



Imaggio dell' A.

10-22

Ospedale della Granduchessa Elisabetta Feódorovna
e Istituto di Medicina sperimentale di Pietroburgo.

I raggi Röntgen

nella leucemia

Dott. Raffaele Pirone.

Estratto dalla Riforma Medica, anno XXII, num. 31

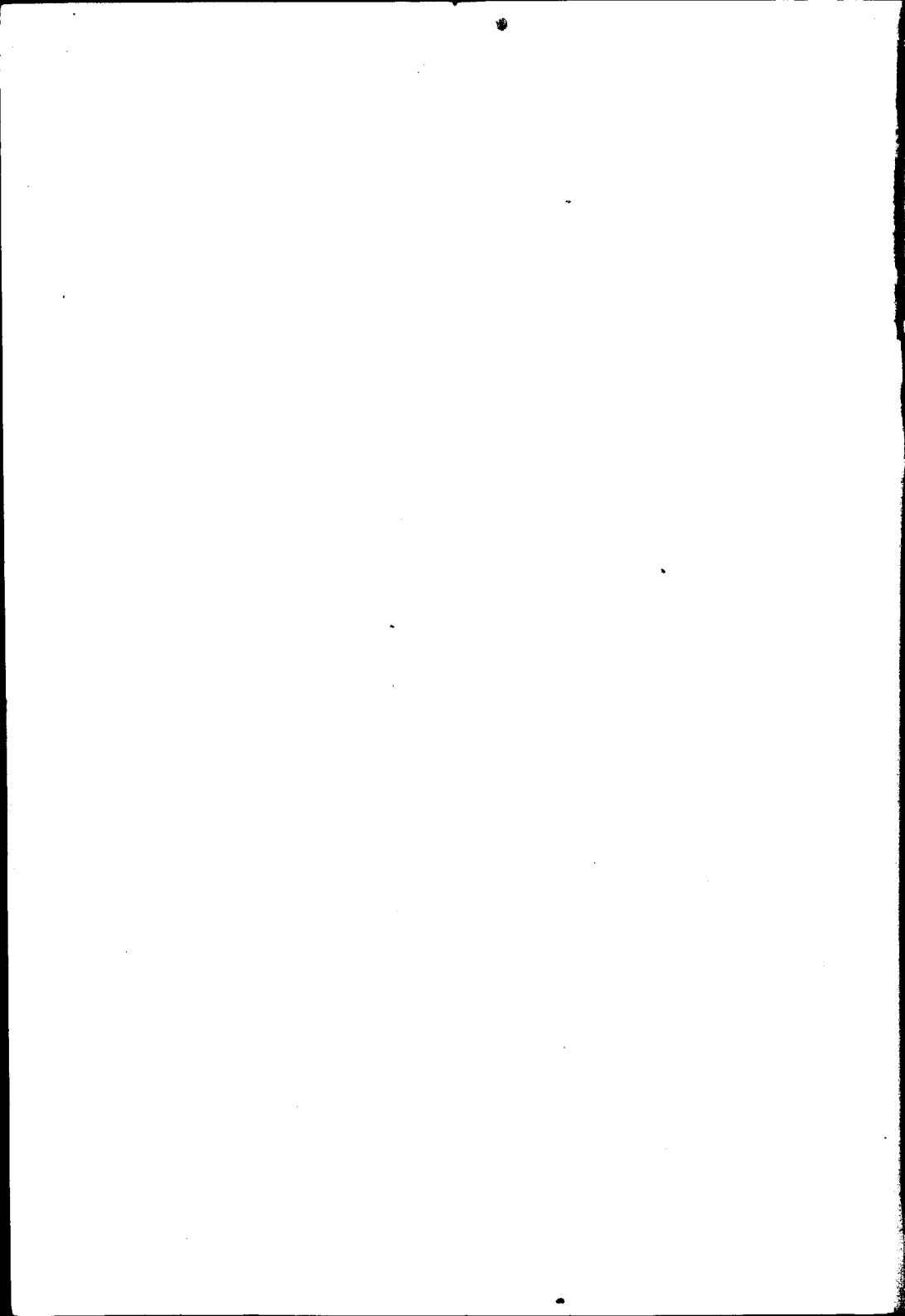
NAPOLI

STAB. TIP. DELLA CASA EDITRICE E. PIETROCOIA

SUCCESSORE P. A. MOLINA

Via Portamedina alla Pignasecca, 44

1906



Ospedale della Granduchessa Elisabetta Feódorovna
e Istituto di Medicina sperimentale di Pietroburgo.

I raggi Röntgen

nella leucemia

Dott. Raffaele Pirone.

Estratto dalla Riforma Medica, anno XXII, num. 31

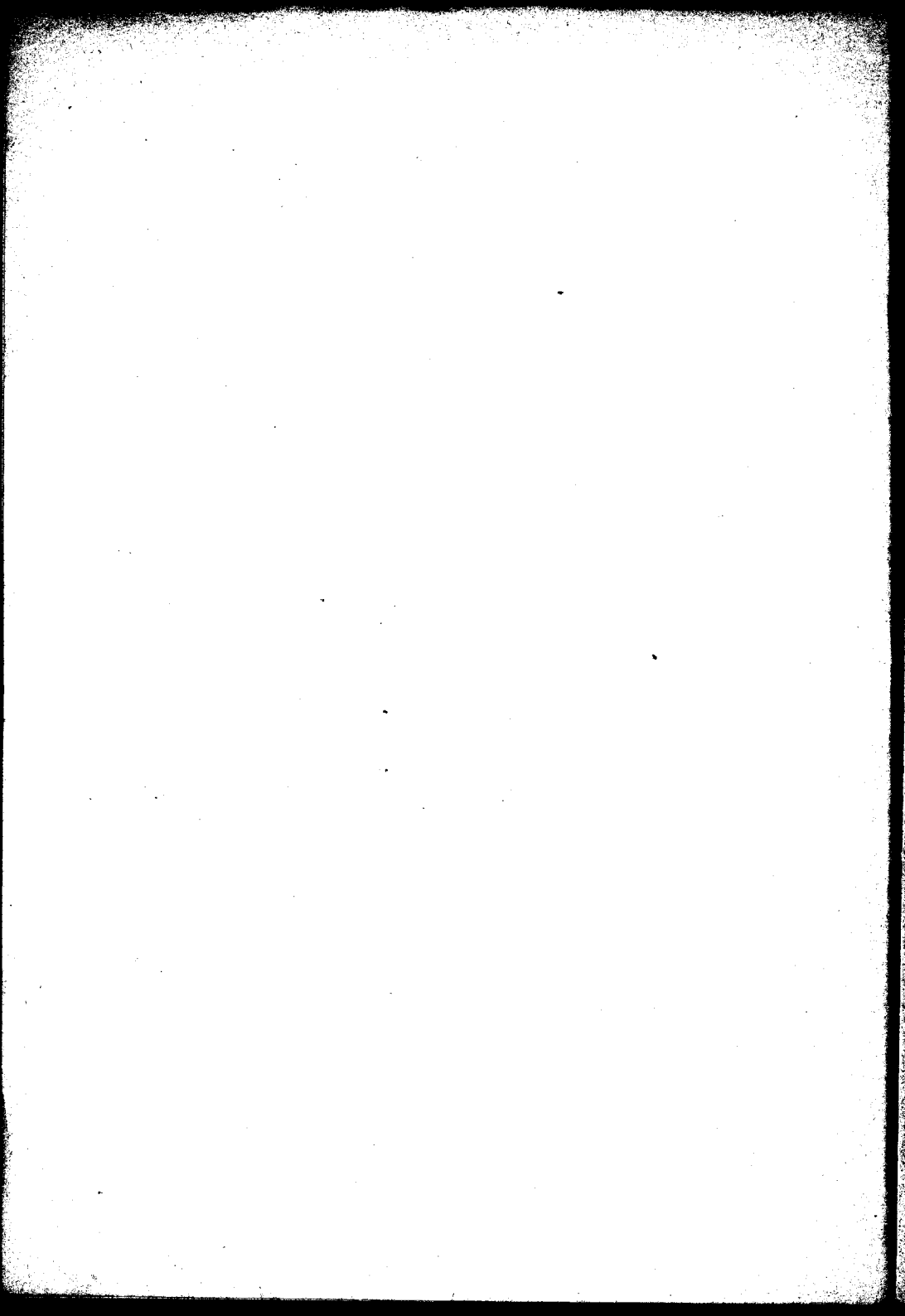
NAPOLI

STAB. TIP. DELLA CASA EDITRICE E. PIETROCOLA

SUCCESSORE P. A. MOLINA

Via Portamedina alla Pignasecca, 44

1906



Occorse alla mia osservazione un caso di leucemia mielogena, in cui fu con vantaggio applicato il trattamento terapeutico dei raggi X. Lo riferisco in questa nota, non tanto come un contributo casuistico alla cura della leucemia coi raggi Röntgen, ma perchè le modificazioni verificatesi nel sangue dell'inferma, in seguito al trattamento, mi sembrano venire in appoggio di alcune recenti vedute manifestate dall'Arnetz sul modo d'azione dei raggi X nella leucemia, le quali, benchè sieno in certo contrasto con quelle più generalmente diffuse, mi paiono però assai più rispondenti al vero.

Ecco i dati clinici:

Anna Soc.... di 37 anni, nubile, bambinaia. Non antecedenti ereditari e, tranne le malattie della prima infanzia, non sifilide nè tubercolosi. Nell'estate del 1904, senza alcuna causa, cominciò ad avvertire un senso di debolezza generale che andò crescendo fino a toglierle ogni possibilità di lavorare, un gonfiore al fianco sinistro che aumentò esso pure in modo rapido, ed un pallore sempre più intenso del viso. Giudicata affetta da grave anemia, seguì varie cure senza risultato, dopo di che chiese ricovero all'ospedale, dove fu ricevuta il 25 gennaio 1905. L'esame del sangue, praticato dopo qualche giorno, dette il seguente risultato: Emoglobina 40 % (Sahli). Rapporto fra globuli bianchi e rossi 1:30.

Formola leucocitaria: 1) Polinucleari neutrofili 18,7 %; 2) Mastzellen 3,7 %; 3) Eosinofili 5,0 %; 4) Linfociti 1,5 %; 5) Grandi mononucleari e forme di passaggio 1,1 %; 6) Mielociti neutrofili 70,0 %.

Tra i mielociti prevalevano le forme grosse a nucleo indistinto. Numerosi erano i leucociti in via di degenerazione, esistevano inoltre normoblasti, spesso in divisione diretta od in mitosi, megalo- e microblasti, qualcuno in degenerazione policromatofila, megalociti.

Stabilita la diagnosi di leucemia mielogena, si pensò di ricorrere alla radioterapia con delle applicazioni sulla regione splenica due volte per settimana, della durata di 10 minuti. Si praticarono in tal modo, fino al 30 marzo, 20 applicazioni.

L'esame del sangue praticato il 1° aprile fornì questi dati: Emoglobina 65 % (S a h l i). Rapporto fra globuli bianchi e rossi 1:200.

Formola leucocitaria: 1) Polinucleari neutrofili 42,4 %; 2) Mastzellen 2,2 %; 3) Eosinofili 4,5 %; 4) Linfociti 2,4 %; 5) Grandi mononucleari e forme di passaggio 9,3 %; 6) Mielociti neutrofili 39,2 %.

I mielociti erano di una grandezza media, i loro nuclei apparivano assai meglio definiti e più ricchi di cromatina che nell'esame precedente. Più rari i normoblasti che, con gli eritrociti, non presentavano le modificazioni morfologiche notate prima. Rari pure i leucociti in degenerazione.

Le condizioni generali dell'inferma intanto erano migliorate in modo positivo: aveva riacquisito le forze e l'appetito, la digestione si compiva perfettamente, era aumentata di peso e potette lasciare il letto, al quale era obbligata prima. Si ridusse di un buon terzo il tumore di milza, che raggiungeva, prima, il bacino in basso e la xifo-ombelicale innanzi. In tale stato la si dovette dimettere per far posto ai militari che tornavano dalla guerra (essendo l'ospedale alla dipendenza della Croce Rossa). Le si disse però di tornare all'ambulatorio due volte per settimana, per continuare il trattamento, in seguito del quale essa stessa diceva di sentirsi rinata. Ma fu perduta di vista e solo verso la fine di dicembre tornò per una pleurite sinistra, consecutiva, a suo dire, ad una infreddatura contratta in campagna, dove aveva passato l'estate. Era emaciata, di nuovo scaduta di forze, aveva tosse e leggera febbre. L'esame dell'espettorato, ripetuto varie volte, fu però sempre negativo circa la presenza dei bacilli tubercolari. Era appena da una settimana all'ospedale, quando fu colpita da una polmonite diffusa, alla quale soccombette. L'autopsia dimostrò le tipiche lesioni leucemiche del fegato, della milza e del midollo delle ossa; una discreta ipertrofia delle glandole mesenteriche; e, nell'apparecchio respiratorio, null'altro all'infuori dei focolai pneumonitici diffusi e dei postumi della pleurite a sinistra.

A parte ogni considerazione sul risultato finale, purtroppo non dissimile da moltissimi altri registrati nella letteratura, l'interesse di questo caso sta, come dicevo, nelle modificazioni presentate dal sangue dopo il trattamento coi raggi X.

Oltre una sensibile diminuzione dei leucociti *in toto*,

mutarono notevolmente i rapporti delle varie specie di leucociti. I mielociti neutrofili, che prima della cura raggiungevano la cifra del 70 %₁₀, scesero al 39 %₁₀ dopo; in loro vece aumentarono più del doppio i polinucleari neutrofili che, dal 20 %₁₀ salirono al 42 %₁₀; comparvero delle forme di passaggio in numero anche superiore alla norma, secondo le indicazioni di qualche autore (da Costa). Aumentarono i corpuscoli rossi e l'emoglobina.

Non meno interessanti sono le modificazioni morfologiche dei componenti del sangue. Ho già accennato, per quanto riguarda i corpuscoli rossi, alla scomparsa delle forme anormali ed alla diminuzione delle forme nucleate, dopo il trattamento. Per quanto è dei corpuscoli bianchi, quel che risalta nei preparati all'ematossilina eosina è la struttura decisamente normale tanto dei polinucleari, quanto delle forme di passaggio. Il nucleo mostra un contorno sempre netto, la cromatina abbondante, il reticolo cromatinico fitto; non si notano in esso fatti degenerativi, come frammentazione od altro. Le granulazioni protoplasmatiche dei polinucleari poi tanto nei preparati precedenti, quanto in quelli alla triacida di Ehrlich, mostrano quelle decise reazioni tintoriali che sogliamo ascrivere alle granulazioni eosinofile e neutrofile perfettamente mature. In una parola, sono delle forme di corpuscoli bianchi corrispondenti agli stadii di evoluzione completa dei polimorfonucleari e dei grossi mononucleari.

Ora sono queste mutate condizioni del sangue, in specie le qualitative, quelle che mi inducono ad esaminare brevemente la questione del modo come i raggi Röntgen agiscono nella leucemia.

Essa invero sorse fin dai primi casi trattati, e fu più che altro teoretica: così Senn che, come è noto, nel 1903 ricorse per primo ad un simile trattamento, pensò ad un'azione parassitocida dei raggi X su un supposto agente della leucemia; Grawitz, ad una azione di essi sull'isotonia del siero e così via. Ma furono le ricerche sperimentali, quelle che sembrarono fornire la spiegazione giusta. Heinek, sperimentando su cavie, topi e cani normali, osservò che, sotto l'influenza dei raggi Röntgen, si verificano, già poche ore dopo l'esperimento, lesioni del tessuto linfoide che interessano i centri germinali delle ghiandole ed i follicoli malpighiani della milza.

I linfociti dei follicoli muoiono, i nuclei si frammentano ed i residui vengono inglobati e portati lontano dai fagociti. Più tardi si nota nella milza una scomparsa di follicoli, un aumento di pigmento ed una rarefazione degli elementi cellulari della polpa; macroscopicamente la milza si presenta allora impiccolita e di un colorito scuro.

Milchner e Mosse, irradiando la midolla ossea, notarono che solo i mielociti ed i linfociti risentivano l'azione dei raggi X, che il loro numero diminuiva considerevolmente, mentre che gli elementi della serie emoglobinica erano punto o poco influenzati.

Aubertin e Beaujard, con diversi lavori clinici e sperimentali, confermarono i risultati di Heineke.

Helber e Linser trovarono che, sotto l'influenza dei raggi X, avviene una distruzione di globuli bianchi in prima linea nel sangue circolante, assai meno negli organi ematopoietici e tra tutte le cellule i linfociti sarebbero i più danneggiati.

Infine in due recenti lavori sull'azione dei raggi Röntgen sulla leucocitosi sperimentale, De Luca e Brigante-Colonna vengono alle medesime conclusioni: che i raggi X, se applicati in tempo, impediscono l'insorgere della leucocitosi negli ascessi artificiali; che, a leucocitosi conclamata, abbassano il numero dei leucociti; che le modificazioni riguardano i polinucleati, rimanendo immutati i mononucleari (Brigante-Colonna).

Ora queste ricerche, così concordanti fra loro, presentavano tale analogia con la diminuzione dei globuli bianchi osservata nella leucemia, che sembrò senz'altro potersi attribuire a questa elettiva influenza deleteria dei raggi X sui globuli bianchi l'azione che essi spiegano sul sangue leucemico. Ed è alle ricerche di Heineke che si riferirono in seguito quasi tutti coloro che descrissero dei casi di leucemia trattati coi raggi Röntgen.

Ma se le cose appaiono tali, ove si guardi solo allo abbassamento della cifra dei leucociti; si mostrano in realtà alquanto diverse, se si tengono di mira, invece, quelle modificazioni qualitative in meglio di tutti i componenti del sangue (leucociti, globuli rossi ed emoglobina) che conseguono al trattamento radioterapico, che si trovano registrate in quasi tutti i casi descritti e sulle quali, anzi, molti osservatori hanno giustamente insistito (Bozzolo,

Guerra, Joachim e Kurpjuweit, Schiefer, Herz, Franke, Acuña ed altri ancora.

Se gli effetti della radioterapia nella leucemia si riducessero ad una pura e semplice distruzione di leucociti, sarebbe assai difficile spiegare non tanto il miglioramento dei globuli rossi e dell'emoglobina; ma, quel che è più, la comparsa di forme leucocitarie completamente evolute (polinucleari), al posto di altre meno evolute ed iniziali (mielociti).

Ma vi ha di meglio. Pare ormai assodato che non tutte le forme di leucemia beneficiano della radioterapia: sono le forme mielogene quelle che ritraggono maggiore vantaggio, mentre le forme linfatiche rimangono immutate, se non peggiorano. Ora, se nella leucemia succedesse proprio quello che si verificò negli esperimenti di Heineke, dovrebbero precisamente le forme di leucemia linfatica risentire in modo anche più favorevole l'azione dei raggi X; ed è proprio questo che non succede.

L'interpretazione quindi, secondo la quale l'azione terapeutica dei raggi Röntgen nella leucemia andrebbe ricercata in una distruzione di leucociti, non regge troppo alla critica, qualora la si consideri alla stregua di tutti i fattori ematologici della leucemia. Né mi sembra che maggior sussidio le possa venire dalle esperienze con la leucocitosi artificiale, in quanto che il fattore leucocitosi, non è l'unico, né il più importante nella leucemia; ma sono le modificazioni qualitative del sangue quelle che principalmente la caratterizzano.

In che modo queste sono influenzate dalla radioterapia lo abbiamo visto nel nostro caso; e quanto in esso abbiamo notato, corrisponde ad analoghe osservazioni altrui (Arneth, Acuña, ecc). La comparsa dei polinucleari neutrofilii al posto dei mielociti, la comparsa di forme di passaggio, la diminuzione dei normoblasti, la scomparsa di forme anisocitiche di globuli rossi, l'aumento dell'emoglobina riassumono queste modificazioni in meglio del sangue leucemico sottoposto alla radioterapia; e sono esse che hanno indotto l'Arneth ad avanzare l'idea che non un processo di distruzione del sangue, ma un risanamento della sanguificazione si verifica nella leucemia sotto il trattamento radioterapico.

Certo, questo modo di intendere l'azione dei raggi X

è, più che altro, una constatazione di fatti; ma esso tien conto di quanto realmente si osserva nella leucemia e non delle analogie sperimentati.

Quel che è difficile a stabilire è sempre il perchè di questi fatti: in quanto che occorrerebbero delle conoscenze, non dico dei fattori etiologici della leucemia, ma, per lo meno un pò più sicure, della rispettiva funzione degli organi ematopoietici. Perchè, ad es., a questa azione sembra indispensabile il concorso della milza? E perchè questo concorso si esplica principalmente in una forma di leucemia, in cui, secondo le idee più accreditate, la primitiva alterazione risiede non nella milza ma nella midolla ossea? Agiscono realmente i raggi Röntgen sul tessuto mieloide della milza leucemica, provenga esso per metastasi dalla midolla, o da trasformazione mieloide dell'organo, ovvero agiscono stimolando alcune particolari funzioni di essa, come la leucolitica (distruzione di mielociti) e la linfogenetica (comparsa di grandi mononucleari e forme di passaggio)? Come si vede, entriamo in piena fisiopatologia degli organi ematopoietici, dove non vi è una sola questione, si può dire, sulla quale si sia raggiunto un accordo completo.

In mancanza di più sicuri dati etiologici e patogenetici della leucemia, contentiamoci della constatazione dell'Arneth, cui ulteriori osservazioni sembrano dar ragione, e riteniamo che assai verosimilmente nella leucemia mielogenà, sotto l'azione dei raggi Röntgen è agevolata la trasformazione dei mielociti in polinucleari, degli eritroblasti in eritrociti: in una parola, si riordina il processo della sanguificazione, così profondamente turbato.

Per quel che riguarda la diminuzione dei leucociti poi, questa in parte è relativa od apparente, in parte è assoluta. È apparente sia per la trasformazione dei mielociti in polinucleari, sia per l'aumento del numero dei globuli rossi. È assoluta forse per l'aumentata azione leucolitica (specificamente mielocitolitica?) della milza, cui è possibile tenga dietro anche la elaborazione di specifiche citolisine (Capps e Smith, Hoffmann, Preiss, Curschmann e Gaupp), che mentre impediscono una eccessiva produzione di mielociti, permettono d'altra parte che anche gli elementi midollari della serie emoglobinica possano più regolarmente svilupparsi.

Intesa a questo modo l'azione dei raggi X, la radioterapia della leucemia è qualche cosa di più di un semplice rimedio sintomatico: è un rimedio razionale; ma non per questo, credo, si possa parlarne come di uno specifico.

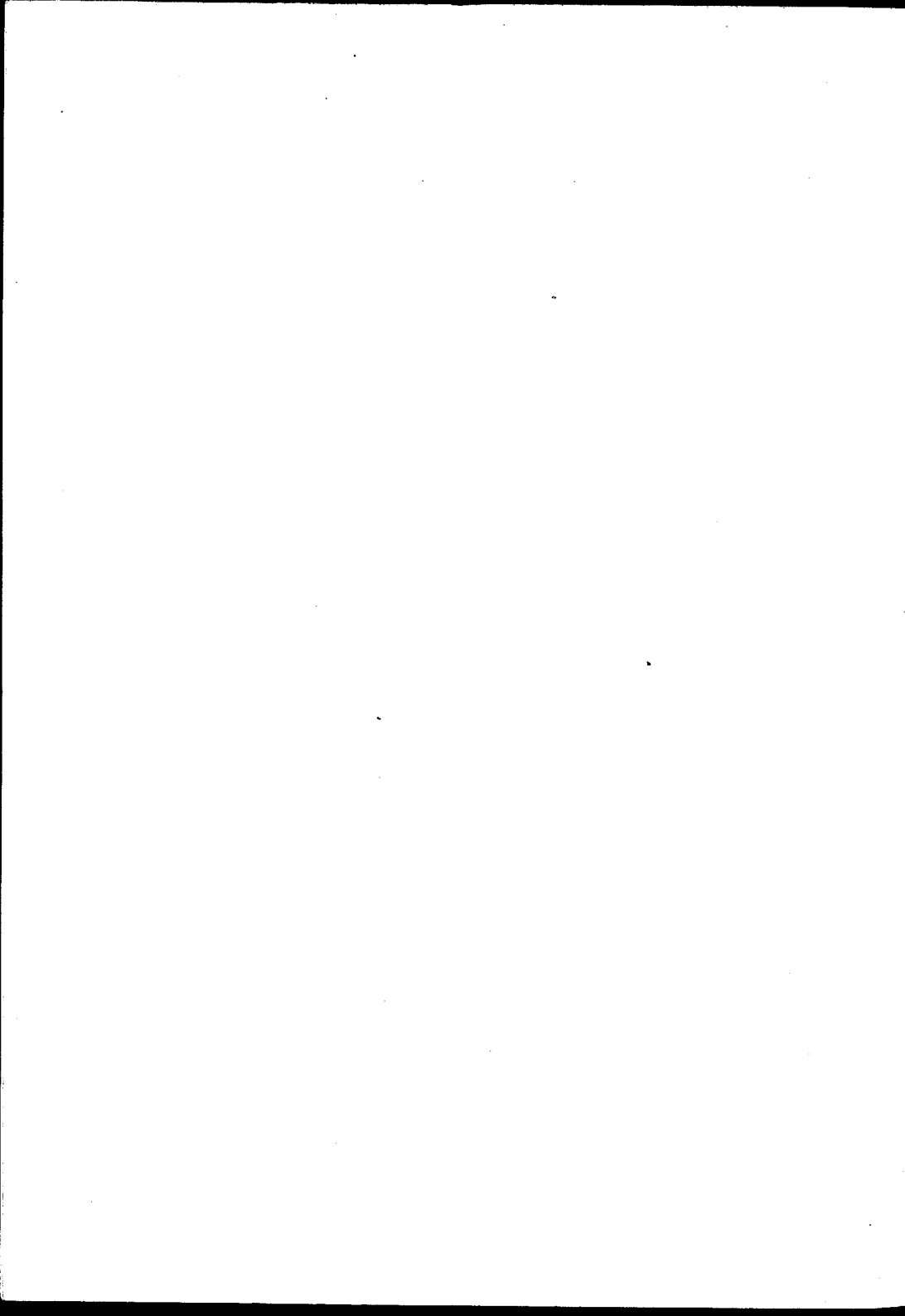
Se i primi entusiasmi potettero anche giustificare un simile apprezzamento, l'esame ulteriore più sereno dei casi raccolti e dei fatti osservati, non lo giustifica più. Anzi, vorrei aggiungere, un maggior discernimento nelle applicazioni ed una più opportuna scelta di casi suscettibili di esser trattati, non nuocerebbe: l'efficacia del rimedio apparirebbe meno contrastabile e forse i risultati sarebbero anche più sicuri.

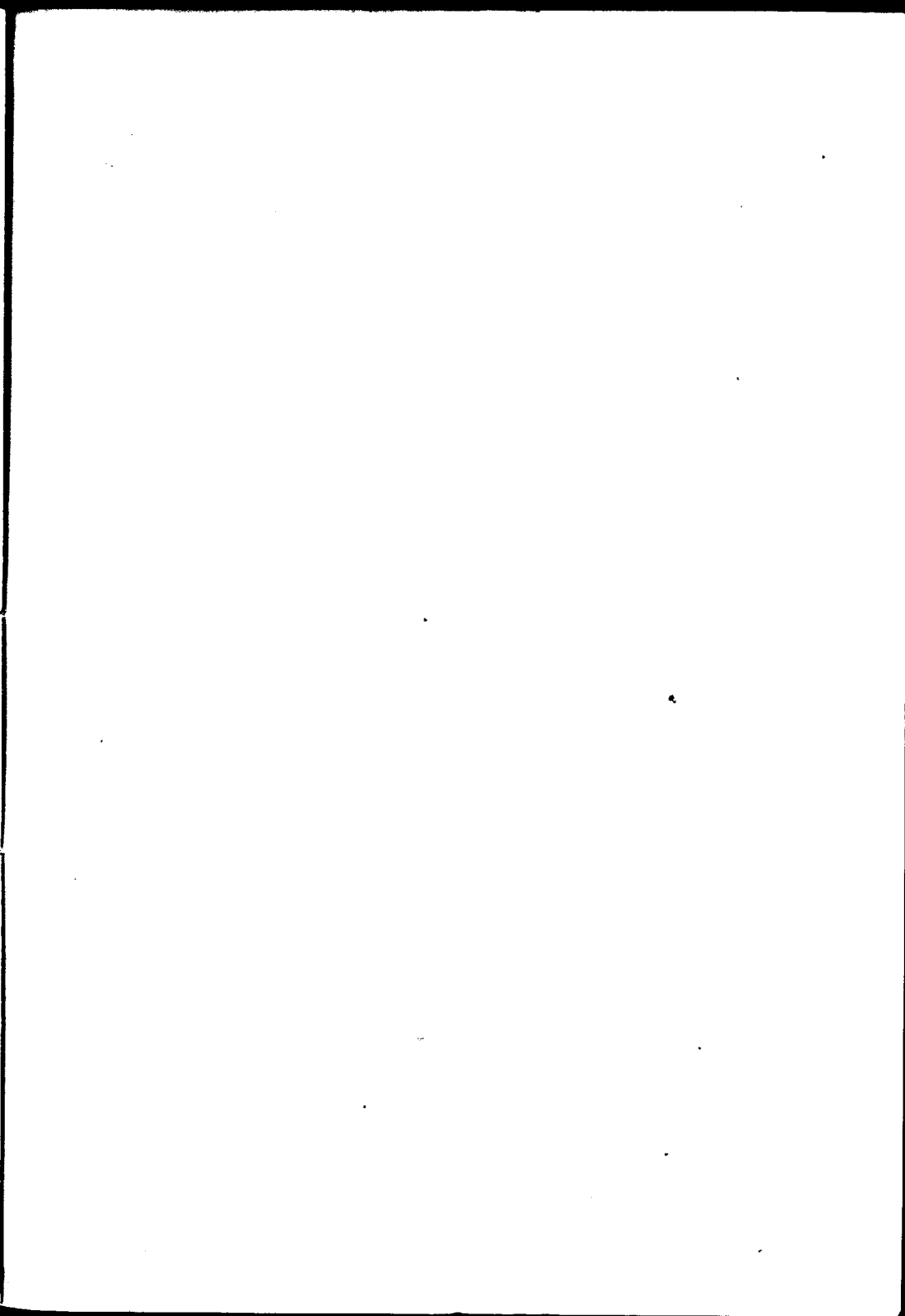
BIBLIOGRAFIA

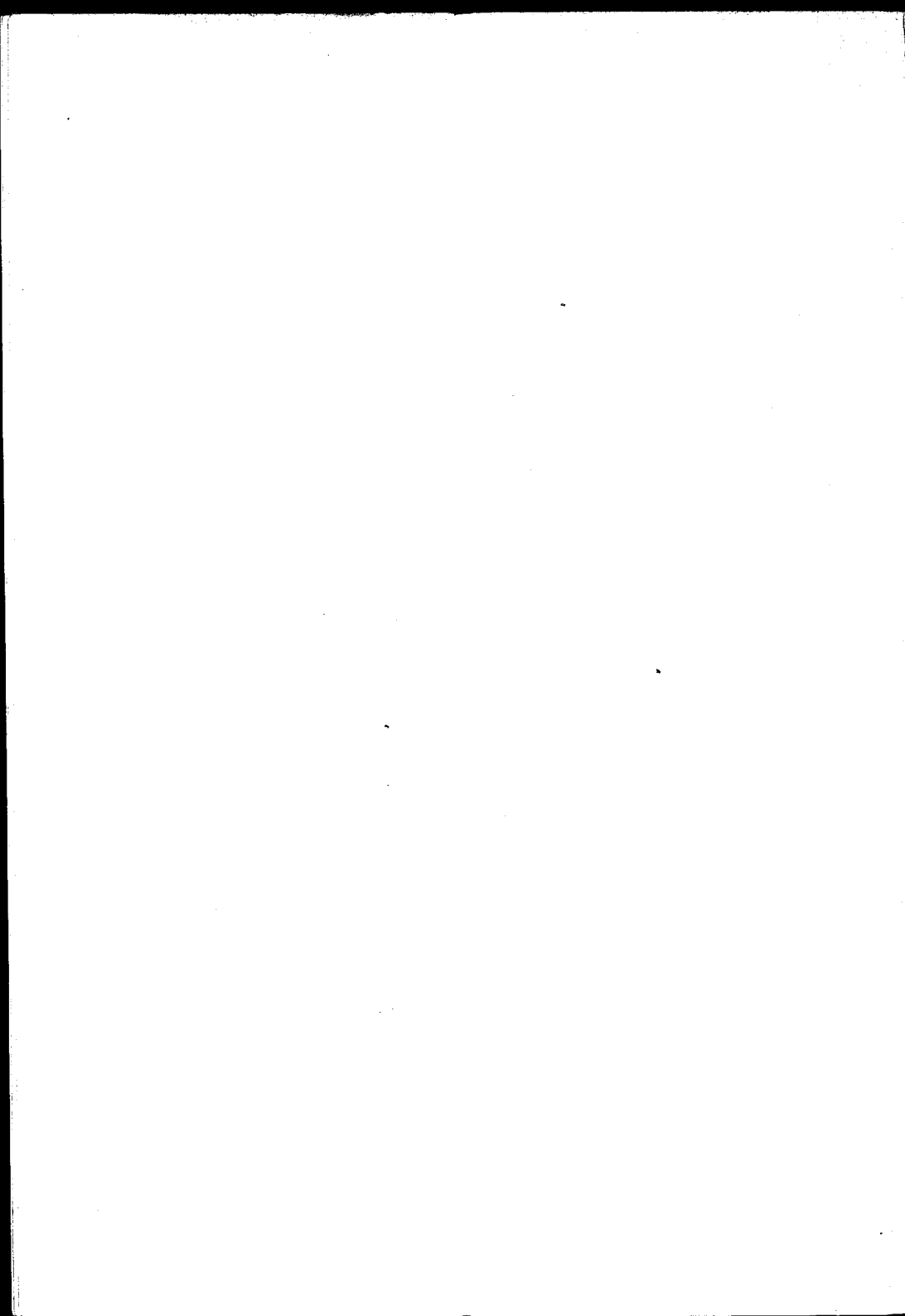
- Arneth. *Berliner klin. Wochen.* Num. 38, 1905. — Senn. *New-York Med. Journal*, agosto 1903. — Grawitz. *Münchener Mediz. Wochen.* Num. 48, 1904. — Heineke. *Münchener Mediz. Wochen.* Num. 18, 1904 e *Deutsche Zeits. f. Chirurgie*, Bd. LXXVIII, 1905. — Mosse und Milchner. *Münchener Mediz. Wochen.* Num. 45, 1904. — Aubertin et Beaujard. *Soc. de Biol.* 11 giugno 1904 e 4 febbraio 1905. — Helber und Linser. *Münchener Mediz. Wochen.* Num 15, 1905. — De Luca. *Archivio di Farmacol. Sper. e Scienze affini*, Numeri I, II, III, 1906. — Brigante-Colonna. *Il Policlinico M.*, Num. I, 1906. — Bozzolo. *Giornale della R. Acc. di Med. di Torino*, Numeri 7-8, 1904. — Guerra. *Gazzetta degli Ospedali*, Num. 94, 1904. — Joachim und Kurpjuweit. *Deutsche Mediz. Wochen.* Numero 49, 1904. — Schiefer. *Münchener Mediz. Wochen.* Num. 4, 1905. — Herz. *Wiener Klin. Wochen.* Num. 8, 1905. — Franke. *Wiener Klin. Wochen.* Num. 33, 1905. — Acuña. *Archives d'Électricité Médicale*, num. 167, 1905. — Capps and Smith. *Journal of the American medical Ass.* Num. 43, 1904. — Hoffmann, 22° Congresso tedesco di Med. interna in *Semaine Médicale*, Num. 16, 1905. — Preiss. *Zeits. f. klin. Mediz.* Bd. LVII, 1905. — Curschmann und Gaupp. *Münchener Mediz. Wochen.* Numero 50, 1905.

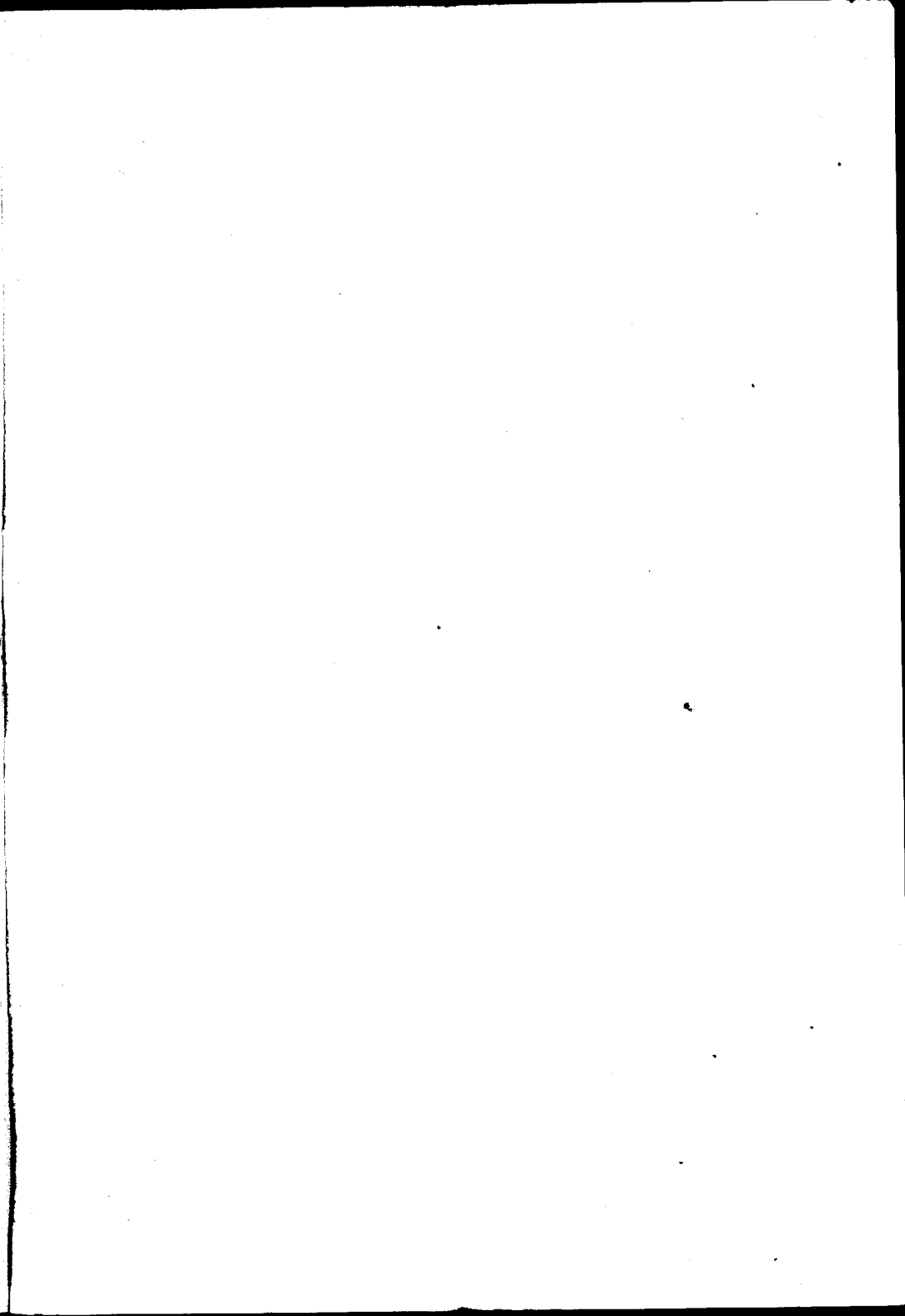
27772











LA RIFORMA MEDICA

PER L'ANNO 1906.

LA RIFORMA MEDICA è passata a Napoli per il trasferimento del direttore, Prof. G. RUMMO, alla III Clinica Medica di Napoli.

Indirizzare vaglia, abbonamenti, pubblicità, tutti i pagamenti in genere, corrispondenza, libri, unicamente all'Amministrazione della RIFORMA MEDICA — Napoli.

ABBONAMENTO ANNUO: In Italia L. 20,50. — Per l'Estero L. 35,50. — In Italia un semestre L. 11.

CON PREMIO: Per l'Italia L. 21,10. -- Per l'Estero L. 36,50.

PREMIO del 1906: Quadro fotografico dei professori di Fisiologia della R. Università d'Italia.

A) PRIMO ABBONAMENTO CUMULATIVO

RIFORMA MEDICA con premio e Trattato di Terapia speciale medico-chirurgica del Professori Penzoldt e Stintzing.

In abbonamento l'opera costò L. 143. Si concede per L. 32, franco di porto agli abbonati di un anno della RIFORMA MEDICA. L'abbonamento cumulativo (Riforma Medica e Trattato di Terapia) costa in tutto L. 53,10 con diritto al premio dopo il pagamento intero. L'intera somma si può pagare in rate mensili così distribuite: prima rata dicembre 1905 L. 13,10; le residuali lire 40 a rate mensili di L. 5, a cominciare dalla fine di gennaio 1906, pagabili presso l'Amministrazione della RIFORMA MEDICA, ove ogni abbonato elige il suo domicilio. Dopo il pagamento della prima rata si riceverà a rigore di posta il giornale dal 1° gennaio, e l'intera opera dei professori Penzoldt e Stintzing; il premio dopo il pagamento dell'ultima rata.

B) SECONDO ABBONAMENTO CUMULATIVO

Con l'abbonamento cumulativo della RIFORMA MEDICA e dell'opera di Terapia dei prof. Penzoldt e Stintzing si possono richiedere a prezzo di favore ed in abbonamento cumulativo i seguenti libri di proprietà della RIFORMA MEDICA, indispensabili per medici pratici:

L. FERRANNINI. Manuale di organo-terapia, batterio-terapia, siero-terapia, cito-terapia (ultima edizione) L. 4,50. Per coloro che non sono abbonati L. 6,50. — G. KLEMPERER. Compendio di diagnostica clinica (seconda ed ultima edizione) L. 4,50. Per coloro che non sono abbonati L. 6,50. — L. FERRANNINI. Manuale di Semiotica medica, fisica e funzionale (chimica, batteriologica ecc.), secondo i più recenti progressi della scienza (recentissima pubblicazione 1905), libro utilissimo per medici esercenti e studenti L. 4,50. Per coloro che non sono abbonati L. 6,50.

L'intero prezzo d'abbonamento cumulativo, RIFORMA MEDICA, Trattato di Terapia e manuali è di L. 66,60 pagabili in rate: Dicembre 1905 L. 16,60; il resto a L. 5 mensili, a cominciare dalla fine di gennaio 1906, pagabili presso l'Amministrazione della RIFORMA MEDICA, ove ogni abbonato elige il suo domicilio.

RECENTISSIMA PUBBLICAZIONE dal 1° Gennaio 1906:

La Riforma Sanitaria ed Universitaria

Periodico quindicinale

di Medicina pratica e di Interessi professionali.

Direttore on. G. RUMMO

PROFESSORE DI CLINICA MEDICA NELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI

Comitato direttivo: Dott. BADALONI, deputato al Parlamento. — Dott. DE GIAXA, prof. d'Igiene nella R. Università di Napoli. — Dott. MASINI, prof. di Laringologia nella R. Università di Genova, e deputato al Parlamento. — Dott. PIANESE, prof. inc. d'Istologia patologica nella R. Università di Napoli, e deputato al Parlamento. — Dott. RAMPOLDI, prof. par. di oculistica nella R. Università di Pavia, e deputato al Parlamento. — Dott. SANARELLI, prof. d'Igiene nella R. Università di Bologna, deputato al Parlamento. — Dott. UGHETTI, prof. di Patologia generale nella R. Università di Catania.

Per la Consulenza legale: Avv. CICALLELLI, deputato al Parlamento.

Redattore capo responsabile: Prof. LUIGI FERRANNINI.

Pubblica le proposte, le decisioni e gli atti
del Fascio medico parlamentare.

ABBONAMENTO ANNUO ANTICIPATO L. 3,50

Indirizzare vaglia: Amministrazione della RIFORMA MEDICA — Napoli.