduceva nei conigli un caratteristico quadro di colite ulcerativa acuta mortale. Ma questi studi non ebbero conferma e si ritiene oggi dai più che il diplostreptococco di Barga sia un semplice saprofita.

GALLART MONES e DOMINGO sostennero che la malattia è dovuta ad un virus capace di esaltare i comuni germi intestinali ed in specie gli streptococchi. Le loro ricerche, convalidate da esperimenti positivi di riproduzione sperimentale della malattia, sono di grandissimo valore e comunque parlerebbero per la natura nettamente infettiva della malattia da virus probabilmente filtrabile.

Accanto a queste ricerche intese a svelare l'agente etologico della malattia si è poi aperto il campo ad innumerevoli discussioni sul valore assoluto o favorente lo sviluppo della

malattia. Così si è voluto dare eccessiva importanza ai cosiddetti fattori gastrogeni, ritenendo la diminuzione o l'assenza della secrezione cloropepsica come favorente l'esaltazione dei germi intestinali.

Poi sono stati accusati fenomeni di sensibilizzazione e stati di anafilassi che causerebbero una maggiore sensibilità locale alle proteine batteriche, alle tossine ed alle sostanze alimentari.

Così pure si è attribuito alla funzione eliminatrice del colon di sostanze tossiche dei germi una ragione che porterebbe a farlo ammalare.

Inoltre lesioni vascolari arteriosclerotiche capaci di generare disturbi trofici alla mucosa del colon e le distonie neurovegetative sono state volta a volta accusate di aprire la porta al virus specifico.

Molto ancora si potrebbe dire per riportare le varie affermazioni più o meno attendibili, ma mi limiterò a citare semplicemente che sono stati chiamati in causa la costituzione, l'abito stilleriano, la stipsi, l'alterazione del metabolismo del calcio, ecc.

Per il diretto rapporto con il nostro studio citeremo per ultimo l'ipotesi che spiega la genesi della colite ulcerosa (MACKYE e PUND) con stati di avitaminosi e incolpa particolarmente la carenza di vitamina A.B.C.; è ammesso oggi che questi stati di avitaminosi non basterebbero da soli a creare il quadro della colite ulcerosa, ma potrebbero rappresentare il fattore predisponente all'attecchimento dei germi causali.

Questa ultima ipotesi è particolarmente seducente.

Infatti, mentre ancora non possiamo dire di conoscere a pieno il meccanismo della loro attività, siamo obbligati a questa tale ipotesi dal valore terapeutico dimostrato dalle vitamine, e specialmente da alcune di esse nelle coliti in genere, massimamente poi quello dell'acido nicotinico proprio nella colite ulcerosa.

Se l'importanza capitale delle vitamine è attualmente ammessa da tutti, il meccanismo della loro attività, come ho detto, appare così delicato e complesso, la loro influenza reciproca e coi diversi sistemi organici così intimo, la loro sinergia e antagonismo così complicati che non è possibile apprezzarne appieno la loro importanza. Così mentre sappiamo

che diverse vitamine debbono per l'armonico funzionamento dell'organismo trovarsi nel sangue e nei tessuti ad una certa concentrazione, noi non possiamo dire con tutta esattezza quale sia questa quantità ottima.

Infatti vi sono ipovitaminosi compatibili con uno stato di apparente salute e l'apprezzamento clinico non ci consente di giudicare del bisogno reale di vitamine in un determinato momento in rapporto con le necessità dell'economia generale così variabili da momento a momento.

Per quanto riguarda i rapporti assodati tra le varie vitamine e l'apparato digerente la vitamina A appare come una sostanza protettrice e rigeneratrice della mucosa dell'epitelio anche se la carenza di vitamina A non produce direttamente dei sintomi. Si può pensare che ogni lesione dell'apparato digerente, dalla bocca fino all'ano, si comporta diversamente nella sua intensità e nella sua evoluzione a seconda che l'organismo sarà caricato di vitamina A o in avitaminosi. La carenza sperimentale di vitamina A porta alla diminuzione o alla scomparsa dell'acido cloridrico e questo fatto ci fa ricordare l'ipotesi, dianzi ricordata, del valore della diminuzione della funzione cloropepsica nella genesi della colite ulcerosa.

Pare inoltre che l'ipovitaminosi A abbia molta importanza nella genesi dei processi ulcerativi gastrici come forse in quella delle erosioni nelle coliti. RACHET e BUSSON avrebbero dimostrato l'azione cicatrizzante della vitamina A nelle coliti ulcerose.

Infine non è escluso che la vitamina A possa influire nelle condizioni patogenetiche attraverso il sistema nervoso.

Per quanto riguarda le vitamine B si sa che esse hanno, senza dubbio, una grande importanza nella patologia dell'apparato digerente. MC. CARRISON, con esperimenti, ha constatato una marcata atrofia dell'intestino tenue, fino ad una completa trasparenza di questo organo, la scomparsa dei villi ed una atrofia di tutto il sistema linfatico che potrebbe spiegare la facilità all'infezione.

La avitaminosi B₁ può infine creare delle modificazioni nelle secrezioni digestive, diminuzione della secrezione epatica, deficienza della tripsina e della lipasi pancreatica.

Non è impossibile che l'avitaminosi del gruppo B sia responsabile in realtà di tutta una serie di disturbi che si

attribuiscono volentieri al sistema nervoso ed al super lavoro.

Gli stretti rapporti che gli esperimenti hanno messo in evidenza tra la vitamina B e la integrità della funzione digestiva ha indotto ad usare, per via parenterale, la somministrazione di queste vitamine nelle coliti ulcero-membranose, e nelle affezioni intestinali che si accompagnano a disturbi dell'assorbimento dei liquidi.

Le vitamine B certamente giuocano un ruolo importante negli stati dove, sia primitivamente, sia secondariamente, è implicato il tubo digerente.

Nei riguardi della vitamina C i fenomeni di carenza si rivelano con segni poco netti nella patologia digestiva comune.

Dobbiamo citare in primo luogo i fenomeni boccali che possono assumere l'importanza di segni rivelatori con la gengivite emorragica, la piorrea, la mobilità dentaria.

È probabile che alcune anoressie ribelli siano da imputare all'avitaminosi C e sarebbero in rapporto con la deficienza della secrezione acida dello stomaco, considerata da alcuni come un sintoma prescorbutico.

HETENYI ha potuto attribuire sempre a carenza di vitamina C alcune coliti gravi anche coliti a tendenza ulcerosa con feci sanguinolenti e modico stato febbrile.

Infatti queste affezioni sono talvolta scomparse per la sola azione dell'acido ascorbico.

EDUA HARDE a sua volta ha riferito su un caso di colite con feci purulenti e sanguinolenti guarito completamente dall'acido ascorbico.

Diversi autori hanno a questo proposito sostenuto che microbi intestinali del tipo coli avrebbero un'azione distruttiva sulla vitamina C. Da cui si ricaverebbe che in tutti gli stati intestinali nei quali l'abbondanza e la virulenza della flora sono accresciute, è necessario, per il trattamento, ricorrere alla via parenterale.

Fuori di queste questioni poi l'azione della vitamina C è stata ritenuta responsabile di alcuni fenomeni ulcerosi ed emorragici, ma può darsi che la cosa sia più complessa; infatti sono state differenziate dalla vitamina C delle sostanze ad azione sinergica che sono state indicate con il nome di vitamina P e vitamina K, di cui la prima rinforzerebbe la

permeabilità degli endoteli vascolari ed agirebbe soltanto in presenza di calcio ed acido ascorbico al quale è sinergica, la seconda anch'essa sinergica con l'acido ascorbico agirebbe favorendo la coagulazione sanguigna. È per questo dunque che tutte queste azioni sinergiche dovrebbero in realtà essere prese in considerazione per spiegare la genesi delle emorragie dell'apparato digerente nell'avitaminosi del gruppo C.

E questo avrebbe una dimostrazione dai risultati terapeutici che si ottengono nella colite ulcerosa criptogenetica col succo di limone naturale e coll'acido ascorbico puro, dove il primo si dimostra attivo e lo è certamente per la presenza di covitamine C, mentre il secondo è assolutamente inefficace.

NARW ARCHER, GRAHAM, PORTNOV e WILKINSON ritterrebbero l'ipovitaminosi C causa dell'ulcera gastrica senza però che questo abbia avuto riconoscimento universale prestandosi al contrario a numerose critiche. Viceversa sembrerebbe più verosimile che l'avitaminosi C possa impedire o ritardare la guarigione di certe ulcere.

Meno chiara e meno conosciuta è invece l'importanza della avitaminosi D nella patologia digestiva.

CIANCHI ha ottenuto sperimentalmente stitichezza con feci dure e ricche di sali di calcio precipitati e importanti alterazioni della mucosa del cieco e del grosso intestino.

*
* *
*

Le nozioni che abbiamo sommariamente esposto permettono di rendersi conto dell'importanza capitale che hanno le vitamine in gastro-enterologia essendo ormai fuori dubbio che soltanto poche malattie non abbiano come fattore etologico o come fattore aggravante o come complicazione le carenze vitaminiche.

Per questo ci è apparso seducente l'idea di contribuire allo studio del problema etio-patogenetico della colite ulcerosa cripto-genetica ricercando il valore di uno stato ipo vitaminico totale o parziale o comunque di uno stato di turbato equilibrio vitaminico nel determinismo di quel quadro morboso. E nell'ipotesi che quelle condizioni avessero il valore di semplice fattore predisponente all'insorgenza della malattia in rapporto o ad un virus specifico della colite ulce-

rosa o a germi intestinali virulenti o a stimoli tossici abbiamo impostato le nostre ricerche a questo modo :

Abbiamo posto in carenza vitaminica totale e parziale alcuni animali da esperimento (precisamente ci siamo serviti di cani) e abbiamo cercato di provocare in essi insorgenza della malattia ulcerosa intestinale portando direttamente nel loro intestino materiale fecale di soggetti affetti dalla classica colite ulcerosa.

TECNICA DEGLI ESPERIMENTI.

Abbiamo praticato le nostre ricerche su cani di media taglia, dei quali, alcuni, sono stati tenuti a dieta avitaminica, altri a dieta con carenza di vitamina C ed altri a dieta normale per avere dei soggetti di controllo. A tutti gli animali veniva giornalmente praticato un clistere di pulizia e, dopo, un'iniezione rettale di una diluizione concentrata delle deiezioni fresche, appena emesse, di ammalati di colite ulcerosa.

Abbiamo protrato gli esperimenti per quattro mesi circa seguendo attentamente le funzioni intestinali dei cani in esperimento. Dopo del qual periodo abbiamo sacrificato gli animali praticando poi l'autopsia e l'asportazione del colon per lo studio istologico.

Per portare gli animali ad una avitaminosi totale abbiamo somministrato loro esclusivamente cibi passati prima in autoclave a 120° a due atmosfere per un'ora per la distruzione delle vitamine.

Per portare il secondo gruppo di cani ad ipo vitaminosi C abbiamo loro somministrato una dieta giornaliera composta di :

fagioli interi	grammi 600
latte scremato cotto	grammi 900
olio di fegato di merluzzo (Adisole) .	cc. 1

Gli esperimenti sono stati eseguiti su un gruppo di otto cani, a tre dei quali si cercò di provocare una carenza vitaminica completa, ad altri tre di vitamina C. Due cani ci servirono di controllo.

PROTOCOLLO DEGLI ESPERIMENTI

Cane n. 1 (a dieta avitaminica).

Le condizioni generali dell'animale sono andate lentamente scadendo: il cane ha perduto di vivacità e di peso. Non è stata mai notata nessuna manifestazione che fosse attribuibile a sofferenza intestinale.

L'autopsia non ha rivelato nessun dato degno di rilievo. Lo studio istologico del colon non mostra alterazioni apprezzabili.

Cane n. 2 (a dieta avitaminica).

Le condizioni generali dell'animale sono andate lentamente scadendo: il cane ha perduto di vivacità e di peso. Non è stata mai notata nessuna manifestazione che fosse attribuibile a sofferenza intestinale.

L'autopsia non ha rivelato nessun dato degno di rilievo. Lo studio istologico del colon non mostra alterazioni apprezzabili.

Cane n. 3 (a dieta avitaminica).

Le condizioni generali sono andate notevolmente scadendo e l'animale appare sofferente e dimagrito. Nell'ultimo mese il cane presenta feci diarroidiche ma senza muco e senza sangue.

L'autopsia non ha rivelato nessun dato degno di rilievo. Lo studio istologico del colon non mostra alterazioni apprezzabili.

Cane n. 4 (carenza vitaminica C).

Condizioni generali molto scadute. Il cane emette guaiti e giace in abbandono. Nell'ultimo mese la funzione intestinale appare notevolmente alterata e le feci sono diarroidiche e spesso contengono discreta quantità di muco con striature di sangue.

All'autopsia macroscopicamente si rinvencono suggellazioni multiple sottomucose localizzate esclusivamente nel sigma. All'esame istologico nella sottomucosa del colon sigma si mettono in evidenza piccole zone emorragiche con scarsa reazione perifocale.

Cane n. 5 (a carenza vitaminica C).

Le condizioni generali sono pressochè simili a quelle del cane n. 4 ma meno gravemente compromesse. Sono già evidenti negli ultimi tempi piccole emorragie gengivali. La funzione intestinale appare notevolmente alterata, le feci sono diarroidiche e spesso contengono discreta quantità di muco con striature di sangue.

All'autopsia ed all'esame istologico lesioni di poca entità.

Cane n. 6 (a carenza vitaminica C).

Le condizioni generali sono pressochè simili a quelle del cane n. 4 e 5 ma meno gravemente compromesse. Sono già evidenti negli ultimi tempi piccole emorragie gengivali, la funzione intestinale appare alterata e le feci sono diarroidiche e spesso contengono discreta quantità di muco con striature di sangue. All'autopsia ed all'esame istologico lesioni di poca entità.



Fig. 1. — Cane 4 ($\times 100$)

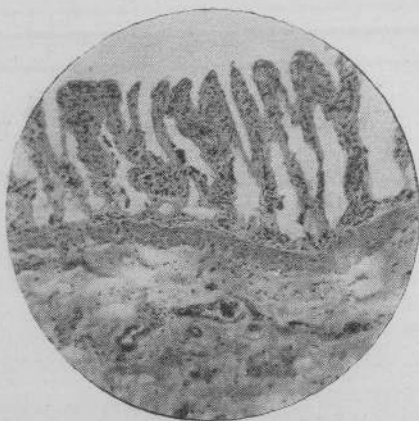


Fig. 2. — Cane 4 ($\times 250$)

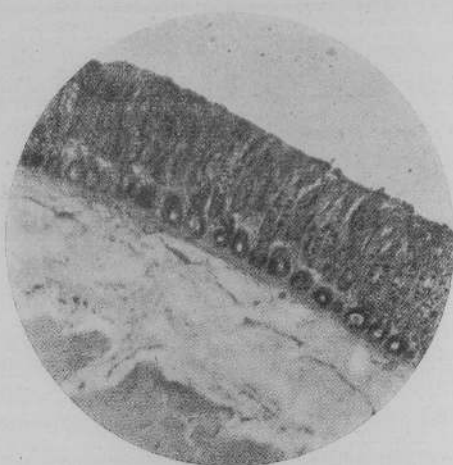


Fig. 3. — Cane 5 ($\times 100$)

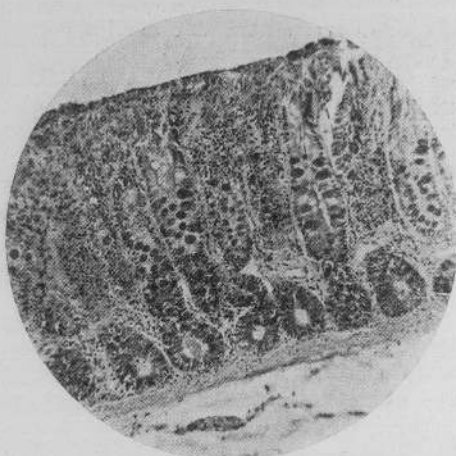


Fig. 4. — Cane 5 ($\times 250$)



Fig. 5. — Cane 6 ($\times 100$)

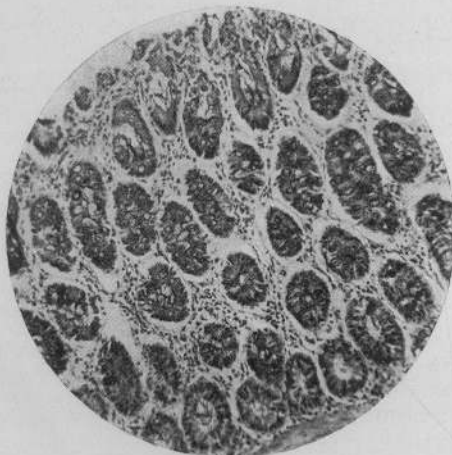


Fig. 6. — Cane 6 ($\times 250$)

Cane n. 7 (dieta normale.)

Morte spontanea ad un mese e mezzo dall'inizio degli esperimenti senza che l'autopsia potesse rilevarne la causa e senza manifestazioni di alterazioni intestinali.

Cane n. 8 (a dieta normale).

Le condizioni generali dell'animale sono molto scadute; il cane giace in abbandono completo ed emette deboli guaiti. La funzione intestinale dell'ultimo mese è di molto alterata si notano feci diarroiche contenenti fiocchi di muco striati di sangue.

All'autopsia macroscopicamente si notano sugellazioni diffuse a tutto il colon. Al reperto istologico si mette in evidenza una zona rotondeggiante con essudato fibrinoso e circondato da una zona di infiltrazione perifocale con sollevamento e distacco dello strato superficiale dell'epitelio della mucosa.

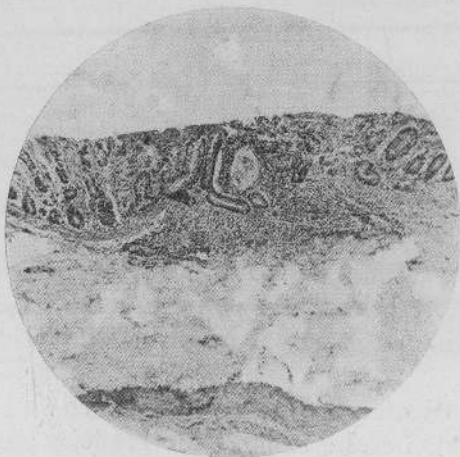


Fig. 7. — Cane 8 ($\times 100$)

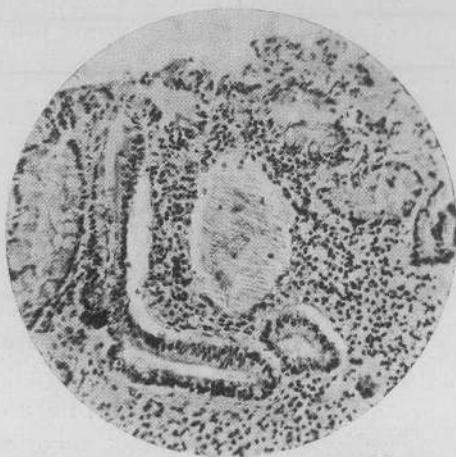


Fig. 8. — Cane 8 ($\times 250$)

DISCUSSIONE

Se uno degli animali di cui al protocollo degli esperimenti ha mostrato qualche segno di vera sofferenza intestinale, questo è stato soltanto uno dei cani di controllo tenuti a dieta normale e però trattato ugualmente con iniezioni rettali di deiezioni di colitico ulceroso.

Non si può certamente dire che si trattava di lesioni del tipo della colite ulcerosa criptogenetica, però i caratteri della lesione microscopica dimostrata parlano a favore di uno stadio pre-ulcerativo della mucosa intestinale e consentono il sospetto che, se il cane non fosse stato da noi sacrificato, avrebbero potuto svilupparsi in seguito segni più evidenti di una affezione ulcerativa forse anche simile a quella della classica colite ulcerosa.

Questo dato, sebbene non possa consentire alcuna affermazione sicura, lascia supporre che le deiezioni dei colitici ulcerosi contengano un « quid » etiologico trasmissibile. Ma se questo anche fosse vero le alterazioni dell'equilibrio vitaminico non si sarebbero per nulla dimostrate capaci di favorire l'impianto e l'evoluzione di quel « quid » nell'intestino.

I cani da noi tenuti a dieta avitaminica totale o parziale non hanno dimostrato segni di evidente avitaminosi.

Il periodo, però, di carenza alimentare giustifica la convinzione della esistenza di uno stato di ipo vitaminosi o comunque di turbato equilibrio vitaminico, che del resto si sarebbe abbastanza bene manifestato nei cani in avitaminosi C i quali presentavano sintomi prescorbutici, nei quali sono da fare rientrare anche le descritte alterazioni funzionali dell'intestino di quei cani.

Le turbate condizioni dell'equilibrio vitaminico, dunque, non sono capaci di creare da sole un quadro clinico affine a quello ulceroso. Non avrebbero nemmeno la capacità di costituire quella particolare modificazione dell'ambiente intestinale che, secondo alcuni, permetterebbe alla comune flora intestinale virulentata la possibilità di creare il quadro della colite ulcerosa.

E nemmeno sarebbe capace di creare quel caratteristico substrato necessario, secondo altri, perchè stimoli meccanici, apporto di tossine e di germi virulentati potessero determinare la colite ulcerosa.

Infatti i quotidiani clisteri di materiale fecale da noi praticati possono benissimo essere considerati come stimoli meccanici, apporto di tossine e di germi virulenti. Infine non sarebbero sufficienti nemmeno a creare l'ambiente per l'attaccamento del virus specifico, ammesso che questo esista, e sia contenuto nelle deiezioni di colitici ulcerosi.

CONCLUSIONI

Abbiamo studiato l'importanza del turbamento dell'equilibrio vitaminico nell'etiopatogenesi della colite ulcerosa.

Nei casi dei nostri esperimenti esso si sarebbe dimostrato assolutamente insufficiente sia come fattore etiologico puro, sia come fattore predisponente rispetto agli agenti tossici ed infettivi rappresentati dalle deiezioni di colitici ulcerosi, sia come fattore determinante la virulentazione della comune flora batterica intestinale.

BIBLIOGRAFIA

- BELTRAMETTI. -- Etiopatogenesi delle coliti ulcerose gravi non amebiasiche e delle ulcere del colon. -- «Atti XIII Congresso Italiano di Medicina Interna», Torino 1937.
- COPPO. -- Vitamine, Vallecchi, Firenze.
- DE MURO. -- Rettocolite ulcerosa criptogenetica, Ed. Cappelli, 1942.
- FRI CONI. -- Sulla colite ulcerosa criptogenetica. -- «Poligrafico», Sez. Pratica, maggio 1939.
- GOUTMANN. -- Les syndromes douloureux de la region epigastrique. -- III Edizione Doin, 1940, Paris.
- MAUGERI. -- Ipovitaminosi C. -- «Giornale di Clinica Medica», febbraio 1939.
-

443002



